



Molichlinica

Clinica Chirurgia Operativa della R. Università di Bologna
diretta dal Prof. Comm. G. RUGGI

Man. B. 37.19

La tubercolosi ipertrofica del colon pelvico

NOTA CLINICA

del

Dott. Luigi Vaccari

Assistente.



Estratto dalla Riforma Medica, Anno XXIII, N. 5

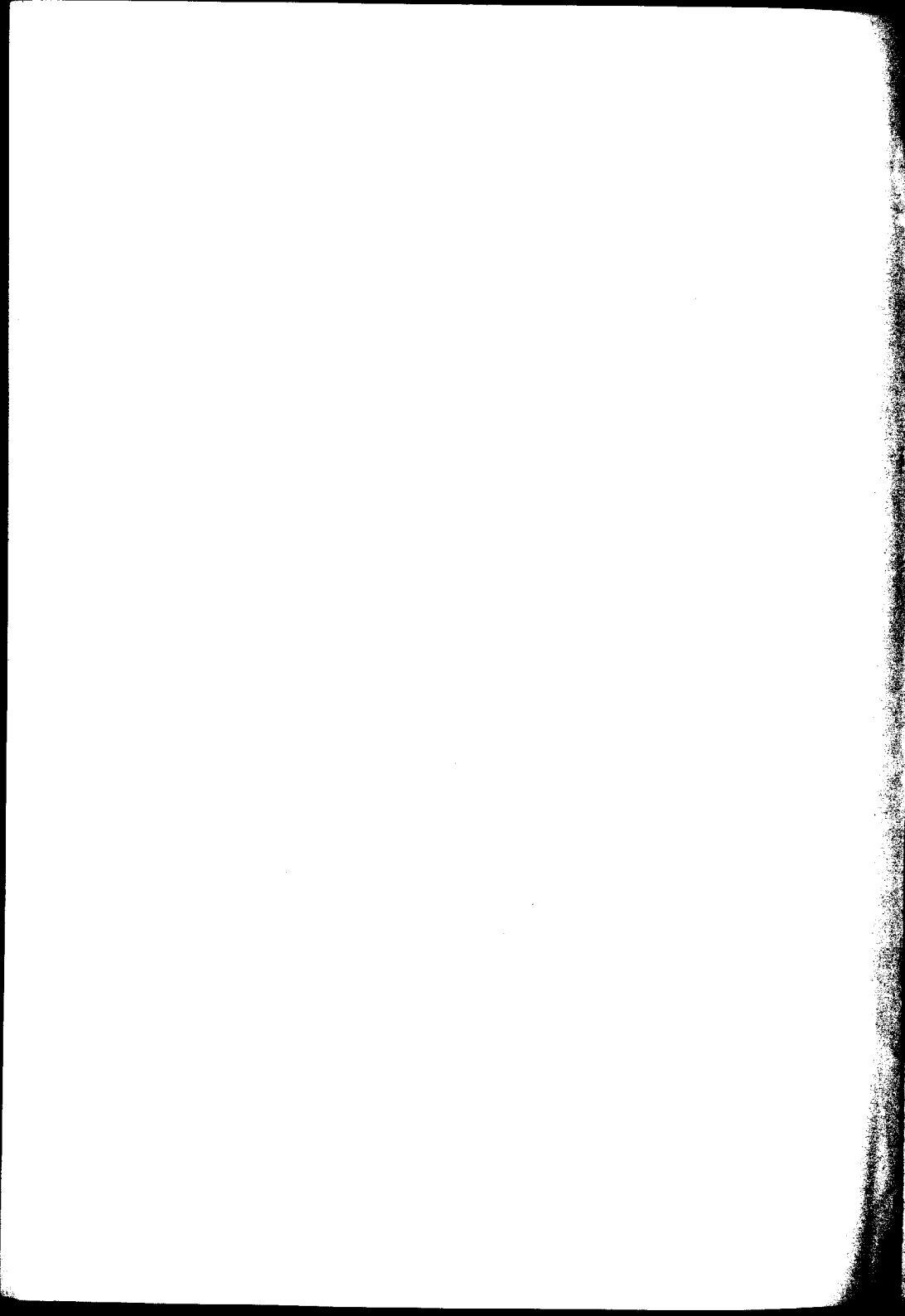
NAPOLI

STAB. TIP. DELLA CASA EDITRICE E. PIETROCOLA

SUCCESSORE P. A. MOLINA

Via Portamedina alla Pignasecca, 33

1907



Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Bologna
diretta dal Prof. Comm. G. RUGGI

La tubercolosi ipertrofica del colon pelvico

NOTA CLINICA

del

Dott. Luigi Vaccari

Assistente.

