



Celiachia e Neutropenia

CASI CLINICI

Dott. A. D'Ambrosa pediatra

Caso clinico

T. M., femmina, italiana, età 9 mesi

Nulla da segnalare all'A.F. e A.P.R.

Durante ricovero per "spasmi affettivi" esegue
es. emocromocitometrico:

Hb 9,4 g/dl; MCV 59,5 fl

GB 6.600/ μ l N 4,7% = **310/ μ l**

Plt 297.000/ μ l

il dato viene confermato a controllo successivo

alla nostra osservazione la piccola è
in buone condizioni generali
E.O: negativo eccetto dermatite da pannolino

Ripete es. emocromocitometrico:
Hb 9,4 g/dl; MCV 58 fl
GB 12.600/ μ l con N 2% = **252/ μ l**
Plt 542.000/ μ l
presenza di emazie a bersaglio

Che fareste ? Diagnosi ?

Consideriamo le cause di
neutropenia,,,,,

Neutropenia

Riduzione assoluta del numero dei neutrofili circolanti al di sotto di 2 DS della media della popolazione, considerando età e razza

Origine caucasica:

Neonato	<1500/ μ l
---------	----------------

15 gg -1 anno	<1000/ μ l
---------------	----------------

1-10 anni	<1500/ μ l
-----------	----------------

>10 anni	<1800/ μ l
----------	----------------

Origine africana: valori medi inferiori di 200-600 μ l

Neutropenia lieve 1500-1000 μ l

Neutropenia moderata 1000-500 μ l

Neutropenia grave <500 μ l

RISCHIO AUMENTATO DI INFEZIONI GRAVI

NEUTROPENIE ISOLATE

- NEUTROPENIE CRONICHE SEVERE

CONGENITE Kostmann
 Alloimmune neonatale
 Idiopatica
AUTOIMMUNE
CICLICA
IDIOPATICA

- ✱ MIELOCATESSI

- ✱ FAMILIARE BENIGNA O ETNICA

- ✱ POSTINFETTIVA

- ✱ DA FARMACI

NEUTROPENIE ASSOCIATE AD ALTRA CONDIZIONE PATOLOGICA

☀ NEUTROPENIE CRONICHE SEVERE

CONGENITE

S. SHWACHMAN-DIAMOND

S. PEARSON

ASSOCIATE E A MALATTIE METABOLICHE
GLICOGENOSI 1b

ORGANICO ACIDOSI

metilmalonico acidemia

Propionico acidemia

Isovalerico acidemia

Iperglicinemia

Tirosinemia

SINDROME DI BARTH

Sindrome di Gaucher

ASSOCIATE E AD IMMUNODEFICIT

Iper IgM

agammaglobulinemia X linked

Immunodeficienza Comune Variabile

Deficit isolato IgA

Disgenesia reticolare

Sindrome di Dubowitz

Sindrome di Griscelli (difetto di funzione NK)

Malattia di Chediack-Higashi (deficit di funzione dei fagociti)

CICLICHE (associate ad Immunodeficit)

