



At dogh
italiani di Laringologia
XXXI, Fasc. 1 - Febbraio 1921

Clinica Oto-rino-laringoiatrica della R. Università di Roma
diretta dal prof. G. FERRERI

SARCOMA MELANOTICO DELLA FOSSA NASALE SINISTRA

sorto alcun tempo dopo ferita da fucile
che aveva interessato la regione malare e l'occhio dello stesso lato

Prof. GUGLIELMO BILANCIONI

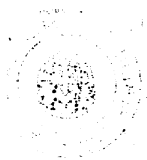
Aiuto



NAPOLI

STAB. TIP. E. PIETROCOLA SUCC. P. A. MOLINA
Via Portamedina alla Pignasecca, 44

1921



Clinica Oto-rino-laringoiatrica della R. Università di Roma
diretta dal prof. G. FERRERI

SARCOMA MELANOTICO DELLA FOSSA NASALE SINISTRA

sorto alcun tempo dopo ferita da fucile
che aveva interessato la regione malare e l'occhio dello stesso lato

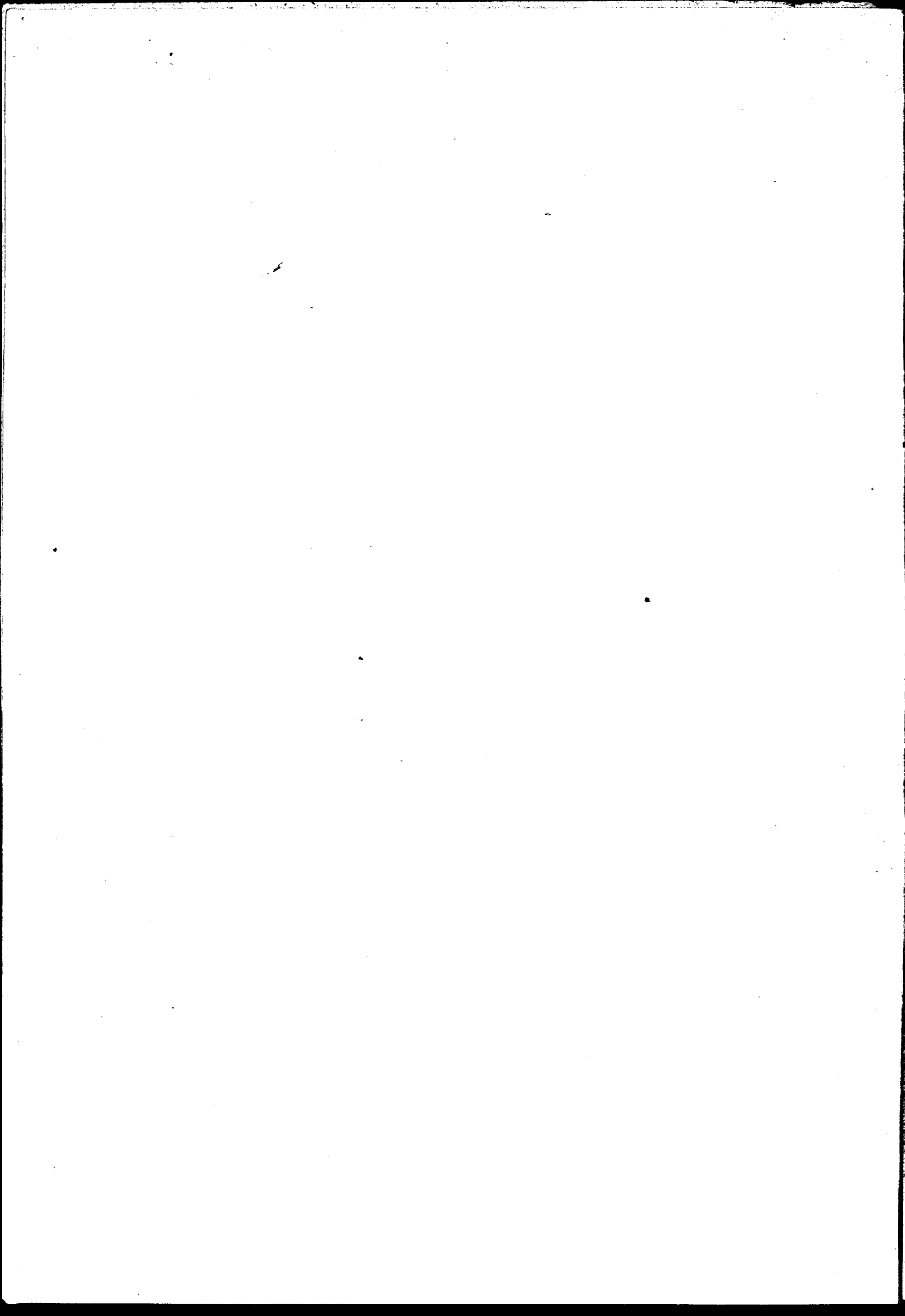
Prof. GUGLIELMO BILANCIONI

Aiuto



NAPOLI

STAB. TIP. E. PIETROCOLA SUCC. P. A. MOLINA
Via Portamedina alla Pignasecca, 44
1921





So bene che con questo lungo titolo esporrò il fianco alla critica di tutti coloro che insorgono contro i sofismi fondati sulla cognizione confusa del predicato. Ma con quella indicazione non ho voluto aderire al *post hoc ergo propter hoc*, ma soltanto richiamare l'attenzione su di una *consecutio temporum* di due fatti succeduti e che se fossero legati da un rapporto di causa ad effetto risulterebbero degni di alta meditazione.

*
**

Da quando G. B. Palletta, all'inizio del secolo XIX, descrisse forse la prima osservazione di sarcoma del naso (*Exercitationes pathologicae*, I, 1820,7), la cifra di tali tumori maligni delle fosse nasali è andato accrescendo in modo imponente. Tuttavia rarissimi sono il reperto in esse dei sarcomi melanotici primitivi: in tutta la letteratura i casi descritti si aggirano intorno a venti soltanto.

Al tempo della ultima memoria del Cozzolino (1903), i casi autentici erano 9, studiati dal punto di vista clinico e istologico.

Dobbiamo escludere da queste categorie i falsi tumori melanotici. Invero dei polipi, ad esempio, possono presentare una

colorazione accidentale più o meno scura, che non ha alcun rapporto con la vera natura di questi tumori.

Ecco i casi noti di sarcoma melanotico del naso.

Nel 1885 Lincoln curò uno di questi melanosarcomi con la galvanocaustica. Tre anni dopo Heymann ne osservava un altro esempio. I. Michael in una donna di 50 anni che da circa un anno soffriva di ostruzione della metà sinistra del naso, asportò con l'ansa gran copia di vegetazioni in parte grige e in parte nerastre; sembrava originassero dal turbinato medio e da quello inferiore. Dopo 18 mesi non v'era accenno di recidiva locale. L'esame microscopico, eseguito da E. Fraenkel, mise in luce un melanosarcoma costituito prevalentemente da grosse cellule rotonde.

In un'altra donna, di 68 anni, e che da due lustri soffriva di ostruzione nasale, Michael asportava una vegetazione dell'aspetto di un polipo nasale. Nei giorni seguenti fu escisso con l'ansa e la pinza un tumore grosso quanto una piccola noce, di colorito nero e ne furono pure asportati grossi pezzi dai turbinati. Guarigione.

All'esame microscopico — fatto da Michael — si vide trattarsi non di un melanosarcoma, ma di un polipo glandolare che per le numerose ed estese emorragie aveva assunto colorito fosco.

Nel 1891 Shallcross illustrò un melanosarcoma del naso. Nel 1893 Cozzolino pubblicò un caso di sarcoma a cellule polimorfe della porzione ossea del setto, a destra, diffuso al pavimento nasale, in una donna di 58 anni. In tutto il tumore copiosi i vasi sanguigni, che qua e là avevano dato delle emorragie: sicchè i punti che ad occhio nudo e al microscopio a diametri deboli facevano pensare a un sarcoma melanotico a più forte ingrandimento risultavano da elementi sarcomatosi infiltrati di pigmento sanguigno in diverse fasi di trasformazione, donde la tinta giallo-brunastra del tumore.

Dieci anni dopo il Cozzolino ha descritto un vero sarcoma melanotico del naso. Un sacerdote di 58 anni si lagna da alcuni mesi di ostruzione nasale del lato destro e di sensazione di corpo estraneo. Ha scolo purulento nerastro. Molto cospicue e periodiche nevralgie nella regione dell'occhio sini-

stro e della fronte. All'esame si scopre un tumore nella cavità nasale destra che occupa l'ostio della narice. Con la rinoscopia posteriore si scorge il tumore che sporge dalla coana destra e che occupa i margini coanali del turbinato inferiore e medio. Al suo primo esame, Cozzolino pensò a un polipo melanotico o emorragico (Michael, Zuckerkandl) o fibroma angiomaso, ma ben presto, dopo l'exeresi del tumore, la natura maligna si svelò. L'A. asportò il tumore con l'ansa e con le forbici e distrusse i residui neoplastici col termocauterio; sei settimane dopo il paziente apparentemente guarito, lascia la clinica. Un mese più tardi il malato si lagna di nuovo dei disturbi che provava prima dell'operazione. L'esame istologico aveva intanto confermato la diagnosi di melano-sarcoma e il Cozzolino giudica necessaria la resezione del mascellare superiore. Poco più che tre mesi dopo il primo intervento il malato morì di cachessia, legata a melanosarcomatosi diffusa del volto e della pelle.