Estratto dalla Riforma Medica. Anno XXIII, N. 5

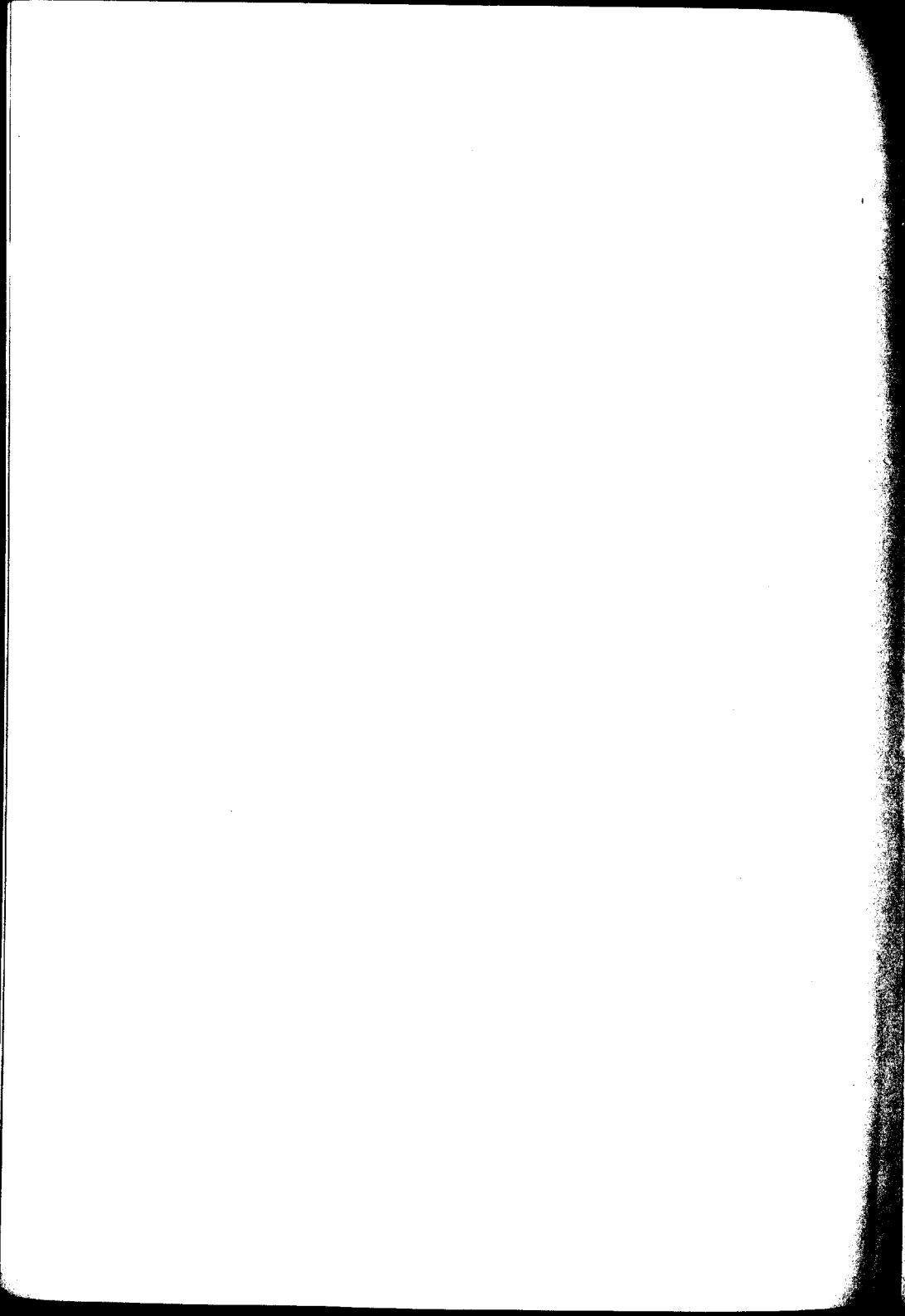
NAPOLI

STAB. TIP. DELLA CASA EDITRICE E. PIETROCOLA

SUCCESSORE P. A. MOLINA

Via Portamedina alla Pignasecca, 44

1907



Le affezioni tubercolari dell'intestino, come altre, meritano dal lato chirurgico una grande attenzione.

L'enterite tubercolare, caratterizzata da ulcerazioni più o meno numerose nell'ultima porzione dell'ileo e nel cieco, concomitante il più delle volte a tubercolosi polmonare, non può essere curata che con mezzi blandi, spesso palliativi, e resta di spettanza medica; ma le tubercolosi cicatriziali stenosanti, le ipertrofiche e le entero-peritoneali sono ormai affidate alle cure chirurgiche, che vengono eseguite, talora con elezione, talora di necessità, per l'insorgere di gravi complicanze morbose.

Delle diverse forme suaccennate la tubercolosi ipertrofica è la più rara, e quella che dal lato clinico offre forse il maggiore interesse non essendo sempre facile il diagnosticarla.