ASSOCIATE A MALATTIA AUTOIMMUNE

LES

Artrite Reumatoide S. di Felty

Sclerodermia

S. di Sjogren

S. di Evans

Celiachia

Cirrosi biliare primitiva Morbo di Crohn

ASSOCIATE A CARENZE NUTRIZIONALI

Deficit di vit. B12

Deficit di folati

Deficit rame

ASSOCIATE A MALATTIE MIELO-LINFOPROLIFERATIVE

Leucemia acuta mieloide

Leucemia acuta linfoblastica

Leucemia cronica linfoblastica

Linfomi

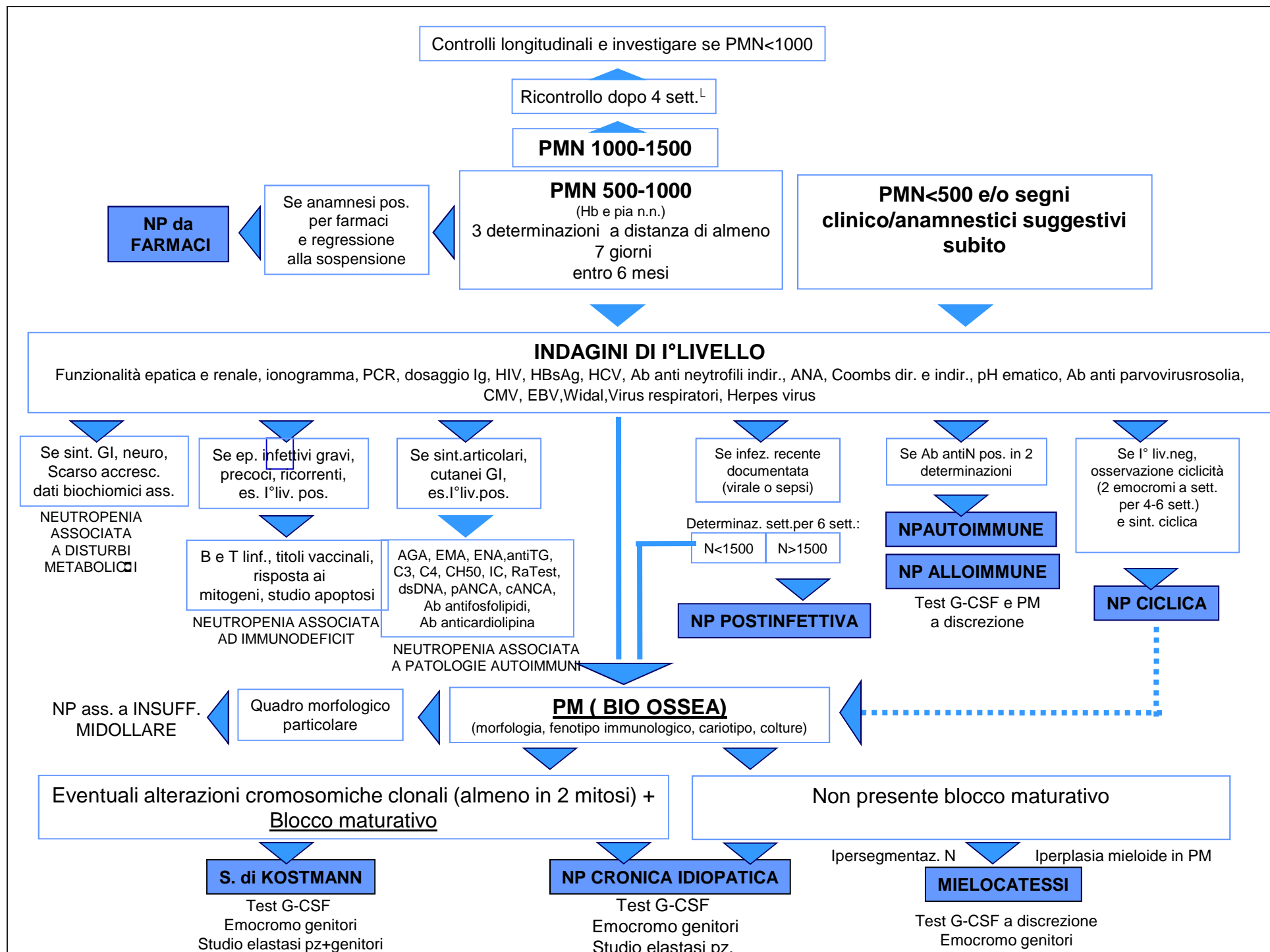
Large Granular Lymphocyte Syndrome

Sindrome di Canale-Smith

ASSOCIATE AD INSUFFICIENZA MIDOLLARE estrinseca o intrinseca

- Anemia aplastica
- Mielodisplasia
- Attivazione macrofagica primitiva o secondaria
- Anemia di Fanconi
- Discheratosi congenita
- Ipoplasia capelli cartilagine
- Mielofibrosi
- Osteoporosi
- Infiltrazione

ASSOCIATE AD IPERSPLENISMO



Neutropenia - Classificazione fisiopatologica

Ridotta produzione:

- Da anomalie intrinseche dei progenitori emopoietici:
 - forme congenite
 - mielodisplasie
- Da fattori estrinseci
 - infiltrati leucemici/tumorali
 - fibrosi
 - irradiazione, farmaci citotossici
 - farmaci (idiosincrasia)
 - infezioni virali
 - deficit nutrizionali

Accelerata distruzione e utilizzazione

- auto / allo-immunità
- farmaci (idiosincrasia)
- infezioni virali, batteriche, protozoarie - sepsi

Marginalizzazione

- attivazione del complemento (endotossine, dialisi, ustioni)

Neutropenia in età pediatrica

Acquisita

Post infettiva

virale

batterica e protozoaria

Da farmaci

Immunomediata

alloimmune

autoimmune

da m autoimmuni

Denutrizione

Marginalizzazione

Ipertensione materna

Leucemie

Mielodisplasie

Malattie da accumulo

O dismetaboliche

Congenita

Isolata

Ciclica

SCN (Kostmann)

etnica o familiare
benigna

Associata a sindromi

Iper IgM 1

Iper IgM 3

X-linked neutropenia

WHIM

Condrodisplasia metaf.

Disgenesia reticolare

Hermansky-Pudlak

Shwachmann

Discheratosi

Chediak-Higashi

Barth

Glicogen storage 1b

Fanconi

Neutropenia transitoria postinfettiva virale

Varicella, parotite, rosolia, epatite A e B, mononucleosi, influenza, CMV, VRS, Kawasaki, HIV

- Insorgenza: 24 -48 ore dopo l'inizio (viremia)
- Durata: fino a 6-8 giorni, a volte alcune sett

Meccanismo:

Ridotta produzione (infezione cellule midollari),
Ridistribuzione (aderenza endoteli),
Distruzione (anticorpi virus-indotti neutropenia protratta)

Midollo : generalmente ipercellulare con arresto mieloide maturo

Neutropenia transitoria postinfettiva batterica e protozoaria

In corso di infezioni da
S. Aureo, brucella, tifo, tularemia,
mycobacterium, rickettsia, malaria
Generalmente moderata,

grave e acuta in caso di sepsi
fulminante (neonato e paziente
defedato)

