



OLIVIERO

Dott. GIOVANNI LIONETTI

Specialista in Dermosifilopatia

Medico ordinario dei Dispensari Dermosifilopatici del Governatorato di Roma

Medico Visitatore della R. Prefettura di Roma

La malattia di Recklinghausen

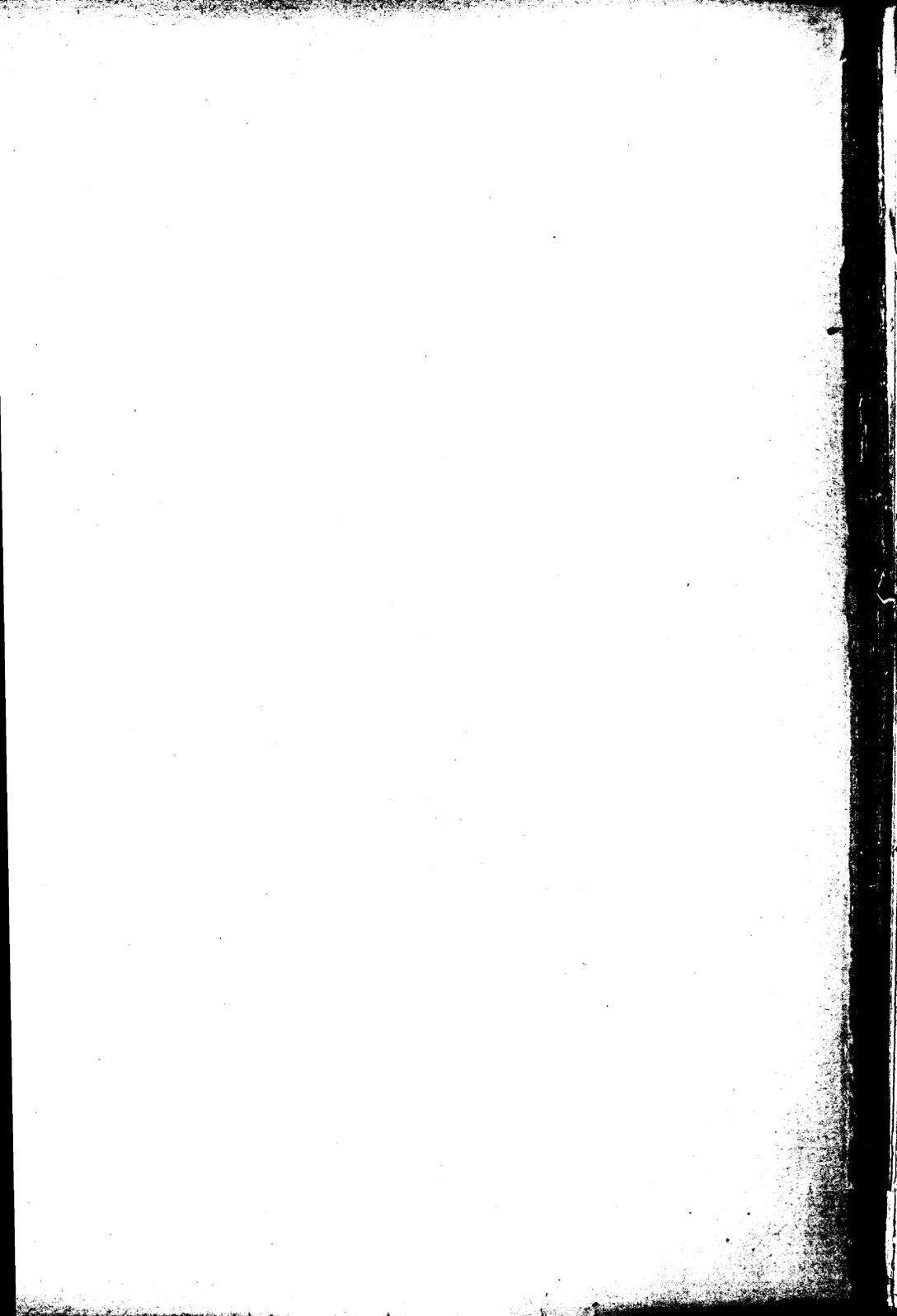
(Neurofibromatosi)

Prefazione del prof. ADOLFO GALIMBERTI

Direttore del Dispensario Dermosifilopatico del Governatorato di Roma



Mix B
542
:: ROMA :: Casa Editrice LUIGI POZZI :: 1933-XI ::



Dott. GIOVANNI LIONETTI

Specialista in Dermosifilopatia

Medico ordinario dei Dispensari Dermosifilopatici del Governatorato di Roma

Medico Visitatore della R. Prefettura di Roma

La malattia di Recklinghausen

(Neurofibromatosi)

Prefazione del prof. ADOLFO GALIMBERTI

Direttore del Dispensario Dermosifilopatico del Governatorato di Roma



Adolfo Galimberti

ROMA

Casa Editrice: LUIGI POZZI

1933-XI

Alto
o
200

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma. Stab. Tip. Ditta Armani di M. Courier.

ALLA VENERATA MEMORIA
DI
S. E. ANTONIO DIONISI
ACCADEMICO D'ITALIA
INSIGNE MAESTRO DI ANATOMIA PATOLOGICA
CHE MI FU DI GUIDA E DI AIUTO
NELLE RICERCHE ISTOLOGICHE
ESEGUITE NEL SUO ISTITUTO



P R E F A Z I O N E

Ho consigliato il Dottor LIONETTI, egregio mio collaboratore, di illustrare il presente caso di neurofibromatosi (o malattia di RECKLINGHAUSEN) presentatosi al II Dispensario Dermoceltico del Governatorato di Roma, trattandosi di malattia non frequente ad osservarsi, e la cui etiologia e patogenesi è tuttora materia di studio ed oggetto di discordi ipotesi.

L'infermo in esame mi sembrava poi degno di ogni osservazione sia per il carattere di spiccata diffusione del processo patologico, esteso su tutta la superficie cutanea, sia ancora per il caratteristico polimorfismo.

Il LIONETTI dopo diligenti ricerche istopatologiche, ed accurati studi su circa cinquecento casi sino ad oggi illustrati su tale morbo, ci presenta un lavoro dei più compiuti ed esatti.

Il lavoro è diviso in due parti: nella prima descrive in tesi generale i vari casi pubblicati con i relativi studi clinici, anatomo-patologici, etiologici, ecc.; nel secondo, in modo particolare, il caso, soggetto del presente studio.

Comincia il suo lavoro con una accurata storia, per ordine cronologico, dei più interessanti casi descritti, viene quindi ai quadri clinici che tale morbo può presentare con la svariata sua sintomatologia e le turbe funzionali che sui vari organi e sistemi può produrre, fermandosi in modo particolare su quelle d'origine nervosa, glandolare od endocrina.

Sulla etiologia e patogenesi, passa in rassegna tutte le teorie, cominciando dalla microbica (RECKLINGHAUSEN-BASTIANELLI), la embrionale (BRISAUD), la tossica od infettiva, la endocrina simpatica (CHAUSSAND) con i vari fattori di carattere ereditario e familiare e infine la nervosa (PASINI).

Passando alla istologia ed anatomia patologica ne descrive l'origine fibromatosa derivante, secondo RECKLINGHAUSEN ed altri autori, dai filamenti dei nervi sensitivi e dal tessuto connettivale di detti nervi; dal solo tessuto nervoso, secondo il PASINI ed altri: se-

condo il CASTELLINO ed il BONGIOVANNI da elementi mesenchimali emoistoblastici.

La diagnostica è specialmente studiata in relazione al morbo di ADDISON, a quello di PRINGLE, di HODGKIN, ecc.

Vengono quindi passati in rassegna i vari reperti radiologici, microscopici e chimici.

Sulla terapia, ancora alquanto dubbia, parla della opoterapia ed in ispecie di quella surrenale; della arsenicale che ha dato risultati più tangibili ed in specie della chirurgica, per l'asportazione dei grossi tumori.

Nella seconda parte, l'autore tratta in particolare del caso clinico, soggetto del presente lavoro, e dopo una dettagliata storia clinica e relative ricerche clinico diagnostiche, descrive le varie reazioni biologiche, l'esame radiologico per passare all'esame dei vari preparati istologici, descrivendo minutamente gli elementi vari e principalmente quelli connettivali a tipo fibroblastico, ricordanti il fibroma ed in ispecie le neoformazioni amartomatose.

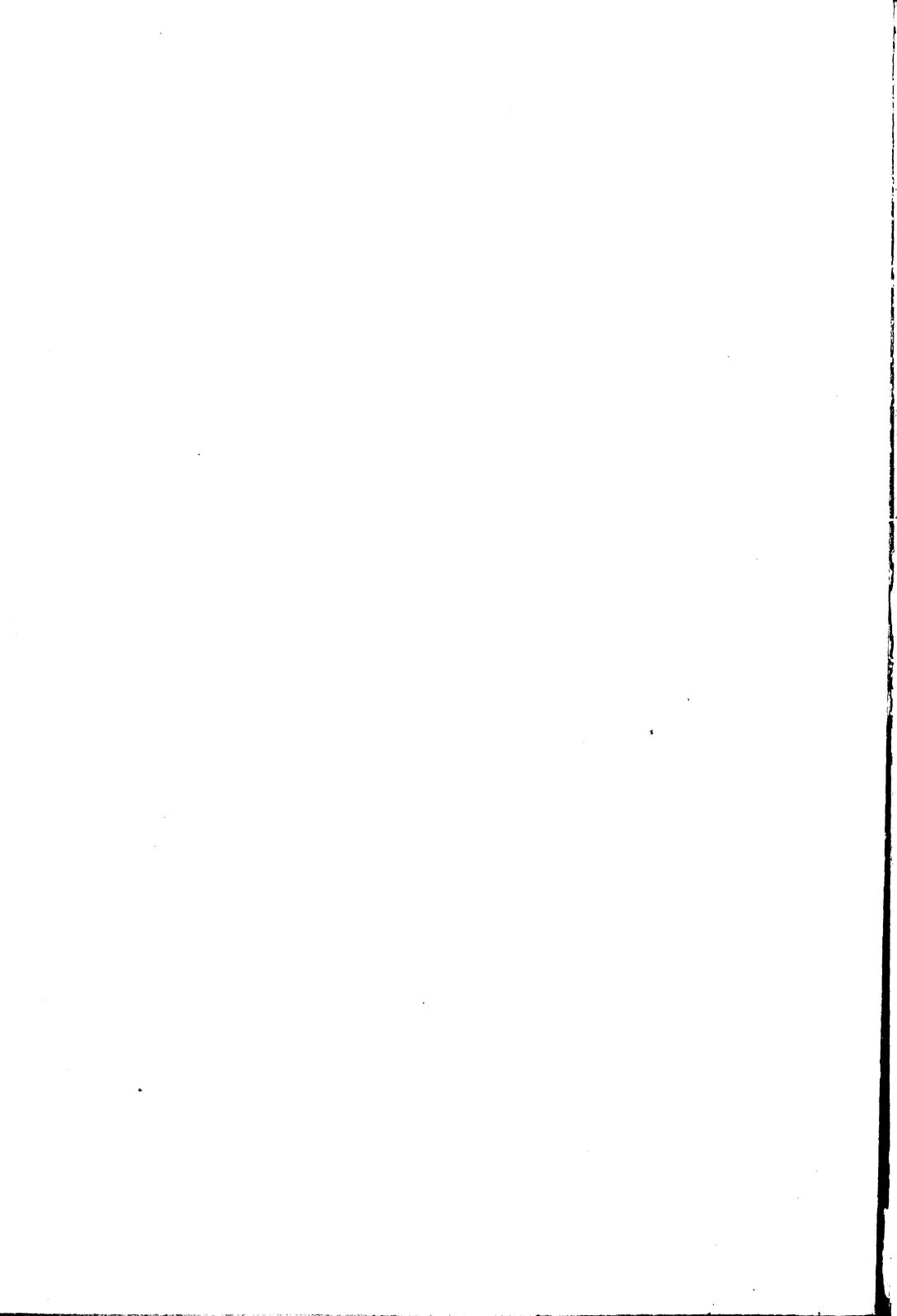
Nella discussione del caso clinico, concludendo secondo il referto istoanatomopatologico illustrato dal consiglio illuminato di S. E. il compianto Prof. DIONISI, si tratterebbe di neoformazioni cutanee derivanti da amartie. Ciò che dimostra come la malattia di RECKLINGHAUSEN non presenta sempre uno stesso tipico referto istologico. Quanto alla etiologia e patogenesi, conclude coll'affermare essere essa un'affezione di origine congenita, latente alcune volte, e che si esplica sotto lo stimolo di svariate cause. A tale studio segue una completa ed estesa letteratura e varie tavole illustrative.

All'egregio collega, già autore di altri pregiati lavori sulla dermatologia e venereologia, auguro con amichevole affetto, ancora altre nuove manifestazioni della sua operosità scientifica.

A. GALIMBERTI.

INDICE - SOMMARIO

DEDICA	<i>Pag.</i> 111
PREFAZIONE	v
INTRODUZIONE	1
PARTE I: LO STATO ATTUALE DELLE NOSTRE CONOSCENZE	3
<i>Sinonimie</i>	3
<i>Storia</i>	3
<i>Quadro clinico</i>	8
<i>Sintomatologia</i>	9
<i>Complicazioni:</i>	10
Turbe nervose localizzate	10
Turbe intellettuali	11
Turbe scheletriche	11
Turbe glandolari	13
Turbe diverse e malformazioni varie	15
<i>Forme cliniche</i>	19
<i>Eziologia e patogenesi</i>	20
<i>Diagnostica</i>	24
<i>Istologia e anatomia patologica</i>	30
<i>Profilassi - Terapia</i>	35
PARTE II: STUDIO CLINICO ED ISTO-ANATOMO-PATOLOGICO (CONTRIBUTO PERSONALE)	37
<i>Storia clinica</i>	37
Esame obiettivo	39
Costituzione e stato di nutrizione	39
<i>Ricerche clinico-diagnostiche - Proce sperimentati</i>	41
<i>Discussione sul caso clinico</i>	44
<i>Riassunto</i>	49
BIBLIOGRAFIA	50
Sei Tavole con 10 figure	73



II DISPENSARIO DERMOSIFILOPATICO DEL GOVERNATORATO DI ROMA
diretto dal Prof. ABOLFO GALIMBERTI

“ La malattia di Recklinghausen ,, (Neurofibromatosi)

per il dott. GIOVANNI LIONETTI, Assistente ordinario.
Specialista in Dermosifilopatia.

INTRODUZIONE.

È capitato sotto la mia osservazione un caso di Morbo di Recklinghausen che ho voluto studiare con particolare interesse per l'importanza del tema e del soggetto.

Nel mio paziente ho ravvisato dei particolari che forse possono contribuire alla più esatta conoscenza di questa singolare e rara affezione intorno alla quale sono molto discordi i pareri degli Autori.

Ho creduto perciò interessante far precedere al mio contributo personale una rassegna sintetico-critica sulle attuali conoscenze della malattia che dal Recklinghausen prende il nome, perchè questo Autore è stato il primo a descriverne una sintesi completa.

E qui opportuno ricordare che la malattia da noi trattata è la Neurofibromatosi generalizzata e non la malattia ossea fibro-cistica descritta dallo stesso Autore nel 1891 (*) e che molti studiosi confondono e chiamano anch'essa Malattia di Recklinghausen (**).

(*) VON RECKLINGHAUSEN FRIEDRICH DANIEL. *Die fibröse oder deformirende Osteitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinome in ihren gegenseitigen Beziehungen*. Berlin, 1891, in f. pp. 85, 5 pl. (in « Festschrift Rudolf Virchow », 1891).

(**) Sarebbe bene, per non creare inutili confusioni, distinguere le due malattie con una denominazione più precisa *Malattia fibromatosa di Recklinghausen*, la Neurofibromatosi; *Osteite fibrosa di Recklinghausen*, la Osteite fibrosa deformante con formazioni cistiche e produzioni tumorali (da non confondersi con l'Osteite deformante di Paget).

Circa cinquecento lavori sulla Neurofibromatosi sono stati da me consultati, vagliati e riassunti in una vera e propria esposizione critica della migliore letteratura italiana e straniera.

Ne è risultata perciò una sintesi completa della malattia, con le sue varietà nosologiche, le sue complicazioni, le deviazioni maligne, le associazioni con altri morbi.

Precedono alcuni cenni storici sulle prime descrizioni della malattia.

Tutte le teorie e tutte le interpretazioni sono state raccolte e messe in contrasto tra loro, per far meglio risaltare i pareri più o meno discordi dei vari Autori.

Sono ricordate le più importanti osservazioni cliniche, i casi classici, la diagnosi, l'etiopatogenesi, le cause rivelatrici del male, le ricerche cliniche, necroscopiche, i tentativi terapeutici.

PARTI I.

Lo stato attuale delle nostre conoscenze.

Sinonimie.

Sindrome di Recklinghausen; Polifibromatosi neurocutanea pigmentaria; Fibroma mollusco multiplo; Neurofibromatosi generale; Dermofibromatosi generalizzata; Fibromi multipli della pelle; Neurofibrosi multipla o diffusa; Dermofibromatosi pigmentaria; Fibromatosi generalizzata cutanea o pigmentaria; Dermo-neuro-fibromatosi; Neurogliomatosi.

Maladie de Recklinghausen (Francese); Recklinghausen's disease (Inglese); Neurofibromatose o Recklinghausen Krankheit (Tedesco); Enfermedad de Recklinghausen (Spagnolo); Doença de Recklinghausen (Portoghese).

Storia.

La prima sintesi completa di questa entità morbosa, dovuta a FRIEDRICH DANIEL RECKLINGHAUSEN (1833-1910), apparve nel 1882 in una pubblicazione giubilare in onore di Virchow.

Ma il primo caso di tumori multipli dei nervi fu reso noto da un italiano, GIAMBATTISTA MONTEGGIA, che nel 1813, in un cadavere, trovò tutto il sistema nervoso occupato da centinaia di nevromi (1). Seguirono poi altre osservazioni di scienziati tra i quali WALLER (1814), ELSELBACH (1824), HORREL (1853), KÖLLIKER (1860), VIRCHOW (*Fibromi molluschi multipli*) (1863), MARCASSI (1875), PROFETA (1877) (2), e gli altri ricordati dallo stesso RECKLINGHAUSEN.

Importante è la descrizione di un caso di neurofibromatosi generalizzata dovuto a Roberto W. SMITH, apparso nel 1849, ossia 33 anni prima della pubblicazione dei lavori di RECKLINGHAUSEN (FULTON).

Come abbiamo dimostrato, a nessuno di questi studiosi, però, possiamo attribuire la paternità della scoperta del morbo, perchè nel 1898 MEIGE e FEINDEL, nei *Travaux de Neurologie Chirurgicale* di Parigi,

(1) Scrive il MONTEGGIA: «... in un cadavere trovai tutto il sistema nervoso occupato da centinaia di neuromi, il che proverebbe, darsi talvolta una diatesi neuromatosa, come altre volte si vede la steatomatosa, lipomatosa, ecc. per sterminata moltiplicazione e diffusione di tumori simili per tutto il corpo». (Istituzioni chirurgiche, parte I, tomo II, capo XIV, 447).

(2) *Trattato elementare delle malattie cutanee*. Palermo, 1861, pag. 463.

davano notizia di una antica stampa dove si può riconoscere la Neurofibromatosi; ciò significa che sin da quell'epoca la malattia era conosciuta (3).

Ma spetta a RECKLINGHAUSEN il merito di aver costituito il quadro della entità morbosa.

Dopo di lui, altri studiosi insigni, hanno contribuito con i loro lavori di clinica e di anatomia patologica a completare il quadro della malattia, specie nei punti ancora poco chiari della eziologia e della terapia.

BOUDET (Paris, 1883), HÜRTEL (Jena, 1886), LANDOWSKI (Paris, 1894), FEINDEL (Paris, 1897), ORJOT (Paris, 1897), JEHL (Paris, 1898), REVILLIOD (Genève, 1900), HOFFMANN (Genève, 1910), ISRAËL (Lyon, 1911), PIX (Montpellier, 1915-1916) ne fecero oggetto delle loro tesi di laurea; PIERRE MARIE ne fece argomento delle sue lezioni di clinica medica (1894-1895) all'Hôtel-Dieu.

Notevoli i contributi (per ordine cronologico) di MODRZEJEWSKI, sui fibromi molluschi multipli (1882), di BOCKHARD sui fibromi multipli della pelle (1883) di von BERGMANN: Un caso di fibromi multipli della pelle con sarcoma, che comunicò alla riunione dei chirurghi di Berlino nel 1899; del francese HALLOPEAU, Neurofibromi multipli (1889); del nostro CIMMINO, allora assistente all'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Napoli, diretto dal prof. O. SCHRÖN, su un caso di fibromi cutanei multipli con metamorfosi sarcomatosa (1891), di AUBRY e FABRE, pure francesi, sul dermofibroma generale di origine nervosa (1892); le ricerche anatomo-patologiche dello svedese VESTBERG (1893); la comunicazione alla Società di Biologia di Parigi del BRANCA, Neurofibromatosi con lesioni intestinali (1896); il caso comunicato da CHAUFFARD di Dermofibromatosi pigmentaria venuto a morte per adenoma delle capsule surrenali e del pancreas (1896); la memoria di DELORE presentata alla Società delle Scienze Mediche di Lione (1896) sui *Tumori neurofibromatosi generalizzati*.

Nel 1897, BÜNGNER, nell'Archivio di clinica chirurgica di Berlino, pubblicò uno studio sopra i Neurofibromi generali multipli dei periferici del sistema nervoso e del simpatico; FRÈCHE, comunicò alla Società di Medicina e Chirurgia di Bordeaux uno studio sulla « forma della neurofibromatosi generalizzata »; GAROFALO, all' Società Laucisiana degli Ospedali di Roma fece una importante comunicazione sulla sindrome di Recklinghausen.

(3) P. G. CASTELLINO nel 1924, TECCE nel 1930, BONGIOVANNI nel 1931, ricordano che TILSICS, nel 1793 descrisse un caso di malattia, nel quale aveva osservato delle lesioni cutanee molto simili a quelle caratteristiche della Recklinghausen.

Il francese FEINDEL, pure nel 1897, pubblicò ben quattro lavori sulla Recklinghausen e nel 1898 un altro lavoro in collaborazione con OPPENHEIMER, non meno importante dei precedenti, sulle forme incomplete della neurofibromatosi.

E anche del 1898 l'interessante lavoro sui rapporti tra la neurofibromatosi e il nevroma plessiforme di DELORE e BONNE.

Nel 1900, RAFFAELE BASTIANELLI alla Società Lancisiana degli Ospedali di Roma e A. BENNATI alla Accademia delle Scienze Mediche e Naturali di Ferrara, comunicano, rispettivamente, un caso di malattia di Recklinghausen. REVILLIOD, studia la neurofibromatosi e i suoi rapporti con l'insufficienza delle capsule surrenali.

MALHERBE, nel 1901, nel *Journal des maladies cutanées et syphilis* pubblica un importante lavoro sulle lesioni delle glandole sudoripare nella neurofibromatosi generalizzata.

Un caso di repressione completa della stasi papillare, in seguito ad una semplice craniectomia in neurofibromatoso con ipertensione intracranica, nel 1902, viene studiato da DUPY-DUTEMPS; SORGO, nello stesso anno, studia i neurofibromi dal lato istologico e clinico e fa alcune osservazioni sul contegno dei riflessi patellari.

RAYMOND, nel 1903, giudica la neurofibrosarcomatosi, come varietà particolare di sarcomatosi primitiva del sistema nervoso, e ABRIAX nel *Centralblatt für die Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie* del 1903, pubblica un poderoso studio sulla neurofibromatosi multipla.

Nel 1904 il nostro NEGRONI osserva le deformità scheletriche del tronco in un caso di Recklinghausen e il francese BÉNAKI pubblica un caso di neurofibromatosi generalizzata con mollusco pendulo della metà destra della faccia e ptosi dell'orecchio.

BOURCY e LAIGNEL-LAVASTINE, nel 1905, alla Società Medica degli Ospedali di Parigi comunicano un caso di morbo di Recklinghausen che all'autopsia furono trovate lesioni capsulari; CESARIS-DEMEEL al Congresso Italiano di patologia di Roma (26-29 aprile) comunica un importante caso di neurofibromatosi.

L'eosinofilia sanguigna nella Recklinghausen viene studiata, nel 1906, da GAILLARD che ne fa argomento di una comunicazione alla Società di biologia di Parigi.

Nella *Riforma Medica* di Napoli, del 1908, vengono pubblicate alcune « considerazioni » di CROGLIA sopra un caso di Recklinghausen che meritano di essere ricordate, e nello stesso anno « L'Encéphale » pubblica un lavoro di RAYMOND e ALGUTIER sulle varietà nosologiche della Recklinghausen.

Due importanti lavori del 1910, meritano particolare menzione, quello dell'italiano MUTO: « Contributo allo studio del morbo di Recklinghausen », e quello dello svizzero HOFFMANN: « Contributo anatomico e clinico allo studio delle teorie attuali sulla neurofibromatosi e le sue complicazioni ». (Thèse de Genève).

A. L. ISRAËL nel 1911 (Thèse de Lyon) dà un contributo allo studio delle localizzazioni gastriche e intestinali della neurofibromatosi, e, nello stesso anno, i polacchi NOWICKI e ORZECHOWSKI studiano la « Sclerosi tubercolare e la malattia di Recklinghausen nosologicamente unite dal punto di vista dell'anatomia patologica ». ZUCCARI, in *Note e riviste di Psichiatria*, pubblica un importante lavoro sui segni degenerativi e i disturbi psichici nel morbo di Recklinghausen.

Nel 1913, GATTI, nel *Neurologisches Centralblatt* descrive i disturbi psichici da malattia di Recklinghausen e s'intrattiene particolarmente sui sintomi cutanei, gastrici e psichici; BERTEIN, nella *Gazette des Hôpitaux*, apporta un contributo allo studio delle forme fruste della Recklinghausen; BOSQUET pubblica uno studio sulla malattia di Recklinghausen nei suoi rapporti con le ghiandole a secrezione interna e particolarmente sulle surrenali, e E. MARAGLIANO, nella Clinica Medica di Genova osserva un caso di neurofibromatosi cutanea e viscerale.

Nel 1914, COYON e BARRE osservano un caso di paraplegia tipo Babinsky in un soggetto colpito da Recklinghausen, con assenza di degenerazione secondaria dei fasci piramidali, l'olandese NIETWENKEULSE, descrive i sintomi cerebrali della malattia; il brasiliano NOVAES studia un caso di Recklinghausen con melanodermia e segni acromegalici, e gli americani ELLIOT e BEIFELD pubblicano un caso di neurofibromatosi rassomigliante alla malattia di Hodgkin.

Due notevoli contributi sono apparsi nel 1916, uno dei francesi LHERMITTE e DUMAS, sulla ganglioneuromatosi disseminata, tipo anatomico della sindrome di Recklinghausen, e l'altro, dell'italiano VIGNOLO-LUTATI, sulla « Sindrome addisoniana in una forma incompleta di malattia di Recklinghausen ».

Un contributo di clinica, di biologia e di ricambio materiale ce lo diede nel 1918 il nostro ROCCAVILLA, e nello stesso anno viene pubblicato, negli *Annales de Dermatologie* di Parigi, lo studio sulle forme abortive della Recklinghausen di ADRIAN e HÜGEL.

Due casi di Recklinghausen con complicazioni chirurgiche comunica CALDWELL, nel 1919, alla «Southern Surgical and Gynecology Association» di Filadelfia.

Nel 1920, PASINI, alla 17^a Riunione della Società Italiana di Derma-

tologia e Sifilografia, fa una comunicazione sulle alterazioni dei nervi periferici nella neurofibromatosi, e CHAUFFARD e BRODIN comunicano alla Società degli Ospedali di Parigi un caso di malattia di Recklinghausen con sindrome frusta d'insufficienza surrenale.

In quest'ultimo decennio (1921-1930) i contributi allo studio della Recklinghausen non sono stati meno notevoli e meno numerosi degli anni precedenti. Ricorderemo i lavori del NARDI « Neurofibromatosi periferica »; del DUPOUY e BONHOMME « Neurofibromatosi e paralisi generale » (1921); del MALLAN « Sui disordini della secrezione interna »; del DE ROSA « Complicanze oculari »; del FLORAND, NICARD, FROMENT « Caso senza tumore dei nessi associato a una melanodermia ptilirisiaca » (1922); dell'ASHENER « Sul problema della disposizione costituzionale ai blastomi »; del CORNIL e MICHON « Forme spinali »; del SZONDI, KENEDY e MISKOLCZY e del TUCKER « Sul sistema endocrino »; del LAIGNEL-LAVASTIN e FROELICKER « Dermatolisia », tutti del 1924. I contributi del 1925: di istopatologia di LESTOCQUOY; e di semeiotica di PUECH « Manifestazioni ossee »; di WANDER der VALK « Cutis verticis girata come sintomo della sindrome di Recklinghausen » e di DORTI « Sulla formula leucocitaria e l'eziologia ».

Di notevole importanza è il lavoro della SRAGO: « Contributi alla casistica, alla clinica e alle misure antropologiche e contributo all'habitus del morbo di Recklinghausen » (1926).

PERONI nella *Gazzetta degli Ospedali* del 1927 pubblica alcuni rilievi semeiotici ed anatomici, e VANCEA negli *Archives d'ophtalmologie* illustra un caso di nevroma plessiforme orbito-palpebrale associato a forma frusta di morbo di Recklinghausen (1927); DONKERSLOOT descrive un caso di microcefalia in un malato di neurofibromatosi (1927).

Il russo VELIKANOFF nel giornale medico di Odessa descrive i sintomi della neurofibromatosi (1928); il giapponese NISHIZAKI nel *Giornale di Medicina Sperimentale* del Giappone (1928) illustra le pigmentazioni della pelle durante la gravidanza in relazione alla neurofibromatosi, e l'italiano D'ANTONA nella *Rivista di Neurologia* (1928) riferisce i suoi studi su di un caso di morbo di Recklinghausen con siringomielia.

Sono pure notevoli i contributi (del 1929) di CORNIL e MICHON « Forme spinali della neurofibromatosi »; di URBACH e WIEDMANN « Sui rapporti tra il morbo di Pringle e il morbo di Recklinghausen »; di FULTON e BAILEY « Sull'associazione della sindrome di Recklinghausen con l'edema di Quinke »; di GORDON « Sulle considerazioni endocrine nella malattia di Recklinghausen »; di CANDIAN « Su un caso di neurinoma e di neurinoma racemoso della palpebra superiore in malato di neurofibromatosi »; di GRAY « Sull'istogenesi del morbo di Recklinghausen »; di PENFIELD e

YOUNG « Sulla natura della malattia di Recklinghausen e i tumori associati ».

