

I feocromocitomi multipli

Casistica personale

P. MINGAZZINI - R. SCORZA - F. GIORDANENGO
D. BONFANTE - G. C. BOTTA

Università di Milano
Istituto di Patologia Chirurgica
e Propedeutica Clinica II
(Direttore: Prof. U. Ruberti)

RIASSUNTO. — Sulla base di 4 casi giunti alla loro osservazione, gli Autori discutono la rara patologia da feocromocitoma multiplo, che può essere causa di ipertensioni secondarie.

PAROLE CHIAVE. — Feocromocitomi multipli.

Negli ultimi anni il numero di osservazioni dei tumori della cresta neurale è senza dubbio aumentato, ciò grazie sia all'affinamento delle tecniche di depistage della malattia, ma soprattutto alla maggior tendenza a sospettare tale patologia, quando ci si trovi di fronte ad un paziente iperteso.

Con il perfezionarsi delle tecniche diagnostiche il problema rappresentato dalla localizzazione ha subito una svolta decisiva.

È così oggi per lo più possibile preoperatoriamente giungere alla diagnosi di sede della neoplasia e stabilire quando essa abbia più localizzazioni diverse.

Con il termine di feocromocitomi multipli si intende la comparsa contemporanea — in sedi diverse — di tumori benigni, cromaffini, originati da simpatogoni.

Le localizzazioni possibili sono: a livello di un unico surrene con focolai microscopici e policentrici, a livello di entrambi i surreni, a livello di un surrene ed uno o più paragangli od in più paragangli diversi.

L'incidenza delle forme multiple rappresenta il 15-16 % del totale dei feocromocitomi^{4 15 39}, per la loro non trascurabile rilevanza clinica, riteniamo pertanto che le forme multiple non debbano essere ignorate nello studio e nel trattamento di ogni paziente affetto da tale patologia.

Il misconoscimento di più localizzazioni porterebbe infatti ad una correzione chirurgica incompleta, con la conseguente ricomparsa della sintomatologia e la necessità di interventi ripetuti.

La stessa embriologia può spiegare le sedi molteplici: come è noto i feocromociti derivano dai feocromoblasti, a loro volta originati dai neuroblasti che nell'embrione verso la 6^a settimana si staccano dalla cresta neurale e migrano in sede surrenalica o lungo la zona di formazione della catena simpatica. I feocromociti possono poi deviare in senso neoplastico dando luogo a feocromocitomi o paragangliomi a secondo della sede surrenalica od ectopica e causare il quadro di iperadrenalinismo.

Nel 2 % dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa la causa sarebbe un feocromocitoma^{18 22}.

Per le forme multiple è riferita una incidenza, sul totale dei feocromocitomi, che varia dal 4,8 %²⁵ al 15-16 %³⁷ sino al 20 %³⁹. Per le sole localizzazioni bilaterali è d'altronde riportata una frequenza dal 10 %⁹ al 20 %¹.

L'incidenza di forme multiple sembra decisamente più alta nei bambini^{2 12}, in una rassegna di 100 casi di feocromocitoma nell'infanzia, Stackpole riferisce la presenza di tumori multipli nel 32 % e forme bilaterali nel 20 %³³. Nei feocromocitomi multipli la fre-

[In Redazione nel dicembre 1979].

quenza di casi a netta familiarità sarebbe particolarmente elevata²⁸, Steiner arriva ad ammetterne l'80-90 %³⁵.

Nell'associazione morbosa: carcinoma della tiroide — feocromocitoma, nota come sindrome di Sipple, infine, è assai frequente la localizzazione bilaterale dei feocromocitomi: 70 %^{14 28 38}.

Recentemente sono stati descritti casi di iperplasia della midollare del surrene mono o bilaterali a cellule analoghe a quelle del feocromocitoma³¹.

