

# Le alterazioni oculari nei pazienti sottoposti a emodialisi o trapianto renale

A. Sodi

*Clinica Oculistica - Firenze*

**I** pazienti affetti da insufficienza renale cronica, sottoposti a trattamento emodialitico periodico o a trapianto renale, possono presentare vari quadri patologici di interesse oftalmologico (9, 13, 18, 23, 26, 32).

L'insorgenza delle alterazioni oculari può essere fondamentale ricondotta a tre meccanismi patogenetici (Tab. I):

## 1) Conseguenze della malattia di base:

– il decadimento della funzione renale provoca delle importanti alterazioni metaboliche che si ripercuotono anche a livello oculare (ad esempio precipitazioni calcaree corneocongiuntivali in presenza di un alterato metabolismo fosfocalcico);

– le nefropatie sono spesso associate ad alterazioni circolatorie (in particolare l'ipertensione arteriosa) che si manifestano anche a livello retinocoroidale (ad esempio retinopatia ipertensiva).

## 2) Patogenesi iatrogena: il tratta-

mento cui vengono sottoposti i pazienti uremici può determinare effetti collaterali che interessano l'apparato visivo:

– l'emodialisi induce periodicamente una profonda modificazione della situazione idroelettrolitica, che può influenzare anche la dinamica dei fluidi endoculari (transitorio innalzamento intradialitico della tensione endoculare);

– i pazienti sottoposti a trapianto renale devono assumere a scopo immunosoppressivo vari farmaci (in particolare corticosteroidi a dosaggio elevato) per lunghi periodi, con possibile insorgenza di catarat-

ta e glaucoma; l'immunosoppressione può inoltre favorire la comparsa di infezioni opportuniste in vari distretti oculari (per esempio cheratite dendritica da herpes simplex, retinite da cytomegalovirus).

**3) Malattie congenite e familiari:** in alcuni casi, peraltro piuttosto rari, è possibile l'associazione geneticamente determinata fra alcune affezioni oculari e renali, talvolta nell'ambito di sindromi più ampie che interessano anche altri distretti dell'organismo (in particolare il sistema nervoso centrale). Si tratta delle cosiddette sindromi oculorenali,

TAB. I

● Conseguenze della nefropatia	→ - dismetabolismo (es. calcificazioni corneo-congiuntivali)
	→ - vasculopatia (es. retinopatia ipertensiva)
● Patogenesi iatrogena	→ - dialisi (es. modificazioni della pressione endoculare)
	→ - trapianto (es. cataratta, retinite da cytomegalovirus)
● Malattie congenite e familiari	→ sindromi oculorenali (es. S. di Lowe, S. di Alport, ecc.)

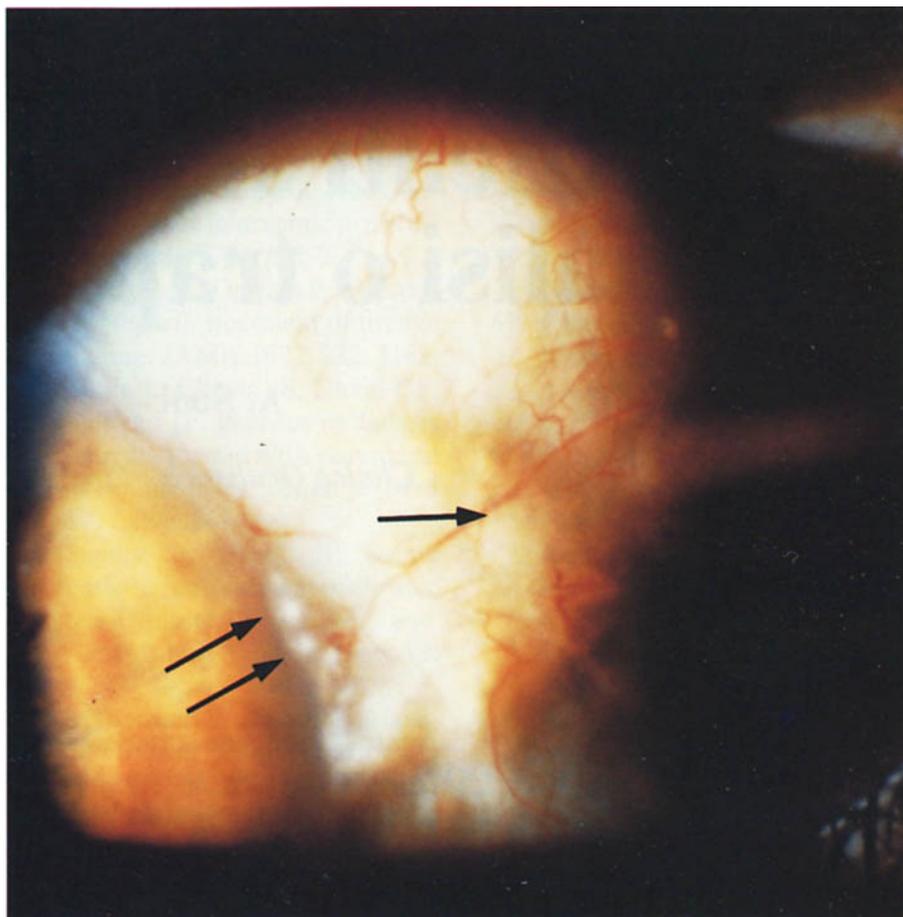
fra cui ricordiamo principalmente la S. di Lowe, la S. di Alport, la nefronoftisi familiare giovanile.

