

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADOVA

PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO

MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI E G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI E E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE

E. BERNABEO

ANNO QUINTO

1939



Sul contenuto iodico della tiroide
nella malattia di Flaiani-Basedow.

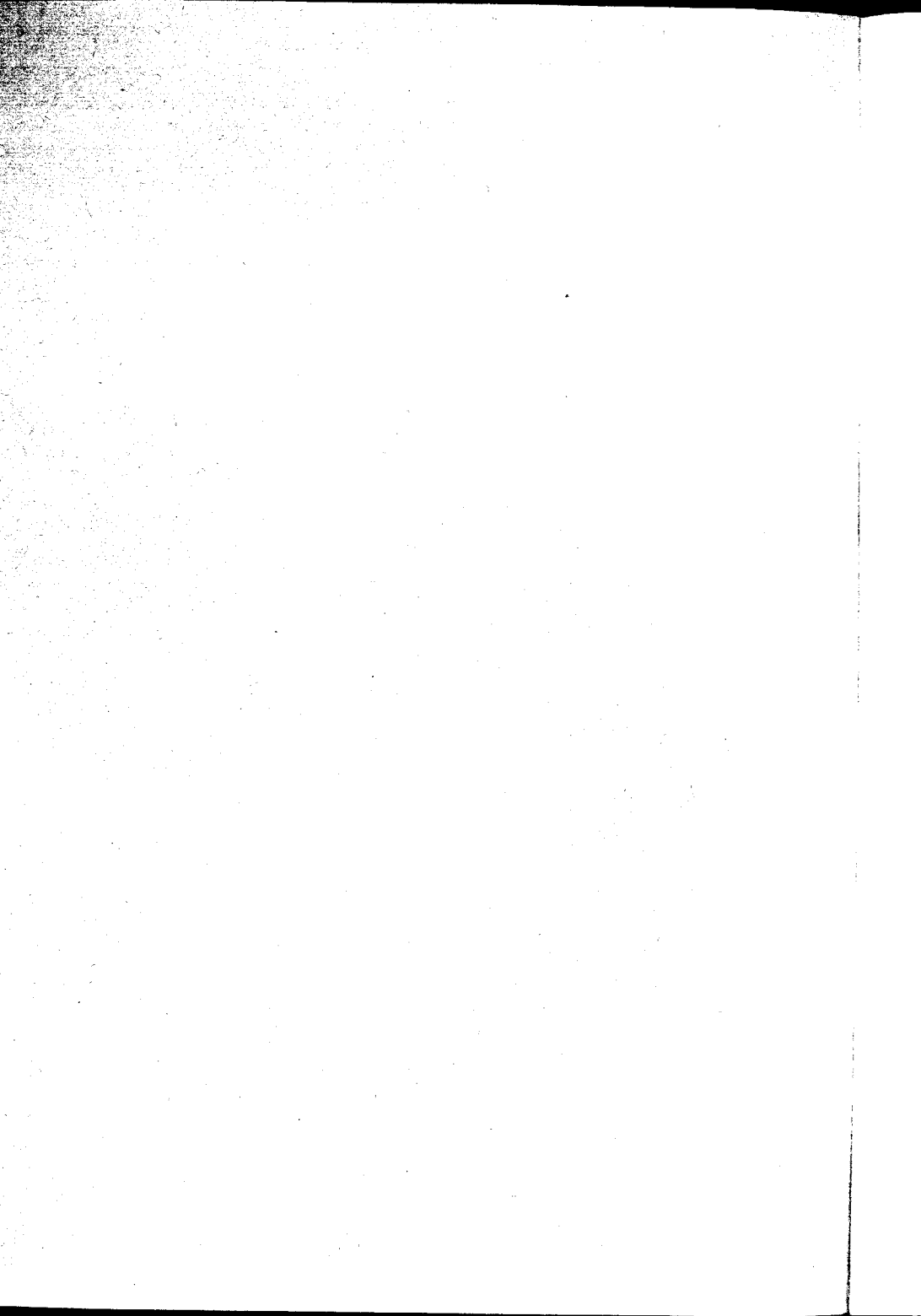
DOTT. G. GUERRERI D'ANTONA

ASSISTENTE E DOCENTE

DOTT. G. SUZZI

ASSISTENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA





Sul contenuto iodico della tiroide nella malattia di Flaiani-Basedow.