L'iperproduzione di catecolamine e quindi la responsabilità di uno stato ipertensivo secondario da parte di iperplasie medullo surrenali, è stata sostenuta da diversi Autori^{10 24 32}. Anche la nostra Scuola si è interessata a tale non usuale aspetto della patologia surrenalica³⁰. La lesione iperplastica potrebbe anche rappresentare, secondo alcuni, una fase di transizione verso la formazione di un feocromocitoma, attraverso un aspetto intermedio di iperplasia multinodulare^{8 21}.

Tali situazioni potrebbero preludere alla patologia sostenuta da feocromocitomi multipli localizzati in un unico surrene od in entrambi, sia che si tratti di tumori microscopici piuttosto che macroscopici⁴.

Recenti studi hanno reso possibile inoltre un accostamento fra feocromocitomi multipli ed apudomi. Le cellule apud (amine precursor uptake and decarboxilation) sono elementi di origine ectodermica, totipotenti, migranti ed occasionalmente attive in senso ormonale. I tumori della serie apud possono avere dunque localizzazioni multiple e possono sostenere una patologia endocrina, inoltre tutti gli apudomi avrebbero la capacità di elaborare amine pressorie³⁶.

La sintomatologia delle forme multiple non si differenzia da quella tipica dei feocromocitomi, rientrando nel quadro clinico dell'iperadrenalinismo.

Solo in rarissime occasioni vi sono sintomi che possono guidarci ad una diagnosi di sede. Crisi ipertensive insorgenti con la minzione indicheranno la localizzazione vescicale²⁸; lo sviluppo di ureterocele o la esclusione funzionale di un rene possono indicare la sede ureterale^{6 19}; la localizzazione rettale può infine comportare le tipiche crisi legate alla defecazione¹³.

Le moderne tecniche permettono in un'alta percentuale di casi non solo la diagnosi definitiva di feocromocitoma, ma anche la

sua localizzazione e la individuazione delle forme multiple a sedi differenti.

Lo studio angiografico panoramico e con tecniche selettive consente, grazie alla ricca vascolarizzazione di quasi tutti i feocromocitomi, la visualizzazione diretta delle neoformazioni^{26 27}.

Il dosaggio selettivo delle catecolamine plasmatiche, su campioni di sangue venoso prelevati a vari livelli mediante cateterismo cavale, è un'altra metodica utilissima sia per l'individuazione di tumori a secrezione adrenergica in sede surrenalica ed extrasurrenalica sia per svelare la presenza di forme multiple o di localizzazioni metastatiche^{17 23 26}.

Citiamo solo il caso di Bennet che diagnosticò con tale esame una patologia da feocromocitoma multiplo: due neoformazioni situate tra cava ed aorta, una nel corpo del pancreas, oltre ad un feocromocitoma al surrene sinistro e due paragangliomi a partenza dalla catena simpatica lombare⁵.

Recentemente sono state messe a punto altre tecniche di indagine che offrono il vantaggio della « non invasività » e sono pertanto assolutamente libere da complicanze, ci riferiamo alle indagini con ultrasuoni, e soprattutto, per la miglior definizione di immagini, alla tomografia assiale computerizzata.

Tali esami forniscono la possibilità di uno studio globale, soprattutto in addome delle aree perirenali e periaortiche, tanto importanti per la localizzazione di feocromocitomi singoli o multipli¹⁶.

Come per i feocromocitomi, per le forme multiple l'indicazione è essenzialmente chirurgica, di asportazione completa dei vari focolai neoplastici.

La grave sintomatologia legata alla malattia ed ancor più le gravissime conseguenze portate dallo stato ipertensivo richiedono l'intervento chirurgico. La terapia medica è riservata solo ai rari casi in cui le cattive condizioni generali del paziente o la presenza di localizzazioni metastatiche non aggredibili ne impediscano la correzione chirurgica.

Il trattamento farmacologico, soprattutto con Alfa e Beta bloccanti ed Alfametil-tirosina, trova invece importantissima applicazione nel periodo pre- post- ma soprattutto intraoperatorio, ed ha contribuito in grandissima parte a ridurre il rischio operatorio di questa patologia.

