

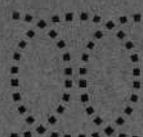
Dott. Prof. Eugenio Milani

Incaricato di Radiologia e Terapia Fisica nella R. U. di Perugia

La radioterapia del morbo di Basedow

(Relazione Ufficiale al XXXI Congresso di Medicina Interna)

Roma Ottobre 1925



ROMA
OFF. TIP. C. PIAGGESI
1925

9

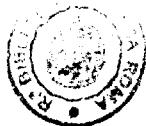
Dott. Prof. Eugenio Milani

Incaricato di Radiologia e Terapia Fisica nella R. U. dl Perugia

*La radioterapia del morbo
di Basedow*

(Relazione Ufficiale al XXXI Congresso di Medicina Interna)

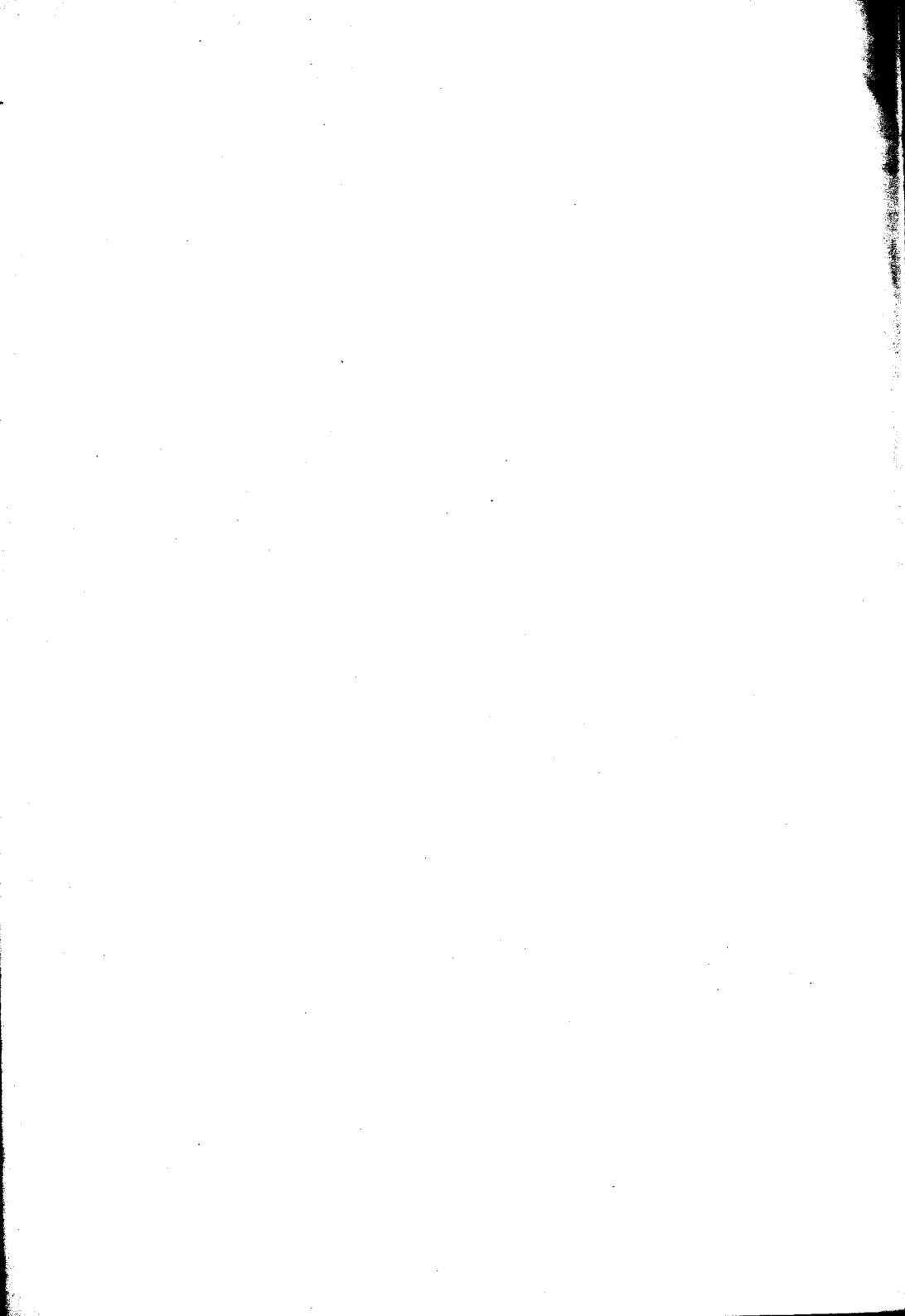
Roma Ottobre 1925



ROMA

OFF. TIP. C. PIAGGESI

1925



Debbo ringraziare innanzi tutto a nome della Società Italiana di Radiologia la Presidenza delle Società di Medicina Interna e di Chirurgia, per avere voluto che nello svolgimento della relazione comune alle due Società partecipasse ufficialmente — a tale scopo delegato — un membro della Società Italiana di Radiologia Medica.

L'opera fattiva del Presidente della Società Italiana di Radiologia, Prof. P. Tandoia, ha permesso così che la radiologia per la prima volta viene ad affiancarsi ufficialmente alla chirurgia e alla medicina generale e da tale intima collaborazione clinico — radiologia, tante volte desiderata, non può che scaturire il desiderio che la collaborazione iniziata divenga ancor più stretta nell'avvenire.

*
* *

Io cercherò per quel che riguarda la terapia del morbo di Flaiani di evitare per quanto è possibile tutte le questione tecniche; ma è fuori di dubbio che condizione prima della cura è quella che il medico possegga il controllo completo sul suo strumentario; la roentgentecnica è oggi, dopo un lungo periodo di tran-

sizione, non empirismo ma una scienza esatta, in cui i problemi biologici si fondono intimamente con i problemi di tecnica fisica.

