



RATTO

ANNO V - N. 2

PUBBLICAZIONE MENSILE
SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE

FEBBRAIO 1939-XVII

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADOVA

ON. PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI e E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE

E. BERNABEO

ANNO QUINTO

1939

*M. B
OK
19*



**Il neuroma plessiforme
ed i suoi rapporti con la neurofibromatosi
o morbo di Recklinghausen.**

Dott. ALDO BERGAMINI

AIUTO VOLONTARIO

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

La Clin.



Il neuroma plessiforme ed i suoi rapporti con la neurofibromatosi o morbo di Recklinghausen.

Dott. ALDO BERGAMINI

AIUTO VOLONTARIO



La possibile esistenza di tumori primitivi lungo il decorso di tronchi del sistema nervoso della vita di relazione e del sistema nervoso vegetativo è conosciuta da lungo tempo, ma nonostante gli interessanti contributi che numerosi AA. hanno portato, specialmente in questi ultimi anni, le nostre conoscenze isto-patologiche sull'argomento sono ancora poco avanzate.

In questo lavoro mi occuperò della illustrazione di un caso clinico che ho seguito per oltre due anni e che ho ripetutamente studiato anche dal punto di vista istopatologico, sperando di poter portare un contributo utile alla conoscenza di quel singolare tipo di alterazione morbosa che fu dal VERNEUIL chiamata neuroma plessiforme e dello stretto legame che vi è tra essa e la neurofibromatosi descritta dal RECKLINGHAUSEN nel 1882.

Prima di entrare nella parte essenziale dell'argomento credo sia utile richiamare, sia pure sommariamente, alcuni dati sulla struttura dei nervi cerebro-spinali.

I nervi che emergono dall'encefalo e dal midollo spinale sono costituiti da fibre nervose che si raggruppano in fascetti tenuti riuniti da un tessuto connettivo di sostegno e di rivestimento, connettivo in cui decorrono i vasi (*vasa nervorum*).

Le singole fibre nervose sono costituite dal cilindrase, prolungamento della cellula nervosa situata nella sostanza grigia

del midollo o nei nuclei encefalici (fibre di moto) o nei gangli cerebrospinali (fibre di senso) e dalle sue guaine avvolgenti; guaina mielinica e guaine di Schwann. Sappiamo però che tali guaine in certi casi mancano, così ad esempio le fibre del simpatico mancano di mielina ed il nervo ottico di guaina di Schwann (e ciò per la particolare genesi embriologica dell'ottico e della retina che sono di origine diencefalica).

Il connettivo che entra nella costituzione del nervo si comporta in modo particolare formando a tutto il tronco nervoso un rivestimento periferico (epinevrio) dal quale parte il connettivo interfascicolare che si addensa attorno ai fascetti di fibre formando il perinevrio. Dal perinevrio partono sepimenti che si approfondano tra piccoli gruppetti di fibre formando l'endonevrio. Questi dati sommari si rilevano chiaramente dalla figura n. 1 riportata dal CHIURGI.

È noto come l'etiologia dei blastomi sia ancora avvolta nella più profonda oscurità nonostante che recenti ricerche sperimentali, alle quali anche illustri patologi italiani (PENTIMALLI, RONDONI, POLETTINI, ecc.) hanno portato interessanti contributi, permettano di sperare nella risoluzione di tale immenso problema, ma non potendosi, per ora, fare una classificazione delle forme blastomatose su basi etiologiche il cri-

terio prevalentemente seguito dai vari AA. è quello istologico che necessariamente si collega con quello istogenetico.

Nel caso che ci interessa e cioè nei tronchi nervosi cerebrospinali abbiamo una componente mesenchimale (tessuto connettivo di sostegno) ed una componente ectodermica (fibre nervose).

Tutta la fibra nervosa (cilindrasse e guaine avvolgenti) è di origine ectodermica poichè, secondo le più recenti vedute, dalla placca midollare dell'ectoderma (che poi si trasformerà in tubo neurale e che darà origine anche ai gangli cerebrospinali mediante frammentazione della cresta gangliare) originano le cellule nervose e le cellule nevrogliche alle quali sarebbero omologhe le cellule di Schwann (glia periferica).

La genesi ectodermica della cellula di Schwann è ormai accertata (CHIARUGI, HARRISON) specie in seguito alle ricerche di LEVI e di MOSSA (CHIODI).

Altro dato, riguardante l'istogenesi delle fibre nervose, di notevole importanza per la comprensione dei blastomi dei nervi è quello dell'origine unicellulare o pluricellulare del cilindrasse.

Secondo i sostenitori dell'origine unicellulare del cilindrasse, la cellula nervosa non ne è solamente il centro trofico ma anche il centro genetico mentre secondo i sostenitori dell'altra teoria, la cellula nervosa e l'organo terminale sarebbero uniti da una catena cellulare (cellule neuroformative) dalla quale si svilupperebbero i diversi segmenti della fibra nervosa che poi si uniscono formando un tutto continuo.

Attualmente la maggioranza degli AA. ammette che la cellula nervosa sia anche il centro genetico del cilindrasse (teoria unicellulare).

È evidente che tale modo di vedere ha notevole interesse poichè concorda anche con il fatto che nei blastomi (neurinomi) dovuti a proliferazione delle cellule di Schwann, che corrisponderebbero alle cellule neuroformative, non si trova un aumento di numero di cilindrassi.

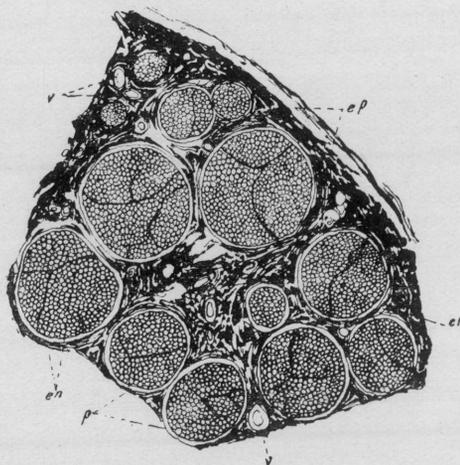
Non è mia intenzione rifare qui la storia dei successivi orientamenti, che a tappe graduali portarono alle più recenti classificazioni dei tumori dei nervi perchè tali dati sono stati sufficientemente trattati negli interessanti lavori di PESCATORI, di MASSENTI e di CHIODI; mi basta ricordare sommariamente che i nomi di VIRCHOW,

di VEROYAY hanno segnato due tappe importantissime.

Il VIRCHOW infatti fu il primo ad accennare ad una suddivisione di questi tumori, allora chiamati genericamente nevromi; egli infatti li suddivise in falsi (di origine non nervosa), in veri (di origine nervosa) ed in misti.

Il VEROYAY ribadì l'idea, già da altri espressa (BARD, TRIPIER, ecc.) che molti neuromi abbiano origine dalla cellula di Schwann e dette il nome, a tale particolare gruppo, di neurinomi. Tali tumori vennero in seguito chiamati anche gliomi periferici (LEHRMITTE e LERROUX) lemnomi (ANTONI) schwannomi (MASSON).

Vari AA. hanno in seguito portato utili contributi (PENFIELD, EWING, GESCHICKTER, RIO HORTEGA, ecc.), ma l'accordo è



ep, epinevrio; *ci*, connettivo interfascicolare; *p*, perinevrio; *en*, lamelle endonevriali; *v*, vasi sanguigni.

lungi dall'essere completo. Seguendo la suddivisione di VIRCOW dobbiamo distinguere nelle proliferazioni tumorali a carico dei nervi: 1° neoplasie sviluppatasi a carico del tessuto di sostegno del nervo (fibromi, mixomi, sarcomi, ecc); 2° neoplasie originatesi a carico della componente nervosa (neuromi fibrillari, mielinici ed amielinici, neuromi cellulari, neurinomi).

Tra i tumori del secondo gruppo il neurinoma è ormai ammesso da tutti come entità istologica ed istogenetica. Tale tumore non è eccessivamente raro (FRANCINI, PESCATORI, FITTIPALDI, DI NATALE, MASSENTI, DENECKE, REBECK, REPETTO, CALZOLARI, CERULLI, CHIUDI, VACCARI), ed è stato ritrovato in varie sedi: tubo digerente e con particolare frequenza nello stomaco (RONZINI, BENDANDI, VAN GELDEREN), nel mediastino (CALZOLARI), nella prostata (NIOI), ecc. Generalmente il neurinoma ha decorso benigno, ma sono stati descritti casi istologicamente e clinicamente maligni (FITTIPALDI, PAZZAGLI, CHIUDI, NIOI).