Dubbi sull'opportunità di un intervento

tempestivo possono insorgere quando, pur essendo presente una chiara sintomatologia clinica e di laboratorio, le indagini pre-operatorie non siano riuscite ad identificare la sede o le sedi del feocromocitoma. Si tratta in genere di casi in cui il quadro clinico è sostenuto da tumori di piccole dimensioni, spesso ipovascolarizzati, e non infrequentemente a localizzazioni multiple, che anche con l'aiuto di particolari metodiche sono di difficile evidenziazione²⁰.

Numerosi Autori, e noi con essi, ritengono sufficiente la diagnosi di malattia « da catecolamine » senza diagnosi di sede, quale indicazione ad una laparotomia esplorativa^{20 28 34}.

L'ampia via di accesso da noi raccomandata, mediante laparotomia xifo-pubica, permette un'accurata esplorazione delle sedi caratteristiche del tumore, rendendo possibile nella maggior parte dei casi la localizzazione dei focolai neoplastici, siano essi isolati o multipli. Dobbiamo inoltre tener presente che i feocromocitomi extrasurrenali sopra-diaframmatici sono l'eccezione, rappresentando solo il 5 %, la grande maggioranza è situata in addome³⁴.

Di grande utilità ci sembra poi, nei casi di dubbia localizzazione, l'effettuazione di prelievi biotici su entrambi i surreni, che possano guidare con certezza l'atto chirurgico.

L'importanza di ottenere intraoperatoriamente, sotto anestesia, un blocco adrenergico solo parziale, sta nella necessità di praticare sempre, in questo tipo di interventi, una estesa esplorazione intraoperatoria. Quando infatti la pressione delle dita è applicata ad un'area contenente il tumore, si possono documentare alterazioni di frequenza e ritmo cardiaci e della pressione arteriosa. Saranno dunque i tumori della cresta neurale di più piccole dimensioni, siti nel parenchima surrenale senza modificarne l'aspetto esteriore, ma soprattutto quelli a sede ectopica, e le forme multiple, più difficilmente diagnosticabili, a trarre vantaggio da questa procedura intraoperatoria¹¹.

Durante tale tipo di interventi risulta pertanto indispensabile il monitoraggio continuo (elettrocardiogramma, pressione arteriosa, pressione venosa centrale, diuresi ed ematocrito). Saranno infatti tali parametri a guidare la riespansione del letto vascolare mediante anestetici in varia associazione con Alfa e Beta bloccanti, permettendo la corre-

zione della volemia abitualmente ridotta nei portatori di feocromocitoma, tanto da evitare eccessive cadute pressorie al momento dell'exeresi del tumore.

Tanto più importante è il monitoraggio continuo nei casi di feocromocitoma multiplo, ove si corrono gravi rischi quando non sia stato asportato tutto il tessuto neoplastico; in tali circostanze il letto vascolare già dilatato e contenente un volume ematico adeguato alle sue nuove capacità, ritorna a costringersi rendendo possibile la comparsa di scompenso cardiaco ed edema polmonare³⁷.

Casistica personale

Su un totale di 24 interventi praticati nel nostro Istituto per sindrome da iperincrizione di catecolamine abbiamo riscontrato 4 casi di feocromocitomi multipli, con un'incidenza del 16,6 %.

Focolai multipli erano siti in un unico surrene in 3 casi. Due pazienti mostravano localizzazione in un surrene ed in un paraganglio.

Un paziente ha presentato localizzazione a focolai multipli del surrene controlaterale a 2 anni di distanza da surrenalectomia monolaterale per feocromocitoma.

In un caso, infine, di associazione di feocromocitoma e paraganglioma il surrene, macroscopicamente normale, ma asportato poiché determinava poussés ipertensive alla spremitura, l'esame istologico ha mostrato iperplasia della midollare con aspetti tipici del feocromocitoma.