Ricorderemo infine i recentissimi (1930-1932) lavori di P. G. CASTELLINO « Contributo clinico e patogenetico alla malattia di Recklinghausen familiare »; di FERRERO e CUCCO « Sulla terapia chirurgica con innesto omoplastico di ovaie »; di PELLEGRINI « Su alcune particolari alterazioni ossee in un caso di neurofibromatosi »; di D'ANTONA « Sui rapporti della spongioblastomatosi cerebrale con la N. »; di GOLDSTEIN e WEXLER « Melanosi dell'uvea e melanoma dell'iride nella neurofibromatosi »; di BERTRAND e BERNARD « Sulla degenerazione maligna di un tumore schwanico del nervo radiale in un caso di neurofibromatosi »; di ASHTON « Su un caso di fratture spontanee nella malattia di Recklinghausen »; di VIZIOLA « Sull'acromegalia frusta associata al morbo di Recklinghausen con trasformazione sarcomatosa »; di K. A. MORRIS « Sulle complicazioni chirurgiche » (*Journal of the Florida Medical Association*, marzo 1931, p. 420); di F. P. ANZINGER « Neurofibromatosi congenita plessiforme ed elefantiasi neuromatosa del braccio destro e del collo » (*The Journal of the American Medical Association*, 1931, 25 aprile, vol. 96, pagg. 1381-1382); di K. HOSOI « N. multipla, con speciale riferimento alla trasformazione maligna » (*Archives of Surgery*, 1931, vol. 22, pagg. 258-281); di F. R. SMITH « Neurofibroma dell'ovaia associata a m. di R. » (*American Journal of Cancer*, aprile 1931, pagg. 859-862); di C. GABRIÉLDÈS « Caso di N. orbitopalpebrale » (*Annales d'oculistique*, marzo 1931, pagg. 187-206); di F. A. DIASIO « Caso di elefantiasi neuromatosa » (*Urologic and Cutaneous Review*, 1932, vol. 36, pagg. 104-107); di W. THALMANN « Relazioni fra l'osteite deformante generalizzata di Paget e la Neurofibromatosi di Recklinghausen » (*Archiv f. pathologische Anatomie und Physiologie und f. klinische Medizin*, 1932, vol. 283, pagg. 148-158), e di I. GOLDSTEIN e D. WEXLER « Spongioneuroblastoma del nervo ottico in neurofibromatosi », *Archiv of Ophthalmology*, 1932, vol. 7, pagg. 259-267).

Quadro clinico.

Sintomi, complicazioni e forme cliniche della malattia di Recklinghausen formano un complesso che è necessario classificare in modo da formare un quadro specifico. Vari autori si sono accinti al non facile compito.

Il quadro di classifica più completo può considerarsi il seguente:

- 1) Triade sintomatica della malattia (LANDOWSKI):
 - a) Tumori cutanei e sottocutanei;
 - b) Tumori multipli dei nervi;
 - c) Pigmentazioni della cute.

2) Complicazioni:

- a) Turbe nervose localizzate;
- b) Turbe intellettuali;
- c) Turbe scheletriche;
- d) Turbe diverse e malformazioni varie.

3) Forme cliniche:

- a) Dermofibromatosi;
- b) Neurofibromatosi centrali;
- c) Neurofibrosarcomatosi.

Sintomatologia.

TRIADÉ DI LANDOWSKI.

I *tumori cutanei*, sessili o peduncolati, di numero variabilissimo, sono sparsi su tutta la superficie del corpo, molto più in abbondanza all'altezza del collo e della testa e nel tronco.

MODRZEJEWSKI racconta di una donna di 37 anni che aveva la superficie cutanea ricoperta di fibromi che sommarono a 3020, non tenuto conto di quelli di grandezza di testa di spillo, di cui 600 alla testa, 800 al dorso, 300 al collo, 110 alle estremità superiori, 222 all'estremità inferiori, 328 all'addome, 60 alle regioni inguinale e genitale. Di questi tumori, ne sono quasi sempre esenti le regioni palmari e plantari e i genitali esterni.

Per lo più sono di consistenza molle, elastica, ma non mancano quelli di consistenza dura e calcare (caso di REXOX e DUFUR comunicato nel 1900 alla Società di Neurologia di Parigi) e sono ricoperti di pelle normale o leggermente assottigliata (BIZZOZERO) e sono indolori. Di colorito bruno, roseo o violaceo; il loro volume è variabile dalla grandezza di un chicco di miglio alla grossezza di un uovo di piccione. Ve ne sono ancora di più grandi, del peso di qualche chilo. PLOLLET osservò un caso di neurofibromatosi con un enorme tumore reale del peso di oltre cinque chilogrammi; BERGMANN, in un uomo di 54 anni affetto da neurofibromatosi, osservò un tumore (sarcoma) dietro l'ascella di sinistra del volume di una testa di uomo; HAHN illustra un caso con tumori multipli, che il più grosso, quando fu estirpato, pesava kg. 4,300; MONZARDO, in un contadino diciottenne, trovò un voluminoso fibroma mollesco pendulo impiantato sul dorso, grande quanto una testa di adulto; MONSELICE descrive un caso di neurofibromatosi con un grosso tumore del peso di tre chilogrammi.

Altri casi di tumori voluminosi furono osservati da HALLOPEAU e FRANÇOIS-DAINVILLE, da HALLOPEAU e LAFITTE, da HALLOPEAU e LEBRET.

da HALLOPEAU e RIBOT, da MAGNI, da CORNIL e MICHON, da LAMBERT e GERARD, da PERONI, da MAUCLAIRE, da BÉHDGET, da VIZIOLI e, recentemente (1931), da GIOIA.

I tumori dei nervi sono, in genere, di consistenza più dura dei tumori cutanei e sottocutanei. Non sempre sono visibili a prima vista e si possono riconoscere con la palpazione. Sono indipendenti dalla cute, dolorosi alla pressione e sono più profondi.

Alcuni autori, tra cui il nostro MAGNI, notarono che sui nervi si trovano disseminati tanti piccoli tumoretti che conferiscono al nervo stesso l'aspetto di una corona di rosario.

Questi tumoretti si trovano nei condotti dei nervi periferici (LAIGNEL-LAVASTINE, LARGEAU, DAUPTAIN), lungo il tragitto dei nervi radiali (NARDI), negli spazi intercostali e su altri tronchi nervosi.

Della natura, dell'origine e della sede di questi tumori tratteremo in altra parte del nostro lavoro.

Le pigmentazioni si presentano di forma puntiforme o diffusa in chiazze pigmentate, per lo più di colorito bruno o caffè-latte, ora sotto forma di uno strato giallastro continuo (FERRIO), spesso costituenti dei veri nervi (HALLOPEAU e FOUQUET), di grandezze varie e disseminate irregolarmente sul viso, sul tronco, alle estremità, qualche volta associati con nevi vascolari o con nevi pilari.

Complicazioni.

TUBE NERVEUSE LOCALIZZATE.

Sono turbe funzionali dipendenti dalle localizzazioni dei tumori sui nervi periferici: turbe motrici, sensitive (crampi, dolori, parestesie), formicolii, debolezza visiva, cecità completa, paralisi, ecc.

Tipici i casi di THOMAS (caso con paralisi ed atrofia muscolare delle braccia e delle gambe); di LECLERC (paralisi radicolare del plesso brachiale); di COYON e BARRE (paraplegia tipo Babinski in malato di neurofibromatosi); di DRAGANESCU, DUMITRIU e VASALIN (paraplegia in corso di scoliosi coesistente nella neurofibromatosi); di EUZIÈRE, LAMARQUE e altri (paraplegia e cifoscoliosi); di DE LA PRADE (caso con epilessia); di CORNIL, KISSEL e BEAU (con paralisi orizzontale dello sguardo); di DUPOUY e BONHOMME, DUPOUY e MALE (casi associati con paralisi generale); di WOLFSOHN e MARCUSE, di CORNIL e MICHON (con crisi epilettiche).

VIGNOLO-LUTATI riscontrò nevralgie alla spalla destra ed alla gamba sinistra, vertigini, crampi ai polpacci, andatura barcollante, incoordinazione motrice, cefalee frequenti.

ROCCAVILLA, in un soldato, reduce di guerra, notò sensi di prostra-

zione profonda e di agitazione sensitivo-motoria che il paziente disse erasi iniziato subito dopo l'intossicazione con gas venefici. Aveva inoltre parestesie dolorose varie, senso di crampo muscolare, cardiopalmo, dispnea, fenomeni vaso-motori al capo, vertigini, insonnia e cefalea.

JORGE e BRACHETTO-BRIAN, in una bambina di otto anni notarono accessi convulsivi (esistenti dall'età di due anni) con perdita della conoscenza durante l'accesso. GORLITZER narra di un paziente che si lamentava di dolori temporanei allo sterno e al dorso, dolori che furono assenti durante le alterazioni cutanee e scheletriche che si erano sviluppate sin dall'infanzia. D'ANTONA osservò un caso con siringomielia genuina.

Ultimamente (1930) FERRERO e CUCCO riferirono di una donna che aveva crisi di dolori reumatoidi accompagnati di solito con febbre e con produzione di cisti ossee caratteristiche della malattia di Recklinghausen.

TURBE INTELLETTUALI.

Sono di depressione nervosa generale: debolezza mentale congenita, apatia, depressione, demenza, psicosi periodica, debilità generale, disturbi psichici speciali.

La malattia all'ultimo stadio presenta, nella maggioranza dei casi, uno stato di marasma generale.

Disturbi psichici notevoli sono stati riscontrati da JEANSELME, da THIBERGE, da OTTOLIA, da CHARPENTIER, da ADRIAN e HÜGEL, da NANSASCHER e da LAIGNEL-LAVASTINE e FROELICHER.

VIGNOLO-LUTATI alla XI Riunione della Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia (Roma, 1909) comunicò due casi di malattia di Recklinghausen di cui uno dei pazienti aveva intelligenza limitata sin dalla nascita, memoria breve; balbettava e strascicava la parola. Individuo apatico, misantropo, asessuale.

Anche BONGIOVANNI riferisce di un malato da lui osservato che mentre nell'infanzia aveva la pronuncia chiara e spedita, dall'età circa di nove anni cominciò a farsi scandita e strascicante.

Qualche anno fa (1924) pure CASTELLINO riscontrò in un paziente da lui osservato deficienza cerebrale, apatia e astenia.

GATTI osservò importanti disturbi psichici e descrisse i sintomi cutanei, gastrici e psichici.

TURBE SCHELETRICHE.

PUECH, in *Paris Médical* (1925), passa in rivista tutte le manifestazioni che si possono osservare nella Recklinghausen a carico della colonna vertebrale.

Esse sono:

- Scoliosi e cifoscoliosi;
- Appiattimento del torace;
- Spina bifida con reazione meningea;
- Faccia e cranio deformati congiuntamente;
- Palato ogivale;
- Asimmetria facciale;
- Prognatismo;
- Faccia faunica;
- Assenza di protuberanze;
- Ossa lunghe;
- Tibia a sciabola;
- Atrofia delle membra superiori;
- Turbe distrofiche con osteomalacia;
- Turbe ossee localizzate.

Casi importanti di neurofibromatosi con scoliosi e deviazione della colonna vertebrale sono stati descritti da AUBRY, KOLEPKE, MASSALBUA, SOUQUES, ALAJOUANINE, LERMOYER e BERTRAND; EUZIÈRE e LAMARGUE, DRAGANESCU, DUMITRIU e VASILIN, GUIBAU e BRÉMONT, HAUSHALTER (cifoscoliosi dorso-lombare e lesioni dello scheletro dell'arto superiore, ecc.).

Così pure di deformità scheletriche (NEGRONI, GORLITZER), di arresto di sviluppo delle ossa (HALLOPEAU e JEANSELME), delle modificazioni delle ossa in genere (STAHNKE), e delle ossa del cranio in ispecie (FRANGENHEIM).

Un aumento dell'accrescimento delle ossa è stato illustrato da PERTHES.

VEDEL e PUECH, nel 1924-25, hanno comunicato alla Società di Scienze Mediche e Biologiche di Montpellier due casi di distrofie ossee considerevoli. MONAKOW ha riscontrato i neurofibromi nella parte posteriore della fossa cranica e WEBER un caso di neurofibromatosi del periosteo.

BÉNAKY ha notato le deformazioni toraciche e vertebrali, e HALLOPEAU e JEANSELME hanno osservato una flessione esagerata dell'avambraccio sul braccio e l'impossibilità della completa estensione oltre all'assenza del radio; CÉSARIS-DEMEI una osteomalacia terminale.

Sempre nei riguardi della costituzione scheletrica e della deformazione delle ossa nella Recklinghausen abbiamo i casi osservati da PELLERINO, sfimmate di rachitismo con fronte a baule, dentatura lassa, ecc.; da HAUSHALTER, con fenomeni spinali e considerevoli deformazioni della colonna vertebrale; da WEISS, curvatura della spina dorsale; da LAGNEL-LAVASTINE e FROELICHER, stato di dermatolisia e ipertrofia dello scheletro.

Nel caso di PAPA (1929) esisteva una modica cifosi dorsale e spiccata dolenzia di tutte le ossa, specie delle ossa lunghe degli arti e di quelle del cranio alla pressione profonda. Poi, in corrispondenza della parte media della gamba destra, la cresta della tibia si presentava deformata e ingrossata per un tratto di circa dieci centimetri.

Lo scheletro della paziente osservato da FERREIRO e CUCCO, nel caso già da noi citato, era invaso da cisti ossee e fratture spontanee che hanno provocato alla paziente una completa impotenza.

PELLEGRINI osservò particolari alterazioni scheletriche che seguì nella loro evoluzione con il controllo radiologico per circa due anni.

Queste consistevano nella presenza di una scoliosi dorsale alta di modico grado, di un abbozzo costale al posto della dodicesima costa destra, nell'assenza della omologa di sinistra. Ma d'interesse maggiore erano le speciali lesioni riscontrate a livello delle metafisi femorali inferiori di quelle tibiali superiori, simmetriche, di forma ovalare, di grandezza varia e di aspetto complessivamente cistico.

BONGIOVANNI, nei due casi da lui illustrati, trovò in uno il sistema scheletrico molto deformato, l'emitorace destro visto posteriormente appariva molto più sporgente del sinistro che invece si presentava alquanto avallato. Il torace aveva il suo maggior diametro in senso antero-posteriore. Nel secondo malato trovò una cifosi a grande arco della colonna vertebrale.

A. AUSTREGESILLO e D. DA COSTO, illustrano un caso di N. con osteite deformante (*Encéphale*, 1930, p. 592) e W. THALMANN descrive le relazioni fra le osteite deformante generalizzata di Paget e la m. di R. (*Virchows Archiv f. path. Anatomie und Physiologie*, ecc. 1932, vol. 283, pagine 148-158).

Dell'acromegalia e della elefantiasi delle estremità nella neurofibromatosi, tratteremo nei paragrafi che riguardano le turbe glandolari e le turbe diverse.

TURBE GLANDOLARI.

Le alterazioni delle glandole endocrine non sempre si verificano.

I casi osservati si riferiscono per lo più ad alterazioni delle capsule surrenali. Non mancano però casi di insufficienza pluriglandolare, tiro-ovarica e di disfunzione endocrina.

RUBINO (1) ammette i disturbi della sensibilità, della motilità, del trofismo come trofo-nevrosi di origine endocrino-simpatica.

(1) *Semiologia medica*, pag. 500. Milano, Vallardi, 1900.

BOSELLINI (2) dice che alcuni sintomi sono da riferirsi certo anche alle lesioni simpatiche ed endocrine che si hanno sin dai primordi dello sviluppo della malattia, onde può parlarsi per questa ragione anche di malattia neurotrofica.

Parecchi autori studiano la malattia nei riguardi del sistema endocrino. BOSQUET (che particolarmente trattò le surrenali), LEVIN, MALLAM, TUCKER, SZONDI, KENEDY e MISKOLEZY, MOSBACHER (disturbi glandolari), ROEDER (che studiò un caso con insufficienza pluriglandolare), FREUND (sui disturbi endocrini nella malattia di Recklinghausen).

ROCCAVILLA, studiando un caso di neurofibromatosi riscontrò alterazioni speciali fra ricambio e lesioni pluriglandolari e ne attribuisce le origini a un dissesto di natura endocrino-simpatica. Pure REVILLIOD riscontrò insufficienza delle ghiandole surrenali.

CHAUFFARD, al tavolo anatomico, riscontrò un adenoma delle capsule surrenali e del pancreas che fu causa della morte del paziente.

FEINDEL e MEIGH osservarono un caso con infantilismo mixedematoso e insufficienza tiro-ovarica.

VIGNOLO-LUTATI osservò insufficienza funzionale delle ghiandole surrenali determinata da una invasione fibrosa dei rami simpatici delle surrenali.

Altri casi di natura endocrina furono osservati e studiati da GORDON « Considerazioni endocrine in relazione ad un caso con mixedema infantile »; da RUSSUM e BARRY « Paragangioma della midolla surrenale »; da CHAUFFARD e BRODIN « Sindrome frusta da insufficienza surrenale »; da HOFFMANN « Distrofia adiposo-genitale »; da LAIGNEL-LAVASTINE e FROELICHER « Ipotiroidismo »; da SCHIFF « Virilismo »; da FELDMANN e ORETCHKIN « Con affezioni pluriglandolari delle ghiandole endocrine e vasto numero di tumori », e ultimamente (1930) da DE VRIES « Pubertà precoce dovuta a tumore pituitario in malata di Recklinghausen ».

MALHERBE riscontrò lesioni delle ghiandole sudoripare.

I rapporti tra addisonismo e Recklinghausen sono stati particolarmente studiati da BOURCY e LAIGNEL-LAVASTINE, da VIGNOLO-LUTATI, da BOSQUET e da molti altri.

Moltissimi pure i casi di acromegalia (WOLFSOHN e MARCUSE, FEINDEL e FROUSSARD, ORMOND, ESCHER, LOUSTE, CAILLIAU, DARQUIER, SISTO, VIZIOLI (forma frusta).

(2) *La dermatologia nei suoi rapporti con la medicina interna*, pagg. 388-389. Milano, Soc. Ed. Libr., 1921.

PIOLLET descrisse un caso con faccia pseudo-acromegalica, e NOVAS constatò melanodermia e segni acromegalici (pollice sinistro acromegalico).

WOLFSOHN e MARCUSE, alla radioscopia di un malato con acromegalia, trovarono lo svasamento della sella turcica con aumento di volume della ipofisi.

Pure la radiografia cranica di un malato osservato dal JEANSELME, dimostrò che la cavità della sella turcica era ridotta di un terzo della capacità normale. Però non esistevano fatti imputabili ad una insufficienza ipofisaria.

CORNIL, KISSEL e BEAU osservarono un caso di neurofibromatosi con distruzione della sella turcica.

TURBE DIVERSE E MALFORMAZIONI VARIE.

Rientrano in questo gruppo le malformazioni cardiache descritte da SQUEIRA, la sindattilia (BÉNÁKY), la lussazione della spalla, l'ernia polmonare, l'abbassamento dei testicoli (KLIPPEL e MAILLARD), le anomalie dell'occhio (descritte da JEANSELME), e dell'orecchio (BÉNÁKY); l'atrofia del deltoide sinistro con difformità congenita del piede sinistro (caso di LUIZ), la faccia faunica (MINERBI e TEDESCHI, REBATTU e MARTIN), l'adiposi dolorosa o malattia di Dercum (caso di SANZ), l'epilessia (WOLFSOHN e MARCUSE, DE LA PRADE, CORNIL e MICHON), il paramiocloro multiplo (FEINDEL e FROUSSARD), la retrazione dell'aponeurose palmare (P. MERLE), le turbe gastriche (casi di LERICHE, ISRAËL, ROLLESTON e MAGNAUGTAN, HENNEBERG), la neurofibromatosi del cuoio capelluto (caso di FEINDEL), l'elefantiasi (HÜRTLE, DÈRI, PITT, STAEGLER, RUGH, PRANGEN, STOCKLEB, ROGER, SPITTEL e FERNANDO).

Numerose sono le forme e le complicazioni oculari e degli annessi. Nel 1929-30 NIRSCH, CALLENDER, THIGPEN, hanno illustrato importanti casi di neurofibromatosi degli occhi, PINCUS ha osservato un caso con neurite ottica, PARKER ha avuto un caso interessante i nervi periferici, il nervo ottico e la corda spinale. Quattro casi con manifestazioni palpebrali sono stati osservati da TERRIER, VEIL e BRAUN e da TERRIER, MANAS e VEIL è stato pure osservato un caso di neurogliomatosi palpebrale-orbitaria. Recentemente (1930) GOLDSTEIN e WEXLER, negli *Archives of Ophthalmology*, hanno descritto un caso di melanosi uvea e melanoma dell'iride in neurofibromatosi. Pure recente è il caso di malattia di Recklinghausen con tumore reale della congiuntiva e metastasi multiple, descritto da BÉARD, PATEL e HEITZ nel *Lyon Chirurgical* (Vol. XXVII).

Sono di notevole interesse i casi di SNEGIREFF (neurofibromatosi della

pelle, delle palpebre e del capo), di FRUGIUELE (neurofibroma plessiforme orbito-temporo-palpebrale) e di CANDIAN (neurinoma e neuroma racemoso della palpebra superiore).

Le complicazioni oculari, in genere, sono state descritte da VAN SCHEVENSTEEN e da DE ROSA.

GYGER nel 1930, nel *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (Bd. LXXXIV), pubblica un importante lavoro sulle relazioni tra la fibra nervosa midollare della retina e la malattia di Recklinghausen. H. V. PHELIX, nel 1931, negli *Archives of Ophthalmology*, (vol. 5, pag. 800) studia i rapporti tra la X. e il nervo naso-ciliare; C. GABRIÉLIDÈS, negli *Annales d'Oculistique*, marzo 1931 (p. 187) riferisce sopra un caso di N. orbito-temporo-palpebrale, e recentemente (1932) GOLDSTEIN e WEXLER negli *Archives of Ophthalmologie* (vol. 7, pagg. 259-267) illustrano un caso di spongioneuroblastoma del nervo ottico in neurofibromatosi.

Casi di complicazioni interessanti le vie aeree e l'orecchio sono stati descritti da ROESNER (fibroma retrofaringeo), da RISPAL e LAVAU (neurofibromatosi con nodo endo-orale), da JORGE, BRACHETTO-BRIAN (neuromi multipli della bocca e turbe psichiche), da KENNEBERG e KOCH (neuroma dell'acustico), da FRANKEL e HUNT (neurofibroma del nervo acustico), e da HAMMERSCHLAG (neurofibromatosi con partecipazione dell'organo dell'udito).

FLEMING e COOKSON hanno osservato un importante caso di neurofibromatosi associata ad angioneurofibroma del nervo acustico, epilessia Jacksoniana e osteoporosi.

Importanti pure i lavori di BÉXAKY sulla Neurofibromatosi generalizzata con mollusco pendulo della metà dritta della faccia e ptosi dell'orecchio, e di STEURER sui Neurofibromi multipli con partecipazione dell'orecchio e con la degenerazione dell'acustico.

I casi interessanti lo stomaco e l'intestino sono stati illustrati da LÉRICHE (neurofibromatosi gastrica e intestinale), da ISRAËL (localizzazioni gastriche e intestinali della neurofibromatosi), da BRANCA (neurofibromatosi e lesioni intestinali), da HENNEBERG (crisi gastriche tabiformi), da SHOULDICE (fibroma dilatante dello stomaco) e da HARTMANN (fibromixosarcoma dello stomaco in neurofibromatosi).

Ultimamente B. CONOS e S. ARCHÉLAOS hanno descritto un caso importante di m. di R. con ulcera gastrica e cavernoma del fegato (*Revue Neurologique*, 1931, n. 1, pagg. 78-82).

HEIDLER descrive un caso di neurofibromatosi della vescica urinaria in una donna.

Un caso di tumore cerebrale in neurofibromatosi viene comunicato alla Società di Medicina di Nancy, nel 1899, da SPILLMANN.

Anche l'influenza della gravidanza nella neurofibromatosi è stata studiata (NISHIZAKI, MOREIRA), I. I. KUSHNER nell'*American Journal of Obstetrics and Gynaecology* (gennaio 1931, pagg. 116-118), illustra la N. in gravidanza e le sue complicazioni.

Di frequente, nella neurofibromatosi, si riscontrano i nevromi plessiformi, che alcuni autori vogliono considerare come una varietà importante della malattia di Recklinghausen.

Lo confermano i numerosi casi descritti da ZERENIX, DELOBE e BONNE, WYNN, CROUZON. Questi possono presentarsi sotto variabili aspetti (HEUYER):

- 1) Mollusco elefantiasico;
- 2) Pachidermatocèle o dermatolisia;
- 3) Elefantiasi congenitale.

POISSON e VIGNARD osservarono un nevroma plessiforme del cuoio capelluto; TERRIER nevromi plessiformi delle palpebre; VANCEA un nevroma plessiforme orbito-palpebrale, e KAEPPELIN un nevroma plessiforme della coscia. VESTBERG fece ricerche anatomo-patologiche sul nevroma plessiforme in neurofibromatoso. Interessante il recentissimo lavoro di D. e E. LAZARESCU, sul neuroma plessiforme palpebro-orbitale nei figli di donna affetta di N. (*Annales d'oculistique*, 1931, pagg. 166-186).

I casi di elefantiasi, qualche volta anche congeniti, nella neurofibromatosi sono pure numerosi. Per lo più questa forma morbosa è localizzata negli arti superiori e inferiori: coscia e gambe (caso di PITT), macrodattilia in bambino (caso di ROGERS), dell'estremità superiore sinistra (STAEHLER). PRANGER descrive un caso di elefantiasi lobulare; RUGH parla di elefantiasi neurofibromatosa; ROGERS, SPITEL e FERNANDEZ parlano di elefantiasi neuromatosa. Un caso tipico di questa elefantiasi neuromatosa è stato illustrato da ALEXIS THOMSON. Le forme congenitali furono descritte da HÜRTHLE (nel 1886) e da STOCKLEB (nel 1916). DÉRI in *Orrosi hetilap* di Budapest (1903) studia i rapporti fra neurofibroma ed elefantiasi.

Distrofie multiple furono rilevate nel caso di KLIPPEL e MAILLARD.

Moltissimi sono i casi di degenerazione sarcomatosa dei tumori della neurofibromatosi. Oltre i già da noi ricordati nella triade di LANDOWSKI, interessanti sono i casi di sarcoma descritti da CIMMINO, FEINDEL, RICHARDSON, KAUFMANN, PALMER, EHRMANN, CROUZON, BLONDEL, e KENZINGER e POTTER.

WESTPHALEN fu forse il primo a richiamare l'attenzione degli studiosi sulla possibile trasformazione sarcomatosa di alcuni fibromi multipli della pelle. Nei suoi lavori sui « Fibromi multipli della pelle, dei nervi e

dei gangli e loro trasformazione in sarcomi con formazioni metastasiche » (*Virchow's Archiv für pathologischen Anatomie ecc.*, Bds. 110 e 114), riferisce la storia di una trentacinquenne che sin dalla nascita portava numerosi tumoretti nella cute, senza che alcuno di essi avesse subito notevole aumento. Uno di essi, posto nel cavo del poplite, un giorno cominciò ad aumentare tanto rapidamente che fu necessaria l'amputazione dell'arto inferiore. Dopo un mese la paziente morì. All'autopsia si trovarono fibromi multipli dei nervi periferici della cute e della dura madre e sarcoma metastatico del polmone e della pleura di destra. In un'altra donna cifoscoliotica, colpita da Recklinghausen, lo stesso WESTPHALEN, trovò metamorfosi sarcomatose al collo e nel mezzo del braccio destro.

Altri casi interessanti di tumori furono osservati da MARGAIN (voluminoso tumore addominale e ptosi delle natiche) da TIXIER e da LAMBERT (tumore reale a tasca della regione lombo-sacrale (Tumore ombelicale pedicolato), da DECHAUME (Neurofibroma con tumore reale particolare con ipertrofia totale di un membro) e da LAROYENNE e BONYSSSET (con tumore reale interessante lo sciatico).

LESTOCQUOI, osservò un tumore pleuro-polmonare. WESTPHALEN, LARKIN e SERRE, come abbiamo già ricordato, trovarono nei casi da loro osservati, metastasi sarcomatose dei polmoni, HOFFMANN descrisse un caso di neurinoma cutaneo.

Un caso di fibroneuroma dei gangli intervertebrali è stato descritto da SIMMONDS, nel 1904. Fibromi multipli colossali, seguiti da morte per marasma sono stati osservati da GROH. RUBESCH ha descritto un caso di fibroma del nervo vago.

GAVIOLI, ultimamente, nell'*Archivio Italiano di Chirurgia* (1930, vol. 27) ha illustrato un interessante caso di fibroma dello sciatico popliteo interno.

Or non è molto, MARCHAND, negli *Annales d'anatomie pathologique* (Tome VI), pubblica un importante lavoro sulla « Malattia di Recklinghausen, svannomi, meningo-blastomi, gliomi ponto-cerebellari, gliomatosi centrale ».

Le relazioni tra la neurofibromatosi, le vegetazioni giganti e blastomatosi, sono state studiate da WINESTINE.

Nella neurofibromatosi sono pure frequenti i casi di sclerosi tuberosa (ORZECZOWSKI e NOWICKI, NIEUWENHUYSE (del Cervello), MERK).

PEUSQUEUS osservò un tipico caso di neurofibromatosi universale dall'aspetto clinico di una sclerosi amiotrofica laterale.

Molto di frequente troviamo la malattia di Recklinghausen associata ad altre forme morbose, come per esempio alla sifilide (MONTPELLIER, SI-

COLI), alla tubercolosi (PIC e GAUTHIER, MOSSÉ, NOWICKI e ORZECZOWSKI (Sclerosi tubercolare), alla miopatia progressiva (MONTEL), ai tumori del terzo ventricolo (FULTON e BAILEY), a neuromi (HARTMANN, caso con neuroma della radice interna del mediano), alla malattia di Addison (VIGNOLO - LUTATI ed altri) alla malattia di Raynaud, a nevi anemici (NÄGELI, KOMAYA, HIROTA e YOMAGUCHI, KUBOTA), a periarterite nodosa (BROCHER e FROMMEL), a microcefalia (DONKERSLOOT), a distrofia pigmentosa. (Sindrome di Leschkes) (GALANT), a esoftalmo (HOLMSTROM), a fibroma dell'appendice (HOEY); ad anomalia dell'apparato visuale, dell'intelligenza e dello scheletro (JEANSELME), ad arresto di sviluppo delle ossa (JEANSELME), a retrazione dell'aponevrosi palmare (MERLE), al morbo di Dupuytren (RÉVILLIOD, MERLE, ecc.), al mixedema (MEIGE, FEINDEL), alla sclerodermia (LEVIN) al morbo di Frölich (HOFFMANN), a svannomi, a siringomielia, a sarcomi, ad affezioni oculari, ecc. già da noi precedentemente ricordati.

Forme cliniche.

Alcuni AA. riconoscono oltre alla forma comune di neurofibromatosi descritta da Recklinghausen, alcune varietà anatomiche. CHAUFFARD distingue due forme: la *neurofibromatosi pigmentaria* i cui fibromi sarebbero di origine perinevritica e sarebbero accompagnati da nevrosi multipli dei tronchi nervosi e dei loro rami, perciò di origine sicuramente nervosa, la *dermofibromatosi pigmentaria*, i cui fibromi, di origine incerta, sarebbero esclusivamente cutanei. Le due forme possono anche essere unite in una forma mista. La dualità delle due forme è stata rilevata da BERTHEX che considera i fibromi dermici come nevromi terminali.

Esistono pure delle forme così dette incomplete, perchè mancano di uno o più elementi caratteristici della triade di Landowski.

Alcuni AA. descrivono una forma incompleta che chiamano *Neurofibromatosi centrale* (CRISTIX e NAVILLE), perchè esistono unicamente i tumori dei nervi e mancano quelli cutanei.

THIBERGE poi, ha descritto un caso di malattia di Recklinghausen, a forma frusta, dove non esistevano nè i fibromi cutanei nè quelli nervosi.

CESTAX distingue una forma a carattere sarcomatoso che chiama *Neurofibrosarcomatosi*.

Un caso di neurofibromatosi molto istruttivo è stato recentemente illustrato da GIOIA.

Trattasi di una ragazza quindicenne nella quale si ebbe sviluppo di un voluminoso fibromixosarcoma a carico della parete alta dello sciatico sinistro che in tutto il suo decorso si presentava sede di caratteristiche

lesioni neurofibromatose. Il tumore venne estirpato con tutto lo sciatico e con le principali diramazioni di esso. Dopo dieci mesi insorse una nuova recidiva sul moncone dello sciatico e precisamente a livello della regione del tumore estirpato poco sotto l'incisura ischiatica.

Nel secondo intervento si estirparono due grossi tumori con caratteri istologici identici a quelli del primo tumore.

