

# L'epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica autoimmune

SILVIA NASTASIO<sup>1</sup>, MARCO SCIVERES<sup>2</sup>, GIULIA MARSALLI<sup>1</sup>, GIUSEPPE MAGGIORE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Unità di Gastroenterologia Pediatrica  
Dipartimento Materno-Infantile della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

<sup>2</sup>Epatologia Pediatrica e Trapianto di fegato pediatrico, ISMETT-UPMC di Palermo

Giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anaemia (GCH-AHA) is a rare and aggressive disease of infancy and may have fatal prognosis. It is presumed to be an autoimmune disease, but the mechanism of liver injury is unknown. Immunosuppressive therapy may result in remission in mild forms while in severe forms, B cell depletion with rituximab can be an option. Liver transplantation may be a rescue treatment but relapse can occur in the graft.

## INTRODUZIONE

L'epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica autoimmune (GCH-AHA), descritta da Bernard e coll nel 1981 (1), è una malattia esclusiva dell'infanzia che associa un'emolisi autoimmune ad un'epatopatia acuta severa caratterizzata istologicamente da una diffusa trasformazione gigantocellulare.

Dalla sua descrizione e fino al 2010, sono stati riportati in letteratura, prevalentemente sotto forma di casi singoli, 18 pazienti. Dopo la descrizione, nel 2011, di 15 nuovi casi (2), ne sono descritti, a tutt'oggi, altri 20. La malattia è descritta in Europa, Nord-America, Giappone e Nord-Africa.

## PATOGENESI

La trasformazione degli epatociti in sincizi plurinucleati è considerata, in periodo neonatale, una reazione aspecifica degli epatociti immaturi, di fronte ad un ampio spettro di aggressioni. Al di fuori del periodo neonatale, questa condizione è più rara e può essere osservata in corso di epatite virale (Paramixovirus, HCV, HEV, HHV-6, HIV), autoimmune, tossica (rimedi fitoterapici), in alcune colestasi genetiche (PFIC 2) o può non avere una causa identificabile, ma è comunque considerata un elemento di rischio prognostico, indipendentemente dalla eziologia.

La sua patogenesi è ritenuta immuno-mediata in ragione della:

- presenza di malattie immuno-mediate nei familiari
- associazione costante con una patologia autoimmune (anemia emolitica) e occasionale con altre patologie immunomediate
- risposta al trattamento immunosoppressivo e recidiva alla sua sospensione.

L'epatopatia della GCH-AGA, non ha però le caratteristiche dell'epatite autoimmune giovanile (EAG) e in particolare: l'epatite "d'interfaccia" è raramente presente; l'infiltrato portale è costituito da macrofagi e neutrofilii piuttosto che da linfociti e monociti; gli autoanticorpi associati all'EAG, sono raramente identificabili. Questo ha suggerito un meccanismo di danno differente rispetto all'EAG, dove il danno è mediato da T linfociti.

La malattia gestazionale allo-immune del fegato fetale, causa di emocromatosi neonatale, è anch'essa caratterizzata da una diffusa trasformazione gigantocellulare e il suo meccanismo patogenetico è verosimilmente anticorpo-mediato, con attivazione della via classica del complemento e formazione sulla membrana dell'epatocita del complesso di attacco C5b-9. L'ipotesi di un meccanismo simile per la GCH-AHA è supportata dalla recente dimostrazione di complessi C5b-9 sulla membrana degli epatociti giganti (3).

## QUADRO CLINICO E DI LABORATORIO

La malattia esordisce, dopo il periodo neonatale, nei primi due anni di vita, abitualmente in maniera improvvisa, con la simultanea comparsa di un'anemia (pallore, astenia, occasionalmente febbre) e di un'epatopatia acuta sintomatica (ittero, epatomegalia) e in rari casi, da convulsioni generalizzate. In alcuni casi, l'esordio è prece-

### Key Words

Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia, Rituximab, intravenous immune globulins



duto da un'infezione (Varicella, otite media acuta, polmonite, infezione urinaria, infezione da *M.pneumoniae*, da EBV e da Parvovirus B19) e in circa un terzo dei casi è possibile identificare un parente di primo grado affetto da una malattia immuno-mediata. L'esame clinico oltre a pallore, ittero ed epatomegalia, potrà evidenziare una splenomegalia o un'ascite.

In circa un terzo dei casi, la GCH-AHA può esordire come un'anemia emolitica apparentemente isolata che può precedere, anche di mesi, la comparsa della malattia epatica, anche se un aumento delle aminotransferasi è spesso, anche se non costantemente, presente in questi pazienti.

