



Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi O.N.L.U.S.

NOTIZIE SIDERALI

N. 53
Maggio 2010

20052 Monza (MB)
Ospedale Nuovo S. Gerardo
Via Pergolesi, 33
Tel. 039 2333220
E-mail: info@emocromatosi.it
http://www.emocromatosi.it

Notiziario trimestrale dell'Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Quantificazione del **sovraccarico di ferro** mediante **risonanza magnetica**

Metabolismo del ferro normale.

Normalmente il ferro entra nell'organismo a livello intestinale, in base alle necessità dell'organismo.

Ogni giorno circa 1mg di ferro viene assorbito dagli alimenti per compensare le perdite obbligate e, circa 30mg vengono riciclati dai depositi per le esigenze del midollo osseo, che deve "costruire i globuli rossi" (eritropoiesi), e per gli altri tessuti. Ogni 120 giorni i globuli rossi "invecchiano e muoiono" e il ferro in essi contenuto viene riciclato dalla milza e ricircola nel sangue per la costruzione di nuovi globuli rossi. Una porzione di ferro funge da riserva nel fegato.

Iperferritinemia e accumulo di ferro in diversi organi.

Esistono numerose patologie caratterizzate da eccesso di ferro in sedi differenti: fegato, cuore, pancreas, ipofisi e cervello. Se il sovraccarico è di entità marcata e permane abbastanza a lungo è in grado di determinare il danno e la conseguente disfunzione degli organi in cui si localizza: cirrosi epatica, scompenso cardiaco e aritmie, diabete mellito, ipogonadismo...

La **ferritina** è l'esame più semplice che può dare indicazioni sullo stato del ferro nell'organismo, ma non tutti i sovraccarichi di ferro presentano iperferritinemia e viceversa. Si distinguono condizioni di sovraccarico di ferro sistemico o localizzato ed iperferritinemie aspecifiche senza sovraccarico di ferro (tabelle).

Quantificazione del sovraccarico di ferro.

Tutte le volte che si sospetta un sovraccarico di ferro e in caso di iperferritinemia, dopo avere escluso le forme aspecifiche, è utile quantificare il deposito di ferro.

Possono essere utilizzate varie tecniche in base alle caratteristiche del paziente, alla sede e all'entità del sovraccarico sospetto.

In caso si ipotizzi un sovraccarico di ferro nel fegato di entità rilevante in grado di aver già determinato un danno in termini di fibrosi è necessario valutare la fibrosi epatica mediante la **biopsia epatica**.

Questa deve essere utilizzata anche quando oltre al sovraccarico di ferro coesistono condizioni potenzialmente dannose (epatiti, alcol, steatosi e ferro). La biopsia è in grado di fornire tutti i dettagli necessari: sia il grado di fibrosi sia la quantificazione e distribuzione del ferro in eccesso.

Esistono almeno due metodi di quantificazione del ferro mediante la biopsia: la concentrazione del ferro epatico (LIC) e il Total Iron Score (TIS 0-60). Il primo è un metodo quantitativo, il secondo è semiquantitativo e fornisce delle preziose informazioni diagnostiche perché tiene conto della distribuzione del sovraccarico di ferro osservato dall'anatomo-patologo esperto nelle diverse zone (portale → centrolobulare) e nelle diverse cellule del fegato: epatocitario (0-36), sinusoidale (0-12) e degli spazi portali (0-12).

Il limite della biopsia epatica è che viene prelevato un piccolo frustolo che non sempre è rappresentativo di tutto il fegato.

Quando non si sospetta la presenza di un danno o si vuole solo quantificare il ferro, possono essere usate tecniche di immagine non invasive come la Risonanza Magnetica (RMN), la Biosusciometria Magnetica (superconducting quantum interference device SQUID), e il Magnetic Iron Detector (MID).

Tutte si fondano sulla capacità del ferro accumulato nelle cellule di aumentare la suscettibilità magnetica.

Lo SQUID e il MID sono apparecchiature presenti sul territorio italiano solo a Torino e Genova rispettivamente. Il MID non è ancora stato standardizzato.