Dopo quattro mesi, nuova recidiva con invasione di tutta la coscia e morte per cachessia.

Per le altre varietà cliniche rimandiamo lo studio ai capitoli precedenti.

Eziologia e patogenesi.

Circa la natura della malattia gli Autori sono tuttora discordi. RECKLINGHAUSEN sostenne la teoria infettiva, considerando la malattia come affezione specifica dovuta a micro-organismi. Teoria sostenuta da JEHL e da BASTIANELLI. Alcuni Autori (CHAUFFARD, BRODIN, REVILLIOD, MEIGE e FEINDEL, MONSELICE ed altri, e recentemente il nostro ROCCAVILLA), sono per la teoria tossica e endocrina, per la presenza del mixedema, dei disturbi psichici, per l'esistenza delle pigmentazioni, delle disfunzioni glandolari, per le lesioni delle surrenali, della tiroide, delle ovaie, per l'insufficienza della pituitaria ecc. incontrate nella ricca casistica esistente. Altri, vogliono ammettere la teoria della malformazione ectodermica del sistema nervoso a tendenza progressiva, dovuta per disturbi sopraggiunti nella vita embrionale e per alterazioni varie dei tessuti e sistemi provenienti sia dell'ectoderma che dal meso o endoderma (BRISAUD e FEINDEL), o la coesistenza di disturbi ectodermici (adenoma sebaceo, nevî) con disturbi nervosi (poliuria, debolezza mentale ecc.) (SOUQUES, ALA-JOUANINE e MATHIEU).

C'ENEO, però, nel caso da lui descritto non riscontrò lesioni della cute e dei centri nervosi.

Non vanno neppure esclusi altri fattori che possono rendere manifesta la malattia. Ad esempio le malattie infettive, come la tubercolosi, la malaria, la sifilide, la difterite, il tifo; la gravidanza, i traumatismi in genere (cadute, infortuni, ecc.) le intossicazioni (da arsenico, da gas asfissiante (ROCCAVILLA) ecc. e gli elementi fisici (il freddo), e soprattutto i fattori ereditario e familiare.

La ricca casistica da noi raccolta dimostra che sulla genesi della malattia influisce moltissimo il sistema endocrino-simpatico, e non è da escludere del tutto il fattore ereditario e familiare.

I sintomi principali, per lo più si rivelano nell'età adulta, ma sono

pure comparsi sin dalla nascita o nei primissimi anni di vita. Sin dalla prima infanzia (WOLFSOHN e MARCUSE), 6-7 anni (OTTOLIA), 8 anni (FORGE e BRACHETTO-BRIAN) con accessi convulsivi a due anni e tumori a 4 anni, 11 anni (SOUQUEZ, ALAJOUANINE, ecc.), 12 anni (VIGNOLO-LUTATI), 18 anni (MONZARDO), 26-27 anni (MARIE, LANDOWSKY), 37 anni (MORZEJEWSKI), 48 anni (VIGNOLO-LUTATI), 54 anni (BERGMANN) ecc.

L'evoluzione è lenta, la prognosi è quasi sempre riservata per le eventuali complicazioni: trasformazione di forme benigne in maligne, trasformazione sarcomatosa dei tumori, associazione di altra malattia, infettiva o no, localizzazione dei fibromi nel midollo e nel cervello, mancanza di poteri difensivi propri dell'organismo dell'individuo colpito.

ROST (« Malattie della pelle » - Torino, U. T. E. T., 1929) inserisce la malattia nel capitolo delle malattie endogene della pelle e più precisamente fra le dermatodiplasie. La considera come malattia molto rara le cui manifestazioni cutanee stanno in rapporti evidenti coi nervi.

Secondo questo A. non si tratterebbe di tumori che prendono origine dalle guaine dei nervi, ma bensì di neoplasmi che originano da cellule nervose immature. Crede che la malattia si inizi per lo più nella pubertà, occasionalmente più tardi.

MONTESANO (« Manuale di malattie cutanee » - Roma, Pozzi, 1929), include la malattia nel capitolo dei tumori e la considera piuttosto una malattia dovuta a malformazioni in dipendenza del sistema nervoso con tendenza progressiva, frequentemente a carattere ereditario e familiare.

BÉGOVIN (« Patologia chirurgica » - Milano, Vallardi, 1924) considera la neurofibromatosi come una affezione sistematica dei nervi, congenita e spesso ereditaria. Afferma che la natura di questa malattia è ancora sconosciuta, ma è certo che trattasi di una lesione distrofica più che di un vero tumore. FEINDEL, nella sua teoria embrionale la farebbe rientrare nella categoria dei nevi.

STRÜMPFEL (« Trattato di patologia speciale medica e terapia » - Milano, Vallardi, 1914, Vol. II, p. 11) ammette una disposizione congenita anormale del sistema nervoso alla formazione dei tumori, per la quale ipotesi sta anche il fatto osservato talvolta della ereditarietà.

PEROXI dimostrò l'origine nervosa dei tumori con la presenza di fibre nervose. La proliferazione fibromatosa interessava oltre i nervi anche i vasi, il tessuto connettivo sottocutaneo, le ghiandole e il tessuto adiposo.

Anche nel caso di JORGE e BRACHETTO-BRIAN è indiscutibile la natura nervosa della malattia.

PASINI, in un caso di neurofibromatosi, praticò una biopsia con il metodo di Weigert-Pal, dove si riscontrarono fibre nervose mieliniche e

tessuto connettivale. Per ciò anche lui ammette l'origine nervosa dei tumori della Recklinghausen.

CURTJUS e STREMPER ammettono la frequenza della forma ereditaria. Hanno potuto osservare in una famiglia, per ben tre generazioni, la presenza del morbo di Recklinghausen. Questa malattia però era sempre accompagnata da epidermolisi bollosa traumatica.

LAIGNEL-LAVASTINE e FROELICHER hanno osservato una giovane di diciannove anni colpita da una forma tipica ereditaria (padre colpito da m. di Recklinghausen) che presentava uno stato di dermatolisia in tutta la metà esterna del piede sinistro con ipertrofia dello scheletro.

Lo stesso LAIGNEL-LAVASTINE con LARGEAU e DAUPTAIN osservò un altro caso di forma familiare. Si trattava di un individuo colpito da malattia di Recklinghausen a sintomatologia completa che aveva una figlia che presentava una larga chiazza pigmentaria.

Nel caso di ROCCAVILLA la mamma del paziente era gastralgica e dispeptica. Morì cinquantenne per tubercolosi polmonare. Aveva tutto il corpo sparso di macchie e tumoretti sul tipo di quelli presentati dal paziente.

Forme a carattere familiare osservarono ROLLESTON, MACNAUGHTAN, MATHIES, PISMENNY (in due fratelli), ROUBINOWITCH e REGNAULT DE LA SOUBIER (2 casi, di cui uno con pseudo-cheiromegalia unilaterale), DU BOIS, GUILLAIN, MOSBACHER, BAZAN, CASTELLINO, STRUWE e STEINER, VERSÉ (con sarcomatosi posttraumatiche). Casi a carattere familiare ed ereditario furono osservati da HUMBERT, HOEKSTRA e BAZAN.

Un caso a carattere ereditario fu osservato pure da WOLFSOHN e MARCUSE, 5 casi da FRETZ.

FEINDEL ammette che la malattia di Recklinghausen è sempre congenita, spesso ereditaria e qualche volta familiare.

Anche PIERRE MARIE afferma che la malattia è sempre congenita.

Invece MONZARDO dice che di solito le macchie pigmentate sono congenite, mentre i tumori compaiono in una età più avanzata.

Questo autore aggiunge che non possiamo considerare la malattia come una entità teratologica dovuta a malformazione embrionale, poichè mentre da un lato la Recklinghausen ereditaria si è vista iniziare anche in età più lontana dalla nascita, dall'altro alcuni autori, tra cui FEINDEL, ammettono che gli elementi originariamente malformati si trovano in uno stato di equilibrio fisiologico che si trasforma in patologico sotto la influenza di varie cause nocive, che sembra allora il solo fattore etiologico. In altri termini nell'individuo predisposto, cause occasionali possono promuovere l'affezione contenuta in germe nell'organi-

simo. Perciò MONZARDO ammette possibile nel suo caso la malaria come causa provocatrice, ma non etiologica della malattia.

Di questo parere è anche il VIGNOLO-LUTATI. In un caso da lui osservato, pure ereditario (madre e nonna materna colpite da malattia di Recklinghausen), trovò che piccole angiectasie esistevano sin dalla nascita. Ammette trattarsi di anomalie di sviluppo (così per i nei) le quali ereditarie talora, congenite sempre, possono rilevarsi più o meno presto nella vita dell'individuo sotto l'influenza provocatrice di particolari circostanze.

Sempre il VIGNOLO-LUTATI, nel 1916, osservò un caso di forma incompleta ma ereditaria. Il padre del paziente avrebbe avuto la stessa malattia. Ma il caso è pure interessante dal lato dell'endocrinopatologia. Il malato non aveva tumori nervosi, scarsi tumori della cute, grossi, mobili, mollusciformi, di consistenza mediocrementemente dura. Importante per la melanodermia della faccia e del collo e per alcuni sintomi viscerali e generali psichici che avvicinano la Recklinghausen al morbo di Addison.

Benchè la questione tra la melanodermia e il morbo di Addison non sia ancora stata definita, il VIGNOLO-LUTATI crede che il fatto sia da attribuirsi ad una insufficienza funzionale delle capsule surrenali determinato da una invasione fibrosa dei rami simpatici delle surrenali.

Pure REVILLIOD crede che la melanodermia dei neurofibromatosi abbia rapporti con l'insufficienza delle surrenali. THIBERGE ritiene abbastanza frequente una leggera tinta bronzina nella Recklinghausen.

MONSELICE conferma l'origine del morbo di Recklinghausen da sindrome pluriglandolare endocrina in rapporto alla ipofisi iperfunzionante e alle surrenali ipofunzionanti e ciò potrebbe essere il punto di partenza di tutta la sindrome riscontrata nella sua paziente.

ROCCAVILLA riscontrò alterazioni speciali fra il ricambio e le lesioni pluriglandolari. Alterazioni speciali nel ricambio del P. e del Ca., instabilità degli scambi in genere e in specie per quello minerale, una grande analogia con quanto avviene nell'acromegalia.

RUBINO « Semeiotica medica », Vallardi, 1920) include la Recklinghausen nell'esame del sistema nervoso. Considera le macchie brunastre e i disturbi della sensibilità, della motilità, del trofismo come trofo-nevrosi di origine endocrino-simpatica.

PELLEGRINI ammette che la causa delle manifestazioni riscontrate nel suo caso deve attribuirsi, con tutta probabilità, ad una disidrocrazia pluriglandolare.

BENNETT, nel 1922, risollevò la questione se esista un legame fra sifilide e malattia di Recklinghausen e conformandosi alla teoria che

riavvicina la anomalia, ad esempio i nevi, alla eredo-sifilide, ammette che questo riavvicinamento possa esistere anche per il morbo di Recklinghausen.

LANDOWSKI e RAMOND credono che esista una diatesi fibrosa iperplastica che dà luogo a tumori di varia origine.

ROCCAVILLA appoggia l'ipotesi affacciata da alcuni AA. sulla origine poligenetica dei tumori e ammette che origine delle neoformazioni siano costantemente i fasci delle fibre nervose.

GORLITZER, pensa che esista nella neurofibromatosi a distribuzione segmentaria una predilezione alla formazione dei tumori non solo nell'ambito del segmento colpito e nelle parti più periferiche, ma anche nelle parti più centrali del neuroma periferico.

BOSELLINI attribuisce le malformazioni della Recklinghausen alle alterazioni del foglietto ectodermico, piuttosto che alle influenze tropiche postume del simpatico leso, però è di parere che queste ultime non si possono escludere in modo assoluto. Egli vorrebbe collocare la malattia a lato di un'altra disembrioplasia, l'adenoma sebaceo del Pringle. HINTZ infatti trovò la coesistenza delle due malattie in uno stesso soggetto.

Anche FEINDEL ammise la neurofibromatosi generalizzata con affezione congenita del foglietto ectodermico.

CESARIS-DEMEI ammette che i fibromi dei nervi costituiscono sempre il substrato della neurofibromatosi.

ACUÑA e BAZAN studiano la malattia di Recklinghausen nel bambino e HIRSCH ne raccoglie la casistica.

Diagnostica.

Nel quadro clinico abbiamo già descritti i sintomi, le complicazioni e le forme cliniche della malattia.

Qui ricorderemo solamente alcuni elementi che si debbono tenere presenti nella diagnosi, specie per differenziare la malattia di Recklinghausen dalle altre forme morbose, e alcune anomalie che non sempre si riscontrano nella casistica.

Ricordiamoci che le pigmentazioni possono essere confuse con quelle del morbo bronzino di Addison; che i tumori cutanei possono essere confusi con i fibromi generalizzati, con gli emangiomi; che i tumori nervosi vanno differenziati dai fibromi multipli, dalle gomme e dalle adenopatie del morbo di Hodgkin; che l'astenia, la melanodermia e i sudori profusi (VIGNOLO-LUTATI) potrebbero unire la Recklinghausen alla sindrome di Addison.

URBACH e WIEDMANN studiarono i rapporti che corrono tra il morbo

di Pringle e quello di Recklinghausen, SNAPPER, differenziò i caratteri del morbo di Paget da quelli di Recklinghausen; WECHSELMANN descrisse le variazioni osteomalaciche nella neurofibromatosi e PETSQUENS illustrò un caso di neurofibromatosi dallo aspetto clinico di una sclerosi amiotrofica laterale.

FERREIRA e GARATHE descrivono un importante caso di cisti sebacea generalizzata, simulante la malattia di Recklinghausen.

Tipico il caso di neurofibromatosi generalizzata osservato da ELLIOT e PENFIELD che aveva una apparente rassomiglianza alla malattia di Hodgkin.

PROUST e DARBOIS descrissero i tumori a mieloplassi del tipo della malattia di Recklinghausen.

LORTAT, JACOB, LEGRAIN e CIVATTE osservarono nel 1927, un tumore pseudo-flemmonoso che istologicamente mostrò i caratteri della Recklinghausen. Ancora LORTAT e JACOB, due anni dopo, nel 1929, riferiscono su di un tumore isolato, pseudo-sarcomatoso, seguito istologicamente, e che dopo due anni rivelò i caratteri della Recklinghausen.

Le malattie che possono simulare la neurofibromatosi sono state descritte da PIERRE MARIE.

Dobbiamo tener presente che qualche volta l'aumento dei volumi dei nervi può far pensare ad una forma anormale di nevrite ipertrofica (SOU'GUES, ALAJOUNINE, LERMOYEZ e BERTRAND), ma che l'assenza di tutta la schwannite primitiva permette di eliminare con certezza questa ultima affezione.

PAURIC e DISS, HUDELO e CAILLIAU, alla Società di Dermatologia di Parigi, nel 1928, segnarono, a proposito della pseudo-sarcomatosi di Kaposi, una lontana analogia tra le speciali lesioni di questa malattia con i noduli della neurofibromatosi.

JUSPA, nel suo caso clinico ebbe R. W. positiva. L'esame del l. c. r. dette i seguenti risultati:

Pressione aumentata, limpido, non coagula, D. 1004, Albumina 0.6%. Reazione di Nonne-Apelt, Noguchi e Wassermann positive. Spiccata linfocitosi (23 leucociti per mm.³, di cui 18 linfociti, 4 granulociti neutrofilii, 1 monocito). Il malato presentava, oltre i caratteri propri della Recklinghausen, sintomi a carico del sistema nervoso centrale e periferico. L'A. attribuisce questi sintomi alla origine luetica, e infatti la cura confermò la sua ipotesi. Egli perciò consiglia che quando nella malattia di Recklinghausen si osservano le complicazioni nervose, prima di attribuirle al processo neurofibromatoso, bisogna escludere le altre cause etiologiche e particolarmente la sifilide. Come nel suo caso, la terapia specifica, spesso può dare un risultato definitivo.

LAY, riferisce un caso di forma frusta che fu oggetto di una lezione del prof. DURANTE. L'infermo, quarantenne, era ricorso all'ospedale unicamente per i disturbi intestinali di cui era affetto, senza affatto curarsi della vasta macchia pigmentata estendentesi dall'ombelico fin presso i ginocchi che era molto interessante per la colorazione varia e della notevole elefantiasi in corrispondenza delle regioni glutee che portava sin dalla nascita. Inoltre esistevano néi materni epidermoidali variamente colorati (tinta nero-lavagna e nero paonazzo) e un solo fibroma sottocutaneo. Eosinofilia marcata e tardo sviluppo intellettuale (analfabeta), niente fibromatosi, nessuna alterazione scheletrica. L'infermità si era iniziata con un aumento di volume dell'addome e disturbi gastro-intestinali (diminuzione notevole dell'appetito, qualche volta eruttazioni, pesantezza dello stomaco dopo i pasti, alvo a volte stitico a volte diarroico). Dolori a tipo lacerante diffusi a tutto l'addome. Niente febbre. Urine scarse e concentrate.

JEANSELME all'apparato visivo trovò aspetto tigrato del fondo oculare, papilla irregolarmente circolare a bordi un poco spessi e di un colore grigio rossastro.

In un caso riscontrò oltre i segni specifici della malattia: microftalmia, leggero strabismo interno, nistagmo orizzontale ed una recentrazione della pupilla esterna. Intelligenza deficiente, deformità scheletriche, emiatrofia cranio-facciale, fronte bassissima, testa a forma di tronco di piramide, appiattita dalla parte posteriore, si continua per il collo.

Come nel caso descritto dal LAY, nelle così dette forme fruste, possono mancare alcuni sintomi dei ricordati nella triade di LANDOWSKI, come in alcuni casi possono mancare alcuni segni caratteristici della malattia.

TRIBERGE afferma che la sola presenza di macchie pigmentarie multiple sia sufficiente per ammettere la diagnosi di neurofibromatosi. È in contraddizione con questo A. BERTHEIN, che ammette casi con tumori cutanei e dei nervi, senza pigmentazioni.

ADRIAN e HUGEL infatti ammettono queste forme incomplete e fruste nei quali casi la malattia è rappresentata soltanto da uno dei sintomi principali. Riferiscono due casi di forma abortiva di neurofibromatosi, uno in una ragazza di 14 anni, con macchie pigmentate sparse, una deformità cranica, senza alterazioni psichiche; l'altro in un ragazzo di 5 anni con alterazioni pigmentate, deficienza psichica e con deficienza di sviluppo fisico.

NARDI, ha avuto un caso che oltre ai tumori cutanei, il paziente presentava un tumore sul tragitto del nervo radiale di sinistra. Mancano in questo caso i caratteri ereditari e congeniti, la cifosi, i disturbi

della sfera genitale. Osserva giustamente l'A. che la mancanza di questi elementi ci fa essere scettici sul valore da dare ai caratteri che, secondo alcuni clinici, accompagnerebbero sempre la neurofibromatosi generale.

MONSELICE, ha trovato intensissima sudorazione alle ascelle, in un caso accompagnato da grosso tumore impiantato sulla faccia antero-interna della coscia sinistra; TECCE, a carico dell'apparato respiratorio, ha trovato un leggero respiro aspro-diffuso; CASTELLINO: riflesso patellare esagerato, presenza di clono, Babinski leggermente positivo, peli scarsissimi su tutto il corpo.

Nel caso osservato da PIERRE MARIE, nel 1894 esistevano tumori cutanei, intradermici e sottodermici, nevi vascolari con chiazze pigmentate su tutto il corpo, meno le regioni plantari e palmari. Mancavano gli elementi nervosi nei tumori, contrariamente a quanto fu osservato dal Recklinghausen, e sembra che la detta affezione non sia di origine congenita perchè nel paziente la malattia si è sviluppata dopo il 27° anno di vita. Venuto a morte il paziente, fu fatta l'autopsia dove furono riscontrate: caverna polmonare destra, nefrite cronica, congestione delle capsule surrenali, degenerazione grassa del fegato e ulcerazione voluminosa dell'intestino crasso.

Altro tipico caso, interessante per la diagnosi è quello osservato da JORGE e BRACETTO-BRIAN. Questi, visitarono una bambina di otto anni con accessi convulsivi che aveva sin dall'età di due anni, con perdita della conoscenza durante l'accesso. Presentava da quattro anni piccoli tumori sul bordo e sul piano della lingua che progressivamente aumentavano di numero e di volume. Piccoli tumori anche sulle labbra, sulle mucose e agli angoli. Sintomi psichici caratteristici del morbo di Recklinghausen. Prognatismo. Metabolismo vasale diminuito. Nel sangue il calcio è normale, il fosforo aumentato. Wassermann negativa.

Pure importante è il caso osservato da LAIGNEL-LAVASTINE, LARGEAU, DAUPHAIN. Sintomatologia completa (melanodermia diffusa, e a chiazze, molluschi multiformi, neurofibromi sui condotti dei nervi periferici). In più esisteva, una linfocitosi rachidiana e una spina bifida occulta. Le reazioni di Wassermann e di Guillain riuscirono negative.

* * *

Gli esami radiologici, microscopici e clinici (sangue, urina, liquor) dovrebbero sempre esser fatti per completare la diagnosi e togliere qualche dubbio.

Le diverse radiografie praticate dal PERRONI misero in evidenza notevolissime alterazioni ossee con fatti di notevole atrofia a carico del-

Fulva e del radio dell'avambraccio destro e in modo speciale delle ossa carpi. La sella turcica era normale per ampiezza e profondità.

CASTELLINO all'esame radiografico, fatto eseguire nell'Istituto foto-radioterapico ammesso alla clinica dermosifilopatica della R. Università di Napoli, trovò: nei polmoni, strie diffuse di peribronchite, ombre ilari più intense del normale. Niente glandole calcificate, espansività polmonare e diaframmatica ridotta a destra. Deformata l'ombra dell'emidiaframma che presentava tre curve di cui la mediana a mammellone, dovuta ad evidente deformazione del diaframma, da mettersi in relazione con la cifoscoliosi dorsale che presenta il suo apice tra la 9^a e la 10^a cartilagine vertebrale. Ombra cardiaca ingrandita in tutti i diametri. Alterato il normale contorno della sella turcica. Questa appariva occupata da un'ombra rotondeggiante di modica intensità che in alto e anteriormente sembra continuarsi con un'altra ombra allungata, triangolare.

Negativa risultò la ricerca dell'adrenalina, come pure negative riuscirono le reazioni di Wassermann e di Meinike e quella della tuberculina. All'esame del sangue ebbe i seguenti risultati: Gl. rossi 4.872.000, Gl. bianchi 5.780. Emoglobinuria 74 %. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofilo 65 %, eosinofili 5 1 2 %, linfociti 0,1 2 %, forme di passaggio 3 %, grandi nucleati.

Anche MONSELICE, alla radiografia, riscontrò lieve aumento della sella turcica, non svasata, ma più profonda e più capace. Alla prova glicosuria-adrenalina, per la funzionalità delle surrenali, ebbe: glucosio, nulla. Dopo l'iniezione, la pressione al Riva-Rocci da 155 mm. Hg. va a 167. Afferma che la biopsia sia necessaria nella diagnosi.

BONGIOVANNI invece ebbe il seguente reperto radiologico: notevole cifoscoliosi della colonna dorsale tra 2^a e 8^a vertebra. I corpi vertebrali in questo tratto si presentano deformati leggermente a cuneo. I corpi vertebrali del tratto cervicale e lombare non presentano deformazioni.

L'esame del sangue risultò: Hb. 70 %; eritrociti 4.500.000; leucociti 6.000. Formula leucocitaria: monociti 7, linfociti 28, polinucleati neutri 65. Negative le reazioni di Wassermann e di Meinicke. Anche la puntura lombare, ripetutamente eseguita, dette sempre esito negativo.

Più completi sono gli esami del ROCCAVILLA: obbiettivo, degli apparati cardiovascolari e digerente, del sistema nervoso. Eseguì un accurato esame delle funzioni vago-simpatice e fece prove biologiche della rispettiva innervazione. Interessanti pure le ricerche cliniche sul ricambio materiale dove riscontrò assorbimento normale dei grassi, deficiente quello dell'Az. e del P., sufficiente invece quello del Mg. e del Ca.

All'esame radiologico ebbe: sensibile rarefazione della sostanza ossea diafisaria e condensazione di quella epifisaria delle ossa lunghe:

negativa la radiografia in triplice proiezione della base cranica: ombre opache non molto estese in vicinanza dei bronchi per probabile adenia linfatica; eccessiva permeabilità attinica del polmone per atrofia da enfisema; apici completamente chiari, nulla di pleurale, semidistensione permanente degli spazi complementari; margini polmonari poco mobili ed abbassati di oltre uno spazio; cuore alquanto ptosico, globalmente ipotrofico, ma debitamente orientato e proporzionato nelle sue curve e segmenti; aorta esile; espansioni cardio-aortiche ritmiche, piuttosto lente e poco energiche; molto ampi gli spazi retrosternali e retrocardiaci; fegato quasi verticalizzato, atrofico, del pari che la milza; progressione esofagea del lato alimentare normale per tempo e modo; camera gassosa dello stomaco ampia, cupola appianata ed abbassata per rispetto alla sede ordinaria, peristole gastrica piuttosto torpida; il pasto di Rieder (tre esami a distanza) spinge lo stomaco a 4 cm. sotto l'ombelico, lo distende trasversalmente molto più che non di norma senza destarne una sufficiente peristalsi nè modificarne la posizione di riempimento o deviazione diverticolari, bensì modica dolorabilità pilorica, stomaco ectasico, ptosico a tipo ipototonico; distensione per gas e pervietà per tutto il colon.

Come abbiamo veduto questo reperto radiologico è molto istruttivo e interessante.

L'esame del sangue dette: Hb. 0,80 %, gl. rossi 4.350.000, gl. bianchi 7000; g. r. : g. b. = 1 : 620; V. G. 0,91 Sp. 13, Lgr. 10, Pe. 3, Pn. 70, Pb. 1 %; non appariscenti alterazioni morfologiche e nutrizie degli elementi bianchi e rossi. Resistenza clorosodica: Rs. 0,16, Rd. 0,34, Ru. 0,48; indice antiosmotico 2. Resistenza saponinica: Rs. 0,170, Rm. 0,075; indice antisaponinico, 4. Negativa la Wassermann e la cutirazione alla tubercolina. Liquor: albumina 0,28 %, null'altro di notevole.

GAUILLARD, su 11 pazienti, in 8 trovò una eosinofilia sanguigna dal 2,1 % al 15 %; negli altri la prova risultò negativa in due pazienti, poi non trovò alcun elemento eosinofilo.

LAV, all'esame del sangue, riscontrò: globuli rossi 4.800.000; globuli bianchi 9.600, emoglobina (cm. Fleisch) 60 %; globuli rossi ben conservati, globuli bianchi normali per forma, mononucleati grandi 12 %, linfociti 16 %; polinucleati: neutrofili 67 %; eosinofili 8 %; forme di passaggio 6 %.

Nulla di notevole nell'esame della urina.

Molto variabile è il tasso dell'eosinofilia: 1 %, ebbero GUILLET e SAMAMA, 1-4 % WETTEMANN, 3-5,5 % ROCCAVILLA.

Poco o nulla interessanti le altre prove farmaco-dinamiche.

Nel capitolo seguente, parleremo delle ricerche microscopiche.

Alcuni Autori tentarono ricerche sperimentali sulla neurofibromatosi.

SPILLMANN, inoculò i fibromi, ZAMBACO e ASKANAZY eseguirono ricerche batteriologiche per dimostrare l'origine infettiva della malattia, ma tutte queste ricerche ebbero esito completamente negativo.

Istologia e anatomia patologica.

Gli Autori tuttora non sono concordi con le loro interpretazioni istologiche.

RECKLINGHAUSEN ammise che i fibromi cutanei multipli non sarebbero altro che formazioni fibromatose sviluppatesi nelle diramazioni sottili dei nervi sensitivi cutanei.

Con le sue ricerche, cercò di dimostrare l'origine dei fibromi dal tessuto connettivale dei nervi e delle loro guaine che aumentando di volume avrebbero rapporti con le pareti vasali e con le glandole sebacee e sudoripare.

Secondo la parte dei nervi che prolifera, si troverebbero dei tumori della generazione mioclo-ipertrofica, dei nevromi e dei gliomi. Ha pure dimostrato dei rapporti intimi che corrono tra i tumoretti multipli della superficie del corpo con le terminazioni nervose (1).

Esaminando una donna di 54 anni, morta per tubercolosi polmonare, trovò sparsi per tutto il corpo, escluse le piante dei piedi e le palme delle mani, tumori di varia grandezza e di consistenza variabile, molli, flaccidi e duri. Con più abbondanza si trovavano su tutto il torace e sulla regione anteriore dell'addome. Questi tumori esistevano sin dalla prima infanzia; alcuni erano pedunculati, altri sessili o con largo impianto. Se ne riscontrarono anche sul vago, sul trigemino, sul plesso sacrale, sui nervi degli arti, sul simpatico.

In un uomo di 47 anni, riscontrò numerosi tumori sparsi per la cute. Esistevano sin dalla nascita e dopo il 15° anno di vita erano venuti aumentando. Più numerosi e più grossi si trovavano alle estremità. Variamente pedunculati, sessili e a largo impianto, si trovavano anche sul trigemino, sul vago e sui nervi degli arti.

Dal punto di vista anatomico constatò che i tumori erano nevromi fibromatosi dei nervi della cute, del tronco e dei rami dei nervi delle estremità; i tumori profondi erano anch'essi sviluppati sui rami del

(1) Anche VIGNOLO-LUTVI nei suoi esami trovò terminazioni nervose nella massa dei tumori.

plesso sacrale, del vago e del simpatico addominale, quelli della fronte erano dipendenti dai rami cutanei del trigemino.

KRIEGE, qualche anno più tardi, con i suoi esami microscopici, riconfermò le ricerche del Recklinghausen.

LANDOWSKI pure ammette che i tumori, per la frequente presenza dei filetti nervosi nel connettivo assomigliano molto ai nevromi.

Anche HÜRTHLE e KYRJELIS trovarono elementi connettivali e fibre nervose nei tumori. Molti altri Autori ammettono la natura connettivale dei fibromi nervosi e l'esistenza di fibre nervose nei fibromi.

LAHMANN, invece all'esame microscopico di alcuni tumori estirpati ad un contadino colpito da malattia di Recklinghausen non riscontrò le fibre nervose. Ammette che i fibromi multipli siano di origine varia, e di questo parere è pure OTTOLIA e ROCCAVILLA e ne distingue 5 forme, secondo il punto di origine; dai nervi, dalle glandole cutanee, dai vasi, dagli involucri dei follicoli piliferi, e forme miste.

BERGMANN, all'esame istologico dei tumori, trovò che essi hanno presso a poco la medesima struttura, e consistono in tessuto connettivo lasso e ondeggiante, ma ordinariamente si trovano in essi fibre nervose la cui scura colorazione con il metodo dell'ematosilina di Weigert-Pal è distinta.

VEROCAY chiama neurinomi i tumori fibrosi di origine nervosa, e ritiene che il tessuto dei tumori multipli dei nervi non sia connettivo ma un tessuto speciale neurogeno che sarebbe caratterizzato da fasci contenenti nuclei e fini fibrille ordinate in fascetti derivante dalla proliferazione delle cellule della guaina di Schwann.

Però l'A. non esclude la compartecipazione del connettivo. Il tessuto che VEROCAY descrisse come una proliferazione delle cellule della guaina di Schwann fu detto *Tessuto neurogeno di Verocay*.

Non è d'accordo con il Verocay, WEGELIN, che interpreta le striscie di nuclei allungati a bastoncino che si trovano nei neurinomi, come nuclei propri delle guaine connettivali e non, come vorrebbe Verocay, di nuclei di Schwann.