Il neurinoma presenta caratteristiche istologiche che a volte rendono semplice la diagnosi. Secondo la suddivisione di ANTONI, generalmente ammessa, i neurinomi si possono distinguere in due gruppi: un gruppo A) formato da fibrille regolarmente allineate, parallele, a volte con atteggiamenti a ventaglio od a vortice e con nuclei allungati disposti regolarmente (posizione di parata dei nuclei), a volte formanti palizzate ed un gruppo B) caratterizzato da un aspetto reticolare, mixomatoso, polimorfismo nucleare, notevole vascolarizzazione e zone in preda a ialinosi e metamorfosi grassa.

Secondo ANTONI il secondo tipo rappresenterebbe una forma più avanzata ed in preda a fatti degenerativi, ma altri AA. (GESCHICKTER, CERULLI) ritengono si tratti di forma più attivamente proliferante od immatura. La diagnosi istologica differen-

ziale del neurinoma dal mioma è facilitata dalla colorazione di Jeddloh (CERULLI, NIOI).

I ganglioneuromi sono invece caratterizzati dalla presenza nella compagine tumorale di cellule nervose gangliari.

Un'alterazione morbosa dei nervi, ritenuta da molti di natura tumorale, particolarmente interessante per la rarità, per le discussioni istogenetiche, per l'interpretazione clinica e per i suoi rapporti con una sindrome morbosa pure molto rara e ad etiologia tuttora sconosciuta (morbo di Recklinghausen) è quella descritta generalmente sotto il nome di neuroma plessiforme.

Dopo i lavori di VERNEUIL numerosi altri AA. si occuparono di tale forma morbosa; così il BRUNS parla di Rankenneurom (nevroma cirsoideo o racemoso) e lo STRAUSS ne distingue due varietà: il nevroma cirsoideo ed il plessiforme.

È un tumore raro che appare congenitamente o nei primi anni di vita. Fino al 1920 ne erano stati descritti 143 casi (CHIASSEIRINI) tra i quali alcuni descritti da AA. italiani (RIZZOLI e BARBIERI, SCIMENI, MARCHI, TADDEI) e dal 1920 in poi sono state descritte numerose osservazioni del genere da CROUZON, DE ROSA, MALLEN, BELL e INGLIS, STELLA, ACCARDI, POLACCO, TERRIEN, VANCEA, CANDIAN, CARROSSINI, GALA, LAZARESCU, BRÖGLI, MARIN-AMAT, GAGEL, SIMONETTA, COSTANTINI.

Nella maggior parte dei casi descritti tale processo morboso aveva la sua sede alla palpebra superiore od in zone vicine (DE ROSA, STELLA, ACCARDI, TERRIEN, VANCEA, CANDIAN, LAZARESCU e MARTIN-AMAT) ma è stato ritrovato anche in altre sedi: nella guancia e nel palato (SIMONETTA), nel bicipite brachiale (CARROSSINI), nella coscia (COSTANTINI), nell'omento e nel mesentere (POLACCO).

Generalmente ha decorso benigno, ma si

conoscono casi di degenerazione maligna (VON WINIVARTER, SIMONETTA, COSTANTINI, ecc.).

GUIZZETTI afferma che nel 10 % dei casi si avrebbe degenerazione sarcomatosa.

Macroscopicamente si presenta formato da un groviglio di cordoni di aspetto biancastro, di dimensione varia, a calibro non uniforme. Tali cordoni sono o attorcigliati (nevroma cirsoideo) od anche variamente anastomosati tra di loro (nevroma plessiforme) come si può osservare con la dissezione e possono essere o no in evidente rapporto con un tronco nervoso apparentemente normale.

I reperti microscopici descritti dai vari AA. sono abbastanza concordanti. Il cordone tumorale esaminato in sezione trasversa presenta tre zone nettamente distinte: una periferica, una intermedia ed una centrale.

La prima è costituita da lamelle connettivali a fibre collagene addensate, con elementi cellulari di aspetto fibroblastico, i nuclei dei quali si dispongono con il loro asse maggiore parallelamente al piano trasversale di sezione ed è concordemente designata come perinevrio.

La terza si presenta come un nastro centrale spesso leggermente ondulato che nelle sezioni longitudinali si presenta ricco di nuclei allungati, con cromatina molto abbondante, uniformemente disposta a reticolo fine; tali nuclei sono disposti con molta regolarità, affiancati l'uno all'altro (posizione di parata). I limiti cellulari non sono evidenti. In detta zona vari AA. hanno dimostrato la presenza di elementi specifici della fibra nervosa e cioè cilindri e mielina (VERNEUIL, STRAUSS, CHIASSERINI, ACCARDI e SIMONETTA). Altri AA. non sono riusciti a dimostrare la presenza di tale parte specifica (VANCEA, COSTANTINI) ma al reperto negativo è da attribuirsi un valore limitato poichè è noto come occorrono metodi speciali che esi-

gono una esecuzione tecnica accurata e che, ciò non ostante, a volte non riescono senza che si riesca a comprenderne la ragione.

Varie volte è stato notato che la guaina mielinica non si presentava di aspetto normale e che appariva come frammentata assumendo disposizione a grosse zolle separate da spazi chiari (VERNEUIL, STRAUSS, CHIASSERINI, ACCARDI).

I cilindri non sarebbero aumentati di numero ma avrebbero una maggior lunghezza.

Le seconda zona o zona intermedia occupa lo spazio tra perinevrio e fascetto centrale e si presenta costituito da cellule separate da una trama fibrillare. Tali fibrille non si colorano nettamente in rosso con il Van Gieson ma assumono una tinta rosa pallida o rimangono giallastre. È questo particolare di colorazione che a taluni ha fatto negare la natura connettivale di tale tessuto facendone invece ammettere l'origine dalle cellule di Schwann (TRIPPIER, GALL, DELORE, SIMONETTA).

Tra gli stessi sostenitori della genesi mesenchimatica non vi è accordo poichè mentre alcuni ritengono che la proliferazione sia esclusivamente a carico del perinevrio altri pensano ad una proliferazione dell'epinevrio o dell'endonevrio od anche del perinevrio ed endonevrio insieme.

CANDIAN ammette la proliferazione delle cellule di Schwann e contemporanea trasformazione ed ipertrofia del tessuto di provenienza mesenchimale. TADDEI conferma l'opinione di BILLROTH, SCIMENI, WINIVARTEN secondo i quali può derivare dal connettivo circostante un vaso sanguigno.

È stata osservata più volte l'associazione di tale alterazione morbosa con l'elefantiasi (elefantiasi neuromatode).

Particolare interesse ha l'associazione del neuroma plessiforme con il morbo di Recklinghausen (neurofibromatosi multiplica). Tale forma morbosa osservata per

primo dal MONTEGGIA e descritta accuratamente dal RECKLINGHAUSEN è stata oggetto di recenti studi da parte di SAMAJA, LIONETTI e BARCAGLIA. Si tratta di una sindrome morbosa caratterizzata, nella sua forma completa, dalla contemporanea presenza di tre sintomi principali (triade di LANDOWSKI):

- a) tumori cutanei e sottocutanei;
- b) tumori multipli dei nervi;
- c) pigmentazione della cute.

Clinicamente è stata distinta una neurofibromatosi centrale, una neurofibromatosi periferica (superficiale e profonda), una neurofibromatosi viscerale nella quale sono colpiti i rami nervosi viscerali. Ai sintomi classici se ne possono aggiungere altri dovuti a turbe intellettuali od a malformazioni ed a turbe scheletriche accompagnantesi a volte ad ipercalcemia, ritenuta legata a disfunzione paratiroidea da CHINAGLIA. È stata descritta anche l'associazione con l'osteite fibrocistica di Recklinghausen (COHEN, RENÉ, DONADY).

Accanto a queste forme vari AA. hanno descritto anche recentemente, sotto il nome di forme abortive del morbo di Recklinghausen, casi a sintomatologia incompleta, giungendo a parlare di morbo di Recklinghausen in soggetti che presentavano zone cutanee iperpigmentate congenite (LEIPOLD).

L'etiologia di tale sindrome morbosa è molto discussa. Alcuni AA., tra i quali RECKLINGHAUSEN, ne sostennero l'origine infettiva, altri ne ammisero un'origine tossica ed endocrina (ritenendo che le pigmentazioni cutanee fossero dovute a disfunzione surrenale), altri pensarono ad alterazioni sopraggiunte durante la vita embrionale, alterazioni che avrebbero disturbato i normali processi di istogenesi.