Dobbiamo infine accennare al fatto che, negli ultimi anni, lo sviluppo delle indagini elettrofisiologiche oculari ha aperto un nuovo capitolo nei rapporti fra patologia renale e oftalmologia; infatti lo studio delle risposte bioelettriche dell'apparato visivo nei pazienti affetti da insufficienza renale ha fornito interessanti risultati soprattutto nella valutazione di un'eventuale sofferenza subclinica del sistema nervoso centrale.

Per comodità espositiva nei prossimi paragrafi ricorderemo separatamente le più comuni alterazioni oculari dei pazienti in trattamento emodialitico e di quelli sottoposti a trapianto renale; in realtà - come vedremo - tale distinzione è valida per alcuni quadri patologici, mentre altre oftalmopatie sono riscontrabili nei pazienti uremici in rapporto alla nefropatia di base e sono solo in parte influenzate dal tipo di trattamento adottato (dieta, dialisi, trapianto).

### **Pazienti in trattamento emodialitico**

Le alterazioni oculari riscontrabili in questi pazienti possono interessare vari distretti oculari (Tab. II). A livello palpebrale si ha non raramente la comparsa di un rigonfiamento edematoso; infatti in questa sede la pelle è sottile, elastica,



**Fig. 1** - La freccia singola indica una pinguecola; la freccia doppia indica alcuni depositi calcarei a livello del limbus sclero-corneale.

cedevole, spesso sovrabbondante, e dunque facilmente deformabile per imbibizione dei tessuti sottostanti in conseguenza della malattia renale.

A livello congiuntivale sono spesso osservabili piccoli stravasi emorragici, verosimilmente in rapporto con una diatesi emorragica legata all'uremia o all'eparinizzazione. Frequenti sono anche alcune alte-

razioni degenerative, in particolare la pinguecola, piccola formazione giallastra ovale o triangolare a livello del limbus sclero - corneale, espressione di depositi ialini e degenerazione dello stroma collagene. Ma nei pazienti uremici l'alterazione sicuramente più caratteristica a carico delle strutture esterne del globo oculare è costituita dai depositi di sali di calcio a livello congiuntivale e corneale (6, 10, 25, 27). In genere tali alterazioni compaiono nell'area interpalpebrale esposta all'esterno, soprattutto al limbus, in corrispondenza delle regioni nasali e temporali (prevalentemente ore 3 e ore 9). I depositi congiuntivali formano inizialmente dei piccoli cristalli subepiteliali che poi confluiscono in placchette

