

# Ipercalcemia grave da iperparatiroidismo primitivo acuto: ruolo della paratiroidectomia



Ann. Ital. Chir., LXXV, 2, 2004

C. Casella, C. Talarico, R. Nascimbeni,  
F. Di Fabio, B. Salemi

Università degli Studi di Brescia  
Cattedra di Chirurgia Generale  
Direttore: Prof. B. Salemi

## Introduzione

L'ipercalcemia acuta è una rara e grave complicanza dell'iperparatiroidismo (IPT) primitivo (1-4). Altre possibili cause di ipercalcemia acuta sono rappresentate in particolare da sindromi paraneoplastiche e meno frequentemente da IPT secondari autonomizzati, sarcoïdosi, intossicazione da farmaci (Vitamina D, litio), abuso di alcali o latte, tireotossicosi e dalla sindrome ipercalcemica ipocalciurica familiare benigna (5-10).

I pazienti portatori di IPT primitivo anziani sono quelli più a rischio di sviluppare una crisi ipercalcemica (11). Diversa può essere la sintomatologia d'esordio dell'ipercalcemia grave da IPT primitivo: alterazioni cardiocircolatorie, dolori addominali, dolori muscolari, disturbi urologici (fino all'insufficienza renale acuta), astenia e disturbi neurologici (fino al coma), exitus (1, 5, 12-17).

La terapia in urgenza prevede l'immediata infusione endovenosa di liquidi e diuretici per la normalizzazione dei valori calcemici, il successivo ricorso ai difosfonati che prevengono nuovi episodi ipercalcemici mediante la soppressione dell'attività degli osteoclasti (1, 5, 18-22), senza tuttavia indugiare se il quadro clinico è bioumerale.

Nei casi in cui il controllo della calcemia risulti precario con tale trattamento l'unica alternativa terapeutica consiste nella paratiroidectomia in urgenza (1, 5).

Il trattamento emodialitico costituisce una procedura salvavita nei pazienti resistenti alla terapia medica con intercorrente insufficienza renale.

## Abstract

### GRAVE HYPERCALCEMIA DUE TO ACUTE PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: ROLE OF PARATHYROIDECTOMY

Grave hypercalcemia may complicate primary hyperparathyroidism. This clinical condition is potentially life-threatening, if it is untreated.

The emergency therapy consist in rehydration, stimulation of diuresis and somministration of biphosphonates. A urgent surgery is required if conservative theraphy is not successful.

The Authors herein present a consecutive serie of 6 cases with acute hypercalcemic crisis due primary hyperparathyroidism, successful treated with urgent parathyroidectomy after conservative treatment.

Key words: Acute primary hyperparathyroidism, grave hypercalcemia, parathyroidectomy.

## Riassunto

L'ipercalcemia grave può essere una complicanza potenzialmente letale degli iperparatiroidismi primitivi. Tale condizione deve essere prontamente riconosciuta e trattata.

La terapia è essenzialmente medica, con idratazione, diuretici e difosfonati, ma in alcuni casi resistenti ad essa la paratiroidectomia costituisce una procedura salvavita.

Gli Autori presentano una serie consecutiva di 6 casi di ipercalcemia grave da iperparatiroidismo primitivo trattato con paratiroidectomia in urgenza dopo terapia medica.

Parole chiave: Iperparatiroidismo primitivo acuto, ipercalcemia grave, paratiroidectomia.

Scopo del presente Studio è quello di presentare una serie consecutiva di 6 casi di ipercalcemia grave da IPT primitivo acuto trattato con paratiroidectomia in urgenza.

## Materiali e Metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2000 e aprile 2002 presso la 1° Divisione di Chirurgia Generale degli Spedali Civili di Brescia – Cattedra di Chirurgia Generale

Tab. I – CASISTICA: DATI ALL'INGRESSO E INTERVALLO DI TEMPO INTERCORSO TRA IL RICOVERO E LA PTX.

