

Lichen planus orale ed epatopatie croniche

Indagine clinico-statistica

S. MATARASSO, G. DANTE, A. FUSCO, R. MARTUSCELLI

Università degli Studi di Napoli - II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Istituto di Discipline Odontostomatologiche (Direttore: Prof. G. Valletta)
Cattedra di Parodontologia (Prof. Straord. S. Matarasso)

Oral lichen planus and chronic hepatopathies. Clinico-statistical investigation

Recent researches on the aetiopathogenesis of lichen planus have revealed a significant physiopathological and clinical association of this disease with the chronic hepatopathies. A clinico-statistical investigation has been carried out for the purpose of ascertaining the real importance of oral LP in the economy of this association. The results substantially demonstrated that oral LP, particularly the erosive variety, rather than cutaneous or cutaneous-mucosa clinical forms, occupies a central role in relation to association with the chronic hepatopathies (an important factor for diagnosis and predictive purposes). It has also been found that the erosive variety presents a significantly higher frequency in forms of LP with an exclusively oral involvement. Hence the need to propose an interdisciplinary type clinico-diagnostic approach to LP patients, particularly those with erosive type oral LP.
[Minerva Stomatol 1989;38:795-800].

Key words: Lichen planus - Chronic hepatopathies - Statistical investigation.

Sulla base delle più recenti ricerche effettuate in campo eziopatogenetico sul LP, si può affermare che tale patologia ed in particolare la varietà erosiva, si associa frequentemente ad una grave epatopatia cronica con i caratteri dell'Epatite Cronica Attiva (E.C.A.) o della Cirrosi Biliare Primitiva (C.B.P.), o della Cirrosi Epatica (Ayala, Balato e coll., 1981, 1986; Lenkey e coll., 1983; Katz e coll., 1985; Mobacken e coll., 1984; Monk e coll., 1985; Powell e coll., 1983; Rebora e coll., 1981, 1984, 1985; Wiles e coll., 1984; Wiwat Korki e coll., 1984).

Per questo motivo, è stato proposto recentemente il termine di « sindrome ibrida » per

sottolineare l'associazione con l'una o l'altra patologia epatica. Appare evidente che il LP, soprattutto la varietà erosiva, spesso cessa di essere una patologia di esclusivo appannaggio cutaneo-mucoso, per diventare un'importante spia di coinvolgimento viscerale, un marker specifico della particolare aggressività del processo morboso che può colpire l'epidermide, la mucosa orale ed il fegato.

Tale rapporto è particolarmente indicativo nel LP erosivo, ove si riscontra frequentemente il più grave quadro di interessamento epatico, quello cirrotico.

Inoltre, le lesioni cutaneo-mucose, in genere precedono l'interessamento clinicamente evidente del fegato, di mesi o di anni, e possono quindi essere di notevole ausilio diagnostico. La loro morfologia inoltre, può indicare il grado di gravità della malattia viscerale, nel senso che le lesioni erosive si accompagnano più frequentemente all'evoluzione cirrotica.

D'altra parte spesso la patologia epatica associata al LP è più sfumata (lieve aumento delle Transaminasi, della gamma Glutamil-Transferasi, ipergammaglobulinemia con iper-IgG): in questi casi può essere utile un'ecografia con eventuale biopsia epatica.

Un ulteriore aspetto da sottolineare è che le lesioni orali o cutanee spesso sono in grado di monitorare le lesioni epatiche, soprattutto in risposta alla terapia steroidea.

Allo scopo di fornire un contributo statistico-analitico al problema, abbiamo condotto una ricerca clinica, sostanzialmente basata sull'elaborazione di dati clinico-laboratoristici raccolti da un gruppo di pazienti che sono stati ricoverati nel periodo 1980-87, alla Clinica Dermatologica della II Facoltà di Medicina e Chirurgia di Napoli, a cui è stata fatta diagnosi di LP.

Materiali e metodi

Il gruppo esaminato consta di 96 pazienti, randomizzati per sesso ed età.

L'indagine statistica si è articolata in più punti:

1) incidenza di lesioni orali in rapporto alla popolazione totale di pazienti affetti da LP;

2) frequenza delle varietà cliniche di LP orale;

3) frequenza delle varietà cliniche considerando separatamente i pazienti con interessamento cutaneo-mucoso e quelli con esclusivo interessamento mucoso;

4) l'associazione LP-Epatopatie, considerando separatamente il gruppo con interessamento esclusivamente cutaneo e quello con interessamento orale (in comune con quello cutaneo od esclusivo).