Una *prima questione* d'ordine generale è quella lungamente ripetuta da molti medici, riaffermata recentemente da alcuni chirurghi quali Klieneberger e Liek, se la roentgenterapia non sia in fondo che *una psicoterapia*.

Sono state da parte radiologica portate in campo statistiche numerose sul miglioramento delle recidive postoperatorie, sul confronto fra i miglioramenti ottenuti con le sole cure igienico dietetiche e la cura radiologica; ma credo inutile insistere su queste statistiche, ridiscusse recentemente anche da Salzmann, giacchè esse appaiono sorpassate dato che oggi non possono essere disconosciute quelle modificazioni che i raggi X sono capaci di portare nell'intima profondità dei tessuti e sulla tiroide in specie e quando nel Basedow stesso si assiste a modificazioni interessanti, ad esempio del metabolismo basale, sotto la radioterapia.

Una *seconda* questione, d'interesse chirurgico, è anche essa per me sorpassata: la questione che, secondo le affermazioni di Eisel sberg, la radioterapia determini aderenze le quali possono rendere difficile un successivo intervento. Le statistiche di Dane — per citare una fra le più note nel campo radiologico — su 321 casi di gozzo semplice ed esoftalmico irradiati, negano assolutamente la possibilità di formazioni di aderenze sotto la radioterapia; alla quale probabilmente sono state attribuite quelle difficoltà operatorie per la speciale durezza del connettivo perighiandolare già notate dal Kocher prima dell'era radioterapica.

Una *terza* questione è quella del timore e della preoccupazione — diciamo così — di molti medici per le possibili lesioni cutanee provocate nel Basedow dalla radioterapia: timore e preoccupazione