DOTT. G. GUERRERI D'ANTONA

ASSISTENTE E DOCENTE

DOTT. G. SUZZI

ASSISTENTE

Il fatto che domina lo studio dei costituenti chimici della tiroide, è senza dubbio la presenza di sostanze iodate, in quantità infinitamente superiore a quella che si riscontra negli altri tessuti dell'organismo (RIETMANN).

Questa affermazione, può oggi considerarsi il punto di partenza di numerosi studi biochimici sulla ghiandola.

Benchè variabile con la posizione geografica, il sesso, l'età, l'iodo è componente costante della ghiandola; l'assunzione di iodo ne influenza certamente il contenuto percentuale, mentre la emitiroidectomia eleva il contenuto in iodo del sangue e della tiroide rimasta. Per queste ragioni, molti AA. considerano oggi la tiroide un organo di deposito per l'iodo, come è il fegato per il glicogeno.

È con gli studi del KENDALL però, che la identificazione dei costituenti chimici della tiroide, entra nella sua fase decisiva. Questo Autore isolò infatti una sostanza (A) acido-insolubile, assai ricca in iodo (65 % circa), la tirossina. Sostanza estremamente attiva questa, cui sarebbero devolute tutte o gran parte delle proprietà della tiroide. La attività particolare di questa sostanza, attività che si troverebbe ancora assai manifesta finanche nella tirossina ottenuta per sintesi, sarebbe dovuta a fenomeni di carbossilazione cui andrebbe incontro nell'organismo.

La tirossina, contenuta in quantità di pochi milligrammi nella tiroide, passerebbe così lentamente in circolo: la sua funzione principale sarebbe infatti, l'attivazione dei processi biologici. Somministrata a dosi maggiori, eleverebbe la temperatura e determinerebbe tachicardia, facile irritabilità, tremori e dimagrimento, per aumento della eliminazione azotata.

Se l'iodo è componente costante della tirossina, certo è che l'azione di quel metalloide, è assai più passeggera di quella di quest'ultima sostanza: risulta quindi dai numerosi studi sulle sue proprietà biologiche, che la tirossina è la vera sostanza attiva della tiroide.

La sostanza (B) acido-solubile di KENDALL, conterrebbe iodo in quantità minore della tirossina; biologicamente, sarebbe attiva su alcuni stati mixedematosi, ma la sua somministrazione sia pure protratta e generosa, non darebbe mai luogo a fenomeni di ipertiroidismo.

Normalmente, i due componenti iodati della tiroide sarebbero in equilibrio; l'ipertiroidismo, darebbe invece luogo alla perturbazione di quest'equilibrio, in quanto non si troverebbe nella tiroide della sostanza A acido-insolubile (la quale sarebbe invece continuamente versata in circolo), e tutto l'iodio della tiroide, si troverebbe sotto forma di sostanza B acido-solubile. Le proprietà biologiche della tiros-

sina, proprietà alle quali più sopra abbiamo accennato, rendono verosimile il pensiero che nell'ipertiroidismo, pur trovandoci dinanzi ad un aumento della secrezione della tiroide, tutta o gran parte della tirossina secreta, passerebbe in circolo e sarebbe così causa diretta dei fenomeni di ipertiroidismo.

La tirossina però non possiede tutte le proprietà dell'estratto totale di tiroide: la supposizione quindi della esistenza di altre sostanze attive, diviene legittima. D'altra parte la presenza di iodio nella tiroide, non parrebbe indispensabile alla sua attività biologica; la sostituzione infatti del radicale iodato con uno bromato o clorato, se pure diminuisce l'attività della tirossina, non l'annulla completamente.