Dieulafoy, avendo osservato che tale forma morbosa si localizza di preferenza nel cieco, dal quale può diffondersi al colon ed alla porzione terminale dell'ileo (Pennato), la prende in considerazione speciale, designandola col nome di « Tuberculome hypertrophique du cœcum ».

Si tratta di tubercolosi locale, fibrosa, ipertrofica, che può non essere collegata a lesioni specifiche del polmone, e che pian piano determina l'ispessimento delle pareti dell'intestino, in modo da formare, nella fossa iliaca destra, una intumescenza che generalmente è di cospicuo volume e di durezza considerevole.

In altri tratti del tubo intestinale si può però riscontrare una forma morbosa con caratteri anatomico-patologici perfettamente rispondenti a quelli che si rilevano nel tubercoloma del Dieulafoy.

Margarucci l'ha riscontrata spesso nel digiuno.

ove sarebbe più frequente della forma stenosante cicatriziale; Claude, Carlson e Schütz l'hanno descritta nel sigma colico, dichiarando però concordemente che essa è rarissima in tal sede.

Non sarà quindi inutile che, avendo io avuta occasione di studiare un caso di tubercolosi ipertrofica del sigma colico in questa Clinica, dietro gentile concessione del mio maestro, il prof. Ruggi, ne riferisca in dettaglio aggiungendo alla narrazione clinica, quelle considerazioni inerenti alla anatomia patologica, alla sintomatologia e al trattamento chirurgico, che mi parvero in modo speciale interessanti.

B. A. d'Imola, d'anni 19, contadino.

Undici mesi or sono si sentiva in ottime condizioni di salute, quando, durante una notte, 5 o 6 ore dopo un pasto copioso ed una libazione generosa a Bacco, fu preso d'improvviso da violenti dolori all'addome, che diminuirono d'intensità solo nel mattino successivo dietro una scarica alvina, colla quale emise buona quantità di feci molli, miste a materiale mucoso e a sangue.

Per consiglio del medico il malato si tenne a letto per molti giorni, durante i quali pare che sia stato apiretico.

I dolori all'addome ricomparivano di quando in quando, localizzandosi di preferenza nelle regioni ombeliche e soprapubica. L'alvo era diarroico, con sangue nelle feci ed il tenesmo rettale persisteva, ad onta di suppositori ed astringenti.

Dopo alcuni giorni l'infermo, essendo alquanto ristabilito, ritornò alle sue occupazioni, ma ebbe tosto una ricaduta per cui fu costretto nuovamente al riposo. In tal modo i dolori si attenuarono, e sebbene non cessassero la diarrea ed il tenesmo rettale, le condizioni generali migliorarono assai.

Il paziente nell'infanzia fu assai debole. Il padre riferisce che era rachitico e che fino all'età di 10 anni soffrì d'enuresi notturna. A due anni d'età gli fu incisa un'adenite suppurativa al collo. A cinque ebbe la scarlattina. A otto veniva colto da febbri precedute da brividi, in giorni alterni, nelle ore pomeridiane, e tale stato morboso si protrasse per un periodo di 4 o 5 mesi, durante i quali l'infermo dimagrì molto. Non fu mai affetto da malattie veneree o sifilitiche. Non è bevitore, né fumatore. Dal lato gentilizio l'anamnesi è negativa.

Esame obbiettivo: Individuo di struttura scheletrica regolare, con masse muscolari bene sviluppate e con pannicolo adiposo sottocutaneo abbondante. Colorito della

cute roseo-pallido. Mucose visibili assai scolorate. Nessun ingorgo linfatico. Dita a bacchetta di tamburo. Torace allargato alla base. Apparato cardio-vascolare e respiratorio normali. Ventre non tumido, appianato, batraciforme.

Alla palpazione nel quadrante inferiore di sinistra, si sente una massa di consistenza dura, poco dolente, e leggermente spostabile in senso trasversale. La sua superficie è liscia ma non regolare; ha forma cilindroide, oblunga, col maggiore diametro diretto in basso e all'interno, parallela all'arcata di Falloppio. In alto giunge quasi all'ombelicale trasversa; medialmente è limitata da una linea, che passi a livello della pubio ombelicale nella sua metà inferiore, e se ne scosti di 2 cm. nella sua metà superiore; all'infuori rimane distante 2 cm. all'arcata di Falloppio; in basso un limite non si apprezza. Su questa massa la percussione trae suono sub-timpanico non modificantesi col variare del decubito, nè a seconda dei moti respiratori.

L'esame clinico delle altre regioni dell'addome ha esito negativo. Il fegato, la milza ed il rene funzionano regolarmente, e hanno sede normale.

Coll'esplorazione digitale del retto si nota che l'alto è diminuito di capacità, ma ha conservato la sua forma regolare. Il dito in esso introdotto non riesce ad avvertire la massa suddescritta contenuta nell'addome.