### **TAB. II - PAZIENTI EMODIALIZZATI: PRINCIPALI OFTALMOPATIE**

1. calcificazioni corneo-congiuntivali
2. opacità del cristallino
3. innalzamento intradialitico della pressione endoculare
4. retinopatia ipertensiva
5. distacco retinico secondario NON regmatogeno
6. dispersione pigmentaria retino-coroideale

calcareae biancastre (Fig. 1). A livello corneale si osservano invece precipitazioni arciformi biancastre disposte su una - due file concentriche al limbus. Si tratta di alterazioni spesso asintomatiche ma che talvolta, specialmente se coesiste qualche anomalia del film lacrimale, possono provocare bruciore, irritazione, senso di corpo estraneo ed iperemia congiuntivale (il cosiddetto "occhio rosso dell'insufficienza renale"). Questi depositi si formano nei pazienti con elevato prodotto fosfocalcico (superiore a 70) specie in presenza di iperfosfatemia. Si ipotizza che nella porzione corneo - congiuntivale più esposta all'atmosfera si verifichi una elevata diffusione della CO<sub>2</sub> con alcalinizzazione dell'ambiente; tale fenomeno riduce la solubilità del prodotto fosfocalcico e ne favorisce la precipitazione in cristalli di idrossiapatite. Questi depositi tendono ad aumentare col tempo nei pazienti in trattamento emodialitico mentre sembrano presentare una significativa regressione dopo il trapianto renale.

Sempre a livello corneale lo studio dell'endotelio con microscopio speculare a contatto ha messo in luce nei pazienti con insufficienza renale una modesta riduzione della densità delle cellule, senza significative modificazioni della loro omogeneità morfologica (14).

A livello del cristallino i pazienti uremici possono presentare opacità puntiformi, senza gravi deficit visivi, ma anche una vera e propria cataratta (26), che in alcuni casi può determinare una riduzione dell'acuità visiva tale da richiedere l'intervento chirurgico. Si tratta prevalentemente di cataratte corticali talvolta correlabili all'ipocalcemia (21) oppure a precedenti protratti trattamenti corticosteroidi, in conseguenza della nefropa-

tia di base. Anche le modificazioni dell'osmolarità dei liquidi organici indotte dal trattamento emodialitico possono indurre una cataratta per imbibizione del cristallino da parte dell'umore acqueo (26, 30).

Per quanto riguarda la pressione intraoculare può verificarsi nella seconda parte di ciascuna seduta dialitica un incremento transitorio della tensione endoculare che tende successivamente a ritornare a valori normali o addirittura inferiori. Il meccanismo patogenetico consisterebbe in una ritardata clearance dell'urea dal plasma rispetto al sangue, con conseguente transitoria iperosmolarità dei liquidi organici e iperafflusso idrico verso l'umore acqueo; successivamente l'equilibrio ai due lati della barriera sangue/umor acqueo si ripristinerebbe con normalizzazione della pressione endoculare (8, 26, 28). Altri Autori peraltro suggeriscono che tali modificazioni pressorie avvengano sotto l'influenza del sistema nervoso centrale (22). Lo studio di questo fenomeno è comunque interessante anzitutto perché tali alterazioni della tensione endoculare possono avvenire parallelamente a quelle a livello della barriera ematoliquorale; inoltre questi transitori incrementi della pressione bulbare sono stati messi in rapporto con l'insorgenza in alcuni pazienti di mal di testa, nausea, pesantezza oculare alcune ore dopo l'inizio della seduta emodialitica. Peraltro anche se una tonometria precedentemente all'inizio della prima dialisi ci sembra consigliabile, gli incrementi tensionali intradialitici sono di solito di entità abbastanza modesta (28) (attorno ai 4 - 8 mmHg) e clinicamente non rilevanti; pertanto la diagnosi di glaucoma (sottoposto ad opportuno trattamento ipotonizzante) non controindica di per sé il trattamento emodialitico.

Poiché la presenza della fistola artero-venosa determina nei dializzati varie alterazioni emodinamiche con un certo incremento della pressione venosa centrale, abbiamo studiato la ripercussione di tali modificazioni circolatorie sulla dinamica dei fluidi oculari, visto che l'umore acqueo, attraverso il trabecolato, il canale di Schlemm e le vene acquose ed episclerali si scarica nel torrente venoso. Nella nostra casistica non abbiamo peraltro riscontrato alcun significativo incremento della tensione endoculare e della pressione venosa episclerale; questi risultati escluderebbero pertanto un'influenza delle alterazioni emodinamiche dei pazienti dializzati sul controllo della tensione endoculare (17).