CASO 1. — C. S. C. (F). - Paziente di 52 anni senza precedenti anamnestici di rilievo. Da circa 6 mesi comparsa di ipertensione arteriosa (190/100) con frequenti crisi di cefalea accompagnate da profuse sudorazioni. Aumento delle catecolamine plasmatiche e urinarie e all'angiografia selettiva aumento di volume del surrene sinistro. Si esegue surrenalectomia sinistra tramite incisione mediana xifo-sotto-ombelicale, negativa esplorazione del surrene controlaterale e delle altre possibili sedi di localizzazione del tumore. L'esame istologico del pezzo asportato evidenzia la presenza di feocromocitomi multipli della midollare surrenale con aree di iperplasia corticale di tipo adenomatoso. Il D.P.O. è stato regolare con immediata regolarizzazione della P.A. (120/80) che così si è mantenuta nei successivi controlli.

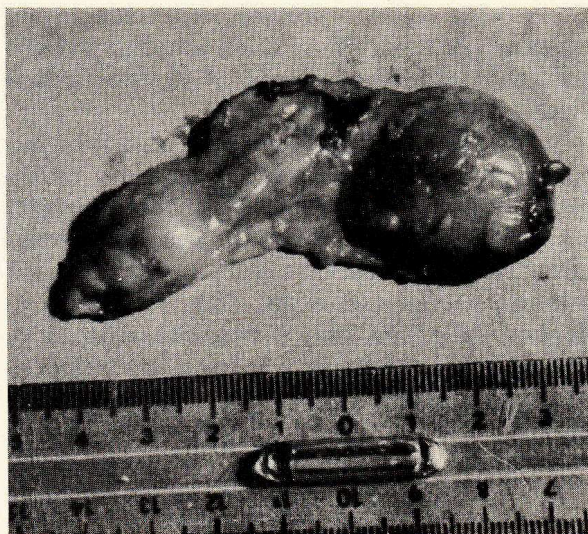


Fig. 1. — Surrene sinistro: all'esame esterno sono visibili 2 neoformazioni tondeggianti ai poli superiore ed inferiore.

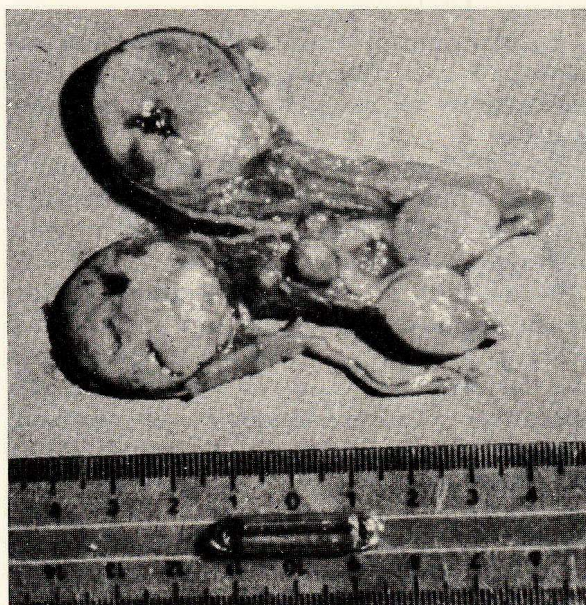


Fig. 2. — Aspetto alla sezione: si evidenziano oltre alle neoformazioni polari altre due piccole neoformazioni centrali.

CASO 2. — M. L. (F). - Paziente di 43 anni senza precedenti anamnestici di rilievo. Da circa 3 mesi comparsa di crisi di cefalea con dispnea e tachicardia, sudorazione profusa e dolori addominali in sede epigastrica accompagnati a nausea e vomito. Durante tali crisi la P.A. raggiunge valori di 250/120. Aumento delle catecolamine plasmatiche e urinarie e all'angiografia selettiva presenza di una neoformazione tondeggiante in

sede soprarenale destra. Si esegue la laparotomia mediana xifo-sottoombelicale ed asportazione della neoformazione soprarenale destra. La palpazione del surrene sinistro provoca poussés ipertensive senza peraltro la evidenziazione di un aumento di volume del surrene stesso. Dopo surrenalectomia sinistra si constata l'immediata normalizzazione della P.A. L'esame istologico conferma la diagnosi di feocromocitoma della massa surrenalica destra ed anche la midollare del surrene sinistro appare iperplastica e contiene elementi microscopici tipici del feocromocitoma. Il D.P.O. è stato regolare con completa normalizzazione dei valori pressori.