L'A. fece uno studio particolareggiato della genesi cellulare del pigmento.

Nel 1895 Güder, in una tesi di libera docenza, studia alcuni tumori rari delle fosse nasali. Tra l'altro v'è l'osservazione di un individuo di 47 anni, operato di un piccolo tumore nella narice destra; dopo un mese recidiva locale più voluminosa del tumore primitivo. Deviazione del setto e sviluppo lento di un tumore molle indolente, all'angolo mascellare dello stesso lato. Il neoplasma nasale è molle e con la rinoscopia si vede che l'orifizio posteriore della fossa nasale destra è ostruito da un tumore nerastro, sporgente nel cavo naso-faringeo. Al microscopio si trovò un melano-sarcoma a cellule fusiformi.

Martuscelli ebbe a esaminare un caso, di cui ha potuto avere scarse notizie: operaio di circa 50 anni, robusto, affetto nella fossa nasale destra da un tumore che giungeva sino all'orifizio anteriore di essa e che si sospettava avesse invaso la cavità orbitaria corrispondente (esoftalmo). La consistenza del neoplasma era dura ed il suo colorito bruno-caffè si mostrava, sulle superfici di taglio, uniforme. Nei passaggi in alcool non si scolorò. Al microscopio tutta la massa del tumore era costituita da cellule piccole, rotonde od ovalari, le

quali sono distribuite variamente in mezzo a un reticolo di sottili filamenti connettivali: tra le cellule e nelle stesse si notano dei depositi di un pigmento bruno, in forma di granuli, più spiccato e cospicuo attorno ai vasi.

Citelli in una donna di 68 anni vide un melano-sarcoma della mucosa nasale, il quale, a superficie liscia e di colore cioccolata, impiantato con larga base sull'etmoide, scendeva sin quasi alla narice. Tale tumore aveva già invaso l'angolo interno dell'orbita, spostando l'occhio in alto e all'esterno, e il seno mascellare; si dimostrava inoperabile. Per la biopsia ne furono asportati vari pezzi con l'ansa fredda e l'emorragia fu lieve: all'interno il tessuto del tumore aveva lo stesso colorito scuro, alcune volte variegato. L'esame microscopico rivelò trattarsi di un sarcoma con notevoli quantità di pigmento, per lo più extracellulare: positiva la reazione microchimica del ferro. Per la presenza del ferro in esso, sia perchè il tumore mostrava grande tendenza alle emorragie interstiziali, Citelli ritiene tale pigmento un derivato dell'ematina del sangue.

Wendell C. Phillips nel 1905 riferì di un melano-sarcoma con manifestazioni del naso, nel naso-faringe, nella bocca, nella faringe e nella laringe in un uomo di 47 anni. L'esame delle urine riuscì negativo. L'andamento della malattia si dimostrò benigno. I. Beck al *North Hospital* di Chicago (1918) ha curato dei melano-sarcomi del naso con l'applicazione del radium.

*
**

I melanosarcomi sono caratterizzati da granulazioni di pigmento nero, sparso o nelle cellule neoplastiche o nello stroma connettivale o nelle pareti vascolari oppure ancora fra gli elementi cellulari. Mentre nei vari organi tale varietà ha una malignità estrema, con grande tendenza alle metastasi negli organi interni e nel midollo delle ossa, nel naso colpisce di solito individui di età abbastanza avanzata, talora dei vecchi, nei quali le riproduzioni a distanza tardano anche di qualche anno.

Contro la classica affermazione di Virchow, che considerò i melanosarcomi midollari — ad elementi fusiformi, rotondi o radiati — quali neoplasmi contenenti del pigmento in quantità variabile, come qualcosa di aggiunto e di estraneo, sorse Ribbert (1897) con l'ammettere di questi tumori d'origine oculare o cutanea l'esistenza di un elemento istologico tipo, la *cellula pigmentata ramificata*, corrispondente nei punti essenziali ai *cromatofori* della corioide e della cute. Da questo elemento, morfologicamente vario per il diverso carattere dei prolungamenti, trarrebbero origine per speciali condizioni di sviluppo tutte le varietà cellulari (pigmentate) rotonde, ovali, più o meno irregolarmente fusate esistenti d'ordinario nella compagine tumorale; come anche le cellule prive di pigmento, forse stadi giovanili del tipo cellulare, ritardate o impedito nel loro svolgimento da una proliferazione rapida e tumultuaria.

La ragione della rarità del melano-sarcoma nelle fosse nasali dipende dal fatto che esso si sviluppa quasi sempre nei tessuti che contengono pigmento (pelle, occhio, pia madre), si genera cioè in determinate sedi.

Sviluppandosi un sarcoma dalla porzione alta del setto nasale dovremo escludere l'origine locale del pigmento, chè la mucosa della regione olfattiva — porzione della schneideriana compresa tra la volta delle fosse nasali, i due turbinati superiori e la metà superiore del setto e i turbinati medi — si differenzia dal resto della mucosa nasale per essere più spessa, per avere un pigmento granuloso giallastro negli strati profondi del suo epitelio, *locus luteus* di Ecker.

Ma la pigmentazione non è un carattere essenziale di certi tumori; avviene non di rado che un sarcoma nel suo primitivo sviluppo è senza pigmento; ma estirpato, i tumori di recidiva insorgono come masse melanotiche.

*
* *

Il problema dell'origine del pigmento dei melano-sarcomi i quali si sviluppano su tessuti che ne sono sprovvisti ha dato luogo a molte controversie.

Un primo gruppo di ricercatori si prefisse lo scopo di provarne od escluderne la provenienza ematica, basandosi sulla presenza o mancanza del ferro. Lo trovarono, e quindi ammisero la derivazione dal sangue, Langhans, Vossius, Birnbacher, Horner, Noritz, Vallack, Brandl e Pfeifer. Secondo Gussenbauer e Kdaczek il pigmento proviene dalla sostanza colorante normale del sangue e per il primo esclusivamente dai globuli rossi dei vasi trombizzati: il pigmento sarebbe adunque assunto dagli elementi del tumore alla stessa guisa dei granuli di cinabro delle cellule migranti. Sebbene ormai abbandonata l'idea che i pigmenti scuri, specie quelli delle formazioni cutanee, abbiano origine dalla sostanza colorante del sangue e si ammetta che il pigmento abbia uno stroma incolore, pure le opinioni divergono quando si cerca di stabilire il significato di tale stroma.

Per alcuni (come Recklinghausen, Fuchs, Pereyra) le cellule sarcomatose hanno attitudine di generare il pigmento in sè medesime, per metabolismo, cioè a spese dei materiali albuminoidi della cellula. Questi studi si basarono su reazioni chimiche e microchimiche che stabilirono la presenza dello zolfo e l'assenza del ferro nei pigmenti in discorso. Secondo Creighton la produzione di essi nei sarcomi sarebbe un ritorno alla funzione embrionale delle cellule di connettivo: mentre nell'embrione queste producono di norma granuli di emoglobina, negli elementi sarcomatosi derivanti dalle cellule connettivali avviene la produzione del pigmento.

Lagrange, riuscitegli negative le reazioni per l'ematina, ammette che si possano avere due specie di pigmenti, l'uno di origine ematica, l'altro prodotto dall'elaborazione del protoplasma cellulare.

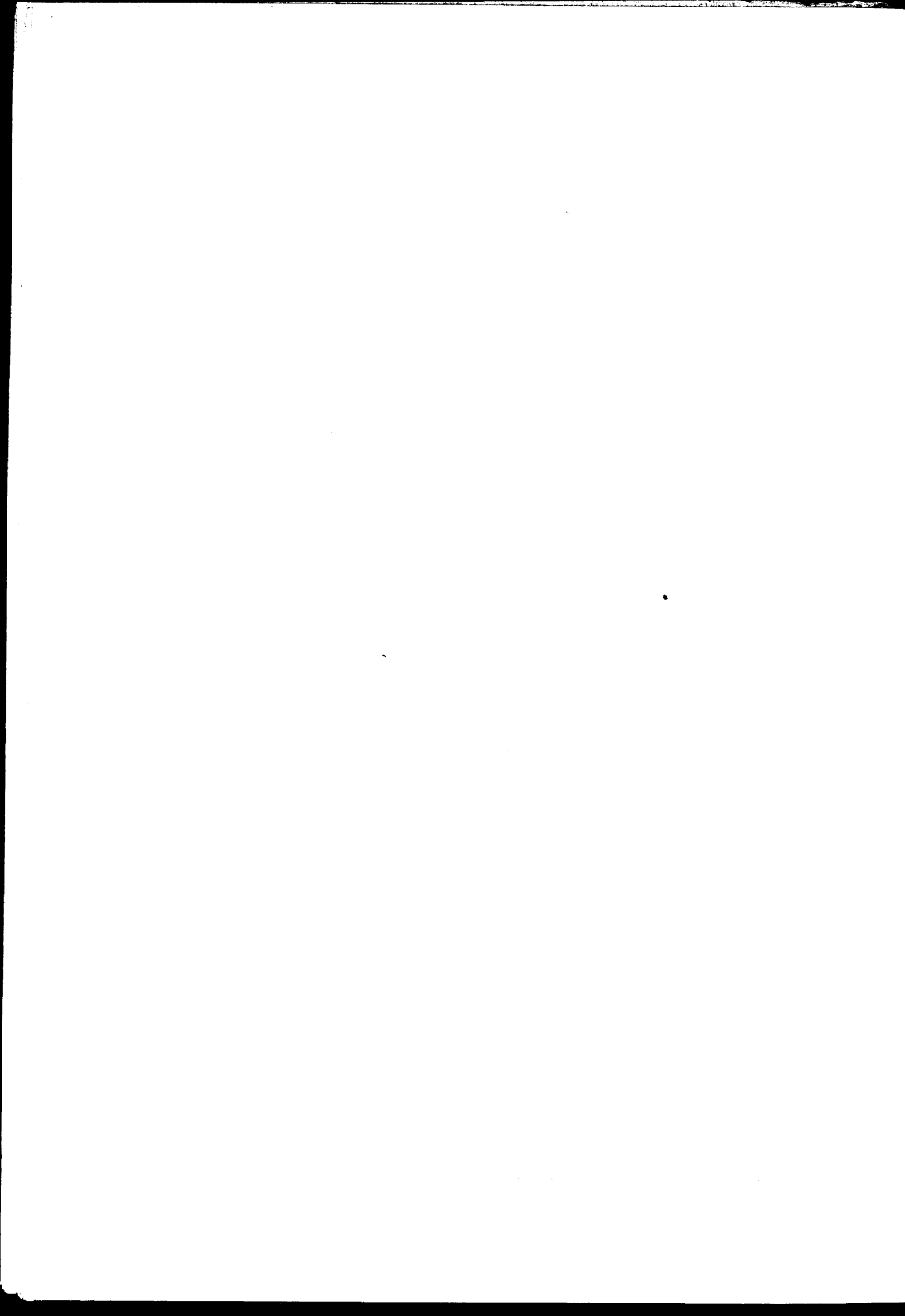
Secondo il Valerio invece la presenza di noduli apigmentati e il modo di stare del pigmento, in quelli che ne risultano provvisti, inducono a considerare il fenomeno della pigmentazione non direttamente legato ad un speciale metabolismo materiale delle loro cellule.