Presso la nostra Azienda Ospedaliera San Gerardo, dal 2006 è disponibile la **RM quantitativa del ferro** applicata alla macchina Philips.

La risonanza magnetica non utilizza radiazioni ionizzanti (raggi X), ma onde di radio-frequenza e campi magnetici, per i quali non vi è attuale evidenza di rischi per la salute del paziente.

La presenza di dispositivi metallici all'interno del corpo (ad es. pace-maker cardiaco, pompa di infusione, neurostimolatore, vecchie protesi metalliche ortopediche o auricolari non compatibili), schegge metalliche o proiettili, non rende possibile l'esecuzione di tale esame.

Di alcuni dispositivi deve essere valutato il materiale di cui sono costituiti e il tempo intercorso dall'intervento chirurgico prima di decidere se eseguire l'esame, perché possono scaldarsi o sposizionarsi sotto l'azione del campo magnetico (ad es. dispositivo intrauterino/spirale e alcune clips metalliche). Oltre ad un apposito modulo compilato dal medico richiedente l'esame, che accerta che possa effettivamente essere eseguito l'esame, il paziente deve consegnare la documentazione clinica inerente gli eventuali dispositivi medici impiantati.

Inoltre è consigliato riferire l'eventuale stato di gravidanza.

Dopo che il paziente si è sdraiato sul lettino vengono posizionate le cosiddette bobine di superficie sagomate in modo da adattarsi alla regione anatomica da studiare.

Il paziente viene introdotto all'interno della macchina (che è come un tubo) in modo da essere sottoposto all'azione del campo magnetico e delle onde di radiofrequenza.

L'esame consta di più fasi:

- **1° fase:** Gli ioni carichi positivamente (protoni) presenti nel corpo umano si allineano nella stessa direzione del campo magnetico applicato (come l'ago di una bussola rispetto al campo magnetico terrestre).

(segue...)

● *II^a fase*: le bobine a radiofrequenza investono il corpo con un breve impulso avente lunghezza d'onda e potenza ben definita. Tale azione modifica l'allineamento degli ioni facendoli oscillare e rollare (eccitazione). Gli atomi tornano però rapidamente nella posizione di partenza. Durante questo tempo di "rilassamento" i protoni emettono i loro "segnali di risonanza" che vengono ricevuti dalle stesse bobine.

● *III^a fase*: uno speciale computer elabora questi dati producendo immagini che raffigurano a video i diversi tessuti con gradi di luminosità diversificati: i tessuti ricchi in acqua risultano molto chiari, quelli che contengono meno acqua risultano scuri (ossa), mentre gli altri tessuti (fegato, muscoli, reni...) presentano gradazioni di grigio.

I depositi di ferritina e di emosiderina (forma denaturata della ferritina) sono dotate di effetto paramagnetico che si traduce in un abbassamento dei valori del tempo di "rilassamento" con conseguente riduzione del segnale che in termini di immagine si traduce in una evidente tendenza verso il nero (ipointensità).

A livello epatico esistono diversi protocolli per quantificare il ferro. La tecnica introdotta dall'Università di Rennes in Francia permette la quantificazione come concentrazione di ferro epatico (LIC). Il metodo è in grado di valutare precisamente il sovraccarico di ferro di entità lieve, moderato e marcato (LIC tra 60 e 300mmol/g), mentre non è in grado di quantificare in modo preciso quello massivo.

Più recentemente sono stati introdotti altre tecniche quantitative che si basano sul tempo di rilassamento star (T2*) ricavato da sequenza a 20 echi dopo fit esponenziale (o biesponenziale in caso di compresenza di grasso).

Tali tecniche presentano il vantaggio di essere più rapide del metodo dall'Università di Rennes, di non avere limiti nella quantificazione del sovraccarichi di ferro imponente, ma necessitano ancora di comparazione con il dato istologico perché possano tradursi in Liver Iron Concentration (LIC).

La RM permette di valutare e quantificare anche il grasso contenuto nel fegato. Questa metodica è più precisa delle tecniche ecografiche ma è più costosa e per ora usata solo negli studi di ricerca.

Esistono varie tecniche di RM (in-out of phase, T2* relativo al grasso mediante fit biesponenziale da sequenza a 20 echi e spettroscopia).

Queste tecniche sono validate per la quantificazione del grasso ma se è con-

temporaneamente presente sovraccarico di ferro, quest'ultimo può interferire con la misurazione del grasso. Poiché nei pazienti con sovraccarico di ferro la presenza di grasso è sempre più frequente, stiamo cercando di verificare qual è il metodo più attendibile per quantificare il grasso quando c'è ferro, confrontando i risultati della RM con i dati della biopsia epatica.

La risonanza magnetica ha il vantaggio di poter quantificare il ferro localizzato non solo nel fegato, ma anche in altri organi che possono essere sede di accumulo di ferro.

La quantificazione del ferro mediante T2* **a livello del cuore** è fonamen-

tale nelle forme di sovraccarico di ferro post-trasfusionale in cui il danno cardiaco determina la prognosi del malato.

La quantificazione del ferro in sedi come **milza, ipofisi, pancreas ed encefalo...** è ancora in fase sperimentale e per ora l'informazione fornita è più qualitativa (presenza o assenza di sovraccarico).

Dott.ssa Paola Trombini
(Amb. Metabolismo del Ferro
Clinica Medica)

Dott. Filiberto Di Gennaro
(Radiodiagnostica)

Tabella 1. Classificazione del sovraccarico di ferro

FORME SISTEMICHE	
Sovraccarico primario [genetico]	<ul style="list-style-type: none"> Emocromatosi tipo 1,2a/2b,3 (mutazioni del gene HFE, HJV e HAMP, TFR2) Malattia da ferroportina (tipo 4 A e B)
<i>Associato ad anemia:</i>	<ul style="list-style-type: none"> Atransferrinemia Aceruloplasminemia Deficit di DMT1
Sovraccarico secondario [acquisito]	<ul style="list-style-type: none"> Terapia marziale parenterale inappropriata End-stage liver disease
<i>Associato o secondario ad anemia:</i>	<ul style="list-style-type: none"> Regime trasfusionale cronico Sindromi β-talassemiche Anemie diseritropoietiche congenite Anemia sideroblastica ereditaria Sindromi mielodisplastiche Anemie emolitiche (sporadicamente)
Condizioni incerte	<ul style="list-style-type: none"> Emocromatosi neonatale Sovraccarico Africano (Bantu)
FORME LOCALIZZATE	
Epatiche	<ul style="list-style-type: none"> Epatiti croniche (virali, autoimmuni, metaboliche) Porfiria Cutanea Tarda Dysmetabolic Hepatic Iron Overload Syndrome [DHIOS]
Cerebrali	<ul style="list-style-type: none"> Neuroferritinopatie Atassia di Friedreich's Deficit di Pantotenatochinasi
Altre sedi	<ul style="list-style-type: none"> Siderosi polmonare (esposizione a fumi; emosiderosi polmonare) Siderosi renale Siderosi superficiale del SNC (emorragie subaracnoidea recidivanti)

Tabella 2. Cause di iperferritinemia aspecifica

IPERFERRITINEMIE SENZA SOVRACCARICO DI FERRO	
Acquisite	Ereditarie
<ul style="list-style-type: none"> Stati infettivi, infiammatori acuti e cronici Neoplasie Abuso alcolico Necrosi tissutale soprattutto epatocellulare Scompenso glicemico 	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome iperferritinemia-cataratta ereditaria Iperferritinemie benigne

Senza spazio... niente banchetti.

Eccoci di nuovo... Qualcuno avrà notato la nostra assenza alle vendite pasquali? Avrà sentito la mancanza dello squillo del telefono e della immancabile richiesta di disponibilità al "vendi e gela" biennale?

Ebbene sì: il 2010 ha registrato la nostra prima auto-sospensione. Le "mitiche" uova pasquali dell'**Associazione +Fe** hanno disertato.

"Mitiche" perché questa iniziativa ha dato il via a un "tour de force", a una indispensabile forma di autofinanziamento.

L'iniziativa, che ha vissuto anni di grande successo e forte impegno, si è poi radicata e sviluppata. Si è migliorata, si è allargata, si è via via contenuta, si è... afflosciata.

