



del Chiar. Prof. Verdozzi

DOTT. C. VERDOZZI

La necrosi adiposa del tessuto peripancreatico e del pancreas

(con una Tavola Litografica)

Estratto dal Giornale IL POLICLINICO, Volume XXI-M. — Anno 1914

mit

B

62

62



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO"
N. 46 — Via del Tritone — N. 46

1914

DOTT. C. VERDOZZI

La necrosi adiposa del tessuto peripancreatico e del pancreas

(con una Tavola Litografica)

Estratto dal Giornale IL POLICLINICO, Volume XXI-M. — Anno 1914



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 — Via del Tritone -- N. 46

1914

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, 1914 - Tipografia Nazionale di G. Bertero e C

DAL REPARTO MAGGIORANI DELL'OSPEDALE DI SAN GIOVANNI
E DALL'ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretti dal prof. A. BIGNAMI

La necrosi adiposa del tessuto peripancreatico e del pancreas

(con una Tavola Litografica)

per il dott. C. VERDOZZI, assistente nell'Istituto di Patologia generale,
aiuto medico degli Ospedali riuniti.

Nei primi mesi dello scorso anno, nella qualità di aiuto del reparto ospitaliero diretto dal prof. Bignami, ebbi occasione di seguire clinicamente e di studiare poi dal punto di vista anatomo-patologico due casi di *necrosi adiposa del tessuto peripancreatico e del pancreas*. Di essi uno era rappresentato dal tipo descritto da molti Autori col nome di *Pancreatite emorragica*, l'altro presentava all'autopsia, a carico del pancreas, solo dei piccoli focolai di necrosi adiposa nel tessuto interstiziale. Di tale studio io già feci una breve comunicazione nella VIII Riunione dei Patologi tenutasi in Pisa nel marzo 1913.

Le conoscenze anatomo-patologiche di questa strana e gravissima malattia si limitano quasi esclusivamente a quelle stabilite dai primi lavori di Balser, Chiari, Langerhans, Benda.

Ma dei casi studiati da tali AA. solo alcuni corrispondono in modo indubbio a detta sindrome morbosa; negli altri, invece, si trattava di piccoli focolai simili a quelli di necrosi adiposa, sparsi per il pancreas, ma osservati in individui morti in condizioni marantiche e per malattie ben note e del tutto diverse, e che in vita non avevano presentato nessun sintomo che ricordasse la grave sindrome addominale della malattia in questione.

È evidente come tali focolai debbano avere un valore del tutto diverso e che la loro descrizione non debba essere compresa con quella dei focolai necrotici che si osservano nei casi in cui tale alterazione è la lesione fondamentale a cui è legato indubbiamente l'esito letale.

I numerosi casi clinici pubblicati in seguito si limitano, in genere, ad una breve esposizione del decorso della sindrome morbosa e del reperto di autopsia.

I molti lavori sperimentali che in quest'ultimo decennio sono stati pubblicati con lo scopo di chiarire la patogenesi e la etiologia di questa strana malattia, vengono a conclusioni quasi sempre tra loro contraddittorie, ed in genere sono eseguiti

con delle tecniche che non permettono la generalizzazione dei risultati alla patologia umana; essi non ci danno certo con sicurezza la chiave del meccanismo di azione e della natura della causa morbosa. Mi è sembrato quindi opportuno di utilizzare questi due casi per contribuire alle conoscenze anatomo-patologiche e cliniche già note su questo gruppo di sindromi morbose; cercando poi di porre in rapporto i risultati delle ricerche sperimentali con le deduzioni fisiopatologiche che si possono trarre da tale studio.

Del resto, allo stato attuale della questione, lo studio accurato e completo dei casi clinici è l'unica guida sicura che abbiamo a disposizione per giudicare del valore dei risultati della patologia sperimentale.

Farò precedere a tale mio lavoro un breve cenno storico; seguirà la descrizione minuta clinica ed anatomo-patologica dei due casi da me osservati. Tratterò poi successivamente in capitoli separati la anatomia-patologica, la sintomatologia, la patogenesi e la etiologia di questa rara ma importante malattia.

* *

Cenno storico.

Circa 30 anni fa Balser descrisse per primo una speciale alterazione del tessuto adiposo rappresentata da piccoli focolai riconoscibili ad occhio nudo, della grandezza di un grano di miglio o di canapa, di colore bianco o bianco giallastro o grigiastro, in genere isolati e localizzati tra i lobuli del pancreas ed in tutte le sue vicinanze; talora confluenti, si dà dar luogo a necrosi molto estese e qualche volta con focolai molto numerosi e più lontani dal pancreas.

A tali lesioni Balser diede il nome di «Necrosi del grasso» perchè le lesioni del tessuto grassoso, colpito da tale affezione, subivano regolarmente l'esito in necrosi.

La descrizione macroscopica e microscopica di tale affezione è dall'autore eseguita in base allo studio di nove casi che, per brevità, io qui riassumo in tre gruppi:

Il 1° gruppo è formato da cinque casi di individui morti in stato marantico per malattia di organi vari e che clinicamente non avevano presentato alcun sintoma che potesse far pensare ad una affezione addominale acuta. (2 eran morti per cancro allo stomaco, 1 per tubercolosi polmonare, 1 per insufficienza aortica, 1 per cirrosi epatica).

Questi cinque casi furono da lui trovati su 25 cadaveri presi a caso nella sua sala incisoria. Presentavano solo dei piccoli focolai bianco giallastri nel tessuto adiposo interstiziale del pancreas che, come vedremo in seguito, Balser considerò come uno stadio iniziale delle gravi lesioni necrotiche e mortali che descrisse nei casi successivi.

Egli perciò ritenne che questa lesione, nel suo stato iniziale, fosse molto frequente (20 % di tutti i cadaveri) e non desse luogo a serie conseguenze.

Il 2° gruppo dei casi, da questo Autore descritti, è rappresentato da due individui polisarcici che pochi giorni prima della morte erano in ottime condizioni

di salute: questi annularono con una sindrome addominale acuta gravissima, e all'autopsia, furono in essi, da Balser, riscontrati degli estesi focolai bianco giallastri, somiglianti ai precedenti, ma diffusi a tutto il pancreas e al grasso della cavità addominale, con presenza di emorragie e di focolai di necrosi del parenchima pancreatico.

In un terzo caso, di cui egli però non poté avere la storia clinica, trovò le stesse lesioni dei due casi suddetti.

Il 3° gruppo è rappresentato da due casi: in uno egli trovò, all'autopsia, dei focolai bianco giallastri, opachi, solo nel pericardio; nell'altro caso nel midollo osseo.

Di tali lesioni egli dice di non aver fatto l'esame istologico; perciò rimane il dubbio molto fondato, (del resto avvalorato dal fatto che nessuno, dopo di lui, ha trovato simili lesioni limitate a tali organi) che in questi due casi si sia trattato di lesioni del tutto diverse dalle precedenti.

Oltre la descrizione macroscopica del reperto anatomico di tale affezione, egli ne dà anche una minuta descrizione istologica, eseguendo contemporaneamente lo studio dei preparati appartenenti alle lesioni del 1° gruppo di casi e di quelli del 2° gruppo.

Noi discuteremo il dettaglio di tale descrizione a proposito dell'anatomia patologica; credo però opportuno notare fin da ora che Balser considerò le lesioni da lui trovate nel primo gruppo di casi, come un inizio del processo, innocuo se limitato a tale grado; invece una estensione maggiore della lesione, per sé e per le emorragie da cui può essere accompagnata, darebbe luogo ai sintomi gravi osservati nei casi del 2° gruppo ed alla morte del paziente.

Egli termina il suo lavoro con le seguenti parole che mi piace di riferire:

« In alcuni uomini si osservano dei processi proliferativi delle cellule adipose nei dintorni del pancreas. Gli stessi raggiungono eccezionalmente, specialmente nella gente molto grassa, una tale estensione da determinare la necrosi nella maggior parte del grasso addominale con conseguente morte dell'individuo, o solo per la grande diffusione del processo o per le emorragie ad esso legate ».

Come si rileva da questa breve conclusione, Balser ammise che la natura di tali lesioni fosse rappresentata da una eccessiva proliferazione delle cellule adipose, la quale avrebbe raggiunto, in alcuni casi, tale grado da determinare la morte del tessuto.

Su tale strana patogenesi, che del resto non fu accettata quasi da nessuno e che lo stesso Balser abbandonò in seguito, torneremo a parlare in altra occasione.

Intanto mi sembra opportuno di notare fin da ora come i due gruppi di casi in cui Balser si basò per tale descrizione anatomo-patologica fossero del tutto diversi: nel 2° la morte era evidentemente legata a tali lesioni istologiche, nel 1° invece si trattava di un reperto accidentale, del resto frequente in individui morti per tutt'altra malattia.

Nell'anno successivo (1883) un anatomo-patologo di valore, il Chiari, trattò lo stesso argomento riferendo lo studio eseguito sopra 6 casi; di questi, tre erano rappresentati da tre donne polisarciche morte in seguito ad un vero « se-

questro del pancreas »: nel quarto caso si trattava di un diabetico tubercoloso, in un altro di un'inflammazione cronica dei reni, ed infine, nel 6°, di un neonato con sifilide congenita.

Egli notò come, in genere, tale lesione si osservasse in individui marantici in cui erano presenti delle malattie gravi di tutto l'organismo. Solo nei bevitori ha osservato contemporaneamente una considerevole obesità universale, individui che prima erano sani e che si erano ammalati pochi giorni prima della morte. Nega la presenza di proliferazioni eccessive delle cellule adipose descritte da Balser e dà come prima modificazione visibile la trasformazione delle cellule adipose in sfere granulose, considerando tale lesione come analoga alle metamorfosi regressive di altri tessuti.

Nel 1890 troviamo un altro interessante studio su tale argomento.

Langerhans, in seguito alle evidenti divergenze tra le vedute di Chiari e quelle di Balser, avendo avuto occasione di osservare dei casi simili, riporta un minuto studio istologico e chimico.

Egli riunisce in due gruppi i casi da lui studiati: nel gruppo A pone due casi con *necrosi multiple del grasso* diffuse a tutto l'addome e che presentavano all'autopsia, contemporaneamente a queste, una grave e diffusa necrosi di tutto il pancreas.

Nel gruppo B, i casi con le *lesioni*, considerate da Balser come *iniziali*, della necrosi adiposa, localizzate tra i lobuli pancreatici e nelle vicinanze di quest'organo. Sono 4 casi da lui riscontrati sopra 23 cadaveri presi a caso nella sua sala incisoria e che presentavano contemporaneamente gravi alterazioni degli altri organi, alle quali, evidentemente, si doveva attribuire la morte.

Langerhans non riferisce alcun sintoma clinico di nessuno dei casi da lui studiati.

Egli riassume, innanzi tutto, i punti principali dei reperti istologici di Balser e Chiari e le interpretazioni che ne danno questi AA.; ponendo in rilievo le numerose contraddizioni in cui essi cadono.

Riferisce alcune osservazioni sue, eseguite su preparati microscopici ed inoltre dà conto dettagliato di un lungo studio microchimico tendente a stabilire la natura di quella sostanza biancastra, insolubile in alcool ed etere, resistentissima ai reagenti, che dà il colore biancastro ai focolai di necrosi adiposa e che Balser riteneva si dovesse con probabilità identificare con la stearina.

Egli appoggiandosi anche all'autorità di Salkowski che ha con lui collaborato, ritiene di poter invece identificare tale sostanza con sali di calcio di acidi grassi e ritiene di poter fissare i successivi stadi del processo in questo modo: innanzi tutto si avrebbe la decomposizione del grasso neutro contenuto nelle cellule; quindi si avrebbe il riassorbimento dei prodotti di scissione liquidi con precipitazione degli acidi grassi solidi; questi ultimi, a loro volta, si combinerebbero con i sali calcarei.

Per queste ragioni egli esclude che tali lesioni abbiano qualcosa in comune con le comuni metamorfosi grassose (Chiari) o che si possa trattare di una eccessiva proliferazione delle cellule adipose (Balser).

Riguardo alla etiologia di tale strana malattia, pone in rilievo la presenza contemporanea, talora da lui osservata, di alterazioni acute o croniche del pancreas o di un catarro del dotto Wirsungiano. Infine ammette con Balser ed in contraddizione alla riserva espressa da Chiari, che si possano avere delle necrosi complete di tutto il pancreas per un distacco conseguente al processo di necrosi adiposa diffusa tutto intorno a tale organo, con morte di tutti i tessuti (vasi, connettivo, ecc.) che lo tengono in connessione con il resto dell'organismo, donde gravi emorragie, trombosi, ecc. Ed egli suppone che parecchi dei casi pubblicati da Fitz in quella epoca e su cui noi in seguito torneremo, si debbano appunto riferire a tale malattia.

Anche Langerhans, infine, ritiene la *necrosi del grasso* la lesione fondamentale.

Pochi anni dopo (1895) Marchiafava comunicava alla Società Lancisiana degli ospedali di Roma, il caso di un uomo di 45 anni, che dopo aver presentato per tre giorni una sindrome peritonitica, morì in collasso. All'autopsia dietro lo stomaco si trovò una vasta cavità ripiena di una poltiglia cretacea, nel mezzo della quale era il pancreas quasi del tutto sequestrato.

L'A. ricorda che tre casi analoghi erano stati osservati recentemente in Roma da Bastianelli e da Ferraresi e che in tutti e tre questi casi, l'unica alterazione che rendesse ragione della morte era appunto la necrosi estesa del tessuto adiposo peripancreatico e del pancreas.

Marchiafava conclude quindi la sua comunicazione dicendo che si deve *ammettere una malattia a decorso acuto o subacuto, con sintomi clinici propri, la quale all'autopsia è caratterizzata dalla necrosi del grasso peripancreatico e del pancreas.*

Quasi contemporaneamente a tale comunicazione di Marchiafava, e nel decennio successivo, numerosi clinici ed anatomo-patologi (Beitzke, Bozzolo, Berner, Bleibtreu, Brunn, Russe, Dessy, Dieulafoy, Fränkel, Gröndahl, Hochhaus, Hart, Marx, Necker, Ostreich, Rautemberg, Schmidt, Sawyer, Thorel, Weil, Wiesinger, etc.) pubblicavano casi clinici e reperti di autopsia molto simili a quelli precedentemente descritti.

In un lavoro pubblicato nel 1896 Chiari differenziava i focolai dovuti ad una autodigestione cadaverica del pancreas, dalle alterazioni di tale organo che si originano in vita. E successivamente Pförringer, Cavidalli e Leoncini si occuparono della stessa questione.

Benda nel 1900 rendeva noto uno speciale metodo istologico per porre in rilievo focolai anche piccolissimi di necrosi adiposa.

Degni di nota sono anche i casi di diffuse necrosi adipose del grasso addominale, in cui non si poterono riscontrare evidenti lesioni del pancreas (Haffner, Fränkel, Israel, Wulff).

PANCREATITI EMORRAGICHE, PANCREATITI ACUTE, NECROSI DEL PANCREAS. — Nel 1874 Zenker con il nome di « Apoplessia pancreatica » pubblicava alcuni casi di individui che avevano presentato in vita una sindrome addominale acuta e il cui reperto d'autopsia era rappresentato specialmente da gravi lesioni emorragiche del pancreas.

Balser, nel suo lavoro del 1882, richiamò l'attenzione su di essi, avanzando il

sospetto che almeno in parte dovessero rientrare nel quadro da lui descritto col nome di « necrosi adiposa ».

Fitz nel 1890 rendeva noti casi analoghi sotto il nome di « pancreatiti acute ». In seguito, specialmente in Inghilterra, venivano pubblicati da molti AA. (Crowell, Bozzolo, Dreesmann, Osler, Tomaschny, Witte, Stubenrauch, Bonuzzi e Vanzetti, Batchelor, Paul, Köstchau, Langdon, Ryant, Tayer, Uhthoff e Maynard, Wrede) sotto tale titolo e sotto quello di pancreatite emorragica casi simili: si trattava di individui che improvvisamente si ammalavano con una sindrome molto somigliante alla peritonitica o a quella della occlusione intestinale, che all'autopsia presentavano una grave infiltrazione emorragica del pancreas, quasi sempre accompagnata da focolai di necrosi adiposa sia nel pancreas stesso, sia nelle sue vicinanze. Quasi costantemente sfuggiva all'esame la causa anatomica di tale lesione emorragica e molti AA. notavano che in genere non si trovavano delle vere lesioni flogistiche.

Quando contemporaneamente si determinavano delle lesioni suppurative o cangrenose o diffusamente necrotiche, i casi venivano indicati con il titolo di « Ascesso pancreatico », « Ascesso della borsa omentale », « Pancreatite cangrenosa », « Necrosi del pancreas ».