Le feci sono giallastre, sempre diarroiche, come poltiglia. Non di rado contengono muco e sono assai fetide. Dopo l'esplorazione rettale accade, ma non sempre, che le feci emesse siano sanguinolenti.

Una cannula rettale, spinta in alto per 12 cm. circa, venne una volta ritirata piena di grumi sanguigni.

L'insufflazione rettale modifica solo lievemente la risonanza del quadrante inferiore sinistro, rendendolo più sonoro.

L'esame microscopico delle feci per la ricerca del bacillo di Koch è negativo, mentre la sierodiagnosi di Arloing e Ceurmont è positiva ad 1:10.

Le urine sono normali.

Scorrendo i diarii, si rileva che le condizioni del paziente, nel periodo di diversi mesi di degenza in clinica, si conservarono pressochè invariate. Non ebbe mai febbre ed il suo maggiore disturbo fu sempre rappresentato dal tenesmo e dal bisogno impellente di defecare ogni 2 o 3 ore.

L'anamnesi e l'esame obbiettivo in questo caso clinico fornivano dei dati di sufficiente valore per formulare una diagnosi di probabilità.

Il paziente fu infermiccio nei primi 10 anni di vita, si ristabili, ed, in florida salute, dietro un disordine dietetico, un anno fa venne colto da coliche intestinali violente, che, pure ripetendosi con minore intensità, lo resero inabile al lavoro. Quando fu accettato in clinica soffriva di tenesmo e diarrea, e solo di rado emetteva colle feci sangue ben conservato. Nella regione iliaca sinistra entro l'addome si palpava una tumidezza, che pei fatti suaccennati, sebbene mancasse stenosi e l'esame rettale fosse negativo, era da ritenersi data da una lesione della parete dell'intestino, e con probabilità di una delle ultime porzioni di questo, cioè del S. colico, stanteché la tumescenza corrispondeva alla sede di questo viscere, e lo stato generale del soggetto relativamente era molto buono. Il modo con cui si era manifestata la malattia, il decorso che aveva avuto, i caratteri fisici della tumidezza escludevano che si trattasse di neoplasma; in pari tempo che i segni di adeniti suppurate al collo, il ventre a forma di batrace, le dita a bacchetta di tamburo, la sierodiagnosi positiva facevano pensare con fondamento ad una affezione tubercolare.

Inoltre la tumescenza, data da questa lesione, non essendo nè bernoccoluta, nè fluttuante, nè avendosi stenosi intestinale, era razionale ammettere, piuttosto che un ammasso di nodi tubercolari, od una raccolta ascessuale, od una peritonite adesiva circoscritta, una forma tubercolare ipertrofica dell'intestino.

Non era possibile pronunciarsi con certezza circa la localizzazione della lesione sul S. iliaco, perchè mancavano dati decisivi, tratti dall'esplorazione e dalla distensione gassosa del retto, e anche perchè questa affezione nel colon pelvico è rarissima per la scarsezza notevole di follicoli linfatici in esso.

Con ciò bastava il dubbio che la lesione risiedesse nell'ileo, anziché nel S. colico, a fornire sufficienti indicazioni, per una laparotomia, perchè, quando il segmento intestinale colpito, con relativa sicurezza di risultato, fosse stato reseccabile, o, senza tema di ulteriori inconvenienti, se ne fosse potuta praticare l'esclusione, si sarebbe recato il maggiore vantaggio al malato.

Certamente però quest'atto operativo, richiesto dal paziente con insistenza, s'intraprese con scarsa fiducia

nel risultato, perchè con probabilità, il processo era talmente esteso, che un'operazione sull'intestino sarebbe stata di una speciale gravità, forse tecnicamente impossibile e non sufficientemente indicata.

Il 30 marzo 1906, si fece la laparatomia con un taglio al quadrante inferiore sinistro, parallelo al legamento di Falloppio. Aperto il cavo peritoneale si presentarono numerose masse giallastre sferoidali, nelle quali si riconobbero le appendici epiploiche del colon pelvico, abnormemente ingrossate. Il colon sigmoide aveva colorito roseo-pallido, forma regolare, ed era più voluminoso che normalmente. Le sue pareti erano di consistenza dura, non depressibili ed evidentemente ispessite. Il mesosigma era ingrossato, di una durezza callosa, lievemente retratto. Non vi si avvertivano noduli. Nel suo tratto prossimo alla colonna vertebrale si palpava una intumescenza del volume di un uovo di tacchino, dura, appiattita, fissa e non fluttuante. Tutto il segmento intestinale fra l'ultima porzione del colon discendente e la prima porzione del retto era invasa dal processo morboso.

Per tale estensione del processo, giudicando che una resezione intestinale, o l'esclusione con colopessia ed ano contro natura fossero operazioni inadeguate ai disturbi relativamente lievi che tormentavano il paziente, si suturò strato a strato la parete addominale.