Pz	Età	Sesso	IPT noto	Sintomatologia d'esordio	Ca mg/dl Pg/dl	PTH	Dialisi	Intervallo Ricovero-PTX
1	56	M	No	Pancreatite	13,4	485	No	72 ore
2	75	F	Si	Neurologica	16,2	620	No	24 ore
3	82	F	Si	Insuf. renale	17,1	850	Si	48 ore
4	77	M	Si	Neurologica	19,8	935	Si	36 ore
5	60	F	No	Pancreatite	17,2	892	Si	20 ore
6	32	F	Si	-	17,0	530	No	24 ore

dell'Università degli Studi di Brescia (Direttore Prof. B. Salerno) sono stati sottoposti ad intervento di paratiroidectomia per IPT primitivo 28 pazienti. Tra questi 6 (21,4%) pazienti sono giunti alla nostra osservazione con un quadro clinico e laboratoristico di ipercalcemia grave.

Quattro pazienti erano femmine e 2 maschi, l'età media era di 63,6 anni (range: 32-82 )

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia medica e successiva paratiroidectomia entro 72 ore dal ricovero.

Di questo gruppo di pazienti sono stati analizzati i dati anamnestici, la sintomatologia d'esordio, gli esami diagnostici e di laboratorio preoperatori, il trattamento medico, il trattamento chirurgico, nonché i risultati postoperatori precoci e a distanza (follow-up: 6- 19 mesi) (vedi Tab. I).

## Risultati

Dalla raccolta dei dati anamnestici risulta che 4 di questi pazienti (66,7%) erano seguiti in altra sede per IPT primitivo lieve noto (Paratormone, PTH: 125-210 pg/dl) con localizzazione dell'adenoma paratiroideo già eseguita (con ecografia e scintigrafia).

Gli altri 2 pazienti (33,3%) non avevano storia anamnestica di sintomi o segni riferibili a IPT.

Nessuno dei 6 pazienti osservati era in trattamento per insufficienza renale cronica.

La sintomatologia d'esordio nei 2 casi di IPT non noto è stata di dolori addominali e vomito. Il successivo dosaggio delle amilasi pancreatiche e gli accertamenti diagnostico-strumentali hanno permesso di porre diagnosi di pancreatite acuta in assenza di litiasi biliare o abuso alcolico. La diagnosi di IPT è stato formulata in seguito ad elevati valori calcemici e del PTH. L'ecografia ha messo poi in evidenza la presenza di un adenoma paratiroideo in entrambi i pazienti (inferiore destra in un caso e superiore destra nell'altro).

In 2 casi con IPT noto l'indicazione al ricovero d'urgenza è stato l'improvviso deterioramento neurologico con grave ipercalcemia.

Un altro caso di IPT noto è esordito con insufficienza renale acuta e grave ipercalcemia.

Il quarto caso con diagnosi pregressa di IPT primitivo

era una giovane donna gravida, ricoverata a causa di elevati valori calcemici riscontrati durante un controllo routinario eseguito al terzo mese di gravidanza.

Si è sempre instaurata una terapia medica in urgenza con infusione endovenosa di liquidi, diuretici (furosemide) e, ad eccezione della paziente gravida, difosfonati (30-50 mg ogni 6-8 ore).

In 3 casi l'ipercalcemia si è ulteriormente aggravata nonostante il trattamento medico, con compromissione della funzionalità renale tale da richiedere il trattamento emodialitico. L'effetto di quest'ultima però è stato temporaneo sulla calcemia e i pazienti sono quindi stati inviati d'urgenza in sala operatoria per la paratiroidectomia (PTX).

In 2 casi invece la terapia medica ha permesso un transitorio controllo della calcemia però con progressivo deterioramento delle condizioni cardiologiche e neurologiche: per tale motivo anche questi 2 pazienti sono stati sottoposti a PTX in urgenza.

Nel caso della paziente gravida al terzo mese si è deciso di eseguire l'intervento chirurgico di PTX in urgenza onde evitare gli effetti collaterali dei difosfonati sul feto e per prevenire le complicanze materno-fetali dell'IPT.

Il dosaggio del PTH è stato sempre eseguito intraoperatoriamente al momento dell'induzione dell'anestesia e dopo 10 minuti dall'asportazione dell'adenoma: si è registrato un calo superiore al 50% in tutti i casi (vedi Tab. II).