Questo A. classifica la neurofibromatosi tra le malformazioni a tipo iperplastico, Amartomi di Albrecht.

TECCE, pur ammettendo l'inizio del processo da una proliferazione delle cellule di Schwann, non può ritenere che tutta l'evoluzione del morbo di Recklinghausen consista in ciò. Dai suoi preparati ha potuto differenziare in mezzo ad elementi connettivali (colorati in rosso) un tessuto che presenta attributi tintoriali e specialmente la proprietà di assumere con il Van Gieson un colorito giallastro (giallo-rosso).

È bene qui ricordare che anche il tessuto neurogeno del Verocay con il Van Gieson si colora in giallastro.

DURANTE, crede che il segmento interamellare compreso fra due strozzamenti di Ranvier corrisponda ad una cellula altamente differenziata (teoria delle catene cellulari), di cui ha luogo una regressione cellulare della segmentaria dei tubuli nervosi con distruzione degli elementi differenziati del segmento (cilindrasse e mielina) e aumento del protoplasma indifferente, con formazione di fasci omogenei contenenti cellule fusate (neuroblasti). Fondendosi insieme le cellule fusate formerebbero nuovi fasci di protoplasma e diventerebbero fibre nervose midollate e non midollate.

PASINI, ammette l'origine nervosa dei tumori. Nei suoi preparati istologici trovò grande ricchezza di elementi nervosi sotto forma di fibre mieliniche. I tumori cutanei avevano una struttura nettamente fibromatosa con presenza di fasci nervosi considerevoli, dissociandosi e sfibrantisi nel tumore a varie altezze e non aventi più una parete connettivale limitante, perinervica propria, ma fusa con gli elementi connettivali fibrosi del tumore, come se questi fungessero da parete perinervica o quanto meno ne derivassero.

Lungo i nervi, i tumori avevano manifeste derivazioni dall'endoneurio, con scarsa partecipazione del perinervio e con nessun interessamento dell'epinervio. I tumoretti erano costituiti da un tessuto connettivo lasso, percorso dai vasi sanguigni e compreso nel perinervio ispessito. Lo percorrevano fibre nervose mieliniche dissociate non più provviste della guaina di Schwann, continuazione delle fibre normali dei fasci e per le quali resta dubbio se esistesse una continuità dall'uno all'altro capo dei tumori, o se, concomitante ad alterazione progressiva della guaina mielina, vi fosse arresto delle fibre a varie altezze del tumore; oppure vi fosse continuità soltanto di fibre amieliniche cilindrossiali.

MOZZARDO crede giusto ammettere accanto alla neurofibromatosi la dermofibromatosi pigmentaria perchè i tumori non hanno il punto di partenza del perinervio, ma sempre dal tessuto connettivo perivascolare e periglandolare.

Interessante l'esame istologico del suo caso. Con il metodo dell'ematoxilina ed eosina, del carminio alluminio e pironigrasina, ha colorato alcuni dei piccolissimi tumori ed alcuni pezzi del tumore più grande asportato, ed ha avuto questi risultati: Tessuto essenzialmente congiuntivo con predominio delle cellule sulle fibre, predomina, specie in profondità, la costituzione cellulare, mentre la sostanza fibrosa forma una tenuissima impalcatura. Il protoplasma è scarso, frequenti i nuclei, in fase

cariocinetica. Attorno alle ghiandole sudorifere e sebacee, come nella tunica esterna e media dei vasi che stanno nella parte centrale del tumore, si nota una più attiva proliferazione cellulare, non è così possibile differenziare il connettivo perighiandolare e le tuniche dei vasi dal tessuto neoformato.

Alla periferia tuboli e ghiandole compresse dallo stiparsi degli elementi circostanti e quasi disintegrate dalla infiltrazione connettivale. Vi sono anche vasi compressi, altri, incontro ad atrofia, molti sono dilatati e neoformati.

Intensa pigmentazione del corpo del Malpighi, qualche cellula pigmentifera anche nel derma. Non fibre nervose.

MONSELICE afferma che non sia così raro, come è stato ritenuto da vari autori, il reperto degli elementi nervosi nei neurofibromi.

Esegui l'autopsia di un malato di Recklinghausen. Riscontrò: Testa: tavolati della volta ispessiti, lo stesso la dura madre. Vasi assai turgidi. Ipofisi piuttosto voluminosa. Tiroide normale. Pancreas, di notevole lunghezza, di consistenza un po' aumentata. Le surrenali: destra, di volume assai ridotto e di consistenza molle; sinistra, voluminosa e di consistenza maggiore.

All'avambraccio sinistro esisteva un grande tumore, costituito di tessuto fibroso, a cellule fusate con nucleo grande, allungato, stipate a costituire gruppi di fascetti ondulati, con diverso addensamento, numerosi fletti nervosi che ben si impregnarono con la colorazione al nitrato d'argento, a decorso ondulato, talora isolati, talora raccolti in fascetti. Vasi scarsi. Non esistevano cellule nervose isolate. Il tumore proveniva da un tronco nervoso del nervo brachiale cutaneo.

P. G. CASTELINO appoggia l'ipotesi che allo sviluppo dei tumori contribuiscono prevalentemente gli elementi emoistioblastici di probabile natura mesenchimale. All'esame istologico di un caso da lui osservato, trovò assenza di elementi nervosi, nè ghiandole nè follicoli piliferi. Tessuto neoplastico costituito prevalentemente di cellule connettivali fibroblastiche, con iperplasia vasale e cellule emoistioblastiche di probabile natura mesenchimale.

Elementi mesenchimali allungati, recentemente, sono stati riscontrati da BONGIOVANNI all'esame microscopico di un fibroma puro.

Invece JORGE e BRACETTO-BRIAN nell'esame istologico del caso da loro osservato riscontrarono veri nevromi formati di tessuto connettivo dei nodi di Schwann e di un sincizio fibrillare delle fibre nervose con o senza mielina.

In questo caso è indiscutibile la natura nervosa del tumore perchè si nota un aspetto sinciziale a tipo Schwaniano, la disposizione a palizzata,

la fibrillazione protoplasmatica degli elementi allungati e l'esistenza di fibre nervose.

Anche i numerosi preparati istologici di PERONI sono per una origine nervosa dei fibromi cutanei per la presenza di numerosi fasci di fibre nervose in preda ad evidenti processi regressivi e prive di una guaina perinervica propria.

La biopsia praticata da SOUQUES, ALAJOUNINE, LERMOYEZ e BERTRAND ha ben mostrato l'aspetto plessiforme del tumore. I tessuti si presentavano in piccoli fasci nervosi anastomizzati fra loro e ognuno di questi fasci presentava per proprio conto delle dilatazioni irregolari, susseguentesi, di aspetto grossolanamente filiforme. I nodi d'insieme rispondevano alla riunione dei fasci del medesimo tronco. I fasci nervosi primordiali non raggiungevano alcuno sviluppo nell'aumento di volume dei nervi. Tutto si differenziava, si può dire lateralmente, per rapporto al loro volume. Solo l'iperplasia dell'endonervio combinato alla neoformazione di una rete schwannica era qui in causa. Vi era ancora una neoformazione laterale congiuntiva schwannica che dava al taglio macroscopico di un nervo un aspetto di gelatina tremolante.

MARCHAND, all'autopsia di una giovane ventenne affetta da morbo di Recklinghausen, con sindrome cerebrale e noduli cutanei di colorito violaceo-granulosi, rinvenne due tumori aderenti alla dura madre e situati in corrispondenza della regione frontale, di cui uno facilmente enucleabile e l'altro aderente alla pia madre. Altri due tumori simmetrici comprimono il ponte e il bulbo, esistevano al livello dell'angolo ponto-cerebrale. Esistevano pure altri due noduli, in rapporto alla dura, nella fossa cerebrale.

All'esame microscopico dei tumori encefalici e di un nodulo cutaneo, risultò che i tumori cutanei erano svannomi, i tumori meningei presentavano l'aspetto di meningo-blastomi con numerosi globuli ialino-cretacei e i tumori cerebrali erano neuromi periferici. Uno solo dei tumori ponto-cerebrali penetrava nella sostanza nervosa e assumeva caratteristiche dei gliomi periferici. Si trattava di un caso di neurofibromatosi periferica, meningea e centrale associate.

KAUFMANN (*Anatomia patologica speciale*, Vallardi, Milano, 1920) crede che la proliferazione sia nel dominio del perinervio e dell'endonervio che dissocia le fibre o le circonda, oppure colpisce il nervo tangenzialmente. Afferma che le fibre nervose possono conservarsi.

CALLIAU, ammette che non esiste un substrato anatomico univoco di questa affezione. Con frequenza ha osservato dei tumori rispondenti al tipo gliale periferico, banali, e delle neoplasie gliomatose sui nervi periferici che offrono il tipo istologico dei tumori centrali, e qualche volta, si accompagnano ad una sindrome di tumori centrali. Più rara-

mente ha riscontrate le neoplasie del tipo primitivo descritto da Recklinghausen. In un caso, l'esame del tumore cutaneo mostrò delle lesioni di ganglio-neuroma associato ad una proliferazione delle fibre amieliniche. In altri casi la proliferazione gliale periferica era associata ad un processo di sovraccarico grassoso nelle cellule proliferate del tipo dei neurolipomi (grassi neutri) e di un neuro xantoma (eteri grassi della colesterina). Afferma che le reazioni dei tessuti, in questi tumori, sono variabilissime, onde la evoluzione sembra sottomessa ai processi di integrazione tissulare, il tessuto proliferante risponde spesso, secondo i casi, alla glia periferica, alla cellula segmentaria e suoi neuriti, alle cellule ganglionari, al sistema nervoso vegetativo.

Questo Autore ha pure osservato, nei tumori della Recklinghausen, lesioni analoghe alle angiomatosi del sistema nervoso centrale.

GUIZZETTI, all'esame microscopico, trovò nell'interno dei nervi due altre alterazioni, da nessuno prima di lui descritte; la presenza di una particolare endoarterite obliterante e la presenza di qualche centro linfocitario.

UNNA fa derivare i nèi molluschi dai nèi molli che per lo strozzamento della base e il consecutivo edema, le cellule neviche degenererebbero, residuando un tessuto connettivo rarefatto, ricoperto di epidermide sottile e privo di elastina.

CORNIL e MICHON hanno studiato la presenza dei mastociti nei tumori cutanei della neurofibromatosi. Con la colorazione del Dominici hanno rilevato la presenza di mastociti tipici (2 casi su 6), elementi aventi un diametro doppio di un comune linfocita e strisce di colorazione colorata in bleu forte. Credono gli AA. che i mastociti rivelino l'esistenza di una reazione di difesa provocata dagli elementi del tumore, oppure siano la traduzione di un processo infiammatorio e speciale inerente alla stessa natura dell'affezione.

Concludono che nei loro due casi la incostante presenza dei mastociti, sia la traduzione istologica di un processo irritativo che agisce per intermittenza di cause non ancora determinate.

Bizzozzero, al microscopio, ha esaminato i nèi pigmentari e vi ha trovato un deposito di pigmento nello strato basale dell'epidermide e nelle papille.

Profilassi - Terapia.

Nulla si è fatto e nulla si può fare per combattere preventivamente la malattia di Recklinghausen e per evitarla.

I tentativi terapeutici per migliorare le condizioni dei colpiti sono riusciti quasi nulli.

Qualche risultato è stato dato dall'opoterapia. I preparati di glandole surrenali, anche nei casi dove esisteva ipofunzione e iperfunzione glandolare, hanno dato risultati molto scarsi.

Recentemente, FERREO e CUCCO, hanno tentato, sembra con successo, l'innesto omoplastico di ovaie in una donna colpita da Recklinghausen, con disturbi ovarici.

WHITEHOUSE afferma di avere evitato, con la cura arsenicale, nuove eruzioni in un caso di neurofibromatosi, così pure PARANNANGIAU afferma di aver migliorato con le cure arsenicali un caso di morbo di Recklinghausen.

Dai vari autori è stato tentato la cura con la fibrolisina, ma miglioramenti veri e propri non si sono notati.

Le applicazioni di radio e radium pure si sono mostrate negative. Si dice che qualche buon esito abbiano dato le irradiazioni Röntgen.

Discreti risultati hanno dato invece gli interventi chirurgici dei grossi tumori che spessissimo hanno evitato la degenerazione sarcomatosa.

MORESTIN, nel 1911, nel *Bulletin e Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*, pubblicò un importante lavoro sulle « Indicazioni chirurgiche nella malattia di Recklinghausen ».

PARTÈ II.

Studio clinico ed isto-anatomo-patologico.

(Contributo personale).

In questa parte tratterò il solo caso clinico che ho studiato particolarmente dal punto di vista dell'istologia e dell'anatomia patologica. Ho voluto corredare la mia illustrazione di quelle ricerche diagnostiche e cliniche che meglio potevano completare lo studio della malattia nel mio infermo.

Per ciò che riguarda la completa trattazione della neurofibromatosi generalizzata, rimando il lettore alla prima parte di questo mio lavoro per le varie citazioni degli Autori che verranno considerati nella discussione del tema che verrò svolgendo.

STORIA CLINICA.

P. S., n. 728 (1930), manovale, di anni 35.

Nulla di notevole fra gli ascendenti, diretti e collaterali. Completamente negative le notizie anamnesiche riguardanti stigmate nevropatiche e anomalie cutanee simili a quelle che presenta il paziente, fatta eccezione di una sua sorella morta per epilessia.

Le notizie raccolte nel gentilizio sarebbero: padre di ottima salute, bevitore discreto, non fumatore. Morto a 65 anni per polmonite.

Madre morta a 80 anni per arteriosclerosi.

Il paziente esclude che i genitori abbiano avute malattie che ricordano anche lontanamente la malattia di Recklinghausen. La sua mamma — afferma — ha avuto ben undici figli, quasi tutti ora viventi, robusti e sani. Nessun aborto, né parti prematuri.

Dei dieci fratelli, due sono morti per comuni malattie infantili, una sorella, deficiente, come si è detto, è morta, a quarant'anni, per epilessia.

Gli altri sette fratelli sono lavoratori di buona qualità e di normale intelligenza. Tre di essi hanno famiglia con prole in ottime condizioni fisiche e psichiche.

Nulla sa dirci degli antenati.

Il paziente, nato a termine, ha avuto allattamento materno.

Dentizione, fonazione, deambulazione e sviluppo scheletrico normali, sin dall'infanzia. Non ha mai sofferto di alcuna malattia notevole sino all'età adulta. Bevitore modico, fumatore discreto. Non accenna segni di intossicazione cronica, alcoolica e nicotinic.

Durante il periodo di guerra il paziente venne chiamato alle armi. Militare, si contagiò prima di gonorrea (ora però non mostra tracce di affezione in atto) e successivamente, dopo alcuni mesi, ebbe ulcerazioni alla lamina interna del pre-

puzio che furono ritenute da streptobacillo del Ducrey. Queste ulcerazioni guarirono pochi giorni dopo praticate le comuni cure nell'infermeria reggimentale. Raggiunta la zona di guerra, fu ferito per ben tre volte. La prima ferita fu causata da proiettile di mitragliatrice che lo colpì alla regione scapolare destra con foro di uscita sulla linea ascellare media di destra, interessante solo i tessuti molli.

La seconda, da scheggia di petardo, alla regione posteriore della coscia destra, interessante — anche questa volta — i tessuti molli, senza lasciare alcuna limitazione funzionale all'organo colpito.

La terza, da scheggia di bombarda, alla regione frontale sinistra, ove si nota una cicatrice stellata e un lieve avvallamento osseo.

Fu questa la ferita più grave avuta dal nostro paziente. Dopo anche essere stato sottoposto ad intervento operatorio per l'asportazione del corpo estraneo, il paziente non stette più bene. Avvertiva una ostinata cefalea, quasi continua; torpore intellettuale, scarse facoltà mneumoniche. Sonno agitato, sogni di imprese guerresche. Per questi disturbi fu sottoposto a visita collegiale e ottenne l'ottava categoria di pensione.

A ventiquattro anni, dopo questi traumi fisici e psichici, il nostro infermo si accorse che le scarse pigmentazioni, piccole e lentiginose, che aveva notate sul corpo sin dall'infanzia, erano aumentate di numero e si accompagnavano a chiazze pigmentate di maggior volume, qualcuna raggiungente il diametro di parecchi centimetri. Notò inoltre, piccoli indurimenti che andavano formandosi nel sottocutaneo. Questi, in discreto numero, erano ben circoscritti e pian piano venivano a far sporgenza sulla superficie cutanea in forma di noduli sessili e pedunculati. Quasi tutti di consistenza molliccia, alcuni di consistenza dura, e ricoperti di pelle integra, di colorito normale o più scuro e, qualche volta, di colore leggermente roseo. Di tutto questo non si preoccupò il paziente, e mai si fece visitare dal sanitario.

A ventinove anni si sposò con una giovane di sana costituzione.

Da questa unione ebbe due figli, nati a termine, ben sviluppati, ma di aspetto rachitico, forse con tare endocrine, tuttora di buona salute. Uno di questi figli presenta alcune macchie pigmentate, scarse e di varia grandezza, sulla cute. Non si osservano altre alterazioni morfologiche. In tutti e due i ragazzi non esiste deficienza intellettuale, nè si annoverano a loro carico disturbi degni di considerazione.

La moglie non ha avuto aborti e gode tuttora ottima salute.

Nota il nostro soggetto, che con il trascorrere degli anni, la sua affezione, iniziata con le prime neoformazioni sul torace, sia anteriormente che posteriormente, si andava estendendo anche agli arti, specialmente superiori e le chiazze pigmentate, grandi e piccole, si estendevano sempre più sulla superficie cutanea.

Di più, il colorito della pelle, in origine piuttosto bruno, andava man mano assumendo una tonalità sempre più scura, in modo particolare ai genitali esterni, sulle areole mammarie e sul volto.

Impressionato di ciò, il paziente, temendo di essere affetto da malattia venerea, volle sottoporsi alla sierodiagnosi di Wassermann presso un gabinetto di ricerche cliniche.

La prova riuscì negativa, e ritornò tranquillo.

Persistendo le alterazioni cutanee, già da me descritte, un anno dopo, dietro insistenti premure dei suoi familiari, si presentò all'Ambulatorio del nostro Dispensario per sottoporsi ad una visita più accurata.

Le sue condizioni apparivano quasi identiche a quelle già da me esposte, forse leggermente progredite, che ci fecero porre la diagnosi di neurofibromatosi.

ESAME OBIETTIVO. — Facies di colorito bruno intenso con tendenza all'aspetto addisoniano. Viso allungato con notevole sporgenza del margine sopracciliare; occhiaie molto infossate. Tempie leggermente depresse. fronte bassa, non corrugata. Naso profilato, nari quasi immobili. Orecchie ingrandite di volume. Mascellare inferiore normale. Non deformità del cranio, il quale ha l'aspetto dolicocefalo.

Maschera facciale inespressiva, con lieve strabismo convergente. Occhi lucenti con sguardo fisso e vago. L'iride è normale e non striata.

Jeanselme, in un caso di fibromatosi, trovò importanti segni semeiologici obiettivi dell'apparato visivo che da me sono stati descritti nella prima parte.

Molto interessante è la netta demarcazione fra la tinta molto scura del volto e del collo, e quella del torace, mentre entrambe sono brune. Il volto e parte del collo hanno una pigmentazione accentuatissima con una linea di demarcazione interperpigmentata circolare all'altezza del giugolo.

Quasi normale è la costituzione scheletrica; ma si nota uno stato di lieve contrattura flessoria degli arti superiori per cui il paziente non riesce a distendere completamente gli avambracci. La colonna vertebrale si presenta con una appena visibile deviazione laterale sinistra della porzione toracica da non potersi considerare come una vera scoliosi. Leggermente arcuati gli arti inferiori. Palato quasi ogivale, denti bene impiantati ma colpiti, in gran parte, da carie. Sul primo molare di sinistra si nota un accenno al tubercolo del Carabelli.

CONSTITUZIONE E STATO DI NUTRIZIONE. — La costituzione organica si presenta normale. Le masse muscolari per lo più sono regolarmente sviluppate, ma nelle regioni mammaria sinistra ed in quella del delloide dello stesso lato, si notano masse muscolari meno sviluppate e di tonicità minore del lato opposto.

Forse questa differenza potrebbe attribuirsi a causa professionale, ricordandoci che il nostro paziente è manovale. Ben conservato il pannicolo adiposo.

Il sistema linfoghiandolare presenta una micropolioadenopatia inguinale, qualche piccolo ganglio sottomascellare, un discreto ganglio epitrocleare destro. (Di recente il paziente ha riportato una ferita suppurata nella mano destra). I detti gangli sono tutti indolenti e mobili.

Il sistema pilifero è poco sviluppato: come nel caso di CASTELLINO, si osservano su tutto il corpo scarsissimi peli.

Non si riscontrano edemi o stati elefantiasici.

La temperatura del corpo è normale.

Gli organi genitali sono normali, per forma e per dimensioni.

Il torace è simmetrico, le scapole, sporgenti. Le basi polmonari si espandono bene ed egualmente. Nulla si riscontra alla palpazione, alla percussione e alla ascoltazione dei polmoni.

Il cuore è nei limiti della norma, con toni puri e ritmici. Polso radiale perfettamente in regola.

L'addome è indolente, trattabile, non meteorico, con milza e fegato nei limiti normali. Alvo piuttosto stitico. Feci di aspetto e consistenza normali.

All'esame del sistema nervoso si rileva: La lingua non presenta alcun sintomo neuropatologico; nè si nota deficit a carico dell'oculolocomozione bi- e monoculare; nessun deficit motorio a carico del facciale. Atteggiamento degli arti senza apprezzabili modificazioni, toniche, trofiche e di malformazioni, eccettuata la contrattura degli arti superiori da me già descritte.

Motilità attiva e passiva del capo e degli arti inferiori normali. Riflessi cutanei superficiali e profondi presenti e normali. Sensibilità tattile, termica e dolorifica: normale in tutte le zone cutanee risparmiate dalla eruzione neurofibromatosa. Viceversa è interessante il rilievo che la sensibilità tattile e dolorifica (assai meno la termica), sono diminuite in corrispondenza della zona cutanea sovrastante ai tumori. Le zone pigmentate si comportano come la cute normale. Nulla di abnorme a carico della sensibilità profonda.

Non si riesce a provocare nettamente il fenomeno del dermografismo bianco e rosso.

Il senso etico è poco sviluppato. L'intelligenza è scarsa; la memoria, debole. Regolari le funzioni sessuali.

Il paziente è analfabeta e dice di essere andato a scuola da bambino, circa un anno, ma non ha imparato nè a leggere, nè a scrivere.

Gli organi dei sensi non mostrano deviazioni funzionali. Il linguaggio è monotono e disartrico.

Non accusa cefalea, nè dolori in altre sedi. Nè crampi, nè crisi gastriche. Niente disturbi del senso di equilibrio, nè della motilità.

Passando infine all'esame della cute e delle mucose che, solo per ragioni di opportunità, ho creduto di trattare per ultimo, essendo questo il capitolo che più ci interessa, ci colpisce innanzi tutto il colorito a tinta assai bruna, del tipo bronzino, che è, come innanzi ho detto, molto marcato nel viso, sulle areole mammarie e sui genitali esterni.

Oltre a questa pigmentazione generale, altre chiazze pigmentate si riscontrano sulla superficie cutanea: piccole macchie ipercromiche, puntiformi, lenticolari; numerose e rotonde quasi tutte, a contorno netto; altre più grandi sino a raggiungere grosse dimensioni rotonde ed ovalari, a contorno per lo più ben delimitato; alcune confluenti e figurate, sono sparse sul collo, sul tronco e qualcuna sul pene (veri nevi pigmentari).

Le macchie più grandi (in totale 8) sono di grandezza variante tra la moneta odierna di due lire e quella di uno scudo di vecchio conio. Una poi, di grandezza quasi d'un palmo della mano, è sita nella regione sottoascellare destra che si estende posteriormente al torace. Questa grande chiazza è irregolare nella sua figura geometrica, ma rimane piuttosto ovalare ed è più scura delle altre pigmentazioni. Specie sul torace, alcune pigmentazioni hanno una disposizione simmetrica.

Si notano anche alcuni nervi vascolari. Numerosi, da non potersi contare, sono poi i noduletti tumorali, di varia grandezza, sparsi irregolarmente, su tutta la superficie del corpo, maggiormente sul torace e sul dorso; qualcuno molto piccolo sul collo; uno anche alla distanza di circa un centimetro dal sopracciglio sinistro. Tutti sono coperti da pelle normale, a tinta più o meno scura, alcuni leggermente rosea. La maggior parte indolori; qualcuno dolente alla forte pressione.

A sede sotto o intradermica ve ne sono di grandezza variante da un acino di canape ad un pisello, ma questi ultimi sono assai scarsi. Non mancano però alcune formazioni tumorali più grandi e, sulla linea ascellare posteriore sinistra, se ne riscontra una della grandezza di un piccolo uovo di gallina. Sono tutti di consistenza molliccia sul tipo dei fibromi molli; altri di consistenza più dura; ma quasi tutti dotati di mobilità.

Nella regione del torace si hanno pure alcune disposizioni simmetriche.

I più grossi sono sessili ed emisferici, mentre la maggior parte sono affondati nei tessuti.

Nel territorio dei grossi tronchi, sono assenti i segni evidenti di manifestazioni fibromatose a loro carico e solo, lungo il decorso del nervo omerale, più evidente nel braccio di sinistra, si possono palpare dei piccoli nodolini disposti a corona di rosario, come fu osservato da MAGNI, somiglianti a piccoli acini.

Nulla di anormale si constatò all'esame delle mucose.

RICERCHE CLINICO-DIAGNOSTICHE - PROVE SPERIMENTALI.

1) *Cutircazione ed intradermoreazione* per la tubercolosi: entrambe negative (Tubercolina umana diagnosticata I. S. M.).

2) *Prove sierodiagnostiche*: Reazione di Wassermann: negativa; Reazione di Meinicke (M. T. R.): negativa.

3) *Rivitalizzazione con Neosalvarsan e riprova sierodiagnostica*: riconfermano la negatività delle precedenti reazioni

4) *Ricerche culturali e parassitologiche sul sangue*: riuscite negative.

5) *Esame cromo-citometrico*: globuli rossi 4.300.000; globuli bianchi 6.500; emoglobina 0,80 %; valore globulare 0,93.

Formula leucocitaria: polinucleati: neutrofili 60; eosinofili 5; linfociti 34; monociti 1.

Non si notano alterazioni morfologiche e nutritizie appariscenti della serie degli elementi rossi e bianchi.

6) *Esame delle urine*: Due esami: il 30 ottobre 1930 (I); il 22 maggio 1931 (II).

Quantità nelle 24 ore, oscillante da cmc. 1000 a 1500.

	I	II
Peso specifico (a 15° C.)	1020	1016
Colore	giallo chiaro	giallo chiaro
Aspetto	limpido	limpido
Odore	s. g.	s. g.
Reazione	acida	acida
Albumina	tracce minime	assente
Zucchero	assente	id.
Acetone	id.	id.
Acido diacetico	id.	id.
Indacano	id.	tracce evidenti
Urobilina	id.	assente
Pigmento ematico	id.	id.
Pigmenti biliosi	id.	id.
Urea p. litro	18,60	12,50
Cloruri	abbondanti	abbondanti
Solfati	normali	normali
Fosfati terrosi	id.	id.
Fosfati alcalini	id.	id.
Uratì (espressi in ac. urico) per litro	0,22	0,18

Esami microscopici dei sedimenti:

I: Numerosi germi; parecchi cristalli di acido urico; pochi leucociti; poche cellule epiteliali delle vie urinarie basse;

II: Pochi leucociti; alcune cellule epiteliali delle vie urinarie basse.

7) *Prova del Jacquet e Tremolières*: L'applicazione di un vescicatorio ha dimostrato sul sito d'azione una intensa melanodermia.

8) *Prova della glicosuria alimentare*: Fatto ingerire a digiuno 100 grammi di glucosio sciolti in 400 grammi di acqua (ripetendo l'esperimento di Dotti) non si ebbe presenza di glucosio nelle urine raccolte di ora in ora per 10 ore di seguito.

9) *Riflesso oculo-cardio-inibitore del Dagnini-Aschener*: Pulsazioni radiali (al momento dell'esame): 74; dopo la compressione del globo oculare il polso raggiunge le 76 pulsazioni al minuto. Si ha così un R. O. C. invertito: + 2.

10) *Prova dell'adrenalina*: Pressione massima 140; pressione minima 85 (Pachon); temperatura ascellare 36°,7; polso 72. Riflesso oculo-cardiaco: pulsazioni: 73 = +1—. Respirazione: 18 al minuto.

Si pratica una iniezione di cc. 1 di adrenalina al ‰ e, dopo questa, non si osserva pallore, non senso di malessere, non modificazioni pupillari, non ipertermia.

Il polso aumenta piano piano le sue pulsazioni raggiungendo un massimo di 82 dopo 20 minuti e diminuisce poi sino a ritornare a 72 pulsazioni dopo 60 minuti.

La respirazione aumenta di frequenza dopo 20 minuti: 22 atti respiratori, ritorna a 18, dopo 40 minuti.

La pressione massima è di 155, la pressione minima è di 90 dopo venti minuti e ritornano, rispettivamente, a 140 e 85.

Il R. O. C. si mantiene costantemente invertito nella proporzione di + 2 in rapporto alle pulsazioni aumentate e modificate dall'azione adrenalina.

La temperatura da 36°,7 sale a 36°,9 nei momenti della maggiore reazione, ma anch'essa ritorna ben presto alla norma.

Non si sono osservate modificazioni del ritmo (extrasistoli) né orripilazioni e brividi.

Non tremori muscolari, non iperemotività ansiosa, non sensazione angosciata retrosternale; non modificazioni della emissione per quantità delle urine che raccolte in più tempi, mai presentano traccia di glucosio.

Prova del Csépai: Instillai 3 gocce di adrenalina al ‰ nell'occhio ed ebbi evidente ischemia della congiuntiva che durò 13 minuti primi. Non si notarono modificazioni pupillari.

Prova dell'endoipofisina (I. S. M.): Si iniettò 1 cc. della detta sostanza per via ipodermica; ma non si notarono né fatti di reazione generale, né apprezzabili modificazioni del polso, del respiro, della pressione e della temperatura. Instillando tre gocce di endoipofisina nell'occhio (metodo del Csépai) si ebbe lieve ischemia della congiuntiva.

Prova della endotiroidina (I. S. M.): 1 cc. iniettato sottocute a digiuno, non ha dato alcuna reazione, né modificazioni del polso, né variazioni della pressione.

Prova della pilocarpina: 1 cg. sottocute. Polso quasi aumentato, così pure la respirazione. Non variazioni notevoli della pressione massima e minima. Lieve salivazione. Pallore; sudorazione scarsissima. Senso di nausea, non vomito.

Prova dell'atropina: 1 mg. sottocute. Disturbi generali assenti. Non modificazioni degne di nota del polso, della respirazione e della pressione massima e minima.

Esame radiologico: La radiografia del cranio, eseguita in posizione antero-posteriore e laterale, mostra un notevole aumento della pressione intracranica; evidenza rilevantissima dei solchi vasali, dei seni venosi, e delle suture; nonchè visibilità delle immagini corrispondenti alle granulazioni del PACCHIANI.

La sella turcica, se pur non presenta deformazioni, appare alquanto svasata.

I seni anteriori e posteriori sono normali.

Si rileva un evidente ispessimento della teca cranica. Un piccolo corpo estraneo, di capacità molto intensa, si nota nell'orbita sinistra.

Fatto molto importante da rilevare è l'evidente aumento della pressione endocranica.

Desideravo completare il mio studio con l'esame del liquido cerebro-spinale; ma il paziente non volle sottoporsi allo intervento della puntura lombare.

Così ho dovuto rinunciare a questa ricerca, che sarebbe riuscita molto importante nel nostro caso, specie dopo la eseguita radiografia.