che fanno sconsigliare ai malati la cura. Ma è una questione anche questa sorpassata dal tempo. La radioterapia sul Basedow non è alle sue prime armi; ha un'esperienza di quasi un quarto di secolo ed è nota infatti ai radioterapisti la speciale sensibilità della pelle dei Basedowiani (legata forse secondo Bertolotti alla iperidrosi acre) e non nascondo che solo una estrema prudenza è una estrema padronanza dello strumentario poteva un tempo fare evitare possibili lesioni. Ma da qualche anno coi progressi della radioterapia a breve lunghezza d'onda, con la filtrazione crescente, con la possibilità di un dosaggio perfetto, si è non solo fissata la dose cutanea; ma è stato possibile determinare che nel morbo di Basedow la diminuzione di resistenza della pelle è del 30 o/o rispetto alla dose eritema cutanea (HED). Esclusa la possibilità da parte di un radiologo provetto di lesioni cutanee, rimane solo il fatto che dal punto di vista estetico la radioterapia non rappresenta sempre un mezzo ideale perfetto: la persistenza di un certo grado di struma, una pigmentazione bruna qualche volta insistente, e in certi determinati casi la possibilità, a distanza di tempo, di numerose telangiectasie, possono essere rimproverati alla cura.

*
* *

Una quarta ed ultima questione infine – e mi permetto insistere su queste questioni preliminari perchè spesso diffuse nella pratica corrente – è quella dei pericoli della radioterapia. La radioterapia in sè non offre speciali pericoli; la mortalità si può dire nulla e scorrendo nella letteratura noi non possiamo trovare su migliaia di malati trattati che 5-6 casi di morte; ma gli incidenti in questione risalgono a moltissimi anni indietro quando non erano state fissate le indicazioni della cura, quando non era stato fissato il concetto di saggiare la reazione individuale e ventilato il pericolo

di reazioni non desiderabili per sostanza tiroidea cacciata in circolo, sotto le prime sedute specialmente, di radioterapia. Per le stesse ragioni di controindicazioni alla cura nella letteratura viene citato il caso di Cordua di passaggio del Basedow al mixedema: ma oggi per il radiologo è legge la prudenza se non l'astensione nelle forme in cui si associano segni di deficit e di iperfunzione; così come per il radiologo è legge lo studio di quei mutui rapporti che esistono fra le ghiandole a secrezione interna specialmente fra l'ovaio e la tiroide, per cui evitare che, dopo la irradiazione ovarica a tipo di castrazione, possa sorgere una classica sindrome Basedowiana.

* *

Lo spoglio delle statistiche radiologiche, i confronti tra i risultati ottenuti con la radioterapia e quelli ottenuti con le cure mediche o con l'intervento chirurgico sono senza dubbio interessanti, ma io credo che lo spoglio delle statistiche riesca utile non per mettere un metodo contro l'altro ma per lo scopo finale di fissare le indicazioni dei singoli metodi e nel caso che mi riguarda della roentgenterapia.

Perchè in realtà, e non per la sola mia esperienza, le statistiche *si equivalgono* quando andiamo a confrontare le cifre sia rispetto alla guarigione, o al miglioramento, sia rispetto alla persistenza della guarigione e alla capacità lavorativa, sia rispetto alle recidive sia rispetto agli insuccessi.

Le statistiche da noi più importanti – per tralasciare le minori e per citare le più recenti – sono quelle del Gavazzeni (65 casi – 1921) e del Bertolotti (51 casi; dal 1916 al 1923); e le più importanti all'estero sono quelle di Lars-Edling (30 casi – 1923); di Fi-

scher (490 casi - 1923); di Holmes e Merril (116 casi - 1924); di Sielmann (328 casi - 1923).

Considerando in blocco questi 1080 casi le guarigioni oscillano da 38 % (Gavazzeni) al 35 % (Bertolotti); al 30 % (Lars-Edling); al 30 % circa (Holmes e Merril); al 50 % (Sielmann). E se nelle statistiche di Gavazzeni e Bertolotti si tiene conto delle sole forme genuine le cifre raggiungono quelle di Sielmann (50 % Gavazzeni - 47 % circa - (Bertolotti).

Per quel che riguarda i miglioramenti questi oscillano dal 38 % (Gavazzeni) al 45 % (Bertolotti); al 43 % (Lars-Edling); al 58 % (Holmes); al 44 % (Sielmann).

Gli insuccessi si aggirano sul 16 % (Gavazzeni - compresi i risultati scarsi); sul 20 % (Bertolotti; Lars-Edling); sul 5 % (Sielmann).