Meccanismi:

- Distruzione ipersplenismo
- Ridotta produzione: esaurimento midollare
- Marginalizzazione : attivazione C produzione C5a e aderenza PMN endotelio

NP da FARMACI

FARMACI	SOPPRESSIONE DIRETTA	SOPPRESSIONE METABOLICA	DISTRUZIONE IMMUNO- MEDIATA
FARMACI			
ANTINFIAMMATORI/ANALGESICI			X
AMINOPIRINE			X
IBUPROFEN	X		
INDOMETACINA	X		
FENILBUTAZONE			
ANTIBIOTICI	X		
CLORAMFENICOLO	X		X
PENICILLINE	X		
SULFONAMIDE			
ANTICONVULSIVANTI			X
FENTOINA		X	
CARBAMAZEPINA			
ANTITIROIDEI			X
PROPILTIOURACILE			
FARMACI CARDIOVASCOLARI			X
IDRALAZINA			X
PROCAINAMIDE			X
QUINIDINA			

da Nathan and Oski's July 2003



Neutropenie congenite

Neutropenia Congenita Grave (SCN)

Alterazione congenita AD a carico del gene ELA2 (19p13.3) o Gfi1

Neutropenia gravissima $PMN < 200/mm^3$

Arresto maturativo midollare allo stadio promielocita-mielocita

Presente dalla nascita, con esordio precoce dei sintomi:

Infezioni gravi ricorrenti, ulcere cavo orale, otiti, infezioni alte vie,
Piodermiti

Rischio di evoluzione in mielodisplasia e leucemia acuta mieloide
(12%)

Neutropenia Ciclica

Neutropenia periodica $PMN < 200/mm^3$ per 3-5 giorni

Periodicità 21 giorni

Monocitosi periodica in fase opposta ai neutrofili

Presente dalla nascita, ma esordio sintomi nei mesi successivi:

Febbre ricorrente, ulcere cavo orale, perodontiti, otiti, infezioni alte vie, piodermiti

Riduzione della gravità e numero degli episodi infettivi con l'aumentare dell'età

Nessun rischio di evoluzione in mielodisplasia e leucemia acuta mieloide

Neutropenia autoimmune (AIN)

Meccanismo: anticorpi anti membrana citoplasmatica, anti HNA 1 e 2, HNA 5a (FcγRIIIb)

Forma primaria(neutropenia benigna del bambino)più frequente neutropenia bambino

Incidenza: 1:100.000 bambini secondo casistiche recenti 1/4000

Insorgenza: 6-12 mesi, moderata-grave mai prima di 1 mese

Clinica: infezioni minori della cute o dell'orecchio o asintomatica

Laboratorio: Ac anti granulociti (possono essere negativi 30% casi ad una 1 singolo esame; necessari pertanto esami ripetuti) esami diretti e indiretti.

Decorso: benigno, risoluzione spontanea nel 95% pz, in 7-24 mesi entro i 3 anni AIN adulto più grave con prognosi negativa

Midollo: ipercellulare; arresto stadio metamielociti

Non necessaria di solito terapia antibiotica profilattica

Se infezioni severe: G-CSF; corticosteroidi; immunoglobuline e.v.

Forma secondaria

Associata ad altra patologia autoimmune (ALPS, LES, Felty)