Il pigmento figurava nelle metastasi di due melanosarcomi di origine cutanea e di uno oculare sia nello stato libero che intracellulare. Interessante era l'esame delle sue varietà topo-



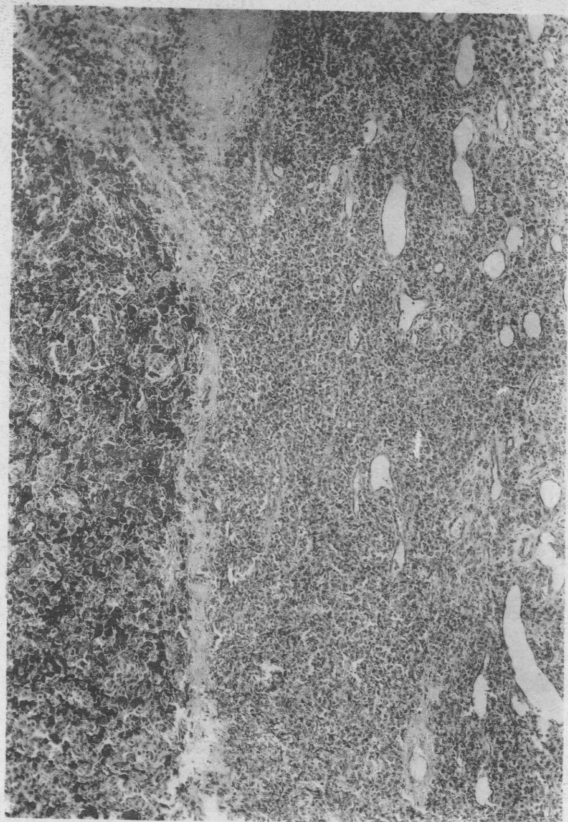
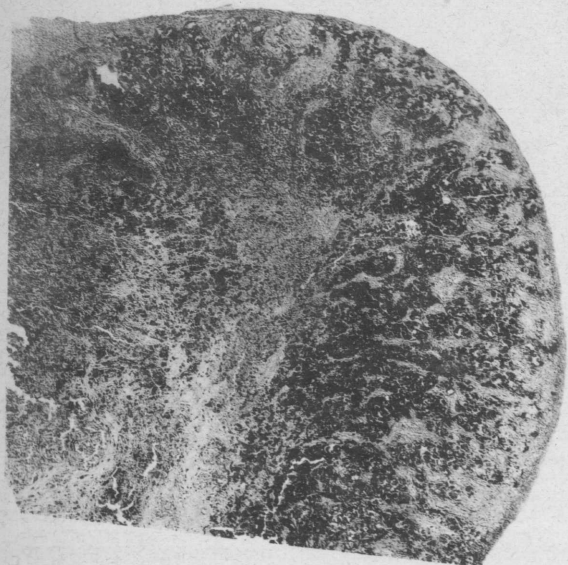
RADIOGRAFIA LATERALE DEL SENO MASCELLARE SINISTRO