Da un punto di vista di laboratorio, l'anemia è normocitica, rigenerativa, con iper-reticolocitosi (anche se in alcuni pazienti si può osservare una transitoria reticolocitopenia), severa e positiva al test di Coombs diretto (IgG + C'). È anche possibile osservare una leucocitosi, una trombocitosi e, in alcuni casi, una trombopenia. Un aumento delle aminotransferasi, talora particolarmente marcato (fino a quasi 200 volte il valore massimo della norma), associato a valori di gammaGT normali o poco elevati, è comunque osservabile nel corso della malattia associato a un aumento della bilirubina totale con prevalente componente diretta ed eventualmente una riduzione della attività protrombinica e dell'albuminemia. I livelli delle gammaglobuline totali possono essere elevati (di solito moderatamente) o anche normali. Solo occasionalmente infine sono identificabili gli autoanticorpi tipici (ANA, SMA, LKM) dell'EAG.

## ■ DIAGNOSI

La diagnosi di GCH-AHA deve essere sempre ipotizzata davanti ad ogni bambino di età da 1 a 24 mesi con anemia emolitica autoimmune o con malattia epatica acuta di causa sconosciuta o con entrambe. A tal fine andrà richiesto il test di Coombs diretto, anche in assenza di anemia o di reticolocitosi e non andrà trascurato il riscontro di un aumento delle transaminasi, anche modesto e asintomatico, in presenza di un'anemia emolitica autoimmune.

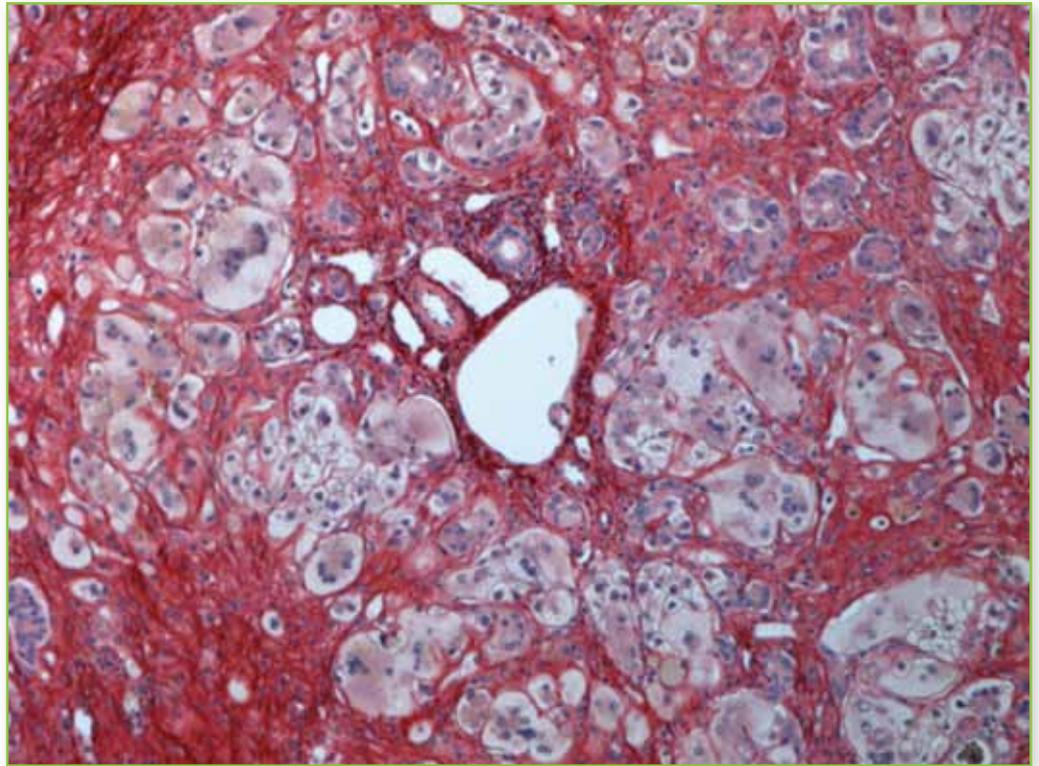
L'associazione con altre patologie prevalentemente a meccanismo immuno-mediato può essere osservata nelle varie fasi della malattia e anche dopo trapianto di fegato [Tabella 1].