La crisi economica che ci ha molto penalizzato a Natale (HELP! AIUTO!! **ABBIAMO REGISTRATO UN FORTE INVENDUTO DI CONFEZIONI OLIO/ACETO a € 10, CHE POSSONO ESSERCI RICHIESTE!!**) ha contribuito a farci desistere dall'acquistare, a Pasqua, un prodotto tanto deteriorabile.

Per gli storici possiamo dire di aver voluto evitare una "Caporetto"; per i finanziari un "crac" devastante; per gli sportivi un "autogol"; "un'altra grossa delusione" per i romantici, per chi ci ha sempre creduto e ci ha messo impegno, tempo, interesse, cuore e passione...

Non solo la crisi, ma anche ottenere sempre date poco "commerciali" a Monza (sapete che associazioni più potenti hanno un calendario bloccato tutto l'anno e spazi interessanti non ne rimangono); avere un punto vendita "Lindt" all'ingresso della struttura ospedaliera; contare su di una disponibilità limitata di capitale umano... **ci taglia le gambe e placa l'entusiasmo.**

Il grosso onere di ricerca, gestione, trasporto e partecipazione alla vendita non è indifferente e, se i risultati non premiano, la delusione è cocente.

Cocente perché l'autofinanziamento è sempre più di basilare importanza per l'Associazione.

Sapete che siamo dovuti arrivare a prenderci carico economico completo

di un medico dell'ambulatorio per il 2010, anche se ciò significa raschiare il fondo del conto corrente e temere fortemente per la sussistenza dell'Associazione.

Temere sì perché chi è onesto non può avere uscite superiori alle entrate... noi tutti lo sappiamo.

Alla faccia del "diritto alla salute", della "crisi che non c'è" anzi "si c'è ma è in via di superamento"...

Alla faccia del non pagare l'ICI, ma dover ricorrere alla medicina privata per sentirsi assistiti.

Probabilmente essere definiti "ambulatorio di eccellenza" riempie la bocca a tanti, ma a livello concreto risulta un "deficit" un "handicap"; come saremmo messi se non ci fosse l'eccellenza?

In India i poveri più poveri sono arrivati, probabilmente ancora oggi, a vendere il sangue per sopravvivere... noi in fondo siamo fortunati... il sangue non ci manca!!!

Lella Donati

È rimasta una notevole quantità di confezioni di olio/aceto invendute. Se qualcuno fosse interessato all'acquisto può contattarci, al seguente numero telefonico: Donati 039.2005874, e successivamente il ritiro, il giorno stesso dell'Assemblea.



ASSEMBLEA GENERALE

Sabato 19 Giugno 2010 ore 16,30

Aula Conferenze - Villa Serena - c/o Ospedale San Gerardo - MONZA

Vi invito a partecipare numerosi poiché l'argomento che ci sta particolarmente a cuore è **la sempre maggior funzionalità dell'Ambulatorio** che, nonostante abbia ottenuto il riconoscimento della Regione Lombardia come Centro di Coordinamento Regionale per le alterazioni del Metabolismo del Ferro, vive tuttora in modo assai precario.

Durante l'Assemblea si terranno **le votazioni** per eleggere il nuovo Consiglio che, alla sua prima riunione, provvederà alla nomina del Presidente e del Segretario, come previsto dallo Statuto (rinnovo ogni 3 anni). Per eventuali candidature Vi prego comunicarle in tempo utile ai numeri: **039.2005874 (ore serali) - 039.303106 (ore ufficio)** In occasione dell'imminente incontro con il fisco (dichiarazione dei redditi) mi permetto di invitare Voi, i Vostri amici e parenti a **devolvere il 5 per mille** alla nostra Associazione inserendo il codice fiscale **94562540156 (come da fac-simile riprodotto in ultima pagina)**.

Sono particolarmente **lieto di ringraziare**, anche a nome del Consiglio Direttivo, tutti coloro che attraverso quote associative, con donazioni, ed offrendo la propria disponibilità nella realizzazione delle nostre manifestazioni, **aiutano l'Associazione** a far fronte agli impegni statutari.

