



DOTT.SSA ISABELLA MEO-COLOMBO

× × Le modificazioni del sangue nella
radioterapia della tiroide e dell'ipofisi

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Medica), anno 1925

misc

B

64

45

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 - Via Sistina - N. 14

1925

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Direttore: Prof. V. ASCOLI

Le modificazioni del sangue nella radioterapia della tiroide e dell'ipofisi

Dott.ssa ISABELLA MEO-COLOMBO.

Mentre numerose sono le ricerche e gli studi sulle modificazioni del sangue, irradiando direttamente gli organi emopoietici, scarse, anzi, pressochè mancanti sono le ricerche intese a studiare le modificazioni del sangue dopo l'irradiazione delle ghiandole endocrine.

I rapporti tra ghiandole endocrine ed elementi del sangue sono noti e non passa giorno che nuovi elementi non si aggiungano a questo interessante capitolo che interessa il fisiologo e il patologo.

La maggior parte delle esperienze condotte in questo argomento riguardano l'asportazione cruenta dell'organo o la somministrazione di estratti o principi attivi dell'organo stesso; *noi abbiamo però nei raggi X un mezzo capace di influire direttamente sulle ghiandole stesse in esame non solo nel senso di una distruzione cellulare degli elementi che la compongono, ma anche nel senso di un possibile radio eccitamento.*

Le ghiandole endocrine da prendere in considerazione sono il gruppo: *timo, tiro-paratiroide, i surreni, l'ipofisi*, le ghiandole genitali: *testicolo ed ovaio*, ghiandole a cui va ristretto il concetto di ghiandole a secrezione interna escludendo altri organi e tessuti (milza, ghiandole, tessuti in genere) a cui alcuni vorrebbero estendere il concetto suddetto.

La divisione dei principi attivi delle ghiandole endocrine in *hormozoni* (= io governo) regolatori dello sviluppo e della crescita, ed *ormoni* (= io eccito) con azione eccitante o rallentatrice, è senza dubbio schematica. *L'a*

zione degli ormoni può essere *diretta sulle cellule* (azione dell'infundibulina sulle fibre muscolari lisce) o *indiretta sul sistema nervoso* (adrenalina che agisce solo sulle cellule fornite di terminazioni simpatiche) o *diretta e indiretta* (ormoni tiroidei e genitali) nello stesso tempo, ma secondo alcuni la correlazione fra i vari tessuti più che per via umorale si compirebbe costantemente attraverso il sistema nervoso onde sono stati distinti *ormoni simpaticotropi* (tipo adrenalina) e *parasimpatico-tropi* (ormoni tiroidei; ipofisari anche simpaticotropi).

Le suddivisioni riguardano secondo altri piuttosto il posto rispetto al metabolismo: e si distinguono *ghiandole ad azione accejerante collegate col simpatico catabolico* (tiroide, lobo posteriore dell'ipofisi, tessuto cromaffine), *ghiandole ad azione ritardante* (paratiroidi, lobo anteriore dell'ipofisi, corteccia surrenale, ghiandole interstiziali).

L'azione delle varie ghiandole è solo schematicamente da considerare isolata data la correlazione tra le varie ghiandole stesse.

L'azione delle varie ghiandole sul sangue è varia: sull'*emoglobina*, sul *numero dei globuli rossi e bianchi*; sulla *formula ematologica*, sulle *piastrine*; ma oltre quest'azione sulla composizione del sangue che vogliamo qui prendere in considerazione, l'azione del sistema endocrino si estende anche alla *distribuzione sanguigna*, alle *modificazioni di coagulabilità* (aumento per gli ormoni tiroidei e ipofisari, diminuzione per gli ormoni del corpo luteo); indirettamente alla *transudazione plasmatica*, alla *concentrazione*, ecc.

Schematicamente possiamo distinguere:

Ormoni tiroidei: Azione *stimolante* sul *tessuto linfopoietico* (linfocitosi, mononucleosi, scarsa polinucleosi nell'ipertiroidismo) sulla produzione di *emoglobina e globuli rossi*.

Ormoni ovarici: Ad azione analoga specie in rapporto all'*emoglobina* (clorosi).

Ormoni timici e ormoni ipofisari: Ad azione analoga ai *tiroidei*.

Ormoni surrenali (midollari): Ad azione, sembra almeno, *antagonista ai precedenti favorendo la polinucleosi neutrofila e la distruzione dei globuli rossi con diminuzione degli eosinofili e linfociti*.

L'influenza delle varie ghiandole endocrine sulla composizione del sangue è stata studiata non solo in casi di deficienza o di iperfunzione nell'uomo, ma anche sperimentalmente sia coll'ablazione chirurgica sia con la somministrazione di preparati ghiandolari per quanto i risultati in questo caso vadano discussi e analizzati.

Prenderemo in considerazione essenzialmente la tiroide e l'ipofisi.

Tiroide. — Negli individui *mixedematosi* le ricerche di Vaquez, Murray, Labbé, Esser, Deutsch, ecc., hanno dimostrato che l'*emoglobina è diminuita*, e che anche quando le condizioni generali sotto le cure migliorano persiste un certo grado di abbassamento del tasso emoglobinico. Queste ricerche coincidono con i risultati ottenuti negli *animali tireidectomizzati* i quali presentano *diminuzione costante dell'emoglobina e diminuzione dei globuli rossi*,

Kraepelin e Vaquez hanno segnalato l'aumento del diametro dei globuli rossi nel *mixedema* ed hanno visto inoltre che tale diametro diminuisce durante la cura. Vaquez in parecchi casi ha anche segnalato la presenza di *emazie nucleate* il che sarebbe, secondo Hayem, la caratteristica di uno stato infantile del sangue.

Negli animali sottoposti all'azione di estratti tiroidei le ricerche di Lepine, Paron, Wouner, hanno dimostrato un aumento del numero dei globuli rossi: nel gozzo esoftalmico però la maggioranza degli autori hanno trovato scarse variazioni per quel che riguarda i globuli rossi.

Per i globuli bianchi Mendel, Schotten, Murray, hanno riscontrato, nei *mixedematosi*, *leucocitosi con formula normale*; Vaquez, Labbè, ecc., un lieve aumento degli eosinofili, mentre, secondo Kocher, nel *mixedema* esiste *leucopenia con mononucleosi* relativa o assoluta come nel gozzo esoftalmico: questo reperto con diminuzione dei neutrofili è stato confermato da Bence, Engel, Falta, Deutsch. Dopo l'estirpazione sperimentale della tiroide i più hanno trovato invece una *leucocitosi*. Con la somministrazione di estratti tiroidei Lepine ha riscontrato costantemente leucocitosi, ma i risultati di altri sono discordi.

Nel morbo di Basedow le più antiche ricerche mostrano un'anemia. Secondo Immermann morbo di Basedow e clorosi si trovano spesso in combinazione e mentre alcuni autori sono d'accordo con l'Immermann nell'ammettere un rapporto tra Basedow e clorosi altri (Buschan) ammettono che tale rapporto manchi completamente, essendo l'anemia del Basedow un'anemia secondaria.

Più tardi s'è visto che nel Basedow l'anemia non è costante, poichè in casi di intenso pallore o di profondo deperimento generale, in cui l'anemia potrebbe ammettersi prescindendo dall'esame del sangue, questo può dare risultati perfettamente normali (Oppenheimer, Müller, Scholz, Kocher, Mackenzie, Türk, Naegeli). In alcuni casi, tuttavia, l'anemia può essere tanto grave da assumere i caratteri dell'anemia pernicioso (Neusser). Come l'anemia, può trovarsi, nel Basedow, una *poliglobulia* (Humphry, Sattler, Stark).

Maggiormente interessanti sono, nel Basedow, le variazioni dei globuli bianchi. Già nel 1906 le ricerche di Miesovicz e di Ciuffrini mostrarono un aumento dei mononucleari medi e grandi mentre i polinucleari erano diminuiti. Ricerche di Caro dimostrarono aumento dei linfociti. Kocher in 106 casi di morbo di Basedow constatò, accanto ad un numero normale di globuli rossi, una diminuzione nel numero dei globuli bianchi (3700-5000). La riduzione dei leucociti era a carico dei polinucleari (fino al 35%) mentre i linfociti erano aumentati.

A tali alterazioni del sangue, riscontrate costantemente, Kocher dette grande valore diagnostico specie per i Basedow frusti.

La leucopenia però se da molti è osservata come sintomo costante (Kocher, Turin, Roth, Kurlow, Ciuffini, Müller, Merone, Michalajow, ecc.), può mancare in alcuni casi (Klose, Lampé e Liesegang, Bühler, ecc.), e, raramente, può essere sostituita da leucocitosi (Barchardt, Roth, Ledoux).