Casi simili sono stati pubblicati da Jurist, Krüger, Lenzmann, Schaw, Witte, Giordano, ecc.

S'intende che non è possibile escludere che in alcuni casi i germi della suppurazione da soli, o in simbiosi con quelli della putrefazione, possano andare ad attecchire sul tessuto pancreatico primitivamente: ed è probabile che tale sia il meccanismo patogenetico di alcuni di questi casi; ma per altri si tratta evidentemente di una localizzazione settica secondaria alle lesioni della necrosi adiposa o della pancreatite emorragica e da questo punto di vista essi debbono rientrare nel quadro morboso di queste malattie.

Il gran numero di casi in cui venivano osservate gravi lesioni del pancreas (emorragiche, infiammatorie, necrotiche, ecc.), contemporaneamente alla presenza di focolai di necrosi adiposa, richiamò l'attenzione degli AA., in special modo su tali lesioni: e poichè si andava facendo strada la dottrina che attribuiva alla necrosi del grasso il valore di una necrosi fermentativa, si affermava la convinzione che la lesione pancreatica fosse la lesione iniziale e che i focolai di necrosi adiposa fossero il prodotto della fuoriuscita del succo pancreatico dalle sue vie naturali, conseguente a dette lesioni del pancreas. È chiaro come anche tale concezione riuscisse a spiegare solo un anello della patogenesi di tale malattia: poichè rimaneva ancora ad esser dimostrata la causa della lesione pancreatica iniziale, tenuto conto che il reperto di germi (*bact. coli*, streptococco, stafilococco, pneumococco: Dieckoff, Fitz, ecc.) nei tessuti lesi era del tutto eccezionale e che d'altro canto le lesioni dei vasi (Seitz) non riuscivano che rarissimamente a rendere ragione delle gravi infiltrazioni emorragiche. Non solo, ma detta concezione si prestava ad un vero circolo vizioso, poichè molti consideravano invece il processo in senso opposto: per cui la fuoriuscita del succo pancreatico sarebbe stata primitiva, le lesioni necrotiche ed emorragiche del pancreas secondarie ad essa.

Comunque fosse, era certo che la localizzazione costante dei focolai di necrosi

adiposa nel pancreas o intorno ad esso, rendeva molto probabile uno stretto rapporto tra tale ghiandola e la genesi di questa lesione istologica.

In seguito alla generalizzazione di tale convinzione, sorta anche in seguito alla concezione della necrosi adiposa, come il prodotto di un'azione fermentativa, sorsero numerosi sperimentatori per cercare di riprodurre sperimentalmente le lesioni e la sindrome morbosa.

I primi tentativi risalgono alla fine del secolo passato, ma non ebbero l'esito desiderato: la necrosi del grasso mancò spesso totalmente o era difficilmente riconoscibile, così anche rare erano le gravi infiltrazioni emorragiche (Carnot, Hlava, Jung, Körte, Martinow, Oser, Witney, Williams). Altri esperimenti diedero luogo a necrosi estesa e talora a necrosi adipose, ma in condizioni così poco naturali che non potevano per nulla essere utilizzate per chiarire la etiologia della necrosi adiposa dell'uomo. Così per le iniezioni di acidi, basi, trementina, formalina, cloruro di Zn, e di altre sostanze necrotizzanti. Anche le iniezioni di germi non diedero alcun risultato degno di nota (Carnot, Hlava, Körte, Martinow, Ponfick, Williams).

Il primo che in Italia si è occupato sperimentalmente di tale questione è stato Alessandri. Egli in un pregevole lavoro (1901) riferisce i risultati di tre serie di esperienze: in una prima serie egli determinò delle lesioni circolatorie a carico del pancreas, con la legatura di una o più arterie o di vene, e non riscontrò mai necrosi adiposa. Invece ottenne dei focolai di necrosi adiposa costantemente con delle lesioni meccaniche (seconda serie di esperienze).

Nella terza serie iniettò nel tessuto pancreatico delle sostanze chimiche (HCl, papaina, pancreatina, ecc.): ottenne delle lesioni molto gravi solo con l'HCl.

Nell'ultimo decennio i lavori sperimentali su tale argomento si sono moltiplicati: purtroppo però i risultati ottenuti non hanno affatto un valore decisivo.

Lo scopo che si sono proposto gli autori è stato vario: alcuni han cercato di ottenere sperimentalmente le lesioni anatomiche che si osservano in detta malattia, altri di rischiarare la patogenesi della intossicazione grave e del conseguente esito letale (Bergmann e Guleke, Lattes, Dario Maragliano) altri poi di riprodurre l'intero quadro morboso (Hess, Williams, Poly, Doberauer).

Tali lavori avrò occasione in seguito di riferire in dettaglio.

* *

Ed ora, prima di passare alla descrizione dei casi da me studiati, credo opportuno riassumere in due parole lo stato odierno delle nostre conoscenze su tale forma morbosa. Descritta dapprima dagli anatomo-patologi, la « Necrosi adiposa », è stata studiata, specialmente in principio, dal punto di vista istologico; e poichè le lesioni di tale malattia erano somiglianti, come altrove abbiamo notato, con quelle che si riscontravano molto frequentemente nel pancreas di individui morti per malattie varie ed in condizioni marantiche, in genere tali AA. basarono le loro descrizioni indifferentemente sugli uni e sugli altri casi.

A me sembra che in seguito sia mancato un lavoro completo di revisione anatomopatologica, ed è perciò che ho cercato di colmare tale lacuna.

La identificazione poi di tale malattia con molte delle forme morbose che vanno sotto il nome di pancreatiti acute, pancreatiti emorragiche, necrosi del pancreas, ecc., è accettata solamente da un numero ristretto di autori.

Ne possono far fede i recenti trattati francesi sulle malattie del pancreas, in cui sono separatamente trattate in capitoli diversi tali forme morbose e la recente rivista sintetica dell'Albrecht (1912) pubblicata negli *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*.

D'altro canto i numerosi lavori sperimentali che cercano di chiarire i numerosi problemi patogenetici riguardanti tale malattia non sono concordi nei risultati.

È perciò che io mi sono proposto con tale lavoro la revisione dei dati istologici ed anatomo-patologici, la sistematizzazione di questo gruppo di sindromi morbose, la distinzione delle ricerche sperimentali che possono aver valore per la interpretazione di tale malattia, da quelle che debbono essere considerate inconcludenti in base ai risultati dello studio di casi occorrenti nella patologia umana.

CASO I.

M... R..., di anni 68, lavandaia, entra in ospedale il giorno 15 febbraio 1912.

Ella racconta che il giorno precedente, nelle ore antimeridiane è stata improvvisamente colta da un forte dolore all'epigastrio, che è andato man mano aumentando d'intensità, estendendosi alle due regioni lombari. Mangiò ugualmente a pranzo, ma molto poco; subito dopo il pasto sopravvenne vomito, con emissione di tuttociò che aveva ingerito; il dolore aumentò molto d'intensità, diffondendosi a tutto l'addome ed è sempre persistito fino al momento dell'ingresso. Non ha avuto mai singhiozzo, nè accusa altri disturbi all'infuori di una leggera piroisi con eruttazioni acide, ed una lieve dispnea.

Ha avuto una scarica alvina prima dell'insorgenza del dolore, poi l'alvo si è mantenuto chiuso.

Non ha avuta irradiazione del dolore nè al torace nè alla spalla destra.

Ricorda di avere avuto un attacco simile all'attuale sei mesi fa, con vomito e diarrea intensa; pare che sia durato tre giorni e che sia cessato in seguito all'uso di un purgante.

Non è stata mai itterica.

Dell'anamnesi remota ci racconta che il marito è morto di polmonite; ha due figli viventi e sani; ha avuto due aborti.

Va soggetta frequentemente a dolori vaganti per le ossa.

All'esame obiettivo si riscontra una donna con masse muscolari e pannicolo adiposo bene sviluppato, ma non in modo eccessivo, cianotica, in uno stato di ansia; ha i tratti del viso stirati, è leggermente dispnoica.

All'ingresso in ospedale ha 85 pulsazioni radiali, piccole, ritmiche.

Nulla di anormale si riscontra all'esame dei polmoni e dell'apparecchio cardio vascolare.

L'addome è meteorico, senza liquido libero, dolente in tutti i quadranti alla palpazione, ma senza una evidente difesa addominale.

Non si riesce a palpare il limite inferiore del fegato.

La temperatura oscilla tra 35.5 e 36 gradi.

L'esame delle urine riesce negativo per la presenza di albumina, glucosio, pigmenti biliari, urobilina.

Le viene somministrato un purgante salino, senza effetto.

Il giorno successivo, 16 febbraio, le condizioni generali si aggravano, il polso è più frequente, con qualche intermittenza (114 p.); persiste l'ipotermia e lo stato generale ansioso.

Si somministra nuovamente un purgante che riesce inefficace; in seguito ad

un clistere oleoso si ha una scarica discretamente abbondante; prescrizione di una iniezione di 1 centigrammo di morfina.

Alle tre del mattino del giorno 16 l'inferma si sveglia all'improvviso agitata, ancora più sofferente, cade rapidamente in collasso; si ha un aumento della cianosi e la morte.

AUTOPSIA: L'addome si presenta meteorico, non si riscontra liquido nella cavità peritoneale, nè segni di peritonite.

L'omento ed il grasso della cavità addominale sono cosparsi di piccoli focolai bianco-grigiastri, somiglianti a gocce di cera, sparsi in modo irregolare sulla superficie e nello spessore del tessuto adiposo.

Il pancreas è molto ingrossato e duro tanto da richiamar subito la nostra attenzione: si ha l'impressione che sia sede di un neoplasma.

Invece alla sezione si esclude subito un tumore e si riconosce una di quelle forme di necrosi del pancreas che vanno sotto il nome di pancreatite emorragica.

Infatti esso dimostra il parenchima e la tessitura normale dell'organo solo in alcune porzioni ben conservata; nel resto presenta in alcuni punti un colorito rossastro diffuso a tutta la trama interstiziale (infiltrazione emorragica); in altri v'è presenza di numerose chiazze biancastre, di aspetto giallo-cretaceo isolate o confluenti: queste ultime sono molto numerose e sparse quasi ovunque nel parenchima: per un tratto poi, tutto il tessuto ha acquistato un colore grigio-ardesiaco e stride al taglio come per la sezione di concrezioni calcaree. Su queste ultime zone la tessitura normale dell'organo è completamente scomparsa.

Nulla d'importante si osserva all'esame dello stomaco e del fegato; manca qualunque segno di calcolosi epatica o pancreaticca; vi è presenza di una nefrite acuta. Nulla di notevole a carico degli altri organi.

Esame microscopico.

1° DEL PANCREAS.

Descriverò le lesioni microscopiche corrispondenti a tre diverse zone:

A) *Nei preparati della zona con diffusa infiltrazione emorragica colorati con ematossilina-eosina:* Non si osservano notevoli alterazioni a carico del parenchima; evidenti sono invece le lesioni del tessuto interstiziale, che presenta una intensa infiltrazione emorragica, quà e là con numerosi leucociti a nucleo polimorfo. In alcuni punti qualche acino epiteliale, alla periferia dei lobuli ed a contatto del tessuto interstiziale, presenta segni di necrosi coagulativa. Frequente è la presenza di *piccoli lobuli grassosi interstiziali* in preda a necrosi coagulativa; in essi v'è persistenza della trama normale, scomparsa completa di nuclei, presenza di una massa amorfa, omogenea, colorantesi più o meno intensamente con l'ematossilina. In alcune di tali zone che sono intensamente colorate con l'ematossilina, si vedono numerosi corpiccioli di varia grandezza intensamente colorati e probabilmente corrispondenti a frammenti di nuclei.

Infatti queste zone in genere sono circondate da una intensa infiltrazione leucocitaria il che ci fa ritenere che il loro aspetto sia dovuto al fatto che in queste la necrosi è intervenuta quando già era presente nel tessuto adiposo interstiziale una intensa infiltrazione di leucociti, donde una necrosi coagulativa con fenomeni piuttosto di carioressi che di carioli.

Assenza di pancreatite interstiziale cronica.

Nei preparati colorati con il metodo di Weigert per le fibre elastiche: si nota una completa conservazione delle fibre elastiche interstiziali, vasali e dei dotti pancreatici nelle parti poco alterate; anche nelle zone necrotiche le fibre elastiche sono in parte conservate.

Nei preparati colorati con il metodo Weigert per la fibrina: assenza di fibrina sia nelle zone con infiltrazione emorragica, che nelle masse ialine contenute nel grasso necrotico.

B) *Nei preparati di una zona con evidenti alterazioni a carico del parenchima:*

Con ematossilina-eosina: si osservano vaste zone di necrosi, comprendenti il tessuto interstiziale ed il parenchima circostante, con i caratteri della necrosi coagulativa, con fenomeni di cariolisi e carioressi.

In alcune parti una infiltrazione emorragica interstiziale diffusa; in genere prevale la infiltrazione purulenta, sicchè le masse necrotiche sono spesso cosparse da numerosi frammenti nucleari.

Quando un lobulo pancreatico è a contatto solo da un lato col tessuto interstiziale necrotico ed infiltrato, presenta proprio in corrispondenza di tale zona di contatto, come una semiluna con caratteri di una necrosi coagulativa iniziale o con una infiltrazione purulenta, mentre il parenchima circostante è completamente normale.

Perfettamente conservati si vedono molti isolotti di Langerhans.

Nei preparati colorati con il metodo di Weigert per le fibre elastiche si vedono queste conservate anche nelle zone necrotiche.

Nei preparati colorati con il metodo di Weigert per la fibrina: assenza completa di fibrina.

C) *Nei preparati della porzione di pancreas più alterata.*

Con Ematossilina-eosina: si osserva scomparsa quasi completa della struttura normale dell'organo che è sostituita da zone colorate quasi uniformemente con eosina o con ematossilina o con tinte intermedie. In alcuni punti si riconosce ancora la trama ghiandolare benchè non vi sia alcuna traccia di nuclei. Quà e là presenza di spazi che appaiono vuoti e che hanno le pareti a forma di capsule e che sono evidentemente residui di lobuli adiposi interstiziali. Presenza di piccole zone con infiltrazione purulenta ancora ben riconoscibile. Nei preparati colorati con i metodi per le fibre elastiche: le fibre elastiche solo qua e là ancora conservate.

II. DEI RENI.

Degenerazione grave e necrosi degli epiteli dei tubuli contorti.

III. DEI FOCOLAI DI NECROSI DELL'OMENTO.

Di un piccolo frammento di omento in cui si osservavano focolai di necrosi della grandezza di una testa di spillo, ho fatto sezioni in serie (circa 200 preparati) ed ho potuto così osservare microscopicamente varie condizioni e vari stadi della necrosi adiposa.

Se si ha la ventura di sezionare in serie un piccolò focolaio che non presenti alcun altro processo complicante la lesione fondamentale (invasione di germi batteriali, emorragie, infiltrazione purulenta) si può benissimo fissare lo stadio iniziale della lesione quale è riprodotto nella fig. 1.

Nei preparati ottenuti in seguito ad inclusione in paraffina (e quindi trattati con dei solventi dei grassi) si vede come il processo fondamentale sia una necrosi coagulativa del tessuto grasso. Il focolaio necrotico si presenta nelle sezioni in genere di forma triangolare con un gruppetto di vasellini ad un apice del triangolo in cui non si osservano apprezzabili alterazioni.

Il tessuto adiposo fa riconoscere benissimo la sua trama strutturale; le cellule ed i nuclei sono del tutto scomparsi; le areole sono ripiene qua e là di una massa omogenea o finamente granulosa, colorantesi debolmente con l'eosina.

Le pareti delle singole cellule adipose necrotiche addossate le une alle altre, sono spesso rappresentate da una striscia rossa avente i caratteri della sostanza contenuta in alcuni punti nell'interno di esse.

Il focolaio necrotico è circondato senza stadii di passaggio, da tessuto adiposo normale; però qua e là tutto all'intorno si presentano delle zone di grandezza varia con una infiltrazione cellulare che, come vedremo in seguito, io credo caratteristica dello stadio iniziale di tali focolai necrotici (fig. 1, metà destra): queste zone presentano un reticolo formato di sottilissime fibre rosee, a maglie larghe ed irregolari, nel cui interno si trovano delle grosse cellule di forma varia ma in genere rotonda,

mononucleate, con protoplasma intensamente eosinofilo, non granuloso, con nucleo spesso eccentrico ed intensamente colorato con l'ematosilina (fig. 2).

Nei preparati colorati con il metodo per la fibrina, tali fibrille si dimostrano spesso appunto formate di fibrina.