G. BILANCIONI - Sarcoma melanotico della fossa nasale sinistra ecc.

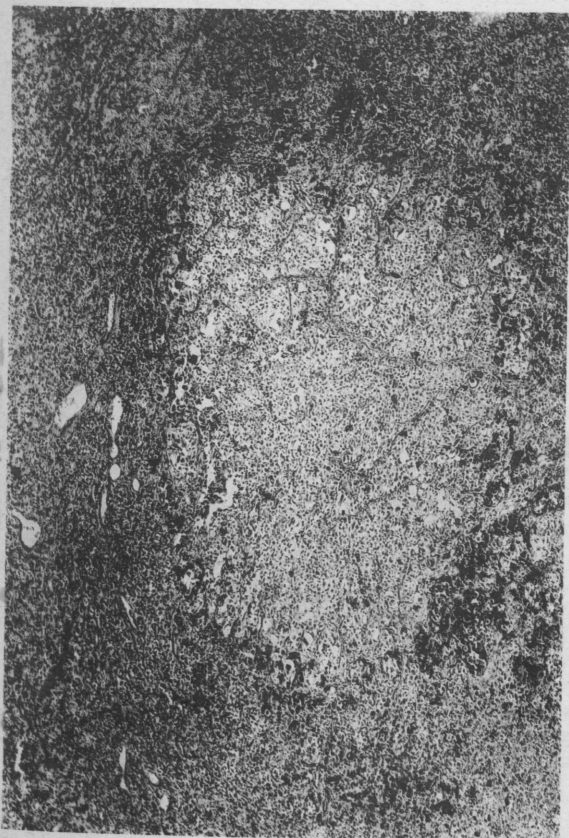


1

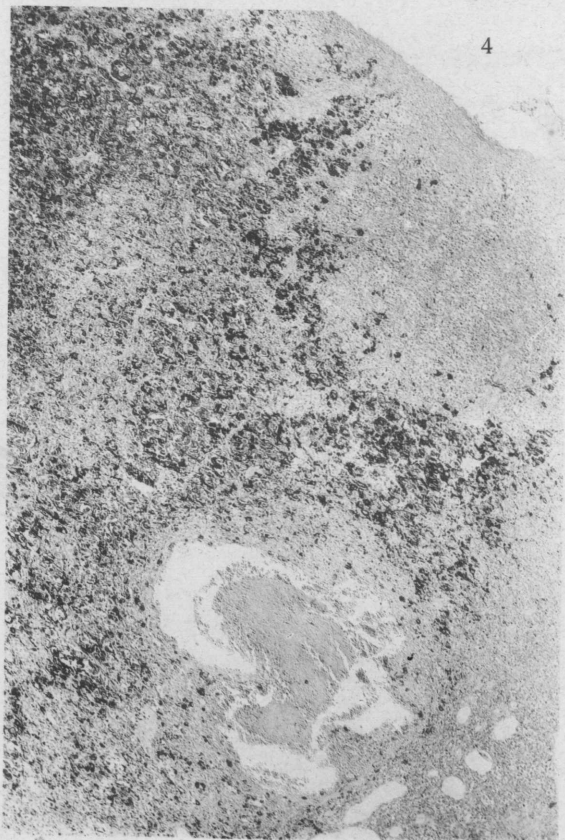
2



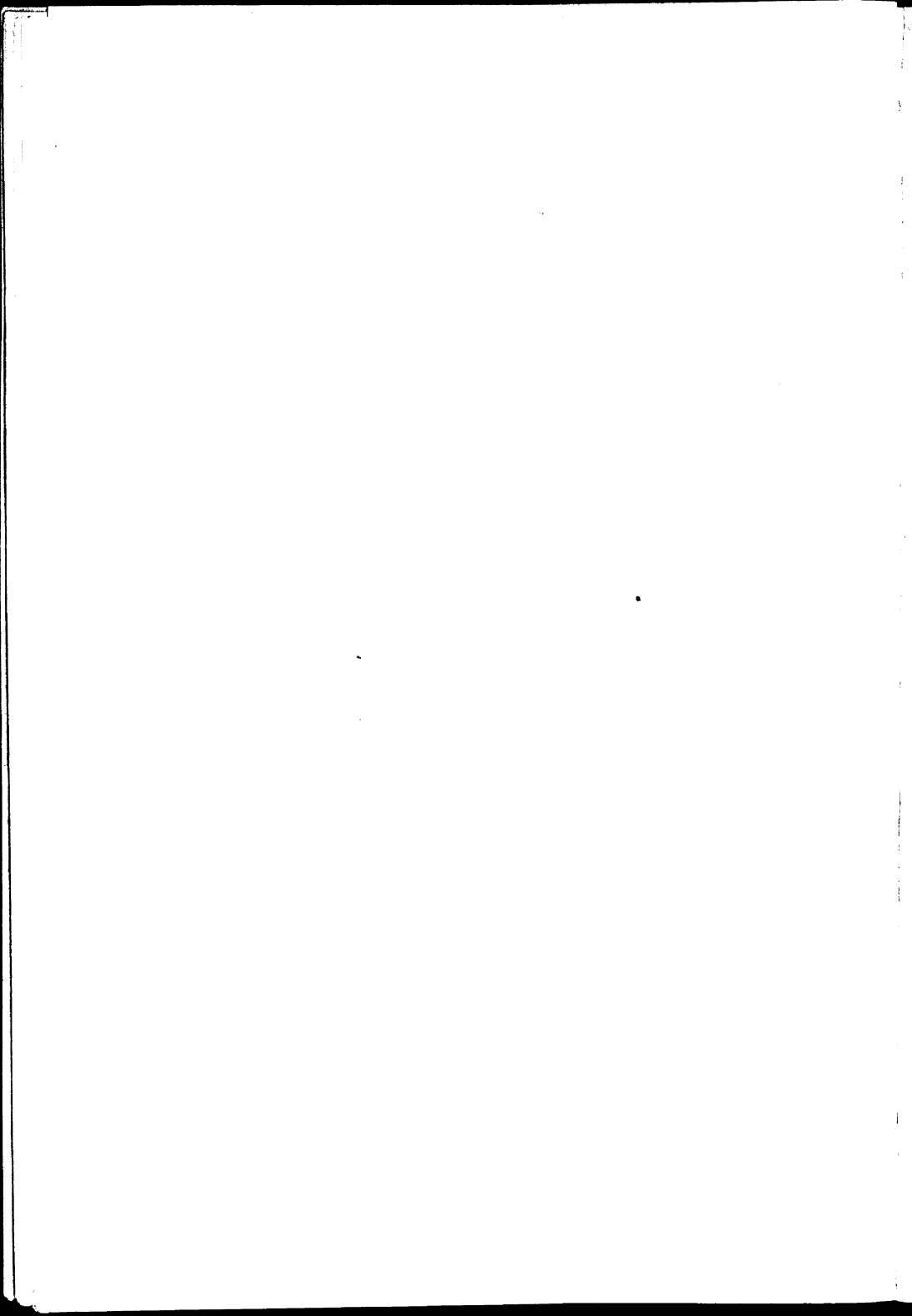
3



4



G. BILANCIONI - Sarcoma melanotico della fossa nasale sinistra ecc.



grafiche, secondo le quali ora decresceva dal centro alla periferia, ora offriva una disposizione saltuaria, di guisa che aree con forte pigmentazione si avvicendavano bruscamente con altre poco o nulla pigmentate.

Mentre nelle cellule endoteliali dei capillari sanguigni che solcavano il nodulo e in quelle a ridosso dei tralci di connettivo dello stroma il Valerio trovava ripetuti in predominio i tipi di pigmentazione in sfere, il pigmento dei complessi cellulari esistenti al centro delle maglie e degli spazi alveolari rivestiva caratteri da render logico il supporre un meccanismo di formazione diverso. Tali caratteri possono essere riassunti:

1° invasione centripeta del pigmento nei giovani elementi tumorali;

2° suo aspetto granulare costante nelle successive fasi di pigmentazione;

3° progressiva scomparsa nelle cellule, che ne restano invase, delle colorazioni nucleari per un processo di carioliisi;

4° loro terminale risoluzione in un detrito costituito da fine pigmento amorfo.

Il Cipollone dall'esame istologico di vari tumori sarcomatosi melanotici a sviluppo inoltrato conclude che il pigmento, di cui essi sono più o meno carichi, nasconde non solo elementi cellulari caratteristici del tumore in esame, ma ancora altri elementi che da quel tipo si allontanano per forma, per dimensioni e per caratteri del nucleo.

Le cellule che prima si sovraccaricano di pigmento sono quelle che si ha ragione di ritenere le più adulte, sia che si trovino alla periferia dei singoli centri germinativi, come accade in generale, sia che occupino il centro di noduli con accrescimento periferico ovvero siano diffusamente sparse.

Ma allorchè questi elementi si caricano di pigmento, avvengono nel corpo cellulare altri cambiamenti che il pigmento stesso nasconde, i quali, con la depigmentazione, si rendono manifesti. Tali cambiamenti sono:

a) il rigonfiarsi di queste cellule con la tendenza ad assumere la forma globosa;

b) la diminuita colorabilità del nucleo e il divenire esso eccentrico;

c) la fusione di parecchie cellule in una, conservando esse tutti o parte solo dei nuclei;

d) la scomparsa del nucleo prima, poi della stessa forma cellulare (necrosi del tessuto).

Per l'A. si tratta dunque di una vera degenerazione pigmentaria.

*
* *

Sebbene molte delle questioni relative alla genesi del pigmento, alla sua origine prima, al suo significato siano sovente delle questioni o insolubili o senza serio contenuto per il progresso scientifico, pure diamo conto in breve delle indagini di vari autori. Questi studi risalgono al *Laennec*, che, con le sue ricerche sulla melanosì, aveva meditato su tale argomento.

Mertsching (1889) in una serie di ricerche sulla sostanza corticale dei capelli e sulle cellule dei melano-sarcomi, accennava a una compartecipazione del nucleo all'origine del pigmento.

Lukianow (1891) mise in rapporto la sua comparsa nelle cellule dei melano-sarcomi con un disfacimento dei nuclei: i plasmosoni divenuti liberi in seguito alla cariolisi si trasformerebbero in pigmento.

Reinke (1894), depigmentando le cellule del peritoneo di salamandra e colorando con safranina, trovò al posto del pigmento dei granuli colorati in rosso. Nell'occhio di pecora fissato in formalina notò che le cellule del *tapetum* sono sparse di granuli di pigmento: considera tali granuli come *trofoblasti* — simili a quelli che *Van Tieghem* vide nelle piante caricarsi di clorofilla, esistenti intorno al nucleo e lungo le trabecole protoplasmatiche — che non contengono pigmento. *Galeotti* (1895), nelle cellule epiteliali delle larve di rana o di rospo, trovò dei granuli fucsiofilo che nello sviluppo ulteriore, si trasformano in pigmento: la forma e la disposizione dei granuli non lasciavano dubbio all'A. che si trattasse di un sostrato — d'origine nucleare — del pigmento.

Nell'interno delle cellule che diverranno pigmentate *Fischel* (1896) dice che si sviluppano abbondanti granuli da

prima chiari, che poi diverranno pigmento per trasformazione o per aggiunta di una sostanza colorante.

R. Hertwig (1898) osservò che il protoplasma dello *Actinosphaerium Eichherni* è ricco di corpuscoli cromatici — i cromidii — spesso disposti in cordoni. I cromidii, di origine nucleare, avrebbero grande importanza nella vita della cellula; nel detto protozoo si trasformano in pigmento.

Rossle (1904) studiando dei melano-sarcomi poté osservare la fuoriuscita della sostanza nucleare dal nucleo e la sua trasformazione in pigmento. Heidenain (1907) crede che lo stroma del pigmento si origini in seno al protoplasma indipendentemente dal nucleo. Distaso (1898) dice invece di aver potuto osservare la diretta e completa distruzione del nucleo e la sua trasformazione in pigmento.

Meirovsky (1910) colorando col metodo di Unna-Pappenheim tumori pigmentati e pezzi di cute o di occhi embrionali, constatò che dove appare pigmento si ha l'accre-scersi della sostanza nucleare, la quale assume, con la pironina, una tinta rossa. Questa sostanza passa poi nel citoplasma e si trasforma in pigmento.

Luna (1911-12) notò che nelle cellule dell'epitelio pigmentato dell'occhio di *Bufo vulgaris* e di *Columba livia* è possibile distinguere una zona più vicina alla corioide, con abbondanti inclusioni mitocondrali; e una zona più vicina alla retina, con solo pigmento. Le due zone non sono separate da un limite netto, ma da un tratto intermedio nel quale sono contemporaneamente le due formazioni. Vi ha trovato dei bastoncini che avevano assunto tali caratteri morfologici e tintoriali per cui era difficile stabilire se si trattasse di forme mitocondrali o di pigmento. Verosimilmente i mitocondri in questo caso sono i portatori di fucsina. A riparare la perdita continua di questa sostanza sotto l'azione della luce provvederebbero i corpi aleunoroidi col produrre nuovi condriosomi. Il Luna tornando sull'argomento (1913) con ricerche embriologiche nota che nell'epitelio pigmentato del pollo dopo l'8° giorno d'incubazione, non si hanno più condriosomi, essi ricompaiono verso il 17° giorno, ciò che induce a pensare a una possibile produzione autoctona di condriosomi. Nelle giovani larve di *Bufo*

è evidente il partecipare dei corpi aleuronoidi delle cellule dell'epitelio pigmentato alla formazione dei condriosomi.