CASO 3. — D. G. G. (M). - Paziente di 23 anni senza precedenti anamnestici. Comparsa di ipertensione stabile (160/100) accompagnata da saltuarie crisi di cefalea, sudorazione, tachicardia. Aumento delle catecolamine plasmatiche ed urinarie ed all'angiografia selettiva presenza di neoformazione in sede surrenalica destra. All'intervento si esegue surrenalectomia destra ed esplorazione del surrene sinistro che appare macroscopicamente nella norma. L'esame istologico del surrene asportato rivela nel suo contesto la presenza di un feocromocitoma con aspetti di distipia e dismorfia cellulare la cui natura (benigna, maligna) appare di difficile interpretazione.

Dopo circa 2 anni di completo benessere ricomparsa di stato ipertensivo (200/120) con crisi saltuarie di cefalea. Una nuova angiografia evidenzia un aumento di volume in toto del surrene sinistro. Si esegue pertanto surrenalectomia sinistra. A carico del surrene asportato sono macroscopicamente evidenti 2 neoformazioni nodulari ai poli superiore ed inferiore dello stesso. Al taglio vengono messe in evidenza altre 2 neoformazioni a livello della midollare, la corticale appare peraltro indenne (foto 1). L'esame istologico evidenzia nel contesto della midollare altri 2 noduli microscopici. Tutte le neoformazioni presentano l'aspetto istologico tipico del feocromocitoma. Il D.P.O. è stato regolare ed il paziente attualmente in terapia ormonale sostitutiva gode completo benessere con normali valori pressori (130/80).

CASO 4. — M. M. L. (F). - Paziente di 37 anni. A 22 anni comparsa di morbo di Basedow e conseguente tiroidectomia totale. Da circa 3 anni saltuarie crisi di cefalea, sudorazione, tremori, stato ipertensivo (180/100). Aumento delle catecolamine plasmatiche ed urinarie e all'angiografia selettiva aumento di volume del surrene destro. All'intervento chirurgico eseguito per via mediana sopra-sotto-ombelicale si osserva una massa tondeggiante di circa 7 cm in diretta con-

tinuazione con il polo superiore del surrene destro e infero-posteriormente alla vena renale destra si evidenzia una seconda neoformazione di circa 3 cm di diametro apparentemente indipendente dal surrene. Si esegue surrenalectomia destra con contemporanea asportazione delle 2 neoformazioni. L'esplorazione della loggia surrenale sinistra non evidenzia masse patologiche. Le 2 neoformazioni all'esame istologico appaiono costituite da numerosi noduli di varie dimensioni con aspetti tipici del feocromocitoma. D.P.O. regolare con immediata stabilizzazione della P.A. su valori di 120/80.

Conclusioni

Fra le ipertensioni arteriose secondarie, di crescente interesse, anche se relativamente rara, è la patologia sostenuta da iperinnocrezione di catecolamine.

Essa è causata da tumori della cresta neurale a localizzazione surrenalica: i feocromocitomi, od ectopica: paragangliomi, ma anche dalle meno note forme a localizzazione multipla. Queste ultime rivestono una particolare importanza tenendo conto delle possibili recidive per interventi di asportazione incompleta, causati dal loro misconoscimento.

Le moderne tecniche diagnostiche, soprattutto l'angiografia ed il cateterismo venoso selettivo, permettono nella maggioranza dei casi il riconoscimento della sede e delle localizzazioni multiple della neoplasia.