È ormai indiscusso che il fattore ereditario ha notevole importanza nel morbo di Recklinghausen e numerosi sono i casi descritti di presenza di tale malattia in

membri della stessa famiglia (CAPELLA, SCHMIEDLA e HESS).

Sull'istogenesi dei tumori dei nervi presenti nella sindrome di Recklinghausen le opinioni manifestate dai vari AA. sono discordi: così mentre alcuni li ritengono dovuti a proliferazione della componente mesenchimale, altri li fanno derivare dalla componente ectodermica od ammettono una origine duplice. Anche il KAUFMANN distingue 3 forme: una forma neurinomatosa, una fibromatosa ed una neurinofibromatosa.

Il decorso in genere è lento ma vi sono casi di degenerazione maligna, tra i quali quelli recenti di BERTRAND e BERNARD, GIOIA e CHIALE. Secondo LUNGHETTI si avrebbe la degenerazione maligna nell'8-12 % dei casi.

L'associazione neuroma plessiforme-morbo di Recklinghausen nello stesso paziente e la presenza del neuroma plessiforme in soggetti nei quali gli ascendenti erano affetti da morbo di Recklinghausen sono stati descritti varie volte.

POISSON e VIGNARD descrissero nel 1899 un caso nel quale oltre il morbo di Recklinghausen esisteva un neuroma plessiforme del capo; il paziente morì in seguito a degenerazione sarcomatosa dei noduli. Anche ZERENIN, WYNN, WESTBERG, FEINDEL, KAEPPELIN, CANDIAN, CROUZON, hanno osservato la presenza di neuromi plessiformi in soggetti affetti da morbo di Recklinghausen. CHIASSERINI afferma che la coesistenza del neuroma plessiforme con fibromi multipli dei nervi o con fibromi cutanei è abbastanza frequente e che a volte esso costituisce il *tumor princeps* del morbo di Recklinghausen.

STELLA accenna a rapporti tra neuroma plessiforme e fibromatosi generalizzata e prospetta l'ipotesi che turbe endocrine siano a base di tali alterazioni.

Secondo CROUZON il neuroma plessiforme fornirebbe il quarto sintoma del morbo

di Recklinghausen, da aggiungere alla triade sintomatologica classica.

BARCAGLIA considera il neuroma plessiforme tra le manifestazioni del morbo di Recklinghausen.

TORRICELLI, della Clinica Pediatrica di Modena, ha osservato la presenza di un neuroma plessiforme della lingua in un soggetto affetto da morbo di Recklinghausen; tali diagnosi furono accertate con esame biopsico.

Altri AA. hanno notato la presenza di zone cutanee iperpigmentate in soggetti affetti da neuroma plessiforme (VANACEA, SIMONETTA).

Abbiamo visto più sopra come si osservino frequentemente forme famigliari ereditarie di morbo di Recklinghausen, ma nella letteratura vi sono numerose osservazioni di neuromi plessiformi in figli di ammalati di neurofibromatosi multipla.

PIERRE MARIE, RAPOK, MOUTIER e LAZARUSCU hanno descritto osservazioni del genere.

COSTANTINI, nel suo recente lavoro non accenna a rapporti tra neuroma plessiforme e morbo di Recklinghausen e prospetta la possibilità di un nesso patogenetico tra lo sviluppo del tumore, nel caso da lui osservato, ed una precedente forma morbosa che interpreta come poliomielite anteriore. Non mi pare però che tale ipotesi abbia basi veramente solide per i dubbi che possono sorgere sulla natura di tale malattia, per la mancanza del reperto autopsico e perchè non si trova traccia di simile associazione nei casi descritti da altri AA.

Il caso clinico che ora descriverò, ci permetterà di fare alcune interessanti considerazioni.

OSSERVAZIONE PERSONALE

V. Ebe, di anni 12, da Campogalliano - Modena.

Anamnesi famigliare - Avi paterni: morti in tarda età, improvvisamente; la nonna aveva una tumefazione (lipoma?) alla radice della coscia.

Avi materni: la nonna è morta 5 mesi or sono in seguito a bronchite cronica e cardiopatia; il nonno è vivente ed apparentemente sano.

Genitori: il padre della paziente è morto 6 anni fa dopo una malattia durata circa due anni. Tale malattia aveva iniziato con lesioni dolorose ad un braccio. Non è stato possibile avere altre notizie sulla causa del decesso.

Secondo notizie avute dal medico condotto di Campogalliano, il padre della paziente presentava formazioni nodulari sottocutanee all'emitorace ed al braccio destro e zone di pigmentazione sparse per tutto il corpo. Tale forma morbosa era stata diagnosticata come neurofibromatosi di Recklinghausen.

La madre della paziente è morta all'età di 35 anni per malattia durata circa un mese, caratterizzata da intensa cefalea e da febbre, e diagnosticata come meningite. Tre anni prima della morte era stata ammalata di pleurite e peritonite ritenute di natura tbc.

Fratelli: la paziente ha tre fratelli (di 18, 13 e 8 anni di età) viventi e sani.

Collaterali: nulla di notevole.

Anamnesi personale fisiologica. - Nata a termine, è stata allattata al seno materno. Iniziò la deambulazione a circa un anno di età. Non è ancora mestrata.

Anamnesi patologica. - Durante la gravidanza dalla quale doveva nascere l'inferma, la madre della paziente cadde a terra battendo violentemente l'addome. Dopo la caduta rimase qualche giorno a letto con dolori addominali. Non mi è stato possibile sapere con precisione a che periodo fosse giunta la gravidanza, ma però essa non era giunta oltre il 3-4 mese.

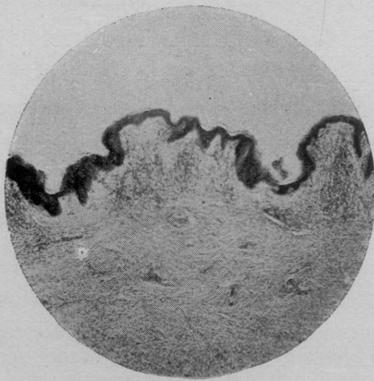
Dalla nascita la paziente presenta una tumefazione al fianco di destra (tumefazione che è andata man mano aumentando di volume di pari passo con lo sviluppo corporeo) e piccole zone cutanee pigmentate sparse in vari punti del corpo.

La bimba aveva circa 6 anni quando i parenti si accorsero che teneva una spalla un po' più bassa dell'altra, ma la paziente non fu fatta visitare dal medico non ostante che tale alterazione andasse aumentando. Due anni fa la paziente venne ricoverata in Clinica Dermatologica per eczema impetiginoso del cuoio capelluto ed i sanitari di detta Clinica riscontrando la tumefazione del fianco destro sopra ricordata, tra-

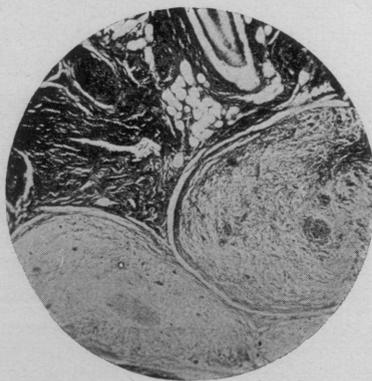
sferirono la paziente nel Reparto di Patologia Chirurgica (marzo 1936).

Esame obiettivo generale. - Sviluppo fisico e psichico alquanto deficienti; scadenti condizioni generali di nutrizione e sanguificazione. All'esame del sistema scheletrico si nota una cifoscoliosi dorso-lombare sinistro-convessa con asim-

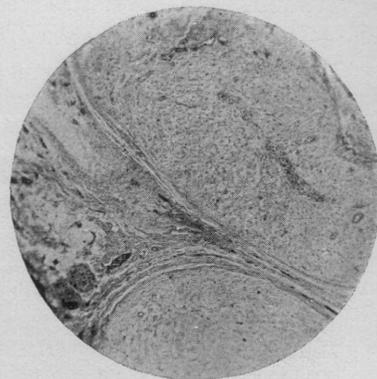
nota che la cute non è sollevabile in pieghe, non presenta aumento della temperatura locale, non è dolente. La massa sottostante nella sua parte centrale ha una superficie irregolarmente bernoccoluta ed alla periferia appare costituita come da un groviglio di cordoni di consistenza fibrosa e di volume variabile raggiungendo al



Micro 1.
Cute (oc. 2, obb. 4 Kor)
ematossilina - eosina.



Micro 2.
Cordoni tumorali (oc. 4, obb. 4 Kor)
Metodo di Mallory.