Clinica: variabile

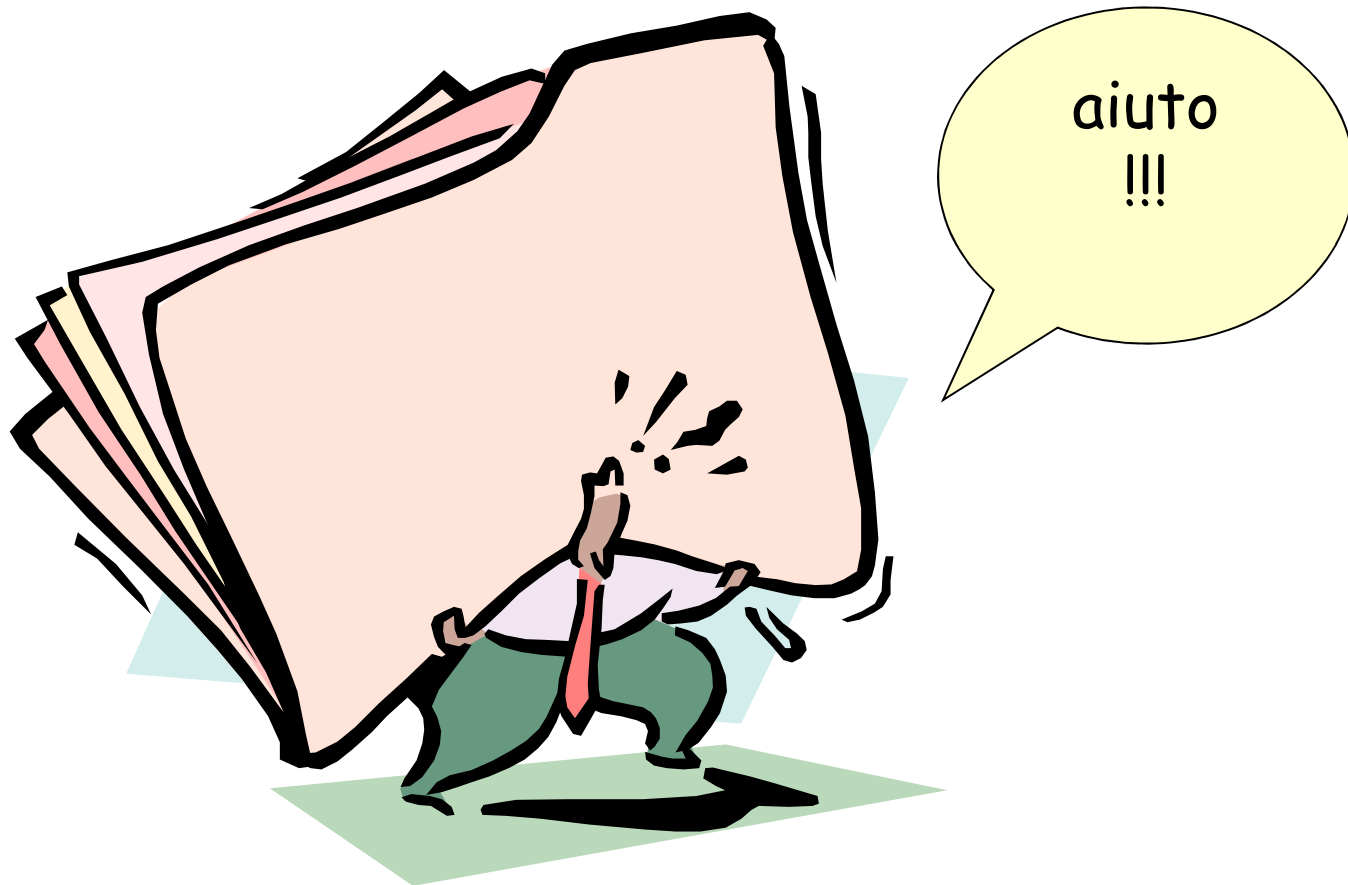
Decorso: variabile

Sindrome di Shwachmann

- disfunzione del pancreas esocrino
- da alterazioni ematologiche (neutropenia) con infezioni quali otite, broncopolmonite, osteomielite, infezioni della cute, setticemia.
- variamente associate ad alterazioni ossee, bassa statura, alterazioni epatiche, ritardo psicomotorio.

Trasmissione AR

Il gene responsabile della Sindrome di Shwachman è stato identificato :esso è localizzato all'inizio del braccio lungo del cromosoma n.7e si chiama gene SBDS.



PERCORSO ANAMNESTICO PER NUOVI CASI DI NEUTROPENIA

**ANAMNESI PATOLOGICA
PROSSIMA E REMOTA:**

Patologie associate e/o persistenti.

ANAMNESI FAMILIARE:

patologie ereditarie

ANAMNESI INFETTIVOLOGIA:

Numero, tipo, sede, ricorrenza
infezioni.

Infezione recente.

Terapia antibiotica e risposta.

ANAMNESI FARMACOLOGICA:

Assunzione di farmaci
(quali e per quanto tempo).

VALUTAZIONE OBIETTIVA

CONDIZIONI GENERALI

STATO NUTRIZIONALE E ACCRESCITIVO

EPATO-SPLENOMEGALIA

LINFOADENOPATIE

FOCOLAI INFETTIVI

Indagini I livello (1)

- **Es. emocromocitometrico completo**

Eventualmente ai genitori e fratelli

- **Funzionalità epatica e renale**

- **Funzionalità pancreatica**

Amilasi e lipasi

- **Ricerca ac anti Neutrofili**

- **Ricerca di malattie autoimmuni**

ANA e altri NOS

- **Valutazione assetto immunologico**

dosaggio Ig, (sottopopolazioni linfocitarie),

C3 e C4

Forme familiari

S di Shwachman

**Neutropenia autoimmune
primitiva o secondaria**

**Neutropenie associate
a Immunodeficit o
autoimmunità**

Indagini I livello (2)

- **Ricerche infettivologiche**

Markers epatiti, HIV, Ac anti parvovirus, rosolia, CMV, EBV, Anticorpi antivirus respiratori, herpes virus, toxoplasmosi, Widal-Wright

**Neutropenia
post-infettiva**

- **Dosaggio vit B12 e folati**

Carenze nutrizionali

- **Emogas/aminocidemia e aminoaciduria**

Malattie metaboliche

- **Eco addome**

**Ipersplenismo,
Neutropenia postinfettiva
Malattie metaboliche..**

- **aspirato midollare**

Morfologia, immunofenotipo, cariotipo, colture, microscopia elettronica

S. Di Kostmann

Ritorniamo al nostro caso.....

es. funzione epato-renale
amilasi, lipasi

assetto immunologico:
sottopopolazioni linfocitarie
Ig sieriche
C3 e C4

Nella norma

indagini sierologiche per infezione
da EBV, Toxo, Parvo B19 e
reazione di W-W...NEGATIVE

Ac anti granulociti

Test diretto: IgG+ e IgM+-

Test indiretto: IgG- e IgM-

Neutropenia autoimmune

Dal punto di vista clinico....