Tali zone si presentano intorno al focolaio necrotico lungo tutto il decorso di esso, e dove esse confinano direttamente con tale focolaio, spesso cadono in parte o del tutto in necrosi, trasformandosi in masse granulose colorantisi intensamente colla ematosilina. Evidentemente i granuli sono i residui del disfacimento nucleare. Quando il focolaio di necrosi del grasso è all'inizio, presenta una colorazione quasi esclusivamente rosa, in cui spiccano i punticini nucleari delle cellule di infiltrazione descritte, colorantisi con la ematosilina (fig. 1).

In seguito si notano grosse chiazze bluastre, granulose, dovute alla diffusione del processo necrotico alle suddette zone di infiltrazione, oppure delle piccole chiazze di un blu intenso per una probabile deposizione di sali di calcio.

Nei focolai invece in cui si osservano dei germi banali (bacilli grossi, numerosi, sparsi per tutto il tessuto) e che sono evidentemente in uno stadio più avanzato del precedente, l'infiltrazione dapprima è mista (mononucleare e polinucleare) e in seguito diventa veramente purulenta: quando la necrosi è diffusa anche a tali zone con infiltrazione purulenta, queste vengono trasformate in focolai con moltissimi granuli di varia grossezza colorati intensamente con la ematosilina.

Caso II.

P... C..., di anni 78, si presenta all'Ospedale di San Giovanni il 21 marzo 1912. Racconta che il 10 marzo u. s., in pieno benessere, circa 4 ore dopo un pasto abbondante, fu colta improvvisamente da un dolore acuto all'epigastrio, senza rilevabili irradiazioni, seguito poi da vomito alimentare e successivamente verdastro. Non ebbe febbre, nè diarrea. Il dolore è persistito con brevi remissioni fino al giorno 17, quando l'inferma improvvisamente si è aggravata, cadendo nello stato di collasso in cui si trova al momento del trasporto in ospedale. La temperatura negli ultimi tre giorni di degenza in casa, non è stata mai superiore a 35° 3.

Ha preso un purgante con effetto; da tre giorni ha stipsi ostinata.

Riguardo all'anamnesi prossima, specie in rapporto all'attuale malattia, l'inferma racconta, che sette anni prima ebbe per la prima volta un attacco doloroso del tutto simile all'attuale: insorse improvvisamente senza causa apprezzabile, con un dolore fortissimo all'epigastrio, pure accompagnato da vomito. Il dolore ed il vomito durarono 7-8 giorni; non ebbe mai febbre, mai ittero; poi lentamente i sintomi si attenuarono e l'inferma tornò alle condizioni normali. Durante il periodo di 7 anni, tali coliche si sono ripetute sette od otto volte sempre cogli stessi caratteri. Durante i periodi intervallari l'inferma era in discrete condizioni di salute, mangiava con appetito, accudiva alle proprie occupazioni; solo di tanto in tanto soffriva di leggera dispnea da sforzo ed aveva leggeri edemi agli arti inferiori, che scomparivano con il riposo; soffriva di stipsi abituale.

Dell'anamnesi remota l'inferma ci dice che il marito è morto di polmonite; ha avuto 12 figli, di cui sette sono morti in giovane età, ed uno all'età di 20 anni, sembra di cardiopatia; quattro sono viventi, un po' malaticci. Non ha avuto mai aborti. Circa 20 anni prima ha sofferto di dolori ossei ed articolari, senza febbre. Tali dolori sono durati parecchi anni; poi ha fatto delle iniezioni di cui non sa precisare la natura, ed i dolori sono scomparsi. Mai cefalea, nè eruzioni cutanee.

Esame obiettivo. — L'inferma si presenta all'ospedale alle ore 10 di sera del 21 marzo; si mostra ansiosa, in preda ad uno stato d'angoscia; è gelida, ha un polso molto frequente ed aritmico. Non ha edemi agli arti inferiori. È clonotica.

Coscienza integra: risponde però molto lentamente alle domande che le vengono rivolte e con voce fioca. Accusa intenso dolore all'epigastrio. La palpazione dell'addome non provoca difesa addominale, risveglia però un intenso dolore nella regione epigastrica dove non si riesce a palpare nulla di abnorme. Il fegato ha il suo margine inferiore poco al disotto dell'arcata costale; in alto è nei limiti normali.



La milza non è palpabile. Assenza di liquido libero nella cavità addominale. Esame del torace e del cuore negativo.

Si prescrivono iniezioni di caffeina e di olio canforato.

Alla visita del mattino successivo 22 marzo, si riscontra lo stesso reperto obiettivo: il polso è però molto più piccolo, più frequente e le condizioni generali sono più gravi; si pratica una ipodermoclisi di 300 cmc. con 30 gocce di adrenalina.

Il 22 marzo alle 19.30 l'inferma muore mantenendo integra l'intelligenza sino agli ultimi momenti.

Durante tutta la degenza la temperatura ha oscillato tra 35°5 e 36°.

L'inferma si è mantenuta sempre anurica, nè si è potuto ottenere urina dal cateterismo.

AUTOPSIA, eseguita dopo 14 ore dalla morte:

Pancreas ingrandito *in toto*, molto duro, cosparso su tutta la superficie di piccole chiazze somiglianti a gocce di cera di una grandezza massima di una lente. Presenza sulla superficie di sezione di piccole chiazze irregolarmente sparse su tutto il pancreas, poco numerose: le sezioni in serie dimostrano che tali chiazze sono più numerose in corrispondenza della testa, diminuiscono nella porzione centrale, aumentano di nuovo in corrispondenza della coda, ovunque distribuite del tutto irregolarmente. Assenza quasi assoluta di zone con infiltrazione emorragica interstiziale.

Non si notano segni di peritonite; non vi è liquido nella cavità addominale.

Fegato di volume normale, congesto, liscio.

Cistifellea molto piccola, a pareti sottili, senza calcoli.

Milza normale.

Reni con nefrite acuta.

Capsule surrenali molto molli.

Assenza assoluta di calcolosi biliare e pancreatica.

Nulla di notevole a carico degli altri organi.

Assenza di focolai di necrosi del grasso sotto cutaneo.

Esame microscopico. — Risalta subito in modo evidente un ispessimento intenso del tessuto interstiziale, in alcuni punti fibroso, in altri ricco di cellule connettivali giovani; nelle zone in cui persiste il tessuto adiposo, si notano focolai di necrosi che corrispondono alle piccole chiazze giallastre visibili anche macroscopicamente e sopra descritte. Il parenchima è quasi ovunque ben conservato; gli isolotti del Langerhans si presentano normali; solo in qualche punto a contatto di chiazze di tessuto interstiziale necrotico si vedono le porzioni periferiche dei lobuli in via di necrosi (fig. 3).

Il grasso necrotico si presenta in forma di cerchi (*capsule sferiche* di Balser); questi (fig. 3 e 4) sono stipati fra loro, senza nuclei e ripieni di una sostanza amorfa o finamente granulosa, spesso intensamente colorata con ematossilina per evidente precipitazione in essa di sali di calcio. Il tessuto interstiziale circostante presenta quasi sempre un'intensa infiltrazione di leucociti a nucleo polimorfo. Però in corrispondenza di focolai molto piccoli e probabilmente recenti (in cui manca la precipitazione calcarea), si osserva una infiltrazione di cellule mononucleate con protoplasma eosinofilo, sparse regolarmente in modo discreto in un reticolo di sottili fibrille formanti delle zone del tutto simili a quelle già descritte a proposito dei focolai di necrosi adiposa dell'omento del caso I. In alcuni punti si osserva poi un'infiltrazione mista: cioè di cellule mononucleate e di cellule a nucleo polimorfo.

Concludendo, possiamo dire che tutto il tessuto interstiziale si presenta lesa: o con una sclerosi connettivale evidentemente di antica data, o con delle zone di necrosi, o con zone d'infiltrazione mono- o polinucleare. In alcuni preparati si osservano dei focolai di necrosi adiposa, circondati da tessuto connettivo più o meno adulto: si comprende come in tal caso sorga il sospetto che essi possano essere focolai necrotici di antica data incapsulati (l'inferma soffriva di coliche addominali da molti anni): ma tale interpretazione rimane incerta, potendosi anche ammettere che si tratti della formazione di un focolaio necrotico nel centro del tessuto di sclerosi.

Nei preparati colorati col metodo del Weigert il tessuto elastico persiste in parte nelle zone necrotiche.

Nei preparati colorati con il metodo di Gram e di Giemsa si osservano le stesse alterazioni; l'esame più accurato esteso a moltissimi preparati non permette il rilievo di alcun germe.

Nei reni si osservano lesioni degenerative degli epiteli dei tubuli contorti con leggere alterazioni dei glomeruli. Presenza di numerosi cilindri ialini intracanalicolari. Piccole zone d'infiltrazione mononucleare interstiziale.

Nel fegato: stasi venosa; zone di degenerazione grassa delle cellule epatiche. Infiltrazioni mononucleari degli spazi portobiliari.

Anatomia patologica.

Dal protocollo di autopsia sopra riferito risulta in modo evidente che la lesione istologica fondamentale di questa strana malattia risiede nei focolai di necrosi del grasso interstiziale del pancreas: si hanno difatti due casi di individui, che vanno a morte con una sindrome addominale grave quasi identica. Nell'un caso si riscontra una necrosi grave e diffusa a gran parte del pancreas con estese emorragie, oltre a focolai di necrosi adiposa, nell'altro caso non si osservano che dei piccoli focolai di necrosi adiposa negli interstizi del pancreas.

Nella letteratura da me riscontrata solo Hochhaus ha descritto un caso analogo; si trattava di un individuo morto in seguito ad una sindrome addominale acuta di brevissima durata alla cui autopsia si riscontrarono focolai isolati di necrosi adiposa nel pancreas, e nel tessuto immediatamente vicino a tale organo.

È evidente come questa che è una lesione comune ad ambedue i casi da me descritti, ma isolata in uno dei due, debba esser considerata come la lesione caratteristica.

Tale concetto che era stato espresso in modo evidente dai primi AA. (Balser, Langerhans, ecc.) aveva perduto piede in questi ultimi tempi: infatti molti AA. in seguito al reperto di gravi lesioni (specie emorragiche e gangrenose) a carico del pancreas, tendono ad ammettere che la lesione del pancreas sia la causa primitiva e che i focolai di necrosi adiposa abbiano un valore secondario.

Ebbene, contrariamente a tale opinione il mio secondo caso dimostra che con i soli focolai, anche molto limitati di necrosi adiposa si può determinare tutta la malattia: la sindrome addominale acuta, i segni di grave intossicazione generale (nefrite acuta parenchimatosa) ed infine la morte.

I focolai di necrosi con il più semplice reperto istologico sono quelli da me osservati nell'omento del caso 1° e precedentemente descritti (fig. 1): essi non sono che dei piccoli focolai di necrosi con coagulazione, di forma triangolare se visti in sezione: si ha scomparsa completa dei nuclei, conservazione della trama del tessuto adiposo, precipitazione di una sostanza in parte ialina, in parte granulosa colorantesi debolmente con l'eosina. In queste parti nei preparati ottenuti in seguito alla inclusione in paraffina non si vedono affatto cristalli, nè segni istologici della presenza di Ca. Io ritengo quindi, poichè anche il piccolo frammento da cui tali sezioni sono state eseguite aveva il caratteristico aspetto biancastro, cereo, che questo non sia dovuto alla precipitazione dei sali di Ca. di acidi grassi, come ha sostenuto Langerhans, e dopo di lui han tutti ritenuto, ma alla precipitazione di una sostanza

fibrinoide, che non assume la colorabilità specifica della fibrina, analoga a quella che si osserva in tutte le necrosi con coagulazione.

Caratteristica di questo primo periodo è la presenza intorno a tali focolai di piccole zone di infiltrazione di grosse cellule con abbondante protoplasma intensamente cosinofilo, con un nucleo unico in genere eccentrico (fig. 1 e 2). Tali cellule sono abbondanti specialmente intorno ai vasi, poco lontane le une dalle altre e sparse su un reticolo a maglie lasse formate da filamenti sottili che si colorano con il metodo di Weigert per la fibrina; non presentano la caratteristica affinità colorante delle plasmacellule. Tale infiltrazione è stata da me osservata tanto nel caso I intorno ai piccolissimi focolai di necrosi dell'omento, che nel caso II intorno ad alcuni focolai interstiziali del pancreas.

A me sembra che queste cellule d'infiltrazione nulla hanno a che vedere con le cellule che descrive Balser in un modo molto oscuro nel suo lavoro, che egli interpreta come cellule adipose di neoformazione. L'infiltrazione parvicellulare descritta da Rautenberg intorno alle zone necrotiche è evidentemente quella a leucociti polinucleati di cui io parlerò successivamente. Anche Benda ha osservato un'infiltrazione leucocitaria intorno ai focolai, che io credo corrisponda alla stessa invasione leucocitaria che sorge in secondo tempo, dopo la precedente da me descritta.

In altri punti che io credo debbano esser considerati come l'esponente istologico di uno stadio successivo, si vede la necrosi diffondersi anche alle zone circostanti, in cui in genere alla infiltrazione mononucleare si è sostituita una infiltrazione a leucociti polinucleari, infiammatoria (fig. 4).

Tale necrosi avviene con fenomeni in gran parte di carioressi, donde la formazione di ammassi di granuli che infiltrano tutto il tessuto. Quando la necrosi colpisce dei piccoli lobuli di grasso isolati, ad esempio nel tessuto interstiziale del pancreas, si ha la formazione di gruppi di cerchi che corrispondono evidentemente alle « capsule sferiche » di Balser, in taluni casi vuoti, in altri occupati in parte dalla sostanza fibrinoide, colorantesi con l'eosina sopra descritta (fig. 3).

Se la necrosi avviene quando tali lobuli adiposi erano già infiltrati da leucociti, si ha nell'interno delle capsule, un detrito granuloso carioressico. In altri casi si ha la precipitazione nel tessuto adiposo necrotico di ammassi cristallini che in alcuni punti assumono una intensa colorazione con l'ematossilina e che corrispondono evidentemente ai sali di Ca. di acidi grassi su cui ha tanto insistito Langerhans. Ma io tengo a porre di nuovo in rilievo che la precipitazione di tali sali di acidi grassi insolubili in alecol e xilolo non è un fenomeno costante e che la necrosi è fondamentalmente una comune necrosi con coagulazione.

Del resto questo è dimostrato anche dal fatto che essa non si limita al tessuto grasso; quando questo giace in un abbondante tessuto connettivo come risulta dal mio caso II° (dove evidentemente la necrosi terminale ha colpito un pancreas affetto da pancreatite cronica interstiziale), spesso tutto il tessuto connettivo cade in necrosi con la formazione di grosse strisce di granuli (rappresentanti in gran parte frammenti di nuclei e solo in piccola parte granuli di un sale di calcio).

Un'altra osservazione istologica che credo sfuggita agli AA. che mi hanno

preceduto è che le cosiddette « capsule sferiche » di Balser, oltre che rappresentare sezioni di cellule adipose necrotiche, rappresentano anche spesso sezioni di vasellini sanguigni. Quando la necrosi colpisce anche questi, l'agente necrotizzante trasforma le emazie in un detrito giallastro amorfo che ne va a tappezzare la parete interna: si formano così dei cerchi contenenti un detrito giallastro di cui io ho potuto stabilire l'origine solo in seguito all'osservazione di stadi di passaggio susseguentisi nello stesso campo microscopico. In altri casi la necrosi interviene quando il sangue ha già infiltrato il tessuto adiposo e allora si ha lo stesso aspetto di capsule con contenuto giallastro ma di origine diversa.

Dallo studio istologico da me eseguito risulta anche in modo indiscusso, la natura secondaria della necrosi del parenchima e della infiltrazione emorragica.

Nel caso II infatti, dove la lesione è quasi sempre limitata al tessuto interstiziale, si vede in alcuni punti una zona di parenchima pancreatico immediatamente vicina al tessuto interstiziale necrotico in preda ad una necrosi coagulativa iniziale (fig. 3). In altre parti si vede tutto un lobulo pancreatico presentante i segni di una necrosi più o meno avanzata (poca colorabilità dei nuclei, rimpicciolimento delle cellule etc.) circondato completamente da tessuto interstiziale in preda a necrosi totale (fig. 4).

Riguardo alla infiltrazione emorragica mi sono risultati molto utili alcuni preparati del caso I in cui io ho potuto colpire l'interruzione necrotica di punti limitati delle pareti vasali con evidente fuoriuscita della massa sanguigna nel tessuto interstiziale circostante: le emazie numerose si trovano ammassate, benissimo conservate in parte nell'interno del vaso, ed in parte al di fuori di esso nel tessuto interstiziale circostante, completamente necrotico.

La presenza di ammassi di emazie *normali* in un tessuto necrotico, e continuantisi con il contenuto sanguigno di un vaso, che solo da un lato presenta una interruzione della parete, ci dimostra in modo indiscutibile, la natura secondaria delle infiltrazioni emorragiche frequenti in tale malattia.