Le recidive appaiono rare (Gavazzeni - dopo 1-2 anni); oscillano sul 7 % secondo Lars-Edling.

Bisogna tuttavia intendersi sulla parola guarigione che se figura nelle statistiche di Gavazzeni, Bertolotti, Sielmann non figura che sotto la parola "molto migliorati," nelle statistiche di Lars-Edling e Holmes e Merril.

In realtà se dovessimo tenere conto della scomparsa di *tutti i sintomi* non si può negare che un certo grado di esofalmo e i concomitanti sintomi di Gräfe, Moebius, e Stelwag spesso persistono sia pure attenuati e che specialmente, anche a mia esperienza, la riduzione dello struma è lentissima ed eccezionalmente completa.

Ma anche sotto le più svariate terapie, la chirurgia compresa, la guarigione è relativa in questo senso e sul concetto stesso di guarigione manca l'accordo.

Tuttavia ciò è ben diverso di quando parliamo di migliora-

mento con cui intendiamo una semplice attenuazione della sindrome, che può raggravarsi e che tuttavia può successivamente migliorare sotto la cura.

In sede di discussione alla mia relazione sulla roentgenterapia delle ghiandole a secrezione interna, svolta al recente Congresso di Trieste, il Perussia poteva infatti affermare: "la roentgenterapia del Morbo di Basedow è più specialmente una terapia sintomatica che non una terapia che valga a guarire completamente il malato almeno nella grande maggioranza dei casi conclamati. I malati che sembrano guariti sono in realtà degli ipertiroidei almeno allo stato latente: tuttavia non solo dobbiamo curare i basedowiani ma persistere nella cura giacchè e li possiamo strappare al periodo di deperimento e li possiamo riportare a uno stato di equilibrio, ma possiamo sempre inoltre riprendere la cura in casi di squilibri nuovi."

* * *

Dallo spoglio delle statistiche risulta chiaramente quali sono i casi di morbo di Flaiani che più risentono della roentgenterapia.

Il chirurgo vuole per sè affidati i casi che vanno assumendo o hanno carattere di gravità o quelli che facilmente recidivano dopo aver tentato altre cure specie se la condizione sociale non permette l'attesa; i casi più gravi dopo un certo periodo di cura medica mentre i casi di codesta gravità e le forme imprecise possono essere lasciate alla cura medica. La radioterapia può trovare nettamente il suo posto.

Le forme che certamente si giovano della radioterapia e per cui è *netta l'indicazione* sono le forme genuine e recenti: nei casi

acuti Farcy ha ottenuto l'80 % di successi; analoghi risultati si ottengono nelle forme infantili. Anche il radiologo reclama la precocità dell'intervento senza attendere mesi e mesi il risultato di altre cure. I risultati sono spesso mediocri o temporanei nelle forme non genuine. Tuttavia le guarigioni e specialmente i miglioramenti hanno anche qui una buona percentuale.

Con prudenza e riserbo vanno trattate le forme con sintomi tossici e specialmente con disturbi cardiaci, in quanto va specialmente saggia la reazione individuale per timore di reazioni non desiderabili per sostanza tiroidea cacciata in circolo sotto la radioterapia. Non vanno trattate le forme con compressione tracheale o le forme di strumi irregolari di antica data.

Tuttavia emerge anche un altro fatto dalle statistiche ed è che se gli insuccessi sono frequenti nelle forme non genuine non mancano anche nelle forme genuine (10 % nelle statistiche di Ber- tolotti). Se ciò si comprende facilmente nelle forme non genuine data l'interpretazione che si dà di queste forme, resta difficile la spiegazione nelle forme genuine. Nessuna delle tante cause portate a sostegno può accertarsi per sè come assoluta; non la diversità delle condizioni sociali; non la gravità del caso; non la tecnica diversa (le cifre degli insuccessi non migliorano col miglioramento della dose somministrata e col miglioramento della tecnica); non la durata della malattia; non le alterazioni del cuore; non la partecipazione di altre ghiandole endocrine - (la radioterapia tiroidea-ti- mica e la radioterapia combinata su altre ghiandole endocrine non modifica la cifra degli insuccessi). Bergoniè e Spèder semplicistica- mente parlano di una sensibilità e di capriccioso comportamento del tessuto Basedowiano; ma a mio parere se la durata della malattia