Le ricerche sul ricambio materiale non sono state eseguite, perchè ho creduto opportuno non occuparmene mancandomi i mezzi adatti per eseguirle e anche perchè quelle fatte in precedenza da altri AA. non hanno dato risultati molto soddisfacenti. Sarei pure uscito dal tema propostomi di studiare il caso soprattutto dal lato isto-anatomico-patologico.

Esame istologico. — Dalla regione anteriore del torace vengono escissi due tumoretti. Il primo, più grosso, di grandezza quasi come un cece, di consistenza fibrosa; il secondo, più piccolo, della grandezza di un acino di miglio, e di consistenza assai molliccia.

Con i due tumoretti furono allestiti alcuni preparati istologici che servirono per l'esame microscopico.

L'esame della cute dimostra:

Nel preparato N. 1. (Pezzo grosso di tessuto. Metodo dell'Ematossilina-Eosina). —

1) Epitelio di rivestimento pluristratificato, con rivestimento corneo abbastanza esteso; strato granuloso bene evidente, corpo mucoso del Malpighi, ben sviluppato. Numerosissime le cellule dello strato basale contenenti pigmento, che spiccano come lo strato granuloso tra gli altri strati epiteliali.

Nel derma papillare si notano pochi cromatofori. Il derma reticolare invece, è molto ricco di elementi cellulari che si accumulano specialmente intorno ai vasi sanguigni amplissimi e con parete sottile rispetto all'ampiezza del lume. Sezioni trasverse di nervi si trovano nella tunica propria, senza alterazioni nell'epi- ed endonervio, nè nelle fibre nervose che lo compongono. Si rinvengono tubuli di ghiandole sudorifere rivestite da epitelio cilindrico con lo strato di cellule mioepiteliali nella parete ed anche di follicoli completamente conservati. Tra il derma reticolare e le ghiandole sudoripare si rinviene un tessuto connettivale caratteristico, solcato da ampi vasi sanguigni, arteriosi, venosi, capillari, i cui componenti sono elementi cellulari del tipo connettivale con nucleo fusato, allungato, disposti irregolarmente in una trama fibrillare, con scarsa sostanza fondamentale.

Gli elementi connettivali del tipo fibroplastico e fibrocilico ricordano quelli caratteristici del *fibroma*. In modo che dal preparato N. 1 si conclude che tra il derma reticolare e i follicoli sudoripari si riscontra la formazione autonoma di un tessuto connettivo del tipo del cosiddetto fibroma molle (connettivo lasso, ricco di vasi sanguigni, con contenuto di nervi inalterati e con conservazione di numerose ghiandole sudoripare. Un dato di fatto che coincide con tale alterazione e che ha interesse, è costituito dalla ipercheratinizzazione, dalla ricchezza di granuli nello strato della cellula granulosa e dall'abnorme pigmentazione dell'epitelio basale in contrasto con la scarsità di cromatofori connettivali.

A prima vista il concetto che scaturisce dalla lettura del preparato è che si tratti di *formazioni amartomatose* provenienti con tutta verosimiglianza dalle amartie (1) e che possono in alcune circostanze diventare amartoblastomi.

(1) Amartie: è il vocabolo introdotto da ALBERCUT per indicare i disturbi di sviluppo dell'accrescimento che si possono verificare in organi del corpo.

Esempio: I reni ipoplasici con atrofia ialinosa dei glomeruli, possono costituire amartie *αμαρτεν* (amartein = difettare); se tali difetti assumono poi la forma di tumori si chiamano *amartomi*.

Preparato N. 2. (Pezzo grosso di tessuto. Metodo Bielschowski). — L'esame col Bielschowski dimostra che le fibre (connettivali) appartengono al collagene non essendosi impregnate col cloruro d'oro.

Preparato N. 3. (Pezzo piccolo). — Tratto di cute nel quale si incontra il nodulo fibromatoso ricchissimo di vasi. Il nodulo fibromatoso si estende fino alle ghiandole sudoripare. A differenza del preparato N. 1, i vasi sono molto più ampi, la pigmentazione della cute molto più estesa nello strato basale.

Accentuato è il contenuto dei granuli delle cellule dello strato granuloso. Non si rileva alcuna partecipazione di nervi alla formazione.

Preparato N. 4. (Pezzo piccolo). — Col metodo di Bielschowski si conferma l'assenza di fibrille con specifica reazione, o almeno che esse si rinvergono in scarssimo numero in mezzo agli elementi del tumore distinguendosi per una maggiore impregnazione.

Preparato N. 5. — Come nel preparato N. 3.

Preparato N. 6. — Come nel preparato N. 1.

DISCUSSIONE SUL CASO CLINICO.

Dall'esposizione del caso clinico è chiaro che trattasi di un caso di neurofibromatosi generalizzata o malattia di Recklinghausen. Difatti non mancano i fibromi cutanei multipli, non mancano le pigmentazioni e, se non si possono bene definire i tumori tronculari dei principali nervi periferici, pur tuttavia nella regione del nervo omerale, specie nel braccio sinistro, si ha una disposizione a corona, lungo il decorso del nervo, di piccoli nodolini aciniformi, dotati di mobilità laterale.

Se non si volessero tenere in considerazione gli scarsi tumori dei tronchi nervosi, appariscenti nel nostro paziente, solo sul decorso dell'omero, per questo non si può dubitare della nostra diagnosi clinica, poiché nella letteratura della malattia di Recklinghausen, sono tanti i casi osservati senza i tumori dei nervi e quelli che pur non presentandoli in modo evidente, o anche palpabile nell'esame clinico, hanno rilevato presenza di veri tumori dei nervi, sia pure incipienti all'autopsia.

Non si conosce in verità, e noi non lo possiamo con certezza affermare, quale dei tre sintomi della triade classica di questa malattia, precede gli altri.

Però, sembra, che prime a comparire siano le pigmentazioni (così almeno nella maggioranza dei casi delle forme generalizzate), che per lo più sono congenite, ereditarie o familiari; poi comparirebbero i fibromi della pelle, e che gli ultimi a rendersi manifesti, in modo appariscente, siano i tumori dei nervi periferici.

Sono state poi descritte forme fruste di questa malattia e si è forse anche esagerato nel descrivere casi in cui mancano molti dei sintomi principali di essa o forme monosintomatiche, che furono fatte passare per vere forme di malattia di Recklinghausen.

THIBERGE ammise che la sola presenza di macchie pigmentarie multiple può porre una diagnosi del morbo in trattazione.

ODDONE distinse quattro varietà cliniche monosintomatiche; BERTEIN ammise tre classifiche bisintomatiche. Quasi da tutti gli AA. è ormai ammesso che si può parlare di malattia di Recklinghausen se sono presenti almeno uno dei tre sintomi principali.

Ma tra questi, due essenziali caratteri, da soli — come già abbiamo detto — possono bastare per una diagnosi di certezza della malattia pur mancando gli altri sintomi.

Tutt'al più il nostro caso si potrà considerare fra le forme incomplete della malattia, ma mai potremo allontanarlo da questa diagnosi.

Prendendo poi in considerazione le neoformazioni osservate sul nervo omerale, forse scarse perchè ancora all'inizio, questa forma potrebbesi ascrivere fra le generalizzate e complete, tanto più che non sempre è facile potere ricercare con la palpazione i tumori dei nervi.

Al nostro paziente non mancano gli altri sintomi già studiati ed ammessi dagli studiosi nel morbo di Recklinghausen, come sindromi associate. (Cfr. parte I).

Tumori multipli cutanei e sottocutanei, tumori multipli dei nervi, pigmentazioni della cute: ecco la triade di Laxdowski che abbiamo pure riscontrata nel nostro paziente e che ne forma il quadro della malattia; quadro che spesso è accompagnato da complicazioni consistenti in turbe nervose, intellettuali, scheletriche, ghiandolari e diverse e da malformazioni varie.

Infatti nel nostro caso abbiamo riscontrato, oltre le *pigmentazioni*, i *nervi vascolari*, i *noduli tumorali*, le *turbe scheletriche* che sono rappresentate dalla lieve contrattura flessoria degli arti superiori, dalla deviazione laterale della colonna vertebrale, dagli arti inferiori leggermente arcuati, ecc.; le *turbe intellettuali* (scarsa intelligenza e debole memoria), le *turbe nerrose* (strabismo convergente, sguardo fisso e vago, linguaggio monotono e disartrico), le *turbe ghiandolari* (addisonismo, sistema pilifero poco sviluppato) e le *turbe varie* (stitichezza).

Il quadro della malattia si completa a 24 anni, cioè undici anni or sono e precisamente dopo le ferite riportate in guerra.

Quale importanza può avere il trauma nel caso nostro?

Alcuni AA. vogliono ammettere il trauma e le cattive condizioni di vita come causa determinante della malattia. Noi invece siamo propensi di ammettere i traumi e le emozioni come cause manifestanti della neurofibromatosi e il nostro caso conferma la ipotesi.

Circa l'ereditarietà, osservata sin dal 1862 da FITCHOCK e successivamente da molti altri AA., noi sappiamo che essa può essere diretta o

indiretta, completa o incompleta. Nel nostro paziente la forma non sarebbe propriamente ereditaria, ma congenita a tipo familiare.

Nel padre non si avevano nè probabili fibromi e nè chiazze pigmentate. Non si conoscono precise notizie sui nonni e sugli zii. Se questi avessero sofferto di neurofibromatosi, noi potremmo ammettere una ereditarietà indiretta. Viceversa, un figlio presenta chiazze di pigmentazione simili a quelle del padre e di grandezza varia, e aspetto rachitico. Ciò che starebbe a dimostrare una forma frusta ereditaria diretta della malattia, o almeno una predisposizione allo sviluppo di questa. PELLEGRINO pure riscontrò nel suo caso caratteri di rachitismo.

Sono abbastanza frequenti nella letteratura i casi familiari: LION e GASNE (1904) osservarono madre affetta da Recklinghausen e tre figli con sole chiazze pigmentarie; ROLLESTON (1912), neurofibromatosi con chiazze di pigmentazioni e fibromi della pelle che aveva due figli di cui uno presentava sole macchie pigmentarie, e l'altro, macchie e tumore pendolo del braccio sinistro. Anche COCKYANA osservò madre con fibromi e macchie pigmentate e due figli con chiazze pigmentate congenite. ROEDERER (1922) descrisse un caso di forma completa di Morbo di Recklinghausen in individuo che aveva una figlia con macchie pigmentarie. Altro fatto importante da rilevare, sempre nei riguardi familiari, è che una sorella del paziente, deficiente, morì a quarant'anni per epilessia.

Questo potrebbe far pensare ad una probabile esistenza di neurofibroma centrale che avesse determinato l'epilessia.

Passiamo ora ad analizzare l'inizio e l'evoluzione della malattia.

Le pigmentazioni esistevano sin dall'infanzia, ma mancavano i fibromi cutanei. Così pure non si avevano tutti i sintomi citati nell'esame anamnesico e obiettivo. Mancava anche il colorito bronzino.

La tinta bronzina della faccia, dei genitali esterni e delle areole mammarie che potrebbero far pensare ad un morbo di Addison, i caratteri somatici, alcuni dei quali ricordano l'acromegalia, confermano uno squilibrio organico di alterate funzioni endocrine-simpatiche.

La mancanza del vomito, della diarrea, della colorazione delle mucose e l'astenia, fanno escludere anche una presunta associazione — nel nostro paziente — della vera malattia di Addison. Però una ipofunzione delle ghiandole surrenali non si può escludere.

Altri sintomi rilevati nell'esame obiettivo potrebbero far pensare ad una forma acromegalica, ma la mancanza di altri sintomi caratteristici, quali il disarmonico accrescimento degli arti, la splenomegalia e la pseudo-ipertrofia muscolare fanno escludere la acromegalia.

Nei riguardi dell'ipofisi non si può effettivamente accertare se il modico avanzamento della sella turcica, dipenda da aumentata pressione en-

docranica (di cui è sintomo costante l'ingrandimento della sella), o dipenda da un aumento della ghiandola ipofisaria determinata da una iperfunzione di essa. Con la prova del CSÉPAI infatti si ebbe una leggera ischemia della congiuntiva.

Pure è importante notare lo stato psichico-sensitivo molto complesso che certamente non può attribuirsi a lesione in sede circoscritta.

Tale stato di cose interessa soprattutto la sensibilità tattile, dolorifica, meno la termica, tutte diminuite in corrispondenza della zona cutanea sovrastante ai tumori, mentre invece nelle zone pigmentate, ciò non è osservabile.

Il dermatografismo bianco e rosso non è bene dimostrabile.

Le prove farmaco-dinamiche che, secondo alcuni AA. non avrebbero alcuna importanza per l'esito veramente discusso, anche a noi non hanno dato alcun risultato positivo.

L'eosinofilia esiste nel nostro paziente. Si è avuto infatti un leggero aumento di eosinofili (5 %).

Quale valore si possa dare alla presenza o meno dell'eosinofilia nei neurofibromatosi, non lo sappiamo. Il tasso è molto variabile e i pareri dati dagli Autori che l'hanno studiata sono molto discordi. GAILLARD, per esempio, su 11 pazienti in 8 trovò una eosinofilia che andava dal 2,1 % al 15 %.

Oltre all'eosinofilia, esiste nel nostro, una ipoglobulia ed una leucopenia; entrambe lievi. Anche il valore globulare è un po' ridotto, mentre i linfociti sono un poco aumentati ed i monociti ridotti.

Negative riuscirono le prove sierologiche e le ricerche culturali e parassitologiche. Queste ultime tre prove associate a quella della tubercolina, negano al nostro caso clinico qualunque ipotesi di origine infettiva della malattia.

Perciò qui non è sostenibile la teoria infettiva preconizzata da RECKLINGHAUSEN e che ZAMBACO, SIMON ed altri cercarono di dimostrare sperimentalmente, ma con esito negativo. E pure da escludere una possibile origine tossica.

Gli esami delle urine rivelarono tracce di albumina, abbondanti cloruri, presenza di acido urico, tracce di indacano.

L'albuminuria possiamo metterla in rapporto con uno stato di flogosi delle basse vie urinarie, l'indacanemia con stati putrefattivi intestinali e con l'alvo stitico.

I cloruri credo non abbiano alcun significato nel nostro caso. Nulla dunque di importante.

Il riflesso oculo-cardiaco invertito può opporsi al concetto di una vagotonia.

Gli studi sul ricambio non sono stati eseguiti e di conseguenza non posso portare sull'argomento alcun contributo.

Non mi intrattengo su una diagnosi differenziale più dettagliata, perchè il quadro clinico mi sembra abbastanza chiaro. Chi volesse conoscere la parte erudita di questo argomento può consultare la prima parte del mio lavoro ove in essa la diagnosi è ben dettagliata sui pareri degli altri Autori che più estesamente l'hanno studiata anche nei confronti dei sintomi isolati.

Passiamo quindi alle conclusioni che possono detrarsi dall'esame istologico.

Dalla vasta letteratura da me raccolta e studiata, mi sono formato il concetto che i numerosi studi isto-anatomo-patologici, pur avendo portato contributi di un certo interesse nel nostro campo, ne danno precise interpretazioni. Gli AA. non sono concordi con le loro opinioni e, ancor oggi, le teorie predominanti sulla origine e sulla istologia dei tumori nella Recklinghausen, sono diverse. Nella trattazione istopatologica di questo caso non ricorderò i lavori dei molti AA. che largamente sono illustrati nella prima parte. RECKLINGHAUSEN e alcuni AA. pensarono che i tumori fossero di natura connettivale, cioè veri fibromi, e credevano che essi prendessero origine dal connettivo dei vasi e dei nervi. Altri AA. ammisero o il connettivo dei nervi o la loro origine da altri organi quali: i bulbi piliferi, le guaine connettivali delle ghiandole sudoripare, i vasi.

Si è voluto anche vedere una origine ectodermica (FEINDEL, BOSELLINI) di queste produzioni. La neurofibromatosi, secondo questa teoria, sarebbe una malattia congenita dovuta ad una alterazione dell'ectoderma di origine embrionaria.

Sappiamo che dal foglietto ectodermico si originano tanto la cute che il sistema nervoso e che questi due elementi fisiologicamente sono a quello legati e di conseguenza lo dovrebbero essere anche le malformazioni.

Così la malattia si estrinsecerebbe superficialmente sulla cute come dermo-fibromatosi e, più profondamente sul sistema nervoso, come neuro-fibromatosi.

Dal nostro esame istologico con il metodo dell'ematosilina e dell'eosina, abbiamo riscontrate terminazioni nervose ben conservate, senza alterazioni dell'epi- peri- ed endonervio. Invece con il metodo di Bielschowski non si sono potute riscontrare, con specifica reazione, le fibre nervose, a meno che le fibrille si rinvenissero in scarsissimo numero in

mezzo agli elementi del tumore, distinguendosi per una maggiore impregnazione (1).

S. E. il prof. DIONISI, che mi è stato Maestro e guida nelle ricerche istologiche, eseguite nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma, da Lui diretto, pensò ammettere nel nostro paziente delle neoformazioni cutanee derivate da amartie; ma queste non sempre sono dimostrabili in tutti i casi di neurofibromatosi, perciò anche noi, in verità, dobbiamo credere con CAILLIAU ed alcuni altri AA. che non esista un vero e proprio substrato anatomico univoco di questa malattia.

Concludendo: Benchè lo studio di un solo caso clinico non sia sufficiente per giudicare o meno il valore di una teoria, l'analisi della molta letteratura spogliata, l'esame critico della ricca casistica consultata, vagliate le conclusioni dei vari AA., crediamo di poter affermare che la malattia di Recklinghausen sia un'affezione di origine congenita, spesso latente e che una causa qualsiasi (infezioni, intossicazioni, disagi fisici, infortuni) può con il tempo rivelarla. Riguardo poi alle ricerche istologiche nulla possiamo aggiungere di quanto abbiamo più sopra detto.

RIASSUMENDO, ho osservato un caso di neurofibromatosi generalizzata, dove tutti i sintomi erano più o meno manifesti, di origine congenita e familiare, forse anche di origine ereditaria.

Lo studio isto-anatomo-patologico ha dimostrato neoformazioni cutanee forse derivate da amartie. Benchè lo studio di un solo caso clinico non sia sufficiente per giudicare o meno il valore di una teoria, per l'analisi della molta letteratura spogliata, per l'esame critico dei molti casi clinici osservati dagli AA. credo di poter affermare che la malattia di Recklinghausen sia un'affezione di origine congenita, spesso latente, e che una causa qualsiasi (infezioni, intossicazioni, disagi fisici, infortuni) può col tempo rivelarla. Nei riguardi dell'isto-anatomia patologica, condivido la tesi di CAILLIAU secondo cui non esiste un vero e proprio substrato anatomico univoco di questa affezione.

(1) Cfr. gli studi di MARIO MONACELLI sul reticolo istiocitario cutaneo: 1) *Note istologiche sul sistema reticolo-istiocitario della cute*. Giornale Ital. di Dermatologia e Sifilologia, 1930, fasc. IV; 2) *Irradiazioni e sistema reticolo-istiocitario cutaneo*. S. n. t. e a.

BIBLIOGRAFIA SULLA MALATTIA DI RECKLINGHAUSEN.

(NEUROFIBROMATOSI).

- ABRAMOWITZ E. *Von Recklinghausen's disease*. Archives of Dermatology and Syphilology, 1930, XXII, pag. 938.
- ACUÑA M., BAZÁN F. *La enfermedad de Recklinghausen nel niño*. Semana Médica, 1924, XXXI, p. II, pagg. 813-833.
- ADRIAN. *Ueber Neurofibromatose und ihre Komplikationen*. Beiträge zur Klinischen Chirurgie, 1901, Bd. XXXI, pagg. 1-98.
- ADRIAN. *Die multiple Neurofibromatose (Recklinghausen Krankheit)*. Centralblatt für die Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie, 1903; Bd. VI, pagg. 81, 129, 161, 209, 251, 289, 321, 433, 514, 548, 591, 699, 721.
- ADRIAN e HÜGEL. *Des formes abortives de la maladie de Recklinghausen*. Annales de Dermatologie et de Syphilographie, vol. VII (5^a serie), 1918-19, pagg. 152-156.
- ARTOM M. e FORNARA P. *Su di un caso di malattia di Recklinghausen familiare a manifestazione incompleta*. Il Dermosifilografo, 1927, II, pagg. 225-235.
- ASCHENER BERTA. *Zum Problem der konstitutionellen Blastomdisposition; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Neurofibromatosis Recklinghausen; Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie*. Zeitschrift für die gesamte Anatomie, 2 Abt 1924-25, X, pagg. 609-622.
- ASCHOFF. *Anatomia patologica*. Traduzione di CESARIS DEMEL. Torino, Unione Tipografica Editrice Torinese, 1912-14, in-8°.
- ASHTON L. P. *Case of von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromata) with spontaneous fractures*. Bristol Medico-Chirurgical Journal, XLVII, pagg. 219-224.
- AUDRY CHARLES. *Sur un cas de neurofibromatose avec scoliose*. Communication à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 7 mars 1901; Chronique médicale, 1901, VIII, pag. 236.
- AUDRY CHARLES e FABRE F. *Etude d'un cas de dermofibrome général d'origine nerveuse*. Gazette de Médecine et de Chirurgie, 1892, pagg. 462-464.
- BARBER H. W., SHAW M. *A case of Recklinghausen's disease with pituitary tumour*. British Journal Dermatology, 1922, XXXIV, pag. 207.
- BARD. *Anatomie pathologique générale des tumeurs*. Archives de Pathologie, 1885.
- BASTIANELLI RAFFAELE. *Un caso di neurofibromatosi*. Bollettino Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1900, XX, pag. 208.
- BAZÁN F. *Sobre un caso de enfermedad de Recklinghausen a forma hereditaria y familiar*. Archivos latino-americanos de pediatria, 1924, 3^a serie, XVIII, pagg. 474-477, 3 pl.
- BAZÁN F. *Sobre un caso de enfermedad de Recklinghausen familiar*. Semana médica, 1925, XXXII, pt. 1, pag. 1182.
- BECCERLE G. *Su di un caso di morbo di Recklinghausen*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1912, XXXIII, pagg. 627-630.
- BEHGET. *Considérations sur un cas de la Maladie de Recklinghausen*. Annales de Dermatologie et de Syphilographie, 1922, N. S. I. III, n. 8-9.
- BEHGET et HAULOESSI. *Considérations sur un cas de la maladie de Recklinghausen*. Ibid., 1918-19, t. VII.
- BÉNAKI. *Neuro-fibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié droite de la face et ptosis de l'oeille*. Ibid., 1904, 4^a série, V, pagg. 977-982.
- BENNATI A. *Un caso di malattia di Recklinghausen*. Atti dell'Accademia delle Scienze Mediche e Naturali di Ferrara, 1900-01, LXXV, pagg. 203-209.

- BÉRARD L., PATEL M., HEITZ J. *Sur un cas de maladie de Recklinghausen avec tumeur royale conjonctive et métastases multiples.* Lyon Chirurgical, 1930, XXVII, pagg. 494-495.
- BERGER. *De la neurofibromatose.* Archives Générales de Médecine, 1904, pagg. 1367-1375.
- BERGMANN (von). *Ein Fall von multipler Fibromen der Haut mit Sarcom.* Comunicazione alla Freie Vereinigung der Chirurgen Berlins, 28.ma seduta del 18 novembre 1889, alla Königlichen Klinikum. Berliner Klinische Wochenschrift, 1889, n. 52, pag. 1133.
- BERTEIN. *Contribution à l'étude des formes frustes de la maladie de Recklinghausen.* Gazette des Hôpitaux, 1913, LXXXVI, pagg. 2093-2097.
- BERTRAND J., BERNARD R. *Dégénérescence maligne d'une tumeur schwannique du nerf radial dans un cas de maladie de Recklinghausen.* Revue neurologique, 1930, II, pagg. 66-70.
- BIZZOZERO E. *Neurofibromatosi o Malattia di Recklinghausen.* Trattato di Anatomia Patologica diretto da P. Foà (Torino, Unione Tipografico Editrice Torinese, 1922). Parte speciale. VII. pag. 108.
- BLANCO. *Forma incompleta del Morbo di Recklinghausen.* Semana Medica, 1929 (3 ottobre).
- BOCKHARD. *Ueber die multipler Fibrome der Haut.* Monatshefte für Praktische Dermatologie, 1883.
- BONGIOVANNI VINCENZO. *Sul morbo di Recklinghausen.* Rivista Sanitaria Siciliana, 1931, n. 14, pagg. 1043-1059.
- BOSELLINI P. L. *Neurofibromatosi multipla (Recklinghausen).* La Dermatologia nei suoi rapporti con la Medicina interna. Parte VIII. pagg. 388-389. Società Editrice Libreria, Milano 1921.
- BOSELLINI P. L. *Sopra i nervi multipli simmetrici.* Giornale Italiano delle Malattie veneree e della pelle, 1915, n. 5, pagg. 369-412.
- BOSQUET ISMAËL AUGUSTE. *Étude sur la maladie de Recklinghausen dans ses rapports avec les glandes à sécrétion interne et particulièrement les surrénales.* Lille, 1913, in. 8°, pp. 132. n. 22.
- BOURCY et LAIGNEL LAVASTINE. *Autopsie d'un cas de maladie de Recklinghausen.* Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1905, 3^e Série, XXII, pagg. 21-26.
- BRANCA. *Neurofibromatose avec lésions intestinales.* Communication à la Société de Biologie, 26 dicembre 1896; Semaine Médicale, 1896, pagg. 523-524.
- BRETON. *Maladie de Recklinghausen.* Communication à la Société Centrale de Médecine du Département du Nord, 12 février 1904. Echo médical du Nord, 1904, VIII, pag. 92.
- BRISSAUD EDUARD. *Leçons sur les maladies nerveuses.* Deuxième série (Hôpital Saint-Antoine). Recueillies et publiées par HENRY MEIGE. Paris, Masson et C., 1895, in 8°, pp. 560.
- BROCHER J. E. FROMMEL E. *Périarlérite noncuse en voie de guérison, associée à une neurofibromatose familiale.* Documents cliniques et histologiques. Annales de Médecine, 1928, XXIII, pagg. 265-276.
- BROUBA L., SIMONNET H. *Considérations générales sur le rôle endocrinien de l'hypophyse antérieure.* Paris Médical, 1930, XX, n. 45, pagg. 417-422.
- BÜNGNER O. (von). *Ueber allgemeine multiple Neurofibrome des peripherischen Nervensystems und Sympaticus.* Archiv für klinische Chirurgie, 1897, Bd. 55, pagg. 559-593, 1 pl.

- CAILLIAU. *Les forme anatomiques de la Maladie de Recklinghausen*. Bulletin de la Sociétés de Dermatologie et Syphilis, 1930, pag. 128.
- CALDWELL C. E. *Two cases of Recklinghausen's disease, with surgical complications*. Transactions Southern Surgical and Gynecology Association, 1919. (ma 1920), XXXII, pagg. 518-525, 2 pl
- CALLENDER G. R., THIGPEN C. A. *Two neurofibromas in one eye*. The American Journal of Ophthalmology, 1930, XIII, pagg. 121-124.
- CAMPANA R. *Di alcune proprietà di morfologia e di etiologia. A proposito di un fibroma perianale*. Comunicato alla R. Accademia Medica di Roma. Clinica dermo-sifilopatica della R. Università di Roma, 1902, n. 2, pagg. 53-60.
- CAMPANA ROBERTO. *Sifiliderma; fibromatosi cicatricea consecutiva; neurofibromi multipli, scoperti istologicamente nella fibromatosi*. Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma, 1901, fasc. 1, pagg. 1-9.
- CANDIAN F. L. *Sulla malattia di Recklinghausen e i suoi molteplici aspetti. Un caso di neurinoma e neuroma racemoso della palpebra superiore*. Annali di oftalmologia e clinica oculistica, 1929, LVII, n. 4-5, pagg. 362-386.
- CASTELLINO P. G. *Contributo clinico ed anatomo-patologico alla sindrome di Recklinghausen*. Folia Medica, 1924, X, n. 11, pagg. 401-412.
- CASTELLINO P. G. *Familial Recklinghausen's disease. Clinical and pathogenetic contribution*. Urology and Cutaneous Review, 1930, XXXIV, (giugno) pagg. 384-390.
- CASTELLINO PIETRO, PENDE NICOLA. *Patologia del simpatico*. Con 64 figure in nero e a colori. Milano, Casa Editrice, dott. Francesco Vallardi, 1915. in 8°, pp. XXXV-536, 1 prospetto.
- CASTRONUOVO G. *Neurofibromatosi diffusa (Morbo di Recklinghausen)*. La Riforma Medica, 1920, XXXVI, pagg. 817-821.
- CHARPENTIER J. *Maladie di Recklinghausen et psychose périodique*. L'Encéphale, 1910.
- CHAUFFARD A. *Dermo-fibromatose pigmentaire (ou neuro-fibromatose généralisée). Mort par adénome des capsules surrénales et du pancréas*. Gazette des Hôpitaux, 1896, LXIX, pagg. 1385-1407.
- CHAUFFARD A. *Maladie de Recklinghausen*. Revue générale de Clinique et de thérapeutique, 1922, XXXVI, pagg. 308-311.
- CHAUFFARD A., BRODIN P. *Maladie de Recklinghausen avec syndrome fruste d'insuffisance surrénale*. Bulletin et mémoire des Hôpitaux de Paris, 1920, 3^e Sér., XLIV, pagg. 166-169.
- CIMMINO ROBERTO. *Su di un caso di fibromi multipli cutanei con metamorfosi sarcomatosa*. Con la bibliografia del soggetto. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1891, pagg. 28-41.
- CLARENBERG A. *Neurofibromatosi in cattle*. Tijdschrift voor dienegeenskunde, 1929, LVI, pagg. 112-128.
- COHN J. *Epithelial neoplasm of peripheral and cranial nerves*. Report of 3 cases; Review of literature. Archives of Surgery 1928, XVII, pagg. 117-160; Transaction of the Southern Surgical Association, 1927, XL, pagg. 199-236.
- CORNIL L., KISSEL P., BEAU A. *Maladie de Recklinghausen héréditaire avec destruction de la selle turcique. Paralyse horizontale du regard au cours d'une syndrome tardif d'hypertension intracrânienne*. Revue neurologique, 1930, I, pagg. 438-444.
- CORNIL L., MICHON P. *Les formes spinales de la maladie de Recklinghausen. A propos d'une observation personnelle*. Encéphale, 1929, XXIV, pagg. 765-773.
- CORNIL L., MICHON P. *Sur la présence de mastocytes dans les tumeurs cutanées de la maladie de Recklinghausen*. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1924, XCI-787 (secluta 22 luglio).