I fatti che fin qui abbiamo voluto ricapitolare, se pure dimostrano la costante presenza dell'iodio nei composti albuminoidi della tiroide, fanno supporre però che altre sostanze all'infuori dei composti iodati, debbano normalmente avere grande importanza per la costituzione chimica della ghiandola e per la sua attività biologica.

Nel campo della patologia, molte ricerche sono state eseguite anche di recente sul contenuto iodico della tiroide nella malattia di Flaiani-Basedow e nelle diverse varietà di gozzo.

Così ABELIN e FINKELSTEIN che hanno studiato il comportamento delle varie frazioni di iodio nei gozzi umani, hanno visto che l'iodio anorganico, è circa il 19 % dell'iodio totale, mentre nelle tiroidi normali, sarebbe solo il 6-7 %. Questi AA. sono portati a concludere che nei gozzi, l'iodio anorganico non passa in quantità sufficiente nella forma organica, efficiente; il contrario avverrebbe nella malattia di Flaiani-Basedow. L'iodio totale sarebbe chiaramente diminuito nei gozzi, in confronto alle tiroidi normali. Secondo gli AA. più sopra citati, la frazione di iodio inorganico

così alta, il contenuto in tirossina relativamente diminuito, l'iodio totale anch'esso diminuito nel tessuto secco, parlano per la scarsa attività biologica del gozzo.

HANSFELD, SCHEFFER e TYUKODY, hanno ricercato se l'aumentata attività tiroidea, non si accompagnasse ad una modificazione del contenuto iodico della ghiandola. Così nei cani che precedentemente avevano subito la emitiroidectomia, hanno constatato un aumento dell'iodio nella porzione ghiandolare residua. La funzione tiroidea che è esaltata dalla somministrazione di ioduro di K, è diminuita invece dalla somministrazione di tirossina: per cui gli AA. concludono che il livello iodico non dipende dalla quantità di iodio somministrato, quanto dal momento funzionale della ghiandola.

Voss pensa che la tiroide senza iodio è biologicamente inattiva, ma che il tasso iodico è incostante nella ghiandola normale, come in quella patologica. Secondo le ricerche di VEIL e STURM, nei portatori di gozzi semplici l'iodio è diminuito nel 70 % circa dei casi; aumentato è invece nelle ipertireosi e nel Flaiani-Basedow. Il diverso comportamento ora accennato, sarebbe anzi un elemento diagnostico di certo valore. La sostanza attiva della tiroide, che secondo il VOSS è la iodotireoglobulina di Ostwald, mostrerebbe differenze notevoli, a seconda del tessuto dal quale viene estratta. Così quella estratta da tiroidi normali o da gozzi semplici, è capace di fare scomparire rapidamente i fenomeni generati dalla somministrazione della stessa sostanza estratta da tiroidi di malati di Flaiani-Basedow. Ciò sta secondo l'AA., per una differenza di costituzione nei due tipi di sostanza attiva. Anche le ricerche eseguite con lo spettrografo di Zeiss, hanno dimostrato che la iodotireoglobulina delle tiroidi normali o dei gozzi semplici, ha sensibili differenze con quella estratta da tiroidi con lesioni di Flaiani-Basedow.

Dai risultati di queste ricerche l'A. si sente autorizzato a concludere che nella malattia di Flaiani-Basedow, si tratterebbe di una distireosi oltre che di una ipertireosi, con aumento della secrezione.

Secondo lo SCHRAMM infine, il contenuto iodico della tiroide affetta da gozzo, è più alto del normale.