I parametri presi in considerazione sono necessariamente multipli, in quanto non vi è nella singola ricerca clinica un rigoroso criterio di standardizzazione di dati (in virtù delle intrinseche caratteristiche del tipo di indagine).

Essi sono rappresentati da:

a) enzimi markers di alterata funzionalità epatica e/o di danno epatico (Fosfatasi alcalina, gamma GT, GOT, GPT);

b) alterazioni quantitative e/o qualitative delle immunoglobuline sieriche, ed eventuale presenza di autoanticorpi (ANA);

c) diagnosi clinica (rilievi semeiologici +/-ecografia epatica) o biotipica di epatopatia (ECA, CBP, Cirrosi);

d) positività dei markers dell'Epatite B (limitatamente al gruppo di pazienti con lesioni erosive);

5) studio separato del gruppo di pazienti con LP esclusivamente orale;

6) studio separato del gruppo di pazienti con LP cutaneo-mucoso;

7) studio separato del gruppo di pazienti con presenza di lesioni erosive;

8) studio separato del gruppo di pazienti con assenza di lesioni erosive.

Risultati

1) Dei 96 pazienti, 52 (54,16 %) presentavano una patologia esclusivamente cutanea; 13 (13,5 %) un interessamento sia cutaneo che mucoso (cavo orale); infine 31 (32,29 %) pazienti presentavano un esclusivo interessamento orale (fig. 1).

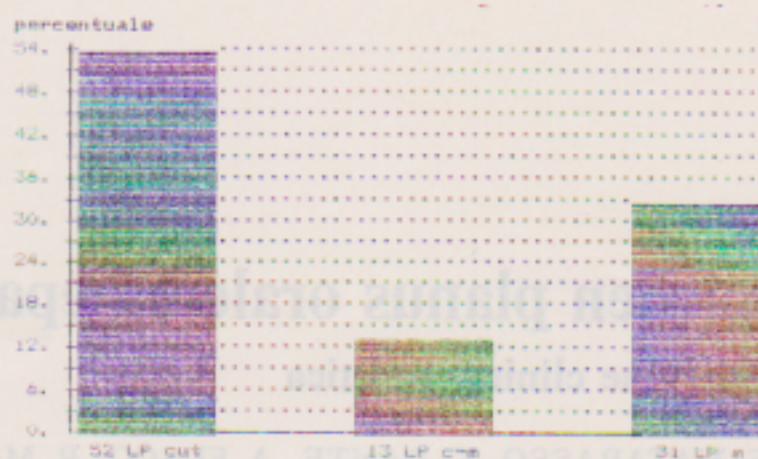


Fig. 1. — Analisi statistica delle forme di LP nella popolazione affetta (96) (cut = cutaneo; cm = cutaneo-mucoso; m = mucoso; interessamento orale: 45,8 %; 13,5 + 32,29).

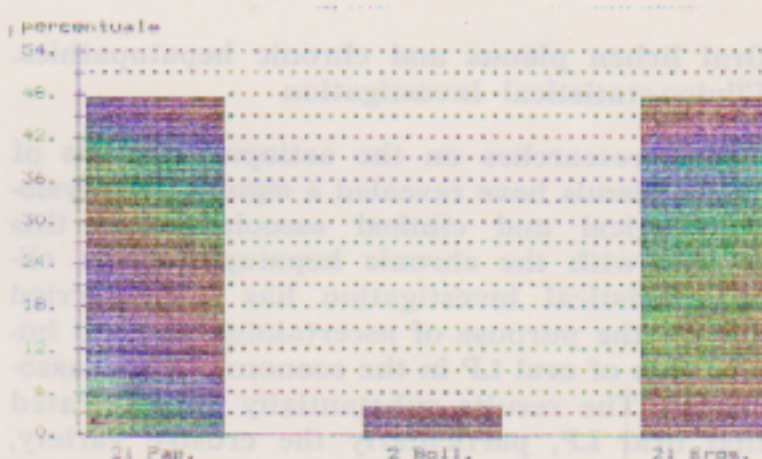


Fig. 2. — Varietà cliniche di LP orale nei 44 pazienti con interess. mucoso (Pap. = lesioni papulari; Boll. = lesioni bollose; Eros. = lesioni di tipo erosivo).

2) Dei 44 pazienti (13 + 31) con lesioni orali, 21 (47,7 %) presentavano lesioni « classiche » (papulari) in cui le papule erano disposte isolatamente a reticolo, a placca, ecc.; 2 (4,5 %) presentavano lesioni bollose; infine 21 (47,7 %) avevano lesioni di tipo erosivo (fig. 2).