Venne così a mancare la possibilità di eseguire gli esami batteriologico ed istologico della lesione osservata, i quali avrebbero con grandissima probabilità confermato quel giudizio circa la natura e la forma dell'affezione fatto prima dell'operazione, ed avrebbero permesso di contribuire allo studio anatomo-patologico della sigmoidite e della colite iperplastica, studio, che, secondo Schütz, lascia ancora molto a desiderare.

Dalle note anatomo-patologiche, relative alla tubercolosi ipertrofica dell'intestino, apparse nei lavori di Patel, di Billroth, di Forssmann, di Senn, di Gerard-Marchand e Demoulin, di Caird e di Krover risulta che questa affezione determina l'ispessimento di tutte le tuniche dell'intestino. Nello strato mucoso si ha una considerevole infiltrazione, e l'epitelio si è perduto, così che in luogo di cellule calciformi al microscopio si scorgono solo dei tubi glandolari a fondo cieco, ed

in qualche punto si trovano cellule giganti e punti caseificati. La tonaca muscolare è dissociata per un edema abbondante, e presenta qua e là infiltrazione leucocitaria e fibrocellule in degenerazione. La sottosierosa mostra lesioni analoghe a quelle della sottomucosa ma, per quanto ricca in tessuto cellulo-adiposo, è assai meno inspessita di questa. La sierosa pure è di spessore superiore al normale, e l'endotelio è distrutto. Nei tessuti così alterati si scoprono talora i bacilli di Koch, spesso in numero scarso; e quando non si trovano, non si può escludere ch'essi non siano stati gli agenti patogeni.

Quanto alla sintomatologia si osserva che la tubercolosi ipertrofica dell'intestino si manifesta talora in modo graduale, talora in modo improvviso.

Si può alle volte avere un periodo prodromico, caratterizzato da disturbi digestivi, da dolori all'addome vaghi e diffusi, che insorgono 4 o 5 ore dopo il pasto, e nel quale possono anche comparire il vomito e la diarrea sanguinolenta.

Altre volte invece il quadro fenomenico può iniziarsi con una violentissima colica, che non cessa finchè il paziente non ha avuta una copiosa scarica alvina di materie più o meno liquide e di gas, cui tiene dietro uno stato di prostrazione grave del malato, che per alcuni giorni presenta meteorismo e dolorabilità diffusa all'addome.

Un tale complesso di sintomi viene denominato « sindrome del Koënig » avendone questi data la più esatta descrizione.

In seguito si può verificare la ricomparsa del dolore ad accessi in momenti non determinati, essendo efficacissime cause occasionali gli squilibri di temperatura, gli sforzi, i traumi addominali, i disordini dietetici.

Per queste circostanze la violenza e la frequenza delle coliche non risultano mai in rapporto diretto col progredire della lesione.

La stenosi del tubo intestinale ha certamente grande influenza sulla sintomatologia, e benchè la più parte degli autori asseriscano che la tubercolosi ipertrofica non ha tendenza a restringere il lume intestinale, pure è logico ammettere che coi meccanismi più svariati per que-

sto processo morboso si può produrre un'ostacolo alla libera circolazione del contenuto intestinale.

Nella tubercolosi ipertrofica insediata nel colon pelvico, nè io, nè Clau de, abbiamo verificata stenosi; e ciò credo che si possa giustamente porre in rapporto col fatto che la lesione, per la sede in cui si trova, venne apprezzata ed osservata nella prima fase del suo sviluppo.

Patel fa rilevare che quando si hanno fenomeni di stenosi i dolori all'addome e la diarrea si generano di necessità, gradualmente, perchè il materiale fecale possa sorpassare l'ostacolo: ma quando nessun segno indica la stenosi, i dolori e la diarrea sono la conseguenza di uno stato irritativo dell'intestino, la tunica muscolare del quale si contrae energicamente, si dà frammentare i materiali fecali, ed impastarli col secreto più copioso, fornito dalle glandole della porzione lesa, in modo da renderli diarroici.

La coprostasi, congiunta a fenomeni di stenosi, si nota bene spesso, cioè quando il restringimento non è situato nelle ultime porzioni del tubo digerente; nel qual caso le feci, che si fluidificano a livello dell'ostacolo, assumono la forma di scibale, e non progrediscono, tostochè giungono in un tratto d'intestino paretico. Quindi nella tubercolosi ipertrofica del colon sigmoide, poichè non esiste stenosi come regola, la diarrea persistente è in rapporto intimo coll'entità della lesione morbosa. Il lungo protrarsi dei disturbi per tubercolosi intestinale ipertrofica dovrebbe deteriorare man mano le condizioni generali del paziente, e dar luogo alla diminuzione progressiva del peso del corpo. Nel mio caso ciò non si è verificato, probabilmente per la rigida cura dietetica fatta tenere al paziente, per la mancanza assoluta di stenosi, e per l'inseguimento del processo in una porzione dell'intestino, prossima alla fine.