In 5 casi si è proceduto all'esplorazione bilaterale del collo e del legamento tireotimico, con identificazione delle altre paratiroidi non patologiche. In nessun caso quest'ultime sono state sottoposte a biopsie, considerando come paratiroidi normali quelle di normali dimensioni, consistenza ed aspetto (contornate da tessuto adiposo). In un caso l'esplorazione è stata monolaterale, a causa delle precarie condizioni della paziente che limitavano i tempi operatori, con asportazione dell'adenoma (Fig. 1) e identificazione di una ghiandola paratiroidea normale. Si è sempre eseguito l'esame istologico estemporaneo, confermato poi dall'esame istologico definitivo (adenoma paratiroideo) (Fig. 2).

Non abbiamo registrato complicanze intra- e postoperatorie quali emorragie, lesioni ricorrenti temporanee o definitive né ipoparatiroidismi definitivi.



Fig. 1: Adenoma paratiroideo superiore destro – pezzo operatorio (3 x 1,5 x 1,8 cm).



Fig. 2: Preparato istologico dell'adenoma paratiroideo.

Tab. II – CASISTICA: RISCONTRI INTRAOPERATORI E RISULTATI A DISTANZA.

<i>Pz</i>	<i>Sede adenoma</i>	<i>Calo PTH IO (%)</i>	<i>PTH 1° g postop</i>	<i>Follow-up</i>
1	Superiore destro	85	24 pg/dl	Bene a 19 mesi
2	Inferiore sinistro	87	14 pg/dl	Recidiva a 6 mesi
3	Superiore destro	90	79 pg/dl	Bene a 14 mesi
4	Inferiore sinistro	82	32 pg/dl	Bene 11 mesi
5	Inferiore destro	92	60 pg/dl	Bene a 9 mesi
6	Inferiore sinistro	82	40 pg/dl	Bene a 6 mesi

In tutti i pazienti si è ottenuto un immediato e duraturo calo della calcemia e del PTH, con progressivo miglioramento della sintomatologia.

I valori di calcemia e di PTH si sono mantenuti nella norma in 5 pazienti (follow-up 6-19 mesi), mentre in un solo caso (esplorazione cervicale monolaterale) a 6 mesi dall'intervento il PTH ha registrato un ulteriore incremento (425 pg/dl) in assenza di ipercalcemia. Al momento tale paziente rifiuta di sottoporsi ad ulteriori indagini diagnostiche.

### Discussione

L'ipercalcemia grave rappresenta una condizione clinica potenzialmente letale se non tempestivamente corretta (1-5).

Nel 90% dei casi le principali cause di tale evenienza sono rappresentate da IPT primitivo acuto, sindromi paraneoplastiche ed autonomizzazione di ghiandole paratiroidi iperplastiche (adenomizzazione nell'IPT secondario) (5). In una minoranza di casi sono chiamati in causa altri meccanismi quali intossicazione da farmaci (litio, Vitamina D), sarcoidosi, tireotossicosi (fino al 15% dei pazienti con tireotossicosi manifesta ipercalcemia), abuso alimentare di alcali o latte e sindrome ipercalcemica ipocalciurica benigna (5-10).

In Letteratura poche sono le segnalazioni di crisi ipercalcemiche acute da IPT primitivo.

Il meccanismo etiopatogenetico che scatena tali crisi non è ancora del tutto chiaro e diverse sono le ipotesi formulate.

Di fatto assume un ruolo chiave il livello stesso di PTH circolante, infatti l'aumento significativo e improvviso dello stesso in pazienti con valori di PTH basali già alterati (IPT primitivo) è strettamente correlato con l'insorgenza della crisi ipercalcemica (5).

Concentrazioni estremamente alte di PTH circolante producono un incremento della calcemia mediante un aumentato rilascio del calcio dal tessuto osseo.

Non è stata al momento confermata nessuna correlazione tra incremento dei valori di PTH circolante e episodi di ipocalcemia o stimoli di altro genere sul tessuto adenomatoso paratiroideo, quali ad esempio infarti, rotture capsulari, manipolazioni o traumatismi.

Nella nostra esperienza i 4 pazienti con IPT noto hanno presentato un aumento del PTH e dei valori calcemici improvvisi e non ascrivibili a nessuna causa intercorrente.

In un altro caso di IPT noto tali aumenti plasmatici potrebbero essere riferibili ad una incauta e immotivata somministrazione di Vitamina D per il trattamento dell'osteoporosi.

La sintomatologia dell'ipercalcemia da IPT primitivo acuto è caratterizzata generalmente da anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, febbre, tachicardia, alterazioni neurologiche (delirio, stato confusionale, coma), miastenia, alterazione della funzionalità renale con o senza urolitiasi (1, 5, 12-17).

Così come da noi registrato in 2 casi un IPT primitivo può avere come sintomo d'esordio una pancreatite acuta. Per poter avanzare tale ipotesi etiopatogenetica è opportuno oltre a far diagnosi di IPT anche escludere patologie biliari o abusi alcolici. La correlazione tra ipercalcemia e pancreatite acuta è tuttora argomento di dibattito e una delle ipotesi più accreditate pone alla base del processo infiammatorio pancreatico la deposizione di sali di calcio nei dotti pancreatici con conseguente stasi intrapancreatica ed attivazione enzimatica. Inoltre le cellule pancreatiche attivate dal processo infiammatorio rilascerebbero elevate quantità di glucagone con conseguente ipocalcemia relativa e successivo stimolo alla secrezione di PTH da parte dell'adenoma paratiroideo (15, 16).

Identificata comunque l'ipercalcemia, per porre diagnosi di IPT è sufficiente dosare il PTH, successivamente le indagini strumentali (Ultrasonografia e scintigrafia) permetteranno di localizzare la o le ghiandole patologiche con una sensibilità elevata (fino al 90%) (23, 24).

I valori di calcemia e di PTH al ricovero nei pazienti da noi osservati è riportata in Tabella I.

La diagnosi strumentale nei 4 pazienti con IPT noto era già stata eseguita in altra sede e in tempi precedenti con identificazione in tutti i casi delle ghiandole adenomatose (3 inferiori sinistre e 1 inferiore destra). Nei due pazienti con IPT diagnosticato al momento del ricovero, immediatamente prima della PTX è stata eseguita con successo una ecografia del collo (1 superiore destra e 1 inferiore sinistra).

La crisi ipercalcemica da IPT primitivo rappresenta in prima istanza un'emergenza medica. In questi casi il primo provvedimento è quello di idratare il paziente con alti quantitativi (3000-5000ml/die) di soluzione salina per diluire l'eccesso di calcio circolante e favorirne la sua escrezione urinaria anche con la somministrazione di diuretici, quali la furosemide (22). Quest'ultima agisce infatti limitando il riassorbimento del calcio urinario. Vanno inoltre corrette le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base.

L'utilizzo dei fosfati non trova più impiego per la potenziale tossicità e per gli effetti collaterali quali ipotensione, depositi extrascheletrici di calcio, insufficienza renale acuta e in taluni casi exitus (20, 25, 26).

La calcitonina, che svolge un'azione inibente gli osteoclasti, ha un effetto limitato nel tempo per la comparsa di resistenza e la mitramicina, un antibiotico citotossico, abbassa i valori di calcio circolante in 24-48 ore, ma il suo utilizzo è limitato per la sua tossicità (danni epatici ed atrofia midollare).

I difosfonati inibiscono il riassorbimento osseo agendo sugli osteoclasti, ottengono un buon controllo della cal-

cemia in caso di ipercalcemia lieve-moderata, risultano meno efficaci nel trattamento in urgenza delle crisi ipercalcemiche (27).

Nella nostra casistica in tutti i pazienti si è instaurata una terapia medica d'attacco con idratazione, diuretici, correzione idroelettrolitica e dell'equilibrio acido-base. In 5 pazienti, ad eccezione della paziente gravida, si è adottata la terapia con difosfonati ma si è ottenuto un parziale e temporaneo risultato.

Il trattamento emodialitico è stato riservato in 3 casi resistenti a tale terapia e con deterioramento della funzionalità renale, come procedura per attenuare l'ipercalcemia prima della PTX.

Evenienza del tutto particolare è rappresentata dall'IPT primitivo in gravidanza. In tali casi l'indicazione chirurgica, anche in caso di IPT lieve, è costituita dalla prevenzione delle complicanze materno-fetali e neonatali quali aborto spontaneo, nati pretermine, crisi ipercalcemiche materne e ipocalcemia acuta neonatale, descritte in Letteratura fino al 50-80% (28).

Nel caso segnalato nel presente lavoro l'intervento è stato condotto in urgenza a causa di una crisi ipercalcemica, dopo aver momentaneamente corretto l'ipercalcemia con idratazioni e diuretici. In accordo con i dati in Letteratura, il timing della PTX in caso di gravidanza è stato eseguito durante in primo trimestre, per ridurre l'insorgenza di possibili complicanze materno-fetali peroperatorie.

La terapia medica è di solito in grado di far regredire e di controllare l'ipercalcemia indotta da IPT primitivo, che comunque costituisce indicazione al successivo trattamento in elezione mediante PTX.

Tale intervento in urgenza rappresenta una procedura salvavita nel caso in cui trattamento medico non dia immediatamente i risultati sperati o non sia efficace nel controllo prolungato dell'ipercalcemia (14, 29).

È sempre auspicabile poter eseguire la PTX avendo già acquisito dei dati circa la localizzazione dell'adenoma. In casi particolari è indispensabile intervenire tempestivamente anche in assenza di studi diagnostici di localizzazione preoperatoria e in mani esperte l'identificazione introoperatoria dell'adenoma avviene nel 95% dei casi.

La strategia operatoria non è dissimile da quella degli interventi condotti in elezione per IPT primitivo.

L'esecuzione del dosaggio del PTH intraoperatorio (30-33), dell'esame istologico estemporaneo, dell'esplorazione cervicale bilaterale e del legamento tireotimico consentono di ottenere i migliori risultati.

In conclusione possiamo affermare che l'ipercalcemia grave rappresenti una temibile complicanza degli IPT primitivi, più frequente nei pazienti anziani. Tale complicanza va precocemente riconosciuta e trattata con opportuna terapia medica. La PTX deve essere eseguita in urgenza se il controllo medico dell'ipercalcemia è inefficace oppure in elezione una volta risolto l'episodio acuto.

## Bibliografia

- 1) Lorraine A., Fitzpatrick M.D., Joun P., Bilezikian M.D.: *Acute Primary Hyperparathyroidism*. Am J Med, 1987, 82:275-282.
- 2) Payne R.L. jr, Fitchett C.W.: *Hyperparathyroid crisis: survey of the literature and a report of two additional cases*. Ann Surg, 1964, 161:737-745.
- 3) MacLeod W.A.J., Holloway C.K.: *Hyperparathyroid crisis: a collective review*. Ann Surg, 1964, 166:1012-1015.
- 4) Lemann J. jr, Donatelli A.A.: *Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism*. Ann Intern Med, 1964, 60:447-461.
- 5) Tisell L.E., Hedback G., Jansson S., Lindstedt G., Zachrisson B.F.: *Management of Hyperparathyroid Patients with Grave Hypercalcemia*. World J Surg, 1991, 15:730-737.
- 6) Shackney S., Hasson J.: *Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia: Report of two cases*. Ann Intern Med, 1967, 66:906.
- 7) Vernava A.M., O'Neal L.V., Palermo V.: *Lethal hyperparathyroid crisis: Hazards of phosphate administration*. Surg, 1987, 102:941.
- 8) Mundy G.R.: *The hypercalcemia of malignancy*. Kidney Int, 1987, 31:142.
- 9) Broadus A.E., Mangin M., Ikeda K., Insogna K.L., Weir E.C., Burtis W.J., Stewart A.F.: *Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide*. N Engl J Med, 1988, 319:556.
- 10) Fiske R.A., Heath D.A., Bold A.M.: *Hypercalcemia. A hospital survey*. Q J Med, 1980, 49:405.
- 11) Roche N.A., Young A.E.: *Role of surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly*. Br J Surg, 2000, 87:1640-1649.
- 12) Mundy G.R., Cove D.H., Fiske R.: *Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation*. Lancet, 1980, 1:1317-1320.
- 13) Tayfun Gurbuz A., Peetz M.E.: *Giant mediastinal parathyroid cyst: an unusual cause of hypercalcemic crisis-case report and review of the literature*. Surg, 1996, 120:795-800.
- 14) Lauschke H., Kaminski M., Stratmann H., Hirner A.: *The parathyrotoxic crisis – a surgical emergency*. Chirurg, 2000, 71:58-62.
- 15) Klepsch M., Bergenfels A.: *Acute pancreatitis and amaurosis after right parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism*. Eur J Surg, 2000, 166:336-339.
- 16) Sitges-Serra A., Alonso M., de Lecea C., Gores P.F., Sutherland D.E.R.: *Pancreatitis and hyperparathyroidism*. Br J Surg, 1988, 75:158-160.
- 17) Shepherd J.J.: *Hyperparathyroidism presenting as pancreatitis or complicated by postoperative pancreatitis*. Aust NZ Surg, 1996, 66:85-87.
- 18) Bilezikian J.P.: *Hypercalcemia*. In: Bayless TM, Brain M.C., Cherniak R.M., eds. *Current therapy in internal medicine*. Philadelphia: BC Decker, 1984, 513-518.
- 19) Herbert L.A., Leman J., Petersen J.R., Lennon E.J.: *Studies of the mechanisms by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration*. J Clin Invest, 1966, 45:1886.
- 20) Romanus R., Heiman P., Nilsson O., Hansson G.: *Treatment of hyperparathyroidism*. Prg Surg, 1973, 12:22.
- 21) Altman P., Cunningham J.: *The management of severe hypercalcemia*. Postgrad Med J, 1987, 63:77.
- 22) Suki W.N., Yium J.J., Minden M., Saller-Herbert C., Eknayan G., Martinez-Maldonado M.: *Acute treatment of hypercalcemia with furosemide*. N Engl J Med, 1970, 283:836.
- 23) Calliada F., Sala G., Conti M.P., Corsi G., Oldini C., Bottinelli O., La Fianza A., Sacchetta A.: *Applicazioni cliniche del color-Doppler: le ghiandole paratiroidei*. Radiol Med, 1993, 85:114-119.
- 24) Barry Arkles L., Jones T., Hicks R.J., De Luise M., Chou S.T.: *Impact of complementary parathyroid scintigraphy and ultrasonography on the surgical management of hyperparathyroidism*. Surg, 1996, 120:845-851.
- 25) Morton A.R., Cantrill J.A., Craig A.E., Howell A., Davies M., Andersson D.C.: *Single dose versus daily intravenous aminohydroxypropylidene biphosphonate (APD) for the hypercalcemia of malignancy*. Br Med J, 1988, 296:811.
- 26) Body J.J., Borkowsky A., Cleeren A., Bijvoet O.L.M.: *Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate*. J Clin Oncol, 1986, 4:1177.
- 27) Heath D.A.: *Hypercalcemia in malignancy: Fluids and biphosphonate are best when life is threatened*. Br Med J, 1989, 298:1468.
- 28) Salem R., Taylor S.: *Hyperparathyroidism in pregnancy*. Br J Surg, 1979, 66:648.
- 29) Nussbaum S.R.: *Pathophysiology and management of severe hypercalcemia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1993, 22:343-362.
- 30) Bergenfels A., Nordén N.E., Ahrén B.: *Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperparathyroid patients*. Eur J Surg, 1991, 157:109-112.
- 31) McHenry C.R., Pollard A., Walfish P.G., Rosen I.B.: *Intraoperative parathormone level measurement in the management of hyperparathyroidism*. Surg, 1990, 108:801-808.
- 32) Starr F.L., DeCresce R., Prinz R.A.: *Use of intraoperative parathyroid hormone measurement does not improve success of bilateral neck exploration for hyperparathyroidism*. Arch Surg, 2001, 136:536-542.
- 33) Mengozzi G., Baldi C., Aimo G., Mullineris B., Salvo R., Biasiol S., Pagni R., Gasparri G.: *Optimizing efficacy of quick parathyroid hormone determination in the operating theater*. Intern J Biolog Markers, 2000, 15:153-160.

*Autore corrispondente:*

Dott. Claudio CASELLA  
Spedali Civili - Brescia  
Divisione di Chirurgia Generale  
P.zzale Spedali Civili, 1  
25100 BRESCIA