Micro 3.
Cordoni tumorali (oc. 4, obb. 4 Kor)
ematossilina - eosina.

metria toracica. Pannicolo adiposo scarso, masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche; piccole ghiandolette dure mobili in sede cervicale e nelle regioni ascellari e curiali di ambo i lati. La cute è di colore brunastro e sul collo, sull'addome, al dorso ed alla radice degli arti si notano zone rotondeggianti od ovalari di diametro oscillante tra un mezzo e 2 centimetri, iperpigmentate di colore caffè-latte scuro.

Polso 85; R. 20; T. 36,5; Rr. Mx 115; Mn 65. Non si rileva nulla di normale all'esame obiettivo del capo. Gli esami dell'apparato visivo, gli esami otorinolaringoiatrici e stomatologici non mettono in evidenza alterazioni organiche o funzionali.

Nulla di notevole all'esame del collo.

L'esame dei visceri toracici ed addominali non rileva nulla di particolarmente interessante. Non vi sono alterazioni della sensibilità ed i riflessi superficiali e profondi sono normali. Non esistono alterazioni a carico degli arti.

Esame obiettivo locale. - All'ispezione si nota che la regione costo-iliaca di destra si presenta notevolmente più sporgente della corrispondente di sinistra. Tale intumescenza non ha limiti ben definiti e non aumenta di volume sotto i colpi di tosse. La cute che la riveste presenta qua e là piccole zone iperpigmentate simili a quelle che si ritrovano in vari punti di tutta la superficie corporea. Alla palpazione si

massimo quello di una comune matita. Non si avvertono zone fluttuanti. I limiti di detta massa non sono netti e raggiungono anteriormente la linea ascellare media di destra, posteriormente giungono a due dita trasverse dalla linea apofisaria, inferiormente la massa si arresta al livello della cresta iliaca mentre superiormente pare ricoprire in parte il piano costale giungendo fino all'11^a costa. Tale massa non è spostabile sui piani profondi e non è riducibile. Alla percussione si ha suono nettamente ottuso.

Ricerche di laboratorio. - Esame urina: quantità nelle 24 ore cc. 1050; peso specifico 1016; colorito giallo paglierino; trasparenza limpida; albumina, zucchero e sangue assenti; pigmenti e sali biliari assenti.

Esame del sedimento: Qualche cellula vaginale e delle basse vie urinarie, rari globuli bianchi, urati amorfi.

Esame emocromocitometrico: Globuli rossi 3.600.000; globuli bianchi 7.000; Hb 60; V1 Gl 0,83.

Lieve poichilocitosi ed anisocitosi, non forme immature della serie rossa o della serie bianca.

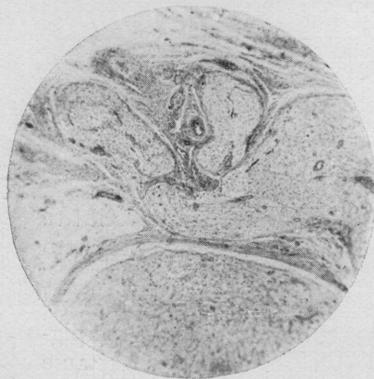
Formula leucocitaria: Polimorfo nucleati 70,5 per cento; neutrofilo 65,5 %; basofili 1 %; eosinofili 4 %; monociti 6 %; linfociti 21,5 %; forme di passaggio: 2 %.

Reazione di Wassermann, di Meinicke, di Kahn negative.

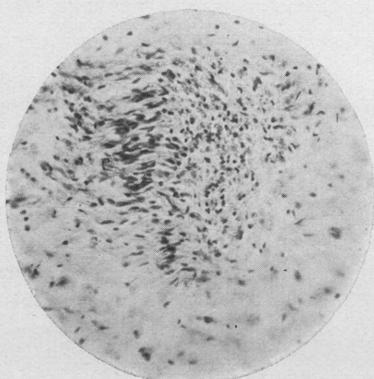
Diagnosi clinica. - Neoplasia della regione costo-iliaca destra.

Intervento operatorio (marzo 1936). - Anestesia generale eterea. Incisione della cute a lonsanga ed asportazione della massa tumorale formata da un groviglio di cordoni di varia gros-

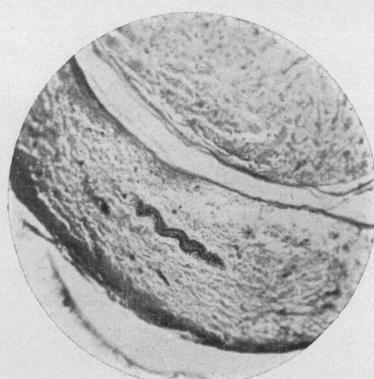
tre i piccoli appaiono costituiti in gran parte da tessuto connettivo lamellare che ricorda l'aspetto dei corpuscoli di PACINI visti in sezione, con nuclei fusiformi alternati a fibre collagene e solo al centro presentano un tessuto meno addensato con nuclei ovalari, gli altri presentano tre zone



Micro 4.
Cordoni tumorali
(oc. 4, obb 4 Kor)
ematossilina - eosina.



Micro 5.
Zona centrale di un cordone
tumorale (oc. 4, obb 6 Kor)
ematossilina - eosina.



Micro 6.
Cordone tumorale (oc. 4, obb 4 Kor)
Guaine mieliniche rese evidenti mediante
osmizzazione prolungata.

rezza e di aspetto verminoso che occupano il sottocutaneo. Il tumore medialmente si affonda verso la colonna vertebrale mediante una specie di peduncolo che viene sezionato. Sutura del sottocutaneo in catgut e della cute in seta.

Esame istologico del pezzo asportato. - Il pezzo asportato venne conservato in formalina al 10 % e furono allestiti preparati colorati con ematossilina eosina, Van Gieson, Mallory e visti i reperti ottenuti si fissarono pezzetti in acido osmico per porre in evidenza, mediante la osmizzazione prolungata, l'eventuale presenza di mielina. Venne ricercata la presenza di neurofibrille usando il metodo di Bielschowsky e tentando il metodo di Cayal rifissando in alcool ammoniacale.

Reperto microscopico. - L'epidermide presenta modica ipercheratosi. I vari strati costitutivi sono ben evidenti. Lo strato papillare del derma è ben sviluppato ed è formato da tessuto connettivo denso con accumuli, alla base della papilla, di elementi fibroblastici (micro n. 1).

A piccolo ingrandimento si notano, nella parte profonda del derma cordoni di varie dimensioni, sezionati in vario senso. Tali cordoni sono riuniti tra di loro dall'interposto tessuto connettivo dermico ed occupano anche il sottocutaneo (micro n. 2).

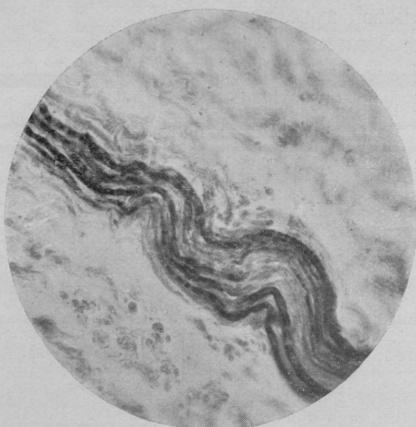
I singoli cordoni si presentano un po' diversamente a seconda della loro dimensione; men-

nettamente distinguibili (micro n. 3 e n. 4).

La zona periferica è costituita da un tessuto connettivo lamellare a fibre addensate reagenti tipicamente alle colorazioni specifiche del collagene (Van Gieson, Mallory) e da nuclei di aspetto fibroblastico.

La zona intermedia è costituita da fasci di fibre a decorso ondulato che si dirigono in vario senso ma specialmente dalla periferia alla zona centrale del cordone e che con il Van Gieson si colorano in rosso solo in parte, assumendo nei fascetti più fini un aspetto giallastro. Con il Mallory i fasci grossi si colorano in azzurro intenso mentre quelli più sottili si colorano in azzurro pallido o assumono una tonalità giallastra. Tra i fasci di fibre si ritrovano cellule di vario tipo, la maggior parte a contorni irregolari, con nuclei affusati con cromatina uniformemente sparsa a reticolo fine, altre con nucleo ovalare, pallida, con scarsa cromatina disposta a piccole zolle. Si ritrovano infine altri elementi a protoplasma eosinofilo e nuclei rotondeggianti; in queste ultime cellule la cromatina nucleare è disposta in alcune a piccole zolle ed in altre è fortemente addensata dando al nucleo un aspetto picnotico. In tale zona intermedia si ritrovano anche esili vasellini, costituiti dalla sola parete endoteliale e ripieni di sangue.