Molto maggiore è il valore della linfocitosi. Che nel Basedow si trovi linfocitosi assoluta o relativa è dimostrato da numerose ricerche di Kocher, Su-deck, Caro, Michalajow, Bühler, Kappis, Turin, Stark, ecc.; ma non si trova in tutti i casi (Carpi, Ledoux, Borchardt, E. Meyer); ed è in taluni casi positivi molto poco accentuata.

Secondo alcuni nel Basedow si ha un aumento delle forme di passaggio (Borchardt, Caro); secondo altri si ha una mononucleosi (Caro, Gordon, Jagis, Morone, Ciuffrini). Roth nei processi febbrili dei basedowiani ha constatato una diminuzione della linfocitosi con persistenza della mononucleosi.

Considerando la guarigione s'è visto che nei casi guariti con l'asportazione chirurgica, le alterazioni sanguigne persistono, nei casi di guarigione spontanea il sangue riacquista i caratteri normali. La somministrazione di sostanza tiroidea apporta nell'uomo e negli animali da esperimento una linfocitosi.

Quale è la genesi di tale linfocitosi? Kocher, Turin ammettono che il secreto tiroideo stimoli gli organi linfatici ad una maggior produzione di linfociti. Klose, Lampé e Liesegang, Koch, Coenen, Schuhmacher e Roth, Capellz e Beyer riconoscono il timo come il fattore principale della linfocitosi. Secondo Bergel la linfocitosi è un sintomo di reazione dell'organismo ai fermenti emolitico e lipolitico che fuoriescono dalla milza e dalle glandole linfatiche. Ma poichè la linfocitosi si riscontra in svariatissimi altri stati e malattie, Chwosteck pensa che essa sia un sintomo particolare di un'abnorme stigmata costituzionale. Un sostegno a tale ipotesi è dato dal fatto che la linfocitosi è normale nei bambini; che negli stati degenerativi accanto alla linfocitosi è persistente spesso la presenza di altre manifestazioni infantili. Un'altra conferma è data dal fatto che tale alterazione del sangue si ha nelle affezioni in cui ha gran valore la speciale costituzione, come nel diabete, nell'adiposità, nella clorosi, ecc., nelle malattie delle glandole a secrezione interna, nelle neurosi e nelle psicosi con una frequenza quasi uguale a quella del morbo di Basedow.

Alcuni hanno attribuito alla frequente coesistenza dello stato timo-linfatico la causa della linfocitosi del Basedow, ma si tratta in tali casi di una semplice coincidenza (Chwosteck, ecc.).

Alcuni casi di morbo di Basedow si accompagnano ad eosinofilia fino all'8 per cento (Zappert).

In complesso la tiroide è dotata di una reale influenza sul sangue. E tuttavia incerto se il secreto tiroideo agisca direttamente sul processo emopoietico o se influenzi la nutrizione o se abbia infine il potere di neutralizzare dei veleni che turbano l'emopoiesi.

Per quel che riguarda la coagulabilità del sangue i più ammettono che nella insufficienza tiroidea la tendenza alle emorragie sia indice di una minore coagulabilità: i risultati dell'opoterapia tiroidea negli stati emofillici, sostenuti da Labbé, conforterebbero questa ipotesi. Tuttavia i risultati sono discordi. Con le variazioni di coagulabilità stanno in rapporto le variazioni di resistenza globulare (diminuzione) dopo l'asportazione della tiroide.

Ipotisi. — I documenti relativi all'azione dell'ipofisi sul sangue compren-

dono gli esami ematologici eseguiti negli acromegalici e le ricerche sperimentali.

Sabrazès e Bonnes hanno riscontrato in un caso di acromegalia diminuzione dell'emoglobina, leucocitosi e linfocitosi relativa e assoluta, in un altro caso l'emoglobina ed i globuli rossi erano in quantità superiori alla norma, la linfocitosi marcata; i polinucleari ridotti di numero. Zinmetzki in 3 acromegalici ha osservato un numero normale di globuli rossi, qualche eritroblasto, un numero di leucociti normale, un aumento dei linfociti e degli eosinofili. Borchardt, Meyer hanno riscontrato nell'acromegalia e nei tumori dell'ipofisi una linfocitosi. Naegeli in 2 casi di acromegalia ha riscontrato emoglobina e globuli rossi in quantità superiore alla norma. Non variazioni quantitative dei globuli bianchi, eosinofilia e monocitosi nella formula. Falta non rileva, nell'acromegalia, che una lieve eosinofilia ed una diminuzione di emoglobina.

In un caso di obesità ipofisaria in una donna di 38 anni, Naegeli trovò aumentata l'emoglobina, aumentati i globuli bianchi con diminuzione dei linfociti e microcitosi. Falta, Borchardt in casi di distrofia adiposo-genitale riscontrarono un'anemia spiccata, una leucopenia con linfocitosi.

Le modificazioni del sangue e degli organi emopoietici per azione degli estratti ipofisari sono poco precisate. Secondo Falta, Bertelli e Schweger l'iniezione di estratto posteriore determina prima aumento notevole di eritrociti e leucopenia con mononucleosi ed iponeutrofilia, in secondo tempo diminuzione degli eritrociti, iperleucocitosi con iperentrofilia, diminuzione o scomparsa degli eosinofili. Secondo Austoni e Tedeschi si ha diminuzione dell'emoglobina. Delille ed Ollino ammettono che l'estratto ipofisario possieda un'influenza eccitatrice sugli organi emopoietici; Pende in animali giovani non ha potuto confermare tale ipotesi. Le ricerche sperimentali di Weil e Boyé hanno messo in evidenza l'azione antagonista dei due lobi ipofisari sulla coagulazione del sangue (accelerante il lobo posteriore, ritardante il lobo anteriore) che secondo altri (Stondsinky) non esiste in quanto, pur inconstante tutta la ghiandola agisce come il lobo posteriore. Questa proprietà accelerante la coagulazione è stata sfruttata in terapia da Rost (emottisi).

Le modificazioni del sangue per mezzo della radioterapia sono state studiate da numerosi autori (Beinchke 1904, Krause, Ziegler, Melchner, Mosse, Aubertin e Beaujard, Benjamin, Von Rense, Sluka, Schwartz, ecc.). Il più recente lavoro sull'argomento, e che riassumiamo perchè completo, è di La Cassagne e Lavedan. Tali autori ne campo sperimentale, dopo molti anni di studio, giungono a conclusioni che confrontano con quelle dei principali studi sull'argomento.

I. — MODIFICAZIONI DEL SANGUE PER QUANTO CONCERNE I LEUCOCITI.

a) *Variazioni numeriche.* — Tecnica (animale da esperimento: coniglio). Distanza focale 50 centimetri, tensione corrispondente a 40 cm. di S. E. 3 M. A. filtro da 5 mm. di Al e 0.5 mm. di Zn, durata delle irradiazioni da due a quattro ore.

Le cifre leucocitarie normali del coniglio sono, secondo i suddetti autori, in media: 10000 leucociti (40 polinucleari neutrofilii, 52 linfociti, 8 monociti grandi %); però è da notare che gli autori tedeschi, e le nostre osservazioni personali in proposito sono d'accordo con essi, danno una media di leucociti 7500 (polin. neutr. 50, eos. 1, linfociti grandi e piccoli 48, monociti 0,50, forme di passaggio 0,50 %).

Con numerosi esperimenti La Cassagne e Lavedan ottengono immediatamente leucopenia che può constatarsi già durante l'irradiazione stessa in una irradiazione prolungata, o subito dopo se l'irradiazione è stata breve. Il numero dei leucociti può arrivare a 2000 e la formula può essere quasi normale. Per gli autori tale leucopenia è attribuibile ad una alterata distribuzione dei leucociti nell'organismo e non ad una vera riduzione numerica di essi. Dopo qualche ora si passa dalla leucopenia alla iperleucocitosi scoperta da Aubertin e Beaujard. Dopo 24 h si contano circa 12000 leucociti con una formula di: pol. N. 95, linf. 3, mon. 2; al 2° giorno si manifesta una nuova leucopenia (1800); al 3° giorno si hanno 500 leucociti; al 4° giorno inizia l'aumento dei leucociti (1500); nel 5° giorno sono 3000 (40 pol. n., 20 lin., 40 mon.); all'8° giorno 10000 (pol. 40, lin. 50, mon. 10).

Quale sorte subiscono per l'irradiazione i leucociti?