e il ritardo con cui il malato viene alla cura possono influire in quanto possono sovrapporsi alterazioni e del simatico cervicale o di altre ghiandole endocrine, alterazioni cardiache, renali, nervose etc. va tenuto invece conto di un fatto fin'ora trascurato dai radiologi, quale è quello della etiologia: ai risultati nulli della radioterapia può seguire, se l'origine è luetica, un miglioramento brillante con la semplice cura antiluetica.

* *

I *sintomi* del Basedow che sotto la radioterapia si modificano e per ordine di tempo e per relativa rapidità sono non i sintomi della triade classica ma i sintomi nervosi (quali l'agitazione, l'insonnia, l'irritabilità, la astenia, la cefalea etc.), i sintomi vasomotori e secretori (quali i rossori, il dermograismo, l'iperidrosi, le diarree etc.) e i sintomi a carico del ricambio e del sangue; si può assistere perciò al ritorno delle mestruazioni mentre le condizioni generali riforiscono e il peso del corpo va progressivamente aumentando.

Dei sintomi cardinali invece del morbo di Basedow è il tremito quello quasi sempre che contemporaneamente ai segni precedenti migliora e si va attenuando e si fa meno molesto; ma anche la tachicardia per quanto in genere più lentamente è fra i sintomi che progressivamente migliorano talvolta dopo qualche settimana. Lo struma e l'esoftalmo sono i segni più ribelli; anzi lo struma più dell'esoftalmo (considerato da altri come il più ribelle: Bertolotti); eccezionalmente il collo ritorna in condizioni normali.

* *

Un certo lasso di *tempo*, che il medico pratico deve conoscere è necessario per ottenere queste modificazioni sotto la radioterapia:

la radioterapia distrugge ma non è il ferro chirurgico che asporta. Ma ho accennato come già dopo due-tre settimane possono avversi modificazioni anche nella tachicardia (a parte modificazioni transitorie rapide) e nelle condizioni generali e nel peso. Noi pratichiamo in genere 3-4 campi di irradiazione in 3-4 giorni o meglio a giorni alterni con pause di 20 giorni e con 2-6 almeno riprese; v'è chi almeno, all'inizio, diminuisce a una settimana (Gavazzeni) la durata delle pause: v'è chi preferisce far sedute non a giorni alterni ma ebdomadarie e allungare a due-tre mesi la prima pausa (Salzmann); ma nell'un caso e nell'altro i primi segni di miglioramento si possono avvertire dopo la terza - quarta irradiazione. Un trattamento completo oscilla quindi dai due-tre mesi a otto-dieci mesi almeno.

**

E' chiaro che la *regione sede* della irradiazione è il collo che in genere viene diviso in tre campi, un mediano e due laterali: a questi tre può aggiungersi (o sommarsi col mediano) anche un quarto campo in corrispondenza del timo. La tecnica combinata tiroidea-timica è stata introdotta dopo la tecnica di Nordentoft e Biume della irradiazione isolata del timo per analogia con la timectomia praticata dai chirurghi: la statistica dei predetti AA; è ricca di 100 casi con irradiazione massiva del timo; ma l'efficacia della terapia combinata è discussa o dubbia almeno per la maggioranza dei radiologi, salvo forse casi eccezionali che rientrano nelle forme descritte di Basedow timogeno (ipertrofia timica, ghiandolare, splenomegalia, linfocitosi etc.).

Ma oggi sono allo studio (dati i rapporti fra le varie ghiandole

endocrine) anche altre radioterapie combinate: tiroidea-surrenale: tiroidea-pancreatica; tiroidea-ipofisaria; tiroidea-ovarica. Ma di questo per mia e altrui esperienza vanno prese in considerazione pratica finora la terapia combinata pancreatica o ovarica e specialmente l'ovarica; e le belle ricerche di Balli e Fornero han dimostrato i rapporti tra tiroide e ovaio e le modificazioni del tessuto tiroideo per irradiazione della ghiandola miometrale.