La zona centrale è costituita da un fascetto



Micro 7.

Cordone tumorale (oc. 4, obb 8 Kor).
Particolarità strutturali della guaina
mielinica vista a forte ingrandimento.

ondulato di cellule a limiti non ben definiti con nuclei allungati nelle sezioni longitudinali e rotondeggianti in sezione trasversale (micro n. 5).

Tali nuclei sono piuttosto stipati, disposti con una certa regolarità e ricordano la disposizione e la struttura del tessuto muscolare liscio dal quale diversificano nelle proprietà tintoriali.

Nei pezzi fissati in acido osmico si vede che nella zona centrale vi sono strisce nerastre che esaminate in sezioni trasverse assumono aspetto ad anello e devono ritenersi dovute a mielina. Nelle sezioni longitudinali esaminate a forte ingrandimento si nota che la guaina mielinica è spesso interrotta nella sua continuità da spazi chiari, assumendo in qualche punto un aspetto a corona da rosario (micro 6 e 7).

Con il metodo di CAYAL (formula terza) non si mettono in evidenza cilindrassi ma trattandosi di pezzi che avevano già soggiornato in formalina e data l'incostanza del metodo, il reperto negativo potrebbe essere discusso. Anche il BIELSCHOWSKY ha dato risultato negativo per la presenza di neurofibrille.

L'aumento di volume dei cordoni tumorali è dovuto allo sviluppo, a volte veramente cospicuo, della zona intermedia.

Diagnosi istologica. - Per i caratteri sopra descritti è indubbio che la neoformazione in esame ha il suo punto di partenza dai nervi, come è comprovato dalla presenza di mielina.

La proliferazione è principalmente a carico della porzione connettivale del nervo (perinevrio) ma il decorso ondulato del fascetto nervoso centrale fa pensare che anche a carico di questo si siano prodotte modificazioni. È diffi-

cile stabilire se si tratti di un solo aumento in lunghezza delle fibre o se si sia avuto anche un movimento proliferativo a carico delle cellule di Schwann. Certo però che la neoformazione connettivale è nettamente dominante. Tale quadro istologico è identificabile con quello descritto dagli AA. per il neuroma plessiforme.

Decorso post-operatorio. - Il decorso post-operatorio è stato regolare e la guarigione è avvenuta per prima intenzione. L'ammalata viene dimessa, dopo un mese di degenza clinicamente guarita.

Successione morbosa. - Dopo l'uscita della paziente dall'Ospedale la rividi ad intervalli (tre mesi, 6 mesi, 1 anno e 2 anni) dal pregresso intervento).

Mentre nei primi esami di controllo non riscontrai altro che la comparsa di lieve iperpigmentazione dei margini del tessuto circostante la cicatrice postoperatoria, nell'ultimo esame di controllo e cioè dopo 2 anni dall'intervento notai che mentre le scadenti condizioni di nutrizione e di sviluppo rimanevano invariate, si era aggravata la cifoscoliosi (vedi figg. 2, 3 e radiografia 1 e 2).

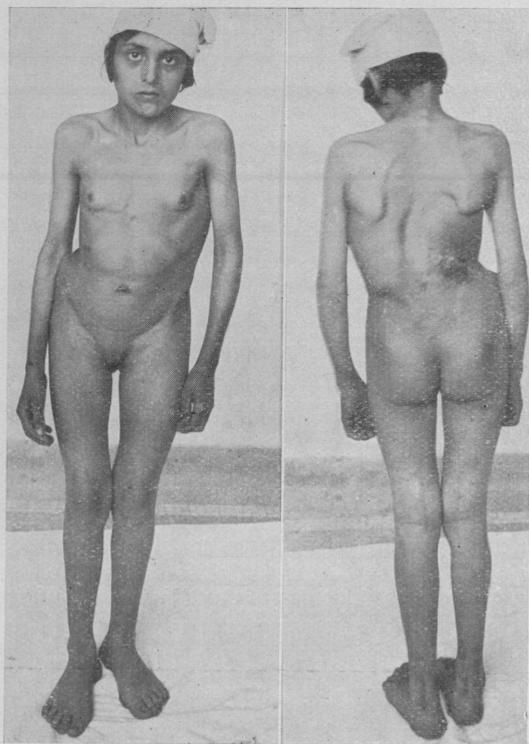
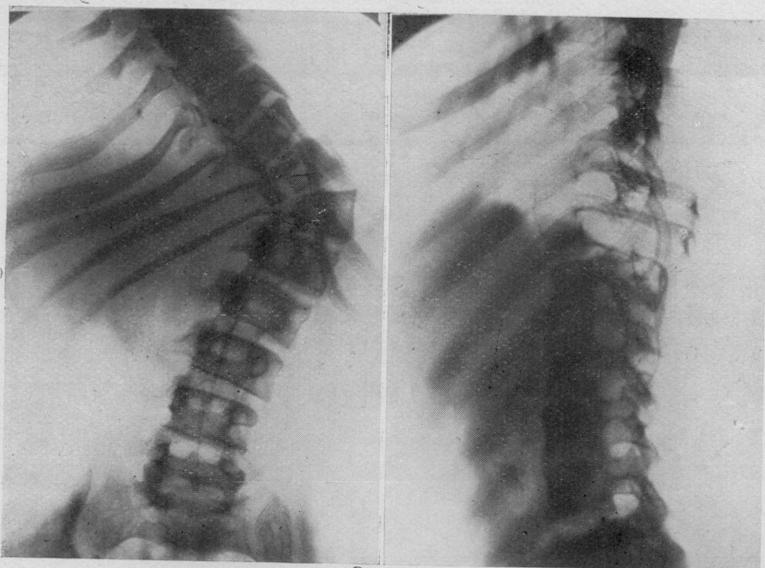


Fig. 2.

V. E. (15-5-1938).

Fig. 3.

V. E. (15-5-1938).



Radiografia 1.

Tratto dorso-lombare della colonna
in proiezione ventro-dorsale.

Radiografia 2.

Tratto dorso-lombare della colonna
in proiezione laterale.

sochè parallelo a quello della vecchia cicatrice operatoria. Si trattava evidentemente di una recidiva della neoplasia precedentemente asportata e se ispettivamente la regione lombare destra appariva depressa questo era dovuto alla concavità esistente in detta zona per l'alterazione cifoscoliotica, che aveva portato alle note deformità toraciche dovute a rotazione della colonna, concavità che non era ancora stata appianata o resa sporgente per il modico volume raggiunto dalla recidiva.

Dietro mio consiglio la paziente entrò in Clinica il 10 maggio 1938 per sottoporsi a nuovo intervento operatorio.

Reintervento operatorio (26-5-1938: professor MAROGNA).

- Anestesia generale eterea. Incisione cutanea ellissoidale circondante la vecchia cicatrice operatoria e la zona cutanea iperpigmentata, che vengono asportate. Nel sottocutaneo si ritrova un groviglio di cordoni di aspetto bianco perlaceo, intimamente uniti tra di loro; si isolano dai tessuti circostanti e si nota che si approfondano con un peduncolo che si può seguire fino alla colonna vertebrale. Asportazione dei cordoni e sezione del peduncolo a ridosso della colonna, e di una parte del muscolo gran dorsale che si presentava attraversato

Localmente la pigmentazione era andata aumentando assumendo diversi caratteri nelle varie zone circostanti la cicatrice operatoria.

La cicatrice operatoria si presentava di colorito biancastro e lievemente ipertrofica; al disopra della sua parte media si notava una chiazza intensamente iperpigmentata e costituita da piccole chiazze discontinue e disuguali tra di loro; una vasta zona uniformemente e moderatamente iperpigmentata, a margini circinnati, circondava il margine superiore, medialmente alla prima chiazza descritta, mentre la cute circondante il margine inferiore della cicatrice presentava una chiazza eritemopigmentata costituita da un agglomerato di papule centrate da peli (fig. 4).

La regione lombare destra era notevolmente più depressa della sinistra ed alla palpazione si rilevava che la cute circostante la cicatrice non era più sollevabile in pieghe; si avvertivano inoltre numerosi cordoncini di consistenza fibrosa, di dimensioni varie oscillanti dalla grossezza di uno specchio a quella di una comune matita. Seguendo palpatariamente uno stesso cordone si avvertiva che il suo spessore non era uniforme ma presentava ingrossamenti a fuso. I cordoni erano prevalentemente diretti in senso medio laterale, dall'alto al basso e dall'indietro all'avanti, con decorso quindi pres-



Fig. 4 — V. E. - Aspetto della cute circostante la vecchia cicatrice post-operatoria (15-5-1938).

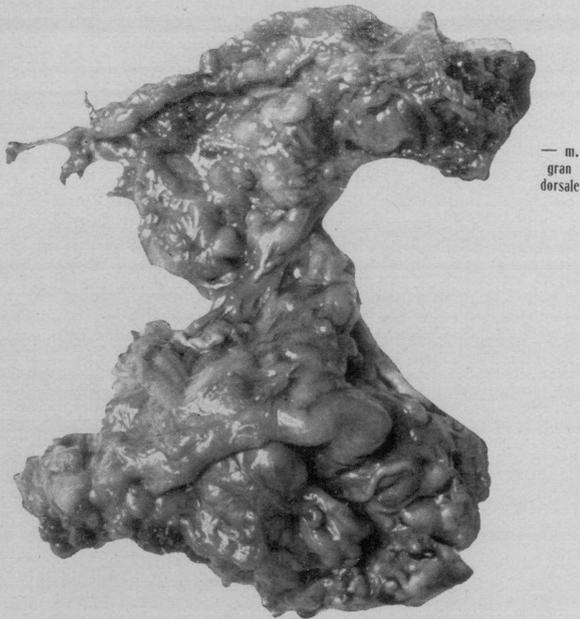
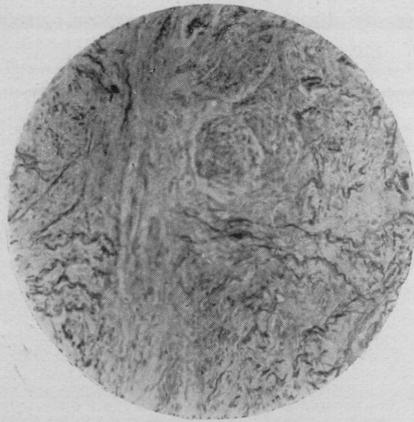


Fig. 5 — Aspetto della recidiva tumorale asportata. È evidente la notevole diversità di grossezza e l'andamento sinuoso dei cordoni tumorali.

dalla neoformazione. Sutura del piano muscolare e del sottocutaneo in catgut. Sutura cutanea in lino.

Il decorso post-operatorio fu ottimo e la guarigione della ferita avvenne per prima intenzione. L'inferma venne però trattenuta in Clinica a lungo per le cattive condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, che vennero trattate con adatta terapia dietetica, sommini-



Micro 9.
Derma. Le fibre elastiche si arrestano alla periferia del cordone tumorale (oc. 4, obb 6 Kor).
Metodo *Unna-Tänzer-Livini*.

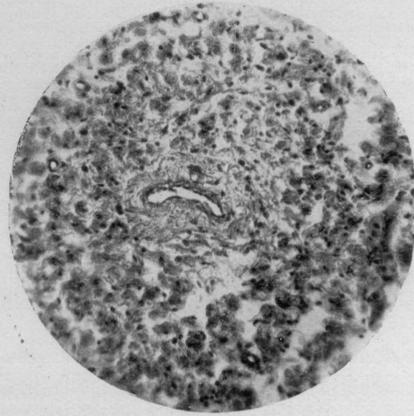
strazione di arsenicali per os ed iniezioni endomuscolari ed endovenose di lecitina.

Esame istologico della recidiva. - Frammenti di cute iperpigmentata e di cordoni neofornati vennero fissati in formalina al 10 %, in alcool a 95°, in Zenker, in acido osmico 1 % ed in alcool con aggiunta di NH_3 (2-4-8 gocce su 50 cc. di alcool).

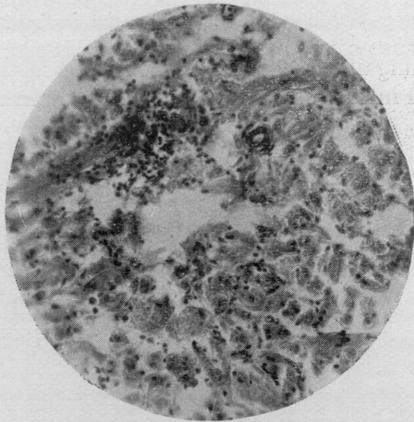
Vennero eseguiti preparati di orientamento colorati con ematossilina-eosina e metodi eletivi per le fibre collagene (Van Gieson), per le fibre elastiche (Unna-Tänzer-Livini), per le fibre reticolari (Achucarro mod. da Volterra), per la mielina (osmizzazione; metodo all'acido osmico-



Micro 8.
Cute iperpigmentata della regione costo-iliaca d. (oc. 4, obb 6 Kor)
ematossilina - eosina.

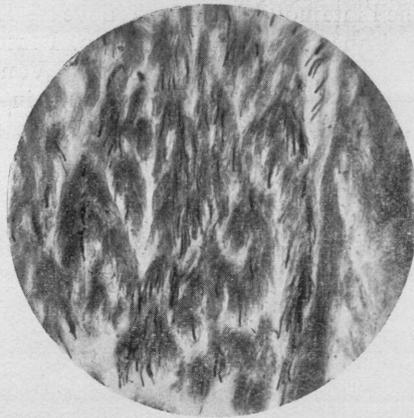


Micro 10.
Aspetto della recidiva. (oc. 4, obb 6 Kor)
ematossilina-eosina.



Micro 11.

Recidiva. Accumuli linfocitoidi nella compagine tumorale (oc. 4, obb 6 Kor) ematossilina-eosina.



Micro 13.

Recidiva. Zona centrale di un cordone tumorale con cilindri ben conservati, decorrenti secondo l'asse del cordone. (oc. 4, obb 6 Kor). Metodo di *Cajal*.

ematossilina secondo *Schultze*) e per i cilindri (Cajal formula 3^a).

La cute presenta modica ipercheritinizzazione; lo strato lucido, il granuloso ed il malpighiano sono bene evidenti. Le cellule dello strato basale si presentano infarcite di granuli di pigmento giallo bruno; granuli di pigmento si ritrovano anche in elementi dello strato spinoso e nella porzione papillare del derma (micro 8).

Le papille dermiche sono molto sviluppate in altezza e tra le papille l'epidermide manda lunghi zaffi che all'estremità si presentano biforcati. Presenti i peli e numerose le ghiandole sebacee e sudorifere. Nella parte profonda del derma si ritrovano piccoli cordoni ricchi di

nuclei ovoidali con cromatina disposta a grossolano reticolo. Con la colorazione specifica delle fibre elastiche si nota che queste si arrestano alla periferia dei cordoni (micro 9).

Con il *Van Gieson* si vede che i cordoni in esame presentano tra cellula e cellula esili fibre colorate in rosa.

L'esame istologico dei grossi cordoni tumorali mostra notevole diversità di reperto da quello praticato due anni prima. Infatti solo in qualche punto si scorge un accenno di suddivisione nelle tre zone (vedi esame istologico precedente). In genere i cordoni sono formati da uno spesso strato periferico di connettivo denso dal quale partono fasci che si dirigono a ven-



Micro 12.

Recidiva. Zona centrale di un cordone tumorale. (oc. 4, obb 9 Kor) ematossilina - eosina.



Micro 14.

Recidiva. Gruppi di guaine mieliniche dissociate dalla proliferazione endoneurale. (oc. 4, obb 6 Kor). Metodo di *Schultze*.

taglio nell'interno del cordone dove si intrecciano e si anastomizzano fra di loro. I fasci periferici si colorano in rosso vivo con il Van Gieson mentre quelli centrali si colorano in rosa.

I vasi sanguigni sono numerosi (micro 10) e si presentano costituiti dall'endotelio e da un esile manicotto connettivale.

In varie zone si nota che non è più riconoscibile una struttura fibrillare nel connettivo perivasale che si presenta omogeneo e lievemente colorato dall'eosina (ialinosi).

Con una certa frequenza si notano infiltrazioni linfocitarie perivasali (micro 11).

I metodi di Unna-Tanzer-Livini e di Achucarro (mod. Volterra) danno reperto negativo per la presenza di fibre elastiche e di tessuto connettivo reticolare. Gli elementi cellulari che si ritrovano nei cordoni tumorali hanno le caratteristiche citoplasmatiche e nucleari delle cellule fisse del connettivo, ma si ritrovano anche elementi linfocitoidi, nuclei allungati a fuso, poveri di cromatina a disposizione reticolare che con ogni probabilità appartengono a cellule di Schwann. In altri punti si nota la presenza di cellule voluminose che si ritrovano a contatto dei tralci connettivali e presentano nuclei allungati ed ipercromici di dimensioni varie (micro 12).