**Tabella 1** Patologia descritta in associazione con la GCH-AHA

<b>Piastrinopenia autoimmune (Sindrome di Evans)</b>
<b>Neutropenia autoimmune</b>
<b>Pemfigo</b>
<b>Alveolite fibrosante gigantomocellulare</b>
<b>Pneumopatia interstiziale</b>
<b>Encefalopatia con comizialità</b>
<b>Colelitiasi</b>

Gli esami di laboratorio che esplorano la GCH-AHA sono aspecifici e di scarso ausilio diagnostico, anche se un'epatocitolisi intensa, può evocare la diagnosi.

La biopsia epatica ha un ruolo chiave per la presenza di una caratteristica diffusa trasformazione gigantomocellulare degli epatociti [Figura 1], la modesta infiammazione portale e periportale con un infiltrato costituito prevalentemente da polimorfonucleati neutrofilici e da macrofagi piuttosto che da linfo/monociti e plasmacellule. La fibrosi può essere anche intensa con distorsione dell'architettura lobulare.



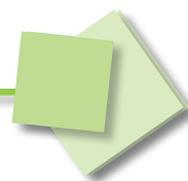
**Figura 1** Diffusa trasformazione gigantocellulare degli epatociti che caratterizza il quadro istologico del danno epatico in corso di GCH-AHA

### ■ TRATTAMENTO

La GCH-AHA è una malattia grave, potenzialmente letale, anche se prontamente diagnosticata e trattata. Le principali cause di morte sono l'insufficienza epatica terminale, la sepsi batterica, un'encefalopatia epilettogena non controllabile o le complicanze del trapianto di fegato.

Il trattamento di "prima linea" è farmacologico e associa prednisone ad almeno 3 mg/kg ed azatioprina a 2 mg/kg. Sulla base alla risposta al trattamento sono distinguibili due fenotipi clinici: nelle forme di moderata gravità, questa terapia permette di ottenere una remissione della malattia epatica e dell'emolisi, anche se con dosi e durata superiori a quelli abituali dell'EAG. Nelle forme più gravi, con anemia severa, marcata epatocitolisi e con eventuale alterata funzione epatocellulare è consigliabile, *d'emblée*, un terzo immunosoppressore ed in particolare della ciclosporina. Se l'anemia è severa si ricorrerà a una o più emotrasfusioni di emazie concentrate.

Una volta ottenuta la remissione, si ridurranno prudentemente le dosi del prednisone, consci tuttavia dell'elevato rischio di recidiva che può essere particolarmente severa e non rispondere al trattamento. La recidiva potrà interessare una sola delle due componenti della malattia o entrambe. Le difficoltà di trattamento hanno giustificato l'impiego di un ampio spettro di farmaci immunosoppressori (tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetile, ciclofosfamide) e perfino della splenectomia, in caso di emolisi intrattabile. La mortalità della GCH-AHA è comunque del 30% nonostante una terapia immunosoppressiva aggressiva. Il trapianto di fegato è un'ulteriore opzione terapeutica "di salvataggio", per quei pazienti che, all'esordio o in corso di recidiva, non rispondano ad una triplice immunosoppressione. Il rischio di recidiva su "graft" è comunque elevato.



La necessità di un multiplo trattamento immunosoppressore e l'uso precoce di dosi elevate di prednisone, espone i bambini con GCH-AHA a gravi effetti collaterali, difficilmente osservabili in corso della classica EAG, quali, obesità grave, severo ritardo di crescita, cataratta con riduzione del visus, osteoporosi, ipertensione arteriosa e sepsi batteriche fulminanti. Infine a causa dell'emolisi cronica, questi pazienti possono sviluppare, nel corso della malattia, una colelitiasi sintomatica con le sue complicanze.

L'evoluzione a lungo termine ha tuttavia inaspettatamente mostrato, come dopo remissione prolungata, sia possibile sospendere, anche stabilmente, ogni trattamento, senza recidive (2). Inoltre la biopsia epatica eseguita, prima della sospensione del trattamento, ha mostrato nella totalità di questi pazienti una fibrosi residua di modesta entità (2).

Gli eventi avversi del trattamento corticosteroidico e le recenti ipotesi sul ruolo patogenetico degli autoanticorpi hanno suggerito un approccio terapeutico alternativo con l'uso di un anticorpo monoclonale anti-CD20 (*rituximab*; *RTx*). Il *RTx* produce una deplezione dei linfociti B e delle plasmacellule auto-reattive, senza tuttavia interferire con i linfociti B di memoria ed è stato inizialmente usato solo sporadicamente. Due studi recenti hanno descritto un totale di otto pazienti con GCH-AHA refrattaria, in cui il *RTx* ha permesso di ottenere e mantenere una remissione completa e di ridurre e in alcuni casi sospendere, i corticosteroidi, senza rilevanti effetti collaterali (4,5). Un paziente, infine, resistente al trattamento di *RTx* (3 dosi) ha risposto alla somministrazione di un altro anticorpo monoclonale anti-CD52 (*alemtuzumab*) che ha come target i linfociti sia T che B e anche le cellule *natural killer* (6).

La relativa latenza di azione del *RTx*, attribuibile all'emivita degli autoanticorpi, suggerisce tuttavia comunque un'associazione con un trattamento di rapida efficacia (5). A tal scopo, in alternativa ai corticosteroidi, potrebbero essere utilizzate una o più infusioni d'immunoglobuline endovena (IGEV), dimostrate aneddoticamente efficaci, nell'indurre e mantenere anche se solo temporaneamente, la remissione della malattia, anche con risparmio di steroidi (7).

Quindi, anche se l'associazione prednisone e azatioprina, rappresenta, oggi il trattamento di scelta, della GCH-AHA all'esordio, esiste un razionale per un trattamento con *RTx*, per quei pazienti con forme severe all'esordio o in caso di recidiva. Al fine di ridurre dosi e durata o eventualmente abolire i corticosteroidi, potrebbero trovare indicazione, in associazione con il *RTx*, una o più dosi di IGEV. Il *RTx*, se efficace, potrà essere ripetuto nel tempo per prevenire e/o trattare eventuali recidive. La principale complicanza finora segnalata del trattamento della GCH-AHA con *RTx* è un'ipogammaglobulinemia protratta o eventualmente persistente.

In conclusione, la GCH-AHA è una malattia rara, con esordio precoce nell'infanzia, poco conosciuta e verosimilmente sotto-diagnosticata, alla cui base esiste una disregolazione della risposta immune verso più organi e tessuti. Tale condizione può essere transitoria e limitata a due "soli" bersagli (emazie ed epatociti) o persistere nel tempo ed eventualmente estendersi anche ad altri organi. La GCH-AHA è una malattia di difficile trattamento anche se i recenti progressi nella comprensione dei suoi meccanismi patogenetici ne hanno influenzato positivamente la prognosi.

#### -----BIBLIOGRAFIA-----

1. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J et al. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981;99:704-11.
2. Maggiore G, Sciveres M, Fabre M et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr* 2011;159:127-32.

3. Whittington PF, Vos MB, Bass LM et al. Humoral immune mechanism of liver injury in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58:74-80.
4. Bakula A, Socha P, Klaudel-Dreszler M et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in children: proposal for therapeutic approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:669-73.
5. Paganelli M, Patey N, Bass LM et al. Anti-CD20 treatment for giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics* 2014; in press
6. Rovelli A, Corti P, Beretta C et al. Alemtuzumab for giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45 596-9.
7. Lega S, Maschio M, Taddio A et al. Giant cell hepatitis with Coombs-positive haemolytic anaemia: steroid sparing with high-dose intravenous immunoglobulin and cyclosporine. *Acta Paediatr* 2013;102:137-9.

#### CORRESPONDING AUTHOR

GIUSEPPE MAGGIORE  
Unità di Gastroenterologia Pediatrica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana  
Via Savi, 10 - 56126 Pisa  
Tel. + 39 050 992 639  
Fax + 39 050 992 741  
E-mail: giuseppe.maggiore@med.unipi.it

## Key Points

- L'epatite gigantomacellulare associata ad anemia emolitica autoimmune (GCH-AHA) è esclusiva dell'infanzia ed associa un'emolisi autoimmune ad un'epatopatia acuta severa con diffusa trasformazione gigantomacellulare degli epatociti.
- La diagnosi di GCH-AHA deve essere sempre ipotizzata davanti ad ogni bambino da 1 a 24 mesi con anemia emolitica autoimmune o con malattia epatica acuta di causa sconosciuta o con entrambe. A tal fine andrà richiesto il test di Coombs diretto, anche in assenza di anemia o di reticolocitosi e non andrà trascurato il riscontro di un aumento delle transaminasi, anche modesto e asintomatico, in un paziente con emolisi autoimmune.
- La biopsia epatica ha un ruolo chiave per la presenza di una caratteristica diffusa trasformazione gigantomacellulare degli epatociti, la modesta infiammazione portale e periportale, l'infiltrato costituito prevalentemente da polimorfociti neutrofili e da macrofagi piuttosto che da linfociti/monociti e plasmacellule. La fibrosi può essere anche intensa con distorsione dell'architettura lobulare.
- La GCH-AHA è una malattia grave, potenzialmente mortale, anche se prontamente diagnosticata e trattata. Le principali cause di morte sono l'insufficienza epatica terminale, la sepsi batterica, un'encefalopatia epilettogena non controllabile o le complicanze del trapianto di fegato.
- L'associazione prednisona e azatioprina, rappresenta, oggi, il trattamento di scelta, all'esordio, anche se esiste un razionale per l'uso del *rituximab* (RTx) per quei pazienti con forme severe. Al fine di ridurre dosi e durata o eventualmente abolire i corticosteroidi, potrebbero trovare indicazione, in associazione con il RTx, una o più dosi di IGEV. Il RTx, se efficace, potrà essere ripetuto nel tempo per prevenire e/o trattare eventuali recidive.



Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

## CONSIGLIO DIRETTIVO

<b>Presidente</b>	Carlo Catassi
<b>Vice-Presidente</b>	Tiziana Guadagnini
<b>Segretario</b>	Giovanni Di Nardo
<b>Tesoriere</b>	Daniela Knafelz
<b>Consiglieri</b>	Renata Auricchio, Licia Pensabene, Claudio Romano, Silvia Salvatore

## COMMISSIONI PERMANENTI

### COMMISSIONE EDITORIA

<b>Responsabile di Commissione</b>	Claudio Romano - <i>Messina</i>
<b>Direttore Editoriale Portale SIGENP</b>	Ruggiero Francavilla - <i>Bari</i>
<b>Direttore Responsabile Portale SIGENP</b>	Giovanna Clerici Editore Area Qualità - <i>Milano</i>
<b>Direttore Editoriale Giornale SIGENP</b>	Mariella Baldassarre - <i>Bari</i>
<b>Direttore Responsabile Giornale SIGENP</b>	Giovanna Clerici Editore Area Qualità - <i>Milano</i>
<b>Capo Redattore Giornale SIGENP</b>	Francesco Cirillo - <i>Napoli</i>

### COMMISSIONE RICERCA E SVILUPPO

<b>Responsabili di Commissione</b>	Carlo Agostoni - <i>Milano</i> Licia Pensabene - <i>Catanzaro</i>
------------------------------------	--

### COMMISSIONE FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

<b>Responsabili di Commissione</b>	Salvatore Cucchiara - <i>Roma</i> Silvia Salvatore - <i>Varese</i>
------------------------------------	---

## AREE

### Endoscopia e Indagini Diagnostiche Strumentali

<b>Coordinatore di Area</b>	Filippo Torroni - <i>Roma</i>
<b>Segretario</b>	Serena Arrigo - <i>Como</i>

### IMIBD Immunologia Microbiologia e Malattie Infiammatorie Intestinali

<b>Coordinatore di Area</b>	Marina Aloï - <i>Roma</i>
<b>Segretario</b>	Massimo Martinelli - <i>Napoli</i>

### Malattie Correlate ad Alimenti e Nutrizione

#### Per le Malattie Correlate ad Alimenti

<b>Coordinatore di Area</b>	Elena Maria Lionetti - <i>Catania</i>
<b>Segretario</b>	Francesco Valitutti - <i>Salerno</i>

#### Per le Malattie Correlate alla Nutrizione

<b>Coordinatore di Area</b>	Sergio Amarri - <i>Reggio Emilia</i>
<b>Segretario</b>	Antonella Lezo - <i>Torino</i>

### Malattie del Fegato Vie Biliari e Pancreas

<b>Coordinatore di Area</b>	Marco Sciveres - <i>Palermo</i>
<b>Segretario</b>	Emanuele Nicastrò - <i>Bergamo</i>

### Neurogastroenterologia e Malattie Acido Correlate

<b>Coordinatore di Area</b>	Angelo Campanozzi - <i>Foggia</i>
<b>Segretario</b>	Fernanda Cristofori - <i>Bari</i>

## RESPONSABILI REGIONALI SIGENP

**Abruzzo Molise** Giuliano Lombardi  
**Calabria** Licia Pensabene  
**Campania** Pietro Vajro  
**Emilia Romagna** Miris Marani  
**Friuli V. Giulia** Stefano Martellosi  
**Lazio** Antonella Diamanti

**Liguria** Paolo Gandullia  
**Lombardia** Costantino De Giacomo  
**Marche** Antonio Carlucci  
**Piemonte** Cristiana Barbera  
**Puglia Basilicata** Flavia Indrio  
**Sardegna** Georgios Loudianos

**Sicilia Occidentale** Giuseppe Iacono  
**Sicilia Orientale** Giuseppe Magazzù  
**Toscana** Paolo Lionetti  
**Trentino A. Adige** Carlo Polloni  
**Umbria** Giuseppe Castellucci  
**Veneto** Mauro Cinquetti

### SEGRETERIA SIGENP

Biomedica srl  
Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano  
Tel. 02 45498282 int. 215 - Fax 02 45498199  
E-mail: [sigenp@biomedica.net](mailto:sigenp@biomedica.net)

### IL SEGRETARIO NAZIONALE

Dott. Giovanni Di Nardo  
Policlinico di Roma Umberto I  
Piazzale Aldo Moro, 5 - 00185 Roma  
E-mail: [giovanni.dinardo@uniroma1.it](mailto:giovanni.dinardo@uniroma1.it)

### LA SEGRETERIA AMMINISTRATIVA

Biomedica srl  
Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano  
Tel. 02 45498282 int. 215 - Fax 02 45498199  
E-mail: [sigenp@biomedica.net](mailto:sigenp@biomedica.net)



Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

## I VANTAGGI DI ESSERE SOCI SIGENP

### GLI SCOPI PRINCIPALI DELLA SOCIETÀ SONO:

- Promuovere studi di fisiopatologia dell'intestino, del fegato, del pancreas e di nutrizione clinica in età pediatrica, con particolare attenzione agli aspetti multidisciplinari;
- Promuovere attività di educazione scientifica dei giovani ricercatori;
- Promuovere la standardizzazione di metodologie cliniche;
- Promuovere le conoscenze in gastroenterologia pediatrica attraverso l'aggiornamento dei pediatri;
- Elevare la consapevolezza sull'importanza delle patologie croniche dell'apparato digerente e del fegato in età pediatrica;
- Tutelare la salute supportando la ricerca e l'educazione sulle cause, sulla prevenzione e sul trattamento delle malattie dell'apparato digerente e del fegato;
- Sviluppare le relazioni scientifiche con le altre Società italiane e internazionali e le attività di ricerca in gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica;
- Promuovere la cooperazione scientifica con l'industria al fine di facilitare il raggiungimento degli scopi societari.

### COME SI DIVENTA SOCI DELLA SIGENP

L'iscrizione alla SIGENP come Socio è riservata a coloro che, essendo iscritti alla Società Italiana di Pediatria, dimostrano interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

I candidati alla posizione di Soci SIGENP devono compilare una apposita scheda con acclusa firma di 2 Soci presentatori.

I candidati devono anche accludere un curriculum vitae che dimostra interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

In seguito ad accettazione della domanda da parte del Consiglio Direttivo SIGENP, si riceverà conferma di ammissione ed indicazioni per regolarizzare il pagamento della quota associativa SIGENP.

Soci ordinari e aderenti - Dall'anno 2013 i Soci potranno scegliere tra le seguenti opzioni:

- solo quota associativa annuale SIGENP senza abbonamento DLD (anno solare) € 35.

- quota associativa annuale SIGENP con abbonamento DLD on-line (anno solare) € 75.

Soci junior: quota associativa annuale SIGENP con DLD on-line (anno solare) € 30.

### I BENEFICI CONCESSI AI SOCI SONO:

- La possibilità di partecipare agli studi multicentrici proposti o di essere promotori lori stessi di nuovi;
- La possibilità di accedere alle aree riservate del portale SIGENP che contengono le linee guida elaborate dalla Società, articoli scelti dalla letteratura nazionale ed internazionale, l'elenco dei progetti in corso ancora aperti, tutte le informazioni della vita della Società, i bandi delle borse di studio;
- La possibilità di partecipare ai bandi per vincere le borse di studio che annualmente vengono bandite per premiare i progetti di studio più meritevoli;
- L'abbonamento al Giornale SIGENP;
- La quota ridotta di iscrizione al congresso nazionale.

**Per chi è interessato la scheda di iscrizione è disponibile sul portale SIGENP  
[www.sigenp.org](http://www.sigenp.org)**

**Segreteria SIGENP  
Biomedica srl**

Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano  
Tel. 02 45498282 int. 215 - Fax 02 45498199  
E-mail: [sigenp@biomedica.net](mailto:sigenp@biomedica.net)