La röntgenterapia appare così non una cura "locale", ma quando irradiamo la sola tiroide noi portiamo modificazioni anche a distanza e possiamo agire sugli anelli della catena patogenetica del morbo di Basedow.

Secondo la nostra esperienza occorre agire sul pancreas (per cui è netto l'antagonismo funzionale, e sull'ovaio con irradiazioni a tipo di eccitamento (Nemenow: sull'ovaio) o per lo meno sull'ovaio con dosi maggiori ma tali da determinare una castrazione temporanea e non definitiva.

**

La tecnica della *radioterapia* sulla tiroide nel Basedow viene infatti qualificata come *moderatrice*. Ma oggi accanto alla radioterapia moderatrice noi radiologi parliamo anche di una terapia di eccitamento a tenue dose non perchè io ritenga che i raggi X possano avere un'azione diversa nel senso di Arndt-Schultz che le piccole dosi siano eccitanti, le medie paralizzanti e le grandi distruggenti; ma nel senso più ampio clinico in quanto sotto le piccole dosi le modificazioni che avvengono nel protoplasma cellulare (e forse in 1 tempo solo di ricambio) sono rapidamente riparabili e per l'equilibrio dei processi antagonisti sono i processi anabolici che

tendono in primo tempo a prendere il sopravvento. Le piccole dosi somministrate sulla tiroide normale e sulla tiroide Basedowiana (e specialmente in questa) danno fenomeni che noi dobbiamo interpretare dal punto di vista clinico come fenomeni di ipersecrezione ghiandolare; lo dimostrano le ricerche di Broesamben e Fogelberg ma specialmente quelle più recenti e complete del Maselli eseguite nella Clinica Medica di Roma, il quale costantemente dopo l'irradiazione otteneva iperglicemia nelle prime due ore, con aumento delle pulsazioni, della pressione sanguigna, con aumento della reazione alla adrenalina, con modificazioni del sangue e con diminuzione della tolleranza per gli idrati. Se l'esame istologico delle tiroidi estirpate dopo 1-2 ore dalla irradiazione non ha dimostrato al Maselli alterazioni cellulari né alterazioni nella disposizione dei granuli fucsinofili e lipoidei, in altro campo recentemente il Guardabassi della Clinica Medica di Perugia poteva dare la dimostrazione, irradiando a piccole dosi il pancreas di coniglio messo allo scoperto, una fase di secrezione attiva della ghiandola dopo l'irradiazione in quanto, studiando il comportamento dei granuli di zimogeno, si assiste nelle prime due ore a una espulsione rapida dei granuli stessi di zimogeno che si portano verso il lume canalicolare.

Sotto le grandi dosi esistono invece alterazioni dei granuli e delle cellule più o meno riparabili.

Si comprende a priori come la radioterapia di eccitamento non possa applicarsi al Basedow: essa tuttavia potrebbe essere un mezzo prezioso di indagine in quelle ricerche di sondaggio potenziale degli organi endocrini iniziate dal Landolfi e studiate più ampiamente e recentemente dal Franco.

Per la radioterapia moderatrice vanno escluse non solo a no-

stro parere, ma a parere dei maggiori radiologi italiani; tutte quelle tecniche, sostenute specialmente in Germania, delle dosi piene, massive (Volldesise), nonchè le così dette Thyreoidaldosis, e le Basedow - dosis di Seitz e Wintz (50 HED). Le dosi piene e massive possono portare a conseguenze non indifferenti e in coloro che presentano specialmente fenomeni cardiaci possono dare fenomeni gravi per quantità enorme di sostanza tiroidea (o prodotti di disfacimento cellulare in rapporto alla teoria dell'autolisi del Pende?) cacciata in circolo anche come recentemente ha potuto osservare Franco in un caso di Basedow nel quale tutti i fenomeni si riacutizzavano ad ogni nuova irradiazione.

Le Basedowdosis pretendono di racchiudere in una formula matematica fissa la varietà della sindrome: siamo ritornati un poco invece alle antiche tecniche: preferire filtrazioni medie (3 5 mm); scintilla equivalente 28 - 35: 3 4 6- H per campo saggianto la reazione individuale.

Le modificazioni che si verificano nella tiroide Basedowiana dopo la radioterapia (o dopo la radiumterapia che è metodo piuttosto recente e praticato sia per via cutanea sia specialmente in America per infissione di aghi) sono state studiate in quei casi in cui in secondo tempo si è preceduto alla tiroidectomia. Il parenchima tiroideo è in realtà molto meno sensibile che il tessuto timico e il tessuto ovarico e le ricerche praticate da Krause e Miegler, Pfeiffer e Rave hanno dimostrato modificazioni scarse del parenchima anche dopo irradiazioni intensive. Ma queste ricerche non sono molto recenti e quelle di Pfeiffer risalgono al 1906: quelle praticate in questi ultimi tempi dimostrano sotto la radioterapia proliferazione del tessuto connettivo che strozza gli isolotti cellulari e di-

minuzione netta del parenchima. Baumeister e Glocker partendo da quelle ricerche sulla liberazione di iodio da soluzioni iodoformiche - cloroformiche pensavano che il meccanismo di azione dei raggi più che sulla trasformazione o scomparsa del tessuto tiroideo, potesse consistere nella scomposizione della complessa ma labile molecola della iodotiroglobulina con trasformazione dello iodio liberato in prodotti non tossici: la reazione dello iodio nelle urine è tuttavia negativa dopo l'irradiazione.

**

Un criterio ottimo circa *l'andamento* della cura è il seguire le modificazioni del metabolismo basale; non privo di interesse è seguire le modificazioni del sangue e secondo Tarnauceanu di *importanza prognostica* potrebbe essere lo studio delle modificazioni della reazione di Goetsch sotto la radioterapia.

Le modificazioni del sangue possono essere in realtà un buon criterio circa l'andamento della cura; la linfo e la monocitosi si modificano parallelamente al miglioramento dei sintomi stessi e l'assenza o la scarsità delle modificazioni qualitative specie dei monocellulari (nel senso di un ritorno verso la norma) possono essere un buon indice della resistenza o meno della forma alla radioterapia. Le modificazioni invece della reazione di Goetsch sotto la cura non credo possono essere prese come base per l'andamento della cura stessa: il valore della reazione di G. è del resto discussa e sembra di minor valore della iperglicemia provocata e delle variazioni del metabolismo basale. Secondo Tarnauceanu se la reazione di G. è positiva la cura andrebbe continuata fino alla scom-

parsa della reazione stessa, ripetendo l'iniezione dopo due mesi; se in questo caso è positiva essa prelude alla recidiva. Oltrechè prevenire la recidiva la prova di Goetsch costituirebbe una prova biologica su cui il radiologo potrebbe basarsi non solo per la cura ma anche per scegliere i casi; quelli infatti con reazione inizialmente negativa non sarebbero suscettibili di miglioramento.

Il criterio delle variazioni del metabolismo basale appare invece senz'altro accettabile e le variazioni del metabolismo appaiono come una delle modificazioni più importanti sotto la radioterapia e possono rappresentare un buon criterio sulla ripresa o non dei cicli di irradiazione specie nei casi in cui l'esoftalmo e lo struma siano poco modificati.

Col miglioramento clinico vanno pari passi le modificazioni del metabolismo basale e sono specialmente AA americani (Means-Aub-Holmes etc) e più recentemente francesi (Sézary-Beaulieu-Derherm etc) che hanno dimostrata l'importanza di queste variazioni sotto la radioterapia.

A me sembra dunque che la conoscenza delle modificazioni che possono ottersi mediante la roentgenterapia nel morbo di Basedow possa portare a una maggiore diffusione del metodo, il quale va senz'altro esperimentato là dove esiste una indicazione netta alla cura tenendo conto dei criteri generali nei riguardi delle condizioni del malato. La roentgenterapia ha il diritto di entrare come metodo di cura nel campo della medicina interna e fra i sussidi terapeutici del morbo di Flajani-Basedow.



46286