Quest'ultimo reperto a me sembra che risolva in modo definitivo la questione ancora aperta dei rapporti intercedenti tra pancreatite emorragica e necrosi del grasso.

Molti AA. recentissimi ritengono come abbiamo detto altrove, che nella pancreatite emorragica la « necrosi del grasso » intervenga in secondo tempo. La lesione pancreatica determinerebbe alterazioni a carico dei dotti escretori, donde fuoriuscita del succo pancreatico e formazione di focolai di necrosi adiposa.

Ora nel mio caso I, che sostanzialmente deve essere considerato come del tutto simile ai numerosi casi descritti dagli AA. col nome di pancreatite emorragica o di apoplezia pancreatica, sono numerosissimi i reperti cui sopra ho accennato. È evidente quindi che anche in questo caso si tratta dello stesso processo che per la diffusione di esso alle pareti vasali viene complicato da infiltrazioni emorragiche diffuse.

Nei tessuti necrotici le fibre elastiche in alcuni punti non sono riconoscibili, ma in gran parte sono ben conservate. Mancano segni di trombosi vasali.

Riassumo ora le nozioni più importanti da me tratte dallo studio anatomico-patologico di questi due casi:

Non di rado si osserva nell'uomo una malattia spesso mortale decorrente clinicamente con una sindrome addominale acutissima il cui reperto fondamentale di autopsia è una necrosi del grasso peripancreatico e del pancreas.

Tale necrosi è una comune necrosi con coagulazione, spesso accompagnata da una precipitazione di acidi grassi difficilmente solubili e di sali di calcio. Il primo fenomeno istologico che accompagna tali focolai di necrosi adiposa è un'infiltrazione di grosse cellule mononucleate con protoplasma intensamente eosinofilo e sparse in un reticolo fibrinoso che circonda i vasellini.

Secondariamente subentra un'infiltrazione leucocitaria a cui spesso però si diffonde la necrosi. La necrosi del parenchima pancreatico, la infiltrazione emorragica diffusa sono lesioni secondarie e di un valore anatomico patologico e clinico relativo, poichè tutta la sindrome clinica può decorrere rapidamente sino alla morte quasi del tutto all'infuori di queste gravi lesioni del pancreas (caso II).

Nei tessuti necrotici le fibre elastiche sono solo in parte conservate; non si osservano mai fatti trombotici.

La calcolosi biliare e pancreatica, le comuni malattie del pancreas, rappresentano un reperto anatomico-patologico accidentale e quindi non possono esser utilizzate per spiegare l'etiologia della malattia.

Sintomatologia, decorso, diagnosi.

Dalle osservazioni anatomiche che precedono risulta evidente che il decorso clinico del caso II debba considerarsi tipico di tale malattia.

Infatti l'esame anatomico ha dimostrato in questo caso una lesione limitata puramente alla necrosi adiposa; è evidente che quando ad essa si aggiunga una infiltrazione emorragica diffusa (caso I), ovvero si abbia l'invasione nei focolai necrotici di germi della suppurazione o della putrefazione si possono avere modificazioni molteplici della sintomatologia e del decorso clinico, quali sono state descritte nei molti casi pubblicati con nomi vari (ascesso pancreatico, necrosi del pancreas, gangrena del pancreas, ecc. ecc.). Spesso in questi casi è stata osservata una peritonite che deve evidentemente aver oscurato la diagnosi e che nei nostri due casi mancava completamente.

Si tratta adunque di una malattia che insorge all'improvviso con forti dolori epigastrici e con vomito. Gli AA. insistono molto sull'inizio della malattia *in seguito ad un pasto abbondante*, e ciò veramente si è verificato nel caso II. Ma nel caso I, invece, il principio si è avuto di mattina quasi a digiuno. Dopo l'ingestione del cibo anche in questo caso, però, si è verificata una evidente intensificazione dello stato morboso.

È importante per la diagnosi la sede epigastrica del dolore spontaneo su cui gli infermi insistono. Nella colica epatica in genere, gli infermi indicano invece in genere come sede del dolore l'ipocondrio destro.

Nel secondo caso l'inferma aveva avuto già precedentemente ripetute volte tali dolori addominali improvvisi accompagnati da vomito, che guarivano dopo un decorso di alcuni giorni; e poichè all'autopsia da un lato sono state escluse altre lesioni che potessero spiegare tali attacchi dolorosi (calcolosi epatica e pancreatica, ulcera gastrica, ecc.), e d'altra parte nel pancreas è stata riscontrata una pancreatite cronica fibrosa di antica data, è evidente come tali coliche pregresse debbano essere messe in rapporto con la malattia in questione.

Del resto già altri AA. avevano notate tali coincidenze.

Il vomito è in genere alimentare e bilioso, mai fecaloide: inoltre non è insistente.

Per questi dati, per lo scarso meteorismo, per l'incompleta chiusura dell'alvo si riesce ad escludere la occlusione intestinale su cui richiama l'attenzione il quadro clinico.

È notevole l'*ipotermia* che è stata costante in ambedue i casi e che secondo me ha un grandissimo valore per la diagnosi.

All'esame obbiettivo si rimane colpiti dal *contrasto della estrema gravità dello stato generale in confronto dei fatti locali*: l'inferma è in un vero stato di ansia, è leggermente cianotica, è gelida: invece l'addome, dove accusa violenti dolori, non presenta una vera difesa addominale.

Il *polso* in un primo periodo non è molto frequente ed è abbastanza pieno; successivamente però il numero dei battiti aumenta (114 nel caso secondo) e diviene un po' piccolo.

La palpazione provoca il massimo dolore all'epigastrio, e non in corrispondenza del fegato o della cistifellea.

Il *decorso* in genere è breve: nel I caso è stato di 3 giorni, nel II di 13.

Può prolungarsi anche per qualche settimana: sono stati descritti anche casi in cui si sono riscontrati dei brandelli di pancreas nelle feci. Gli autori descrivono anche casi di guarigione.

La diagnosi, contrariamente all'opinione della maggior parte degli AA. non è, secondo me, difficile; ed infatti, in ambedue i casi fu nettamente formulata da Bignami, primario del Reparto.

Concludendo possiamo dire che *i sintomi caratteristici sono: il dolore con localizzazione epigastrica, l'assenza della difesa addominale, l'ipotermia, il contrasto della eccezionale gravità dello stato generale con sintomi obbiettivi relativamente lievi.*

Contro la *colica epatica* depone la possibile palpazione della regione epatica e della cistifellea senza che si possa rilevare nulla di notevole in tale regione; inoltre l'assenza della febbre, di ittero o almeno di pigmenti biliari nelle urine.

Contro la *occlusione intestinale*: l'assenza del meteorismo, la modica insistenza del vomito che non è mai fecaloide, lo stato grave del paziente fin dall'inizio, l'assenza di segni di infiammazione peritoneale.

Contro la *peritonite*: l'assenza di una vera difesa addominale e della febbre.

Contro la *emorragia interna*, depone l'assenza di segni di anemia e la presenza di un discreto grado di cianosi.

Si intende che tale discussione diagnostica ha valore per forme pure di « necrosi adiposa » (caso II) più o meno diffusa e tutto al più complicate da una infiltrazione emorragica del pancreas (caso I). Quando invece il decorso si prolunghi e sopravvenga successivamente una infezione da germi banali con suppurazione, peritonite, ecc., la diagnosi diviene evidentemente molto più difficile.

L'intervento operativo è stato consigliato e praticato da molti AA., talora con buon esito. Noi, data la gravità dello stato generale delle inferme, non ritenemmo opportuno nei nostri due casi consigliare l'operazione.

Patogenesi.

Poichè i dati anatomo-patologici di questa rara malattia debbono considerarsi come definitivamente accertati, è evidente che si debba tentare di risalire da essi alla patogenesi e successivamente alla etiologia.

A questo scopo tratterò successivamente le seguenti questioni:

- I. Determinazione della lesione istologica fondamentale.
- II. Rapporti di successione e di dipendenza tra le varie lesioni.
- III. Causa immediata delle lesioni anatomiche.
- IV. Causa della morte.
- V. Causa prima ed essenziale di tutta la sindrome morbosa.

I. — REPERTO ISTOLOGICO FONDAMENTALE.

Già a proposito dell'anatomia patologica ho mostrato quale sia la mia convinzione riguardo a tale questione. Ho accennato come per gli anatomo-patologi che per primi si sono occupati di questa malattia (Balsler, Langerhans, Chiari) il reperto anatomico fondamentale fosse rappresentato da focolai di « necrosi adiposa », sparsi in modo diffuso sia nel tessuto interstiziale del pancreas che nel grasso addominale, ed anche in organi ed in tessuti più distanti. Successivamente però fu dagli AA. richiamata l'attenzione sulle gravi lesioni che si riscontravano frequentemente a carico del pancreas in questi casi (necrosi diffuse, emorragie, ascessi, focolai di gangrena, ecc.); ed avendo preso piede contemporaneamente la teoria che attribuiva al succo pancreatico i focolai di necrosi grassosa e gran parte dei sintomi clinici, molti AA. furono tratti a dare maggiore importanza alle lesioni del pancreas (emorragie, focolai flogistici, ecc.), che ledendo profondamente la struttura di tale organo potevano determinare la fuoriuscita del succo dai dotti, donde la formazione di focolai di steatonecrosi ed altre lesioni secondarie. Nè le recenti ricerche sperimentali hanno portato una luce concorde: mentre infatti Hess sostiene, in base ad esperimenti, che la lesione fondamentale è la steatonecrosi e che la morte avviene in seguito ad una intossicazione da saponi, Lattes, pure su basi sperimentali, ammette invece che la lesione iniziale sia una necrosi rapida del tessuto pancreatico (in seguito ad una infezione batterica o ad embolie o a trombosi con conseguenti infarti). I prodotti di tale necrosi attiverebbero il fermento triptico

del succo pancreatico, che fuoriuscito dalle sedi normali determinerebbe una intossicazione generalizzata e contemporaneamente la morte. Per Polyá ed Eppinger si avrebbe invece l'opposto: la necrosi sarebbe provocata dall'attivazione intrapancreatica del secreto. Infine per Bergmann e Guleke sarebbero i prodotti di autolisi del pancreas caduto in necrosi (probabilmente per azione del fermento triptico), che darebbero la morte.

A causa delle conclusioni completamente opposte a cui vengono i moderni sperimentatori acquista dunque uno speciale valore la determinazione sicura, per mezzo dello studio anatomico-patologico della lesione istologica fondamentale e del rapporto di essa con le altre lesioni. È chiaro che con la denominazione di « lesione fondamentale » io voglio intendere la lesione costante e più importante: quella da cui dipendono successivamente altre lesioni che acquistano di fronte ad essa un valore patogenetico e clinico secondario. Ebbene, come sopra ho rilevato nel caso descritto da Hochhaus e nel caso II da me illustrato, l'unico reperto istologico che possa essere messo in rapporto con la sindrome addominale è la necrosi adiposa. È perciò che questa deve essere considerata come la lesione essenziale.

Nei casi descritti da Balser e Langerhans le lesioni anatomiche erano gravi, diffuse, e accompagnate da emorragie, da focolai e rammolimenti cangrenosi, ecc.: rimaneva quindi difficile risolvere con sicurezza tale questione: è vero che essi ritennero egualmente la steatonecrosi il fondamento anatomico della malattia, ma essi basavano questo giudizio sulla identificazione di tali lesioni con i piccoli focolai giallo-grigiastri, che riscontrarono nel pancreas di cadaveri di individui morti per malattie del tutto diverse. Io ho già detto come tale reperto non possa essere affatto utilizzato per lo studio della malattia di cui ci stiamo occupando, non essendo stata dimostrata una identità istologica dei focolai di steatonecrosi che si osservano in questa malattia con il reperto osservato da Balser nel 20% di tutti i cadaveri.

II. — DIPENDENZA E SUCCESSIONE DELLE VARIE LESIONI ANOMICHE.

Le lesioni anatomiche che si riscontrano all'autopsia di questi malati sono varie. Nei due casi da me osservati, a carico del pancreas e del grasso addominale vi erano focolai di necrosi del grasso e del connettivo interstiziale, delle pareti vasali; emorragie; infiltrazione mononucleare in un periodo, leucocitaria in un altro; necrosi con coagulazione del parenchima pancreatico; inoltre vi era una nefrite acuta degenerativa.

Da altri AA. sono poi menzionate delle vere alterazioni infiammatorie (peritoniti acute, ascessi, deposizioni di masse fibrinose), focolai cangrenosi con presenza di germi della putrefazione, ecc.

Nei capitoli precedenti abbiamo già a varie riprese accennato alla successione delle varie lesioni istologiche; qui riassumerò in poche parole i dati principali: in ambedue i casi descritti si è avuta la stessa sindrome clinica, la stessa gravità, lo stesso esito. Il caso II diversifica dal I solo per un decorso leggermente più lungo e perchè in esso si erano avuti precedentemente numerosi attacchi del tutto simili

all'attuale, ma con esito in guarigione. All'autopsia ambedue hanno presentato i focolai di necrosi adiposa e la nefrite acuta degenerativa; solo nel caso I si è osservato invece una grave e diffusa necrosi del pancreas ed una infiltrazione emorragica; a tali lesioni dobbiamo quindi attribuire un valore secondario: possono tutto al più aver accelerato l'esito letale, mentre i focolai di necrosi adiposa rappresentano il dato istologico caratteristico di tale malattia.

Ho considerato come un focolaio di steatonecrosi iniziale, quello in cui la lesione era prettamente limitata al tessuto adiposo: si aveva un focolaio microscopico in sezione triangolare (fig. 1), di necrosi con coagulazione, con presenza nell'interno del reticolo adiposo di masse in parte di aspetto jalino, in parte granuloso, ma colorantisi prevalentemente con eosina (quasi affatto con l'ematossilina, per nulla col metodo di Weigert per la fibrina); non vi erano precipitazioni cristalline insolubili nei liquidi usati per la inclusione in paraffina. Tutto intorno a tale focolaio era evidente una infiltrazione di cellule mononucleari a protoplasma eosinofilo, con nucleo eccentrico, sparse in un reticolo a larghe maglie (fig. 1 e 2), formato da fili assuntivi la colorazione specifica della fibrina.

I focolai di necrosi in cui si aveva una infiltrazione di leucociti polinucleati sia nell'interno delle maglie necrotiche che all'intorno di esse, sono, a parer mio, uno stadio successivo al precedente; e quelli in cui si ha una deposizione di cristalli insolubili in alcool e in etere, talora colorantisi coll'ematossilina, i focolai con un detrito granulare, in gran parte dovuto alle frammentazioni nucleari, sono stadi di un processo ancora più avanzato.

Anche nel tessuto adiposo interstiziale del pancreas del caso II, in molti punti tutta la lesione si limitava a tali zone; ma in altre parti era evidente la diffusione del processo sia al connettivo circostante, in gran parte ricco di cellule connettivali giovani (in esso vi era una contemporanea pancreatite interstiziale cronica!), che ai vasi ed al parenchima (fig. 3 e 4).

Riguardo ai vasi ho potuto cogliere in parecchi punti la limitazione della necrosi ad una parte della loro parete, donde la fuoriuscita del sangue e la infiltrazione emorragica; in questo modo viene anatomicamente accertata la patogenesi della infiltrazione ematica interstiziale che era stata ammessa già da molti AA. senza dati sicuri.

La necrosi del parenchima è evidentemente secondaria: o gli isolotti secretori vengono circondati in modo diffuso dal focolaio necrotico (fig. 4), oppure si vede la zona direttamente a contatto del focolaio di steatonecrosi, in preda a necrosi con coagulazione (fig. 3).

In nessuno dei casi ho osservato focolai flogistici nè segni di peritonite: evidentemente il loro reperto si ha in seguito ad un processo secondario.

Costante invece è stata la nefrite acuta.

In quasi tutti i casi illustrati precedentemente da altri AA. contemporaneamente alle lesioni degenerative dei reni erano descritte delle lesioni flogistiche croniche interstiziali: era difficile stabilire quindi il valore che si dovesse attribuire ad esse, e la dottrina che attribuisce la morte ad una intossicazione generale è stata basata su considerazioni del tutto diverse e non sul reperto di lesioni degenerative

a carico dei reni (che come è noto sono quasi sempre l'esponente di una intossicazione generale). Tale reperto quindi rappresenta un dato anatomo-patologico importante a conferma di tale teoria.

III. — CAUSA IMMEDIATA DELLE LESIONI NECROTICHE.

Già ho accennato alla prima ipotesi di Balser, in seguito abbandonata anche da tale A., che considerava i focolai di necrosi-adiposa, come il prodotto di una proliferazione eccessiva delle cellule stesse. Anche la teoria di Chiari che li considerava come un comune processo regressivo non ebbe miglior fortuna. Invece acquistaron ben presto molto credito la teoria batterica e la fermentativa.

La teoria batterica, accettata per un certo tempo anche da Balser, ebbe come validi sostenitori Ponfick, Dieckhoff, Fitz, Seitz, Witney, i quali si basavano sopra alcuni reperti di germi di varia specie coltivati in tessuti necrotici: *bacterium coli*, *stafilococchi*, ecc. In seguito però tale teoria fu generalmente abbandonata, ritenendosi che tali germi fossero l'esponente di una infezione secondaria, tanto più che in molti casi le ricerche riuscirono negative.

In ambedue i casi da me illustrati ho fatto ricerche microscopiche e culturali: nelle sezioni del caso I colorate con uno dei moderni metodi usati per porre in rilievo germi resistenti o non al metodo del Gram (Giemsa) si osservano qua e là sparsi in gruppi irregolari, numerosi bacilli che in seguito alle prove culturali si rivelarono appartenenti al gruppo numeroso dei germi sporigeni che attecchiscono nei tessuti necrotici: ne ritenni inutile la identificazione esatta.

Nel caso II in cui le culture furono eseguite dal pancreas estratto dal cadavere poche ore dopo la morte, queste riuscirono completamente sterili. Nelle sezioni colorate coi metodi di Giemsa, di Gram, di Levaditi non son riuscito a porre in rilievo in seguito ad osservazioni minute e prolungate nessuna forma batterica o spirillare. Ho ricercato anche col metodo del Mann e con la colorazione alla ematossilina ferrica se eventualmente esistessero delle inclusioni cellulari analoghe a quelle che sono state osservate nelle infezioni da virus filtrabili (vaiuolo, vaccino, rabbia, ecc.), ma tutte le ricerche sono state negative. Concludendo, rimane stabilito che tutte le ricerche eseguite in tale indirizzo da me e da numerosi altri AA. sono riuscite negative: non è certo questa una ragione sufficiente per farci escludere in modo assoluto tale teoria, ma vedremo in seguito come altre considerazioni rendano più verosimile la teoria fermentativa.

Teoria che attribuisce le lesioni al secreto pancreatico fuoriuscito dalle sue vie naturali.

È stato Langerhans il primo che ha interpretato i focolai di necrosi adiposa come il prodotto di una scissione dei grassi neutri con precipitazione di sali di calcio degli acidi grassi. In seguito fu notato da moltissimi osservatori la presenza quasi costante nei casi clinici di lesioni pancreatiche: sorse quindi giustificato il sospetto che la causa della necrosi fermentativa risiedesse nel succo pancreatico. Una lunga serie di ricerche sperimentali iniziate da Hildebrand nel 1895 dimostrarono la possibilità di ottenere dei focolai molto simili a quelli che si osservano

nell'uomo con mezzi vari interessanti il pancreas e i dotti. Si sospettò da alcuni che la necrosi pancreatica potesse essere in rapporto con l'arterio-sclerosi e con altre anomalie del circolo (specie perchè la maggior parte dei casi clinici si osservava in individui di età superiore ai 40 anni) e si cercò di dimostrare sperimentalmente tale rapporto.

Abbiamo già accennato alle ricerche di Alessandri che riuscirono negative da questo punto di vista. Così Bunge produsse embolie e necrosi con iniezioni intra-arteriosa di aria, olio, paraffina; Panum per mezzo di pallottole di cera, Lépine con lycopodio, Blume con allacciamento transitorio del pancreas, Beneke e Lewit con la compressione digitale di tale organo: tutti però ottennero delle necrosi che non avevano nulla di comune con quella in questione. Anche io ho eseguito esperimenti di questo genere per potere avere l'opportunità del confronto tra le lesioni così ottenute e le altre: ho allacciato con un laccio elastico la coda del pancreas di un cane nel massimo della digestione e dopo un paio di giorni ho sacrificato l'animale; il frammento così isolato era molle, biancastro evidentemente rigonfio ed all'esame microscopico si presentava in preda ad una necrosi anemica con coagulazione simile a quelle che si osservano negli altri organi, ma che nulla aveva di comune colla malattia in discussione.

Ritengo inutile ricordare ancora tutti gli altri metodi che si sono tentati per riuscire a tale scopo: preferisco limitarmi alla descrizione delle tecniche con cui veramente si è riusciti nei cani a riprodurre un quadro anatomico che moltissimi AA. considerano molto somigliante a quello umano. E seguendo la classifica di Hess le dividerò in quattro gruppi:

a) iniezione di grasso nei dotti escretori del pancreas.

Sin dal 1903 Hess dimostrò come si possa ottenere nel cane una necrosi del pancreas con estesa necrosi adiposa per mezzo di iniezioni di pochi cmc. di olio di uliva sterile nel condotto escretore principale, ottenendo una sindrome clinica ed anatomo-patologica che ha molto somiglianza con quella umana: vomiti, temperatura subnormale, collasso, morte improvvisa con convulsioni (anche nell'uomo benchè rarissimamente sono stati osservati accessi convulsivi: Rossbach, Schäcker, Tomaschny) e all'autopsia: necrosi ed emorragie nel tessuto pancreatico, necrosi adipose, ascite emorragica. Lo stesso risultato egli ebbe con iniezione di acido oleico e di sapone; invece la glicerina si dimostrò innocua. In seguito a queste prove, successivamente ripetute con risultati analoghi (Eppinger, Guleke) Hess considerò il prodotto formatosi dalla scissione dei grassi (saponi) avvenuta in seguito al contatto del succo pancreatico e del grasso nei dotti escretori, come l'agente necrotizzante. Dai preparati microscopici risultava una necrosi a forma di cuneo penetrante dai dotti escretori nel pancreas: l'A. ritiene che i saponi di sodio, solubili, diffondendosi dai dotti nel tessuto pancreatico, distruggono questo con una precipitazione calcarea nell'interno delle cellule ed aprono con ciò la via al succo pancreatico nelle vicinanze; arrivato questo al tessuto grassoso, questo verrebbe di nuovo necrotizzato formando così il centro di una necrosi ulteriormente progrediente. Secondo Hess, Eppinger, Guleke, Payr-Martina, per ottenere tali risultati avrebbe un valore fondamentale « lo stato di digestione » degli animali al momento

della iniezione. Tale dato sperimentale corrisponderebbe all'osservazione clinica, che in genere la malattia comincia nell'uomo qualche ora dopo il pasto. Per spiegare questo comportamento, ammette Eppinger in base a sue esperienze una « attivazione » del succo durante l'attività digestiva; Hess ammette invece solo un rinforzo dell'azione della steapsina dopo un pasto ricco di grasso nel massimo della digestione, mentre nega giustamente la possibilità dell'attivazione perchè il succo pancreatico dell'uomo e degli animali contiene steapsina attiva.

b) Effetti della legatura dei dotti escretori nei cani.

Questa tecnica, non diede nelle mani di numerosi ricercatori precedenti ad Hess nessun risultato notevole (vedi letteratura Zunz e Mayer). Alcuni ottennero delle lesioni che ricordavano la necrosi adiposa (Hess, Hildebrand, Rosenberg, ma la maggior parte di essi (Hess, Lombroso, Rosenberg) ottennero solo delle lesioni croniche. Hess attribuisce tale incostanza di risultati al fatto che spesso il pancreas del cane ha tre dotti escretori; egli poi ha dimostrato che la *legatura completa dei dotti escretori nel colmo della digestione* porta ad una necrosi acuta del pancreas e ad una necrosi del tessuto grasso diffusa alla cavità addominale. Questa necrosi acuta del pancreas deve essere riferita secondo Hess ad una stasi improvvisa del secreto nell'interno della ghiandola secernente; le modificazioni anatomiche che intervengono in tal caso sono state descritte da Eppinger: dilatazione e lacerazione dei più piccoli dotti escretori distruzione di ammassi cellulari con fuoriuscita del succo dalle sue vie naturali. La stasi improvvisa del secreto in tutta la ghiandola e la necrosi ad essa legata, non sopravviene se uno o più dotti, per mezzo dei quali il secreto può sfuggire nell'intestino, *sfuggono* alla legatura. *Nei cani a digiuno* la legatura dei dotti è innocua.

c) La iniezione di bile nei condotti escretori del cane provoca secondo Guleke, Flexner, Opie, necrosi del pancreas e del grasso.

Le necrosi di grasso più estese sono state osservate da Hess in un cane in cui appunto era stata iniettata nei dotti della bile.

d) Iniezione nei dotti di contenuto duodenale (Polya).

È evidente come in questo caso il contenuto duodenale possa agire per la bile ed il grasso in esso contenuto; vi si aggiunge però l'azione della tripsina che si trova nella ghiandola in uno stato inattivo. Polya ha dimostrato in una serie di prove che la iniezione di tripsina artificialmente resa attiva (la « inattiva non nuoce »: Hlava) nel dotto escretore conduce a necrosi e ad imbibizione sanguigna del tessuto pancreatico; dal che deducono alcuni A.A. che la tendenza alle emorragie che si manifesta negli esperimenti con contenuto duodenale sia basata sulla azione della tripsina.

*
* *

Da tutti questi risultati sperimentali trae Hess la convinzione che il fattore essenziale della necrosi adiposa sia la *steapsina*, la quale non ha bisogno di nessuna attivazione e spiega la sua efficacia dannosa appena viene in contatto in un modo qualunque con il grasso. Secondo Hess essa è in grado di provo-

care il quadro morboso della necrosi pancreatica senza partecipazione della tripsina.

Per altri invece sarebbe appunto la *tripsina* la causa determinante della diffusa necrosi del tessuto pancreatico.

* * *

Ed ora dopo questo breve cenno sulle principali teorie tendenti a spiegare le lesioni istologiche di tale malattia, cercherò di porle in raffronto con le deduzioni che sono possibili dai due casi da me studiati. Innanzi tutto mi piace chiarire una questione pregiudiziale: si può considerare come veramente riprodotta la malattia negli animali, con le varie lesioni che determinano la fuoriuscita del succo pancreatico dalle sue vie naturali? Io non credo che si possa parlare di identità di malattia; innanzi tutto abbiamo già accennato come il quadro clinico diversifichi nell'uomo da quello delle altre malattie addominali acute per dati sicuri, che permettono in molti casi di stabilire con sicurezza la diagnosi, come nei due da me illustrati, ma che non possono certo essere rilevati negli animali; in questi i numerosi sperimentatori hanno osservato una sindrome addominale acuta che però per le suestposte ragioni non può essere identificabile con quella della malattia in questione.

Riguardo alle lesioni istologiche non si può certo parlare di identità: innanzi tutto un grave torto di molti ricercatori, messo in rilievo anche da Fränkel è stato quello di non dare sufficiente peso all'importanza dello studio istologico degli organi degli animali su cui hanno sperimentato per potere poi riportarne all'uomo i risultati. Nella maggior parte dei casi si sono osservate gravi necrosi diffuse a gran parte del pancreas con focolai di necrosi adiposa. Nei dettagli però di tali reperti non si può parlare di identità: ad esempio, Eppinger in un pregevole lavoro riferisce dei reperti istologici che non collimano con quelli osservati nell'uomo; una necrosi che parta in modo evidente dai dotti escretori e che da questi si diffonda al parenchima circostante (negli animali da lui operati, le lesioni erano appunto dovute all'improvvisa stasi nei dotti escretori), nè nei casi miei nè in quelli descritti dagli altri AA. è osservato. È vero che si inizia nel tessuto interstiziale, ma nel mio caso II in cui le lesioni potevano essere molto bene studiate, i dotti erano quasi ovunque risparmiati.

In ogni modo non possiamo non ammettere un fatto importante: che quasi tutti questi AA. sono concordi nel riferire di avere ottenuto in questi casi numerosi e caratteristici focolai di necrosi adiposa. E poichè noi abbiamo già sostenuto come questo reperto rappresenti la lesione istologica fondamentale della malattia, è naturale che siamo tratti ad ammettere la probabilità che anche nell'uomo vi sia uno stretto legame tra « necrosi del grasso » e « succo pancreatico ».

La maggior parte degli AA. inoltre danno grande importanza in prova della origine pancreatica di tale malattia, alla presenza quasi costante di gravi lesioni pancreatiche osservate nell'uomo in quasi tutti i casi di necrosi adiposa. Ora, come sopra ho accennato, più che la presenza delle lesioni pancreatiche mi sembra in-

vece di importanza notevole la sede costante della maggior parte dei focolai di necrosi adiposa del pancreas, o vicino al pancreas; sul quale fatto già avevano richiamato l'attenzione i primi che hanno descritto tale malattia (Balser, Langerbans, ecc.). Nel mio caso II mancano quasi completamente lesioni del parenchima pancreatico, e tutto, o quasi, si limita ai focolai di necrosi adiposa: questi però sono del tutto limitati al grasso intra e peri-pancreatico. Questo è un fatto che ci porta pure a far ritenere che la causa di tali lesioni sia strettamente legata al pancreas che è sua sede costante.

Altra prova in favore di tale asserzione sono quei casi in cui si è avuta una sindrome molto simile a quella sopradescritta ed in cui la malattia è insorta in seguito a un grave trauma pancreatico. Ad esempio il caso che Simmonds nel 1898 comunicò alla Società medica di Amburgo: un uomo operato di laparatomia in seguito ad un grave traumatismo addominale, non presentò all'operazione che una emorragia interna, ma il peritoneo era del tutto integro. Dopo 34 ore si ebbe la morte in collasso: dalla necroscopia risultò un pancreas in sfacelo ed una necrosi adiposa diffusa al grasso sottoperitoneale. Da tale caso l'A. conclude che l'offesa del pancreas costituisce il fatto primario e la necrosi del tessuto adiposo quello secondario.

Per le ragioni suesposte a me sembra dunque razionale considerare come più verosimile la teoria che attribuisce al succo pancreatico ed in special modo alla steapsina in esso contenuta, le lesioni istologiche più importanti che si riscontrano nel pancreas e nel grasso addominale.

Le lesioni degenerative a carico dei reni osservate in ambedue i miei casi sono evidentemente l'esponente dell'azione tossica di un veleno circolante nel sangue. E poichè quasi tutti gli AA. sono ora concordi nell'attribuire la morte ad una intossicazione generale, lo studio del determinismo di dette lesioni coincide con quello della patogenesi dell'esito letale.

IV. — CAUSA DELLA MORTE.

Come abbiamo detto la morte si manifesta rapidamente in seguito a sintomi di grave collasso. Dai primi AA. venne spiegata con il repentino arresto dell'attività ghiandolare (Dieckoff), colla grave emorragia (Seitz), con una stimolazione intensa del plesso celiaco (Boehm, Hart, Friedreich, Zenker, Seitz). A dimostrare la insostenibilità delle prime due ipotesi è sufficiente il mio caso II in cui le lesioni erano limitatissime; e tale reperto dimostra anche la fallacia della ipotesi di Balser che ammetteva che la morte dipendesse dalla grande estensione del processo di necrosi del grasso. All'ultima teoria si obietta che essa non è basata su alcun fatto anatomo-patologico e fisio-patologico accertato.

Del resto attualmente queste ipotesi erano già state abbandonate da tutti gli AA., e sostituite dalla *teoria tossica*, che ammette che molti dei gravi sintomi generali e la morte siano dovuti ad una intossicazione.

Per gli AA. che sono partigiani della origine infettiva della malattia, il veleno sarebbe batterico; ho già detto però che attualmente l'ipotesi che riscuote mag-

giore credito sulla etiologia di tale importante processo morboso è la così detta « teoria fermentativa ». Come ho fatto in occasione di altre importanti questioni farò precedere un cenno sulle principali ipotesi che a questo proposito sono state formulate ponendole poi in raffronto con le deduzioni che si possono trarre dai due casi da me studiati:

A) IL VELENO È CONTENUTO NEL SUCCO PANCREATICO RIASSORBITO.

A prima vista sembrerebbe molto facile lo stabilire sperimentalmente se il succo pancreatico abbia o non, un potere intensamente tossico per l'organismo animale. Ma i risultati contraddittori degli osservatori, ed alcune osservazioni di cui mi piace subito dar cenno, chiariranno la difficoltà di dare notevole peso a tale ricerca. Del resto poi è chiaro come anche delle conclusioni sperimentali sicure in proposito, abbiano un valore relativo in rapporto alla patogenesi della morte nella malattia in discussione. Poichè se si acquistasse la sicurezza che il succo pancreatico non è tossico, ciò permetterebbe di escludere che esso abbia valore nella patogenesi della morte nella necrosi pancreatica dell'uomo, ma non si può dire lo stesso del risultato opposto: poichè anche si dimostrasse la grande tossicità del succo pancreatico, mancherebbe per ora la prova assoluta che effettivamente in tale malattia esso fuoriesca dalle sue vie naturali in notevole quantità. Per cercare di stabilire l'eventuale tossicità del succo pancreatico sono stati tentati tre mezzi:

I. La produzione di una fistola interna in cui cioè si abbia il versamento del succo pancreatico nell'interno della cavità addominale.

II. La iniezione intraperitoneale in un altro animale (cane) di succo pancreatico ottenuto da animale della stessa specie per mezzo di una fistola di Pawlow.

III. Iniezione intravenosa di succo pancreatico.

1) *Per mezzo della produzione sperimentale di una fistola interna del dotto pancreatico.* Guleke ottenne nella prima serie di ricerche nei cani, la morte degli animali in esperimento in seguito a gravi fenomeni morbosi, che si intensificavano dopo i pasti e miglioravano nel digiuno. Guleke venne alla conclusione che il secreto pancreatico è intensamente tossico e che dimostra tale tossicità anche con fermento triptico in stato inattivo.

Lattes ha ripetuta tale esperienza di Guleke con una tecnica diversa onde evitare la eventuale attivazione del fermento triptico per mezzo del piccolo moncone di mucosa duodenale che da Guleke veniva asportato insieme al punto di sbocco del dotto stesso. Egli non ottenne alcun effetto tossico. Purtroppo però non si acquista dal suo lavoro la convinzione che nei suoi casi fosse completamente libero il deflusso del succo pancreatico nella cavità addominale: egli stesso prevede una tale obiezione e non riesce a combatterla con argomenti inoppugnabili.

2) *La iniezione intravenosa o intraperitoneale sarebbe inoffensiva secondo un gran numero di AA.; invece le iniezioni di succo pancreatico proteolitico o di contenuto duodenale determinerebbero fenomeni molto gravi e la morte degli animali:* Lombroso, Roger e Garnier, Cybulsky e Tarchanoff, Fleig, Kirchheim. Al contrario Schittenhelm e Weibhard affermano che anche la iniezione intravenosa di grandi

quantità di succo pancreatico attivato è sopportata senza sintomi, e Frugoni e Stradiotti non osservarono segni speciali di sofferenza in seguito ad iniezioni intraperitoneali di succo pure attivato. È evidente quindi come i risultati di tali ricerche siano tutt'altro che concordi; inoltre nel valutarne il valore si deve avere una speciale considerazione per un dettaglio tecnico di grandissima importanza: l'attivazione del succo pancreatico viene fatta in genere con succo enterico o con macerazione di mucosa duodenale. Ebbene, si comprende quanto sia difficile rendere sterili tali liquidi, mantenendo intatti i principi attivi in essi contenuti. È questa una questione purtroppo trascurata da alcuni fisiologi anche nei loro studi sulle digestioni *in vitro*; in ogni modo quasi sempre essi valutano il risultato dell'azione fermentativa dopo alcune ore, quando cioè non potrebbe ancora essersi svolta quella dei germi contenuti nei liquidi usati per dette digestioni. Ma si comprende come le cose cambino del tutto quando si tratti di iniezioni intraperitoneali od intravenose di succo enterico o di macerazione di mucosa duodenale. È evidente come in questi casi sia facilissimo determinare flogosi od intossicazioni gravi indipendentemente dai fermenti contenuti in tali liquidi. Ad esempio, Lattes in un suo recente lavoro, crede di dimostrare il potere tossico del succo pancreatico riattivato in base a tre gruppi di esperienze.

In una prima serie esegue delle iniezioni di succo inattivo in cani (succo pancreatico senza attività proteolitica e con modica attività lipasica), e non ottiene che dei rari focolai di necrosi adiposa, senza alcun segno di intossicazione.

In una seconda serie esegue iniezioni in cani di 13-30 cmc. di succo pancreatico con attività proteolitica e lipasica ottenuta da una fistola di Pawlow ed ottiene la morte degli animali; alla autopsia riscontra: nella cavità addominale presenza di liquido rossastro, torbido, con *depositi fibrinosi*, zone iperemiche della superficie peritoneale, congestione dei visceri addominali, nefrite acuta.

In una terza serie esegue delle iniezioni intraperitoneali di succo proteolitico senza potere lipasico (18-30 cmc.), tenuto per 36 ore sotto toluolo ma reso fortemente attivo, con aggiunta di 3-6 cmc. di succo enterico fresco: ottiene la morte rapida degli animali così trattati, con presenza di un liquido emorragico nella cavità peritoneale, iperemia, emorragie puntiformi ed assenza di focolai di necrosi adiposa.

Ebbene nella seconda serie di tali ricerche sorge il sospetto che la morte sia avvenuta in seguito ad una *peritonite fibrino-emorragica* (la cui mancanza è una caratteristica delle forme pure di necrosi adiposa del pancreas). E se si pensi che è sopravvenuta in seguito ad iniezioni intraperitoneali di succo ottenuto da una fistola di Pawlow sarà molto razionale il sospetto della origine microbica di essa. Nella terza serie poi, sono stati iniettati 3-6 cmc. di succo enterico fresco, pure nella cavità peritoneale di cani. L'A. non ci dice nulla del mezzo con cui questo è stato ottenuto, nè se con procedimenti speciali egli ha cercato di renderlo più che possibile sterile: è evidente come anche in questo caso si debba avere molta prudenza prima di escludere che l'intensa iperemia peritoneale con emorragie puntiformi sia della stessa natura.

Concludendo, possiamo dire che tutte le ricerche sperimentali tendenti a sta-

bilire una eventuale azione tossica del succo pancreatico hanno dato dei risultati discordi e non scevri di obiezioni. Ed ora passiamo alle esperienze tendenti alla ricerca del potere tossico di alcuni componenti il secreto pancreatico stesso.

a) *La tripsina*: secondo alcuni AA. sarebbe questo il fermento contenuto nel succo pancreatico che avrebbe maggiore importanza per determinare l'esito letale (Bergmann e Guleke, Haenel, Polya). Nel loro primo lavoro Bergmann e Guleke attribuivano specialmente ad essa l'azione tossica. Essi basavano la loro affermazione su vari gruppi di esperienze eseguite nei cani, e che qui brevemente riassumo:

I. Dopo iniezioni intraperitoneali di dosi letali di tripsina del commercio (3 gr. di tripsina Grubler) la morte avveniva con fenomeni analoghi a quelli della necrosi pancreatica.

II. Il trapianto di pancreas di un cane nella cavità addominale di un altro animale determinava pure la morte con gli stessi fenomeni.

III. I cani che avevano subito un trattamento preventivo con tripsina, non morivano in seguito alla introduzione di pancreas di altro animale nell'addome.

A quei lavori furono fatte le seguenti obiezioni:

1°. Fu notato che nei protocolli di autopsia spesso si parlava di peritonite, nei cani a cui era stato trapiantato il pancreas e la descrizione di tali reperti; corrispondeva bene a tale diagnosi mentre che nella vera necrosi umana pura la peritonite fa completamente difetto (Hess).

2°. Le conseguenze di un trapianto di pancreas nella cavità addominale in altro animale variano con i rapporti che questo acquista con l'omento, tanto che l'esito delle operazioni di Bergmann e Guleke deve essere riferito al caso più che al trattamento preventivo (Hess).

3°. L'analogia dell'azione della tripsina nella cavità addominale, con le conseguenze dell'impianto di pancreas non è che apparente, poichè non si può attribuire un'azione triptica né a succo pancreatico che non sia stato a contatto del contenuto intestinale né al tessuto pancreatico tolto di recente dal corpo del cane (Hess).

I focolai di necrosi adiposa osservati da Bergmann e Guleke alcune volte in tali esperienze dovevano invece secondo Hess essere riferiti all'azione della steapsina che è sempre presente ed attiva nel pancreas.

In un lavoro successivo (1910) Bergmann e Guleke pur sostenendo ancora l'esattezza delle loro esperienze, non danno più un prevalente valore come agente tossico alla tripsina, ma attribuiscono come vedremo in seguito la produzione del veleno all'autolisi del pancreas normale o necrotico.

Polya per mezzo di iniezioni di tripsina attiva e di succo pancreatico attivo nel pancreas di animali, dimostra che il pancreas può con tale mezzo essere facilmente distrutto. Inoltre egli riesce ad ottenere dei quadri clinici ed anatomo-patologici somiglianti alla necrosi del pancreas con iniezione di contenuto intestinale nei dotti pancreatici.

Hess obietta però che da tali esperienze non risulta né provata né probabile un'azione tossica della tripsina. Egli dice che anche un'affezione fermentativa

è già di per sé poco probabile perchè l'organismo assorbe costantemente fermenti, rendendoli inocui per mezzo di azione di fissazione e di neutralizzazione (antifermenti).

b) *La steapsina*: in base al caso II da me illustrato io ho messo in rilievo la evidente grande importanza anatomico-patologica dei focolai di necrosi adiposa: io ho detto come fundamentalmente tali focolai siano rappresentati da necrosi con coagulazione, ma è anche innegabile che frequentemente si osservano in essi dei prodotti di scissione di grassi neutri: è perciò che viene naturale il sospetto che siano determinati dalla steapsina.

Tuttavia da ciò non può essere senz'altro tratta la conseguenza che la steapsina abbia anche valore nel determinare l'intossicazione generale. Anzi alcuni AA. sono concordi nell'escludere tale fatto. Abbiamo già detto che Lattes ha eseguito delle iniezioni intraperitoneali in cani, di alcuni cmc. di succo pancreatico inattivo sui tubi di Mett e con evidente potere lipolitico; egli non osservò alcun fenomeno morboso; all'autopsia vi erano scarsi focolai di necrosi adiposa e gli animali erano sacrificati in ottime condizioni di salute.

Veramente a tali esperienze di Lattes si può obiettare che dai suoi protocolli risulta come i focolai di necrosi adiposa fossero piuttosto scarsi; quindi si potrebbe anche ritenere che tale inocuità del liquido iniettato fosse in rapporto con la piccola quantità di questo o con il suo scarso potere lipolitico.

Anche Frugoni e Stradiotti in seguito ad iniezioni intraperitoneali di succo pancreatico nei cani, ottengono la produzione di numerosi focolai di necrosi adiposa del grasso addominale senza che in tali animali si osservi alcun segno evidente di intossicazione. Abbiamo già detto però come tali risultati contrastino con quelli di altri AA. e come meritino perciò una conferma.

c) *Un veleno emolitico*. Wohlgemuth e Friedemann, ammisero che nel succo pancreatico dell'uomo e degli animali fosse contenuto un veleno emolitico somigliante a quello dei serpenti e delle api. A questo si può obiettare però che nella sindrome umana non si verificano sintomi che facciano pensare ad una emolisi intensa e rapida.

Concludendo: allo stato attuale della questione non possediamo nessun dato sperimentale che ci permetta di attribuire al succo pancreatico in toto o ad alcuni suoi componenti l'intossicazione che si ritiene propria di tale malattia.

È evidente che nessun lume ci possa esser fornito al riguardo dai due casi da me illustrati: i reperti anatomico-patologici non permettono di trarre nessuna conclusione in rapporto di una presunta intossicazione da secreto pancreatico. Invece essi possono contribuire a stabilire il valore di altre serie di ricerche, di quelle cioè che attribuiscono l'intossicazione generale o ai prodotti dell'azione fermentativa degli enzimi contenuti nel succo pancreatico o ai prodotti della distruzione autolitica e necrotica del pancreas stesso.

**B) IL VELENO È IL RISULTATO DELLA ATTIVITÀ ENZIMATICA
DEL SUCCO PANCREATICO SUI TESSUTI.**

I. I saponi sono secondo Hess gli agenti tossici di tale malattia. Questo A. fa osservare che di tutte le sostanze a cui si attribuisce il valore di veleni in questa sindrome, solo i saponi hanno sicuramente un'azione tossica: essi si formerebbero su vasta scala sia nell'interno del tessuto pancreatico che in corrispondenza del grasso della cavità addominale in seguito all'influenza della steapsina, e ad essi sarebbero largamente aperte le vie sanguigne e linfatiche.

Le basi su cui Hess fonda tale teoria sono le seguenti:

I. La lesione anatomica fondamentale di tale malattia nell'uomo è la necrosi del tessuto adiposo.

II. Con iniezione di olio o di contenuto duodenale (che pure contiene grassi) o di bile (che aumenta il potere lipolitico della steapsina e che ha un contenuto in lipoidi e in saponi) nei condotti escretori, si ha un quadro clinico ed anatomo-patologico molto simile alla necrosi dell'uomo.

III. Lo stesso risultato si ottiene con la legatura completa dei dotti escretori durante il periodo della digestione (nel momento della digestione il pancreas sarebbe ricco di succhi contenenti abbondante grasso).

IV. Friedenthal e Munk hanno dimostrato che il riassorbimento di gr. 0.2 di saponi pro kilo di cane è capace di uccidere l'animale con convulsioni che, benché di rado, sono state osservate anche nell'uomo (Tomaschny), abbassamento della pressione sanguigna, contrazioni muscolari e fibrillari.

In occasione della mia comunicazione su tale argomento letta nell'ultimo Congresso di Patologia io movevo a tale dottrina l'obiezione fondata sul caso II, che in questo i saponi riassorbiti dai focolai di necrosi adiposa fossero insufficienti a spiegare l'esito letale. Inoltre i risultati sperimentali di Brugnattelli contrastano con l'asserzione di Hess.

Dario Maragliano, in base a sue ricerche sperimentali, modifica la teoria di Hess ammettendo che il veleno sia la conseguenza della combinazione fra i prodotti di autolisi del pancreas ed i grassi. Anche con tale dottrina contrasta però il reperto anatomo-patologico del caso II.

**C) LA INTOSSICAZIONE È DOVUTA AI PRODOTTI DI DECOMPOSIZIONE
DEL PARENCHIMA PANCREATICO.**

Le nucleine (Doberauer, Katz, Winkler), i composti aromatici e aminici (Egdahl).

Contro tale ipotesi è abbastanza dimostrativo il caso II: come abbiamo detto in esso sono quasi del tutto mancati dei fatti necrotici a carico del parenchima, eppure si è avuta la morte con una sindrome del tutto simile agli altri casi. Lattes in una nota successiva a quella precedentemente riferita attribuisce a sostanze derivanti da scomposizione del pancreas il potere di attivare il succo pancreatico stesso (in base a sue ricerche personali egli ammette che il succo pancreatico puro abbia un leggero potere idrolitico sul siero di sangue; l'attivazione dovrebbe

essere considerata nel senso dell'enterochinasi e di altre sostanze che accelerano ed intensificano tale potere). Per questo A. quindi la necrosi pancreatica sarebbe una lesione primaria; essa potrebbe avvenire in seguito ad infezione batterica, ad embolie o trombosi con conseguente formazione di infarti. Da essa si sprigionerebbe poi una sostanza che avrebbe la proprietà di attivare il secreto pancreatico riassorbito in seguito alla formazione di tali focolai necrotici, donde la intossicazione generale.

Ebbene il caso II da me illustrato dimostra con sicurezza la fallacia di tale teoria. Io ho già accennato come le esperienze di Lattes si prestino ad obiezioni molto serie; in ogni modo anche se queste vengano confutate, rimangono sempre i fatti a combattere la teoria di Lattes: nel caso II, come più volte ho ripetuto, la necrosi del parenchima pancreatico è quasi nulla eppure i sintomi generali sono stati egualmente gravi e si è avuto ugualmente l'esito letale.

Bergmann e Guleke nel loro lavoro recente, pure persistendo nell'ammettere che il succo pancreatico ha un forte potere tossico, aggiungono che debba essere presa in seria considerazione l'influenza determinata dai prodotti sprigionantisi dal pancreas necrotico. Essi basano tale ipotesi sul fatto che i cani vanno rapidamente a morte se si trapianta loro nella cavità addominale un pancreas della stessa grandezza prelevato ad un altro animale con cautele asettiche. Ebbene il caso II permette di escludere che anche questo meccanismo di azione si verifichi nell'uomo.

Concludendo: io credo di essere riuscito a dimostrare come si debba considerare tutt'altro che chiusa la discussione sulla patogenesi dei gravi sintomi generali e della morte in questa grave malattia. La presenza di gravi lesioni degenerative nei reni, anche in casi in cui il pancreas si dimostra pochissime lesi o è prova che essa è legata ad una grave intossicazione generale, ma le numerose esperienze eseguite in proposito in questi ultimi anni non ci hanno affatto reso chiaro tale meccanismo. L'ipotesi che sembrava più verosimile era quella che considerava i saponi come gli agenti tossici, ma anche contro questa teoria rappresentano una grave obiezione i risultati delle ricerche di Frugoni Stradiotti e di Brugnattelli. Il fatto però che altri AA. (per es. Bergmann e Guleke) hanno invece ottenuto l'opposto in seguito alla produzione di una fistola pancreatica interna può incoraggiare a ripetere tali ricerche prima che venga rifiutata anche tale teoria.