- 1 episodio di Mugghetto
- Dermatiti da pannolino
- Dermatite atopica
- Flogosi delle alte vie aeree (1 ogni 2 mesi)
- Otite con iperpiressia (picco di PMN a circa 3000/mmc)

Dal punto di vista laboratoristico...

- A 1,5 aa: **Ac anti granulociti**
Test diretto: **IgG+** e IgM-
Test indiretto: IgG- e IgM-
- A 3 aa: **Ac anti granulociti**
Test diretto: IgG- e IgM-
Test indiretto: IgG- e IgM-

Neutropenia autoimmune (AIN)

Meccanismo: anticorpi anti membrana citoplasmatica, anti HNA 1 e 2, HNA 5a (FcyRIIIb)

Forma primaria(neutropenia benigna del bambino)più frequente neutropenia bambino

Incidenza: 1:100.000 bambini secondo casistiche recenti 1/4000

Insorgenza: 6-12 mesi, moderata-grave mai prima di 1 mese

Clinica: infezioni minori della cute o dell'orecchio o asintomatica

Laboratorio: Ac anti granulociti (possono essere negativi 30% casi ad una 1 singolo esame; necessari pertanto esami ripetuti) esami diretti e indiretti.

Decorso: benigno, risoluzione spontanea nel 95% pz, in 7-24 mesi entro i 3 anni AIN adulto più grave con prognosi negativa

Midollo: ipercellulare; arresto stadio metamielociti

Non necessaria di solito terapia antibiotica profilattica

Se infezioni severe: G-CSF; corticosteroidi; immunoglobuline e.v.

Forma secondaria

Associata ad altra patologia autoimmune (ALPS, LES, Felty)

Clinica: variabile

Decorso: variabile

Caso clinico

P.M. Età 13 anni maschio, presenta febbre (37.5-38°) ricorrente da 2 w. Pochi sintomi respiratori aspecifici, modesta faringodinia, normostenico.

Anamnesi familiare e patologica rem e prox non significativa

Visto da curante. Faringotonsillite acuta, non test sbea
Terapia con amoxi-clavulanato.

Dopo 3 gg di terapia nuovo episodio febbrile con comparsa di sfumato rash cutaneo e comparsa di profonda astenia.
Aumenta il grado di preoccupazione da parte della famiglia

Viene alla mia osservazione con solo evidenza di:

a) linfadenite di lieve entità solo laterocervicale

b) iperemia faringea, tonsille ipertrofiche e iperemiche

c) rash cutaneo aspecifico papulare sfumato tronco.

Che fare? Diagnosi?
Esami? Terapia?

Emocromo: gb 15.900/ μ l, Hb 11,9/ g/dl, VCM 91/fl, N 11%- 756/ μ l PTL 420000/ μ l. Linfociti 76%
Nessun altro elemento significativo in emocromo.

Tampone faringeo (laboratorio) neg.

PCR 32, VES 13, ALT 76/U/l, ASP 62/U/l

diagnosi

EBNA IGM positiva, EBNA IGG positiva

MONONUCLEOSI INFETTIVA

Controllo emocromo dopo 2 mesi ok

M.S. Bambina 5 aa. figlia unica

Anm. Fam. Negativa

Perinatalità negativa a termine normopeso no fatt.rischio in gravidanza.

Benessere, tranne qualche rinite e normosviluppo fino ad 1 aa.

Asilo nido a 13 mesi

Successivi episodi infezioni alte vie, ricorrenti, spesso febbrili, trattate sporadicamente con antibiotico. 3 episodi di bronchite ostruttiva

frequenza degli episodi uno al mese anche nei mesi estivi per 2 anni.