3) Il gruppo di pazienti con interessamento cutaneo-mucoso (13) presentava 2 tipi di varietà cliniche: 12 (92,3 %) lesioni di tipo papulare; 1 (7,6 %) lesioni bollose (fig. 3).

Il gruppo di pazienti con esclusivo interessamento mucoso (31) presentava 3 tipi di varietà cliniche: 9 (29 %) lesioni papulari; 1 (3,2 %) lesioni bollose; 21 (67,7 %) lesioni erosive (fig. 4).

4) Esaminando complessivamente il gruppo dei 44 pazienti con interessamento orale abbiamo rilevato i seguenti dati:

a) numero di pazienti con diagnosi di epatopatia cronica: 17 (38,6 %) (di questi, 7 con cirrosi, 3 con ECA, 3 con diagnosi di epatopatia cronica non precisata, 2 infine con reperti fortemente suggestivi di epatopatia cronica: epatomegalia, alterazione dei parametri enzimatico-immunologici associati a

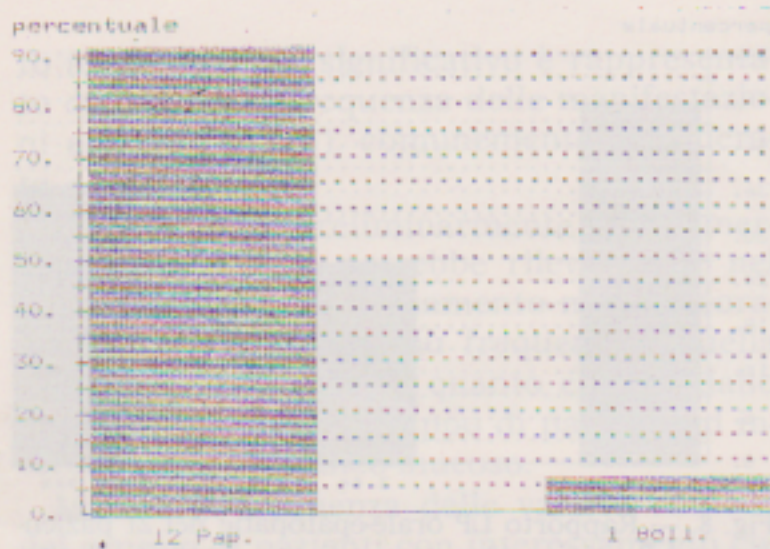


Fig. 3. — Varietà cliniche di LP orale nei 13 pazienti con interess. cutaneo-mucoso.

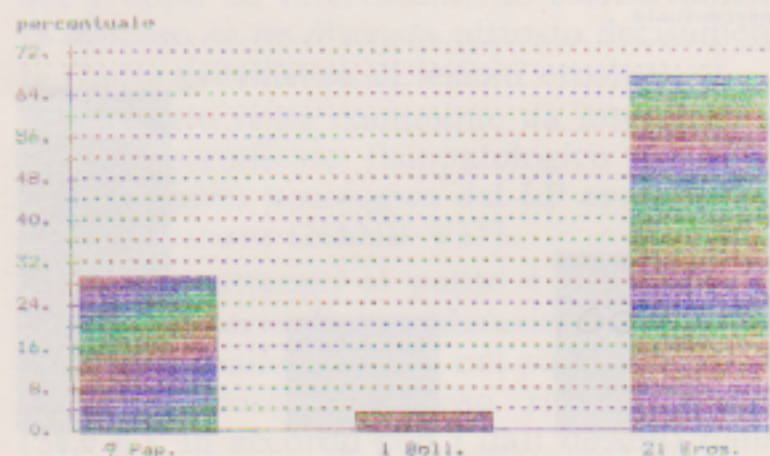


Fig. 4. — Varietà cliniche di LP orale nei 31 pazienti con esclusivo interess. mucoso.

riscontro semeiologico di disfunzione epatica);

b) numero di pazienti con alterazione dei parametri enzimatici: 4 (14,8 %) su 27 (GOT, GPT e/o gamma GT e/o fosfatasi alcalina);

c) numero di pazienti con alterazioni qualitative e/o quantitative delle immunoglobuline sieriche: 3 (11,1 %) su 27 (essenzialmente ipergammaglobulinemia con iper IgG);

d) numero di pazienti con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici: 6 (22,2 %) su 27 (fig. 5A)

Ovviamente i dati relativi ai punti b), c), d) sono estrapolati dal gruppo di pazienti che non presentava segni clinici e/o istologici di epatopatia cronica (44 - 17 = 27).