- COYON A., BARRE A. *Paraplégie type Babinski chez un sujet atteint de maladie de Recklinghausen; absence de dégénération secondaire des faisceaux pyramidaux. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, clinique des maladies du système nerveux*, 1914, XXVII, pagg. 81-89, 4 pl.
- CROUZON O. *Le Névrome plexiforme et la Maladie de Recklinghausen*. Le Monde Médical, 1922, n. 602, pagg. 277-296, 8 fig.
- CROUZON O., BLONDEL et KENZINGER. *Maladie de Recklinghausen familiale et sarcomatose associée*. Revue neurologique, 1925, XXXII, parte II, pagg. 91-93.
- CURTJUS und STREMPFEL *Gleichzeitiges Vorkommen vom morbus Recklinghausen und Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica in einer Familie*. Dermatologische Zeitschrift, Bd. 51, Heft 3.
- D'ANTONA D. *Morbo di Recklinghausen con siringomielia genuina*. Rivista di neurologia, 1928, vol. I, pagg. 274-306.
- D'ANTONA S. *Spongioblastomatosi cerebrale con tendenza alla invasione delle meningi e suoi rapporti con la neurofibromatosi*. Rivista di patologia nervosa e mentale, 1930, XXXV, pag. 134.
- DECHAUME J. *Maladie de Recklinghausen avec tumeur royale particulière (hypertrophie totale d'un membre)*. Paris médical, 1927, I, pagg. 43-46.
- DE LA PRADE. *Un cas de maladie de Recklinghausen (neuro-fibromatose) à forme épileptique*. Marseille médical., 1919, LVI, pagg. 18-22, 1 pl.
- DELFINO E. *Contributo allo studio dei tumori dei nervi*. Archivio di Ortopedia, 1915.
- DELORE X. *Neurofibromatose cutanée avec xanlome profond du bras droit*. Gazette des Hôpitaux, 1896.
- DELORE X. *Tumeurs neuro-fibromateuses généralisées*. Mémoires et comptes-rendus de la Société des Sciences médicales de Lyon, 1896 (ma. 1897), XXXVI, parte II, 63.
- DELORE X., BONNE C. *Neuro-fibromatose e névrome plexiforme*. Gazette hebdomadaire de médecine, 1898, n. s., III, pagg. 289-293.
- DE LUCA ROCCO. *Morbo di Recklinghausen con sindrome paraplegica*. Riforma Medica, 1931, pagg. 1701-1702.
- DÉRI. *Neurofibroma és elephantiasis*. Orvosi hetilap, (Budapest), 1903, XLVII, 67, 86.
- DE ROSA G. *Morbo di Recklinghausen e complicanze oculari*. Archivio di Oftalmologia; 1922, XXIX, pagg. 353-360.
- DE VRIES H. F. *Case of precocious puberty due to pituitary tumor and Recklinghausen's disease*. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1930, LXXXIV, pagine 2001-2006.
- DI GIOIA COSMO. *Su un caso di morbo di Recklinghausen (Studio Clinico ed anatomo-patologico)*. Rivista Sanitaria Siciliana, Palermo, anno XV, n. 18, 15 settembre 1927, pagg. 913-922.
- DONKERSLOOT. *Case of microcephaly combined with neurofibromatosis*. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1927, II, pag. 564.
- DOTTI P. *Contributo allo studio del morbo di Recklinghausen. (Formula leucocitaria ed etiologia)*. Bullettino delle Scienze Mediche, 1925, pagg. 337-355.
- DRAGANESCU S., DUMITRIU F., VASILIU D. O. [*Paraplegia in corso di scoliosi coesistente nella malattia di Recklinghausen*]. Spitalul, 1929, XLIV, pagg. 160-162.
- DU BOIS C. *A propos d'un cas de maladie de Recklinghausen familiale avec tumeurs majeures*. Revue Médicale de la Suisse Romande, 1917, XXXVII, pagg. 93-104, 1 pl.
- DUPIN et DIEULAFÉ L. *Un cas de neurofibromatose généralisée*. Gazette des Hôpitaux de Toulouse, 1898, XII, pagg. 249-251.

- DUPOUY et BONHOMME. *Maladie de Recklinghausen et paralysie générale*. Bulletin de la Société Clinique de médecine mentale, 1921, IX, pag. 144.
- DUPOUY R. et MALE. *Paralyse générale et maladie de Recklinghausen*. Ibid., 1926, t. XIV, pagg. 102-104.
- DUPOUY-DUTEMPS. *Répression complète de la stase papillaire à la suite d'une simple craniectomie dans un cas de neurofibromatose avec hypertension intracrânienne*. La Clinique ophtalmologique, 1902, VIII, pagg. 367-371.
- DURANTE G. *Tumeurs des nerfs*. In « CORNIL et RANVIER: Manuel d'histologie pathologique », 1907, vol. III, pag. 777.
- EHRMANN. *Neurofibromatosis und Sarkom*. Archiv für Dermatologische und Syphiligraphie, 1924, CXLV, pagg. 301-306.
- ELLER J. J. *Incomplete form of von Recklinghausen's disease: report of cases*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1928, XVII, pagg. 648-649.
- ELLIOTT C. A., BEIFELD A. F. *Generalized neuro-fibromatosis (von Recklinghausen's disease); report of a case showing a superficial resemblance to Hodgkin's disease*. Journal American Medical Association, 1914, LXIII, pagg. 1358-1362.
- ENGLAND W. S. *Hemihypertrophy, with multiple neuro-fibromata*. Montreal Medical Journal, 1902, XXXI, pagg. 856-862, 1 pl.
- ESCHER. *Neuro-fibromatose; acromégalie*. Annales de dermatologie et syphilographie, 1922, 6^e serie, III, pagg. 19-23.
- EZIÈRE, LAMARQUE P. e altri. *Un cas de maladie de Recklinghausen avec cyphoscoliose et paraplégie*. Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier, 1929, X, pagg. 340-348.
- FEINDEL E. *Développement d'un sarcome chez un sujet atteint de neurofibromatose généralisée*. Archives générales de Médecine, 1897, I, pagg. 102-108.
- Id. *Neurofibromatose généralisée*. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1904.
- Id. *La neuro-fibromatose généralisée, affection congénitale du feuillet ectodermique*. Travaux de neurologie chirurgicale, 1897, II, pagg. 265-269.
- Id. *Sur 4 cas de neuro-fibromatose généralisée*. Thèse de Paris, 1897.
- Id. *Un cas de neurofibromatose pleuriforme du cuir chevelu avec association de neurofibromatose généralisée*. Travaux de neurologie chirurgicale, 1897, II, pagg. 56-66.
- FEINDEL et MEIGE. *Revue Neueologique*, 1903.
- FEINDEL E., OPPENHEIM R. *Sur les formes incomplètes de la neurofibromatose; la maladie de Recklinghausen*. Archives générales de médecine, 1898, II, pp. 77-98.
- FELDMAN A. A., ORETCHKIN E. S. *Pathogenesis of Recklinghausen's disease: case of neurofibromatosis with polyglandular affection of endocrine glands and large number of swellings*. Odesky Meditsinsky Jurnal, 1929, IV, pagg. 483-487.
- FERNÁNDEZ BLANCO M. *Consideraciones acerca de la histopatogenia de la enfermedad de Recklinghausen*. Semana Médica, 1929, II, pagg. 982-987.
- FERNÁNDEZ SANZ E. *La neurofibromatosis central*. Revista de medicina y cirugía práctica, 1904, LXIV, pagg. 203-241.
- FERRERA O., GARAUDE P. *Kystas sebaceos generalizadas simulando a doença de Recklinghausen*. Brazil medico, 1926, II, pagg. 343-347.
- FERRERO V., CRECO G. *Contributo allo studio del morbo di von Recklinghausen (terapia chirurgica con innesto omoplastico di ovaie)*. Archivio Italiano di Chirurgia, 1930, n. 6, pagg. 649-690.
- FERRIO LUIGI. *La diagnosi clinica delle malattie interne*. Vol. III: *Diagnosi delle malattie dell'apparato digerente, del sangue e del ricambio*. Torino, Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1914, in-8^o, pagg. 619-621.

- Id. *Terminologia medica, con speciale riguardo alla derivazione dei vocaboli ed ai nomi d'autore*. III Ristampa. Ibid., 1916, in-8°, pag. 399.
- FIASCHI P., BENASSI E. *Miroma dell'omero in soggetto con probabile morbo di Recklinghausen*. Clinica chirurgica, 1930, XXXIII, pagg. 544-567.
- FISCHER. *Beitrag zur Recklinghausenschen Krankheit. Missbildungen am Auge, besonders die markhaltigen Nervenfasern der Netzhaut*. Dermatologische Zeitschrift, 1924, t. XLII, pagg. 143-168.
- FLEMING G. W. T. H., COOKSON H. A. *A case of multiple neurofibromata associated with a true angioneurofibroma of the acoustic nerve, Jacksonian epilepsy and osteoporosis*. Journal Neurology and Psychopatlogy, 1925-26, VI, pp. 104-113.
- FLORAND A., NICAUD P., FROMENT P. *Maladie de Recklinghausen sans tumeur des nerfs associée à une mélanodermie phlériasique*. Bulletin et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1922, 3^a série, XLVI, pagg. 1264-1266.
- FRAENKEL J., HUNT J. R. *Contribution to the surgery of neurofibroma of the acoustic nerve; with remarks on the surgical procedure*, by George Woolsey and Charles A. Elsberg. Annals of Surgery, 1904, XL, pagg. 293-319, 4 pl.
- Id. Id. *On neurofibromatosis*. Medical Record, 1903, LXIII, pagg. 925-932
- FRANÇOIS-DAINVILLE. *Tumeur de la paroi abdominale dans un cas de maladie de Recklinghausen*. Bulletin et Mémoires de la Société Anatomique de Paris, 1904, LXXIX, pagg. 230-232.
- FRANGENHEIM P. *Knocheuveränderungen am Schädel skelett bei der Neurofibromatose von Recklinghausen*. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 1930, CCXXV, pp. 513-739.
- FRÈCHE. *Moulage de neuro-fibromatose généralisée*. Mémoires et Bulletin de la Société de Médecine et Chirurgie de Bordeaux, 1897 (ma 1898), pag. 109.
- FRETS G. P. [*Caso di neurofibromatosi centrale*]. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1928, I, pagg. 930-936.
- Id. *Hereditary aspect of 5 cases of Recklinghausen's disease*. Genetica, 1928-29, XI, pagg. 347-366.
- FREUND HELMUTH. *Ueber endokrine Störungen bei Recklinghausenscher Krankheit*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1927, CLVIII, pagg. 128-142
- FRIEDLANDER D. *Report of a case of multiple neurofibromata, with a review of the subject, based on 262 cases reported in the literature*. The Journal of Cutaneous Diseases incl. Syphilis, 1910, XXVIII, pagg. 497-505, 1 pl.
- FRUGUELE C. *Sul neuro-fibroma plessiforme orbito-temporo-palpebrale*. Annali di Oftalmologia, 1904, XXXIII, pagg. 57-80, 1 tav.
- FULTON J. F. *Robert W. Smith's description of generalized neurofibromatosis*. 1849. New England Journal of Medicine, 1929, CC, pagg. 1315-1317.
- FULTON J. F., BAILEY P. *Nueva contribución sobre los tumores del tercer ventriculo. Su asociación con el síndrome de Recklinghausen y con el edema de Quincke*. Archivos Argentinos de Neurologia, 1929, V, pagg. 1-27.
- GAILLIARD F. *Eosinophilie sanguine dans la maladie de Recklinghausen*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1906, LXI, pag. 563.
- GALANT J. S. *Dystrophia pigmentosa (Leschkes Syndrom) und Neurofibromatosis (Recklinghausen)*. Medizinische Klinik, 1927, XXIII, pag. 250.
- GAMPER E. *Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Morbus Recklinghausen*. Journal für Psychologie und Neurologie, 1927, XXXIX, pagg. 39-84.
- GARCIA ESTRADA M. *Un caso di Neurofibromatosis multipla. (Von Recklinghausen's disease)*. Boletín de la Asociación médica de Puerto Rico, 1930, XXII, pp. 205-207.
- GAROFALO. *Fibromatosi cutanea generalizzata (Malattia di Recklinghausen)*. Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1897, XVII, n. 1 pp. 282-295; Supplemento al Policlinico, 1896, 97, III, pagg. 631-633.

- GAIOFALO A. Sulla sindrome di Recklinghausen (fibromatosi generalizzata pigmentaria). Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1897, XVII, fasc. 2, pagg. 290-310, 1^a tavola.
- GATTI L. Ueber psychische Störungen im Verlaufe der Recklinghausenschen's Krankheit; kutanes, gastrisches und psychisches Symptomenbild. Neurologische Centralblatt, 1913, XXXII, pagg. 1027-1034.
- GAVIOLI FEDERICO. Fibroma dello sciatico popliteo interno. Archivio Italiano di Chirurgia, vol. XXVII, fasc. 6, 1930, pagg. 760-765 (con bibliografia).
- GERLI P. Del morbo di Recklinghausen familiare. Clinica Medica Italiana, 1931, n. 1, pagg. 67-92.
- GIOJA E. Evoluzione maligna in morbo di Recklinghausen (neurofibromatosi). Comunicazione alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, 20 marzo 1931. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1931, pag. 139.
- GIUDICEADNREA V. Gli ultimi lavori sulla cosiddetta Neurofibromatosi generalizzata o malattia di Recklinghausen. Roma, Società Editrice Dante Alighieri, 1900, in-8°, pp. 11.
- GOLDSTEIN J., WEXLER D. Melanosis uveae and melanoma of the iris in neurofibromatosis (Recklinghausen). Archives of Ophthalmology, 1930, III, pp. 288-296.
- GORDON M. B. Endocrine consideration of Recklinghausen's disease. Report of case with associated childhood myxedema. Endocrinology, Bulletin of the Association for the Study of Internal Secretions, 1929 XIII, pagg. 553-563.
- GORLITZER V. Neurofibromatosis Recklinghausen excessiva und Skelettmisbildung. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1930, CLIX, pagg. 510-522.
- GOUGET. Un cas de neuro-fibromatose. Presse Médicale, luglio 1916.
- GOUGEROT. Naevi post traumatiques. Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1919, n. 5-6.
- GRAY S. H. Histogenesis of von Recklinghausen's disease. Archives of Neurology and Psychiatry, 1927, XXII, pagg. 91-98.
- GRALL JULES. Contribution à l'histologie pathologique des tumeurs primitives des nerfs. Thèse de Lyon, 1897, in-8°.
- GRAVAGNA. Sur un cas de Maladie de Recklinghausen. Annales de Dermatologie et Syphilis, 1925, p. 610.
- GROH. Ein Fall von Fibrome molluscum. Wiener medizinische Blätter, 1888, n. 14.
- GUILLAIN G. Compression de la moëlle cervicale dans un cas de maladie de Recklinghausen. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1921, 3^a série, XLV, pagg. 357-363.
- Id. Maladie de Recklinghausen familiale. Ibid., 1922, 3^a série, XLVI, pagg. 1462-1465.
- GUIZZETTI P. Sistema nervoso (Midollo spinale; Nervi periferici; Simpatico). Fol.: Trattato di Anatomia patologica. Parte Speciale, fasc. X.
- GYGER R. Ueber die Beziehung der Markhaltigen Nervenfasern der Retina zur Recklinghausenschen Krankheit. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1930, LXXXIV, pag. 523.
- HALLOPEAU H. Neuro-fibromes multiples. Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1889, 2^a série, X, pagg. 707-709.
- HALLOPEAU H., FOUQUET. Sur un nouveau cas de naevi fibromateux (maladie de Recklinghausen). Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1901, 4^a série, II, pagg. 550-553.
- HALLOPEAU H., FRANÇOIS-DAINVILLE. Deuxième note sur un cas de maladie de Recklinghausen avec surabondance de taches pigmentaires et volumineuse tumeur abdominale. Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie, 1904, XV, pag. 134.

- HALLOPEAU H. J., JEANSELME C. Arrêt de développement des os en connexion avec la maladie de Recklinghausen. *Ibid.*, 1905, XVI, pagg. 116-118; *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1905, IV, série IV, pag. 588.
- HALLOPEAU H., LAFITTE. Sur un cas de maladie de Recklinghausen avec tumeur de volume exceptionnel. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1903, XIV, pag. 256.
- HALLOPEAU H., LEBRET. Sur un cas de maladie de Recklinghausen avec surabondance de laches pigmentaires, présence de molluscum fibreux et volumineuse tumeur abdominale. *Ibid.*, 1904, XV, pag. 101.
- HALLOPEAU H., RIBOT A. Sur un cas de maladie de Recklinghausen avec prédominance des troubles pigmentaires et volumineuse tumeur profonde. *Ibid.*, 1902, XIII, pagg. 296-298.
- HAMMERSCHLAG V. Ein Fall von Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) mit. Beteiligung des Gehörorgans. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie*, 1906, XL, pagg. 309-319.
- HAHN. Beiträge zur Casuistik des Fibroma molluscum.
- HARTMANN. Examen microscopique d'un névrome de la racine interne du médian enlevé chez un malade atteint de neurofibromatose généralisée. *Bulletin et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*, 1910, n. 3, XXXVI, pag. 1239.
- ID. Un cas de neurofibromatose généralisée; névrome douloureux de la racine interne du médian; ablation; guérison. *Ibid.*, 1910, n. s., XXXVI, pagg. 1179-1182.
- HARTMAN H. Fibromyxosarcoma of stomach in case of neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Surgery, Gynecology and Obstetrics with International Abstract of Surgery*, 1927, XLIV, pagg. 308-310.
- HAUSHALTER P. Un cas de dermo-neuro-fibromatose compliquée de phénomènes spinaux et de déformation considérable de la colonne vertébrale. *Comptes-rendus Congrès International de Médecine, Section de Neurologie*, 1900, pagg. 568-571.
- HEALY W. Peripheral and intracranial neurofibromatosis; or, fibroma molluscum, von Recklinghausen's disease, with report of a case. *The Journal of American Medical Association*, 1909, LII, pagg. 945-947.
- HEATON G. A case of generalised neuro-fibromatosis (von Recklinghausen's disease). *The Lancet*, 1902, II, pagg. 1751-1753.
- HEIDINGSFELD M. L. A case of neuro-fibromata or so-called fibroma molluscum, or molluscum fibrosum, of the skin. *American Journal of Dermatology and Genito-Urinary Diseases*, 1900, IV, pagg. 147-154.
- HEIDLER H. Neurofibromata vesicae urinariae. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 1928, LII, pagg. 504-507.
- HENNEBERG. Tabiforme Magenkrise bei Neurofibromatosis. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1921, LVIII, pag. 421.
- HENNEBERG u. KOCH M. Ueber centrale Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). *Archiv für Psychiatrie*, 1902, XXXVI, pagg. 251-304, 1 pl.
- HEUSS. Ein Fall von multipler Neurofibromatosis. *Correspondenz-Blatt für Schweizer Aerzte*, 1902, XXXIV, pag. 501.
- ID. Neurofibromatosis maculosa. *Verhandlungen der Deutschen dermatologische Gesellschaft*, 1906, (ma 1907), IX, pagg. 467-469.
- HEUYER G. Trouble trophique. Neurofibromatose. *Nouveau Traité de médecine de G. A. ROGER, F. WIDAL, P. J. TEISSIER*, fasc. XXI, pagg. 530-535 (Paris, Masson et C., éditeurs, 1927, in-8°).
- HEVESI I. Neurofibroma multipler seu racemosus escte. *Orvosi hetilap*, 1905, XLIX, pag. 506.

- HIROTA Y., YAMAGUCHI F. *Naevus anaemicus* « Vörner » und Morbus Recklinghausen. Japanese Journal of Dermatology and Urology, 1924, XXIV, pagg. 73-77.
- HIRSCH E. *Zur Kasuistik des Morbus Recklinghausen im Kindesalter*. Prager medizinische Wochenschrift, 1911, XXXVI, pag. 375.
- HIRSCHFELD H. *Ein ungewöhnlich Schwerer Fall von Recklinghausenscher Krankheit*. Die medizinische Welt, 1930, IV, pagg. 958.
- HODARA. *Un cas de neurofibromatose de Recklinghausen*. Gazette Médicale d'Orient, 1924, LXIX, pag. 836
- HOEKSTRA G. *Ueber die familiäre Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität bei der Recklinghausenschen Krankheit*. Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin, 1922, CXXXVII, pagg. 79-96.
- HOEY T. *Von Recklinghausen's disease associated with Fibroma of appendix*. British medical Journal, 1928, II, pag. 490.
- HOFFMANN. *Dystrophia adiposo genitalis und den forme ruste der Recklinghausenschen Krankheit (Dermatologische Gesellschaft)*, 15, VI, 1920, riferito in Deutsche medizinische Wochenschrift, 1920, n. 45, pag. 1267.
- HOFFMANN E. *Ueber Neurinome der Haut (Neurofibrome Recklinghausens, unausgeifelte Neurome Kyrtes) und ihre Bedeutung für die Naevusfrage*. Dermatologische Zeitschrift, Originale, 1917, XXIV, pagg. 295-298.
- HOFFMANN R. *Contribution anatomique et clinique à l'étude des théories actuelles sur la neurofibromatose et ses complications*. Genève, Wyss & Duchêne, 1910, in-8°, pp. 154. (Thèse de Genève, 1910).
- HOLMSTRÖM M. *Zwei Fälle von Exophthalmos bei Neurofibromatosis, Recklinghausen*. Acta ophthalmologica, 1928, VI, pagg. 403-407.
- HUDELO, OURY, CAILLIAU. *Maladie de Recklinghausen. (Dermofibromatose avec plaques pseudo-atrophiques)*. Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1922, XXIX, pagg. 237-239.
- HUMBERT G., NAVILLE F. *Neurofibromatoses centrales familiales et héréditaire*. Annales de Médecine, 1918, V, pagg. 109-114.
- HÜRTHLE KARL. *Beiträge zur Kenntnis des Fibroma molluscum und der Kongenitalen Elephantiasis: (Tübingen)*. Jena, G. Fischer, 1886, in-8°, pp. 24. (Disserazione di laurea).
- ISRAËL ARMAND LUCIEN. *Contribution à l'étude des localisations gastriques et intestinales de la neurofibromatose*. Lyon méd., 1911, in-8°, pp. 45, n. 100. (Thèse de Lyon).
- IUSPA V. *Sulla diagnosi di natura delle lesioni nervose centrali localizzate nella neurofibromatosi diffusa*. Riforma Medica, 1921, pagg. 415-417.
- JABOULAY. *Neuro-fibromatose; ablation d'une tumeur frontale*. Lyon médical, 1905, CIV, pagg. 98-100.
- JAUSION H., CODVELLE F., SOHIER R. *Un cas de maladie de Recklinghausen à forme pseudoatrophique*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1930, XXXVII, pagg. 353-358.
- JEANSELME E. *Anomalies de l'appareil visuel, de l'intelligence et du squelette associées à la neurofibromatose généralisée*. Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1915, 3^e série, XXXIV, pagg. 1136-1139.
- Id. *Arrêt du développement des os et désordres psychiques en connexion avec la maladie de Recklinghausen*. Ibid., 1904, 3^e série, XXI, pagg. 930-932.
- Id. *Étude histologique sur un cas de maladie de Recklinghausen*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1898, IX, pagg. 366-371.

- Id. *Neuro-fibromatose généralisée associée à des anomalies de l'appareil visuel, de l'intelligence et du squelette*. Communication à la Société Médicale des Hôpitaux, décembre 1915. Riferico in: *Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle*, 1916, n. 1, pag. 30.
- JORDAN. *Pathologische-Anatomische Beiträge zur Elephantiasis congenita*. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemein Pathologie, 1890, Bd. VIII.
- JORGE J. M., BRACHETTO-BRIAN D. *Syndrome de Recklinghausen à forme incomplète (neuromes multiple de la bouche) et troubles psychiques*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1925, XCIII, pag. 1643.
- KAEPPELIN. *Maladie de Recklinghausen, névrome plexiforme de la cuisse, ablation*. Loire Médicale, 1910, XXIX, pagg. 308-310.
- KAMPMANN. *Ein Fall von Sarkom bei Neurofibromatose*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1905, XXXI, pag. 1521.
- KARWOWSKI (VON) A. *Ein Fall von Neurofibromatosis mit starker Beteiligung der Haarbülge*. Monatsschrift für praktische Dermatologie, 1902, XXXV, pp. 409-419.
- KAUFMANN. *Trattato di Anatomia patologica speciale*. Traduzione italiana di SAPPENO. Milano, Francesco Vallardi, Editore, 1913, in-8°.
- KEYSER C. R. *A case of von Recklinghausen's disease*. Transactions of the Clinical Society of London, 1904-05, XXXVIII, pag. 208.
- KIENBÖCK R. *Die Engel-Recklinghausen'sche Knochenkrankheit*. Wiener medizinische Wochenschrift, 1929, LXXIX, pagg. 550.
- KLINGER. *Ueber Recklinghausen'sche Krankheit*. Berliner Klinische Wochenschrift, 1912, XLIX, pag. 1491.
- KLIPPEL. *Un cas de fibro-névromes généralisés*. Encéphale, 1888, VII, pp. 425-430.
- KLIPPEL et MAILLARD C. *Maladie de Recklinghausen avec dystrophies multiples*. Revue neurologique, 1905, XIII, pagg. 1207-1209.
- KOLEPKE E. *Ueber zwei Fälle von multipler Neurofibromatose (Recklinghausen'scher Krankheit) mit Verkrümmungen der Wirbelsäule*. Zeitschrift für orthopädische Chirurgie, 1911, XXIX, pagg. 367-393.
- KOMAYA G. *Ueber Naëvus anaemicus bei der Recklinghausenschen Krankheit*. Japanische Zeitschrift für Dermatologie und Urologie, 1923, XXIII, pagg. 65-67.
- KRIEGE. *Ueber das Verhalten der Nervenfasern in den multiplen fibromen der Haut und in den Neuromen*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin, 1887, Bd. 108.
- KRISCH. *Klonischer Beschäftigungskampf bei linkshändige Töpfer unit Neurofibromatose*. Medizinische Klinik, 1918, XVI, pag. 847.
- KUBOTA. [*Nervo anemico associato al morbo di Recklinghausen*]. Japanese Journal of Dermatology and Urology, 1930, novembre.
- KÜSTER. *Demonstration zwei Fälle von multiplen Geschwulsten*. Berlin klinische Wochenschrift, 1884, pag. 343.
- KYRIELEIS. *Ein Beiträge zu dem multiplen Fibromen der Haut und den multiplen Neuromen*. I. D. Gottlingen, 1885.
- LAHMANN. *Die multiplen Fibrome in ihrer Zueziehung zu den Neurofibromen*. Virchow's Archiv, Bd. 101.
- LAIGNEL-LAVASTINE et FROELICHER F. *Maladie de Recklinghausen avec dermatolyzie*. Communication à la Société de Neurologie, Séance 6 mars 1924. Revue neurologique, 1924, XXXI, p. I, pag. 379.
- LAIGNEL-LAVASTINE, LARGEAU et DAUPTAIN. *Maladie de Recklinghausen complète avec réaction méningée; spina bifida, et descendance mélanodermique*. Communication à la Société Médicale des Hôpitaux, 11 juillet 1924. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1924, 3^e série, vol. 48, pp. 1163-1166.

- LAIGNEL-LAVASTINE et LEROY. *Nouveau cas de neuro-fibromatose avec autopsie*. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1905, 3^e série, XXII, pagg. 122-125.
- LAMBERT L. *Tumeurs royales en gibecière de la région lombo-fessière dans la neuro-fibromatose généralisée*. Revue d'orthopédie, 1911, 3^e série, II, pp. 117-124.
- LAMBERT O., GERARD. *Neuro-fibromatose généralisée: énorme tumeur royale*. Echo médical du nord, 1908, XII, pagg. 30-33.
- LANDOWSKI L. *La neuro-fibromatose généralisée*. Gazette des Hôpitaux, 1896, LXIX, pagg. 946-949.
- LANGER E., GUMPERT M. *Zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit (abortive Fälle und Schleimhautlocalisation)*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1923, CXLIV, pagg. 277-284.
- LAPPONI. *Sarcoma cutaneo idiopatico e Malattia di Recklinghausen*. Clinica Dermosifilopatica di Roma, 1903.
- LARKIN J. H. *A case of multiple fibroma (fibroneuroma) of the nerves of the lower extremities, with diffuse enlargement of the sciatics, complicating sarcoma and metastases in the lungs*. Journal Medical Research, 1903, IX, pagg. 217-222, 1^o pl.
- LAROYENNE et BONYSSSET. *Maladie de Recklinghausen avec tumeur royale intéressant le sciatique*. Lyon médical, 1928, CXXI, pag. 100.
- LAURENTI T. *Contributo alla casistica del morbo di Recklinghausen*. Gazzetta Medica di Roma, 1916, XLII, pagg. 98-103.
- LAY E. *Un caso di forma frusta del morbo di Recklinghausen*. Bulletino della R. Accademia Medica di Roma, 1912, XXXVIII, pagg. 229-238.
- LECLERC F. *Maladie de Recklinghausen et paralysie radiculaire du plexus brachial*. Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1908, VII, pp. 480-486.
- LEDoux E. *Un cas de dermofibromatose pigmentaire généralisée*. Revue médicale de la Franche-Comté, 1905, XIII, pagg. 17-21.
- LEREDDE et BERTHERAND. *Neurofibromatose*. Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1898, IX, pagg. 12-14.
- LERICHE R. *Sur un cas de neuro-fibromatose gastrique et intestinale*. Lyon chirurgical, 1911, VI, pagg. 70-74.
- LESTOCQUOY C. *Contribution à l'étude histopathologique de la neuro-ghiomatose, maladie de Recklinghausen; à propos d'un cas de tumeurs pleuro-pulmonaires*. Annales de Médecine, 1925, XVIII, pagg. 55-71.
- LEVIN. *Von Recklinghausen's disease*. The Journal of Cutaneous Diseases including Syphilis, 1919, XXXVII, pag. 494.
- LEVIN O. L. *Recklinghausen's disease; its relation to the endocrine system*. Archives of Dermatology and Syphilology, 1921, n. s., IV, pagg. 303-321.
- LEVY e DISS. *Un cas de maladie de Recklinghausen*. Réunion Dermatologique de Strasbourg, 1925, pag. 226.
- LÉVY GABRIELLE, LIBERSON M. *Récidives d'une tumeur majeure opérée chez une malade atteinte de neurofibromatose généralisée*. Revue neurologique, 1930, I, pagg. 225-232.
- LÉVY G., OVIZE H. *De la neurofibromatose généralisée (maladie de Recklinghausen)*. Gazette des Hôpitaux, 1899, LXXII, pagg. 1201-1210.
- LHERMITTE J., DUMAS R. *La ganglio-neuromatose disséminée, type anatomique du syndrome de Recklinghausen*. Revue neurologique, 1916, XXIII, p. II, pagg. 579-582.
- LIER W. *Ueber Neurofibromatose*. Zeitschrift für Klinische Medizin, 1914, LXXX, pagg. 261-269.

- LION G., GASNE G. *Maladie de Recklinghausen*. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1904, 3^e série, XXI, pagg. 5-18.
- LITTLEWOOD H., TELLING W. H. M., SCOTT S. G. *A case of multiple neurofibromatosis*. The Lancet, 1905, I, pagg. 921-923.
- LOEWY. *Neurologische Centralblatt*, 1913.
- LORTAT-JACOB. *Tumeur isolée pseudo-sarcomateuse congénitale ayant réalisée histologiquement il y a deux ans les caractères de la maladie de Recklinghausen*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1929, XXXVI, pag. 1046.
- LORTAT JACOB, LEGRAIN et CIVATTE. *Tumeurs isolée pseudo-phlegmoneuse congenitale, réalisant histologiquement les caractères de la maladie de Recklinghausen*. Ibid., 10 dicembre 1927.
- LOUSTE, CAILLIAU et DARQUIER. *Syndrome de Recklinghausen et acromégalie*. Ibid., 1925, XXXII, pagg. 54-58.
- MAAS O. *Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit*. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, 1910, XXVIII, pagg. 167-186, 4 pl.
- MACERA J. M., PEREYRA KAEFFER Y. *Enfermedad de Recklinghausen*. Archivos Argentinos de Pediatría, 1930, I, pagg. 233-236.
- MADLENER M. *Ueber multiple Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit)*. Deutsche Zeitschrift Chirurgie, 1922, CLXXII, pagg. 421-427.
- MAGNI E. *Due casi di neurofibromatosi multipla periferica*. Il Policlinico, Sezione Chirurgica, 1913, XX, pagg. 138-144.
- MALHERBE H. *Neurofibromatose généralisée; lésion des glandes sudoripares*. Journal des maladies cutanées et syphilis, 1901, XIII, pagg. 613-621.
- MALLAM E. *A case illustrating the association of von Recklinghausen's disease with derangement of internal secretion*. British Journal of Dermatology, 1922, XXXIV, pagg. 239-241, 1 pl.
- MALLOW O. B., BURTON C. C. *Neurofibroma (Von Recklinghausen's disease) causing pressure on spinal cord*. United States Veteran's Bureau Medical Bulletin, 1929, V, pagg. 989-991.
- MARAGLIANO EDUARDO. *Neurofibromatosi cutanea e viscerale (sindrome di Recklinghausen)*. Cronaca della Clinica Medica di Genova, 1913, XIX, pagg. 87-94.
- MARCHAND L. *Malattia di Recklinghausen, schwannomi, meningo-blastomi, gliomi ponto-cerebellari, gliomatosi centrale*. Annales d'anatomie pathologique, 7 novembre 1929, t. VI, n. 8.
- MARGAIN L. *Neuro-fibromatose généralisée avec volumineuse tumeur abdominale et ptosis des fesses*. Journal des maladies cutanées et syphilitiques, 1908, XIX, pagg. 31-35, 1 pl.
- MARIANI GIUSEPPE. *Osservazioni anatomo-patologiche sugli endotelioni, sarcomi cutanei a cellule fruste, sui tumori pigmentali di origine nevica e sugli endotelioni baso-cellulari-cistici*. Con la bibliografia del soggetto. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1915, pagg. 134-171.
- MARIE M. P. *Un cas de neuro-fibromatose généralisée*. Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 21 février 1896. Riferito in Semaine médicale, 1896, pag. 85.
- MARIE PIERRE. *Leçons de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu 1894-95*. Paris, Masson et C., édité., 1896, in-8°, pp 242. con 57 figure.
- MARIE P. *Maladies pouvant simuler la neuro-fibromatose*. Journal de Médecine interne, 1905, IX, pag. 12.
- MARIE P., BERNARD A. *Neuro-fibromatose généralisée*. Gazette des Hôpitaux, 1896.