I leucociti in vitro resistono a dosi superiori a quelle che determinano leucopenia in vivo; per comprendere la loro scomparsa postroentgeniana nel sangue occorre fare delle considerazioni istofisiologiche. I globuli bianchi generati dagli organi emopoietici passano nel sangue, vanno nei vari territori dell'organismo. I polinucleari, usciti per diapedesi dal circolo, sono consumati dai tessuti. Anche i linfociti migrano nei tessuti connettivi e nei liquidi interstiziali dove subiscono degli adattamenti. Se si ammette che per effetto dell'irradiazione si sospende la produzione dei globuli bianchi negli organi emopoietici si comprende come non essendo, i leucociti distrutti, sostituiti da altri leucociti, debba aversi leucopenia fino a che (dal 3° giorno in poi) si inizia la riproduzione sanguigna. L'aumento dei grandi mononucleari che si nota (aumento relativo), è dovuto, secondo gli autori, al fatto che essi sono molto resistenti all'azione dei raggi, e non sono come gli altri leucociti migranti fuori del sangue circolante. È da ricordare che per molti ematologi i mononucleari sono cellule endoteliali desquamate che compiono in circolo il loro ciclo evolutivo.

b) *Modificazioni degli organi leucopoietici.* — Già dopo qualche ora e per dosi deboli i nuclei delle cellule linfoidi sono in degenerazione, e dopo 24 la maggior parte di tali cellule (nei follicoli gangliari, splenici, del tubo digerente, della zona corticale del timo, ecc.), è in necrobiosi. Al 2° giorno i detriti delle cellule morte sono fagocitati ed eliminati dai macrofagi dalle cellule del reticolo e da polinucleari che vi sono giunti per diapedesi; al 3° giorno gli elementi cellulari sono scomparsi e i gangli sono ridotti al loro stroma connettivale e il timo al suo stroma epiteliale. Già al 4° giorno iniziano i processi di rigenerazione che all'8° giorno sono ultimati.

Negli organi mieloidi le alterazioni sono meno precoci.

Dopo 24 ore nel midollo si vedono numerosi mieloblasti e mielociti in degenerazione. I nuclei dei megacariociti sono in pinessi.

Nei giorni seguenti diminuiscono i polinucleati. Al 3° giorno le maglie del midollo sono vuote, essendo distrutti gli elementi germinativi ed ultimata la emigrazione dei polinucleati. Al 4° giorno lentamente inizia la riparazione del tessuto mieloide ed all'8° giorno è già molto avanzata.

II. — MODIFICAZIONI DEL SANGUE PER QUANTO CONCERNE I GLOBULI ROSSI.

La eritropoiesi, similmente alla leucopoiesi, è anch'essa colpita. Per l'irradiazione si ha degenerazione degli eritroblasti, spopolamento di tutti gli elementi cellulari emopoietici bianchi e rossi. È anche possibile che i raggi determinino un acceleramento della evoluzione di un gran numero degli eritroblasti che spiega la lieve iperglobulia postroentgeniana (nello stesso modo come la maturazione dei mielociti e l'emigrazione dei polinucleati spiega la iperpolinucleosi). Al 3° giorno le cellule depositate all'eritropoiesi sono scomparse; al 4° giorno inizia un'accentuata rigenerazione.

Alla distruzione delle cellule formatrici non corrisponde, di solito, una importante riduzione degli elementi rossi circolanti. Gli AA. pensano che normalmente i globuli rossi soggiornino nel sangue e ne escano solo per accidenti. La vitalità funzionale di essi si aggira intorno ai 30 giorni.

III. — MODIFICAZIONI DEL SANGUE PER QUANTO CONCERNE LE PIASTRINE.

Dopo l'irradiazione le piastrine diminuiscono: al 3° giorno sono circa 20000. Al 4° giorno inizia l'aumento. Insieme con la trombopenia si ha ritardo della coagulazione (da 10 a 15-20 minuti).

Il dott. Dazzi recentemente (*Radiologia Medica*, 1924, fasc. IX) ha studiato le modificazioni ematologiche (globuli rossi, globuli bianchi, emazie granulose, formula leucocitaria, schema di Arneth) che è possibile ottenere irradiando la milza con dosi minime, e con dosi terapeutiche (piccole e medie).

Il campo di ricerche vasto ed interessante lo ha condotto a concludere per una mancanza di azione sul sangue da parte delle dosi minime; mentre per le altre dosi ottiene i seguenti risultati:

1) Una transitoria ipoleucocitosi immediata e seguita da iperleucocitosi (e che sarebbe, secondo l'autore, il segno di uno squilibrio umorale in rapporto alla radiocitosi).

2) Una ipoleucocitosi secondaria progressiva e stabile, la cui intensità varia con le dosi attive impiegate, accompagnata da spostamento a sinistra dello schema di Arneth.

3) Aumento spiccato del numero delle emazie granulose, modesto aumento dei globuli rossi, da interpretarsi probabilmente come stimolazione degli organi eritropoietici secondaria all'azione dannosa delle radiazioni sui globuli rossi della milza.

RICERCHE PERSONALI.

Le nostre esperienze si sono svolte *sottoponendo all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi individui normali, basedowiani, acromegalici, animali da esperimento* (cani, conigli), e studiando le alterazioni del sangue prodotte dalle irradiazioni, sia durante l'irradiazione, sia subito dopo, sia a distanza di tempo di ora in ora seguendo il comportamento fino a 24, 36, 48 ore, e dopo parecchi giorni (10-20).

Le irradiazioni sono state applicate dal prof. Milani nel gabinetto Radiologico della Clinica Medica, e come *tecnica d'irradiazione* s'è mantenuto, possibilmente, uguale la distanza focale (23 cm.), e uguale l'ampiezza del campo d'irradiazione lavorando con tubi di Coolidge 28, 32, 35 cm. S. E. con 1, 3, 5 mm. di alluminio, od anche senza filtro (animali) con 1-2 M. A. nel tubo e irradiando per 3-4 minuti primi in caso di tenui dosi (tiroide) e con un milliamperaggio ridotto nel tubo; e per 10 minuti o più (fino ad un'ora) per l'ipofisi).

Lo studio del sangue s'è rivolto all'emoglobina, ai globuli rossi, ai leucociti (quantità e formola); nei conigli sottoposti all'irradiazione dell'ipofisi è stato studiato anche il comportamento della *coagulazione* (tempo di emorragia, tempo di formazione del coagulo, numero delle piastrine). Negli stessi animali con piccole costotomie (come si dirà in appresso) si è seguito anche il comportamento del midollo osseo contemporaneamente al sangue.

I. — MODIFICAZIONI QUANTITATIVE.

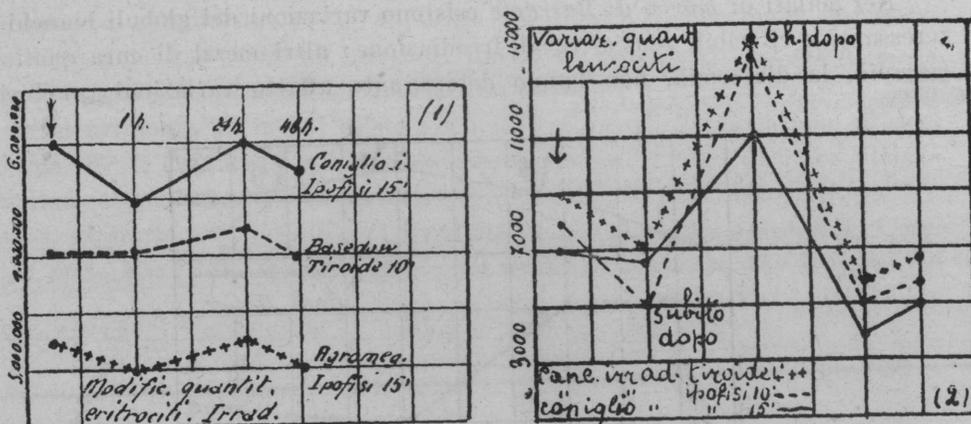
Complessivamente può dirsi che le variazioni quantitative dell'emoglobina sono state trascurabili sia nei soggetti normali sottoposti all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi, sia nei basedowiani sottoposti all'irradiazione della tiroide (4 o 10 minuti) che negli acromegalici sottoposti all'irradiazione dell'ipofisi (10, 15, 30 minuti per volta) e negli animali da esperimento sottoposti all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi (4' 10' tiroide; 30' 60' ipofisi).

Lo stesso può dirsi per i globuli rossi poichè in tutti i suddetti casi le variazioni di essi sono state minime; in genere dopo l'irradiazione si ha subito una lieve diminuzione e poi un aumento di modico grado (v. graf. 1) contemporaneo all'aumento dei leucociti.