*Il Presidente
Pierluigi Malegori*

La partecipazione e l'impegno di tutti è "SANGUE" per la nostra Associazione, per cui la stessa non può e non deve essere un OPTIONAL.

www.emocromatosi.it

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite il sito della nostra Associazione, e le relative risposte fornite dal Prof. Piperno o dai suoi collaboratori. (D.ssa Trombini, D.ssa Mariani, D.ssa Coletti, Dr. Pozzi)

D: Mi sono recato al centro trasfusionale della mia città per diventare donatore. Ho fatto le analisi ed ho ricevuto le risposte a casa. Mi sono veramente spaventato, e con me tutta la famiglia. Ferritina 690, GPT 60, bilitubina tot 1,47 dir 0,30 ind 1,17. Il resto è a posto, mi hanno consigliato di fare l'esame per la ricerca mutazione emocromatosi.

Ho sentito in giro che potrebbe venirmi anche un tumore al fegato? Cosa mi aspetta? Potrò continuare a lavorare? Ho sentito dire che dovrò fare un salasso a settimana, riuscirò a condurre una vita normale?

R: Gentile signore, sta correndo troppo avanti. Il riscontro di un'iperferritinemia di entità moderata come la sua può dipendere da tante cose e non necessariamente dall'emocromatosi. Prima di tutto va definito il perché dell'ipertransaminasemia ed escluse le cause più comuni di epatopatia (virus, introito alcolico, alterazioni metaboliche, ceruloplasmina, cupremia, alfa-1antitripsina, ecc.). Considerando il suo sovrappeso al limite dell'obesità (indice di massa corporea: 30 kg/m2), l'ipotesi più probabile è che l'iperferritinemia sia correlata ad un accumulo di grasso nel fegato e forse ad una sofferenza epatica ad esso correlata (steatoepatite alcolica o non alcolica). Di per sé, questa problematica va verificata con una serie di esami (vedi sopra) tra cui anche quelli per verificare l'esistenza di alterazioni nel metabolismo lipidico (trigliceridi, colesterolo frazionato, glicemia e insulinemia basale, in prima istanza) e per escludere rare forme di iperferritinemia (esame oculistico per la ricerca della cataratta). Inoltre va fatto un esame di coscienza rispetto alle abitudini alimentari (introito alcolico, grassi animali, pane, pasta, dolci, ecc.). A questi esami va aggiunto il dosaggio di sideremia e transferrina. Se la percentuale di saturazione della transferrina fosse normale, questo risultato tenderebbe ad escludere una forma primaria di accumulo di ferro (per intenderci l'emocromatosi). Se invece fosse elevata e confermata elevata ad un secondo test, sarebbe l'indicazione per eseguire un test per la ricerca delle mutazioni del gene HFE (responsabile della forma più comune di emocromatosi ereditaria). Questo però non esclude quanto detto in precedenza perché la steatosi epatica e l'emocromatosi possono anche convivere.

Per quanto riguarda le sue ansie. Il tumore al fegato è, purtroppo una complicità di tutte le malattie croniche del fegato e più specificatamente, della cirrosi epatica, qualunque ne sia la causa (virus, alcool, ferro, alterazioni metaboliche come quelle associate alla steatoepatite non alcolica). In Italia, solo l'infezione da virus B può indurre il tumore su di un fegato non cirrotico. Non penso che lei si trovi in questa condizione (l'evoluzione verso la cirrosi non è inevitabile e richiede decenni) e quindi la sua aspettativa di vita può essere del tutto normale a patto che verifichi le cause della sofferenza epatica. Una volta capite (può essere necessaria una biopsia epatica), vanno prese le opportune contromisure per ridurre il rischio di sviluppare la cirrosi. Infine, nel caso dovesse arrivare alla diagnosi di emocromatosi (ipotesi tutta da verificare) e alla necessità di eseguire i salassi (che non dovrebbero però escludere l'obiettivo di migliorare il peso), non deve proprio pensare a qualcosa di tragico. Visti i suoi valori di ferritina, è prevedibile che il suo accumulo di ferro sia modesto e quindi tale intervento può essere meno intensi-

vo e probabilmente di breve durata. Si tranquillizzi, ma cerchi di capire con il suo medico o con l'aiuto di un epatologo il problema e dove focalizzare l'intervento, che non necessariamente deve essere la rimozione del ferro (almeno in prima istanza).