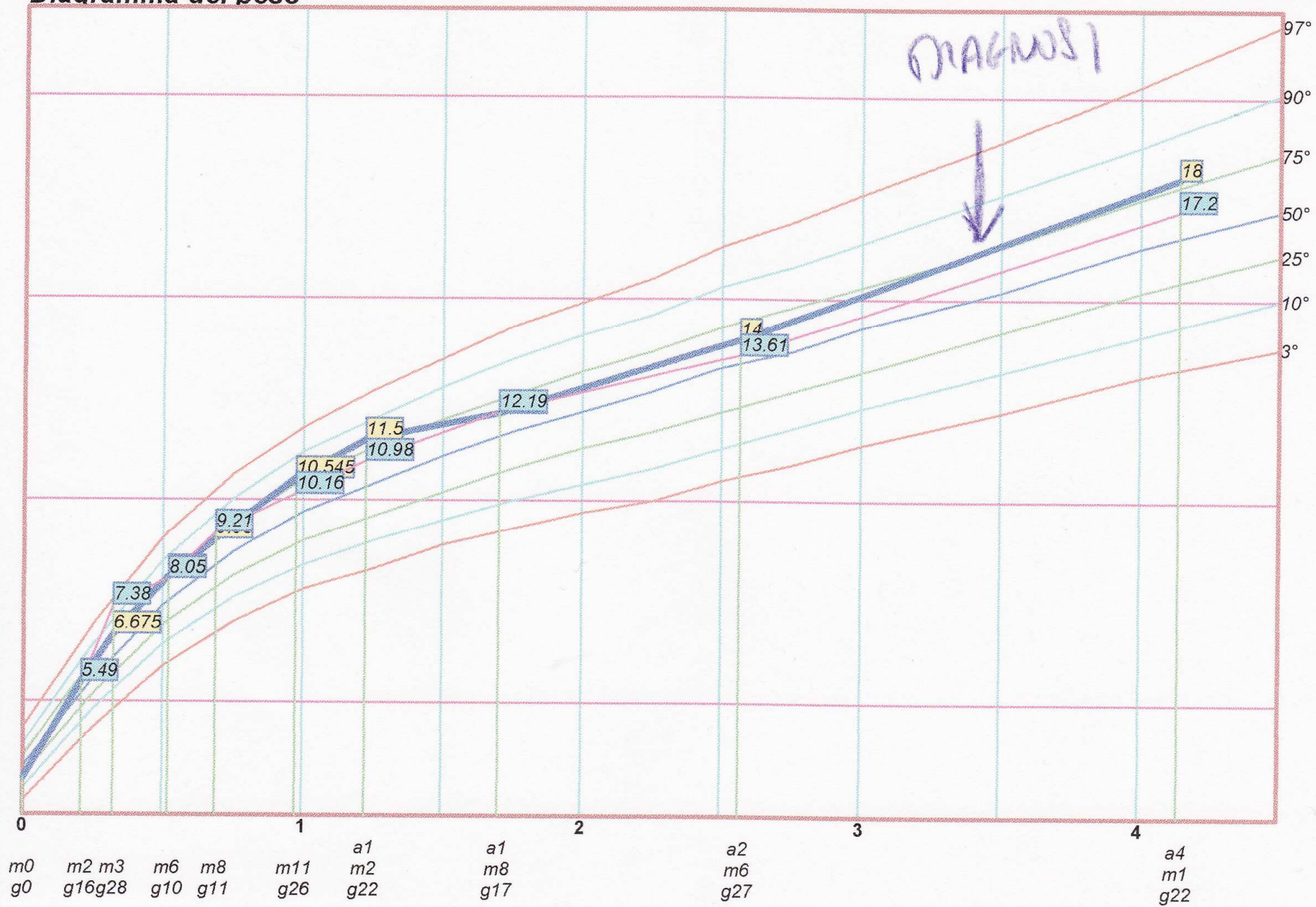
Un episodio di broncopolmonite a 2 aa di moderata gravità e con esito rapidamente favorevole dopo trattamento.

Successivi infez. ricorr. alte vie con uguale frequenza

1 episodio di gastroenterite acuta

Buona crescita psicofisica non altra sintomatologia significativa

Diagramma del peso



2,7 aa 2° episodio di broncopolmonite.
Durante l'episodio, ricorrenti episodi di vomito, frequenti, anche 4-5 al giorno, dolori addominali tipo colico, febbre elevata, assenza di tosse o altri sintomi respiratori, astenia importante, cefalea.
Esame ob. pos per pat. basse vie, moderata disidratazione, condizioni generali mediocri

Che fare? Esami? Diagnosi?

Rx torace: conferma di focolaio bpn
Trattamento con antibiotico e idratazione con sali
per os con esito positivo.
Esami per recidiva di bpn.
Emocromo gb 8.900 / μ l, hb 10,9 g/dl, VCM 88,9fl
Immunoglobuline normale, PCR neg
Sottopopolazioni linfocitarie negative
Test sudore negativo
Anticorpi antitranglutaminasi IgG e IgA >100
Ripete esami positivi
Biopsia intestinale positiva
CELIACHIA

Presentazione della celiachia

- *Classica*: alterazioni dei villi associati a sintomi di malassorbimento
- *Atipica*: alterazioni dei villi associati a sintomi atipici (iposomia, anemia, osteoporosi, infertilità)
- *Silente*: alterazioni dei villi evidenziata in asintomatici
- *Latente*: Architettura dei villi normale, ma sviluppo successivo dell'atrofia
- *Potenziiale*: Architettura dei villi normale, ma alterazioni compatibili con celiachia e predisposizione genetica

SINTOMI ATIPICI PREVALENTI

	Bambini%	adulti%	
Anemia sideropenica	34,8	46,3	
Iposomia/ritardo puberale	29,8	2,5	
Anoressia/magrezza	14,6	1	
Disturbi neurocomportament.	3,7	2,2	
Stipsi	3,5	1,3	
Epilessia±calcificazioni	2,7	4,2	
Dermatite herpetiforme	2,5	19,2	
Stomatite aftosa	1,4	2,2	Dispepsia
0,8 2,9 Osteoporosi/mialgie			0,6 3,5
Ipoplasia smalto dentario	0,8	1,3	
Infertilità/poliabortività	0,4	2.2	

Am J Gastroenterol 94:691;1999

QUADRI “ATIPICI” O A LOCALIZZAZIONE EXTRA INTESTINALE

1) Dovuti, in prevalenza, a malnutrizione: iposomia, anemia ferropriva, osteoporosi, infertilità (?), etc.

2) Dovuti a danno da glutine, immunologicamente mediato, insorto molto probabilmente a livello intestinale, ma che colpisce poi vari organi ed apparati (sistema nervoso, muscolare, articolare, fegato, cuore, ecc.)

3) Celiachia associata a malattie autoimmuni (della tiroide, artrite reumatoide, alopecia, cirrosi biliare, diabete insulino-dipendente, malattia di Sjogren ecc.) o a malattie genetiche (Down, Turner, Williams, deficit di IgA, ecc).

In tutti questi gruppi a rischio lo screening della malattia celiaca, sierologico e per l'HLA, è oggi fortemente raccomandato.

Manifestazioni cliniche

FORMA TIPICA:

Diarrea cronica
Arresto della crescita
Perdita di peso
Irritabilità
Addome globoso
"Sindrome da malassorbimento"

"CRISI CELIACA":

Diarrea profusa
Disidratazione
Diselettrolitemia



C. Mi. e C. Ma sono due gemelli monozigoti.

Anm. Fam. Negativa

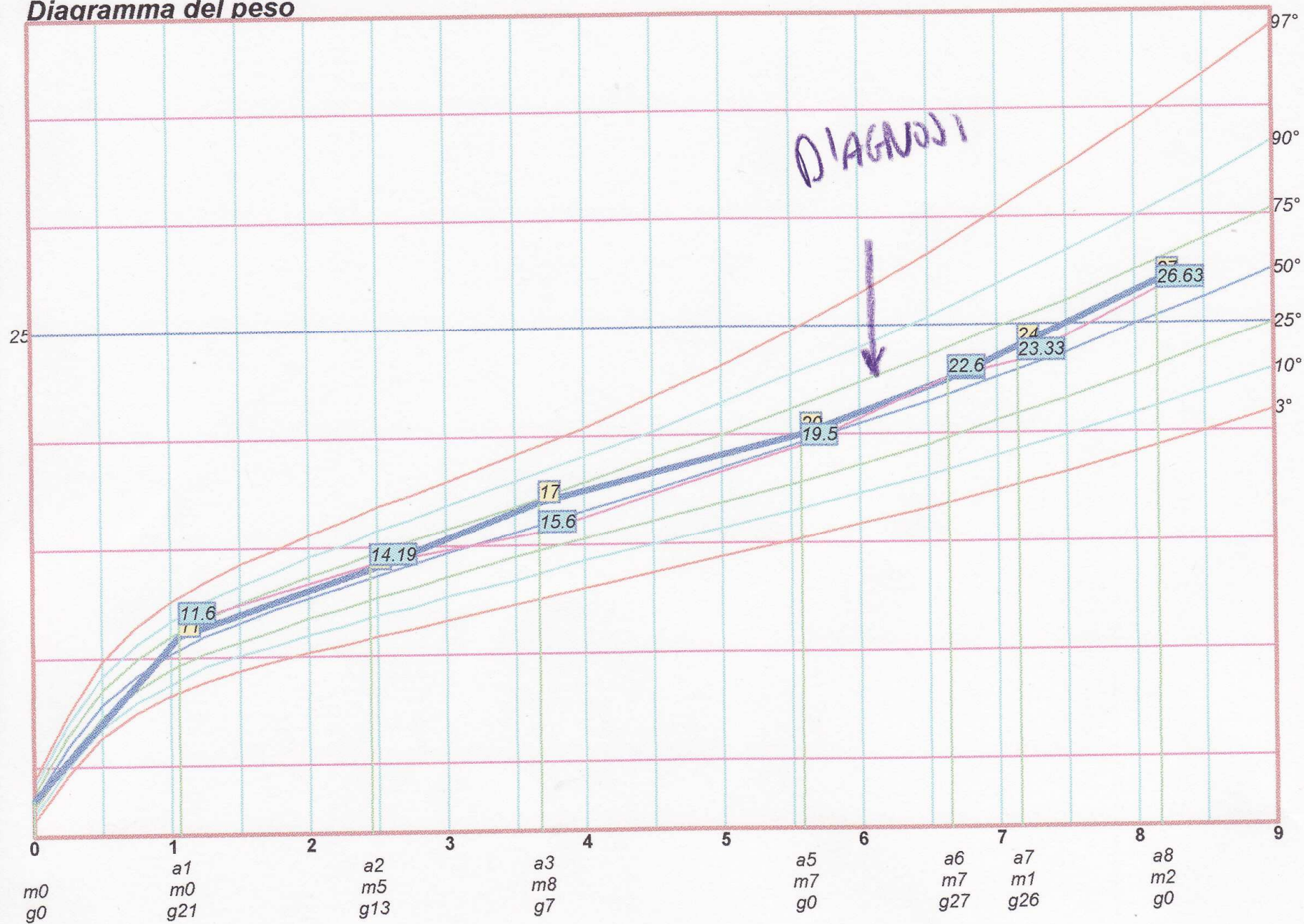
Perinatalità non significativa

Primi anni nulla di importante, benessere,
allattamento formula,

divezzamento regolare, alimentazione adeguata
crescita staturoponderale regolare 50-75 p%

Alvo regolare, regolare inserimento e frequenza
asilo nido

Diagramma del peso



A 3 aa tutti e due presentano 2 episodi ripetuti in 2 mesi di gastreenterite acuta della durata di 2-3 settimane ca, di particolare importanza sul piano sintomatico, poi dolori addominali per ca 20-30 gg, poi benessere alvo regolarizzato.

A 5 aa Mi presenta un episodio di alopecia di piccole dimensioni, persistente,
Conferma di alopecia areata da dermatologo che consiglia osservazione e trattamento locale con cortisonico topico.
Risoluzione completa in 6 mesi ca.

Sempre Mi presenta, segnalazione famiglia, fine scuola materna, inizio elementare, disturbi del comportamento con ipereattività, disturbi dell'attenzione, tics.

In realtà questi disturbi durano da un anno almeno, la segnalazione viene dalla famiglia su pressione scolastica. In netto peggioramento.

Epistassi ricorrenti orl neg.

6 anni presentano tutti e due DAR:

Dolore addominale ricorrente quasi tutti i giorni
solo sporadicamente notturno

Non localizzato su tutti i quadranti

Di intensità molto variabile, talvolta tale da
interrompere le attività abituali

Pochi i giorni in assenza di sintomi

Alvo alterno, mai vomito.

Anoressia lieve

Non riduzione ponderale

M visto in ps con diagnosi di colica addominale

M comparsa di eritema papuloso localizzato,
migrante poco pruriginoso, aspecifico, dermatologo
solo topici emollienti.

Esami

Sovrapponibili !

Emocromo hb 9,9 gr/dl 10,2, VCM 76 f/l, PCR 20-30
VES 40, SOF positivo, glicemia 90-105, gr/dl,
colesterolo totale Mi 215 gr/dl controllato.

Immunoglobuline ok, transglutaminasi IGG e IGA
>100, EMA positivi, controllati.

Diagnosi? Altri esami?

Gastroscoopia con istologia pos per grave atrofia

Celiachia

Dopo 6 mesi di dieta priva di glutine, ripetuti controlli, normalizzazione TRA. EMA, risoluzione sintomatologia DAR, normoressia.

Persistenza dei disturbi del comportamento anche se in graduale attenuazione.

Mi dopo 1 aa dalla diagnosi comparsa di asma con allergia accertata per acari e graminacee.

Ricerca in famigliari con positività madre.

COMPONENTE GENETICA

La celiachia è una malattia con forte componente genetica, e concordanza molto elevata tra gemelli monozigoti.

Il primo studio della letteratura su una ampia popolazione di gemelli (47 coppie) ha rivelato una concordanza nei gemelli monozigoti dell'85%, molto elevata per una malattia multifattoriale.

L'incidenza in gemelli dizigoti del 20%, non dissimile da quella dei fratelli, depone per uno scarso effetto dell'ambiente (a parte il glutine) sullo sviluppo della malattia.

(Greco et al. GUT: 50, 624, 2002)

1232 bambini con sospetto di celiachia che hanno
eseguito dosaggio di IgA anti-tTG ed EMA

177 pazienti con risultati positivi o dubbi ad almeno un test

87 con sintomi
tipici
ed entrambi i
test
positivi

87 (100%)
atrofia
della mucosa
duodenale

73 con sintomi
atipici
ed entrambi i
test
positivi

71 (97%)
atrofia
della mucosa
duodenale

9 con sintomi
tipici
e solo anti-tTG
positivi

7 (77%)
atrofia
della mucosa
duodenale

8 con sintomi
atipici
e solo anti-tTG
positivi

6 (75%) atrofia
della mucosa
duodenale

2008 - 2010, presso il laboratorio dell'IRCCS Burlo Garofolo, M&B 2012

Lo studio dimostra che la diagnosi di celiachia può essere posta, in assenza di biopsia, almeno nei bambini con sintomi tipici di celiachia e IgA anti-tTG ed EMA positivi.

Nelle linee guida recentissime dell'ESPGHAN (1) è detto a chiare lettere che, in presenza di una clinica "tipica", la positività ad alto titolo (almeno 10 volte lo standard) per gli anticorpi anti-tTG e per gli EMA è sufficiente a porre la diagnosi di celiachia **SENZA RICORRERE ALLA BIOPSIA INTESTINALE**.

(1) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents: An Evidence-based Approach. JPGN 2011, Published Ahead of Print, Aug 25

La rilevanza pratica, anche in termini di carico assistenziale, dell'applicazione di un nuovo protocollo diagnostico è rimarcata dal fatto che questi pazienti rappresentano, estrapolando i dati dalla letteratura, almeno il 40-50% di tutti i casi.

Disturbi gastrointestinali con diarrea	55%
Disturbi extraintestinali (anemia, cefalea, dermatite)	23%
Familiarità	16%
Patologie autoimmuni	6%

dovrà essere oggetto di
valutazione in futuro
attraverso studi
prospettici multicentrici



GRAZIE PER L'ATTENZIONE
Dott. A. D'Ambrosa, pediatra