La positività ad autoanticorpi (Anti-Nuclear Antibodies) è stata riscontrata in un solo caso, relativa ad un paziente con diagnosi di cirrosi e con LP erosivo.

Il gruppo di pazienti con interessamento esclusivamente cutaneo (52) era caratterizzato da: 3 (5,76 %) pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; 8 (15,3 %) con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici; 41 (78,8 %) privi di alterazioni patologiche (fig. 5B).

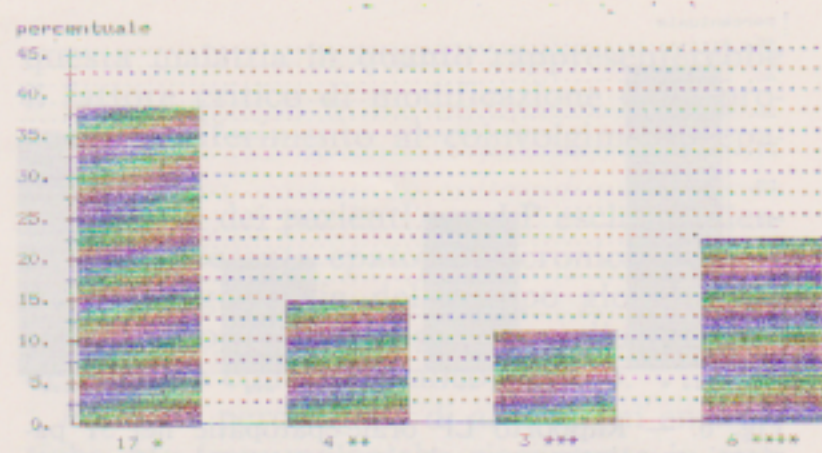


Fig. 5 A. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 44 pazienti con interess. orale (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = pazienti con alterazione dei parametri enzimatici; *** = pazienti con alterazioni qualit. e/o quantit. delle Ig sieriche; **** = Pazienti con alterazione dei parametri enzim. e/o immun.; **, ***, **** = dati estrapolati dal gruppo di 27 pazienti esenti da epatopatia cronica).

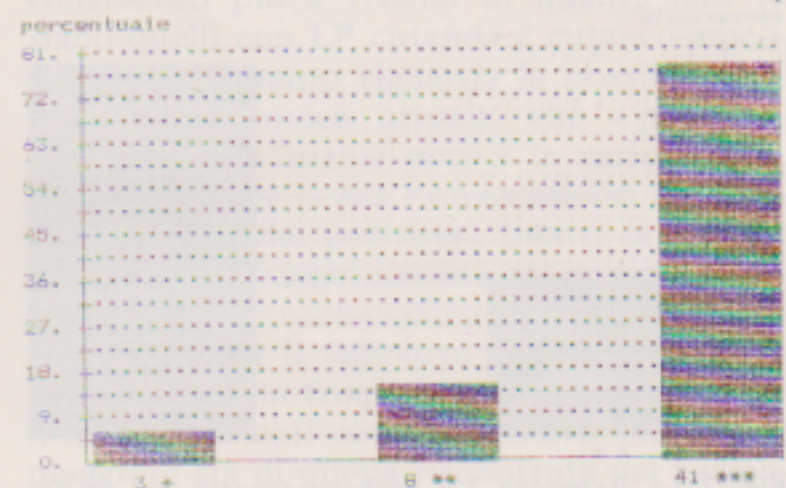


Fig. 5 B. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 52 pazienti con esclusivo interess. cutaneo (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = pazienti con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici; *** = pazienti privi di alterazioni patologiche; N.B.: i dati sopra riferiti appaiono di dubbia significatività statistica).

5) Esaminando separatamente il gruppo di pazienti con LP esclusivamente orale (31) abbiamo rilevato i seguenti dati:

a) numero di pazienti con diagnosi di epatopatia cronica: 13 (41,9 %) (di questi, 6 con cirrosi, 2 con ECA, 5 con diagnosi di epatopatia cronica non precisata);

b) numero di pazienti (sui 18 con assenza di epatopatia cronica) con alterazione dei parametri enzimatici: 4 (22,2 %);

c) numero di pazienti (su 18) con alterazione delle Ig sieriche: 3 (16,6 %);

d) numero di pazienti (su 18) con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici: 6 (33,3 %) (fig. 6).