A differenza delle forme tubercolari le neoplastiche, anche se nel colon pelvico, danno dichiarati e precoci segni di denutrizione e di stenosi; anzi questi si rendono palesi prima che la palpazione faccia apprezzare alcuna intumescenza endo-addominale. Per i cancri del sigma Quènu osserva che a seconda del punto, ove sorgono, ed a seconda dell'infiltrazione mesenteriale, può variare talmente il grado della loro mobilità, della loro sede e dei

loro caratteri, che mancano alla palpazione assolutamente i dati cui attenersi per una diagnosi differenziale da un processo flogistico specifico.

Qualsiasi focolaio tubercolare potendo infettare l'intero organismo richiede come regola generale la più sollecita ablazione, ma naturalmente il chirurgo che su certi visceri, e in date circostanze non può agire senza esporre il paziente a gravi pericoli, cercherà sempre che questi non siano sproporzionati ai disturbi, da cui intende liberare il paziente.

Nella tubercolosi intestinale l'intervento è di necessità, quando esiste stenosi; se invece questa manca, come spesso accade nella forma ipertrofica, sarà indicato eseguire una laparotomia, che, mentre non agisce mai sfavorevolmente sui processi tubercolari (Fouquet e Reclus), permette di accertare la diagnosi e di passare con elezione ad atti operativi di entità maggiore.

Riscontrando ad esempio, come nel caso da me descritto, colpito il tratto d'intestino, che va dalla 1^a porzione del retto all'ultima del colon discendente, solo per necessità, se ne dovrebbe praticare la resezione, o l'escissione e l'ano contro natura. Resecendo, si dovrebbero considerare soltanto le difficoltà dell'atto operativo; escludendo, ed eseguendo l'ano preternaturale, oltre a queste, si dovrebbe tener gran conto del fatto che si viene a creare una seria infermità.

Se il processo morboso localizzato al colon pelvico, è molto circoscritto, può darsi che il trattamento radicale riesca agevole, e che i pericoli, cui per esso si espone il malato, non superino quelli, nei quali egli incorrerebbe, tralasciandosi l'intervento.

Il valore, ed in genere i buoni risultati, delle resezioni dell'intestino nei processi tubercolari sono contrassegnati da moltissimi autori, fra i quali cito Winselmann, Castiglione-Morelli, Baillet, Patel, Krögius, Bard e Mayo Robson.

Campiche, in base a quanto ha potuto osservare nella clinica di Roux di Lausanne, dimostra che la resezione del segmento ileocecale per tubercolosi dà risultati assai incoraggianti.

In nessun caso però di tubercolosi ipertrofica del sigma colico si è praticata una cura radicale.

A me pare che l'eseguirlo possa offrire difficoltà tecniche assai gravi, talora insuperabili, così che nei casi analoghi a quello da me descritto sarà opportuno, aperto il ventre, regolare l'azione a norma delle lesioni anatomico-patologiche che si osserveranno, non dimenticando il famoso « Ne noceas ».

E da tutto questo desumo:

1) che la tubercolosi ipertrofica del S. colico è una affezione abbastanza rara;

2) che essa almeno nel periodo iniziale non determina stenosi;

3) che detta affezione, oltre ai fenomeni dolorosi, determina costantemente diarrea e tenesmo;

4) che quando il processo morboso sul colon iliaco non sia ben circoscritto ed il mesentere sia retratto ed infiltrato, la resezione intestinale e l'esclusione con ano contro natura, costituiscono operazioni gravi e da sconsigliarsi, a meno che non esista stenosi.