La ricerca dei componenti specifici della fibra nervosa riesce positiva. I cilindri (micro 13) non presentano alterazioni strutturali, decorrono secondo la direzione del cordone al quale appartengono, generalmente più numerosi verso la parte centrale del cordone stesso nel quale assumono direzione parallela fra di loro; in altre zone i cilindri si incrociano e si intrecciano variamente.

Le guaine mieliniche hanno la stessa disposizione dei cilindri e presentano dimensioni variabilissime essendovene di sottilissime vicino od intrecciate ad altre di dimensioni cospicue (micro 14).

Anche l'esame istologico praticato dopo il reintervento operatorio ha dimostrato che si tratta di un processo proliferativo partente da tronchi nervosi ed a carico della componente di origine mesenchimale, ma mentre nel primo esame si aveva il tipico aspetto della proliferazione perinevrile (apposizione di connettivo venente a costituire la zona intermedia) nella recidiva la proliferazione è prevalentemente a carico dell'endonevrilo risultandone una dissociazione dei fascetti di fibre nervose che vengono quindi ad essere allontanati l'uno dall'altro. Pur non essendovi segni morfologici di proliferazione

dei cilindri o delle guaine di origine neuroectodermica, ritengo che si sia avuto per lo meno un allungamento di tali elementi che hanno seguito l'intero cordone nelle sue modificazioni.

I dati ottenuti dall'esame obiettivo e dalle ricerche istologiche eseguite in un primo tempo, permisero la diagnosi di neuroma plessiforme della regione costo-iliaca destra e l'esame della recidiva dimostrò che il quadro microscopico si era modificato; mentre la lesione primitiva era interpretabile come dovuta a proliferazione del perinevrilo (pur essendovi un aumento di lunghezza della porzione essenzialmente nervosa), nella recidiva appariva prevalentemente aumentato il connettivo endonevrile. Anche nel caso da me descritto come in quelli di PIERRE MARIE, RAPOK, MOUTIER e LAZARESCU uno dei genitori era affetto da morbo di Recklinghausen. La frequente associazione di tali manifestazioni morbose non comuni, in uno stesso soggetto o nella stessa famiglia ci dimostrano in modo indubbio che vi è fra di loro uno stretto legame, ma la mancanza di dati sicuri sull'etiologia e sulla patogenesi di dette forme morbose non ci permette di affermare con sicurezza che si tratti di una stessa malattia per quanto ciò sia da ritenere probabile. L'ipotesi che il morbo di Recklinghausen ed il neuroma plessiforme siano dovuti a turbe di sviluppo di tessuti di origine mesenchimale e che quindi si tratti di amartomi nel senso di ALBRECHT è da tenersi in seria considerazione. In appoggio a dette ipotesi depone il fatto che si rileva nella anamnesi famigliare del caso in esame e cioè che di quattro fratelli solo la paziente, nata dalla gravidanza durante la quale la madre aveva avuto un forte trauma all'addome presentava un neuroma plessiforme. Non è facile stabilire quale valore si debba attri-

buire al trauma subito nella vita intrauterina nel determinismo del neuroma plessiforme ma non si può negare che in un soggetto ereditariamente tarato esso possa avere contribuito all'insorgenza della forma morbosa.

Le alterazioni scheletriche a carico della colonna vertebrale (e le secondarie deformazioni toraciche) sono da ritenersi secondarie a disquilibrio funzionale dei muscoli del dorso dovuto alla alterazione dei nervi regionali.

RIASSUNTO

L'A. illustra un caso di neuroma plessiforme recidivante e, dopo avere sinteticamente riferito sui casi precedentemente illustrati dai vari AA., mette in evidenza gli stretti rapporti che esistono fra tale forma morbosa e la neuro-fibromatosi di Recklinghausen.

BIBLIOGRAFIA

Opere di indole generale:

- CHIARUGI G. - Istituzioni di anatomia dell'uomo. Terza ediz. Soc. Ed. Libreria, Milano.
- PARDI F. - Istologia. Vallerini, Pisa, 1935.
- STOHR - In V. MOLLENDORF. W. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Die peripherischen Nervenfasern. Bd. 4. 1928.
- Per la malattia di Recklinghausen (neurofibromatosi), vedi:
- BARCAGLIA A. - La neurofibromatosi di Recklinghausen nell'infanzia. *Riv. di Clinica Pediatrica*, vol. 35, 1937.
- CAPELLA F. - Voluminoso neurofibroma del nervo ipoglossico in un caso di M. di Recklinghausen familiare. *Riv. di Chir.*, pag. 169-192, aprile 1936.
- CHIALE G. F. - Contributo allo studio della malattia di Recklinghausen. *Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilografia*, n. 3, 1936.
- CHINAGLIA V. - La neurofibromatosi cutanea. Suoi rapporti con lesioni ossee. Calcemia. Turbe endocrine. *Archivio Italiano di Chirurgia*, pagg. 315-333, giugno 1936.
- COHEN, RENÉ e DONADY - Presenza delle due malattie di Recklinghausen in un paziente. *Presse Médicale*, n. 102, pag. 2063, 1936.
- CORNIL L., KISSEL P., BEAU A. et ALLIEZ J. - Les formes généralisées et dissociées de la maladie de Recklinghausen (neuroectodermatose). Essai de synthèse des différents types des tumeurs du système nerveux. *Presse Médicale*, pagg. 2077-2079, 1933.
- GIOIA E. - Evoluzione maligna in morbo di Recklinghausen. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*, 1931.
- HIRAGA u. JOSHI - Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausen Krankheit. *The Japanese Journal of Dermatology and Urology*, vol. 41, n. 1 (Rec. in *Derm. Wochsch.*, 1937).
- LEIPOLD - Abortiver Morbus Recklinghausen. *Dermat. Wochsch.*, pag. 320, 1937.
- SCHMIEDLA u. HESS - Demonstration von Krankheitsfällen aus der Universitäts Hautklinik der Charité. *Dermat. Wochsch.*, pag. 574, 1937.
- LIONETTI - La malattia di Recklinghausen. Casa Ed. Pozzi, Roma, 1933 (ricca bibliografia).
- SAMAJA - Il morbo di Recklinghausen. Soc. Ed. Libreria. Milano, 1919.
- Ed i seguenti trattatisti:
- LUNGHETTI - In Trattato Italiano di Anatomia Patologica, vol. I, Utet, Torino, 1938.
- GUZZETTI - In Trattato di Anatomia Patologica diretta dal prof. P. Foà. Utet, Torino, 1922.
- Tumori dei nervi (escluso il neuroma plessiforme):
- ANTONI E. - Über Rückenmarkstumoren und neurofibroma. Bergmann, Wiesbaden, 1920 e in *Zentrabl. f. all. Path. und Anat.*, vol. 31, pagg. 222-223, 1922.
- BARTOLI O. - Neurinoma dello sciatico sinistro. *Boll. Med. Soc. Tosco-Umbra di Chir.*, II, n. 1, pagg. 1-9.