Etiologia.

Ed ora due parole sulla causa prima di tale malattia. Abbiamo già accennato all'ipotesi di Balser che fu ben presto abbandonata anche da questo A. Abbiamo detto come anche la teoria infettiva meriti allo stato delle cose poco credito. Un certo numero di AA. attribuisce valore etiologico all'arterio sclerosi, ai disturbi circolatori, ai traumi. Per l'arteriosclerosi e i disturbi circolatori, possiamo dire che queste lesioni sono state trattate in campo specialmente in seguito al reperto frequente di una contemporanea presenza di emorragie del tessuto pancreatico; ma noi abbiamo già dimostrato come questa abbia un valore secondario sia per la sindrome morbosa che per il reperto anatomico-patologico. Certo che in

alcuni casi una emorragia pancreatica conseguente ad aneurismi, a traumi ecc., ha dato luogo ad una malattia molto somigliante a quella in questione (es: caso di Schultze), ma tale somiglianza nel quadro clinico non ci deve far cadere in errore: in questi casi, l'esame anatomico-patologico accurato ha trovato con facilità il momento causale. Come anche debbono essere separati dalla malattia di cui ci siamo occupati, gli infarti conseguenti ad embolie e trombosi.

È la *teoria fermentativa*, quella che dal punto di vista della patogenesi attualmente merita maggior credito. Ed è con questa che possono essere spiegati anche i casi conseguenti a traumi. Ma, francamente, i traumi rappresentano un momento etiologico ben raro, e nella maggior parte dei casi bisogna escludere che il trauma abbia determinato la fuoriuscita del succo pancreatico dalle sue vie naturali. Per questi casi sono state emesse parecchie ipotesi:

I. *Importanza della calcolosi biliare e pancreatica.* — Secondo alcuni AA. l'incuneamento di un calcolo nei dotti escretori determinerebbe in modo acuto la stasi del secreto con conseguenti condizioni analoghe a quelle ottenute da Hess per mezzo dell'occlusione dei dotti pancreatici durante la digestione. Ma Truhart ha già messo in rilievo come sia tutt'altro che frequente il reperto di calcoli biliari e pancreatici in questi casi: e si noti che solamente tale reperto anatomico-patologico può aver valore in proposito; poichè il dato anamnastico può trarre in errore, risultando evidente che in molti casi (ad es. nei miei) nell'anamnesi di tali ammalati si hanno accessi di dolori addominali molto somiglianti a coliche epatiche, e che non hanno evidentemente alcun rapporto con la calcolosi. Del resto nei due casi da me illustrati mancava il reperto anatomico della calcolosi biliare e pancreatica.

II. *Alterazioni del punto di sbocco dei dotti pancreatici.* — Si è pensato ad una stenosi della papilla di Vater con riflusso della bile nel dotto pancreatico (per analogia con i risultati delle ricerche sperimentali di Opie), ma in tal caso dovrebbe essere frequente l'ittero, che invece manca quasi costantemente in tale malattia. Un'abnorme apertura della papilla, che determini condizioni analoghe a quelle prodotte sperimentalmente da Hess, con conseguente riflusso del contenuto duodenale nel dotto pancreatico, non è stata osservata che in casi isolati (Böhm, Fränkel, Katz). Il reperto di altre alterazioni dei dotti è raro: Langerhans notò in alcuni casi un catarro del dotto Wirsungiano, Beitzke la presenza di un contenuto grassoso.

III. *Ipotesi di un processo morboso del pancreas analogo all'ulcera peptica dello stomaco.* — Una ipotesi che a me sembra la più razionale, mi è stata proposta dal Prof. Bignami. Egli sospetta che tale malattia sia dovuta ad un'ulcera perforante dei dotti escretori: tale ipotesi ci spiega tutti i casi e tutti i reperti: le crisi addominali, che frequentemente precedono l'insorgere della sindrome morbosa, le lesioni di pancreatite cronica interstiziale osservate nel mio caso II, la descrizione di vari casi in cui tutte le lesioni (focolai di necrosi adiposa) erano all'infuori del pancreas; in questi casi si può pensare che l'ulcera fosse localizzata nel tratto extra-pancreatico del dotto escretore. Nella mia comunicazione al Congresso di Pisa accennai al fatto che detta ipotesi non ci spiega la distribuzione dei focolai di necrosi adiposa; ma a ciò si può obiettare che questo è l'unico reperto che

rimanga oscuro e che esso non viene chiarito da nessun'altra teoria emessa in proposito. L'inizio acuto con sindrome addominale gravissima, che ricorda molto le sindromi da perforazione, corrisponderebbe alla fuoriuscita improvvisa del succo in seguito alla necrosi circoscritta di uno o di pochi acini pancreatici: il succo pancreatico, in punti lontani dalla papilla di Vater è sterile; non ne seguirebbe quindi una peritonite settica, ma delle lesioni e dei sintomi speciali dovuti all'azione diretta od indiretta del secreto. Quando la rottura avviene in un dotto che si trovi nell'interno del tessuto pancreatico (il dotto di Wirsung è brevissimo) si avrebbero innanzi tutto lesioni a carico del pancreas e successivamente degli organi e dei tessuti addominali circostanti. Invece (caso più raro), quando l'ulcera risiede nella porzione extra-pancreatica, le lesioni potranno limitarsi al grasso addominale, con risparmio completo del pancreas stesso (casi di Haffner, Wulff, Seidel).

Del resto a dimostrare l'attendibilità di tale ipotesi è necessario che si perseveri nell'attuale indirizzo sperimentale, concedendo però maggior valore allo studio anatomico-patologico accurato di tutti i casi che giungono all'autopsia, essendo questo l'unico mezzo che abbiamo a disposizione in questa malattia per controllare l'importanza dei risultati sperimentali.

Roma, dicembre 1913.

BIBLIOGRAFIA.

- ALBRECHT. *Pathologie der Bauchspeicheldrüse*. Erg. der allg. Path. u. path. Anat. 1912 p. 783.
- ALESSANDRI R. *Sulla così detta necrosi adiposa del pancreas*. Congresso della Soc. di chirurgia, 24-26 marzo 1902.
- Id. *Ricerche sperimentali sulla così detta necrosi grassosa del pancreas*. Atti della R. Accademia medica di Roma, 1901, seduta del 21 nov. 1901.
- BADUEL. Atti del XVII^o Congresso di medicina interna, pag. 185.
- BALSER. *Virchows Arch.*, Bd. 90, 1882, u. 11 Kongr. f. inn. Med., Leipzig, 1892.
- BATCHELOR. *Medical News*, n. 1543, a. 1902.
- BEITZKE. *Wien. klin. Woch.*, 1905, n. 45.
- BENDA C. *Eine makro und mikrochemische Reaktion der Fettgewebsnekrose*. *Virchows Arch.*, 1900, Bd. 161.
- BENEKE. *Deutsche med. Woch.*, 1904, n. 36.
- V. BERGMANN. *Die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen*. *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, Bd. 3, 1906, p. 401.
- BERGMANN u. GÜLEKE. *Zur Theorie der Pankreasvergiftung*. *Münch. med. Woch.*, 1910, n. 32.
- BERNER O. *Histologische Untersuchungen der Organe bei Fettgewebsnekrose*. *Virchows Arch.*, Bd. 187, 1907.
- BLEIBTREU L. *Ueber die Beziehung der Fettgewebsnekrose und Arteriosklerose zum Diabetes mellitus*. *Pflüg. Arch.*, f. d. ges. Phys., Bd. 124, 1908.

- BOEHM C. *Klinische Beiträge zur Kenntnis der Pankreasnekrose*. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 43, 1904.
- BOZZOLO C. *Un caso di necrosi grassa con necrosi pancreaticca*. Atti della R. Accad. di med. di Torino, 18 marzo 1904.
- BONUZZI e VANZETTI. *Pancreatite acuta degenerativa a tipo emorragico*. Atti della R. Acc. med. di Torino, 26 genn. 1900.
- BRUGNATELLI E. *Esperienze sulla patogenesi della sindrome di necrosi pancreaticca*. Boll. della Soc. med.-chirurg. di Pavia, 1909.
- V. BRUNN. *Die Pankreas Fettgewebsnekrose*. Ref. Zentr. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 14, 1903.
- BUSSE O. *Beitrag zur Lehre von der Nekrose des Fettgewebes und des Pankreas*. Langenbecks Arch. f. klin. Chir., Bd. 72, 1904, pag. 57.
- CHIARI HANS. Prag. med. Woch., 1883, 1900.
- ID. Zeitschr. f. Heilk., 1895, pag. 17.
- ID. *Ueber die Beziehungen Zwischen dem Pankreas und der Fettgewebsnekrose*. 20 Congrès internat. de médecine, Lisbonne 1906.
- CEVIDALLI A. e F. LEONCINI. *Ricerche sulle alterazioni cadaveriche del pancreas*. Lo Sperimentale, 1907, pag. 565.
- CROWELL B. C. *Four cases of acute hemorrhagic pancreatitis associated with fat necrosis*. Proceed. of the New York Pathol. Soc., New series, vol. IX, n. 1-2, 1909.
- DESSY. *Sulla necrosi multipla del grasso addominale*. Rendiconti dell'Acc. med. fisica fiorentina, 26 genn. 1905 (v. Lo Sperimentale, a. 1905).
- DOBERAUER G. *Ueber die sog. akute Pankreatitis und die Ursachen des schweren, oft tödlichen Verlaufs derselben*. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 48, 1906.
- ID. *Ueber die Todesursache bei akuter Pankreatitis*. Langenbecks Arch. f. klin. Chir., 1906, Bd. 79.
- DIECKHOFF. *Festschr. f. Thierfelder*, 1895.
- DIEULAFOY. Presse méd., 1908, p. 513.
- DREBSMANN. *Diagnose u. Behandlung der Pankreatitis*. Med. Klin., 1908, n. 38.
- ID. *Diagnose u. Behandlung der Pankreatitis*. Münch. med. Woch., n. 14, 1909.
- EGDAHL. Journ. of exp. med., 1907, 4.
- EPPINGER H. *Zur Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose*. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 2, 1905, H. 2.
- ID. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., 1906, pag. 216.
- FLEXNER. *Experimental pancreatitis*. Johns Hopkins Hosp. Rep., vol. IX.
- FLEIG. *Propriétés physiologiques et toxicité du suc pancréatique normal et du suc de sécrétine* (Arch. intern. de Phys., 1907, p. 257).
- FITZ. The med. Rec., 1889; id. Boston med. and surg. Journ., 1889, 120; Boston med. and surg. Journ., 1892, 127.
- FRÄNKEL E. *Zur Fettgewebsnekrose*. Münch. med. Woch., n. 33, 1904.
- FRIEDENTHAL. Engelmanns Arch. f. Phys., 1901, p. 145.
- FRIEDREICH. Ziemssens spezielle Path. u. Ther. VIII, 2, 1878.
- V. FÜRTH O. u. J. SCHÜTZ. *Ueber den Einfluss der Galle auf die fett und eiweisspaltenden fermenten des Pankreas*. Aofmeisters Beitr. Bd. 9, pag. 28.

- FRIEDENTHAL. Engelmanns Arch. f. Phys., 1901, p. 145.
- FRUGONI o SRADIOTTI. *Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Fettgewebsnekrose*. Berl. klin. Woch., 1910, n. 9.
- ID. *Contributo alla conoscenza delle citosteatonecrosi*. Archivio per le Scienze mediche, 1910.
- GESSNER A. *Ueber Pankreasnekrose*. Zeitschr. f. Chir., Bd. 54, 1900.
- GIORDANO N. *Contributo alla conoscenza degli ascessi retroepiploici da pancreatite suppurata*. La Clinica chirurgica, 1900, n. 4.
- GRÜNDAHL N. *Ueber Pankreas u. Fettgewebsnekrosen nach Gallensteinaufällen*. Norsk Magasin f. Lægevidenskaben, May. 1907.
- GULEKE N. *Ueber die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen*. Langebecks Arch. f. klin. Chir., 1906, Bd. 78 u. II Teil Band. 85.
- HAENEL. *Chirurgische Erfahrungen über Pankreatitis*. Münch. med. Woch., n. 33, 1909.
- HAFFNER. *Ausgedehnte disseminierte Fettgewebsnekrose ohne Erkrankung des Pankreas*. Münch. med. Woch., 1904, n. 33.
- HART C. *Die multiple Fettgewebsnekrose*. Münch. med. Woch., 1904, n. 2.
- HESS O. *Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Pankreas und Fettgewebsnekrose*. Münch. med. Woch., 1903, n. 44.
- ID. *Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Fettgewebsnekrose*. Münch. med. Woch., 1905, n. 14.
- ID. *Experimenteller Beitrag zur Pathologie und Anatomie des Pankreas*. Aerzt. Verein. Marburg, Münch. med. Woch., n. 30, 1907.
- ID. *Die Ausführungsgänge des Hundepankreas*. Pflügers Arch., Bd. 118, 1907.
- ID. *Pankreasnekrose u. kronische Pankreatitis*. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., 1909, Bd. 19.
- HLAVA. Bull. intern. de l'Acad. de scienc. de Bohême 1898; Arch. Bohême, 1890, 4.
- HOCHHAUS. *Weitere Beiträge zur Pathologie der Pankreasnekrose u. Blutung*. Münch. med. Woch., 1904, n. 15.
- HILDEBRAND. Centralbl. f. Chir., 1895; Arch. f. klin. Chir., Bd. 57, 1898.
- KÖRTE. Arch. f. klin. Chir., Bd. 48, 1894; Berlin. Klinik, 1896, 102.
- ID. *Monographie*. 1898.
- KÖSTSCHAU I. Centr. f. allg. Path. u. path. Anat., n. 11, 1893.
- KIRCHHEIM. *Ueber chronische interstitielle Pankreatitis und akute Pankreasnekrose*. Münch. med. Woch., 1909, n. 35.
- KATZ u. WINKLER. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 4, 1898.
- ID. *Monographie*, Berlin 1899.
- KRÜGER. *Ein Fall von Pankreasnekrose*. Münch. med. Woch., 1903, n. 25.
- JURIST L. *Acute gangrenous pancreatitis*. Amer. Journ. of the med. science., vol. 88, 1909.
- JUNG. Diss. Göttingen, 1895.
- ISRAEL. Deutsch. med. Woch., 1900, n. 22.
- LANGERHANS R. Berlin klin. Woch., 1889, n. 51.
- ID. *Ueber multiple Fettgewebsnekrose*. Virch. Arch., Bd. 122, 1890, p. 252.
- ID. *Festschr. f. Virchow*. 1891.
- LATTES L. *La patogenesi della intossicazione pancreaticata*. Pathologica, 1912, 1° ottobre, n. 94.

- LATTES L. *Sulla attivazione del secreto pancreatico*. Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini, vol. XIV, 1912.
- ID. *Sur l'action toxique du suc pancréatique*. Arch. ital. de biologie, 1912, p. 415.
- LANGDON. The British med. Journ., 1898.
- LENZMANN. *Hämorrhagische Pankreatitis*. Münch. med. Woch., n. 34, 1908.
- LEWIT WOLF. *Ueber Pankreasnekrose durch experimentelle Ischämie*. Inaug. Diss. Königsberg, 1906.
- LOMBROSO. *Sulla iniezione di succo enterico e pancreatico*. Giornale dell'Acc. Med. di Torino, 66, 225, 1903.
- MARAGLIANO D. *Le cause della morte per necrosi pancreaticà*. Il Policlinico Sez. Chirurgica, 1912, pag. 49.
- MARCHIAFAVA E. *Necrosi del grasso peripancreatico e del pancreas*. Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 11 maggio 1895.
- MARX. *Ueber Fettgewebsnekrose und Degeneration der Leber bei Pankreatitis haemorrhagica*, Virch. Arch., Bd. 165, 1901.
- MARTINOW. *Chirurgie des Pankreas*, 1897.
- MUNK. Virch. Arch., Bd. 80 u. 95.
- ID. Centralbl. f. Phys., 1899, p. 657.
- ID. Arch. f. Phys. Suppl., 1890, p. 116.
- NECKER. *Abdominale Fettgewebsnekrose*. Verhandlungen d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien, 1904.
- ID. Münch. Med. Woch., 1904, n. 8.
- OSTREICH. *Fettgewebsnekrose des Pankreas mit Lebernekrosen*. Zentr. f. Allg. Path. u. path. Anat., Bd. 19, n. 4, 1908.
- OPIE. Johns Hopkins Hospit. Rep., Vol. 9; Johns Hopkins Hospit. Bull. Bd. 12, 1901; Amer. Journ. of the med. Scienc., 1901; Journ. of exper. med., 1901, 5.
- OSER. *Erkrankungen des Pankreas*. Nothnagels spez. Path. u. Ther., Bd. 18.
- OSLER. *Akute Pankreatitis*. Münch. med. Woch., n. 37, 1907.
- PANUM. Virchows Arch., Bd. 35.
- PAYE E. u. MARTINA A. *Experimentelle Untersuchungen ueber die Aetiologie der Fettgewebsnekrose u. Leber veränderungen bei Schädigung des Pankreasgewebes*. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 83, 1906.
- PFÖRRINGER. *Ueber die Selbstverdauung des Pancreas*. Virch. Arch., 1899.
- PAUL. Boston Med. Surg. Journ., 1894.
- PELS LEUSDEN. *Beitrag zur Pathologie u. Therapie der akuten Pankreaserkrankungen nebst Mitteilung zweier durch Laparatomie geheilter Fälle*. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 70, 1903.
- PIERI. Rivista ospitaliera, 1913, n. 1.
- POLYA E. *Die Wirkung des Trypsins auf das lebende Pankreas*. Pflügers Arch., Bd. 121.
- ID. *Zur Pathogenese der Akuten Pankreas blutung und Pankreasnekrose*. Berlin klin. Woch., 1906, n. 49.
- PONFICK. Berlin. klin. Woch., 1896, n. 17.
- RAUTENBERG E. u. BENEKE. *Ein Fall von akuter Pankreaserkrankung*. Verein. f. wissensch. Heilk. Königsberg, 1904.