Trascurando le ricerche di Champy, Prenant, Levi, Kreibich, Leplat e di altri, diremo che nell'epitelio pigmentato oculare degli embrioni di pollo di 4-5 giorni di incubazione Szily (1911) vide il pigmento apparire sotto forma di sottili bastoncini, in mezzo ai quali si possono trovare inclusioni subferiche di pigmento. Accanto a quei bastoncelli si trovano formazioni d'identica grossezza, forma ed aspetto che in tale stadio non presentano traccia di pigmento e si colorano intensamente — sono forse di provenienza nucleare — con tutti i mezzi tintoriali del nucleo. In un preparato l'A. poté osservare il passaggio di queste inclusioni in pigmento, e quindi non ha dubbio a considerarle come stadi giovanili di esso.

Nei melanosarcomi dell'occhio Szily notò che le inclusioni protoplasmatiche di origine nucleare, destinate a diventare inclusioni di pigmento, conservano la proprietà d'accrescersi e forse anche quella di aumentare il numero. La trasformazione dei portatori di pigmento in pigmento avviene probabilmente sotto l'azione di fermenti cellulari specifici (1).

Busacca ha osservato che il pigmento corioideo si origina dai plastosomi; questi rappresentano uno stroma su cui per reazioni microchimiche che ci sfuggono si viene a depositare il pigmento. È da escludersi un vero processo di trasformazione chimica, poichè con metodi adatti di depigmentazione è facile mettere in evidenza anche in cellule pigmentate adulte delle formazioni di natura mitocondrale.

Gli studi iniziati da Schmiedeberg nel 1902 sui pigmenti artificiali ottenuti dalla scomposizione dell'albumina (*melanoidine*) affini ai pigmenti normali e patologici, ha fatto anche sorgere l'idea di una genesi di tutte queste sostanze da un particolare gruppo cromogeno dell'albumina.

(1) Bertrand (1896) in alcune piante trovò un fermento ossidante, la *tirosinasi*, la quale è capace di ossidare la tirosina per formare sostanze colorate. La trasformazione della tirosina in melanina artificiale sotto l'influsso della *tirosinasi* avverrebbe con cessione d'H e assorbimento di O² senza alcun spostamento nel modo di comportarsi del C e dell'Az.

Vedremo più oltre l'ulteriore sviluppo di queste importanti osservazioni.

Già Furth e Schneider (1901) studiando i rapporti delle tirosinasi animali con l'origine del pigmento, interpretarono come melanina il prodotto di trasformazione della tirosina ottenuta per l'azione della tirosinasi. Tale prodotto pigmentato, privo di zolfo e di ferro, corrispondeva per contenuto in C, H e Az approssimativamente ai preparati di *sarcomelanina*.

Von Zumbusch ha preso di mira il modo di stare dello zolfo nella emoglobina del sangue di cavallo e nella melanina tratta dalle metastasi epatiche di tre casi di melanosarcoma dell'occhio ricorrendo alla dimostrazione della *cistina*, che trovò mancare in ambedue. Ora, nonostante l'elevato contenuto di zolfo nei pigmenti melanotici rispetto a quello ematico, ammise che la *sarcomelanina* potesse formarsi per l'azione di un agente di fermentazione.

Il Vallillo ha studiato dal punto di vista chimico un sarcoma melanotico del cavallo. Il tessuto del tumore era in certi punti cosperso, in certi altri infarcito di pigmento melanotico. Questo era in gran parte intracellulare e si trovava anche dentro le cellule in cariocinesi, ove formava dei cumuli disposti a cerchio alla periferia del corpo cellulare.

L'esame istochimico col metodo di Perls (ferrocianuro di potassio e acido cloridrico) e col metodo di Quincke (solfuro di ammonio) non diede la reazione del ferro nel pigmento.

In vero il metodo microchimico di dimostrazione del ferro non ha valore assoluto, quando il risultato è negativo; il ferro può trovarsi nel pigmento in combinazione tale, per cui la reazione non ha luogo (Neumann, Schmorl, Kahlden) o avviene soltanto quando l'ebollizione dei pezzi di tessuto in acqua regia permette di mettere in libertà il ferro delle proprie combinazioni e di ottenere così la reazione del bleu di Prussia (processo di Wallach).

Le conclusioni a cui giunse il Vallillo sono le seguenti: l'*oncomelanina* da lui analizzata conteneva dello zolfo, la cui quota centesimale (2,64) si avvicina molto a quella data per i pigmenti dei peli. Tali risultati appoggiano l'ipotesi dell'origine dell'*oncomelanina* dal pigmento normale dei peli.

Le tracce di ferro riscontrate in detta oncomelanina (0,033 per cento) provenivano da impurità e però erano da trascurarsi nella valutazione dei fatti.

Abbiamo raccolto in una tabella le cifre delle varie analisi del pigmento normale o patologico.

Tessuto	Autore	C %	H %	N %	S %	Fe %	Ceneri %
Pigmento corioideo	Scherer 1)	57,9	5,80	13,76	?	?	9,8
	" 2)	58,6	5,9	—	—	—	—
	Rosow	51,29	5,35	10,18	0,0	tracce	0,59
	Sieber 1)	60,34	5,02	10,81	0,0	0,0	2,15
	" 2)	58,64	5,09	—	—	—	—
	Landolt	54,48	5,35	12,65	0,0	0,1	1,9
Melanasarcoma (umano)	Lo Cascio	54,45	5,88	12,35	1,77	0,101	—
	Mörner	55,72	6,0	12,30	7,27	0,072	2,02
	Carbone 1)	53,85	6,30	12,33	7,65	0,0	—
	" 2)	54,09	6,58	—	—	—	—
	Braude e Pfeiffer	53,87	4,20	10,56	3,63	0,52	0,54
	Schmiedeburg (sarcomelanina)	51,93	5,11	9,38	2,13	2,7	—
	Zumbusch	51,68	6,46	14,56	1,74	0,47	18,72
	Valhillo	—	—	—	2,64	0,033	—
	" (cavallo)	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—

Un'ultima serie di indagini che troverebbe colleganze e riferimenti da un lato con la questione dell'origine del pigmento e dall'altro con il *primum movens* del caso nostro — in cui il tumore melanico è insorto dopo una ferita della corioide — potrebbe venire offerta dagli innesti sperimentali.

Per quante ricerche bibliografiche abbia tentato, non rinvenni alcun dato relativo a trapianti o innesti di tessuti pigmentati appartenenti a occhi fetali o adulti.

Importante è l'osservazione di Uhlenluth: mediante culture di tessuti egli ha dimostrato che le cellule dell'iride non possono crescere e moltiplicarsi sinchè siano riempite di granuli di pigmento, com'è loro condizione normale.

È da deplorare che manchi un esatto resoconto istologico nella prova del Queyrat. Questi alla vigilia della morte di un uomo di 36 anni, ucciso da un sarcoma melanotico gene-

ralizzato, della cute e degli organi interni, asportò un nodulo al seno, del volume di una grossa castagna. Frammenti del tumore vennero inoculati in due macachi, maschio e femmina, nel primo sotto la pelle dell'addome, nella seconda nel peritoneo. Le scimmie morirono in preda a cachessia dopo due mesi dall'innesto. All'autopsia si trovarono delle placche nere sulla sierosa che rivestiva il cieco e il colon ascendente.

Desideriamo infine riferire di un caso di pigmentazione acuta della retina in seguito a rottura della coroide, illustrato da Kröner (*Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.*, 14 aprile 1906). Le pigmentazioni della retina consecutive a rottura della coroide non erano mai state osservate che un certo tempo dopo il trauma; questo autore ha veduto invece il fatto prodursi quasi istantaneo, in un uomo di 42 anni, per una scheggia di ferro che aveva colto l'occhio sinistro. Il *visus* fu ridotto ad $\frac{1}{10}$. All'esame oftalmoscopico, in fuori della papilla, separata da un lieve tratto di tessuto sano, apparve una grossa macchia nera (eguale a due diametri papillari), e un poco al di sotto un'altra macchia più chiara, cosparsa di numerose piccole granulazioni bleu nerastre. Non vi era un corpo estraneo metallico, come poteva ben sospettarsi; ma era invece evidente una soluzione di continuo della coroide.

*
* *

Raccolti tutti questi fatti e queste osservazioni, veniamo al caso da noi seguito:

Storia clinica. — Facch. Elisabetta, di anni 53, di Cecigliano, casalinga. Padre morto di polmonite lobare. Madre vivente e sana. Fratelli e sorelle in buona salute.

Nessuna malattia degna di nota nell'infanzia e nella giovinezza. Mestruada a 15 anni, corsi regolari per qualità e quantità. A 18 anni andò a marito con uomo apparentemente sano da cui ebbe otto figli: il primo parto fu gemellare. Allattamento materno. Un figlio morì di 28 anni per tubercolosi polmonare.

Il marito morì l'anno scorso in seguito a pleurite e ascessi freddi a un braccio.

Il 5 marzo 1917 venne colpita nella propria casa da una fucilata alla distanza di circa 4 metri; l'arma esplose per accidente nel cadere di mano a un inquilino.

Venne ricoverata nell'Ospedale S. Giacomo, ove sembra abbia subito un intervento (asportazione di schegge mobili dalla regione zigomatica ecc.). In pochi giorni si ristabilì e venne dimessa.

Da allora è stata bene nello stato generale, ma ha dolori gravativi alla metà della faccia, senso di stiramento, qualche volta fastidio nello aprire la bocca, rumori auricolari; la funzione visiva dell'occhio sinistro è abolita. Ha sovente epifora.

Dopo circa cinque mesi si è avveduta di un senso di chiuso alla fossa nasale sinistra, seguito da epistassi continue; dopo qualche tempo apparve al vestibolo nasale un « polipo » di colorito rosso-violaceo, tendente al nero, che è andato aumentando e che deforma l'ala del naso a sinistra.