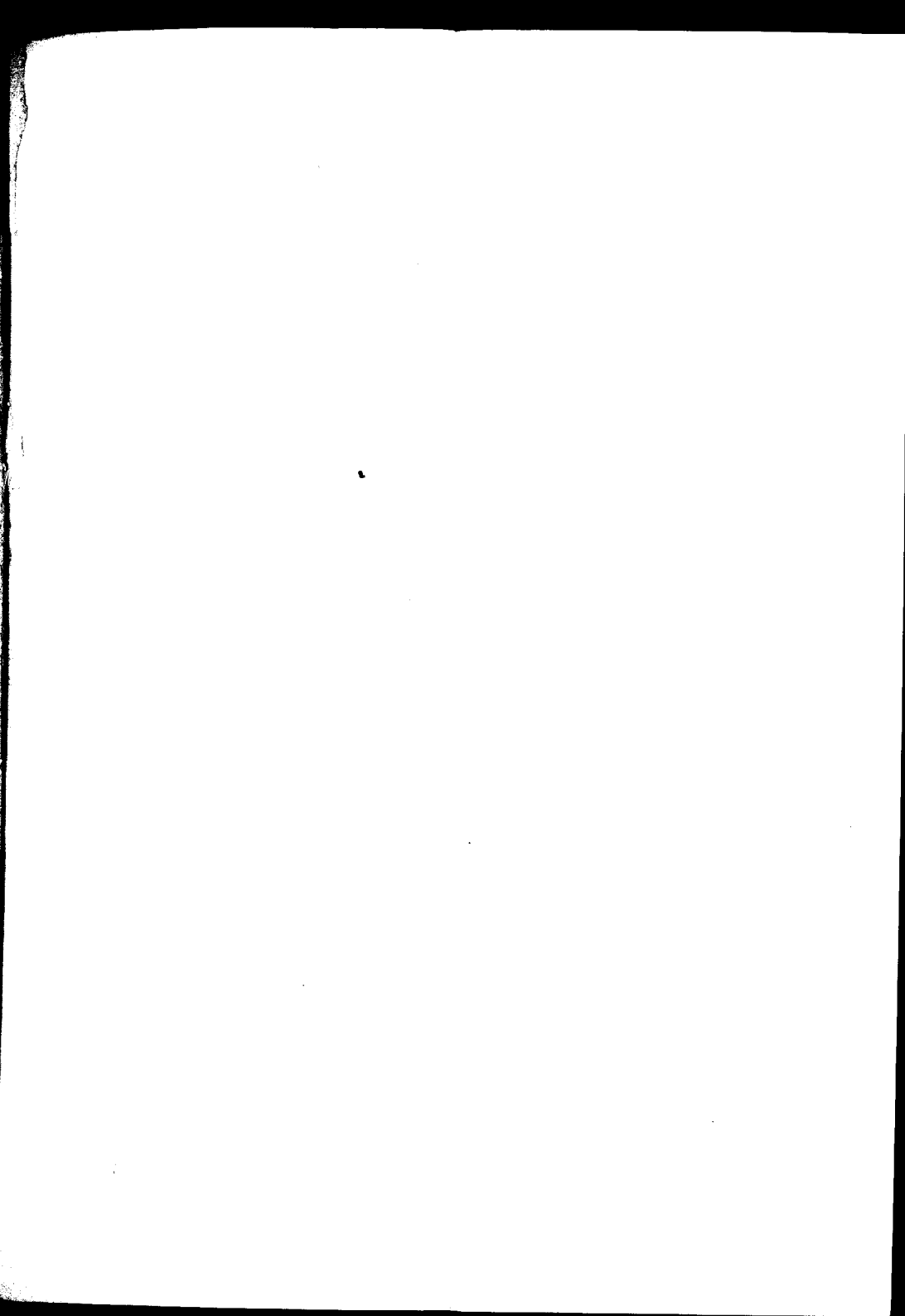
BIBLIOGRAFIA.

Dieulafoy. Tuberculome hypertrophique du caecum; diagnostic des tumeurs de la fossa iliaque droite. *Sem. méd.* 1902, p. 329. — Pennato. Sulla tubercolosi ipertrofica del colon. *Riforma Med.*, n. 18, 1903. — Margarucci. Trattamento chirurgico delle tubercolosi intestinali. *Policlinico*, sez. chir., 1898. — H. Claude. Tuberculose hypertrophique du gros intestin. *Soc. de Biol.* 3, XII, 1890. — B. Carlson. Einige Formen chronischer Peritonitis in der linken Seite des Bauches. *Hygiea Jahrg.* 66, Folge II, Jahrgang, 4, p. 515. — R. E. Schütz. Ueber hyperplasierende Colitis u. Sigmoiditis. *Beit. z. pathol. anat.* Bd. XXXVII, Festschr. f. Arnold. — Arloing et Courmont. *Sem. méd.*, 1901, p. 377-383, 1903, p. 329. — Billroth. Tumeur tuberculeuse de l'intestin. *Soc. imp. roy. de medecins de Vienne*, 27, II, 1903. — Forssmann. *Beit. z. path. anat. und zur Allgem. path.*, 27, II. — Senn. Etiology, pathology, diagnosis of intestinal tuberculosis. *The journal of the americ. med. Assoc.*, 4, VI, 1898. — Gérard-Marchand et Demoulin. Retrecissement inflammatoire du segment ileo-caecal. *Revue Gynec.*, 1899. — F. M. Caird. Enterectomy for tuberculous stricture of the intestine. *Edinburgh med. chir. soc. The Lancet*, 14, 1903, p. 1366, v. II. — Kröner. Contribut à l'étude des rétrécissement multiples de l'intestin. *Gazeta Botkina*, 13 mars 1900, n. 9, p. 378. — Koenig. Die stricturnrende Tuberculose des Darmes und ihre Behandlung. *Deut. Zeit. f. Chir.*, 1892, XXXV, Bd. 65. — Quénu. Cancer du colon pelvien. *Soc. de chir.* Séance du 2, XI, 1898. — M. Patel. Les tuberculoses chirurgicales de l'intestin grêle. *Baillière*, 1902, Paris. — L. Bard. Les phénomènes de stenose dans les ulcerations tuberculeuses de l'intestin. *Sem. méd.*, n. 30, 30 luglio 1903. — Fargue et Re-