Abbiamo voluto citare solo alcuni degli AA. che più recentemente si sono interessati dell'argomento, per mostrare com'esso sia ancora degno di attenzione e perciò di studi ulteriori. La letteratura che è di certo numerosa in proposito, è spesso frammentaria ed assai spesso contraddittoria. È per questo, che ricerche sistematiche miranti a studiare il comportamento dello iodio nella tiroide di individui affetti da Flaiani-Basedow, ci sono sembrate giustificate e di notevole interesse; l'orientamento biochimico e fisiopatologico nello studio moderno di certe sindromi poi, le giustificava perfettamente. Se per alcuni AA. la presenza dello iodio non è di fondamentale importanza nella fisiopatologia della tiroide, è però certo che l'uso dello iodio a scopo profilattico e terapeutico nella malattia di Flaiani-Basedow e la distinzione di forme iodo-sensibili da forme iodo-resistenti, ha ancora mostrato l'interesse dell'argomento e la sua attualità.

Ci siamo serviti per le ricerche in parola, dei malati di Flaiani-Basedow, operati dal nostro Maestro prof. PAOLUCCI nella Clinica Chirurgica di Bologna, durante l'anno 1937-938; l'intervento in due tempi che abitualmente si pratica nella nostra Clinica per la cura chirurgica della malattia di Flaiani-Basedow, si prestava in modo particolare, a tal genere di ricerche. Il doppio dosaggio infatti offriva facilmente la possibilità di controllo dei valori ottenuti in un primo tempo, oltre che rendeva possibile lo studio del contenuto iodico in due momenti fisiopatologici diffe-

renti, della tiroide di individui affetti da gozzo esoftalmico. I dati che così potevamo ottenere, ci sembravano assai interessanti come integramento degli altri dati clinici ed istologici, che metodicamente venivano studiati negli stessi malati.

Abbiamo deciso di dosare all'inizio, solo l'iodio totale della tiroide: in seguito e solo se il primo studio ce ne avesse mostrato l'interesse, avremmo studiato in altri malati le varie frazioni di iodio. Queste ricerche, così come quelle cliniche ed istologiche, continuano tuttora e i dati che seguono, non sono che un anticipo di quelli che presto daremo, in modo più completo.

I dosaggi chimici sono stati eseguiti nel laboratorio di Chimica Farmaceutica, per l'ospitalità del direttore prof. CHARRIER: a Lui restiamo grati dei consigli e della guida preziosa.

La tecnica che per i dosaggi abbiamo scelto, è quella che da AUTENRIETH e da FUNK, è stata consigliata. La riportiamo per sommi capi, mentre per i particolari, rimandiamo al lavoro originale degli AA. su citati.

La tiroide che si vuole analizzare, viene tagliata in minuti pezzi e poi seccata fino a peso costante, ad una temperatura di 100° circa. Si polverizza finemente ed un grammo di polvere, viene mescolato con un grammo di carbonato di Na e tre di nitrito di K. La capsula che contiene la sostanza, viene riscaldata lentamente alla fiamma, fino alla carbonizzazione completa della polvere di tiroide. Scaldando ancora un po', tutto il miscuglio fonde formando una piccola massa bianca, di durezza lapidea. Essa viene disciolta in acqua distillata: si filtra e si acidifica con acido solforico diluito. Si libera così l'iodio, che viene estratto con cloroformio; un campione di questo liquido, viene portato nella vaschetta dell'apparecchio e si pratica così l'aggiustamento del colore, col prisma standard tarato. Il valore ottenuto, viene

riportato su un diagramma il quale permette la lettura della quantità di iodio, contenuta in un centimetro cubo di soluzione cloroformica: si calcola quindi il contenuto in iodio della soluzione tutta.

Una delle maggiori difficoltà, consiste nell'ottenere un grammo di tiroide secca: se si pensa infatti che nella nostra Scuola gli ammalati di Flaiani-Basedow sono operati in due tempi separati e che d'altra parte non sempre si tratta di tiroidi molto voluminose, appare chiaro come qualche volta ci siamo trovati nella impossibilità di procedere al dosaggio dell'iodio. Ci siamo infatti convinti che se il calcolo viene praticato su una quantità non sufficiente di tiroide secca, la esattezza della titolazione finale ne risente in modo certo; è perciò che come più sopra abbiamo detto, meglio ci è parso scartare addirittura da ogni considerazione, questi pochi casi.

Tecnicamente poi, tutto il processo non offre serie difficoltà; un momento delicato del procedimento è senza dubbio il trattamento della polvere di tiroide con carbonato di sodio e nitrito di potassio a caldo:

è facile infatti in mani poco esperte, che la tiroide si disperda perchè facilmente proiettata al di fuori della capsula, col risultato di un dosaggio poco preciso e perciò inutilizzabile. Gli altri tempi del procedimento non sono difficili, quando si ha familiarità con ricerche microchimiche e quando si può fruire dei mezzi e della guida che l'Istituto di Chimica Farmaceutica di Bologna possiede e che il suo direttore prof. CHARRIER ci ha generosamente offerto.

Contemporaneamente al dosaggio dell'iodio nelle tiroidi di individui affetti da Flaiani-Basedow, abbiamo praticato il dosaggio in alcune tiroidi che in quel tempo venivano resecate per gozzo: questo abbiamo fatto non per estendere il campo delle nostre ricerche, ma per avere piuttosto qualche importante dato che ci potesse servire da controllo per i valori ottenuti e da riferimento per le nostre conclusioni.

Accanto ai valori dell'iodio, riportiamo per ogni caso quelli del metabolismo basale, come indice della gravità del caso.

La tabella che segue, mostra in sintesi i valori ottenuti.

Tabella riassuntiva dei valori dello Jodio totale per grammo di sostanza secca

Numero d'ordine	Cognome e Nome	Metabolismo basale	Jodio totale mmgr. 1° tempo	Tempo trascorso tra 1° e 2° intervento	Metabolismo basale	Jodio totale mmgr. 2° tempo
1	Zuntini Olga	+ 41 %	4,4	4 mesi	+ 30 %	3,45
2	Berozzi Ada	+ 38 %	0,05	3 "	+ 39 %	1,065
3	Bucci Termine	+ 30 %	1,33	2 "	+ 63 %	2,415
4	Dondi Giuseppe	+ 36 %	1,2	—	—	—
5	Bodellini Maria	+ 24 %	0,75	4 mesi	+ 24 %	indossabile
6	Cattabriga Giuseppina	+ 37 %	4,04	1 mese	+ 12 %	4,60
7	Lanza Virginia	+ 27 %	4	—	—	—
8	Cassanelli Giuseppe	+ 71 %	1,65	—	—	—
9	Casadei Aldina	+ 81 %	3,04	1 mese	+ 50 %	3,26
10	Bonani Silvio	+ 75 %	—	11 mesi	+ 25 %	4,6
11	Morelli Giulio	+ 34,5 %	1,85	—	—	—
12	Veronesi Giuseppe	+ 22 %	1,12	—	—	—
13	Stanzani Erminia	+ 18 %	2,50	1 mese	+ 5 %	1,90
14	Dalla Cesarina	+ 29 %	3,42	1 "	+ 21 %	2,74
15	Capponi Stefano	+ 29 %	2,40	—	—	—
16	Tura Carolina	+ 27 %	1,34	—	—	—

Facciamo notare che i casi da noi presi in considerazione, erano stati precedentemente trattati con terapia medica più o meno prolungata a seconda della gravità; in particolare tutti avevano subito il trattamento iodico (ioduro di K, diiodotirosina). Nei giorni precedenti l'operazione, i malati erano sottoposti ad una terapia uniforme, per scartare facilmente ogni possibilità di errore.

Dall'esame della tabella che abbiamo riportato, emerge chiaro che i valori dello iodio sono quanto mai variabili da tiroide a tiroide. Così da valori massimi di mmgr. 4,4 per grammo di sostanza secca, si va ad un minimo di mmgr. 0,05. È pertanto evidente come in queste condizioni, sia impossibile stabilire una media che approssimativamente includa la maggior parte dei casi.

Se però come dato di riferimento si prende il valore del M. B., si può anche affermare che non esiste alcuna relazione tra questo ed il contenuto iodico. Al più alto valore di iodio ed al più basso, corrispondono infatti valori del M. B. pressochè uguali. Appare ugualmente chiaro come nessun rapporto esista tra gravità del caso desunta dai dati clinici e di laboratorio e valore dello iodio totale: i casi 1°, 2°, 6°, 9°, che senza dubbio sono tra i più gravi capitati alla nostra osservazione, hanno per lo iodio valori che vanno dal massimo (mmgr. 4,4), al minimo (mmgr. 0,05).

Incostante è il comportamento dello iodio totale nelle due determinazioni successive eseguite negli stessi malati. Così mentre per alcuni di essi è marcato un aumento dei valori del secondo dosaggio nei confronti col primo, per altri invece è evi-

dente una netta diminuzione di essi.

Finalmente si può dire che nessun rapporto esiste almeno apparentemente, tra andamento clinico della malattia ed il comportamento dello iodio: ci pare infatti di poter affermare che la gravità del caso all'inizio e la influenza del primo intervento sul quadro generale della malattia, siano almeno in apparenza del tutto senza relazione, col contenuto della ghiandola in iodio totale.

Ci proponiamo di studiare in appresso le variazioni delle singole frazioni dello iodio, riferendoci sempre ai valori dello iodio totale: ciò nella speranza di poter scorgere qualche rapporto nel comportamento di questo metalloide e delle frazioni di esso, con il quadro clinico della malattia.

Allo stato attuale e per quanto le nostre ricerche ci permettono, si può pensare che almeno in apparenza, il contenuto in iodio totale della ghiandola non riveste per la malattia di Flaiani-Basedow, quella importanza che alcuni fatti clinici e gli effetti della iodoterapia in specie, potrebbero far supporre. La gravità del caso, i valori del M. B., il miglioramento marcato dopo il primo intervento, non si riflettono in modo fedele o approssimativo nei valori del contenuto iodico.

L'aspetto istologico infine del tessuto tiroideo resecato, non ha alcun rapporto apparente con i valori dello iodio totale; assai manifesto è invece e talora suggestivo il rapporto esistente tra l'aspetto istologico della tiroide e l'andamento clinico della malattia: gli interessanti dati ricavati dallo studio minuto d'ogni caso, saranno minutamente riferiti in altra pubblicazione.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno dosato lo jodio totale nelle tiroidi resecate per malattia di Flaiani-Basedow. Dai risultati ottenuti, concludono:

1°) che il contenuto in jodio totale è assai variabile, sì che riesce impossibile stabilire una media dei valori;

2°) che nessuna apparente relazione esiste tra i valori del M. B., la gravità del caso ed il contenuto in jodio totale;

3°) che i valori dei due dosaggi praticati nello stesso caso, non hanno rapporto costante; con uguale frequenza infatti, si nota l'aumento o la diminuzione di essi;

4°) che nessun rapporto evidente esiste tra l'aspetto istologico del tessuto ed il valore dello jodio totale;

5°) che il comportamento dello jodio totale non riveste almeno apparentemente per la malattia di Flaiani-Basedow, quella importanza che alcuni fatti clinici e gli effetti della jodoterapia in specie, potrebbero far supporre.

BIBLIOGRAFIA

AUTORI CITATI NEL TESTO

ABELIN e FINKELSTEIN - *Schweiz. Med. Wschr.*, II, 1934.

HANSFELD, SCHEFFER e TYUKODY - *Naunyn-Schmiedebergs Arch.*, 1934, 176.

VOSS - *Dtsch. Zeitsch. Chir.*, 1934, 244.

VEIL e SIRURM - Citati da Voss.

SCHRAMM - Diss. Leipzig, 1935.

ABELIN - *Helvet. Med. Acta*, 1934.

— — *Verh. Schweiz. Naturf.* 1934.

60504