Ai primi di febbraio, aumentando i disturbi obiettivi e subiettivi, l'inferma viene accolta in Clinica.

Esame generale: condizioni di nutrizione e di sanguificazione buone; mucose visibili e cute rosea. Nulla alle glandole del collo, delle regioni sottomascellari e delle altre provincie lontane.

Organi interni seni: solo rilievo degno di ricordo, il secondo tono sull'aorta metallico.

Nulla di abnorme a carico delle urine.

Per l'esame dell'occhio fu inviata alla clinica oculistica da cui si ebbe il seguente reperto:

O. D. Lieve ipermetropia (1 D.). $V = 12/10$.

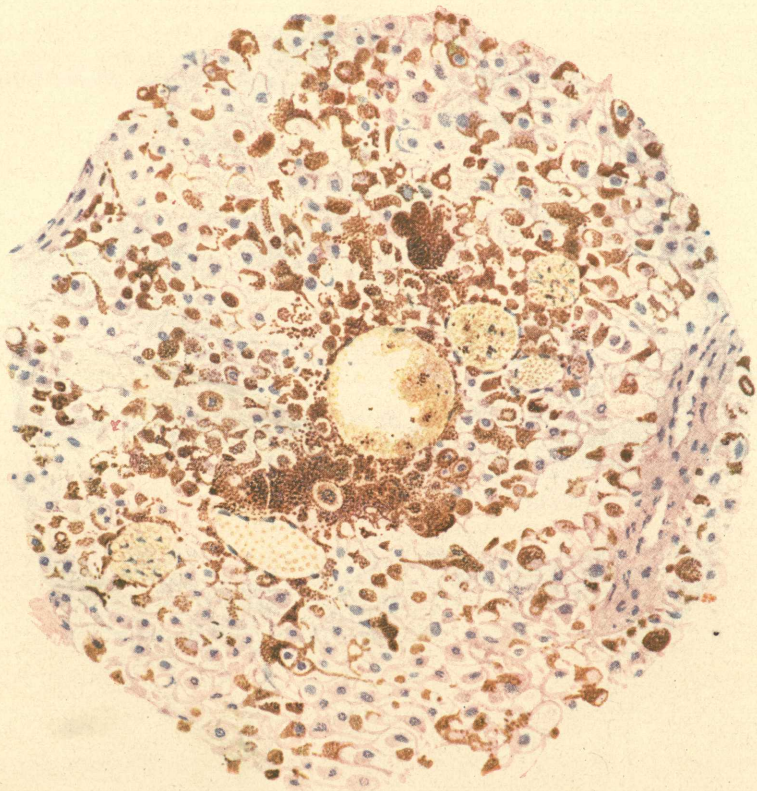
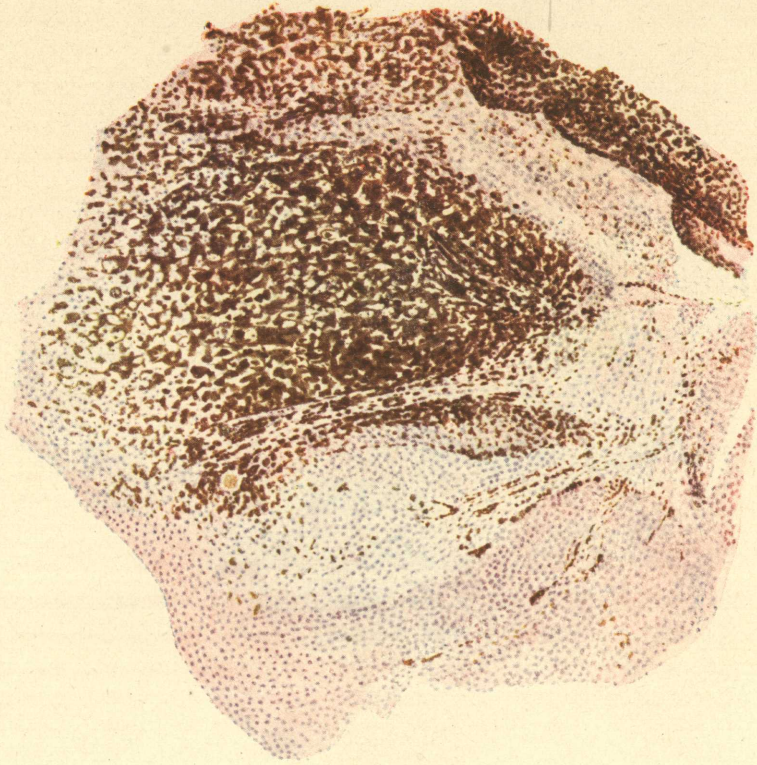
In O. S. Tisi del bulbo da irido ciclite plastica consecutiva a ferita perforante del bulbo oculare, con ritenzione di corpi estranei (pallini di piombo); iride imbutiforme, con occlusione e secclusione del forame pupillare, a contorno irregolare. Il globo oculare è deformato (quadrangolare).

T= -3. Fondo inesplorabile.

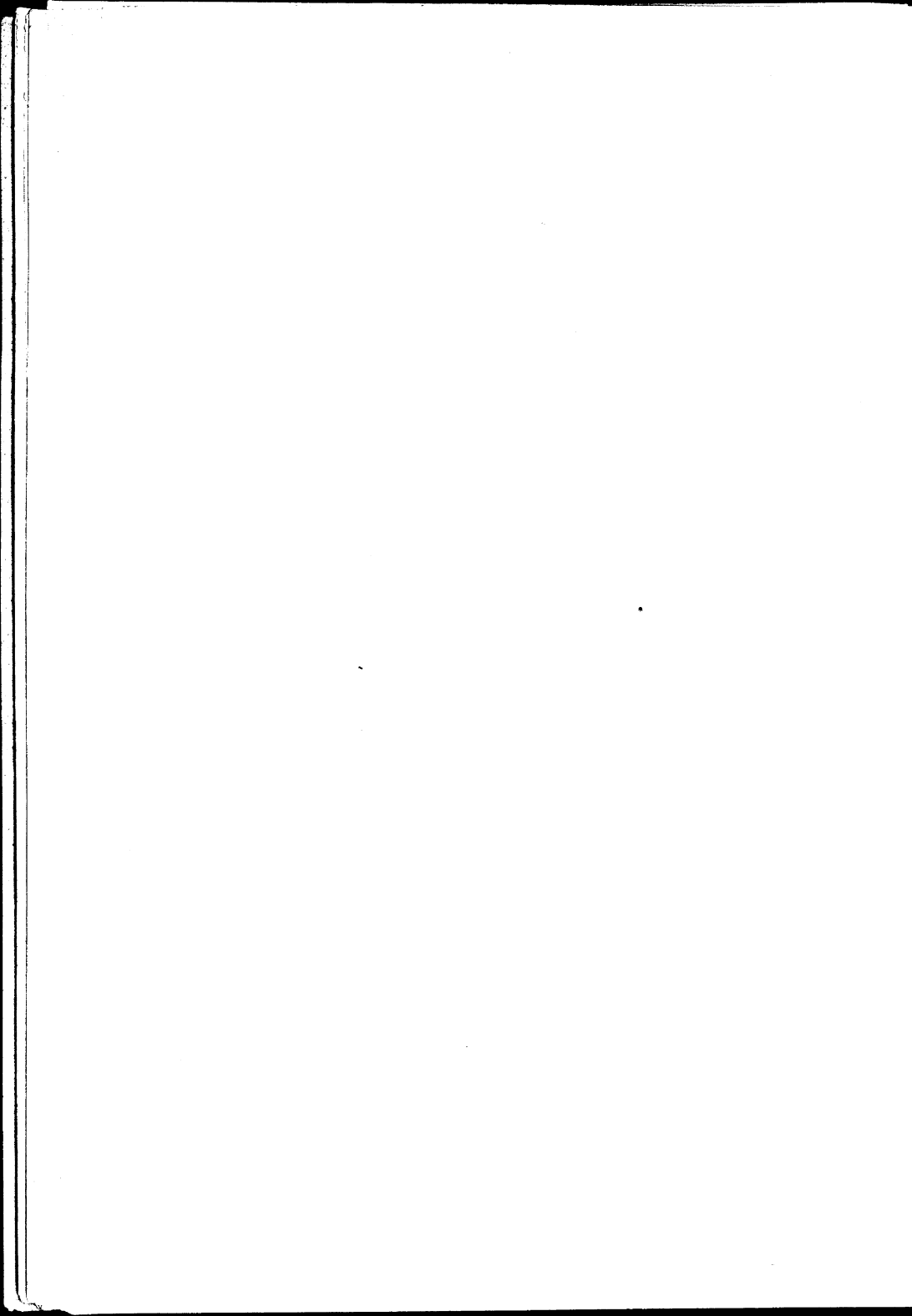
Visus completamente abolito.

Si consiglia l'enucleazione del bulbo affetto da tisi.

Alla metà sinistra della faccia si nota una cicatrice avvallata, aderente ai piani ossei sottostanti, in corrispondenza dell'apofisi zigomatica, che è stata asportata. Numerose piccole cicatrici cutanee, talora nodulari, rivelano l'ingresso di corpi estranei (pallini di piombo), in tutta la guancia, alla radice e alla metà sinistra del dorso del naso e intorno all'occhio dello stesso lato (fig. 1).