La diagnosi di sede o di più sedi, nel caso di forme multiple, può a volte non essere agevole, soprattutto se si tratta di isole di tessuto cromaffine ipovascolarizzato, o di forme intraparenchimali a foci policentrici non macroscopicamente evidenti.

Riteniamo tuttavia sufficiente la diagnosi di malattia, in base ai dosaggi ematici delle catecolamine e dei loro metaboliti urinari, quale indicazione ad una laparotomia esplorativa.

Ogni intervento praticato per sindrome da iperinnocrezione di catecolamine deve prevedere un'ampia via di accesso per estese esplorazioni, aiutate da monitoraggio continuo intraoperatorio, proprio in considerazione di localizzazioni ectopiche multiple.

L'asportazione completa di tutti i focolai neoplastici rappresenta l'indicazione terapeutica pressoché assoluta.

SUMMARY

From the 2nd Department of Surgery Pathology (Head: Prof. U. Ruberti), University of Milan.

P. Mingazzini, R. Scorza, F. Giordanengo, D. Bonfante and G. C. Botta: Multiple pheochromocytoma. Personal observations. — On the basis of 4 patients affected by a multiple pheochromocytoma personally observed, this very uncommon pathology which can be the cause of secondary hypertension, is discussed.

KEY WORDS. — Multiple pheochromocytome.

[« Min. Chir. », 37, 1247-1252, (August) 1982 — P. Mingazzini, R. Scorza, F. Giordanengo, D. Bonfante, G. C. Botta: « I feocromocitomi multipli. Casistica personale »].

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ackerman L., Regato J. A.: « Cancer ». Mosb. Ed. St. Louis, 1954.
- 2) Allen S. D., Karafin L., Kendall A. R.: « Non visualization of the kidney due to a ureteral pheochromocytoma ». *J. Urol.*, 105, 571, 1971.
- 3) Apper V., Papper E.: « Pheochromocytoma ». *AMA Arch. Surg.*, 62, 634, 1951.
- 4) Barillari F., Mancusi-Caputi B.: « Feocromocitoma surrenale duplice ». *Polliclinico (Sez. Chir.)*, 69, 99, 1962.
- 5) Bennett A. H., Harrison J. H., Thorn G. W.: « Neoplasm of the adrenal gland ». *J. Urol.*, 106, 607, 1971.
- 6) Cabanas V. Y., Faulconer R. Y., Fékété A. M.: « Pheochromocytoma presentings as a ureterocele ». *J. Urol.*, 110, 389, 1973.
- 7) Cahill G. F., Papper E.: « Pheochromocytoma ». *J. Urol.*, 76, 467, 1956.
- 8) Carney J. A., Siglmore G. W., Tyce G. M.: « Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia ». *Mayo Clin. Proc.*, 50, 3, 1975.
- 9) De Blasi A., Marinaccio G.: « I tumori medullo-surrenalici ». *Arch. Atti Soc. It. Chir.*, 1962.
- 10) Drukker W., Formyne P., Schoot J. B.: « Hyperplasia of the adrenal medulla ». *Brit. Med. J.*, 1, 186, 1957.
- 11) Engelmann K.: « Diagnosis of pheochromocytoma ». *New Engl. J. Med.* n. 299, 26, 1470, 1978.
- 12) Fawcett F. S., Kimbell N. K. B.: « Pheochromocytoma of the ovary ». *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.*, 78, 458, 1971.
- 13) Forni P.: *Arch. It. Chir.* 67, 223, 1945.
- 14) Gorlin R. J., Sedano H. O. et al.: « Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid: a syndrome ». *Cancer*, 22, 293, 1968.
- 15) Graham J. B.: « Pheochromocytoma and hypertension ». *Surg. Gyn. Obst.*, 92, 105, 1951.
- 16) Hahn L. C., Nadel N. S. et al.: « Localization of pheochromocytoma by computerized axial tomography ». *J. Urol.*, 120, 349, 1978.
- 17) Harrison T. S., Seaton J. F., Cerny J. C. et al.: « Localization of pheochromocytoma by caval catheterization ». *Arch. Surg.*, 95, 339, 1967.

- 18) Hermann H., Morneau R.: « Les pheochromocytomes ». Ed. Gouthier Villars Paris, 1964.
- 19) Immergut M. A.: « The management of ectopic pheochromocytoma producing ureteral obstruction ». *J. Urol.*, 104, 337, 1970.
- 20) Leggeri A., Angelini L.: « L'ipertensione da feocromocitoma ». *Policlino (Sez. Chir.)*, 76, 153, 1969.
- 21) Ljungberg O.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 231, 1, 57, 1972.
- 22) Milliez P., Tcherdakoff P. et al.: « Le pheochromocytome: probleme actuels ». *Acta Card. Angiol. Int.*, 14, 1, 1965.
- 23) Moggi L., Tristaino B. et al.: « Il cateterismo cavale nella diagnosi di sede dei feocromocitomi ». *Atti Soc. It. Chir.*, 2, 1111, 1975.
- 24) Montalbano F. P., Baronosly I. D., Ball H.: « Hyperplasia of the adrenal medulla ». *J.A.M.A.*, 20, 164, 1962.
- 25) Musella S.: « Le ipertensioni di natura surrenalica ». *Arch. Atti Soc. It. Chir.*, 1, 115, 1972.
- 26) Pistolese G. R., Di Salvo R.: « Recenti problemi e mezzi diagnostici del feocromocitoma ». *Arch. Atti Soc. It. Chir.*, 1, 85, 1972.
- 27) Possati L., Del Gaudio A.: « Il ruolo dell'aortografia nella diagnosi del feocromocitoma ». *Gazz. Sanit.*, 354, 9, 1972.
- 28) Ruberti U., Scorza R.: « Feocromocitoma ». In: « L'ipertensione arteriosa (forme di interesse chirurgico) ». Ed. Piccin, Padova, 1978.
- 29) Ruberti U., Scorza R.: « Clinica e trattamento del feocromocitoma ». *L'Ospedale Maggiore*, 1, 30, 1973.
- 30) Ruberti U., Scorza R., Odero A.: « L'iperplasia della midollare surrenalica ». *Min. Medica*, 1979.
- 31) Sommers S. C.: « Surreni ». In Anderson W. A. D.: « Pathology 2^a ». 1556, S.E.U. Roma, 1974.
- 32) Sotgiu G., Cuscini G., Chierici F., Vancini B.: « Senile adrenal hypermedullism ». *Pan. Med.*, 2, 1, 1960.
- 33) Stackpole R. H., Melicow M. M., Usion A. C.: « Pheochromocytoma in children ». *J. Pediatr.*, 63, 315, 1963.
- 34) Stefanini P., Baglioni A., Fiorani P.: « Le pheochromocytome ». *Lyon Chir.*, 65, 195, 1969.
- 35) Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R.: « Study of...: multiple endocrine neoplasia type 2 ». *Medicine*, 47, 371, 1968.
- 36) Sundaram M., Srivisal S. et al.: « Angiography of multiple asynchronously manifest pheochromocytomas: the APUD concept ». *Am. J. Roent.*, 130, 1168, 1978.
- 37) Tavernier M., Desmots J. M. et al.: « Etat actuel de l'anesthesie et de la reanimation des pheochromocytomes. Acquisitions medicalees recentes ». *L'expansion Sc. Fr. Paris*, 305, 1970.
- 38) Williams E. D.: « A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma ». *J. Clin. Path.*, 18, 288, 1965.
- 39) Woolsey J. H., Person W.: « Extra-adrenal pheochromocytoma ». *AMA Arch. Surg.*, 65, 188, 1952.

[Indirizzo degli Autori:

P. Mingazzini - R. Scorza - F. Giordanengo
D. Bonfante - G. C. Botta
Istituto di Patologia Chirurgica
e Proped. Clinica II Univ. Studi - Milano]