clus. Traité de thérapeutique chirurgicale. Vol. II, Paris, 1898. —
W i n s e l m a n n. Ueber Tuberculoma coli und Colonoperationen.
Wien. klin. Rundschau, 1905, 2. 3. — C a s t i g l i o n e - M o r e l l i.
Un caso di tubercolosi stenosante dell'ultima parte dell'ileo curato
coll'entero-anastomosi. *Gazz. degli osp. e delle clin.*, n. 81, 1902. —
B a i l l e t. La resection du segment iléocœcale. Paris, 1894. —
M. P a t e l. Des résections étendues de l'intestin grêle, en parti-
culier dans la tuberculose intestinale. *Province médicale*. 1902.
n. 2. — K r ö g i u s. Sur un cas de retrecissements tuberculeux
multiples de l'intestin traité par un triple resection intestinale.
Deut. Zeit. f. chir., LII, 5, 6. — M a y o R o b s o n. The radical
treatment of chronic intestinal tuberculosis with suggestion p. p.
Transact of the clin. soc. of London, 1902, XXXV, p. 58. — C a m-
p i c h e. Ueber die bisherigen Resultate der verschiedenen opera-
tiven Eingriffe bei Coecum tuberculose und Appendicitis (verglei-
chende Zusammenstellung). *Deut. Zeit. f. chir.*, Bd. LXXX, s. 495.



21213



ABBONAMENTI CUMULATIVI PAGABILI a rate mensili per l'ANNO 1907

- A) Riforma Medica** pel 1907 (col premio del Prontuario di Posologia).
- B) Trattato completo di Terapia speciale medico-chirurgica** dei professori Penzoldt e Stintzing (opera di undici volumi interamente pubblicati). Prezzo originale L. 143. Si concede agli abbonati della *Riforma Medica* per L. 32 franco.
- C) Collezione dei Manuali** editi dalla *Riforma Medica*: Prof. G. Rummo. *Manuale di Terapia clinica*, 7^a edizione, legato in tela. — Prof. L. Ferrannini. *Manuale di Semeiotica fisica e funzionale*, 1905. — Prof. G. Klemperer. *Compendio di Diagnostica*. — Prof. L. Ferrannini. *Manuale di Organoterapia, Batterio-terapia, Vaccino-terapia, Sieroterapia, Citoterapia*. — Prof. G. Rummo e Dott. G. Militello. *La Cardioptosi*.

Condizioni degli Abbonamenti Cumulativi.

Primo abbonamento cumulativo: Riforma Medica con premio e Trattato di Terapia. Costo complessivo L. 53,50. — Modo di pagamento: prima rata, alla richiesta dell'abbonamento cumulativo, L. 13,50. Le residuali L. 40 a rate mensili di L. 5 a cominciare dalla fine di gennaio 1907 e così di mese in mese e senza interruzione, pagabili con cartolina-vaglia intestata all'Amministrazione della *Riforma Medica* in Napoli, ove ogni abbonato elige il suo domicilio. Dopo il pagamento della prima rata in L. 13,50 si riceverà a rigore di posta l'intera opera del *Trattato di Terapia* (undici volumi) franco ed il giornale dal 1° gennaio. Il premio del Prontuario di Posologia sarà spedito dopo il pagamento dell'ultima rata e non altrimenti. *Pagando tutto anticipatamente L. 50, invece di L. 53,50.*

Secondo abbonamento cumulativo: Riforma Medica con premio, Trattato di Terapia e tutta la Collezione dei Manuali al numero di cinque. Costo complessivo L. 81,70. — Modo di pagamento: prima rata alla richiesta dell'abbonamento cumulativo, L. 21,70. Le residuali L. 60 a rate mensili di L. 5 a cominciare dalla fine di gennaio 1907 e così di mese in mese e senza interruzione, pagabili con cartolina-vaglia intestata all'Amministrazione della *Riforma Medica* in Napoli, ove ogni abbonato elige il suo domicilio. Dopo il pagamento della prima rata in L. 21,70, si riceveranno a rigore di posta e franco il *Trattato di Terapia* (undici volumi) ed i cinque *Manuali* ed il giornale dal 1° gennaio. Il premio del Prontuario di Posologia sarà spedito dopo il pagamento dell'ultima rata e non altrimenti. *Pagando tutto anticipatamente L. 76 invece di L. 81,70.*

Abbonamento annuo con premio PRONTUARIO DI POSOLOGIA del prof. L. Ferrannini: Per l'Italia L. 21,50, per l'Estero L. 37,50.

N.B. Inviare vaglia, corrispondenza unicamente all'Amministrazione della RIFORMA MEDICA in Napoli. Non fa bisogno di mettere altra indicazione pel sicuro ricapito.