G. BILANCIONI - Sarcoma melanotico della fossa nasale sinistra ecc.





G. BILANCIONI - Sarcoma melanotico della fossa nasale sinistra ecc.



FIG. 1. Si osserva la cicatrice avvallata in corrispondenza della regione zigomatica sinistra, l'enoftalmo dell'O. S., il protrudere del tumore melanotico dal vestibolo nasale.

L'ala del naso è qui sollevata e tesa, per la presenza di un grosso tumore che occupa la fossa nasale omonima, e viene a protrudere dal vestibolo. Il tumore ha superficie liscia, in parte è rivestito da una cuticola, in parte ulcerato e sanguinante, irregolarmente lobato e di colorito nero-bluastrò. Esso non permette di insinuare una spatola tra le pareti del naso e la sua massa; dal lato inferiore e mediale si può esplorare con uno specillo.

La regione dei seni etmoidali e mascellare di sinistra è quasi affatto indolente, sia spontaneamente che alla pressione.

Nulla a carico dell'altra narice; la rinoscopia posteriore, eseguita sia con lo specchietto sia con il faringoscopio, non dà alcun dato utile, eccetto il fatto che la coana sinistra appare ostruita da una massa nerastra.

Transilluminazione: il seno fronto etmoidale sinistro appare ampio e libero.

Quello mascellare mostra una lieve opacità, specie medialmente. Numerose ombre di piccoli proiettili nelle pareti e nella cavità dell'antro di Highmore.

Esame radiografico: nella lastra ottenuta frontalmente tutta la fossa nasale di sinistra appare occupata da una massa neoplastica che sembra abbia invaso anche la parete esterna del naso (parete mediale del seno mascellare); l'opacità si spinge in alto sino al labirinto etmoidale.

Nella radiografia eseguita di lato risulta ancor meglio il seno mascellare esente dall'invasione neoplastica, ma infarcito di pallini di piombo (tav. I).

Il 20 febbraio 1920 la paziente venne sottoposta, previa narcosi morfo-cloroformica, a rinotomia esterna. Mediante un robusto cucchiaino di Volkman fu votata la cavità nasale di sinistra; così si poté osservare come il tumore fosse impiantato prevalentemente in corrispondenza del turbinato medio e addossato alla parete nasale esterna.

L'emorragia fu facilmente domata. Dopo raschiamento accurato della fossa nasale e cauterizzazione metodica col Paquelin, si ricostruì l'ala del naso e si zaffò con garza iodoformica.

Decorso post-operatorio ottimo. La fossa nasale sinistra si è mantenuta pervia e libera da qualsiasi riproduzione per oltre cinque mesi, ma poi si è ripresentata una massa oscura, polipoide, facilmente sanguinante, del tutto analoga a quella del primitivo tumore.

L'esame istologico si è fatto su tagli ottenuti da pezzi prelevati dalla porzione centrale della massa melanotica a tutto spessore, colorati con ematossilina ed eosina. Mostra a piccolo ingrandimento che non tutta la produzione neoplastica è costituita da elementi melanotici, i quali sono spesso limitati a zone nettamente distinte. Le parti non pigmentate, a prescindere da una tenue infiltrazione parvicellulare e leucocitaria che si trova alla periferia sui bordi liberi della massa neoplastica e da infiltrazioni ematiche determinantesi più profondamente, sono costituite da elementi cellulari polimorfi, con prevalenza delle cellule globose a nucleo ben colorato. Dove questi elementi si ammassano in grande quantità, non si scorge uno stroma e si ha quindi l'aspetto di un *sarcoma globocellulare*. Perifericamente a queste zone di grande affollamento si scorge invece un largo stroma costituito dal preesistente connettivo invaso dalle masse di elementi neoplastici e compresso in modo che volge alla struttura di un connettivo fibroso, nel quale anche le pareti vasali sono ispessite (per la cresciuta pressione). Gli elementi neoplastici nelle zone limitrofe alle suddette masse, inondano gli spazi linfatici del connettivo invaso. Sembra quasi si tratti di due tessuti diversi, uno pigmentato e l'altro no.

Le parti pigmentate sono originariamente costituite da elementi cellulari simili a quelli neoformati ora descritti; ma fra questi si infiltrano cellule pigmentate non tutte egualmente cariche di pigmento e quelle

meno cariche mostrano il nucleo ben distinto o appena mascherato dai granuli di pigmento diffusi nel protoplasma cellulare. Un tal fatto potrebbe indurre a pensare che la pigmentazione abbia sede iniziale nel protoplasma e non nel nucleo. Queste cellule pigmentate sono più grosse di quelle neoplastiche prive di pigmento, quasi che l'accumulo di pigmento nel protoplasma le abbia rigonfiate, ingrandite, alterandone anche la forma, perchè infatti queste cellule non sono tutte globose, ma spesso angolose e prendono forma dagli interstizi nei quali si annidano. La invasione degli elementi pigmentati segue gli interstizi e le vie linfatiche fra gli elementi non pigmentati: ma dove si ammassano, le cellule pigmentate costituiscono quasi degli alveoli.

Alla periferia del tumore che non ha rivestimento epiteliale, questa infiltrazione di grosse cellule pigmentate si dispone a filoni e ad alveoli, invadendo il connettivo non neoplastico, il quale è anche lievemente infiltrato da piccole cellule rotonde e da leucociti.

La diffusione degli elementi pigmentati è dunque ineguale e nelle travate interne del connettivo che fa da scheletro al tumore si trovano anche elementi fortemente pigmentati disposti a fila indiana, secondo il verso dei fascetti connettivali.

Non essendo riuscita bene la depigmentazione dei tagli dall'inclusione in paraffina e incollati sui vetrini, si sono sottoposti a depigmentazione *in toto* altri pezzi ricchi di pigmento, sia col metodo di Meyer sia con quello di Alfieri (1).

Quest'ultimo è riuscito solo in parte e sono stati utili allo studio i tagli ottenuti dagli strati superficiali parzialmente depigmentati; da essi si dimostra all'evidenza che la pigmentazione induce degenerazione degli elementi più carichi di pigmento, fino alla scomparsa del nucleo, e che questi elementi degenerati sono aumentati di ampiezza. Prima della depigmentazione apparivano come le cellule più grosse. Ciò sta a mostrare che all'aumento del pigmento cellulare segue di pari passo la necrobiosi e necrosi della cellula stessa; come venne dimostrato da Cipoltoni e

(1) *Metodo di Alfieri.* — Si pone il frammento di tessuto — che deve essere di piccole dimensioni — in una soluzione di permanganato di potassio 1:300 e vi si lascia finchè abbia assunto una tinta nerastra. Si scolora in acido ossalico 1°/100.

Metodo di Mayer. — Si spolvera nell'alcool a 70° del clorato di potassio fino a quando se ne depositi un piccolo strato al fondo del recipiente.

Acido cloridrico a gocce finchè la soluzione abbia assunto un colore giallo verdastro, mentre si libereranno bollicine di gas. Il liquido si rinnova dopo 24 ore.

*
**

Dato che i sarcomi melanotici del naso sono rarissimi, l'essere un tal tumore insorto nel caso nostro dopo una ferita d'arma da foco dell'occhio e della regione malare porta a supporre con qualche fondamento che non si tratti di una semplice coincidenza fortuita. Il calcolo delle probabilità sta tutto a favore di una tale ipotesi.

In questo ordine di idee si può dunque pensare a un trasporto di cromatofori coroidali per la ferita dell'occhio nella mucosa nasale, in modo che richiama per analogia quanto avviene nella migrazione del pigmento del mantello o della coda dei cavalli in cui insorge—e ciò, notava già Virchow, di frequente—un melanosarcoma, mentre l'animale s'imbianca. In questi casi v'è anche l'affinità chimica che parla a conforto di tale legame tra due fatti apparentemente lontani. Nei casi d'oncologia veterinaria del Vallillo le minime tracce di ferro nel pigmento dei melanosarcomi escludono una origine dall'ematina; per la presenza dello zolfo si deve eliminare ogni rapporto col pigmento della coroide. Tutto porta a pensare che l'ippomelanina studiata avesse stretta affinità col pigmento dei peli e della pelle e derivasse direttamente da esso.

Una tale correlazione genetica riconobbero ed affermarono il Nencki e l'Abel. Certo un fatto è notevole: che la produzione normale di melanina è comune nei cavalli dal mantello con peli bianchi; si direbbe che la melanosi sia un'affezione speciale di questo animale. Bastano per eliminare ogni dubbio i 69 casi di cavalli dal pelame bianco esaminati dal Peyronny nel macello di Bordeaux, allo scopo di studiare la melanosi dal punto di vista della topografia del pigmento e del modo d'invasione dell'organismo; ebbene, in questi 69 cavalli l'osservatore ha sempre constatato all'autopsia la melanosi. Quindi la frequenza della melanosi nei cavalli dal manto con peli bianchi potrebbe non essere estranea nella depigmentazione dei peli poichè non è stata mai osservata nei rari albini. Si sa che in genere il mantello primitivo dei cavalli non ha peli bianchi, cioè non nascono mai dei puledri bianchi o che abbiano di tali peli nel loro mantello; questo colore appare più o meno tardivamente (Goubaux e Barrier).

Che cosa succede allora del pigmento dei peli, divenuti bianchi? Quale è il suo destino? Subisce forse delle trasformazioni *in situ*, per cui cambia natura e caratteri fisici? È forse eliminato o resta nell'organismo, forse in parte si trasforma; ma poichè la massa di esso è enorme, nulla di inverosimile che una certa quantità vada a deporsi in quei punti di elezione studiati da Peyronny, costituendo così la principale sorgente di origine dell'oncomelanina dei cavalli bianchi e grigi.