A livello del fondo oculare il principale reperto oftalmologico riscontrabile nei pazienti in trattamento emodialitico è costituito dalla vasculopatia retinica ipertensiva (7), a causa dell'ipertensione arteriosa spesso concomitante con la nefropatia (23, 26). La classificazione della retinopatia ipertensiva tuttora più comunemente utilizzata è quella proposta da Keith, Wagener e Barker nel 1939, che distingue (19):

**Stadio I:** assottigliamento dei vasi arteriosi con qualche irregolarità di calibro;

**Stadio II:** accentuata tortuosità dei vasi arteriosi e venosi; maggior evidenza del riflesso arterioso (arterie "a filo di rame" o "a filo d'argento"); comparsa di segni di incrocio artero-venoso (cioè restringimento o addirittura scomparsa di un vaso venoso in prossimità dell'incrocio con un vaso arterioso) (Figg. 2, 3);

**Stadio III:** comparsa di emorragie retiniche ed essudati molli ("noduli

cotonosi”), quest’ultimi espressione di una ischemia retinica localizzata con necrosi fibrinoide a livello dello strato della fibre nervose;

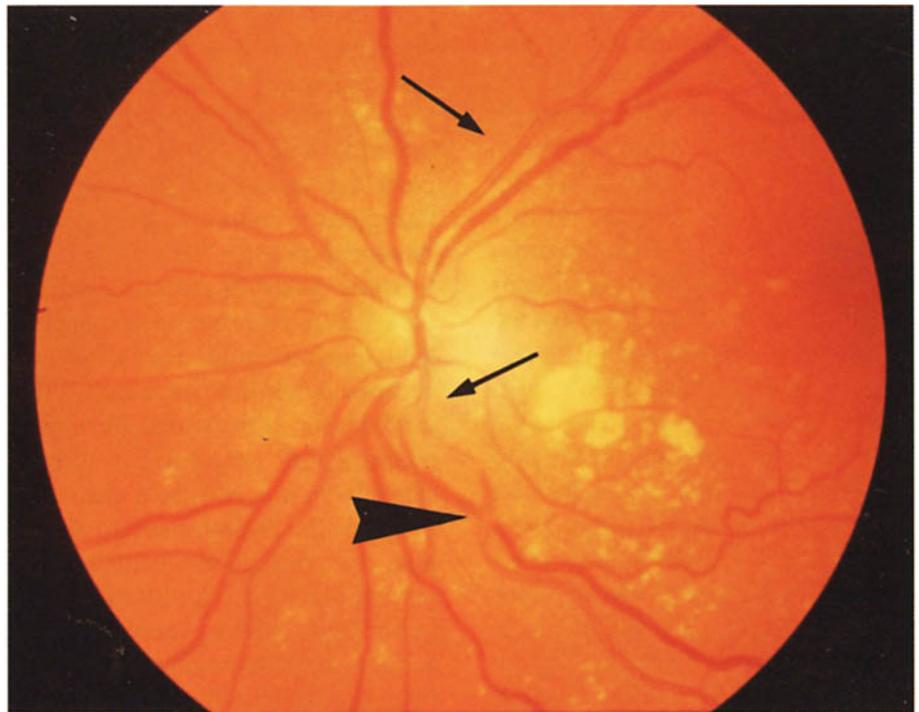
**Stadio IV:** ai segni dello stadio precedente si aggiunge l’edema papillare.

Da segnalare il fatto che, secondo alcuni Autori, la retinopatia ipertensiva presenterebbe alcune peculiarità nel paziente uremico, in particolare una maggior severità per analoghi valori di tensione arteriosa (23).

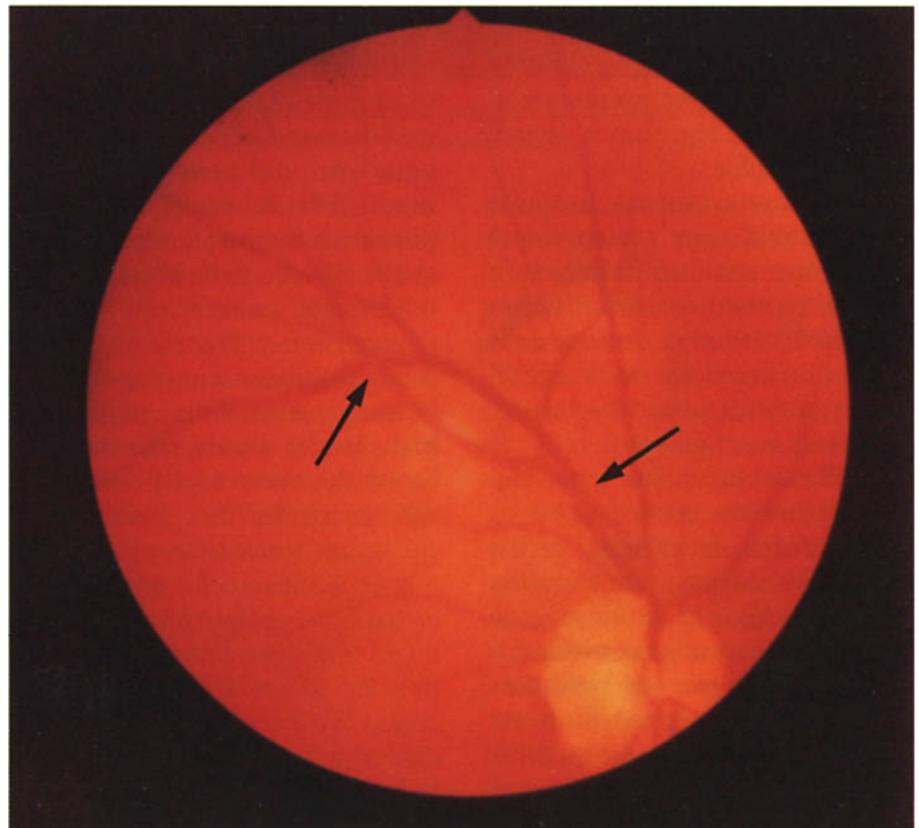
Un significativo miglioramento della funzione renale e del controllo dell’ipertensione determina in genere un miglioramento dell’aspetto oftalmoscopico del fondo oculare anche se la vasocostrizione arteriosa persiste in ogni caso.

Oltre alla retinopatia ipertensiva nel paziente emodializzato sono riscontrabili a livello del segmento posteriore oculare altre alterazioni, peraltro meno frequenti e caratteristiche. Segnaliamo fra queste un rimaneggiamento della pigmentazione retinocoroideale, talvolta con aspetto del fondo oculare a “sale e pepe”, difetti di riempimento ematico della coroide (rilevabili angiograficamente) oppure veri e propri infarti ischemici coroideali, emorragie retiniche anche in pazienti non ipertesi, rigonfiamento o subatrofia del disco ottico (23, 26). Di particolare interesse il reperto, peraltro non molto comune, di un distacco retinico secondario essudativo non regmatogeno (5, 18, 23, 24, 26). Si tratta di forme a probabile patogenesi multifattoriale (alterazioni vascolari, ipertensione arteriosa, ipervolemia, ecc.) che possono regredire con il controllo delle condizioni metaboliche e circolatorie del paziente e, in particolare, col trapianto renale.

Da ricordare infine che nel dializ-



**Fig. 2 - Retinopatia ipertensiva.** Le frecce piccole indicano tratti di accentuazione del riflesso arterioso (“arterie a filo di rame”); la freccia grande indica un incrocio artero-venoso.



**Fig. 3 - Retinopatia ipertensiva.** Le frecce indicano due incroci artero-venosi (il vaso venoso si assottiglia fin quasi a scomparire passando sotto al vaso arterioso).

zato l'eventuale retinopatia diabetica tende ad un peggioramento piuttosto progressivo, mentre il trapianto renale avrebbe un effetto stabilizzante sulla sua evoluzione. A tal proposito è bene sapere che nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi l'esecuzione di una fluorangiografia retinica non è controindicata, poiché la fluoresceina è idrosolubile, ha un basso peso molecolare ed è facilmente dializzabile (26).

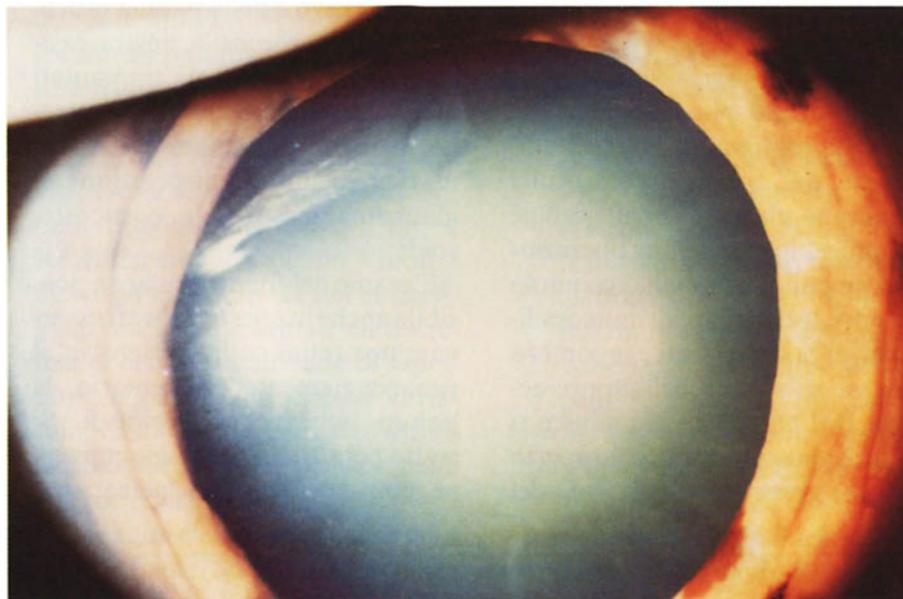
### **Pazienti sottoposti a trapianto renale**

Dopo il trapianto, se non vi sono fenomeni di rigetto o complicazioni cliniche generali, le condizioni metaboliche del paziente tendono a migliorare. Dal punto di vista oftalmologico si fanno meno importanti le alterazioni connesse con la nefropatia di base ed il dismetabolismo ad essa conseguente, mentre si fanno più evidenti alcune patologie oculari iatrogene in rapporto alla prolungata e massiccia terapia corticosteroidica ed in genere immunosoppressiva (Tab. III).

A livello corneo-congiuntivale possono essere ancora osservati dei depositi calcarei che peraltro in genere si riducono nettamente rispetto a prima del trapianto. Nella nostra casistica (13) abbiamo osservato solo un 15% di soggetti con calcificazioni congiuntivali e nessuno con

**TAB. III - PAZIENTI TRAPIANTATI: PRINCIPALI OFTALMOPATIE**

1. calcificazioni corneo-congiuntivali
2. cataratta
3. glaucoma
4. retinopatia ipertensiva
5. retinite da cytomegalovirus
6. dispersione pigmentaria retino-coroideale



**Fig. 4 - Cataratta evoluta.**

depositi corneali.

Frequenti invece le alterazioni degenerative della congiuntiva, in particolare le pinguecole (60% dei casi), insolitamente presenti anche in soggetti giovani (13).

A livello corneale sono descritte forme di cheratite dendritica da herpes simplex, con patogenesi opportunistica in soggetti immunosoppressi (18, 23).

La complicanza oculare più comune dei pazienti sottoposti a trapianto renale è comunque costituita dalla cataratta (Fig. 4) (1, 4, 20, 32). Si tratta in genere di una opacità sottocapsulare posteriore, riscontrata nelle varie casistiche con incidenza variabile dal 20 al 60%. Nei pazienti da noi esaminati (13) un opacamento del cristallino di vario grado era riscontrabile nel 50% dei casi. Talora erano osservabili solo piccolissimi addensamenti a livello della corticale posteriore mentre una cataratta più evidente era presente nel 25% dei casi; sono in genere cataratte bilaterali anche se notevolmente asimmetriche sia per il grado di avanzamento del pro-

cesso che per la sua morfologia. L'evoluzione è di solito lenta, con mantenimento per parecchio tempo di una sufficiente acuità visiva; raramente si arriva all'intervento chirurgico. Dal punto di vista patogenetico queste cataratte appaiono connesse con la prolungata assunzione di cortisone anche se nella nostra casistica abbiamo osservato soggetti con lente integra anche dopo quasi dieci anni di terapia corticosteroidica e al contrario l'isorgenza di cataratta in pazienti trapiantati di recente e dunque in trattamento con gli steroidi solo da pochi mesi. Si può pertanto supporre che, oltre al predominante effetto catarattogeno esercitato dal cortisone, agisca anche una certa predisposizione individuale.

Un'altra patologia oculare, più rara (10% dei nostri pazienti) (13) ma assai importante, osservabile nei soggetti sottoposti a trapianto renale, è il glaucoma (1, 4, 20, 32). Anche in questo caso è evidente la connessione con il trattamento cortisonico, spesso con accentuazione della sintomatologia nel caso di



da, da Nocardia, da Aspergillus, ecc.).

### **Sindromi oculorenali**

Si tratta di patologie associate nefrologiche ed oftalmologiche nell'ambito di malattie congenite e familiari; spesso coesistono altre alterazioni a carico dell'orecchio interno e del sistema nervoso centrale (23).

Dal punto di vista patogenetico si ipotizza un'anomala formazione - eventualmente per un difetto enzimatico - di proteine o mucopolisaccaridi normalmente componenti le ossa, i glomeruli renali, le membrane dell'orecchio interno e le strutture collagene della cornea o del cristallino.

Fra le principali sindromi oculorenali ricordiamo:

- *la S. di Lowe*: alle alterazioni nefrologiche e neurologiche si accompagna a livello oculare la frequente presenza di cataratta e/o glaucoma congeniti;

- *la S. di Alport*: il coinvolgimento renale e la sordità coesistono con una deformazione della superficie anteriore del cristallino (lenticone anteriore) e una cataratta congenita;

- *la nefronoftisi familiare giovanile*: associata frequentemente ad una degenerazione tapetoretinica.

### **Le indagini elettrofisiologiche oculari nel paziente uremico**

Per completare questa breve panoramica relativa alle alterazioni oculari nei pazienti dializzati o sottoposti a trapianto renale resta da accennare al contributo offerto dall'impiego dell'elettrodiagnosi oculare nello studio dei pazienti uremici. In particolare il Potenziale Evocato Visivo (PEV) cioè la risposta bioelettrica cerebrale evocata

da uno stimolo visivo presenta spesso un patologico allungamento della sua latenza nei pazienti uremici in trattamento emodialitico (2, 3, 11, 15, 16, 29, 31) (Fig. 5); tali alterazioni tendono a regredire dopo il trapianto renale.

Recentemente abbiamo inoltre messo in evidenza sia nei soggetti dializzati che trapiantati un decremento dell'area dell'onda di aspettativa (Contingent Negative Variation, CNV) espressione dell'attività di circuiti associativi sia corticali che sottocorticali (12, 16).

Le indagini elettrofisiologiche oculari (a fianco di altre metodiche neurofisiologiche quali i potenziali evocati acustici e somestesici) risultano dunque di un certo interesse non solo speculativo ma clinico in quanto in grado di fornire dati obiettivi e precoci sulla malattia nervosa dell'uremico.

### **Bibliografia**

1. Adhikary P, Sells RA, Basu PK. Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 290-1.
2. Albertazzi A, Di Paolo B, Cappelli P, Spisni C, Maccarone M. I potenziali evocati nell'uremia cronica. *Giorn It Nefrol* 1984; 1 (2): 91-6.
3. Albertazzi A, Di Paolo B, Del Rosso G, Gambi D, Rossini PM. Neurophysiological abnormalities in uraemic encephalopathy. *Proceedings EDTA* 1981; 18: 652-7.
4. Berkowitz JS, David SD, Sakai S, et al. Ocular complications in renal transplant recipients. *Am J Ophthalmol* 1973; 55: 492-5.
5. Buchanan WS, Ellis PP. Retinal separation in chronic glomerulonephritis. *Arch Ophthalmol* 1964; 71: 182-6.
6. Caldeira JAF, Sabbaga E, Ianhez E. Conjunctival and corneal changes in renal failure. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 399-404.
7. Chaine G, Kohner EM. La retinopathie hypertensive. *J Fr Ophthalmol* 1983; 6: 955-1005.
8. Costagliola C, Iuliano G, Menzione M, et al. L'emodialisi periodica è un fattore di rischio per la malattia glaucomatosa? *Atti LXVII Congresso SOI, Roma, 1987, 67-72.*
9. Easterbrok M, Mortimer CB. Ocular signs in chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 724-30.
10. Ehlers N, Kruse Hansen F, Hansen HE, Jensen OA. Corneo conjunctival changes in u-

- remia. *Acta Ophthalmologica* 1972; 50: 83-94.
11. Fiore C, Cagini C, Santoni G, Buoncristiani U. Comportamento di alcuni parametri elettrofisiologici oculari in pazienti uremici sottoposti a dialisi extracorporea *Forum Medici* 1988; Suppl. a n. 1/1988: 171-5.
  12. Galassi F, Desideri E, Zuccarini S, Sodi A, Giacomelli G, Comparini L. Studio dell'onda di aspettativa (CNV) in pazienti nefropatici sottoposti a trapianto renale. *Atti Congresso STUEMO, Parma, 1990* (in stampa).
  13. Galassi F, Giacomelli G, Sodi A, Utari S, Comparini L. Patologia oculare dopo trapianto renale: revisione di un gruppo di nostri pazienti. *Ann Ottalm Cl Ocul* 1989; CXV, 11: 1105-12.
  14. Galassi F, Sodi A, Albani G, et al. L'endotelio cornale nel paziente uremico. Risultati preliminari. *Atti Congresso STUEMO, Firenze 1989*; 177-180.
  15. Galassi F, Sodi A, Desideri E, Bandini S, Comparini L. Diagnostica elettrofisiologica oculare nel paziente uremico. Rapporto tra i risultati PEV e PERG. *Atti LXXIX Congresso SOI, Roma 1989*; 313-8.
  16. Galassi F, Sodi A, Giacomelli G, et al. Valutazione con metodiche elettrofisiologiche (CNV + PEV) dell'encefalopatia subclinica in pazienti uremici sottoposti a trattamento emodialitico. *Ann Ottalm Cl Ocul CXIV 1988*; 11: 1085-94.
  17. Galassi F, Sodi A, Vielmo A, Casi P, Comparini L, Tosi P. Ripercussioni sulla tensione endoculare degli accessi vascolari per emodialisi. *Atti Congresso AISG, Rapallo 1991* (in stampa).
  18. Hilton AF, Harrison JD, Lamb AM, Petrie JJ, Hardie I. Ocular complications in haemodialysis and renal transplant patients. *Austr J Ophthalmol* 1982; 10: 247-53.
  19. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension. Their causes and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 17, 197: 332-43.
  20. Hovland KR, Ellis PP. Ocular changes in renal transplant recipients. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 283-9.
  21. Kazi GQ, Phillips CI, Lambie AT, Winney RJ. Hypocalcemic cataract as a presenting symptom of renal insufficiency. *Postgrad Med J* 1984; 60/700: 166-7.
  22. Krupin T, Podos SM, Becker B. Effect of optic nerve transection on osmotic alterations of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1970; 70: 214-7.
  23. La Piana FG. Renal disease in clinical ophthalmology. Duane T. ed. Harper and Row Pbl. Hagerstown 1979; 5: 1-6.
  24. Paris GL, Macoul KL. Reversible bullous retinal detachment in chronic renal disease. *Am J Ophthalmol* 1969; 67, 2: 249-51.
  25. Perrin D, Vantelon J, Zingraff J. Calcifications de la cornee et de la conjonctive au cours du traitement de l'uremie chronique par le rein artificiel. *Ann Ocul* 1966; 199: 771-83.
  26. Polak BC. Ophthalmological complications of haemodialysis and kidney transplantation. *Doc Ophthalmol* 1980; 49: 1-96.
  27. Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 339-43.
  28. Ramsell JT, Ellis PP, Paterson CA. Intraocular pressure changes during haemodialysis. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 926-30.
  29. Rossini PM, Pirchio M, Treviso M, Gambi D, Di Paolo B, Albertazzi A. Checkerboard reversal pattern and flash VEPs in dialysed and non-dialysed subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981; 52: 435-44.
  30. Seery C, McEwan JR, Grosman S, Farnsworth PN. Lens changes in renal failure patients. *Lens Res* 1988; 5: 95-107.
  31. Sodi A, Frosini R, Bertoni E, Tosi P. Comportamento dei PEV in un gruppo di pazienti uremici in trattamento emodialitico da oltre dieci anni. *Ann Ottalm Clin Ocul CXI 1985*; Suppl 12: 1367-75.
  32. Toselli C, Bertoni G, Cattani F, Bonavia L. Il trapianto renale: manifestazioni oftalmologiche. *Atti LXXVII Congresso Soc It Med Int Roma 1976*; 106-17.