- MARIE P., BERNARD A. *Présentation d'un malade atteint de neurofibromatose généralisée*. Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1896, 3^e série, XIII, pagg. 200-203.
- MARIE P., COUVELAIR A. *Neurofibromatosi generalisée*. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1900, XIII, pagg. 26-40, 3 pl.; Bulletin et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris, 1899, 3^e série, XVI, pag. 921; Annales de Dermatologie, 1905.
- MARX G. *Ein Fall von multipler Neurofibromatose*. Zeitschrift für Augenheilkunde, 1908, XIX, pagg. 528-544.
- MARTIN J. F., MILBAUD et MANTELIN. *Maladie de Recklinghausen*. Lyon Médical, 1923, CXXXII, pag. 294.
- MASSABUAN, GUIBAL et BRÉMOND. *Syndrome de Recklinghausen et Scoliose*. Bulletin de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier, 1924-25, VI, pagg. 298-300.
- MATHIES A. *Vier familiäre Fälle multipler Neuromyosfibrosarkomatose*. Zeitschrift für klinische Medizin, 1913, LXXVII, pagg. 50-66.
- MAUCLAIRE. *Maladie de Recklinghausen avec énorme tumeur royale de la face interne de la cuisse*. Bulletin et mémoires de la Société des chirurgiens de Paris, 1925, LI, pag. 643.
- MEEK E. R. *A case of Neurofibroma (Disease of Recklinghausen)*. The Boston Medical and Surgical Journal, 1905, CLII, pagg. 370-372.
- MEIGE H., FEINDEL. *Sur une gravure ancienne où l'on peut reconnaître la neurofibromatose*. Travaux de neurologie chirurgicale, 1898, III, pagg. 215-218.
- MERK L. *Das Wesen der Recklinghausenschen Neurofibromatose, des Adenoma sebaceum und der tuberosen Sklerose*. Medizinische Klinik, 1920, XVI, pp. 808-812.
- ID. *Ueber die multiple Neurofibromatose (Fibromata mollusca)*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1905, LXIII, pagg. 139-146, 1 pl.
- ID. *Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Botanomnatur der Recklinghausenschen sogenannten Neurofibromatose*. Medizinische Klinik, 1921, XVII, pag. 970.
- MERLE P. *Maladie de Recklinghausen et rétraction de l'aponévrose palmaire*. Revue neurologique, 1909, XVII, pagg. 354-356.
- MILIAN. *Deux cas de maladie de Recklinghausen (forme de dermo-fibromatose pigmentaire)*. Bulletin et Mémoires de la Société Anatomique de Paris, 1901, LXXVI, pag. 555.
- MILLER J. W. *Neuro-fibroma (Recklinghausen's disease)*. Cincinnati Medical Journal, 1921, II, pag. 120.
- MILNER. *Beinverlängerung bei angeborener, sogenannter Neurofibromatose*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1906, XXXII, pag. 977.
- MINERVINI R. *Caso di neurofibromi multipli*. Atti del Congresso Medico Regionale Ligure, Genova, 1900, pag. 129.
- MODRZEJEWSKI. *Multiple angeborene Fibromata mollusca*. Berlin klinische Wochenschrift, 1882, pag. 627.
- MOLTER KARL. *Ueber gleichzeitige cerebrale, medulläre und periphere Neurofibromatosis (Jena)*. Langensalza, Wendt und Klauvell, 1920, in-8°, pp. 24.
- MONAKOW (VON). *Ueber Neurofibrome der hinteren Schädelgrube*. Berlin klinische Wochenschrift, 1900, XXXVII, pagg. 721-724.
- MONSELICE. *Morbo di Recklinghausen. Note su di un caso clinico*. Ospedale Maggiore, 1923, 3^a serie, XI, pagg. 69-78.
- MONTÉGIA G. B. *Istituzioni chirurgiche*. Ediz. IV, riveduta ed accresciuta dall'Autore (vol. I, p. II). Firenze, dalla Stamperia di Guglielmo Piatti, 1825, in-8°, 8 voll., 4^a ediz.

- MONTEL E. L. *Association d'une maladie de Recklinghausen et d'une myopathie progressive chez un même sujet.* Archives de médecine et de pharmacie militaires, 1925, LXXXIII, pagg. 77-84.
- MONTPELLIER J. *Maladie der Recklinghausen et syphilis héréditaire.* Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1925, XXXII, pag. 465.
- MONZARDO P. *Considerazioni cliniche ed anatomo-patologiche a proposito di un caso di morbo di Recklinghausen.* Riforma Medica, 1905, XXI, pagg. 966-968.
- MOREIRA M. VINCENTE. *A doença de Recklinghausen e a função de reprodução.* (A proposito de três casos). A Medicina contemporanea, 1930, XLVIII, pagg. 257-263.
- Id. *A propos d'un cas de neurofibromatose généralisée et de gestation.* Gynécologie et Obstétrique, 1930, XXII, pagg. 229-234.
- MOREIRA DA FONSECA J. *Cinco observações de doença de Recklinghausen.* O. Brazil-Médico, 1918, XXXIII, pag. 29.
- MORESTIN H. *Indications chirurgicales dans la maladie de Recklinghausen.* Bulletin et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris, 1911, XXXVII, pagg. 1-10.
- MORO. *Sul significato della midriasi adrenalinica.* Clinica Chirurgica, 1908, p. 1547.
- MOSBACHER FRITZ WILHELM. *Recklinghausensche Krankheit und pluringlanduläre Störungen.* Archiv für Psychiatrie, 1929, LXXXVIII, pagg. 163-167.
- Id. *Ueber Recklinghausen-Krankheit und deren Verwandte.* München, 1925, in-8°, pp. 20.
- MOSCHCOWITZ A. V. *Recklinghausen's disease.* Annals of Surgery, 1912, LV, pag. 903; 1914, LX, pag. 498, 2 pl.
- MOSSÉ JOSEPH. *Neurofibromatose d'origine tuberculeuse.* Thèse de Lyon, n. 15, 1907, in-8°, pag. 67.
- MOYNIHAN B. G. A. *A case of generalised neurofibromatosis with false neuroma of the vagus nerve.* The Lancet, 1901, I, pag. 28.
- MUTO A. *Contributo allo studio del morbo di Recklinghausen.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1910, XV, n. 2, pagg. 650-670.
- NAEGELI. «*Naevi anaemici*» und *Recklinghausensche Krankheit.* Archiv. für Dermatologie und Syphiligraphie, 1915-16, Bd. CXXI, Orig., fasc. 5, pagg. 742-745.
- NARDI G. M. *Contributo allo studio della neurofibromatosis multipla periferica.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1921, XLII, pagg. 293-295.
- NAUDASCHER G. *Maladie de Recklinghausen et troubles mentaux.* Bulletin de la Société Clinique de médecine mentale, 1921, IX, pagg. 217-221.
- NAVARRO J. C. *Síndrome de Recklinghausen.* El día médico, 1930, II, pag. 933.
- NEGRONI G. *Deformità scheletriche del tronco in un caso di malattia di Recklinghausen.* Archivio di Ortopedia, 1904, XXI, pagg. 310-325.
- NICOLAS et FAVRE. Lyon Médical, 1912.
- NIEUWENHUIJSE P. *Sintomi cerebrali nella malattia di Recklinghausen.* Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde, 1914, pagg. 167-170.
- Id. *Ueber die Beziehungen zwischen der tuberosen Hirusklerose und der Recklinghausenschen Krankheit.* Psychiatrische en neurologische bladen mitgegeven door de nederlandsche vereeniging voor psychiatrie en neurologie, 1914, XVIII, pagg. 174-182.
- NISHIZAKI S. *Skin pigmentation during pregnancy; relation of toxæmia of pregnancy to abnormal pigmentation and influence of pregnancy on Recklinghausen's disease.* Japanese Journal of experimental Medicine, 1928, XI, p. 241-243.
- NTSICH M. *Neurofibromatose des Auges.* Zeitschrift für Augenheilkunde. 1929, LXIX, pagg. 117-143.
- NOBL. *Eine exzessive Form von Neurofibromatosis Recklinghausen.* Wiener klinische Wochenschrift, 1917, XXX, pag. 896.

- NORDMAN et VIANNAY. *Névrome douloureux du crural au cours d'une maladie de Recklinghausen: ablation du névrome*. Loire médicale, 1909, XXVIII, p. 111-114.
- NOVAES. [Caso di Recklinghausen con melanodermia e segni acromegalici]. Gaceta Clínica de S. Paulo, 1914.
- NOWICKI W., ORZECZOWSKI K. [Sclerosi tubercolare e malattia di Recklinghausen nosologicamente unite dal punto di vista dell'anatomia patologica]. Neurologia polska, 1911-12, II, pagg. 548-561, 8 pl.
- OCARANZ F. *Un caso de enfermedad de Recklinghausen*. Gaceta medica de México, 1919-20, 4 série, I, pagg. 276-280.
- ODDO C. *Maladie de Recklinghausen*. Marseille médicale, 1905, XIII, pagg. 339-369.
- ORMOND A. W. *A case of neuro-fibromatosis, with pituitary symptoms*. Guy's Hospital Gazette, 1920, XXXIV, pagg. 210-214.
- Id. *Case of von Recklinghausen's disease*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, London, 1919-20, XIII, Section ophthalmology, pagg. 74-76.
- Id. *Case of Recklinghausen's disease with acromegaly*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, Section Dermatology, 1919-20, XIII, pagg. 124-126.
- ORSEGHOWSKI K., NOWICKI V. *Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa (Neurofibromatosis universalis)*. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Originale, 1912, XI, pagg. 237-307, 6, pl.
- OTTOLIA D. *Considerazioni sopra un caso di morbo di Recklinghausen*. Con la bibliografia del soggetto. La Riforma Medica, 1908, n. 45, pagg. 1243-1247.
- OULMONT et HALLER. *Un cas de neurofibromatose généralisée*. Bulletin et mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris, 1909, 3 série, XXVI, pagg. 707-715.
- PACK G. T. *Unilateral neurofibromatosis of cranial and deep cervical nerves; report of case*. Archives of neurology and psychiatry, 1929, XXI, pagg. 919-923.
- PAEZ J. S. *Sobre un caso de la enfermedad de Recklinghausen ò neurofibromatosis generalizada*. Semana medica, 1907, XIV, pagg. 1445-1460.
- PALMER D. W. *Von Recklinghausen's disease with sarcomatous degeneration*. The Lancet-Clinic (Cincinnati), 1914, CXII, pag. 564.
- PAPA Ugo. *Contributo allo studio della Malattia di Recklinghausen*. Il Policlinico, Sezione chirurgica, 1929, XXXVI, n. 7, pagg. 385-396.
- PARKER H. L. *A case of Recklinghausen's diseases, with involvement of the peripheral nerves, optic nerve, and spinal cord*. The Journal of Nervous and Mental Disease. 1922, LVI, pagg. 441-453.
- PAROUNAGIAU. *Von Recklinghausen's disease improved und arsenic*. The Journal of Cutaneous Disease including Syphilis, 1913, XXXI, pag. 508.
- PARSON P. H. *A case of Recklinghausen's disease*. The Medical Press and Circular, 1906, n. s., LXXXI, pag. 68.
- PASINI A. *Delle alterazioni dei nervi periferici nella Neurofibromatosis (Morbo di Recklinghausen)*. Comunicazione alla XVII Riunione della Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia, Bologna, 5-7 giugno 1920. Riferito in «Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle», 1920, n. 6, pag. 775.
- PELEGRINI O. *Particolari alterazioni ossee in un caso di neurofibromatosis diffusa*. Comunicazione alla Società di Coltura Medica della Spezia e Lunigiana, 31 ottobre 1930. Il Policlinico, Sez. pratica, 1930, XXXVII, n. 50, pag. 1831.
- PELEGRINO PAOLO LOMBARDO. *Contributo alla casistica di Neurofibromi multipli*. Con la bibliografia del soggetto. Milano, Casa Editrice dott. Francesco Vallardi, 1902, in 8°, pp. 18 (Estr. dalla «Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche», 1902, n. 138, XXIII, pagg. 1432-1436).

- PENDE NICOLA. *Endocrinologia, patologia e clinica degli organi a secrezione interna con Appendici di Radioterapia delle glandole endocrine* redatta dal prof. M. BERTOLOTTI, di *tecnica chirurgica delle glandole endocrine* redatta dal professor R. BASTIANELLI. Con prefazione del prof. G. VIOLA. Milano, dott. Fr. Vallardi, 1923-24, 3ª edizione riveduta e ampliata, 2 voll. in 8°, pp. 1173, con tavole e illustrazioni nel testo.
- PENFIELD W. *Encapsulated tumors of nervous system; meningeal fibroblastomata, perineurial fibroblastomata and neurofibromata of von Recklinghausen*. Surgery, Gynecology and Obstetrics with international abstracts of Surgery, 1927, XLV: 178-188.
- PENFIELD W., YOUNG A. W. *Nature of von Recklinghausen's disease and tumors associated with it*. Transactions of the American Neurological Society, 1929, LV, pagg. 319-343. Archives of Neurology and Psychiatry, 1930, XXIII, pagg. 320-344.
- PERDOMO HURTADO B. *Sobre un caso de neurofibromatosis generalizada o enfermedad de Recklinghausen*. Revista de Medicina y cirugía, 1924-25, VIII, pagg. 263-269.
- PERONI P. *Il morbo di Recklinghausen. Neurofibromatosi (Rilievi semeiologici ed anatomici)*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1927, n. 42, pagg. 987-995.
- PERRIN. *Deux cas de neurofibromatose ou maladie de Recklinghausen*. Revue médicale de l'Est, 1907, XXXIV, pagg. 115-118.
- PERTHES G. *Ein fall von Fibroma molluscum, vorwiegend der liken Haut mit Steigerung des Knochenwachsthums*. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1902, Bd. 63, pagg. 103-110.
- PEUSQUENS. *Ein Fall von Neurofibromatosis universalis (Recklinghausensche Krankheit) unter dem klinischen Bilde einer amyotrophischen Lateralsklerose*. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1910, XL, pagg. 56-64.
- PHILIPPSON. *Beiträge zur Lehre von Fibroma molluscum*. Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Allgemeine Pathologie, Bd. 110.
- PIC. Presse Médicale, 1907.
- PIC A., GALTHER P. *Syndrome de Recklinghausen et tuberculose*. Lyon médical, 1908, CXI, pagg. 1148-1151.
- PIC et REBATTU. *Un cas de la maladie de Recklinghausen*. Communication à la Société des Hôpitaux de Lyon. Lyon médical, 1907, CVIII, pagg. 636-643.
- PICK L. *Ueber Neurofibromatose und partiellen Riesenwuchs insbesondere über die sektorenförmige Kombination von wahren partiellen Riesenwuchs des Darmes mit mesenterialer Neurofibromatose*. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 1922-23, LXXI, pagg. 560-582, 1 pl.
- PIS. *A propos d'un cas de neurofibromatose généralisée*. Thèse de Montpellier, 1915-16.
- PINCI S F. *Neuritis optie bei Neurofibromatosis*. Medizinische Klinik, 1913, IV, pagine 1158-1161.
- PIOLLET P. *Neuro-fibromatose généralisée avec énorme tumeur royale, du poids de 5^k 600 et 602, tumeurs satellites beaucoup plus petites*. Gazette des Hôpitaux, 1902, LXXV, pagg. 1345-1350.
- PISKO E. *Recklinghausen's disease*. American Journal of Dermatology and Genito-Urinary Disease, 1912, XVI, pag. 322.
- PISMENNIY N. N. *Due casi di malattia di Recklinghausen in due fratelli*. Meditsinskoye Obozreniye, 1913, pagg. 872-878.
- PITT G. N. *A case of von Recklinghausen's disease (Multiple molluscum fibrosum with pigmentation; large fibroma of the hard palate; elephantiasis mollis of*

- calif of leg.* Transactions of the Clinical Society of London, 1904-05, XXXVIII, pag. 207, 1 pl.
- POISSON. *Neuro-fibromatose généralisée.* Gazette Médicale de Nantes, 1905, 2 série, XXIII, pagg. 176-180.
- POISSON et VIGNARD. *Neurofibromatose généralisée et névrome pleriforme du cuir chevelu; mort à 47 ans causée par la dégénérescence sarcomateuse de quelques-unes de tumeurs.* Ibid., 1898-99. XVII, pagg. 113-115.
- POISSON, LERAT. *Un cas de maladie de Recklinghausen.* Ibid., 1913.
- POLLAK J. *Die atrophie bei multipler Neurofibromatose.* Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1906, LXXVIII, pagg. 91-103.
- PONCET et BERARD. *Deux cas de maladie de Recklinghausen.* Lyon médical, 1907, CIX, pagg. 567-570.
- PONTOIZEAU. *Un cas de Neuro-fibromatose pigmentaire généralisée (maladie de Recklinghausen).* Société de médecine militaire française, Bulletin mensuel. 1923, XVII, pag. 298.
- POPE E. L. *Generalized neurofibromatosis.* The Canadian Medical Association Journal, 1921, XI, pagg. 519-522.
- POTTER P. C., Mc. WHORTER J. E. *Von Recklinghausen's disease, with sarcomatous degeneration of deep fibroma.* Annals of Surgery, 1929, XC, pagg. 397-401.
- PRANGEN W. (VON). *Ein Fall von multiples Neurofibromatose der Haut mit Lappenelephantiasis.* Leipzig, E. Lehmann, 1913, in 8°. pp. 61, 1 pl.
- PREBLE R. B. *Multiple neurofibromata.* Illinois Medical Journal, 1905, VII, page 388-391.
- PREBLE R. B., HERTOEN L. *A case of multiple fibromata of the nerves, with arthritis deformans.* Transactions of the Association of American Physicians, 1900, XV, pagg. 470-490, 10 pl.
- PREISER S. A., DAVENPORT C. B. *Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) and its inheritance; with description of a case.* American Journal of the Medical Sciences, 1918, CLVI, pagg. 507-540.
- PREBRASCHENSKY P. A. *Ein Fall von Neurofibromatose.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1911, XLII, pagg. 95-109, 4 pl.
- Id. *Un cas de neurofibromatose avec autopsie.* Revue Neurologique, 1911, II.
- PROESCHEL G. *Ein Fall von Recklinghausenscher Krankheit mit Rückenmarkssymptomen.* Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1923, LXXXI, pagg. 127-131.
- PROUST et DARBOIS. *Tumeurs multiples à myéloplaxe du type de la maladie de Recklinghausen.* Bulletin et mémoires de la Société de Chirurgie de Paris, 1921, XLVII, pag. 1073.
- PUECH A. *Les manifestations osseuses dans la neurofibromatose.* Con la bibliografia del soggetto. Paris Médical, 1925, vol. LVII, n. 50, pagg. 502-506.
- PUGH W. T. G. *Spinal curvature in Recklinghausen's neurofibromatosis.* Proceedings of the Royal Society of Medicine, Section Orthopaedic, 1924-25, XVIII, pag. 39.
- QUARTI G. *Sul morbo di Recklinghausen.* Tumori, 1926, XII, pagg. 319-353.
- RAYMOND. *Maladie de Recklinghausen avec tumeurs encéphaliques.* Journal de médecine interne, 1902, VI, pagg. 166; 199.
- Id. *Tumeurs cérébrales et neuro-fibromatose.* Revue Internationale de médecine et de chirurgie, 1903, XIV, pagg. 307-309.
- Id. *La neurofibrosarcomatose, variété particulière de sarcomatose primitive du système nerveux.* Semaine médicale, 1903, XVIII, pagg. 277-279.

- RAYMOND et ALGUIER. *La maladie de Recklinghausen et ses variétés nosologiques*. L'Encéphale, 1908, Juillet.
- RAVOGLI A. *Fibroma molluscum, or universal neurofibromatosis*. Journal of Cutaneous Disease including Syphilis, 1911, XXIX, pag. 71-79, 2 tav.
- RECKLINGHAUSEN FRIEDRICH DANIEL. *Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*. Festschrift zur Feier des fünfundsanzwanzigjährigen Bestehens des pathologischen Instituts zu Berlin; Herrn Rudolf Virchow dargebracht. VI, 1 L. Berlin, A. Hirschwald, 1882, in 8°, pp. 138, 5 pl.
- REGNARD M., DIDIER R. *Dystrophies osseuses et dermatolyse au cours d'une maladie de Recklinghausen*. Revue neurologique, 1924, XXXI, p. I, pag. 460.
- REVILLIOD. *De la neurofibromatose généralisée et de ses rapport avec l'insuffisance de capsules surrénales*. Thèse de Genève, 1900.
- RICHARDSON W. C. *A case of neuro-fibromatosis, sarcoma, and death*. The Lancet, 1904, II, pag. 1562.
- RIMANN H. *Ein Beitrag zur Neurofibromatosis congenita*. Beiträge zur Klinik Chirurgie, 1907, LIII, pagg. 800-808.
- RISPAL et LAVAU. *Sur un cas de maladie de Recklinghausen*. Toulouse médicale, 1914, 2^e série, XV, pagg. 173-177.
- Id. *Un cas de maladie de Recklinghausen avec nœud endoœural*. Toulouse médicale, 1913.
- ROCCAVILLA ANDREA. *Morbo di Recklinghausen*. (Contributo di clinica, biologia e ricambio materiale). Il Policlinico, Sezione Medica, 1918, XXV, n. 11, pagg. 321-340.
- RODRIGUEZ J. *A rare case of multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease)*. The Journal Philippine Islands Medical Association, 1922-23, II, page 289-293.
- ROEDERER J. *Maladie de Recklinghausen avec insuffisance polyglandulaire*. Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie (Réunion de Strasbourg), 1922, XXIX, pagg. 69-71.
- Id. *Un cas de maladie de Recklinghausen avec lésions pigmentaires chez la fille de la malade*. Ibid. (Réunion de Strasbourg), 1922, XXIX, pagg. 17-21.
- ROESSNER E. *Ueber die Beziehungen der sogenannten retropharyngealen Fibrome zur Recklinghausenscher Neurofibromatose*. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie und ihre Grenzgebiete, 1930, XIX, pagg. 293-311.
- ROGER H., AYMES G., REBOU-LACHAUX J. *Un cas de maladie de Recklinghausen (neurofibromatose multiple) à localisation périphériques et centrale*. Marseille Médicale, 1921, LVIII, pagg. 865-874.
- ROGERS L. *Macroactylia in child due to neurofibromatosis (elephantiasis neuro-matosa)*. British Journal of Surgery, 1929, XVI, pagg. 684-686.
- ROLLESTON J. D. *A case of Recklinghausen's disease, complicated with a sarcomatous growth involving the brachial plexus*. The Lancet, 1899, II, pagg. 271-273.
- Id. *Hereditary and familial von Recklinghausen's disease*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, Section Studies Disease Children, 1916-17, V, pag. 32.
- ROLLESTON J. D., MACNAUGHTAN S. S. *Familial von Recklinghausen's disease*. Review of Neurology and Psychiatry, 1912, V, pagg. 1-10, 2 pl.
- ROUBINOWITCH J., REGNAULT DE LA SOLBIERE. *Deux cas de neurofibromatose familiale dont un avec pseudo-cheiromegalie unilatérale*. Revue neurologique, 1914, XXII, pag. 110.
- ROUX J. *Neuro-fibromatose périphériques et centrale*. Revue neurologique, 1907, XV, pagg. 313-317.

- RUBESCH R. *Umfängliches Fibrom des Nervus vagus dexter bei Fibromatosis nervorum*. Prager medizinische Wochenschrift, 1903, XXVIII, pagg. 501-503.
- RUGH J. T. *Elephantiasis neuro-fibromatosis of the foot, with general neurofibromatosis*. American Journal Orthopaedic Surgery, 1912-13, X, pagg. 606-610.
- RUSSUM B. C., BARRY M. W. *Paraganglioma in suprarenal medulla with neurofibromatosis*. Nebraska State Medical Journal, 1930, XV, pagg. 243-244.
- RUTTIN E. *Ohrbefund bei Recklinghausenscher Krankheit*. Monatschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie, 1922, LVI, pag. 388.
- SAALFELD E. *Ein Beitrag zur Radiumnebenwirkung*. Dermatologische Zeitschrift, 1928, LIII, pagg. 533-534.
- SAALMANN. *Ueber Fall von Merbus Recklinghausen mit Hypernephrom*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie, 1913, CCXI, pagine 424-429.
- SABRAZÉS J., DOBOUTRG E. *Neuro-fibromatose aiguë tegumentaire, étude clinique et anatomo-pathologique*. Gazette hebdomadaire des sciences médicale de Bordeaux, 1911, XXXII, pagg. 591-598.
- SACHS ERNEST. *Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) affecting posterior root of cervical nerve with pressure on spinal cord*. Journal of Missouri State Medical Association, 1929, XXVI, pagg. 180-182.
- SAINTON. *La neuro-fibromatose*. Progrès Médical, 1921, 3 série, XXXVI, pag. 533.
- SALOMON. *Neurofibromatose der Haut*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1912, XXXVIII, pag. 580.
- SAMAJA NINO. *Il morbo di Recklinghausen*. Milano, Società Editrice Libreria, 1919, iii-8°.
- SCHIFF. P. *Neuro-fibromatose héréditaire et familiale avec virilisme*. Bulletin et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1925, 3^e série, XLIV, pagine 1100-1105.
- SCHILLING C., PERGER H. *Neurofibrom der Lunge bei Recklinghausenscher Erkrankung*. Röntgenpraxis, 1929, I, pagg. 802-806.
- SCHLESINGER H. *Multiple Neurofibrome der peripheren Nerven und der Nervenwurzeln mit Beinphänomen und atypischem Trousseau'schen Phänomen*. Wiener medizinische Wochenschrift, 1911, LXI, pagg. 1569.
- SCHNEIDERMAN H. *Recklinghausen's disease*. Archives of Dermatology and Syphilology, 1925, n. s. XII, pagg. 483-491.
- SCHOLL O. K. *Ueber abortive Formen der Recklinghausen'schen Krankheit*, Strassburg, Strassburg, 1915, in 8°.
- SCHOONHEID P. H. *Beitrag, zur Kasuistik und Kenntnis der multiplen Neurofibrome der Haut*. Dermatologische Zeitschrift, 1914, XXI, pagg. 610-624, 2 pl.
- Id. *Een geval van multiple neurofibromatosis der huid*. Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde, 1913, II, pagg. 1639-1649.
- SCHUSTER. *Ueber multiple Neurofibromatosis*. Münchener medizinische Wochenschrift, 1928, LXV, pag. 916.
- SEIMI M. *Angio-fibro-mioma doloroso o forma spuria di morbo di Recklinghausen*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1931, 2^o semestre, pag. 871.
- SEIRÉ R. *Contribution à l'étude des localisations viscérales de la maladie de Recklinghausen (Tumeurs pleuro-pulmonaires)*. Paris, 1923, in 8°.
- SHOULDRICE E. *Multiple fibromata; a case wit one fibroma enlarging into the stomach*. Canadian Medical Association Journal, 1925, XV, pagg. 66-69.
- SICOLI A. *Malattia di Recklinghausen e sifilide*. Rinascenta Medica, 1930, VII, pagina 142-144.