L'ipotesi dell'origine dell'oncomelanina dal pigmento dei peli è corroborata da un altro fatto: lo sviluppo dei sarcomi pigmentati nell'uomo coincide qualche volta con l'imbiancarsi dei capelli. Francesco Durante osservò un giovane che fu amputato nella clinica chirurgica di Napoli nel 1866 per sarcoma melanotico della testa della tibia: « Con la comparsa del tumore — narra nel suo *Trattato di Patologia e terapia chirurgica* — l'infermo s'accorse che i suoi capelli s'imbiancavano ed erano già in gran parte canuti quando fu amputato ».

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

TAV. I. — Radiografia laterale della faccia: si osserva che il seno mascellare e il labirinto etmoidale di sinistra sono liberi dal tumore, mentre le parti sono infarcite di proiettili (pallini di piombo).

TAV. II. — Microfotografie del sarcoma melanotico in diverse zone della sua massa.

Fig. 1.^a — Sezione di un lobulo periferico del tumore. Si vede una intensa pigmentazione che segue delle vie preordinate e si diffonde raggiando.

Fig. 2.^a — Una zona pigmentata intensamente è separata in modo netto e preciso da un altro tratto di tessuto neoplastico priva di pigmento. Posti a raffronto, sembrano due tessuti neoplastici differenti.

Fig. 3.^a — Altro episodio di limitazione regionale del pigmento: esso è disposto a cerchio chiuso e si vede in parte migrato verso il centro più chiaro, lungo vie linfatiche.

Fig. 4.^a — Comportamento del pigmento attorno a un vaso sanguigno neoformato. In alto e a destra altro esempio di un tratto di tessuto neoplastico circondato da pigmento, ma quasi totalmente privo di esso.

TAV. III. — Altri particolari istologici del tumore. Ematossilina

ed eosina. In alto Koristka, obb. 4, oc. 2. In basso id., obb. 5, oc. 3: vasi sanguigni circondati da pigmento in acervuli e sparso. Il preparato è stato in parte depigmentato col metodo di Alfieri.

TAV. IV. — Sezione di cospicuo vaso sanguigno, con intorno ammassi di pigmento in sna prossimità. Ematossilina ed eosina. Koristka, obb. 4, oc. com. 4.

BIBLIOGRAFIA.

Sul pigmento, sulle cellule cromatofore, specie dei sarcomi melanotici, si veggano i lavori:

- G. Basile. — Sulla composizione ed origine dei pigmenti nei melanosarcomi. (Tommasi, 1905-6, 746).
- A. Busacca. — Sulla genesi del pigmento corioideo. (Ric. Labor. Anat. normale R. Univ. di Roma, 1913).
- T. Carbone. — Contributo alla conoscenza clinica dei melanosarcomi. (Gior. R. Acc. di Med. di Torino, 1890, 736).
- Corona e Moroni. — Azione dell'estratto di capsula surrenale su i cromatofori. (Riforma Medica, 1898).
- V. Ducceschi. — Sulle melanine. Rivista sintetica. (Archivio di fisiol. del Fano, 1904, I, 621).
- R. Marchesini. — Sulla natura e funzione dei cromatofori della rana. (Boll. della Soc. Zool. Ital., 1909).
- Peyronny. — La mélanose du cheval blanc. (Rev. gén. de Méd. Vétér., 1903, 113).
- A. Primavera. — Contributo allo studio del pigmento dei melanosarcomi; ricerche sulla melanina urinaria. (Gior. intern. delle sc. med., 1907, 978).
- R. Rössle. — Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. (Zeitschr. f. Krebsforsch., 1901, 291).
- C. Steinmetz. — Ueber einen Fall von Melanosarcom mit ausgedehnten Metastasen mit besonderer Berücksichtigung der Verteilung des Pigments. Freiburg. i. B., 1891.
- Lo Cascio. — Sulla costituzione del pigmento dei sarcomi melanotici della corioide, Roma, 1915.
- Sulla presenza di una tirosinasi nella corioide. Ricerca di biochimica, ibid. 1915.
- Sulla costituzione dei pigmenti dell'occhio. Ricerche chimiche e fisiologiche. (Annali di Ottalmologia e Clinica oculistica, XL, 1917).
- G. Vallillo. — Ricerche cliniche su un sarcoma melanotico. (Sperimentale, 1909, 233).

- L. Von Zumbusch. — Beiträge zur Charakterisierung des Sarcomelanins vom Menschen. (Zeitsch. f. physiol. Chem. 1902, 511).

*
**

Ricordiamo alcuni lavori generali sul melano-sarcoma:

- E. Aievoli. — Sui tumori melanici partenti da nêi in rapporto alla evoluzione del mesenchima e dell'angioblasto (melano-mesenchimomi). (Morgagni, 1906, 637).
— Lo studio dei melano-sarcomi da qualche nuovo punto di vista. (Incurabili, 1907, 3).
A. Béchaux. — Contribution à l'étude du sarcome mélanique. Th. de Paris, 1908 9.
A. Catterina. — Contribuzione allo studio dei sarcomi melanotici della cute. (Riv. ven. di sc. med., 1892, 385).
L. T. Cipollone. — Sulla struttura di alcuni sarcomi melanotici. (Ann. di med. navale, II, 1896).
M. Cordes. — Beitrag zur Kasuistik der Melano-sarkome. München, 1908.
W. S. Handley. — On lymphatic permeation as a factor in the dissemination of melanotic sarcoma, with a note on operative treatment. (Arch. Middlesex Hosp., 1906, 52).
H. K. Gaskill. — Melanotic sarcomas resulting from irritation of the pigmented nevi. (Jour. Amer. Med. Assoc., 1913, 341).
E. Martini. — Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio del melano-sarcoma. (Gior. della R. Accad. di Med. di Torino, 1906, 98).
Lagrange. — Transformation d'un caillot sanguin en sarcome mélanique. (Bull. soc. d'anat. et physiol. de Bordeaux, 1891, 44).
G. Pereyra. — Contributo allo studio dei melanosarcomi epibulbari (Ann. di ottalmol., 1913, XLII, 796).
Queyrat. — Tentative de transmission du sarcome mélanique de l'homme au singe. (C. R. Soc. de Biol., 1898, 421).
H. Ribbert. — Ueber das Melanosarcom. (Beitrag z. path. Anat. von Ziegler, 1897, XXI, 471).
C. Sick. — Melanosarcom, entstanden auf traumatischem Wege. (Aerztl. Sachver. Zeit. 1897, 294).
G. Valerio. — Ricerche istologiche eseguite su tre casi di melanosarcomatosi. (Gior. med. del R. Esercito, 1905, 897).
M. Wallach. — Ein Beitrag zur Lehre von Melanosarcom. (Virchow's Arch., 1890, CXIX, 175).

*
**

Sul sarcoma melanotico del naso si veggano:

- I. Beck. — The Laryngoscope, marzo 1918.
- S. Citelli. — Sarcoma melanotico originatosi dall'etmoide. (Atti del X Congresso della Soc. Ital. di Laringol., Milano, 1906; Siena, 1907, 306).
- V. Cozzolino. — Un caso di sarcoma a cellule polimorfe (simulante un melano-sarcoma) del setto nasale osseo, a destra, diffuso al pavimento della cavità nasale. (Arch. ital. di otol., 1893, 156).
- Un caso di melano-sarcoma della mucosa nasale. Studio clinico-istologico. Napoli, 1902.
- Melanosarkom der Nasenschleimhaut mit Untersuchungen über die Entstehung des melanotischen Pigments. (Arch. f. Laryng und Rhinol., 1903, XV, 77).
- E. Güder. — Contribution à l'étude de quelques tumeurs rares des fosses nasales: mélanosarcome, polype pigmenté, papillome. Genève, 1894.
- P. Heymann. — Melanotisches Sarkom der Nase, mit Demonstration. (Tagebl. d. Versamml. deutsch. Naturf. und Aertze, 1888, Köln, 1889, 248).
- L. Jacob. — Das Melanosarcom der Nase, Leipzig, 1900.
- V. Kassapian. — Le sarcome mélanique de la choroïde propagé au sac lacrymal et au canal nasal. (Th. de Lyon, 1906-7).
- R. T. Lincoln. — A case of melanosarcoma of the nose cured by galvano-cauterization. (New-York Med. Journ., 1885, 406).
- G. Martuscelli. — Sarcomi nasali. (Arch. Ital. di Laring. 1896, 120).
- J. Michael. — Melanosarcome der Nase und lufthaltige Polypen derselben. (Verhandl. d. X Intern. med. Congr. Berlin, 1890, IV, 12 abth., 83).
- Melano-sarcome à cellules rondes (Ann. des mal. de l'or., 1898).
- W. C. Phillips. — The report of a case of melanotic sarcoma with manifestations in the nose, naso-pharynx, mouth, pharynx and larynx. (Laryngoscope, 1905, XV, 452).
- J. G. Shallcross. — A case of melanotic sarcoma of the nares. (Tr. Homeop. Med. Soc. Penns., 1891, 1892, 212).
- H. Seidel. — Melanosarkom des harten Gaumens; ein Beitrag zur doppelseitigen Oberkieferresektion. (Deut. Zeitschr. f. Chir. LXXX, 3-4, 1906).

3397