- RAUTENBERG E. *Zur Klinik und Pathologie der hämorrhagischen Pankreasnekrose. Mitteil.* a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., Bd. 14, 1905.
- ROGER et GARNIER. *Toxicité du contenu intestinal.* C. R. Società Biologica, 1905, II, 388, 674, 677.
- ROSENBERG. *Pflügers Arch.*, Bd. 70, 1898.
- SAWYER. *Some observations on fat necrosis.* Lancet, 1909.
- SCHAW B. H. *Acute necrosis of the pancreas and sudden death.* Brit. med. Journ., 1909.
- SCHUTTENHELM. *Beitrag zur Lehre von der Pancreatitis haemorrhagica.* Münch. med. Woch., n. 10, 1904.
- SCHOENSTADT. *Beitrag zur Lehre von der Pancreatitis haemorrhagica.* Münch. med. Woch., n. 10, 1904.
- SCHULTZE W. *Ueber zwei Aneurismen von Baueingeweidearterien; zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der Pankreasblutungen.* Zieglers Beitr., Bd. 38, 1905.
- SCHÄCKER. Diss. Giessen, 1902.
- SEIDEL. *Klinische u. experimentelle Erfahrungen ueber akute haemorrhagische Pancreatitis, Fettgewebsnekrose und Immunisierung mit Pankreassaft.* Münch. med. Woch., n. 33, 1909.
- SEITZ. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1892, Bd. 20.
- SIMMONDS. *Zur Frage der disseminierten Fettgewebsnekrose.* Münch. med. Woch., n. 33, 1904.
- STEPHANI K. *Ueber spontane Ausheilung der Fettgewebsnekrose des Pankreas.* Annalen des städt. Krankenh. r. Is., 1910.
- STUBENRAUCH O. *Akute Pancreatitis.* Münch. med. Woch., n. 34, 1909.
- THAYER. Boston med. and surg. Journ., 1889, 121; Amer. Journ. of med. Scienc., 1895, 110.
- THOREL. *Ueber die Bendasche Reaktion der Fettgewebsnekrose.* Zentr. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 14, n. 9, 1903.
- TOMASCHNY. *Ueber ein ungewöhnliches Symptom bei tödlich verlaufender akuter Hämorrhagie des Pankreas.* Münch. med. Woch., 1905, n. 50.
- TRUHART H. *Pancreaspathologie.* 1902.
- Id. *Aetiologie und Pathogenese der Pankreashämorrhagien.* Verh. d. Versamml. deutsch. Naturforscher u. Aerzte, Stuttgart, sept. 1906.
- UHTHOFF u. MAYNARD. *British med. Journal.* 1900, n. 23.
- VERDOZZI C. *Sulla necrosi del grasso peripancreatico e del pancreas.* Atti dell'VIII Riunione della Soc. ital. di Patologia; Lo Sperimentale, 1913.
- WEIL EDM. *Ueber einen Fall von tödlicher Pancreas u. Fettgewebsnekrose.* Prag. med. Woch., 1904, H. 50.
- WIESINGER. *Zwei Fälle von akuter Pancreatitis mit disseminierter Fettgewebsnekrose geheilt nach Laparatomie.* Deutsche med. Woch., 1904, n. 35.
- Id. *Disseminierte Fettgewebsnekrose.* Münch. med. Woch., 1904, n. 22.
- WILLIAMS H. u. f. C. BUSCH. *The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis.* The Journ. of med. Research., vol. 17, 1907.
- WITTE J. *Ueber Erkennung und Behandlung der Pancreatitis. Sammelref.* Berlin, klin. Woch., 1909, n. 8.

WHITNEY. Boston med. and surg. Journ., 1881 e 1894.

WULFF. Berl. klin. Woch., 1902, n. 31.

WOHLGEMUTH. Bioch. Zeitschr., Bd. 4, 1907; Berl. klin. Woch., 1908, n. 28.

ZENKER. Berlin klin. Woch., 1874, n. 48.

Id. Vers. Deutsch. Naturf., Breslau, 1874.

ZUNZ et MAYER. Bull. de l'Acad. de Belgique, tome 19, 1905; Mém. de l'Acad. de méd. de Belgique, tome 18, 1906.

SPIEGAZIONE DELLE 4 FIGURE CONTENUTE NELLA TAVOLA LITOGRAFICA

Fig. 1. — Piccolo focolo di necrosi adiposa iniziale dell'omento (caso I) con infiltrazione mononucleare del tessuto normale circostante (Koristka oc. 2, obb. 2; successiva riduzione a $\frac{2}{3}$).

Fig. 2. — Un punto della precedente figura visto a forte ingrandimento: infiltrazione mononucleare caratteristica delle lesioni iniziali (Koristka oc. 1, obb. 5); successiva riduzione a $\frac{2}{3}$.

Fig. 3. — Piccolo focolo di necrosi adiposa interstiziale del pancreas (caso II) con inizio di diffusione del processo al parenchima circostante (Koristka oc. 1, obb. 2; successiva riduzione a $\frac{2}{3}$).

Fig. 4. — Grave necrosi adiposa interstiziale del pancreas (caso II) intorno ad un lobulo pancreatico; diffusione del processo al parenchima di questo con formazione di un detrito carioressico diffuso a buona parte di esso (Koristka oc. 1, obb. 2; successiva riduzione a $\frac{2}{3}$).

57128



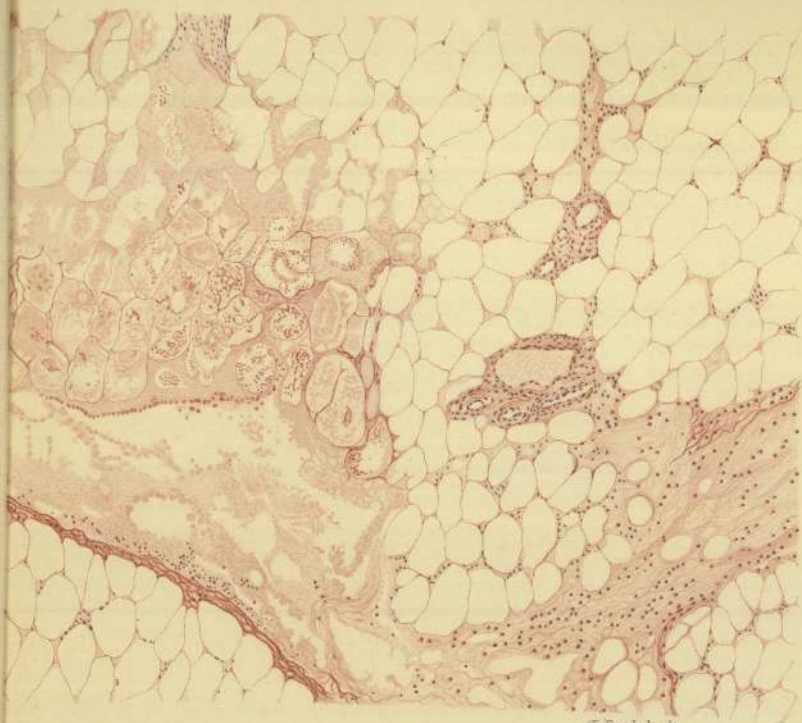
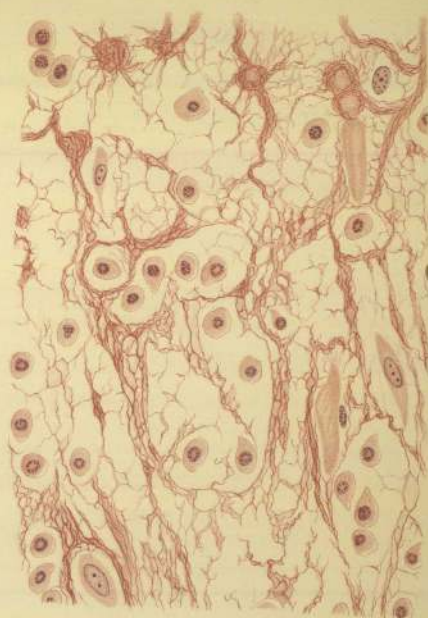


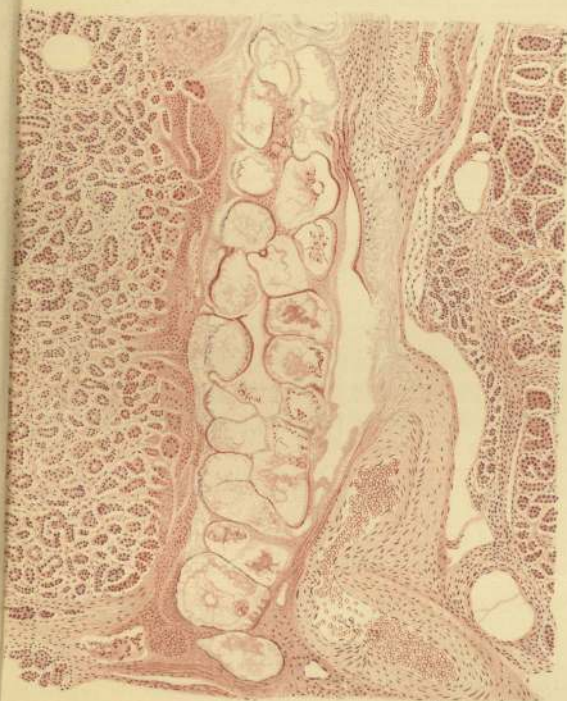
Fig.1

J. Bardakci dis.



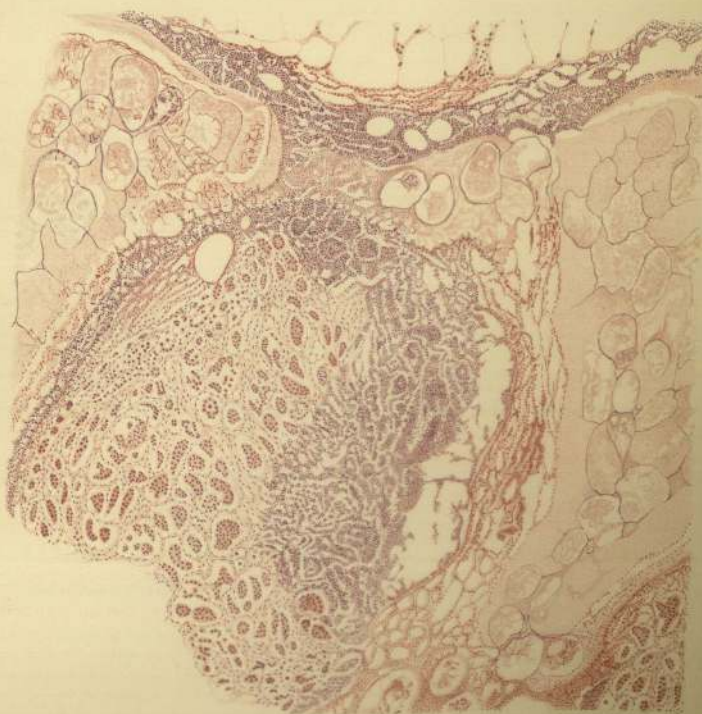
J. Bardakci dis.

Fig. 2



J. Bardakci dis.

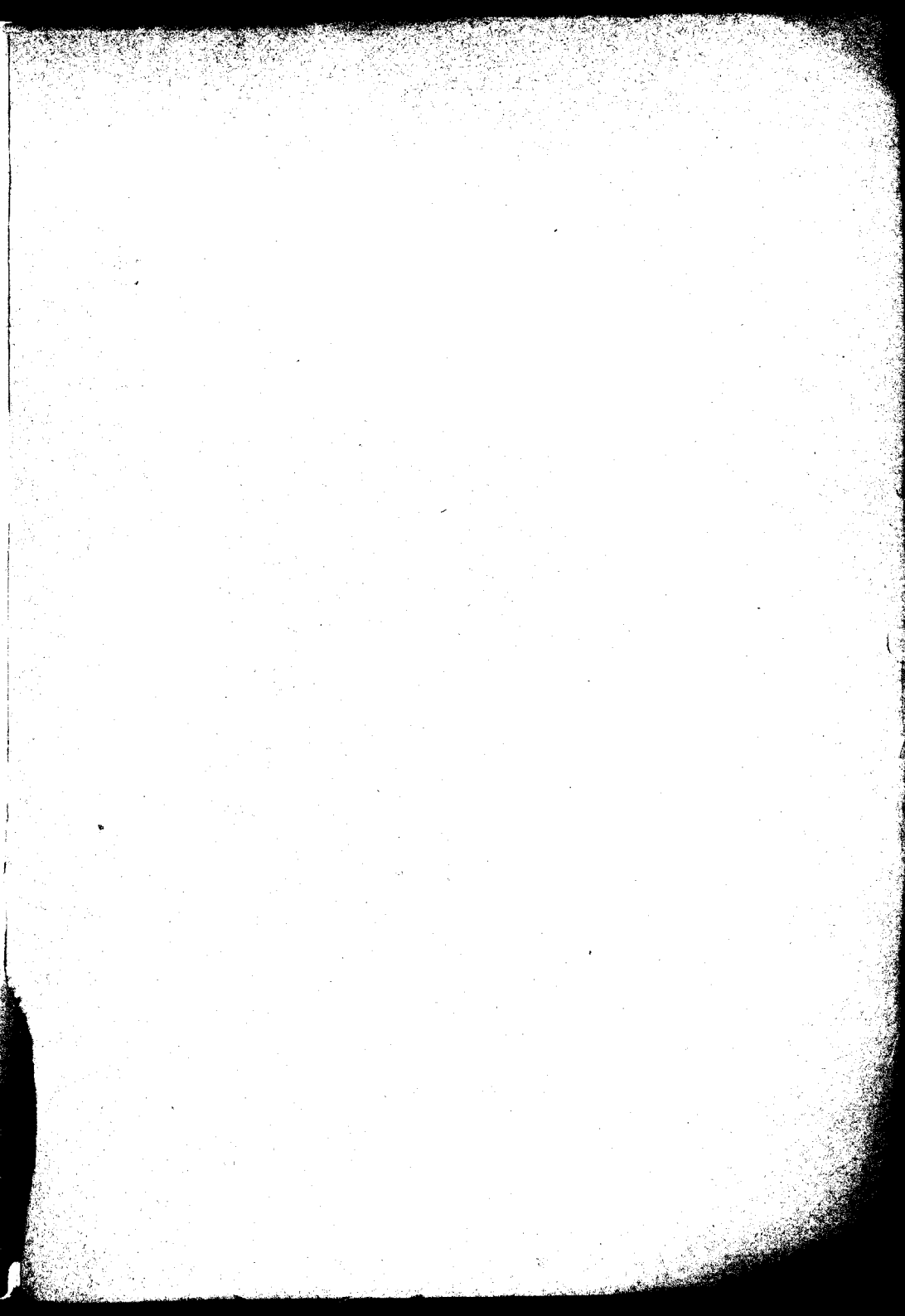
Fig. 3



J. Bardakci dis.

Fig. 4





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

chirurgia e dell'igiene.

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

LA SEZIONE PRATICA

che per sé 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 scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze 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, speciali corrispondenze.

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 ricettario 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, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno 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 verranno 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.

A questo proposito invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

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

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	17	25
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica >	17	25
3. Alle tre sezioni insieme	22	32
4. Alla sola sezione pratica (settimanale)	12	17

Un num. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 60.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi, con copertina di 16 pagine.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 36 e di 40 pagine con copertina di 20-28 pagine.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.