Le modificazioni quantitative dei leucociti non hanno dimostrato, anche a distanza di giorni, differenze sostanziali nè a seconda della ghiandola irradiata nè del tempo dell'irradiazione impiegato.

In ogni caso s'è avuto leucocitosi seguita da leucopenia. Dalle grafiche (v. graf. 2) può vedersi, ad esempio, come irradiando la tiroide e l'ipofisi per 10' e la tiroide per 4' la leucocitosi iniziale e la leucopenia consecutiva si mantengono presso a poco negli stessi limiti. È interessante osservare che è possibile, esaminando il sangue alla fine dell'irradiazione o durante l'irradiazione stessa, se questa è prolungata, colpire una breve fase leucopenica che precede la leucocitosi caratteristica e per la tiroide è importante notare come l'eccitazione sia confermata dall'aumento della glicemia.

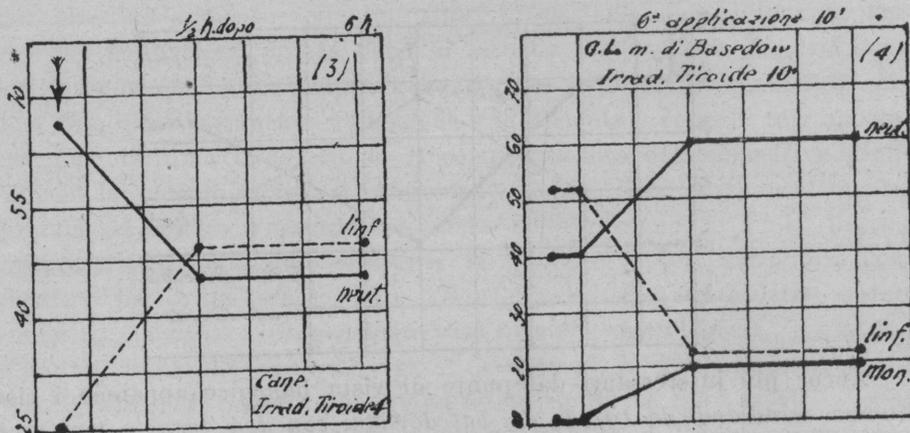
Modificazioni quantitative delle piastrine non si osservano nell'irradiazione della tiroide, diremo appresso di quelle modificazioni che si riscontrano irradiando l'ipofisi.



II. — MODIFICAZIONI QUALITATIVE DEI LEUCOCITI.

Le modificazioni qualitative prodotte dalle irradiazioni sono, senza dubbio, più interessanti.

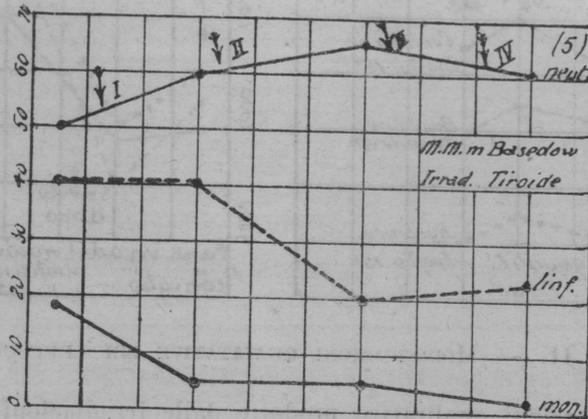
I. *Modificazioni qualitative dei globuli bianchi per irradiazioni della tiroide.* — Le ricerche più interessanti di questo gruppo riguardano anzitutto gli animali da esperimento (cani) nei quali s'è irradiata la tiroide a tenue dose (4') allo scopo di esercitare un'azione a tipo eccitante; contemporaneamente, infatti, alle variazioni (aumento) della glicemia noi abbiamo costantemente riscontrato che la leucocitosi consecutiva alla irradiazione è essenzial-



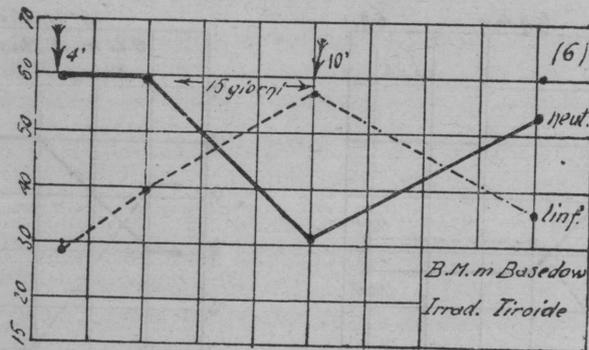
mente una linfocitosi relativa, tanto che dopo una o due ore le curve dei polinucleari e dei linfociti si incrociavano fino ad un'inversione della formula stessa (graf. 3). I monociti e gli eosinofili subiscono oscillazioni variabili; in genere esiste lieve aumento degli eosinofili. I risultati, tuttavia, dal punto di vista ematologico non sono costanti: anche usando la stessa tecnica può aversi a seconda di determinate condizioni di esperimento neutrofilia e linfope-

nia come per irradiazioni a forti dosi e la linfopenia persiste a lungo. Ma è interessante notare come in questi casi le oscillazioni della glicemia sono scarse variabili e non decisive.

Nei malati di *morbò di Basedow* esistono variazioni dei globuli bianchi interessanti e riferibili senz'altro all'irradiazione: altri mezzi di cura quali, ad esempio, la diatermia, non hanno determinato affatto variazioni conclusive.



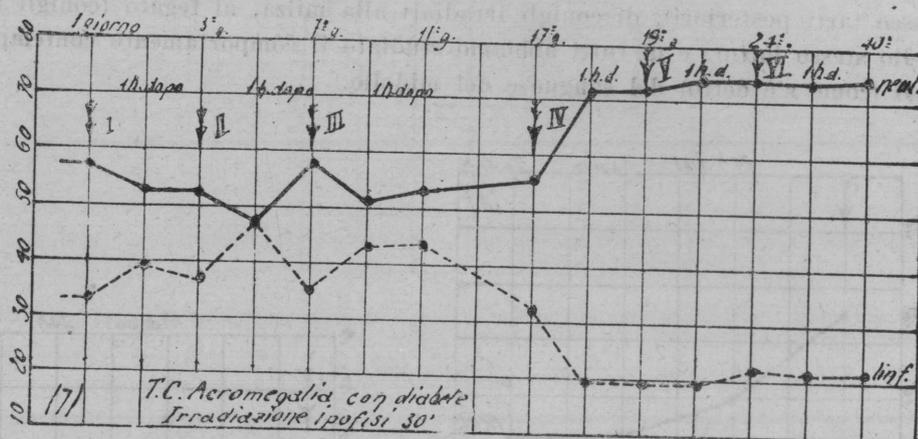
La linfocitosi che accompagna il Basedow cede progressivamente sotto l'irradiazione (10' per campo 28-32 cm. di S. E. 3-5 mm. Al. 2 M. A.) fino ad aversi un incrocio delle curve ed un'inversione della formola (graf. 4) se la linfocitosi superava la cifra proporzionale dei polinucleati. Cede progressivamente sotto la cura la monocitosi (graf. 5) quando le condizioni del paziente vanno progressivamente migliorando, persiste la monocitosi anche quando la linfocitosi ha ceduto (graf. 4) quando la cura è inefficace.



Ancor più interessanti dal punto di vista biologico appaiono i risultati ottenuti irradiando la tiroide dei basedowiani con dosi tenui a tipo eccitante e la grafica 6 appare come esempio caratteristico; costantemente e parallelamente ad un aumento della glicemia la cifra dei linfociti va aumentando sino ad aversi una inversione della formola persistente anche dopo 15 giorni dall'avvenuta irradiazione. Una irradiazione successiva prolungata (graf. 6) può di nuovo abbassare la cifra dei linfociti riportando la formola quasi al punto di partenza.

II. *Modificazioni qualitative dei globuli bianchi per irradiazione dell'ipofisi.* — Le ricerche sull'ipofisi sono state condotte irradiando soggetti normali, acromegalici, animali da esperimento (cani, conigli). Negli individui normali con dosi complessive di 15' applicate alle tempie in due tempi successivi si nota già dopo una mezz'ora una lieve linfocitosi persistente per circa 24 ore durante le quali la formula si riporta alla norma.