- BENDANDI G. - Contributo alla conoscenza del neurinoma dello stomaco. *Annali Ital. di Chir.*, pagg. 241-268, 1934.
- BERGER et MORIN - Étude des tumeurs nerveuses. *Bull. de l'Ass. fran. pour l'étude du cancer*, a. 29, vol. 25, n. 2, febbraio 1936.
- BERTRAND et BERNARD - Dégénérescence maligne d'un tumeur Schwannique du Nerf radial dans un cas de maladie de Recklinghausen. *Rev. Neur.*, vol. 11, n. 1, 1930.
- CALZOLARI T. - Tumori nervosi del mediastino (Ganglio-neuromi e neurinomi). *Ann. Ital. di Chir.*, vol. 14, fasc. 1, pagg. 15-74, 1935.
- CERULLI G. - I neurinomi periferici e la loro diagnosi differenziale istologica. *Pathologica*, volume 27, pagg. 19-31, 1935.
- La malignità dei neurinomi. *Boll. e Mem. Soc. Tosco-Umbra di Chir.*, n. 7, 1936.
- CHIODI V. - Evoluzione dei caratteri biologici di malignità nei tumori originati dalla cellula di Schwann. Estr. da *Tumori*, a. XXII, fasc. 6, 1936.
- DENECKE K. - Über zwei Fälle von metastasierenden Neurinomen des Magendarmkanal. *Beitr. path. Anat.*, vol. 39, pagg. 242-248, 1932.
- FITIPALDI C. - Contributo allo studio dei neurinomi. *Riv. di Pat. nervosa e mentale*, vol. 39, fasc. 3, pagg. 521-558, 1932.
- FRANCINI - I neurinomi. *Atti dell'Acc. dei Fisiocritici di Siena*, anno 1908.
- GESCHICKTER C. F. - Tumors of the peripheral nerves. *The Amer. Journ. of Cancer*, vol. 25, pagg. 377-410, 1935.
- GIOIA E. - Studio istologico su di un neuroma del cubitale. *Boll. Soc. Med. Chir.*, n. 6, pagg. 1175-1208, 1936.
- JEDDELOH B. J. - Eine neue Methode zur Färbung Glattes Muskulatur in Schnittfarbung. *Zbl. f. Allgemeine Path.* (Cit. da CERULLI), Bd. 49, n. 7, 1930.
- KAUFMANN E. - Trattato di Anatomia Patologica Speciale. Milano, Vallardi, 1928.
- MAROGNA P. L. - Sul neurofibroma cervicale. *Pol., Sez. Chir.*, f. 2, 1924.
- MASSENTI C. - Contributo allo studio dei tumori delle guaine nei cordoni nervosi cerebrospinali. *Boll. Lega It. Lotta contro il Cancro*, vol. 9, pagg. 225-258, 1935.
- NATALE - Contributo allo studio dei tumori dei nervi periferici. *Arch. Ital. di Chir.*, vol. 35, pag. 289, 1934.
- NIOSI G. S. - Neurinoma maligno primitivo della prostata (con riferimento alle varianti istologiche dei neurinomi). 10 fig. *La Clinica*, anno IV, n. 4, pagg. 359-376, aprile 1938.
- PAZZAGLI - Considerazione sopra un caso di neurinoma ad andamento maligno. *Rass. Int. di Clin. e Ter.* (Scritti in onore di E. BURCI), pagg. 387-402, 1930.
- PENFIELD - Tumors of the Streaths of the nervous system. I Congr. Neur. Int. Roma, 1931 (Cit. da CERULLI).
- PESCATORI F. - I neurinomi solitari. *Tumori*, vol. 15, pagg. 59-105, 1929.
- REBECK - Neurinoma solitario recidivato della parete dell'addome. *La Clinica*, pagg. 117-122, aprile 1936.
- REPETTO E. - Contributo clinico ed istopatologico allo studio dei tumori dei nervi periferici. *La Riforma Medica*, pagg. 1302-1303, 1937.
- RONZINI - I neurinomi nel quadro dei tumori gastrici benigni. *Arch. Ital. di Chir.*, vol. 36, pagg. 1-88, 1934.
- UFFREDUZZI O. - Patologia Chirurgica generale e speciale. Utet, Torino, 1938.
- VACCARI F. - Contributo allo studio dei tumori dei nervi periferici (Neurinomi). *Riv. di Patol. nervosa e mentale*, vol. 49, pagg. 1-39, 1937.
- VAN GELDEREN - Le neurinome (gliome) et autres tumeurs benigne de l'estomac. *Deut. Zeit. f. Chir.*, vol. 249, fasc. 9-10, 1937.
- Neuroma plessiforme (per la letteratura antecedente al 1920 si consulti il lavoro di CHIASSERINI):
- ACCARDI V. - Neurofibroma dell'orbita. *Bollettino d'Oculistica*, pagg. 110-124, 1927.
- BELL G. and INGLIS K. - Plexiform neuroma (cit. da COSTANTINI), *M. S. Australia*, vol. 2, pag. 423, 1925.
- BRÖGLI M. - Ein Fall Von Rankenneurom mit Tastkörperchen. *Frankfurt Zschr. f. path.*, vol. 41, pag. 595, 1931.
- CANDIAN F. L. - Sulla malattia di Recklinghausen ed i suoi molteplici aspetti. Un caso di neurinoma e di neuroma racemoso della palpebra superiore. *Ann. di Oftalmologia e Clin. Oculistica*, vol. 57, n. 4-5, pagg. 362-386, 1929.
- CAROSSINI G. - Su un raro caso di neuroma plessiforme del bicipite brachiale. *Arch. it. di Chir.*, vol. 23, pag. 172, 1929.
- CHIASSERINI A. - Contributo allo studio del neurofibroma plessiforme. *Arch. Ital. di Chir.*, anno I, vol. 1, pagg. 731-765, 1920.
- COSTANTINI A. - Sopra un caso di neuroma plessiforme a decorso maligno. *La Clinica*, vol. 4, n. 3, pagg. 206-212, 1938.

- DE ROSA - Neuroma plessiforme della palpebra. *Archivio di Ottalmologia*, vol. 32, pag. 464, 1925.
- GAGEL O. - Rankenneurome bei zwei Geschwistern. *Verhandl der Deutsch. Gesellsch. f. inn. med. Kong.*, vol. 46, pag. 113, 1934.
- GALA A. - Neuroma plexiform with norma sella turcica. *Bratisl. Cekar Listy*, vol. 9, pagina 1236, 1929.
- MALLEN T. P. - Plexiform neuroma (cit. da COSTANTINI). *Ann. Surg.*, vol. 81, pag. 1093, 1903.
- MARIN e AMAT M. - Neurome plexiforme de l'orbite, de la paupière supérieure et de la région temporale d'origine congénitale. *Archives d'ophtalmologie*, vol. 48, pag. 509, 1931.
- MASSA O. e LATTES R. - (Citati da LUNGHETTI).
- POLACCO E. - Ein Fall von Rankenneurom im Omentum majus und im Mesenterium des Dünn- und Dickdarms. *Beitr. z. Klin. Chir.*, vol. 141, pag. 102, 1927.
- SIMONETTA B. - Contributo alla conoscenza dei neuromi maligni: neurinoma plessiforme maligno della guancia e del palato. *Estr. Boll. delle malattie dell'orecchio, della gola, del naso e di tracheo-bronco-esofago-scopia e di fonetica*, anno LIII, n. 5, 1935.
- STELLA P. - Neuroma plessiforme della palpebra. *Boll. d'Oculistica*, pagg. 1-25, 1926.
- TADDEI D. - Contributo allo studio del così detto « Neuroma plessiforme » (dal volume in onore di A. ROTH). Cagliari, 1913.
- TERRIEN F. S. - Maladie de Recklinghausen et névromes plexiformes des paupières. *Progrès Médical*, vol. XLII, pagg. 1977-1987, 1927.
- VANCEA - Névrome plexiforme orbito palpebrale associé a une forme frustre de la maladie de Recklinghausen. *Archives d'Ophthalmologie*, vol. 44, pagg. 302-314, 1927.
- VIGNE P., BONNET J. et LOMBARD R. - Névromes plexiformes multiples. *Marseille Méd.*, 25, pagg. 479-480, aprile 1937.
- VON WINIWARTER A. - (Citato da SIMONETTA).
- Sui rapporti tra neuroma plessiforme e malattia di Recklinghausen, vedi:
- ANZINGER F. P. - Neurofibromatosi congenita plessiforme ed elefantiasi neuromatosa del cranio destro e del collo. *The Journal of Am. Med. Ass.*, vol. 96, pagg. 1381-1382, 25 aprile 1931 (cit. da LIONETTI).
- CROUZON O. - Le névrome plexiforme et la maladie de Recklinghausen. *Le Monde Médical*, pagg. 277-296, 1922.
- DELORE X. et BONNE C. - Neurofibromatose et névrome plexiforme. *Gazette hebdomadaire de médecine*, pagg. 289-293, 1898.
- FEINDEL - (Citato da LIONETTI).
- KAEPPELIN - Maladie de Recklinghausen, névrome plexiforme de la cuisse, ablation. *Loire Médicale*, vol. XXXIX, pagg. 309-310, 1910.
- LAZARESCU D. et LAZARESCU E. - Névrome plexiforme palpebro orbitaire et maladie de Recklinghausen. *Annales d'Oculistique*, pagine 166-186, 1931.
- MOUTIER - (Citato da LAZARESCU).
- PIERRE MARIE - Leçons de Clinique Médicale à l'Hôtel Dieu. 1894-1895.
- POISSON et VIGNARD - Neurofibromatose généralisée et névrome plexiforme du cuir chevelu. Mort a 47 ans causée par la dégenérescence sarcomateuse de quelques unes des tumeurs. *Gazette méd. de Nantes*, vol. XVII, pagine 113-115, 1898-1899.
- RAPOCK - (Citato da LAZARESCU).
- WESTBERG A. - (Citato da LIONETTI).
- WYNN F. B. - Plexiform neurofibroma. *Journ. Amer. Med. Ass.*, XLVI, pagg. 500-503, 1906.
- ZERENIN - (Citato da LIONETTI).