- SIMMONDS *Ueber Fibroneurome des Ganglion intervertebrale*. Münchener medizinische Wochenschrift, 1904, LI, pag. 413.
- SIMON. P. *Un cas de maladie de Recklinghausen (neuro-fibromatose généralisée)*. Revue médicale de l'Est, 1904, XXXIV, pagg. 317-323, 1 pl.
- SIMON P., SPILLMANN L. *Recherches expérimentales à propos d'un cas de neurofibromatose*. Ibid., 1904, n. 24.
- Id. Id. *Note à propos d'un cas de neuro-fibromatose*. Ibid., 1904, XXXVI, pag. 771.
- SIMON R. *Un cas de maladie de Recklinghausen atypique*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1922, XXIX (Réunion de Strasbourg), pagg. 66-69, 1 tav.
- SISTO F. *Acromegalia e neurofibromatosi di Recklinghausen*. Minerva medica, 1928, IX, p. I, pag. 97; 1929, X, p. I, pag. 128.
- SNAPPER I. *Ueber den Unterschied zwischen Recklinghausenscher und Pagelscher Krankheit*. Medizinische Klinik, 1930, XXVI, pagg. 1438-1439.
- SNEGRIEFF K. V. [*Neurofibroma della pelle, delle palpebre e del capo*]. Meditsinskoye Obozrieniye, 1900, LIV, pagg. 808-818; traduzione francese in: Archives d'Ophthalmologie, 1900, XX, pagg. 375-390.
- SOEDAN. *Ueber die Beziehungen der Pigmentmaler zur Neurofibromatose*. Archiv für klinische Chirurgie, 1899, LIX, pagg. 261-296, 4 pl.
- SORGO J. *Zur Histologie und Klinik der Neurofibrome, nebst Bemerkungen über das Verhalten der Patellar-reflexe bei Querschnittsläsionen des Rückenmarkes im untern Brustmarke*. Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie, 1902, CLXX, pagg. 399-429, 1 pl.
- SOUQUES, ALAJOUANINE et LERMOYER J. *Examen anatomique d'un cas de neurofibromatose localisée à la région intercostale*. Annales de Médecine, 1922, XI, pagg. 416-421.
- Id., Id. *Neuro-fibromatose localisée déposée en ceinture thoracique*. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1921, 3^e série, XLV, pagg. 1729-1733.
- SPILLMANN. *Neurofibromatose et tumeur cérébrale*. Comptes-rendus de la Société de Médecine de Nancy, 1899-1900, pagg. LIX-LXI.
- SPILLMANN L., BLUM. *À propos de trois cas de neurofibromatose*. Revue Médicale de l'Est., 1904, XXXVI, pagg. 767-770.
- SPILLMANN P., ÉTIENNE G. *Six cas de Neurofibromatose (neurofibromatose medullaire et périphérique)*. Gazette hebdomadaire de Médecine, 1898, n. s., III, pp. 673-675.
- SPITTEL R. L., FERNANDO S. E. *Case of elephantiasis neuromatosa*. The Journal of the Ceylon Branch of the British medical Association, 1929, I, pagg. 596-597.
- SPITZMÜLLER W. *Ein seltener Fall von Fibroneurom*. Aerztliche Referate Zeitung, 1903, V, pag. 215.
- SZAGO JOHANNA. *Kasuistische Beiträge zur Klinik und anthropometrische Messungen als Beitrag zum Habitus beim Morbus Recklinghausen*. Jena, 1926, in-8^o.
- SCUTELEFF G. O. [*Patogenesi della malattia di Recklinghausen*]. Venerologia i dermatologia, 1928, V, pagg. 1511-1527.
- SPAEHLER H. A. *Ueber ein Fall von multipler Neurofibromatose (von Recklinghausenscher Krankheit) mit angeborenen Veränderungen des Knochensystems und Elephantiasis der linken oberen Extremität*. Erlangen, 1912, in-8^o.
- STAINKE E. *Ueber Knochenveränderungen bei Neurofibromatose*. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1922, CLXVIII, pagg. 6-18.
- STETTER O. *Ueber Beteiligung des inneren Ohres und des Hörnerven bei multipler Neurofibromatosis Recklinghausen, mit besonderer Berücksichtigung der sekun-*

- dür absteigenden Degeneration des Hörnerven. Zeitschrift für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde, 1922-23, IV, pagg. 124-142.
- STOCKLER R. C. *Ueber die Beziehungen zwischen Neurofibromatose und congenitalen Elephantiasis (Jena)*. Langensalza, 1916, in-8°.
- STRUBE. *Ueber eine combination allgemeiner Neurofibromatose mit Gliom des Rückenmarks*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie, Bd. 151.
- STRUWE F., STEUER E. J. *Eine Recklinghausen-Familie Klinische und anatomische Untersuchungen*. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1930, CXXV, pagg. 748-790.
- SZONDI L., KENEDY D., MISKOLCZY D. *Die Beziehungen des Morbus Recklinghausen zum endokrinen System, Beiträge zur Klinik und Histologie der Neurofibromatose*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1924-25, CXLVIII, pagg. 519-539.
- TADDEI. In « Giubileo Scientifico del Prof. A. Roth ». Cagliari, Società Tipografica Sarda, Ravenna, 1913, in-8°.
- TAUBER R. *Kombination eines Morbus Recklinghausen mit multiplen äusseren Dünndermmyomen*. Wiener klinische Wochenschrift, 1923, XXXVI, pag. 780.
- TAVANI. *Fibromatosi cutanea generalizzata o malattia di Recklinghausen*. Bullettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1897 (ma 1898), XVIII, pagg. 316-318.
- TECCE SOCCORSO. *Contributo clinico ed anatomo-patologico alla sindrome di Recklinghausen*. Folia Medica, 1930, n. 22, pagg. 1557-1573.
- TERRIEN F. *Maladie de Recklinghausen et nevromes plexiformes des paupières*. Progrès médical, 1927, XLII, pagg. 1977-1987.
- TERRIEN F., MAWAS J. et VEIL P. *Des formes frustes de la maladie de Recklinghausen: la neurogliomatose palpébro-orbitaire*. Archives d'ophtalmologie, 1927, XLIV, pagg. 691-703.
- TERRIEN F., VEIL P., BRAUN S. *Un quatrième cas de maladie de Recklinghausen à manifestation palpébrale*. Bulletin de la Société d'ophtalmologie de Paris, 1928, pagg. 125-127.
- THIBERGE G. *Cas de neurofibromatose (Maladie de Recklinghausen)*. Revue neurologique, 1906.
- Id. *Note sur un cas de maladie de Recklinghausen sans fibromes cutanées ni fibromes nerveux*. Bulletin et Mémoire de la Société Médical des Hôpitaux de Paris, 1898, 3^e série, XV, pagg. 143-149.
- THOMAS H. M. *A case of neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with paralysis and muscular atrophy of arms and legs*. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1903, XIV, pagg. 204-207, 1 pl.
- THOMSON ALEXIS. *On neuroma and neurofibromatosis*. Edinburgh, 1900.
- Id. *On neuro-fibromatosis and tumours relating to nerves*. British Medical Journal, 1896, II, pag. 1024.
- THORALEY. New York Academy of Medicine, XII, 1922.
- TEXIER. *Tumeur ombilicale pédiculée dans une maladie de Recklinghausen*. Lyon médical, 1909, CXII, pag. 1274.
- TROMBETTA S. *Fibroma mollusco*. Riforma medica, 1910, pag. 147.
- TOURNIER E. *Considérations sur un cas de syndrome de Recklinghausen*. Archives médicales de Toulouse, 1910, XVII, pagg. 495-502.
- Id. *Note sur un cas de maladie de Recklinghausen*. Ibid., 1911, XVIII, pagg. 309-312.
- TUCKER B. R. *Von Recklinghausen's disease, with special consideration of the endocrine connection*. Archives of Neurology and Psychiatry, 1924, XI, pagg. 308-320.

- UNSA P. G. *Ueber mucinartige Bestandtheile der Neurofibrome und des Centralnervensystems*. Monatsschrift für praktische Dermatologie, 1894, XVIII, pp. 57-68.
- URBACH E., WIEDMANN A. *Morbus Pringle und Morbus Recklinghausen. Ihre Beziehungen zueinander*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1929, CLVIII, pagg. 334-343.
- VALENTOVA, *Molluscum contagiosum (Morbus Recklinghausen) mit Sympathicusbestrahlung in Kombination mit Diatermokoagulation behandelt*. Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrift, 1930, XXXV, n. 3-4, pag. 226.
- VANCEA P. *Nérome plexiforme orbito-palpébral associée à une forme fruste de la maladie de Recklinghausen*. Archives d'ophtalmologie, 1927, XLIV, 302-314.
- VANDER DER VALK J. W. [*Cutis verlicus girata come sintomo della sindrome di Recklinghausen*]. Psychiatrische en neurologische bladen uitgegeven door der nederlandsche vereeniging voor psychiatrie en neurologie, 1925, XXIX, pagg. 321-331, 3 pl.
- VAN SCHEVENSTEEEN A. *Les complications oculaires dans la neurofibromatose généralisée*. Annales d'oculistique, 1918, CLV, pagg. 328-335.
- VEDEL et PUECH. *Deux cas de neurofibromatose avec dystrophies osseuses considérables*. Bulletin de la Société de Sciences médicales et biologiques de Montpellier, 1924-25, VI, pagg. 244-250.
- VEIL PROSPER. *Un nouveau cas de forme fruste de maladie de Recklinghausen à manifestation palpébro-orbitaire*. Bulletin de la Société d'ophtalmologie de Paris, 1927, pagg. 344-346; La clinique ophtalmologique, 1928, XXXII, pagg. 9-11.
- VELKANOFF A. N. [*Sintomi della malattia di Recklinghausen (neurofibromatosi)*]. Odessky Meditsinsky Journal, 1928, III, pagg. 203-206.
- VEROGAY J. *Zur Kenntnis der Neurofibrome*. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemein Pathologie, 1910, Bd. 48, pagg. 1-69, 2 pl.
- VERSÉ M. *Familiäre Neurofibromatose mit Posttraumatischer Sarkomatose*. Medizinische Klinik, 1922, XVIII, pagg. 1400-1402.
- VESTBERG A. [*Ricerche anatomo-patologiche in un caso di neuroma plessiforme con neurofibroma multiplo*]. Hygiea (di Stoccolma), 1893, LV, pagg. 298-308.
- VIGNE P., BOUYALA et VILLARET. *Deux case de maladie de Recklinghausen*. Marseille médicale, 1924, LXI, pag. 170.
- VIGNOLO-LUTATI. *Sopra due casi di malattia di Recklinghausen*. Comunicazione alla XI Riunione della Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia, Roma, 20-23 dicembre 1909. Riferito in: Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle, 1910, pagg. 352-354.
- VIGNOLO-LUTATI C. *Sindrome addisoniana in una forma incompleta di malattia di Recklinghausen*. Riforma Medica, 1916, XXXII, n. 39, pagg. 1061-1064.
- VIZIOLA F. *Morbo di Recklinghausen, acromegalia frusta ed enorme tumore della regione occipitale*. Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1930, XXXV, pp. 96-100.
- Id. *Morbo di Recklinghausen; trasformazione sarcomatosa; acromegalia frusta associata*. Rivista di Neurologia, 1930, n. 3, pagg. 21-37.
- WEBER F. P. *Cutaneous pigmentation as an incomplete form of Recklinghausen's disease, with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinghausen's disease*. British Journal of Dermatology and Syphilis, 1909, XXI, pagg. 49-53, 1 pl.
- Id. *Periosteal neurofibromatosis; with short consideration of whole subject of neurofibromatosis*. Quarterly Journal of Medicine, 1930, XXXIII, pagg. 161-165.
- WECHSELMANN W. *Ueber osteomalacische Veränderungen bei Neurofibromatose*. Dermatologische Studien, 1910, XX, pagg. 133-145.

- WEISS R. S. *Curvature of the spine in von Recklinghausen's disease*. Archives of Dermatology and Syphilis, 1921, n. s., III, pag. 150.
- Id. *Von Recklinghausen's disease in the Negro*. Ibid., 1921, n. s., III, pagg. 144-150.
- WESTPHAL. *Neurofibromatosis universalis (Recklinghausensche Krankheit)*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, XLIII, pag. 921.
- WESTPHALEN. *Multiple Fibrome der Haut und Ganglien mit Uebergang in Sarcom. mit Metastasenbildung*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie, Bd. 110, 1887.
- Id. *Multiple Fibrome der Haut, der Nerven und Ganglien mit Uebergang in Sarcom*. Ibid., Bd. 114.
- WHITFIELD A. *A case of cutaneous neurofibromatosis in which newly formed nerve fibre were found in the tumours*. The Lancet (Londra), 1903, II, pag. 1203.
- WINESTINE FREDERICA. *The relation of von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromatosis) to giant growth and blastomatosis*. Journal of Cancer Research, 1923-24, VIII, pagg. 409-422.
- WISE F. *Von Recklinghausen's disease*. The Journal of Cutaneous Disease including Syphilis, 1919, XXXVII, pag. 473.
- WITHEUSE. *Annales de Dermatologie*, 1900.
- WITTEMANN J. *Ueber Recklinghausensche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes*. Heidelberg, 1910, in-8°.
- WOLF A. S. *Neurofibromatosis cutis or Recklinghausen's disease*. Weekly Bulletin St. Louis Medical Society, 1912, VI, pagg. 205-268.
- WOLFF W. *Ein Fall von Neurofibromatose. Wachstum und Neuauftreten von Tumoren in der Gravidität*. Beiträge zur Geburtshilfe und Gynaekologie, 1901, V, pagg. 137-144, 1 tab.
- WOLFSOHN G., MARCUSE E. *Neurofibromatose und Akromegalie*. Veröffentlichungen der Hufeland. Gesellschaft, 1912 (ma 1913), parte II, pagg. 42-50.
- WYNN F. B. *Plexiform neuro-fibroma*. Journal American Medical Association, 1906, XLVI, pagg. 500-503.
- YOUNG W. J. *Neurofibroma treated with radium*. Kentucky Medical Journal, 1924, XXII, pag. 596.
- ZERENIN V. [*Fibro-neuroma plessiforme*]. Lietopis Khirurgicheskavo. Obshtshestva v Moskve, 1896, XV, pagg. 44-46.
- ZUCCARI G. *Segni degenerativi e disturbi psichici nel morbo di Recklinghausen*. Note e riviste di Psichiatria, 1912, 3ª serie, V, pagg. 537-550.
- ZUSCH O. *Ein Beitrag zur Lehre von den Multiplen Fibromen und ihrer Beziehung zu den Neurofibromen*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Allgemeine Pathologie, 1900, CLX, pagg. 407-426.

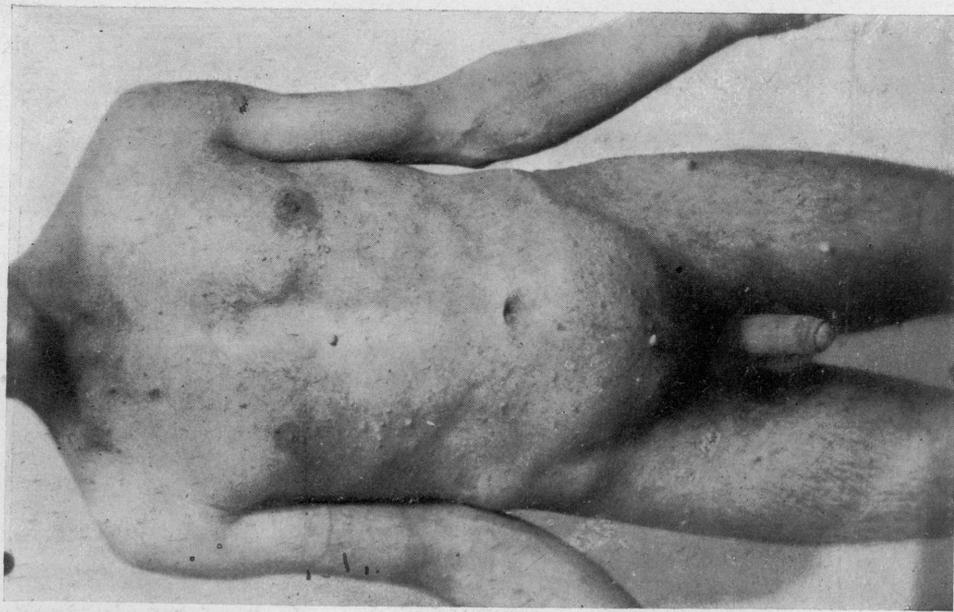


FIG. 1.



FIG. 2.

Regione anteriore del tronco.



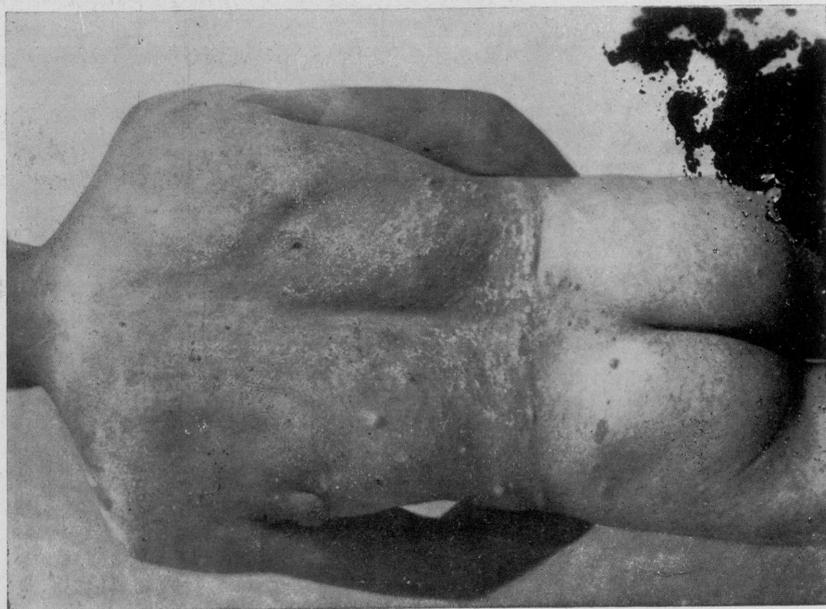


FIG. 3.

Regione posteriore del tronco.



FIG. 4.

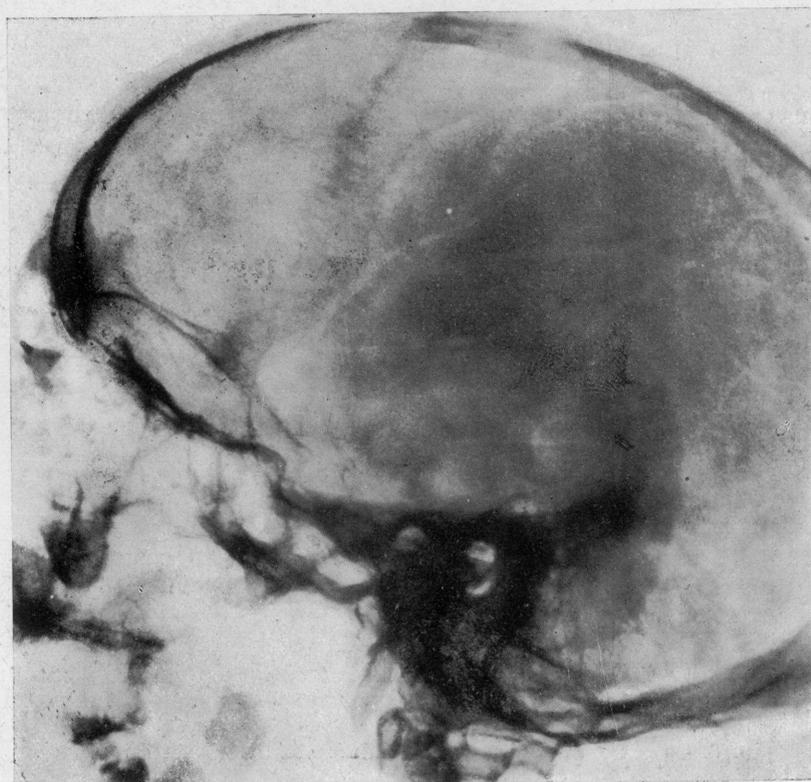


FIG. 5. — Radiografia del cranio.

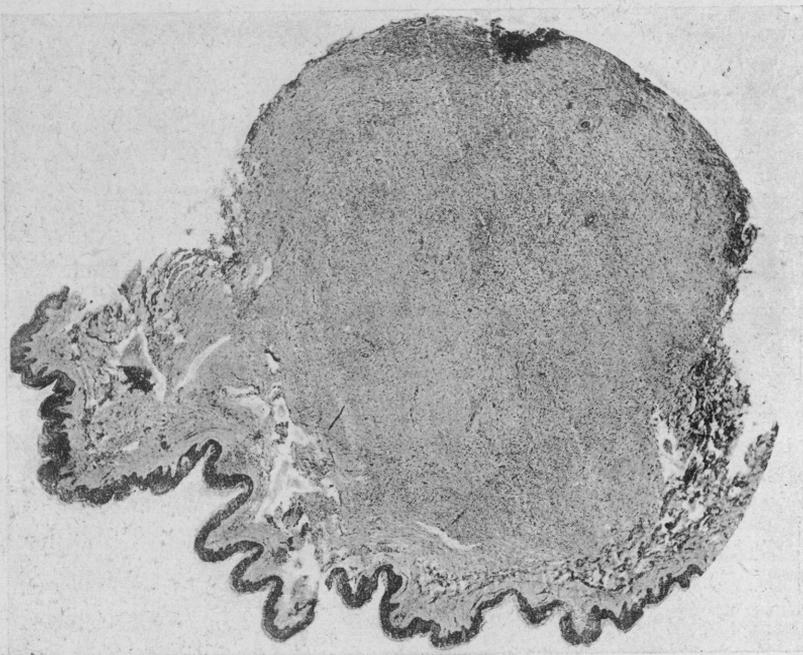


FIG. 6. — Pezzo istologico di un nodulo escisso. (Vista d'insieme).

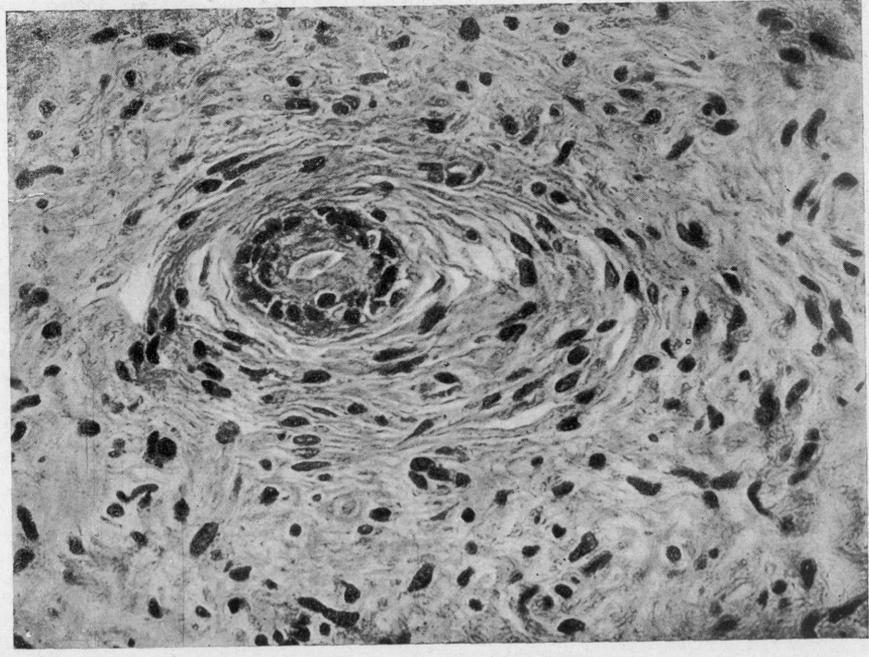


FIG. 7.

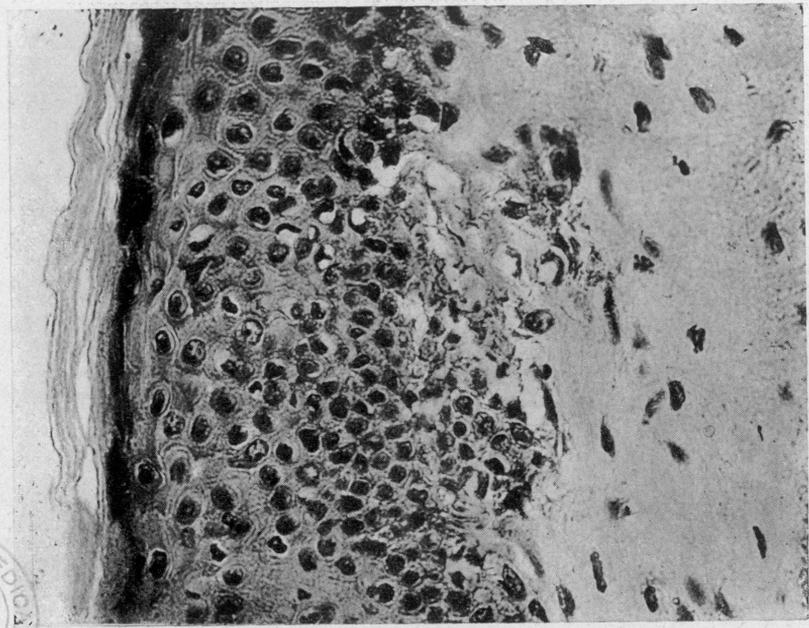


FIG. 8.

Preparati istologici. Dettagli.

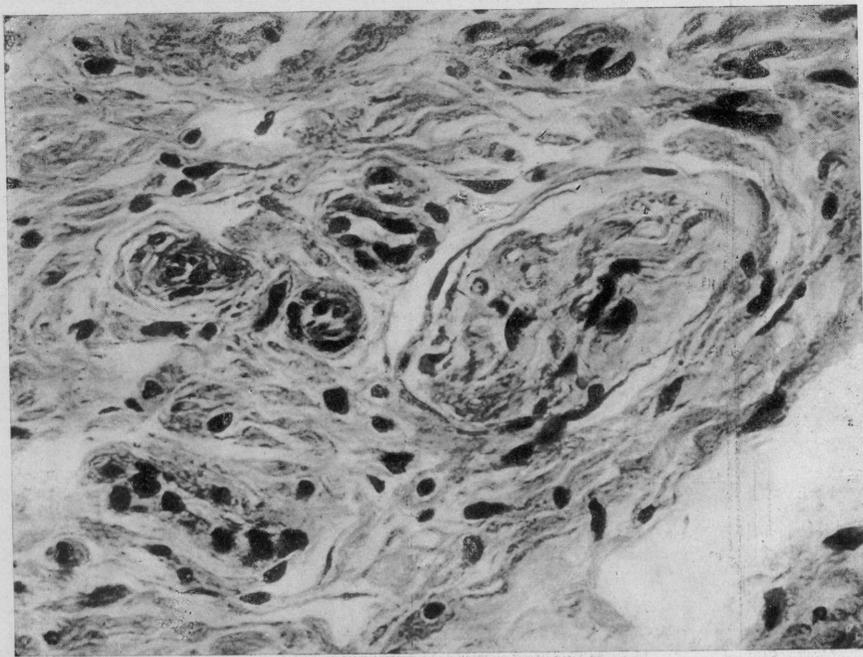
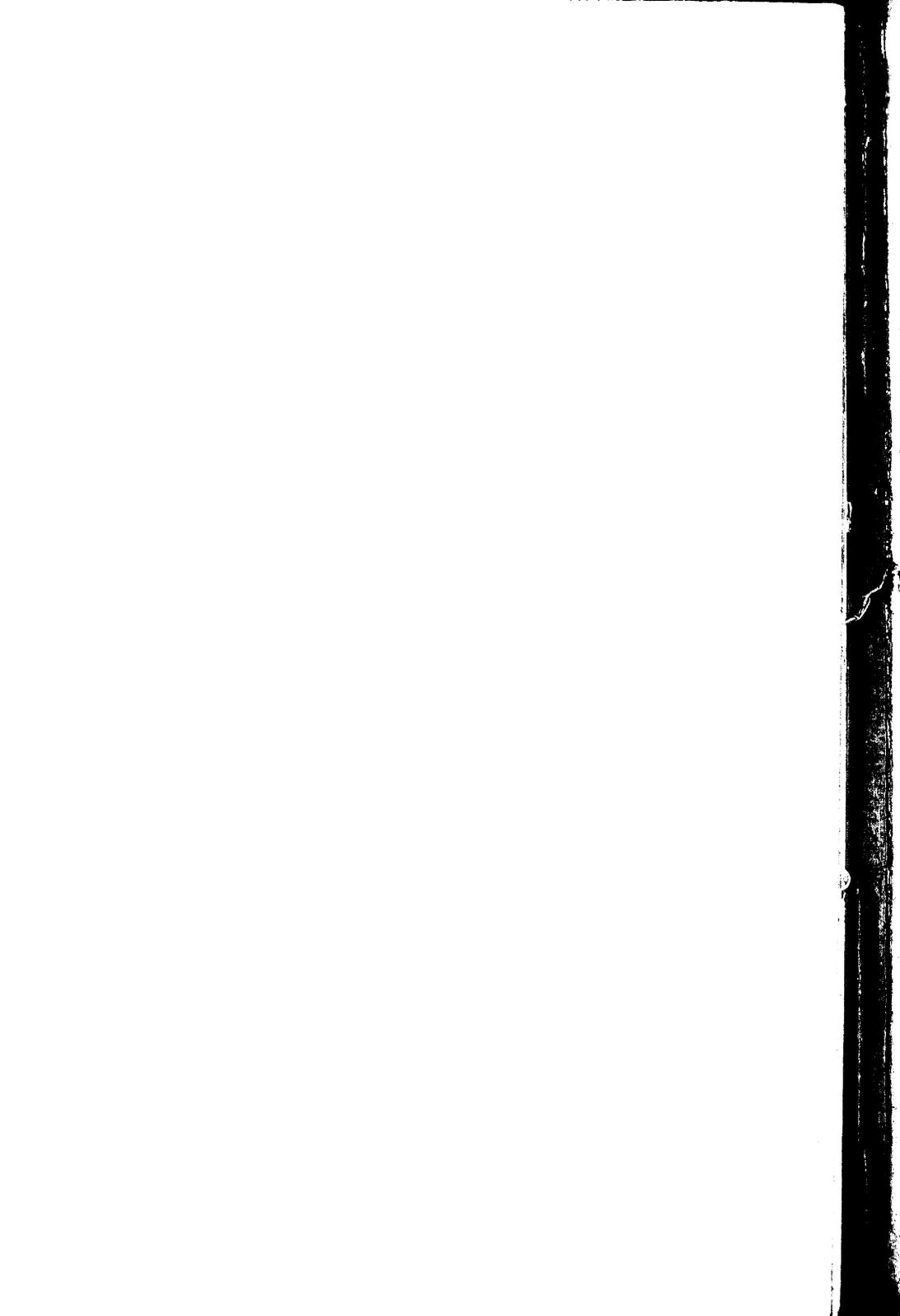


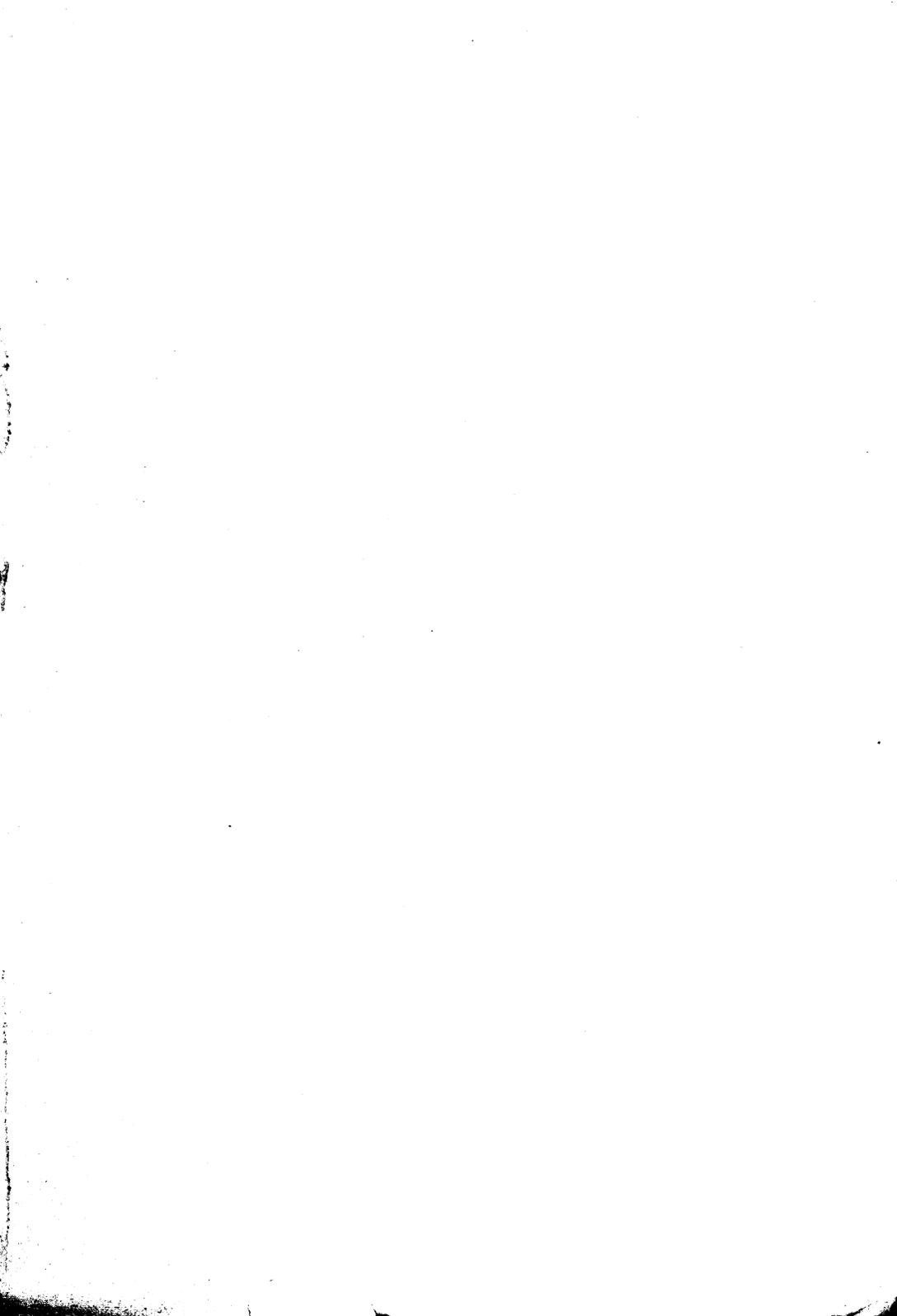
FIG. 10.

Preparati istologici. Dettagli.

FIG. 9.







PREZZO L. 12