D: Mi è stata diagnosticata l'emocromatosi da qualche mese (omozigote sia per la mutazione C282Y che H63D). Dopo due mesi di flebotomie con cadenza quindicinale di ml 450 ciascuna la ferritina è scesa da 1300 a 1150 circa. Visto lo scarso risultato e per lo stato di astenia e debilitazione che si è instaurato, l'ematologo propenderebbe per eseguire un trattamento di aferesi. Desidererei sapere qualcosa in più su questa tecnica, i parametri ematologici e clinici che portano a tale scelta terapeutica, la periodicità con cui viene effettuata, i rischi di contrarre malattie virali e quanto tutto ciò viene ad incidere sulla coagulazione ematica, visto che il trattamento prevede un passaggio extracorporeo del sangue.

R: È improbabile l'omozigosi combinata C282Y e H63D, infatti le due mutazioni sono mutualmente esclusive. Quindi, forse l'esito di questo test è da verificare o capire meglio. Non è solo la ferritina che definisce l'assetto dello stato del ferro. Infatti sarebbe essenziale avere il dato della saturazione della transferrina che nell'emocromatosi è elevata. Inoltre valori di ferritina di questa entità possono associarsi a danni d'organo a carico di fegato (in primis) e anche al pancreas (diabete), cuore, ecc... Andrebbero quindi verificati. Di per sé il calo della ferritina mi sembra del tutto compatibile con il numero di salassi eseguiti che, in fondo, sono solo 4 e quindi ha rimosso solo circa 800-900 mg di ferro che è poco per una patologia da sovraccarico di ferro. Se ha dei sintomi dopo i salassi, bisognerebbe verificare i valori di emoglobina per capire se tende ad anemizzarsi, in questo caso bisogna pensare che esista una difficoltà a mobilizzare il ferro dai depositi (cosa non tipica dell'emocromatosi). Se invece la stanchezza avviene indipendentemente da una riduzione dei valori di emoglobina, allora andrebbe valutata la situazione cardiologica (ecocardiografia ed ECG) e comunque andrebbe chiarita. I valori di ferritina superiori a 1000 possono associarsi a danni d'organo ferro-dipendenti tra cui anche una sofferenza cardiaca.

L'eritrocitoferesi di per sé non è una tecnica pericolosa, è solo più indagativa e lunga. Ha il vantaggio di mantenere lo stato volemico generale (l'equilibrio dei liquidi nel circolo sanguigno) attraverso la reinfusione della parte liquida (plasma) del sangue, ma può non cambiare gli effetti collaterali. Infatti, se i sintomi sono legati all'anemia post-salasso, l'eritrocitoferesi può provocare lo stesso effetto, a meno che non venga decisa la somministrazione combinata dell'eritropoietina, l'ormone che produce i globuli rossi. In genere l'indicazione ad eseguire l'eritrocitoferesi è limitata ai casi che non possono eseguire la salassoterapia in modo costante per problemi clinici (cardiopatia, patologia polmonare severa, anemia concomitante). La periodicità è legata alla capacità di recupero dopo la procedura che a volte non è rapida e, come le dicevo può richiedere la stimolazione con l'eritropoietina. Forse qualcosa è da chiarire nella diagnosi e anche nell'andamento della terapia.

Il 5 per mille dell'Imposta sul Reddito a sostegno dell'ASSOCIAZIONE

SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett. c), del D.lgs. n. 460 del 1997

Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e della università

Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria

FIRMA Mario Rossi

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) **94562540156**

FIRMA _____

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____

FIRMA _____

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____

Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Registrazione Tribunale di Monza N. 1245 del 19 marzo 1997

Edito da Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale Nuovo S. Gerardo Via Pergolesi, 33 Tel. 039 2333220

Direttore Responsabile Franco Rizzi

Coordinatore di Redazione Romano Vasi

Segreteria Pier Carlo Donghi

Grafica Aldo Parma

Stampa Verga Arti Grafiche srl Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio