Il dolore toracico muscoloscheletrico

Data 28 luglio 2011
Categoria reumatologia

Un'ampia disamina sul dolore toracico di tipo muscoloscheletrico.

Prevalenza del sintomo

Cause
Musculoscheletrico: 36%
Gastrointestinale: 19%
Cardiaco: 16%
Angina stabile: 10.5%
Angina instabile o IMA: 1.5%
Altre cardiache: 3.8%
Psichiatriche: 8%
Polmonari: 5%
Altre: 16%

Tratto da Klinkman MS. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. J Fam Pract 1994 Apr;38(4):345-52.

Cenni di Anatomia

Articolazioni costo-vertebrali

Le articolazioni costo-vertebrali corrispondono alle articolazioni del torace del gruppo posteriore e sono date dal rapporto articolare delle estremità posteriori delle coste con le vertebre in due punti articolari. Infatti, la testa della costa si articola con i corpo delle vertebre (articolazione costo-vertebrale propriamente detta) mentre il tubercolo della costa si articola con il processo trasverso della vertebra (articolazione costo-trasversaria).
Le articolazioni costo-vertebrali consentono movimenti di elevazione e di abbassamento delle coste che sono rilevanti ai fini della respirazione.
L'articolazione costo-vertebrale propriamente detta è una doppia artrodia. Sulla testa della costa le superfici articolari sono due faccette piane separate dalla cresta costale e convergenti a cuneo; sono rivestite di cartilagine articolare e vengono accolte in una cavità articolare che si forma per l'incontro delle faccette costali di due vertebre adiacenti. Le due faccette sono separate tra loro dalla fibrocartilagine del disco intervertebrale che corrisponde alla cresta costale.
Fanno eccezione a questo dispositivo le articolazioni della prima e delle ultime due coste, artrodie semplici in quanto si stabiliscono tra le coste e il corpo di una sola vertebra del livello corrispondente.
I mezzi di unione sono dati dalla capsula articolare e dal legamento interarticolare della testa.
La capsula articolare presenta uno strato fibroso sottile che si fissa al contorno delle superfici articolari; è rinforzata in avanti dal legamento raggiato che prende attacco sul contorno anteriore della testa e va quindi con fasci divergenti ad inserirsi sul corpo delle due vertebre contigue. In avanti e indietro la capsula articolare aderisce strettamente al legamento interarticolare della testa.

Il legamento interarticolare della testa va dalla cresta costale alla cartilagine intervertebrale. Tale legamento divide la cavità articolare in due parti, ciascuna delle quali è tappezzata da una membrana sinoviale propria. Il legamento interarticolare manca nelle artrodie semplici che si stabiliscono tra la I, l'XI, la XII costa e le vertebre corrispondenti.

L'articolazione costo-trasversaria è un'artrodia che si stabilisce tra i tubercoli delle prime dieci coste e i processi trasversi delle vertebre corrispondenti; manca a livello delle ultime due coste, prive di tubercolo. Le superfici articolari sono date da una faccetta leggermente convessa che si trova nella parte inferiore e mediale del tubercolo costale e da una faccetta lievemente concava sulla faccia anteriore del processo trasverso; esse sono rivestite di cartilagine ialina.
I mezzi di unione sono la capsula articolare e alcuni legamenti a distanza rappresentati da: legamento del collo della costa, legamento costo-trasversario anteriore, legamento costo-trasversario posteriore e legamento disco-costale.
La capsula articolare si fissa sul contorno delle superfici articolari; posteriormente si ispessisce nel legamento del tubercolo costale e inferiormente forma il legamento costo-trasversario inferiore.
Il legamento del tubercolo costale è teso tra la parte superiore del tubercolo costale e l'apice del processo trasverso.
Il legamento costo-trasversario inferiore è teso tra il margine inferiore del processo trasverso e il margine inferiore della costa..

La membrana sinoviale tappezza la faccia interna dello strato fibroso.

Per quanto riguarda i legamenti a distanza, il legamento del collo della costa si porta obliquamente indietro e medialmente, dalla faccia posteriore del collo della costa alla faccia anteriore del processo trasverso della vertebra corrispondente. È presente, anche se ridotto, nelle ultime due coste.
Il legamento costo-trasversario anteriore origina dal margine superiore del collo della costa e si fissa al margine inferiore del processo trasverso della vertebra sovrastante; manca tra il collo della 1a costa e il processo trasverso della VII vertebra cervicale mentre è presente nelle ultime due coste.
Il legamento costo-trasversario posteriore, come quello anteriore, riunisce la costa alla vertebra sovrastante; origina dal margine superiore del collo, in vicinanza del tubercolo e, incrociando il legamento costo-trasversario anteriore, si fissa alla base del processo trasverso e alla parte inferiore della lamina.
Il legamento disco-costale si distacca dalla faccia posteriore del collo e penetra nel canale vertebrale attraverso il foro intervertebrale per fissarsi al margine posteriore del disco intervertebrale.

Articolazionisterno-costali

Insieme alle articolazioni intercondrali e alle articolazioni sternali, costituiscono il gruppo anteriore delle articolazioni del torace. Tutte queste articolazioni, conferendo elasticità e una certa mobilità ai pezzi che formano la parte anteriore della gabbia toracica, rendono possibili i movimenti di elevazione e di abbassamento delle coste che si effettuano a livello delle articolazioni costo-vertebrali e che hanno importanza nella respirazione.
Le articolazioni sterno-costali si svolgono tra le estremità anteriori delle prime sette cartilagini costali e le incisure articolari che si trovano sui margini laterali dello sterno. Sono artrodie semplici o doppie, con l'eccezione della I cartilagine costale che si mette con lo sterno in rapporto di giunzione analogo a quello che la sua estremità laterale prende con la parte ossea della costa, senza cioè che si stabilisca una vera e propria articolazione.
La superficie articolare delle cartilagini costali è data da due faccette convergenti a cuneo, separate da una cresta antero-posteriore; sul margine laterale dello sterno si trovano due faccette piane inclinate in modo da formare un'incisura costale dove si pone il cuneo cartilagineo.
I mezzi di unione sono dati dalla capsula articolare e dal legamento interarticolare sterno-costale.
Nella capsula articolare, lo strato fibroso è dato dal pericondrio della cartilagine costale che continua nel periostio sternale; esso è rinforzato anteriormente dal legamento raggiato sterno-costale che origina dalla faccia anteriore della cartilagine e si distende a ventaglio sulla faccia anteriore dello sterno. I fasci del legamento raggiato si incrociano con quelli del lato opposto e formano nell'insieme una spessa membrana fibrosa, la membrana sternale, che è unita al sottostante periostio. Alcuni fasci fibrosi, con il nome di legamenti costo-xifoidei, si portano dalla faccia anteriore della VI e VII cartilagine costale al processo xifoideo.
Il legamento interarticolare sterno-costale è una lamina fibrocartilaginea orizzontale che divide in due parti la cavità articolare e scompone così l'articolazione in una doppia artrodia. Il legamento è completo in corrispondenza della II e III articolazione sterno-costale; può essere incompleto o mancare nelle altre.

Considerazionigenerali

Come per qualsiasi condizione clinica la valutazione di un dolore toracico inizia con una anamnesi dettagliata la quale deve considerare l'inizio del dolore, la localizzazione, la durata, il carattere ed eventuali fattori modulanti in senso di scatenamento o alleviamento del dolore. Quest'ultimo è ben localizzato e persistente ma può estendersi oltre l'area di origine. Il dolore è tipicamente influenzato dai movimenti dell'area interessata. Infine vanno palpate tutte le articolazioni alla ricerca di punti dolorosi e tumefazioni.

Caratteristichedeldolore

Inizio. Spesso insidioso, con storia di trauma minore o ripetitivo o attività fisica inconsueta.
Dolore. Spesso brusco, persistente e localizzato all'area affetta ma può irradiarsi.
Componente posizionale. Dolore provocato dai movimenti, rotazione del torace, respiro profondo o movimenti del cingoloscapolare.
Presenza di punti trigger.
Fattori modulanti. Scatenamento del dolore con movimenti interessanti l'area affetta o la palpazione della parete toracica e attenuazione dall'applicazione di freddo, uso di FANS o infiltrazione di lidocaina.

La caratteristica principale di molti dolori scheletrici toracici è la presenza di dolore locale. Un dolore di questo tipo che viene evocato o aggravato dalla pressione sul punto doloroso e alleviato dall'infiltrazione di lidocaina è una forte evidenza dell'origine scheletrica del dolore anche se in rari casi può essere dovuto a una sottostante pleurite o pericardite.
Occorre tenere presente che un dolore toracico di origine scheletrico può essere associato ad una malattia cardiaca che è causa di frequenti errori. Un dolore che insorge da strutture muscolo scheletriche della spalla, rachide cervicale o dorsale può essere riferito ad aree della parete toracica dovuto alla stessa distribuzione nervosa. Questo dolore riferito è generalmente segmentale o regionale e profondo nella localizzazione.

Classificazione delle condizioni associate a dolore toracico muscoloscheletrico

Dolore toracico di origine locale
che origina dalle coste e loro articolazioni
* syndrome di Tietze e costocondrite
* trauma costale
* syndrome da scivolamento costale (Slipping rib syndrome)
* artrite costo-vertebrale
che origina dallo sterno e sue articolazioni
* syndrome di Tietze e costocondrite
* artrite sternoclavicolare
* artrite manubriosternale
* syndrome dello xifoide doloroso
che origina dale strutture miofasciali
* dolore muscolare traumatico
* precordial catch syndrome
* mialgia epidemica
che origina dal rachide toracico, dal midollo osseo e dai nervi spinali
* rachide toracico: ernia discale, artrite costovertebrale, iperostosi diffusa idiopatica, spondilite anchilosante, malattia metabolica dell'osso, metastasi, ecc.
* midollo spinale: tumori del midollo, siringomielia
* nervi toracici: herpes zoster, compressione da ernia discale o tumore
Dolore toracico di origine remoto
* Fibromialgia
* origine psicogena
* dolore riferito dal rachide cervicale, syndrome dello sbocco toracico

Dolore toracico di origine locale

Dolore che origina dalle coste e loro articolazioni

Sindrome di Tietze e Costocondrite

Descritta per la prima volta da Tietze nel 1921 è una condizione benigna caratterizzata da dolore e tumefazione delle cartilagini articolari della parete anteriore del torace che simula un attacco cardiaco. E' una condizione rara. Si differenzia dalle costocondriti che non presentano tumefazione delle costocondrali. Interessa prevalentemente i giovani di entrambi i sessi. La causa è sconosciuta. Ha predilezione per le prime coste particolarmente la seconda e terza articolazione costocondrale. Le articolazioni manubriosternale, sternoclavicolare e xifosternale sono meno interessate. Le lesioni sono singole e unilaterali nel 70% dei casi. Lesioni multiple interessano le articolazioni vicine dello stesso lato. Dolore alla parete toracica anteriore è il sintomo principale. Spesso è presente una storia di tosse continua. Tosse, respiro profondo e la posizione prona accentuano il dolore. Non vi sono anormalità radiologiche e calcificazioni delle cartilagini costali non sono caratteristiche della sindrome. Potrebbe essere utile una scintigrafia ossea che mostrerà un accumulo di radionuclide a livello dell'articolazione costocondrale. La diagnosi è fatta dalle caratteristiche cliniche e dall'esclusione di altre condizioni che interessano le articolazioni costocondrali. Di solito la condizione guarisce spontaneamente in 12 settimane. Il trattamento consiste nell'uso di FANS e applicazione di ghiaccio. Nei casi resistenti si possono usare infiltrazioni di cortisone e lidocaina.

La costocondrite è caratterizzata da dolore con dolorabilità alla palpazione delle articolazioni costocondrali e condrosternali senza una tumefazione come nella sindrome di Tietze. E' chiamata con diversi altri nomi, sindrome della parete toracica, sindrome della parete toracica anteriore e condrodinia costosternale. La costocondrite è una condizione relativamente frequente di dolore toracico anteriore come condizione primaria o in combinazione con una malattia coronarica. Il dolore a livello delle costocondrali e condrosternali è il sintomo principale. Lesioni multiple sono presenti nel 90% dei casi. Le coste maggiormente interessate sono la seconda fino alla quinta.
Certi movimenti del torace e del corpo possono provocare dolore, esempio la trazione degli arti superiori estesi posteriormente con estensione della cervicale oppure la trazione degli arti superiori addotti con testa ruotata verso la parte ipsilaterale. E' una condizione spesso autolimitante e il trattamento è analogo alla sindrome di Tietze.

[b]Tietze[/b]
rara
età: > 40 anni
interessa un sito nel 70% dei casi
articolazioni costocondrali: II e III
tmefazione locale presente
condizioni associate: infezione respiratoria

[b]Costocondrite[/b]
comune
età: < 40 anni
interessa più di un sito nel 90% dei casi
articoalzioni costocondrali: dalla Ii alla IV
tumefazione locale: assente
condizioni associate: tensione cervicale, coronaropatia, fibrosite

Trauma costale e tumefazione dolorosa costale

Un trauma costale, con o senza frattura, è una causa comune di dolore toracico. Il dolore è forte e aumenta durante gli atti del respiro profondo e ai movimenti. Sono presenti punti dolorosi nella sede del trauma. La radiografia rivela un terzo o due terzi delle fratture. La diagnosi non desta preoccupazioni in caso di trauma ma può essere difficile e misconosciuta in caso di tosse o dopo attività sportiva

Sindrome da scivolamento costale

E' caratterizzata da dolore al margine costale inferiore associate con incremento della motilità della parte finale della cartilagine costale anteriore che interessa molto spesso la 10.ma costa occasionalmente la 8.va e 9.na costa. Il distacco dell'attacco fibroso che lega le cartilagini costali tra loro determina lo spostamento della costa verso l'alto causando la compressione del nervo intercostale. Si pensa dovuto ad una causa traumatica. L'insorgenza è insidiosa con dolore intermittente e unilaterale a livello della parte finale delle cartilagini anteriori della durata di qualche mese. La cartilagine interessata è dolorosa e si muove liberamente rispetto alle normali.
Il dolore può essere evocato uncinando con le mani il margine costale anteriore spostando la cassa toracica anteriormente. La manovra può provocare un click della cartilagine interessata. In genere bastano dei FANS per alleviare il dolore. In casi resistenti si possono fare infiltrazioni locali di lidocaina o il blocco del nervo intercostale.

Dolore che origina dallo sterno e dalle sue articolazioni

Articolazionesternoclaveare

Il dolore che origina da una articolazione sternoclaveare può irradiarsi alla parete anteriore e simulare un dolore cardiaco o di origine polmonare. Lo scrollare le spalle aggrava il dolore e l'articolazione sternoclaveare è dolorante. Una tumefazione locale e un crepitio sono usualmente presenti. La causa più frequente è la osteoartrite, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e le infezioni.
L'iperostosi sternocleaveare è una condizione bilaterale caratterizzata da dolore cronico, tumefazione della clavicola, sterno e prima costa. Le manifestazioni radiologiche mostrano iperostosi, allargamento e incrementata densità ossea che interessa la clavicola e lo sterno, ossificazione della prima cartilagine costale e sinostosi sternoclaveare. La scintigrafia mostra incremento dell'attività nelle ossa interessate. L'esame istologico mostra periostite associata a iperostosi. I dati di laboratorio sono normali eccetto per un aumento degli indici infiammatori.
L'allargamento delle ossa e l'estensione dell'infiammazione possono portare alla occlusione della vena succlavia o ad una sindrome dello sbocco toracico. La causa è sconosciuta. L'interessamento simmetrico delle clavicole, sterno e prime coste, la presenza di sinostosi sternoclaveare con fosfatasi alcalina e idrossiprolina urinaria normali la distinguono dal Paget. Il trattamento è sintomatico con FANS e cortisone. La radioterapia viene usata nei casi gravi.

L'osteite condensante della clavicola è un'altra rara condizione di causa sconosciuta che interessa generalmente le giovani donne. E' caratterizzata da dolore uni o bilaterale, espansione e sclerosi della parte mediale e finale della clavicola senza iperostosi sternale o sinostosi sternoclaveare. Un iperaccumulo del radionuclide è visto alla scintigrafia sulla clavicola interessata. Le caratteristiche cliniche comprendono dolore alla adduzione dell'arto superiore e tumefazione della parte media e terminale della clavicola. Il dolore può irradiare alla scapola ipsilaterale o alla regione sub scapolare. L'esame istologico mostra una periostite ossificante con aumento dello spessore osseo. Il trattamento è sintomatico.

Articolazionemanubriosternale

L'artrite manubriosternale è una causa rara di dolore sternale. E' presente nella spondilite anchilosante, artrite reumatoide e artrite psoriasica, ma raramente in corso di infezioni. Il dolore è localizzato all'articolazione o si irradia attorno alle prime coste e alla spalla mimando un'angina. E' associata a dolorabilità alla palpazione e a tumefazione dell'articolazione.

Cartilagine xifoide e articolazione xifosternale

La sindrome dello xifoide doloroso si riferisce a un dolore nella regione della cartilagine xifoide. E' conosciuta sotto altri nomi, xifoidalgia, xifoide ipersensibile e sindrome della cartilagine xifoide. La caratteristica principale consiste in un dolore intermittente substernale o epigastrico e può irradiare al precordio e addome simulando una malattia cardiaca o addominale. La palpazione dello xifoide genera dolore. La terapia è sintomatica e nei casi ribelli si avvale di infiltrazione di steroide e/o lidocaina. L'artrite xifosternale è rara ed è tipicamente vista in casi di spondilite anchilosante.

Dolore che insorge dalle strutture miofasciali

Dolore muscolare traumatico

Un dolore che origina dai muscoli costali è usualmente di origine traumatica. C'è spesso una storia di sforzi muscolari eccessivi. L'inizio del dolore è graduale o improvviso con dolore localizzato al muscolo interessato. Il dolore viene aggravato da manovre che tendono il muscolo interessato, esempio dolore nella regione pettorale durante manovre che tendono il muscolo pettorale, dolore dalla III alla V articolazione costocondrale facendo ruotare internamente la spalla contro resistenza dal muscolo piccolo pettorale doloroso e dolore dalla spina vertebrale alla scapola spostando all'indietro le spalle per interessamento del romboide. Il trattamento è sintomatico.

Precordial catch syndrome

Questa è una condizione rara, benigna e autolimitante di origine sconosciuta caratterizzata da episodi molto brevi di dolore precordiale che insorge in giovani sani. Il dolore è improvviso, puntorio o a colpi nella parte anteriore del torace normalmente nella parasternale sinistra o vicino all'apice cardiaco. Il dolore dura da 30 secondi a 3 minuti ed è aggravato dal respiro profondo ed è alleviato dal respiro lento o dalla posizione. Non ci sono punti dolorosi alla palpazione. Non è nota la causa. Si ritiene dovuta a posture scorrette. La terapia consiste nella rassicurazione del paziente e nella gestione di posture scorrette.

Mialgia epidemica (malattia di Bornholm)

E' una malattia acuta virale con dolore toracico anteriore e epigastrico. I virus responsabili sono il coxsackie A e B e l'echovirus. Interessa i muscoli della parete toracica e addominale alta e raramente la pleura. Dopo una fase prodromica di 1-10 giorni compare un dolore improvviso a livello della parete laterale del torace o addominale alta intensificato dal respiro, tosse e dai movimenti della parete toracica. Parossismi di intenso dolore sono separati da intervalli di assenza del dolore.
I muscoli doloranti interessati sono doloranti alla palpazione. Può essere associata a reazione pleurica con rumori di frizione in circa il 10% dei casi. Febbre, cefalea e faringite sono frequenti. La durata della malattia è di circa 3-7 giorni ma recidive sono possibili. La diagnosi è fatta dalla storia clinica e dalla reazione anticorpale verso specifici virus. La terapia è sintomatica.

Dolore che origina dalla colonna toracica, dal midollo e nervi spinali

Le malattie della colonna toracica, midollo e nervi spinali includono lesioni traumatiche, metaboliche, infezioni, tumori primari e metastatici, cifosi giovanile (malattia di Scheuermann), ernia discale, artrite costo vertebrale, iperostosi diffusa idiopatica e spondilite anchilosante possono causare dolore locale alla parete posteriore del torace.

Ernia discale della colonna toracica

E' una condizione rara. Usualmente interessa la regione toracica inferiore comunemente negli uomini intorno alla quinta decade. Il dolore posteriore può irradiarsi anteriormente ed è qualche volta può simulare un dolore cardiaco. La radiografia mostra uno spazio discale diminuito, spesso calcifico. La protrusione posterolaterale può dare origine ad una compressione del nervo con dolore unilaterale della parete toracica. La erniazione posteriore possono essere serie e portare ad una compressione del midollo con paraplegia spastica. La diagnosi è difficile quando il dolore è la sola manifestazione. In assenza di manifestazioni neurologiche può essere confusa con uno stadio iniziale di una spondilite anchilosante, una sindrome dell'articolazione costovertebrale o una metastasi tumorale. In questi casi una TAC o RMN può aiutare nella diagnosi.

Artrite costovertebrale

L'artrite costovertebrale e costotrasversa è presente nella spondilite anchilosante e, raramente, nella altre artriti. L'osteoartrite costovertebrale è un rara causa di dolore toracico posteriore. Il dolore è spesso aumentato in seguito a respiro profondo, tosse o compressione del torace.
L'artrite della prima articolazione costovertebrale è una causa rara di sindrome dello sbocco toracico. La diagnosi è radiologica che mostra diminuzione dello spazio discale, sclerosi sub condrale e osteofiti marginali. Il trattamento è sintomatico.

Iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (malattia di Forestier)

E' una malattia relativamente diffusa negli individui di mezza età e anziani. Presenta dolore e rigidità a livello toracolombare e radiologicamente da iperostosi vertebrale, particolarmente a livello toracico, con ossificazione lineare e ponti osteofitosici. Il dolore è generalmente moderato, noioso e senza irradiazione. E' aggravato dall'inattività,

dall'esposizione al freddo e dall'umidità. I reperti fisici comprendono una lieve cifosi dorsale, minima riduzione dei movimenti ed espansione del torace ed occasionalmente dolorabilità locale. I pazienti possono avere gli stessi sintomi a livello della colonna cervicale e lombare. Le caratteristiche radiografiche comprendono una ossificazione anteriore fluente e ondulata di quattro o più vertebre toraciche contigue, radiolucenza tra i depositi ossei e i sottostanti corpi vertebrali e la relativa preservazione dell'altezza del disco intervertebrale. L'assenza di sacro ileite, veri sindesmofiti e anchilosi delle articolazioni apofiseali la distinguono dalla spondilite anchilosante. Il trattamento è sintomatico.

Spondiliteanchilosante

L'interessamento delle costovertebrali, costotrasverse e le articolazioni apofiseali toraciche è è comune nella spondilite anchilosante ed è associata a dolore a livello della colonna toracica e limitazione della espansione della cassa toracica. Il dolore può irradiare anteriormente con distribuzione circolare interessando uno o più segmenti. L'interessamento della sternoclavicolare, condrosternale, manubriosternale o xifosternale causa dolore a livello della parete toracica anteriore. Sacroileiti e altri segni della spondilite anchilosante sono presenti.

Dolore della parete toracica di origine remota

Fibromialgia o sindrome miofasciale

E' una condizione caratterizzata da dolore muscolo scheletrico diffuso associato a numerosi punti trigger. La parete toracica è una sede colpita dalla fibromi algia. L'inizio della malattia avviene bella terza quarta decade sebbene le persone di ogni età possono essere colpite. E' caratterizzata da dolore e rigidità, astenia, disturbi del sonno e la presenza di molti trigger points. Una fluttuazione del dolore da giorno a giorno è comune. L'accentuazione del dolore con il freddo, umidità, inattività, sforzi eccessivi è caratteristico. Fattori attenuanti il dolore comprendono applicazioni di caldo locale, massaggi, il caldo, il tempo secco, sforzi moderati e le vacanze. Un disturbo d'ansia è spesso presente. Questi pazienti hanno una personalità complessa compulsiva e perfezionista esigendo molto da se stessi e dagli altri. Non ci sono segni di flogosi e i movimenti articolari sono normali. La diagnosi è fatta sulla presenza di almeno 11 trigger points su 18. La palpazione dei trigger points può scatenare dolore in sedi distanti. Comuni trigger points a livello della parete toracica includono il punto medio del muscolo trapezio, l'origine del pettorale dalla seconda costa lateralmente alla costocondrale, l'origine del sopraspinato vicino al bordo mediale della scapola.
La fibromialgia è una condizione frequente di dolore toracico.

Tratto da Adel G. Musculoskeletal chest wall pain. Can Med Assoc J. 1985 September 1; 133(5): 379–389.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1346531/pdf/canmedaj00268-0035.pdf

A cura di Clementino Stefanetti