Negli acromegalici in cui esiste già una linfocitosi, l'applicazione di dosi eccitanti (10'-15') aumenta la linfocitosi stessa. In un acromegalico con diabete i risultati ottenuti con l'irradiazione sono stati molto interessanti (graf. 7). È stata applicata una serie di sei irradiazioni (2 temporali, 2 frontali, 1 nucale, 1 nella bocca alla base del cranio), il tempo di irradiazione è stato di 30'



per irradiazione allo scopo di ottenere un'azione distruttiva (36 cm. di S. E. 2 M. A. 0,75 Zn). Per le prime due applicazioni s'è avuto, successivamente ad ognuna di esse, un aumento della linfocitosi preesistente fino all'incrocio dei linfociti e dei polinucleati un'ora dopo la seconda applicazione. Le dosi successive di irradiazioni hanno lentamente riportato la formula al normale che è divenuta tale dopo la quarta irradiazione e la formula è rimasta tale ancora due mesi dopo l'ultima irradiazione. Il comportamento dei monociti e degli eosinofili non ha variato molto. È interessante notare come il comportamento della formula sia andato d'accordo con quello della glicemia, la quale, immutata durante il periodo in cui persisteva la linfocitosi (anzi aumentata con essa durante le prime due irradiazioni), è sensibilmente migliorata dalla quarta irradiazione in poi contemporaneamente alla formula ematologica.

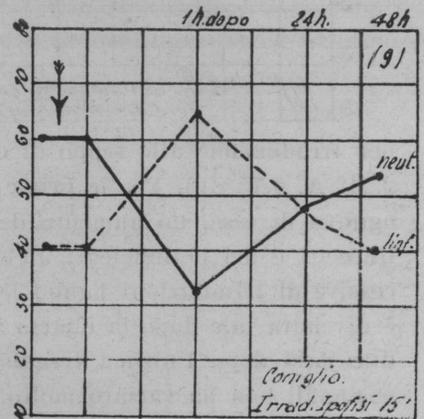
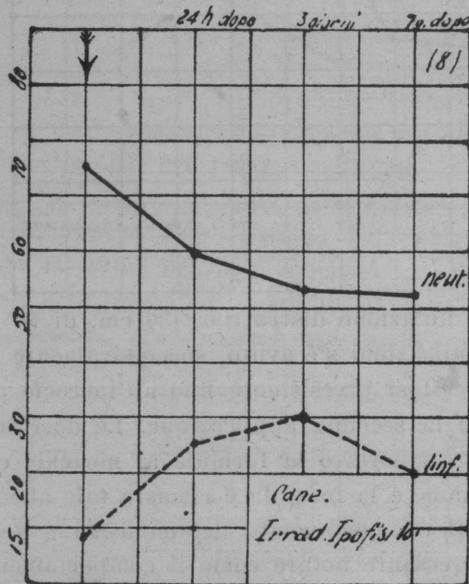
Nei cani (l'esame del sangue dà gl. r. 7000000 gl. h. 9000, formula: pol. n. 78, eos. 6, bas. 1/2, linfociti 16) l'irradiazione di 10' ha dato luogo ad una linfocitosi persistente (sebbene di modica intensità) fino al 7° giorno (graf. 8). S'è notato progressivamente un aumento dei monociti.

Nei conigli accanto alle modificazioni del sangue, prodotte dall'irradiazione, abbiamo studiato il comportamento della *coagulazione*, e mediante piccole costotomie posteriori, condotte asetticamente, senza emorragia, ed in modo da provocare un trauma pressochè trascurabile, abbiamo seguite le alterazioni del midollo osseo.

I valori che ci hanno dato gli esami di sangue nei conigli normali (emoglobina 6570, emazie 5200000, leucociti 8000, pol. n. 50, linfociti 48, eos. 1, monociti 1) differiscono da quelli dei principali testi tedeschi solo per una percentuale di emoglobina più alta.

Nei ripetuti esami noi abbiamo trovato costantemente un tasso emoglobinico del 70 % mentre i suddetti autori danno come media un valore del 50 %.

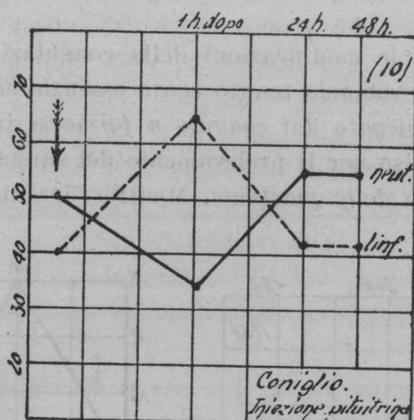
Per le nostre ricerche abbiamo sottoposti conigli nati dallo stesso parto e di circa 25 giorni ad irradiazioni di 15', 30', 60' sull'ipofisi (32 cm. di scintilla EL, 2Ma, senza filtro). Come controllo ci siamo serviti di conigli dello stesso lotto non irradiati, di conigli a cui è stata somministrata della pituitrina per via sottocutanea, di conigli sottoposti ad irradiazione del midollo osseo (arti posteriori), di conigli irradiati alla milza, al fegato (conigli tutti dello stesso lotto); e di tutti abbiamo studiato il comportamento contemporaneo (come s'è detto) del sangue e del midollo.



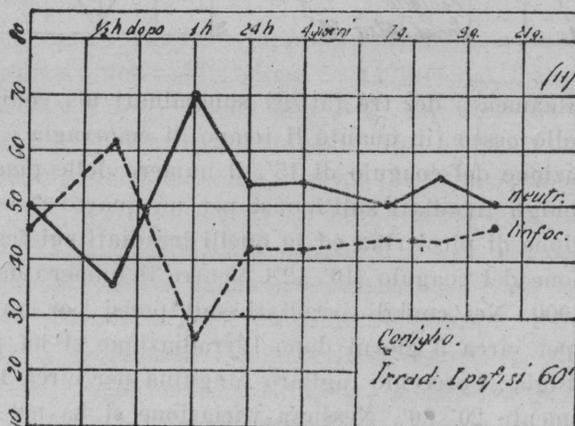
Come si è detto, nulla di rilevante e di costante s'è rilevato a carico dell'emoglobina e dei globuli rossi; quantitativamente, in maniera meno accentuata, i globuli bianchi si comportano ugualmente in tutti i casi. Alla brevissima leucopenia che può colpirci durante la fine dell'irradiazione stessa segue la leucocitosi e successivamente la leucopenia che è più spiccata nei casi di irradiazione della milza. Le modificazioni della formula sono molto più interessanti.

Nei conigli sottoposti all'irradiazione di un quarto d'ora sull'ipofisi (v. graf. 9) è interessante notare come già dopo mezz'ora, o meglio, un'ora inizia una linfocitosi che dura per tutto il periodo leucocitario e termina nelle 48 ore; in tale periodo gli altri organi irradiati, milza, midollo, fegato (v. grafici 12-13) rispondono con una polinucleosi all'applicazione.

In modo perfettamente analogo ai conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora si comportano i conigli trattati con la pituitrina (graf. 10). Nei conigli irradiati per mezz'ora sull'ipofisi la formula si comporta come in quelli irradiati un quarto d'ora all'inizio; la linfocitosi del periodo leucocitario è però meno spiccata ed è seguita da una polinucleosi e non da un ritorno alla formula normale, la quale peraltro si ha dopo quattro giorni.



Nei conigli irradiati un'ora (ipofisi) il reperto ematologico è oltremodo interessante (grafica 11). Durante il breve periodo leucopenico che osservasi subito alla fine dell'irradiazione si nota un aumento dei linfociti con diminuzione dei polinucleati. Un'ora dopo, però, inizia col periodo leucocitario



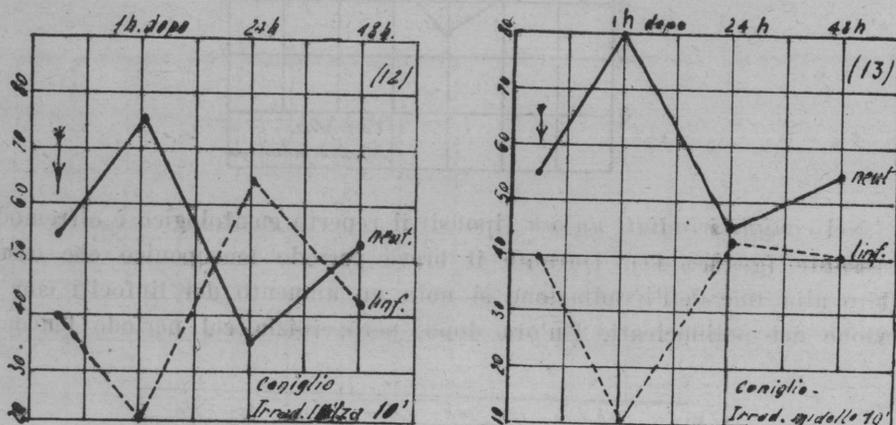
una accentuata linfopenia che è massima 24 ore dopo quando s'è avuta inversione della formula con forte aumento dei polinucleati. Quattro giorni dopo l'irradiazione la formula è poco discosta dalla normale pur notandosi ancora una modica polinucleosi che persiste ancora 20 giorni dopo l'irradiazione. Nulla di costante si osserva nelle variazioni degli eosinofili e dei monociti.



Nei conigli sottoposti ad irradiazione del midollo osseo, del fegato, della milza (10'), (graf. 12-13) il reperto ematologico (più accentuato nei conigli sottoposti ad irradiazione della milza) (graf. 13), è stato uguale: s'è avuto cioè in tutti questi casi la polinucleosi intensa nel periodo leucocitario e cioè un comportamento inverso a quello dei conigli irradiati sull'ipofisi per 15' 30'.

Comportamento della coagulazione sanguigna.

Poche sono state le modificazioni della coagulazione sanguigna osservate nei conigli irradiati. Abbiamo tenuto conto essenzialmente del tempo di emorragia, del tempo impiegato dal coagulo a formarsi in corrispondenza del lobo dell'orecchio inciso per il prelevamento del sangue, e delle variazioni apprezzabili nel numero delle piastrine. Mentre l'irradiazione non ha fatto no-



tare alcun cambiamento dei tre fattori suominati nei conigli irradiati sulla milza, sul midollo osseo (in quanto il tempo di emorragia è stato di 5' 10', il tempo di formazione del coagulo di 15', il numero delle piastrine intorno alle 250.000), nei conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora, in quelli sottoposti alla iniezione di pituitrina ed in quelli irradiati sul fegato si ha una più rapida formazione del coagulo (10' 12') mentre il numero delle piastrine resta intorno a 250.000. Nei conigli irradiati sull'ipofisi per un'ora è importante rilevare come per circa 3 giorni dopo l'irradiazione si ha prolungamento del tempo di emorragia; l'orecchio tagliato sanguina per circa 15' 20' e il coagulo si forma lentamente 20' 30'. Nessuna variazione si ha nel numero delle piastrine: 220.000.

Modificazioni del midollo osseo.

Esaminando numerosi strisci di midollo osseo di conigli della stessa età di quelli che hanno servito ai nostri esperimenti s'è potuto stabilire approssimativamente la seguente formula midollare normale: cellule rotonde, grandi

circa sei volte un polinucleare neutrofilo, a protoplasma molto ampio e con struttura finissimamente reticolare, basofilo con o senza minute granulazioni azzurrofile; nucleo fortemente eccentrico e in parte fuoriuscente dal contorno protoplasmatico nettissimo, a struttura finemente reticolare, pallido, con nucleoli non chiaramente visibili (con tutta verisimiglianza trattasi di cellule indifferenziate) 20 %.

Eritroblasti 43 %. Megaloblasti 10 %. Mielociti N. 12 %. Pol. N. 15 %. Megacariociti 1/5 %.

Nei conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora dopo un'ora dall'irradiazione si nota un'abbondanza delle cellule del 1° tipo fino a 35 %, la serie rossa resta immutata o si ha lieve eritroblastopenia 37 % e megaloblastopenia 7 %. Mielociti 11 %, polin. N. 10 %. Complessivamente quindi si ha una scarsenza di elementi granulosi. È interessante notare la presenza di elementi in degenerazione. Successivamente a partire dalle 24 ore si nota una diminuzione delle cellule del I tipo 18 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 9 %, mielociti 18 %, polinucleati N. 15 %, megacariociti 1/400; dopo circa 5 giorni la formula midollare ritorna normale (le modificazioni presentate non sono, tuttavia, molto rilevanti).

Nei conigli irradiati per mezz'ora sull'ipofisi parallelamente al modificarsi del sangue si ha un comportamento midollare caratterizzato da una prevalenza degli elementi granulosi della serie bianca: al secondo giorno dall'irradiazione (nel primo giorno le modificazioni sono simili a quelle descritte per gli altri conigli) si ha: Cellule del I tipo 9 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 8 %, mieloblasti 3 %, mielociti 20 %, polinucleati N. 20 %. Queste modificazioni tendono a scomparire e dopo cinque giorni la formula è poco differente dalla normale.

Nei conigli che hanno ricevuto un'applicazione di un'ora sull'ipofisi la formula midollare prima dell'applicazione è: Cellule del I tipo 18 %, eritroblasti 45 %, megaloblasti 8 %, mieloblasti 5 %, mielociti 11 %, polinucleati N. 13 %. Un'ora dopo l'applicazione il numero degli elementi in degenerazione sia della serie rossa che della bianca è notevole, e la formula è così variata: Cellule del I tipo 12 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 5 %, mieloblasti 3 %, mielociti neutrofili 12 %, polinucleati neutrofili 28 %, megacariociti 1/500. 24 ore dopo la formula è quasi uguale all'ultima riportata. 3 giorni dopo si nota la quasi totale scomparsa degli elementi degenerati, la formula è: Cellule del I tipo 12 %, megaloblasti 8 %, eritroblasti 38 %, mieloblasti 8 %, mielociti neutrofili 14 %, polinucleati N. 19 %, megacariociti 1/500. Dopo 8 giorni la formula midollare è normale.

Nei conigli in cui si è irradiato il midollo osseo, la milza, il fegato per 10' la risposta midollare all'irradiazione è uguale in tutti i casi (più accentuata nell'irradiazione del midollo).

Dopo mezz'ora si ha una forte prevalenza degli elementi granulosi della serie bianca (Cellule I tipo 5 %, eritroblasti 30 %, megaloblasti 8 %, mielo

blasti 5 %, mielociti 15 %, polinucleati N. 37 %). Dopo un'ora si accentua l'aumento degli elementi granulosi della serie bianca (circa il 60 %), le cellule del I tipo sono 23 %. Dopo 24 ore si ha: cellule del I tipo 12 %, eritroblasti 38 %, megaloblasti 12 %, mieloblasti 5 %, mielociti e polinucleati 43 %, megacariociti 1/300.

Dopo quattro giorni circa la formula midollare si riporta verso il normale.

CASI CLINICI.

Caso I. — G. L. (*Morbo di Flaiani-Basedow; graf. 4*). — Anni 50, contadina, maritata. Entra in clinica il 22 novembre 1923.

23 novembre 1923. — *Esame del sangue*: Emoglobina 60; globuli rossi 3.870.000; globuli bianchi 4.800; val. glob. 0,8. *Formula leucocitaria*: Pol. n. 38; eos. 0; bas. 0; linfociti 52; monociti 10.

19 dicembre 1923. — *Esame del sangue*: Emoglobina 60; globuli rossi 3.700.000; gl. b. 5.800; formula: pol. n. 36; eos. 0; bas. 0; linf. 54; mon. 10.

20 dicembre 1923. — Si inizia una serie di 6 irradiazioni sulla tiroide con 10', 1 1/2 ma., 32 S E., 3 mm. Al. (filtro). 1^a *Irradiazione*: regione mediana e anteriore sin.

24 dicembre 1923. — 2^a *Irradiazione*: regione mediana anteriore destra.

7 gennaio 1924. — 3^a *irradiazione*: regione posteriore sinistra.

11 gennaio 1924. — 4^a *irradiazione*: regione posteriore destra.

16 gennaio 1924. — 5^a *irradiazione*: regione sinistra del collo.

18 gennaio 1924. — 6^a *irradiazione*: regione destra del collo.

19 gennaio 1924. — *Esame del sangue*: Emoglobina 60; gl. r. 3.900.000; gl. b. 4.800; val. glob. 0,8; formula: pol. n. 56; linfociti 24; pol. eos. 0; bas. 0; monociti 20.

6 febbraio 1924. — Glob. b. 4200; pol. n. 58; eos. 2; bas. 0; linfociti 25; monociti 15.

19 febbraio 1924. — La paziente viene trasferita in chirurgia non avendo tratto giovamento dalle applicazioni radioterapiche.

Caso II. — M. M. M. (*Gozzo vascolare-Sindrome di Basedow; graf. 5*). — Anni 52, insegnante, coniugata. Entra in Clinica medica il 31 ottobre 1922.

3 novembre 1922. — *Esame del sangue*: globuli rossi 4.000.000, glob. b. 8000; formula: pol. n. 50; eos. 2; bas. 0; linfociti 34; monociti 14.

10 novembre 1922. — Si inizia una serie di irradiazioni (6): 10', 2 ma. 0,25 Al. (filtro), 32 S E. 1^a *irradiazione* della metà sinistra del mediastino al 3^o superiore.

14 novembre 1922. — *Esame del sangue*: glob. r. 4.200.000; gl. b. 7800; formula: pol. n. 60; eos. 0; bas. 0; linfociti 34; monociti 6.

15 novembre 1922. — 2^a *irradiazione* della metà destra del mediastino al 3^o superiore.

23 novembre 1922. — *Esame del sangue*: glob. r. 4.640.000; gl. b. 7150; formula: pol. n. 69; eos. 0; bas. 0; linfociti 26; monociti 5.

25 novembre 1922. — 3^a *irradiazione* (1^a sulla tiroide).

28 novembre 1922. — 4^a *irradiazione* (2^a sulla tiroide).

29 novembre 1922. — 5^a *irradiazione* (3^a sulla tiroide).

4 dicembre 1922. — 6^a *irradiazione* (4^a sulla tiroide).

5 dicembre 1922. — *Esame del sangue*: glob. r. 4.300.000; glob. b. 7200; formula: pol. n. 65; eos. 0; bas. 0; linfociti 29; monociti 6.

La paziente, in seguito a tali applicazioni, uscì dalla Clinica notevolmente migliorata e non vi ha fatto più ritorno.

Caso III. — B. M. (*Morbo di Flaiani Basedow; graf. 6*). — Anni 28, coniugata; entra in Clinica il 2 maggio 1924.

4 maggio 1924. — *Esame del sangue*: Emoglobina 75; glob. r. 4.000.000; glob. b. 4200; formula: pol. n. 56; eos. 1; bas. 0; linfociti 28; monociti 15.

13 maggio 1924. — *Formula leucocitaria*: pol. n. 60, eos. 3; bas. 0; linfociti 28; monociti 9.

1^a applicazione radioterapica 4' 1 ma., 32 S. E., 1 mm. Al. sulla tiroide.

Per 15 giorni dopo l'irradiazione la formula si presenta alterata come segue: Polin. n. 34; eos. 2; linf. 58; mon. 6.

29 maggio 1924. — 2^a applicazione alla tiroide 15', 2 ma., 32 S. E., 0,25 Al.

30 maggio 1924. — *Formula leucocitaria*: polin. n. 54, eos. 2, linfociti 40, monociti 4.

18 giugno 1924. — 3^a irradiazione: 10' 1/2 ma., 32 S. E., 0,25 Al.

30 giugno 1924. — *Formula leucocitaria*: polin. n. 64, eos. 2, bas. 0, linf. 30, monociti 4.

La paziente subbiettivamente ed obbiettivamente è notevolmente migliorata per cui si sospendono le irradiazioni.

CASO IV. — P. O. (*Acromegalia, lues, epatite luetica, nefrite cronica*). — Anni 48, coniugata; entra in Clinica nel dicembre 1921 dove è tuttora degente.

2 dicembre 1921. — *Esame del sangue*: Emoglobina 60; glob. r. 3.690.000; glob. b. 10.800; val. glob. 0,80; formula leucocitaria: pol. n. 38, eos. 5, bas. 0, linfociti 38, monociti 19.

Nel 1922 fu sottoposta ad irradiazioni bitemporali, biparietali, bifrontali; le 6 irradiazioni rimasero senza alcun effetto sia sul sangue che sullo stato della malattia che peraltro migliorò alquanto in seguito a cura antiluetica.

23 febbraio 1923. — *Esame del sangue*: globuli rossi 2.200.000; globuli b. 8000; formula: polin. n. 49, eos. 2, bas. 0, linfociti 41, monociti 8.

20 dicembre 1923. — *Esame del sangue*: Emoglobina 50; glob. r. 2.600.000; leucociti 4200; formula: polin. n. 54, eos. 6, bas. 0, linfociti 32, monociti 4.

18 aprile 1924. — *Esame del sangue*: Emoglobina 50; glob. r. 2.400.000; glob. b. 4200; formula: pol. n. 54, eos. 6; bas. 0; linfociti 34; monociti 6.

11 luglio 1924. — *Formula leucocitaria*: pol. n. 48; eos. 4; bas. 1; linfociti 40; monociti 7.

1^a Applicazione radioterapica 20' (2 temporali 10').

1/2 ora dopo: pol. n. 42, eos. 8, bas. 0, linf. 40, mon. 8, miel. n. 2.

1 ora dopo: pol. n. 47, eos. 7, bas. 0, linfociti 44, mon. 8.

24 ore dopo: pol. n. 40, eos. 4, bas. 0, linfociti 48, mon. 8.

48 ore dopo: pol. n. 50, eos. 3, bas. 0, linfociti 43, mon. 4.

CASO V. — T. C. (*Acromegalia, diabete ipofisario; graf. 7*). — Anni 26, frequenta ambulatoriamente la Clinica dal 26 giugno 1924.

27 giugno 1924. — *Esame del sangue*: Emoglobina 90; glob. rossi 5.200.000; leucociti 5200; formula: polin. n. 58, eos. 3, bas. 0, linfociti 34, mon. 5.

Si inizia una serie di 6 irradiazioni di 30', 3/4 ma., 36 S. E., 0,75, Zu (filtro).

1^a Tempia sinistra 30'.

1 ora dopo: Emoglobina 85; globuli rossi 5.000.000; leucociti 4800; formula: pol. n. 54, eos. 2, linfociti 40, monociti 4.

29 giugno 1924. — 2^a irradiazione: tempia destra (30').

1 ora dopo: Emoglobina 80; glob. rossi 4.800.000; leucociti 5000; formula leucocitaria: polin. n. 48, eos. 2, bas. 0, linfociti 47, monociti 3; formula leucocitaria: polin. n. 58, eos. 3, bas. 0, linfociti 36, monociti 3.

3 luglio 1924. — 3^a irradiazione: frontale destra (30').

1 ora dopo: formula leucocitaria: pol. n. 51, eos. 2, bas. 0, linf. 43, mon. 4.

7 luglio 1924. — Formula leucocitaria: pol. n. 54, eos. 2, bas. 0, linfociti 41, monociti 6.

13 luglio 1924. — 4^a irradiazione: frontale sinistra (30').

1 ora dopo, formula leucocitaria: pol. n. 71, eos. 2, bas. 0, linfociti 20, monociti 7.

15 luglio 1924. — 5^a irradiazione: nella regione della nuca (30').

1 ora dopo formula leucocitaria: pol. n. 73, eos. 2, bas. 1, linfociti 20, monociti 4.

20 luglio 1924. — 6^a irradiazione (nell'interno della bocca).

1 ora dopo: pol. n. 73, eos. 2, bas. 0, linfociti 21, monociti 4.

4 settembre 1924. — Formula: pol. n. 73, eos. 2, bas. 0, linf. 23, mon. 2.

È rilevante il fatto che con la formula si è modificata anche la glicosuria e la glicemia. Mentre prima delle irradiazioni si aveva una glicosuria notevole ed una glicemia di 2.35 % dopo la 4^a irradiazione, col ritorno alla norma della formula ematologica, s'è avuto la totale scomparsa della glicosuria ed una glicemia di 1,88 %.

Le condizioni del paziente erano, a suo dire, molto migliorate; la poliuria molto diminuita e così la polidipsia e polifagia.

CONCLUSIONI,

Per quanto l'argomento sia complesso sotto tutti i punti di vista sia dal lato clinico sia dal lato biologico, per i rapporti non completamente noti tra sangue e ghiandole endocrine, sia dal lato radiologico poichè molteplici sono i fattori che possono influire sulle ricerche (dose, filtrazione, ampiezza del campo, qualità dei raggi) tuttavia a parità di queste condizioni risulta dalle nostre ricerche:

1) Dal punto di vista *quantitativo* nessuna differenza esiste a seconda della ghiandola irradiata nè per l'emoglobina, nè per i *globuli rossi*, nè per i *globuli bianchi*. Per questi ultimi si ha sempre che alla fase leucocitaria segue la fase leucopenica, anche per le piccole dosi la risposta è analoga. Quando per altri criteri (glicemia per irradiazione della tiroide) si potrebbe ritenere raggiunta la dose eccitante questa per il sangue non è che apparente in quanto un breve periodo, sia pur fuggevole, leucopenico precede la leucocitosi persistente.

2) Dal punto di vista *qualitativo dei globuli bianchi* i risultati delle nostre ricerche sono, senza dubbio, complessi e difficili ad analizzare poichè con l'irradiare le ghiandole (tiroide, ipofisi) l'azione su queste ghiandole si sovrappone a quella che inevitabilmente si ottiene per l'irradiazione contemporanea del midollo osseo vicino.

In ogni modo a *dose terapeutica l'irradiazione della tiroide* non si discosta essenzialmente dal tipo classico di curva per irradiazione della milza; ma sotto l'irradiazione a tenui dosi, è possibile (come s'è più volte dimostrato) ottenere una linfocitosi rapida e spiccata persistente anche dopo 15 giorni da una breve irradiazione con inversione della formula. Questo fatto è ripetibile irradiando la *tiroide dei basedowiani* con dosi tenui (eccitanti) a cui sembra corrispondere un aumento della glicemia; questo reperto è senza dubbio caratteristico ed importante e contrasta col reperto che si ottiene con la dose terapeutica nei basedowiani nei quali dalla inversione della formula si passa al normale.

Per formare un *critério prognostico* più che della linfocitosi occorre tener conto del comportamento dei *monociti* nell'irradiazione dei basedowiani. Si vede infatti che *la monocitosi sotto l'irradiazione cede quando la cura è efficace* (v. grafica 5), persiste quando la cura non migliora le condizioni del paziente anche se la linfocitosi è diminuita (gr. 6).

Per ciò che riguarda l'*ipofisi* si può dire complessivamente che le *tenue dosi* (che per l'ipofisi possono raggiungere anche i 15') apportano sia negli individui normali che negli acromegalici, che negli animali da esperimento (cani, conigli) *una linfocitosi*.

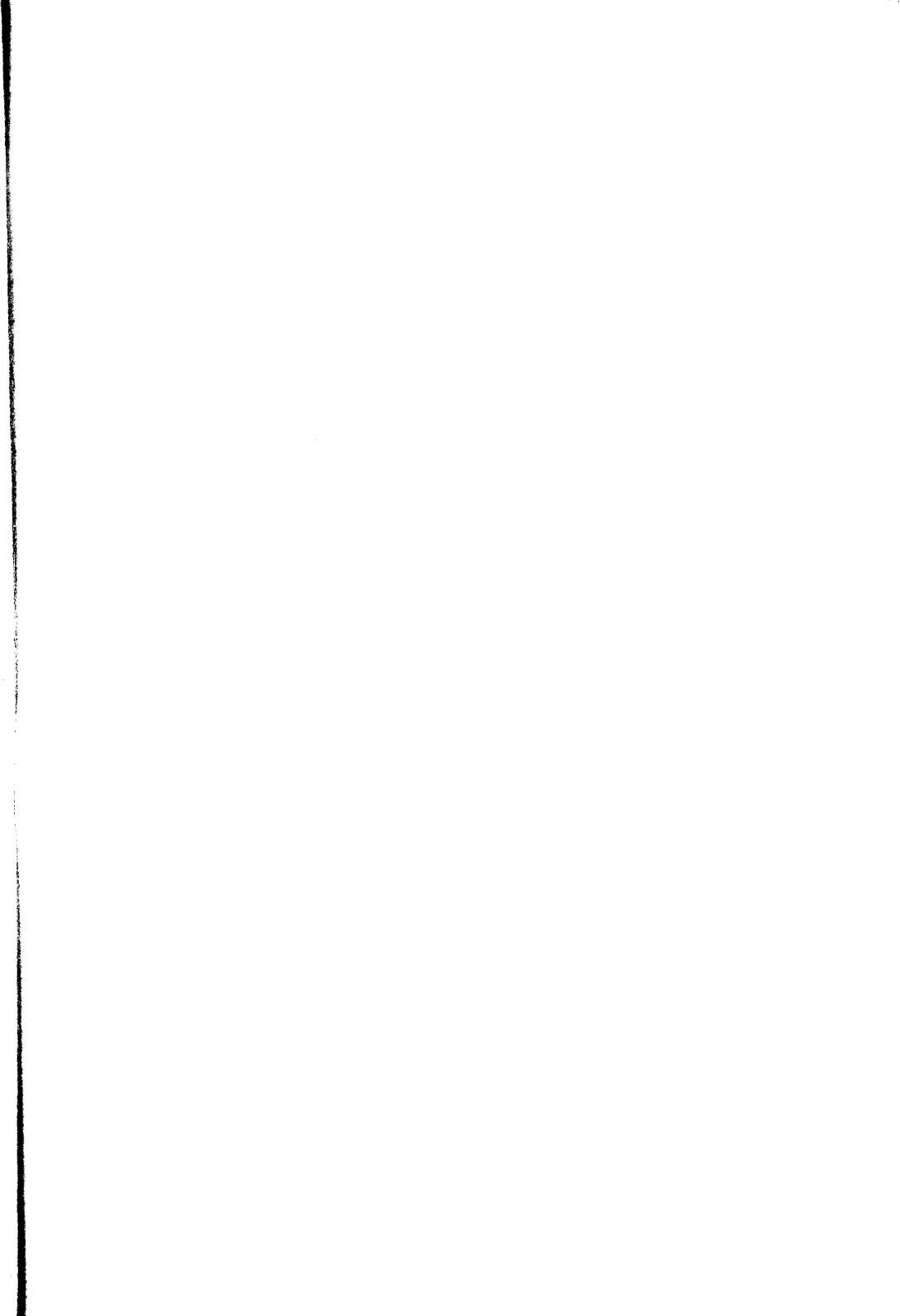
Le *dosi terapeutiche* (30' 60') danno al contrario delle dosi eccitanti una *linfopenia* ed una polinucleosi persistenti fino a 2 mesi dopo l'ultima irradiazione.

È interessante notare un tale comportamento della formula poichè a quanto ci risulta dalle nostre ricerche esso può connettersi alla prognosi ed alla terapia. Noi abbiamo visto infatti modificarsi la formula fino al ritorno alla norma in quel caso di acromegalia con diabete nel quale s'è avuto in seguito all'irradiazioni con la modificazione della formula il miglioramento della glicemia e delle condizioni generali del paziente; mentre in casi analoghi se la formula non si modifica, le condizioni della malattia non migliorano affatto. Dunque di non piccolo valore prognostico è la *scomparsa della linfocitosi nei casi di miglioramento e la sua persistenza nei casi opposti*.

Non è certamente trascurabile l'effetto ottenuto dall'irradiazione dell'ipofisi riguardo alla *coagulazione*; soltanto è da considerare che le dosi terapeutiche (acceleranti la coagulazione) sono le dosi eccitanti, mentre le altre dosi (prolungate) ritardano la coagulazione.

Il reperto *midollare ottenuto* nell'irradiazione dell'ipofisi, è interessante da un punto di vista generale in quanto dimostra che l'irradiazione lontana di un distretto midollare determina alterazioni in un altro distretto midollare anche lontano: il che sarebbe a favore dell'ipotesi che all'irradiazione devono seguire necessariamente processi di leucolisi che ci sfuggono in quanto avvengono nella profondità degli organi emopoietici.

Queste modificazioni a distanza non possono probabilmente essere riferite all'ipofisi giacchè si verificano sebbene in maggior misura quando si irradia la milza, il fegato, o il midollo direttamente: il reperto è con gran probabilità dovuto all'irradiazione contemporanea del tavolato cranico. Quell'irradiazione che non è possibile evitare ci spiega perchè all'irradiazione dell'ipofisi, della tiroide segue una curva uguale, in parte, a quella che segue all'irradiazione del midollo e della milza, ma studiando particolarmente le curve, vediamo che si sovrappongono modificazioni tali che non sono riferibili al midollo irradiato, ma necessariamente alla ghiandola endocrina. Che questa influenza sia formativa, non crediamo dimostrato, e più probabile appare l'ipotesi che intervengano modificazioni nella distribuzione e regolazione sanguigna che si accompagnano ad alterazioni (per es. della coagulabilità) e ci rendano conto delle modificazioni ottenute.



IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E SCIENZE
fondato da GUIDO BACCELLI e FRANCESCO DURANTE
diretto dai professori VITTORIO ASCOLI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un riepilogo con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, nonchè una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al «Policlinico» per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI	Italia	Estero	Il Policlinico si pubblica sei volte il mese.
Singoli:			
1.) Alla sola sezione pratica (settimanale) L. 60		L. 90	La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi.
1.a) Alla sola sezione medica (mensile) » 35		» 45	La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine oltre la copertina.
1.b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) » 35		» 45	
Omnicomprensivi:			
2.) Alle due sezioni (pratica e medica) » 85		» 125	
3.) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) » 85		» 125	
4.) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica) » 100		» 145	
Un numero della sezione medica o chirurgica L. 5 della pratica L. 3.			

Il pagamento dell'abbonamento eseguito contro Assegno o Tratta Postale comporta L. 5 d'aumento.

— Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno —

L'abbonamento è impegnativo per tutto l'anno, ma può essere pagato in due rate semestrali anticipate.

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'Editore del «Policlinico», Cav. LUIGI POZZI
UFFICI DI REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE: Via Sistina, 14 — ROMA (Telefono 23-09)