6) Il gruppo di pazienti con LP cutaneo-mucoso (13) aveva le seguenti caratteristiche:

a) numero di pazienti con diagnosi di epatopatia cronica: 4 (30,7 %) (di questi, 1 con cirrosi, 1 con ECA, 2 con quadro fortemente suggestivo di epatopatia cronica);

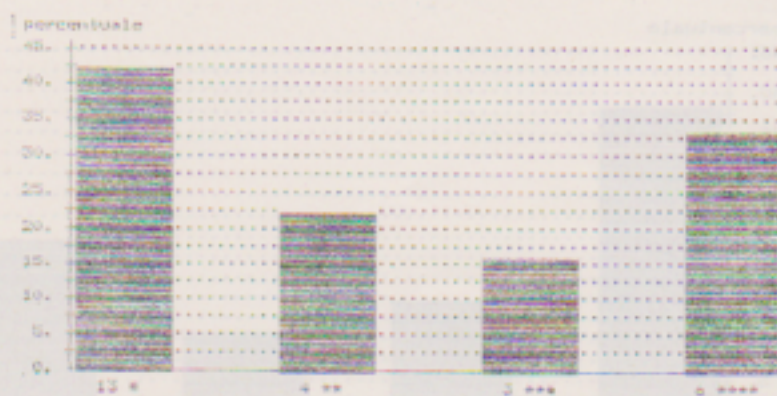


Fig. 6. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 31 pazienti con interess. esclusivamente orale (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = pazienti con alterazione dei parametri enzimatici; *** = pazienti con alterazioni qualit. e/o quantit. delle Ig sieriche; **** = pazienti con alterazione dei parametri enzim. e/o immun.; ***, **** = dati estrapolati dal gruppo di 18 pazienti esenti da epatopatia cronica).

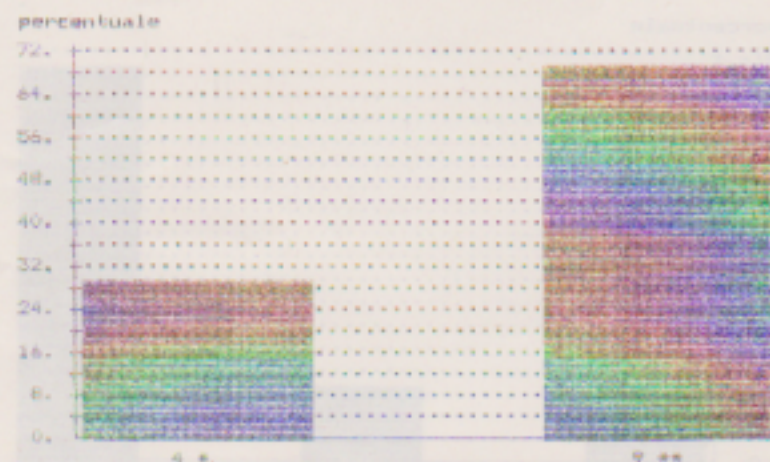


Fig. 7. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 13 pazienti con interess. cutaneo-mucoso (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = pazienti privi di alterazioni patologiche).

b) nessuno dei 9 pazienti rimanenti presentava alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici (fig. 7).

7) Pazienti con LP erosivo (21):

a) numero di pazienti con diagnosi di epatopatia cronica: 10 (47,6 %) (di cui 6 con cirrosi, 2 con ECA, 2 con diagnosi di epatopatia cronica non precisata);

b) numero di pazienti (su 11 con assenza di epatopatia cronica) con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici: 3 (27,2 %). I rimanenti 8 pazienti non presentavano alterazioni patologiche (fig. 8).

8) Pazienti con LP non erosivo (23):

a) numero di pazienti con diagnosi di epatopatia cronica: 7 (30,4 %) (di cui 1 con cirrosi, 1 con ECA, 3 con diagnosi di epatopatia cronica non precisata, 2 con reperti clinico-umorali suggestivi di epatopatia cronica);

b) numero di pazienti (su 16 con assenza di epatopatia cronica) con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici: 3 (18,7 %) (fig. 9).

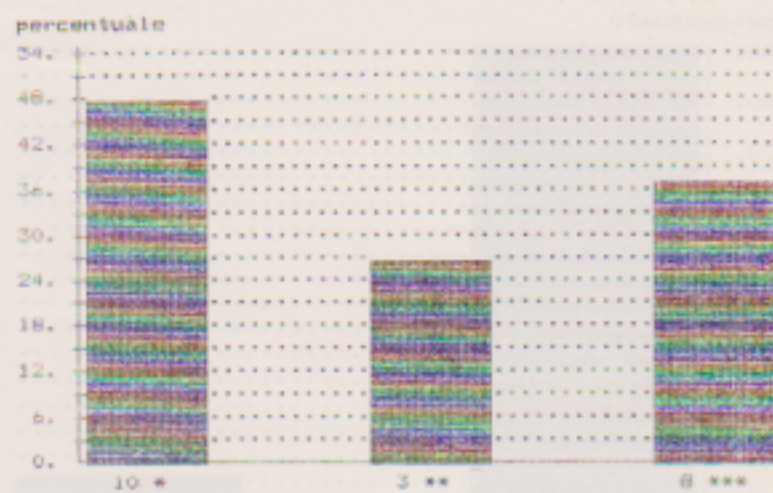


Fig. 8. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 21 pazienti con LP erosivo (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = pazienti con alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici (dato estrapolato dagli 11 pazienti con assenza di epatopatia cronica; *** = pazienti privi di alterazioni patologiche).

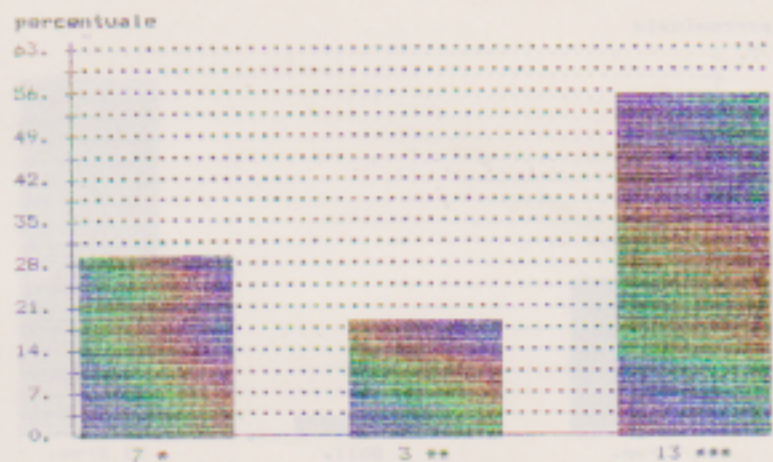


Fig. 9. — Rapporto LP orale-epatopatie nei 23 pazienti con LP non erosivo (* = pazienti con diagnosi di epatopatia cronica; ** = dato estrapolato dai 16 pazienti con assenza di epatopatia cronica; *** = pazienti privi di alterazioni patologiche).

Nei 21 pazienti con LP erosivo, è stata riscontrata positività all'HbS Ag nel 4,7 % dei casi (dato statisticamente non significativo).

Discussione

Una prima interessante osservazione può essere fatta in merito alla incidenza di lesioni orali in rapporto alla popolazione totale di pazienti affetti da LP. In questi l'interessamento orale risulta presente nel 45,8 % dei casi (13,5 + 32,29). Tale dato appare in pieno accordo con quelli della letteratura internazionale (40/50 % circa).

Abbastanza elevata appare invece, in riscontro ai dati della letteratura internazionale, la percentuale dei pazienti con esclusivo interessamento mucoso (32,29 %); la frequenza che viene di solito riportata si aggira intorno al 20 %.

Altri dati interessanti emergono dall'analisi statistica delle varietà cliniche di LP orale osservate. La localizzazione delle lesioni nelle loro varietà si presenta in accordo ai dati riportati in letteratura. È evidente che il da-

to maggiormente significativo è rappresentato dalla elevata frequenza delle manifestazioni erosive (47,7 %), comunemente considerate « rare ».

Considerando preliminarmente i dati emersi dal punto 3, si potrebbe rilevare che nel LP ad esclusivo interessamento mucoso (orale), la varietà clinica più frequente è quella erosiva, a differenza di quanto emerge dallo studio statistico del gruppo di pazienti ad interessamento cutaneo-mucoso.

Mentre la frequenza delle varietà cliniche del gruppo di pazienti con interessamento cutaneo-mucoso è pienamente compatibile con i dati statistici conosciuti (prevalenza di forme micropapulari nelle loro varietà), quella del gruppo ad interessamento esclusivamente mucoso se ne discosta piuttosto decisamente (netta prevalenza di lesioni erosive).

Tale dato resta comunque da interpretare nel suo significato fisiopatologico e clinico [individualità nosologica del LP orale? Etiologia peculiare (NANB V)?].

Dai dati ottenuti al punto 4 possiamo dedurre una serie di considerazioni. L'incidenza di epatopatie croniche nei pazienti con LP cutaneo-mucoso o mucoso risulta elevata (38,6 %), in accordo con i dati desunti dalla letteratura internazionale; il dato appare significativo alla luce anche del fatto che tale ricerca è di tipo trasversale (sul piano epidemiologico-analitico), indaga cioè sulla situazione attuale dei pazienti: appare prevedibile perciò che un successivo controllo a distanza di tempo possa mettere in evidenza altri pazienti con epatopatia cronica (alla luce anche del fatto che un considerevole numero di essi — 22,2 % — presenta alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici), aumentando e rendendo ancora più evidente l'incidenza. Come è già stato osservato, infatti, l'intervallo intercorrente tra la prima diagnosi di LP e la diagnosi di epatopatia cronica è spesso consistente (85 mesi in media) (Rebora e coll., 1985).

Il 22,2 % dei pazienti presenta alterazione dei parametri enzimatici e/o immunologici: il dato è sicuramente significativo in senso diagnostico-predittivo (identificazione dei gruppi a rischio, attento monitoraggio nel tempo della situazione epatica, precoce evidenziazione di lesione epatica).

I dati desunti dal gruppo di pazienti con interessamento esclusivamente cutaneo non si discostano significativamente da quelli tratti da popolazione non affetta da LP: ciò rende evidente l'importanza dell'accertamento dell'interessamento orale nei pazienti con

questa malattia in quanto rappresenterebbe il fattore critico di modificazione della prognosi in riferimento al coinvolgimento epatico.

Il 41,9 % dei pazienti con LP esclusivamente orale presenta epatopatia cronica, percentuale maggiore sia del gruppo globalmente considerato, (38,6 %), sia di quella (30,7 %) del gruppo con LP cutaneo-mucoso.

Anche la percentuale di alterazioni enzimatiche e/o immunologiche riscontrate in questo gruppo (33,3 %), è maggiore di quella del gruppo globalmente considerato (22,2 %) e di quella del gruppo con LP cutaneo-mucoso (0).

Ciò potrebbe indurre alla considerazione che i pazienti con LP orale possono essere considerati più a rischio di quanto non lo siano quelli con LP cutaneo e cutaneo-mucoso, sia per quanto riguarda la possibilità di epatopatia cronica attuale, che « potenziale ». Presumibilmente però è la varietà della lesione, più che la sua localizzazione, a definire il rischio del paziente: infatti la varietà erosiva non è rappresentata nel gruppo di pazienti con LP cutaneo-mucoso. Per quanto riguarda infatti il rapporto con la « varietà » delle lesioni, la frequenza di epatopatia cronica nei pazienti con LP erosivo (47,6 %) è maggiore sia di quella riscontrata nei pazienti con LP non erosivo (30,4 %), che di quella riscontrata nel gruppo globalmente considerato; il dato particolarmente probante conferma l'importanza clinica di tale varietà di lesione.

Anche l'incidenza di alterazione di parametri enzimatici o immunologici nei pazienti con LP erosivo (27,2 %) è più alta di quella riscontrata nei pazienti con LP non erosivo (18,7 %) (ciò corrobora l'ipotesi che quando l'immunoreazione patogena è particolarmente accentuata, la patologia si esprime clinicamente con lesioni più gravi — erosive — e con danno epatico conclamato: ECA, cirrosi).

Inoltre nei pazienti con lesioni erosive il danno epatico prevalente è quello cirrotico (46,1 %), cioè il più grave, mentre nei pazienti con lesioni non erosive, la frequenza di cirrosi è del 25 %: anche questo dato appare significativo.

Considerazioni conclusive

In conclusione, è opportuno sottolineare l'importanza di un approccio clinico-diagnostico di tipo interdisciplinare nei confronti di pazienti con LP, ed in particolare di quelli con LP orale, soprattutto se di tipo erosivo:

Protocollo clinico-diagnostico

1) Lo stomatologo e/o il dermatologo, cui spetta la diagnosi clinica di LP, oltre all'accertamento biotico di questo, potranno effettuare un bilancio completo delle condizioni epatiche e, ove necessario, richiedere una consulenza epatologica.

2) L'epatologo, valutate le condizioni clinico-laboratoristiche del paziente, giudicherà l'opportunità di effettuare una biopsia epatica dirimente il quesito clinico.

3) L'anatomopatologo preciserà il tipo di epatopatia in atto (o l'assenza di essa).

4) Il paziente a questo punto, se epatopatico, è affidato all'epatologo (che potrà avvalersi di consulenze stomatologiche e/o dermatologiche); se non, sarà tenuto sotto controllo dallo stomatologo e/o dal dermatologo con visite più o meno ravvicinate nel tempo, a seconda delle considerazioni complessive di esso (es.: paziente con LP erosivo, « a rischio »).

Ciò ovviamente non prescinde da un adeguato trattamento farmacologico della patologia.

5) L'immunologo clinico potrà eventualmente assumere un ruolo primario nella cura del paziente se questo presenterà malattie concomitanti di tipo autoimmune.

Come si evince, nel lichen planus è opportuno un approccio non « statico » alla malattia (esame obiettivo, diagnosi, terapia, fine rapporto medico-paziente), ma « dinamico » (valutazione interdisciplinare, rapporto medico-paziente continuo nel tempo).

Ciò assume particolare importanza nell'ottica di una possibile prevenzione, o quantomeno di una diagnosi precoce (in questo caso delle malattie epatiche), che deve rientrare tra gli obiettivi primari del Sanitario.

Riassunto

Le recenti ricerche effettuate in tema di eziopatogenesi sul lichen planus hanno messo in evidenza una significativa associazione di questa malattia con le epatopatie croniche, sia in senso fisiopatologico che clinico: gli Autori hanno effettuato una indagine clinico-statistica allo scopo di verificare il reale peso del LP orale nell'economia di tale associazione; i risultati hanno sostanzialmente dimostrato che il LP orale ed in particolare la varietà erosiva, più delle forme cliniche ad estrinsecazione cutanea o cutaneo-mucosa, occupa un ruolo centrale in rapporto all'associazione con le epatopatie croniche (dato importante in senso diagnostico e predittivo); inoltre, che la varietà erosiva presenta una frequenza significativamente più elevata nell'am-

bito delle forme di LP ad esclusivo interessamento orale.

Da ciò è scaturita l'esigenza di proporre una modalità di approccio clinico-diagnostico di tipo interdisciplinare nei confronti del paziente con LP, ed in particolare di quelli con LP orale di tipo erosivo.

[Minerva Stomatol 1989;38:795-800].

Parole chiave: Lichen planus - Epatopatie croniche - Indagine statistica.

Bibliografia

- Ayala F, Balato N. Lichen planus erosivo e cirrosi epatica. *Ann It Dermatol* 1981;35:79.
- Ayala F, Balato N, Tranfaglia A, Guadagnino V, Orlando F. Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. *JAAD* 1986;14(1):139-40.
- Lenkey R et al. Autoantibodies against basal cell layer: an association with chronic hepatitis B. *Cl Immunol Immunopathol* 1983;26:436.
- Lusheng S, Whiteside TL, Schade RR, Van Thiel DH. Studies of lymphocyte subpopulation in the liver tissue and blood of patients with chronic active hepatitis. *J Cl Immunol* 1983;3(4):408-18.
- Marian Katz MD, Pisanti S. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:719.
- Matarasso S, Nicolò M, Bucci E. Il Richer Ruber Planus della mucosa orale. Attuali orientamenti eziopatogenetici. *Arch Stomat* 1981;XXII:375.
- Mc Carty PL, Shklar G. Disease of the oral mucosa. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.
- Mobacken H, Nilsson L, Olsson R, Sloberg K. Lichen planus and the liver. *Acta Dermatol Venereol* 1984;64:570.
- Mobacken H, Nilsson L, Olsson R, Sloberg K. Incidence of liver disease in chronic lichen planus of the mouth. *Acta Dermatol Venereol* 1984;64:70-3.
- Monk BE. Lichen planus and the liver. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:122-3.
- Powell FC, Rogers RS, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:5540-5.
- Powell FC, Rogers RS. Primary biliary cirrhosis, penicillamina and lichen planus. *Lancet* 1981;5:525.
- Rebora A. Lichen planus and the liver. *Lancet* 1981;2:805.
- Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. *Acta Derm Venereol* 1984;64:52-6.
- Rebora A, Rongioletti F, Grosshans E. Le syndrome lichen hépatite. *Ann Derm Venereol* 1985; 112:27-32.
- Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus ed erosivo: un segno di epatopatia cronica cirrogena. *Giorn Vit Dermatol Venereol* 1985;120:1-3.
- Valletta G. Clinica Odontoiatrica e Stomatologica. Salerno: EMS, 1977.
- Wiles JC, Lynch PJ. Lichen planus and liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1984;12:671-2.
- Wiwat Korki J, Tsu-yi Chuang, Keyoumars Soltani. Liver abnormalities in patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:609-15.

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Dante - Istituto di Discipline Odontostomatologiche, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli.