

Le istiocitosi dell'infanzia

MARCO RABUSIN, PAOLO TAMARO, GIULIO ZANAZZO

Clinica Pediatrica, Centro di Emato-Oncologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il capitolo dell'istocitosi è stato sottoposto a revisione e ri-classificazione. L'istocitosi di I classe, a carico della cellula di Langerhans, e l'istocitosi di II classe, a carico del macrofago fagocitante, sono forme reattive, sostenute da cellule normali; l'istocitosi di III classe è a carico di cellule maligne della serie monocitaria-monoblastica. Le istocitosi formano un insieme variegato e interessante, anche per chi non avrà occasione di vederne molte: e sanno camuffarsi abbastanza bene perché valga la pena di imparare a riconoscerle.

Le istocitosi dell'infanzia costituiscono un gruppo di disordini proliferativi estremamente eterogeneo sul piano clinico, caratterizzato da infiltrazione e accumulo di cellule del sistema reticolo endoteliale nei tessuti coinvolti.

In particolare, nei tessuti vengono individuate due sottopopolazioni cellulari fenotipicamente e funzionalmente distinte, che originano da precursori granulomonocitari midollari:

1. Cellule fagocitiche (Antigen Processing Cells) con attività secernente ed endocitica, suddivise in due classi:

macrofagi mobili e fissi non specializzati;

macrofagi fissi altamente specializzati;

2. Cellule dendritiche (Antigen Presenting Cells) con funzione principale di presentazione degli antigeni ai linfociti T e B; si riconoscono tre sottoclassi:

cellule reticolari dendritiche

cellule di Langerhans

cellule reticolari interdigitate.

Nel complesso si tratta di una patologia che, sia pur rara, merita di essere conosciuta anche dal pediatra generalista, perché entra nella diagnosi differenziale di condizioni cliniche che interessano una larga serie di organi e apparati.

Recentemente, in relazione all'estrema eterogeneità di questi disordini, è stato proposto un sistema classificativo su base istopatologica che si fonda sulla correlazione fra le caratteristiche cellulari delle lesioni e le sottopopolazioni monocito-macrofagiche¹. In base a questa classificazione le istocitosi dell'infanzia vengono raggruppate in tre classi: le prime due sono caratterizzate da eventi

HISTIOCYTOSIS IN CHILDHOOD (Medico e Bambino 18, 87-94, 1999)

Key words

Histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Malignant histiocytosis

Summary

Histiocytosis disorders in childhood are characterized by tissue infiltration with cells of the monocyte/macrophage lineage. Two disorders, Langerhans cell histiocytosis (LCH), and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), account for the majority of cases in childhood and are now classified as class one and class two histiocytosis. Although both LCH and HLH are considered reactive disorders, the prognosis is variable, ranging from self-limited disease to multisystem life-threatening disorder. Malignant histiocytosis is classified as class three, together with acute monocytic leukemia and histiocytic lymphoma. Treatment protocols vary along with the type and severity of the disease and should comprise treatment of the primary infection if an infectious agent is identified.

proliferativi e reattivi, rispettivamente a carico delle cellule dendritiche e delle cellule fagocitiche; nella terza classe vengono inserite le forme neoplastiche di derivazione istiocitaria (Figura 1).

ISTIOCITOSI DI I CLASSE

L'istocitosi di I classe è a carico della cellula di Langerhans e coincide con l'istocitosi X. Malgrado l'omogeneità citologica, c'è tutta una gamma di varianti cliniche, prognostiche e di conseguenza anche terapeutiche, dalla forma unilocalizzata (granuloma eosinofilo) alle forme generalizzate croniche, alle forme acute potenzialmente maligne.

In questa classe sono comprese le forme proliferative "reattive", che prendono il nome di istocitosi a cellule di Langerhans (LCH) in relazione alle caratteristiche immunofenotipiche dell'elemento cellulare centrale. La denominazione "istocitosi di I classe" sostituisce il vecchio termine di istocitosi X e delle sindromi ad esso correlate, come il granuloma eosinofilo, la malattia di Hand-Schüller-Christian e la malattia di Letterer-Siwe². L'incidenza si aggira attorno ai 5 nuovi casi/anno per 1.000.000 di bambini di età inferiore ai 15 anni, con maggior frequenza nei maschi e con un picco d'incidenza compreso tra 1 e 3 anni³.

L'eziopatogenesi della malattia è ancora poco definita. Un'ipotesi suggerisce che la cellula di Langerhans, in una fase precoce di sviluppo a livello midollare, possa essere alterata da una muta-

CLASSIFICAZIONE DELLE ISTIOCITOSI DELL' INFANZIA
PROPOSTA DALLA HISTIOCYTE SOCIETY

I CLASSE	II CLASSE	III CLASSE
Istiocitosi a cellule di Langerhans	<p>MALATTIE INCLUSE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoistocitosi eritrofagocitica familiare 2. Sindrome emofagocitica associata a infezioni 3. Forme minori (m. di Rosai-Dorfman) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istiocitosi maligna 2. Leucemia monocitica acuta 3. Linfoma istiocitico vero
<p>Cellule di Langerhans con nuclei indentati, granuli di Birbeck (ME), proteina S-100+; Ag di superficie: CD1a, CD11c, CD14; presenza di quantità variabili di eosinofili e, talvolta, di cellule giganti multinucleate</p>	<p>CARATTERISTICHE CITOLOGICHE DELLE LESIONI</p> <p>Macrofagi reattivi con attività emofagocitica. Il processo coinvolge l'intero sistema reticolo endoteliale.</p>	<p>Proliferazione localizzata o sistemica di cellule neoplastiche aventi caratteristiche monoblasto/monocitoidi</p>
		

Figura 1

zione somatica o da un'infezione virale, accumulandosi in maniera del tutto anomala in sedi tipiche o atipiche, e producendo numerose citochine proinfiammatorie (IL-2, IFN- α , IL-1, PGE-2), responsabili delle lesioni d'organo locali e dei sintomi sistemici⁴.

Modalità di presentazione e storia naturale

L'istiocitosi a cellule di Langerhans presenta un'ampia variabilità clinica secondaria alla possibilità di interessamento di numerosi organi e apparati. In generale possiamo distinguere due modalità di presentazione:

□ *Forme localizzate* che colpiscono pre-

valentemente bambini più grandi e giovani adulti, hanno un esordio lento, e il loro riscontro è frequentemente accidentale. Gli organi principalmente interessati sono lo scheletro, la cute e i linfonodi. Corrispondono alla vecchia definizione di granuloma eosinofilo;

□ *Forme disseminate*, più frequenti nei bambini sotto i 3 anni di età, possono avere un'insorgenza acuta (talora fulminante), oppure progredire in maniera subdola per mesi. Sono sempre presenti manifestazioni sistemiche come la febbre, l'anoressia, l'irritabilità e il calo ponderale, e vi è coinvolgimento di numerosi organi. Corrispondono alla vecchia definizione di malattia di Letterer-Siwe.

È possibile, seppure non frequente, il passaggio nel tempo da una forma localizzata a una forma sistemica. Le forme localizzate, come verrà discusso successivamente, presentano una prognosi sicuramente migliore.

Quadri clinici

Descriveremo separatamente le caratteristiche del coinvolgimento dei vari organi e apparati. Ciascuno di questi può essere sede di una localizzazione singola, che in genere resta monofocale ed esaurisce la malattia, oppure può far parte di un interessamento polisistemico. L'osso è la sede più comunemente colpita dalle localizzazioni unifocali (gra-

nuloma eosinofilo), ma è anche una sede tipica di malattia disseminata (ad esempio la sindrome di Hand-Schüller-Christian). Anche le ghiandole linfatiche sono sedi abbastanza tipiche di granuloma eosinofilo. L'interessamento intestinale è probabilmente sottostimato; in genere lo si riconosce quando le lesioni sono multiple ed estese. Lo stesso si dica per le manifestazioni polmonari. Cute, fegato, midollo osseo, sistema nervoso sono in genere espressione di una malattia disseminata. L'interessamento epatico, midollare e polmonare con insufficienza dei rispettivi organi, caratterizza le forme disseminate ad evoluzione più rapida.

Lo scheletro è interessato nell'80% dei casi, e può essere l'unica sede interessata nei bambini sopra i tre anni. Nella maggior parte dei casi è coinvolto un solo distretto osseo, sebbene possano esistere anche localizzazioni multiple; il distretto più frequentemente interessato è il cranio, seguito da femore, mandibola e mascella, bacino e colonna vertebrale⁵. Il sintomo d'esordio tipico è il dolore localizzato, che spesso è associato a tumefazione dei tessuti molli circostanti e che può assumere, a seconda della sede, caratteristiche differenti, o essere associato ad altri sintomi. Le ossa lunghe possono andare incontro a fratture patologiche; l'interessamento della mandibola può provocare fluttuazione o caduta dei denti, mentre l'interessamento mastoideo può mimare i sintomi di una mastoidite o, qualora vi sia interessamento dell'orecchio medio, può portare a distruzione della catena degli ossicini e a sordità. Patognomonicamente è l'interessamento della colonna vertebrale, con schiacciamento dei corpi vertebrali che assumono il caratteristico aspetto di "vertebra plana", e che può essere responsabile di sintomi neurologici da compressione delle radici nervose e/o del midollo spinale. All'esame radiologico standard, che rappresenta l'esame più indicato anche in fase di stadiazione, le lesioni sono di tipo osteolitico, irregolari, a margini netti, senza evidenza di sclerosi reattiva circostante (Figura 2).

La cute è interessata nel 60% dei casi. Spesso è la prima sede di malattia con lesioni di tipo maculo-papuloso, bruno-giallastre, talvolta con componente petecchiale-emorragica. Le sedi più frequentemente interessate sono le regioni ascellari, inguinali e perianali, la zona retroauricolare e il cuoio capelluto; in

questo caso, nel bambino piccolo, si pongono problemi di diagnosi differenziale con la dermatite seborroica.

La linfadenopatia è presente nel 33% dei casi e può manifestarsi sia in forma localizzata che in forma disseminata; la localizzazione più frequente è quella laterocervicale, generalmente asimmetrica senza segni di colloquazione; entra in diagnosi differenziale con le linfadeniti reattive, l'adenite da toxoplasma e i linfomi.

Il tratto gastro-intestinale è interessato nel 5% dei casi, ma probabilmente questa frequenza è sottostimata. La manifestazione più tipica è il ritardo di crescita secondario a malassorbimento, ma possono essere presenti altri sintomi come vomito, diarrea ed enteropatia proctodisperdente. Dal punto di vista radiologico vi è evidenza, sia nel tenue che nel colon, di tratti stenotici alternati a segmenti dilatati; la diagnosi tuttavia è endoscopica e biotipica.

Un interessamento epato-splenico è presente nel 20-30% dei casi, e può essere secondario a una localizzazione diretta della malattia nei due parenchimi, o espressione di una malattia ostruttiva secondaria a linfadenopatia periportale. In entrambi i casi è possibile l'evoluzione in cirrosi biliare. Ancora, un'epatomegalia in un paziente con LCH può riflettere ipertrofia e iperplasia delle cellule di Kupfer, secondaria a un'attivazione generalizzata del sistema immunitario, senza coinvolgimento diretto di malattia o epa-



Figura 2. Istiocitosi a cellule di Langerhans: lesione osteolitica a carico della teca cranica.

topatia ostruttiva. La presenza di segni d'insufficienza epatica è considerata un fattore prognostico negativo.

Il midollo è coinvolto nel 3% dei casi. Normalmente le cellule di Langerhans non sono presenti in un aspirato midollare; la presenza di anemia e/o piastrinopenia e/o neutropenia è considerata un fattore prognostico negativo.

Un coinvolgimento polmonare è presente nel 25% dei casi, ed è più comune nell'adulto. Il quadro radiologico più tipico è rappresentato dalla presenza di infiltrati micronodulari diffusi, associati ad alterazioni cistiche con formazione di grandi lesioni bollose. Queste possono andare incontro a rottura con secondario pneumotorace. In fase avanzata sono presenti i segni clinici dell'insufficienza respiratoria, a cui corrispondono quadri radiologici di enfisema e fibrosi interstiziale. La diagnosi, sospettata su base clinico-radiologica, viene confermata dalla presenza di cellule di Langerhans nel lavaggio bronco-alveolare o eventualmente nei casi dubbi dalla biopsia polmonare.

L'interessamento del sistema nervoso centrale, che può essere legato alla fase acuta di malattia o insorgere a distanza di anni, coinvolge circa il 15-20% dei pazienti⁶. Il diabete insipido, associato o meno a panipituitarismo, è la complicanza neurologica meglio conosciuta, e deriva da un'infiltrazione ipotalamo-ipofisaria di cellule di Langerhans. È presente nel 10% dei casi, e la presenza di malattia multisistemica con lesioni ossee a carico della teca cranica e della regione orbitaria costituisce un fattore di rischio per un suo sviluppo. L'associazione tra diabete insipido, esoftalmo e lesioni scheletriche rappresenta il quadro più tipico della malattia di Hand-Schüller-Christian. Le altre complicanze neurologiche sono più rare, e si possono manifestare a distanza di anni dalla diagnosi; in particolare la sede più frequentemente coinvolta, dopo l'asse ipotalamo-ipofisi, è la zona ponto-cerebellare con sintomi che variano dall'alterazione dei ROT all'ataxia, ai tremori o alla disartria, e che spesso evolvono verso una grave compromissione del SNC. Negli altri casi, a differente localizzazione, i sintomi dipendono dalla sede coinvolta e dalle dimensioni della lesione. L'esame neuroradiologico più utile nell'interessamento del SNC è la risonanza magnetica nucleare (RMN).

Due casi, con presentazione alquanto differente, entrambi multifocali e multisistemici, entrambi ad evoluzione cronica, rappresentano degli esempi assai espressivi della variabilità clinica dell'istiocitosi di I classe.

Il caso di Sara

Sara giunge alla nostra osservazione per la prima volta a 16 mesi di vita per una storia di febbre persistente senza altri sintomi, associata a porpora ed epatosplenomegalia. Vi sono i segni dell'insufficienza midollare (anemia e piastrinopenia) e un quadro di severa insufficienza epatica (ipoprotidemia e grave alterazione della coagulazione); l'aspirato midollare rivela un aumento della quota istiocitaria; la biopsia midollare segnala solamente una diseritropoiesi, mentre la biopsia epatica dimostra un quadro di epatite subacuta. Non vi sono lesioni scheletriche né interessamento di altri organi. La paziente si sfebbrava con il cortisone, e vi è un graduale miglioramento della funzionalità epatica e midollare, per cui viene dimessa senza terapia con una diagnosi di possibile emofagocitosi virus-associata. Nel successivo anno e mezzo la bambina presenta saltuari episodi febbrili associati a riscontro di marcata splenomegalia e anemia, trattati con il cortisone e con le gammaglobuline ad alte dosi nell'ipotesi di un'istiocitosi di II classe, mentre le numerose biopsie midollari definiscono sempre più chiaramente un quadro di istiocitosi senza peraltro riuscire a chiarire la forma. La diagnosi definitiva di LCH avviene quando la bambina ha 3 anni, grazie all'evidenza della positività della proteina S-100 sugli istiociti midollari. Accanto alle localizzazioni epato-splenica e midollare si associano quelle scheletriche (multiple aree litiche a carico di omero, femore e ala iliaca) e polmonari (marcato ispessimento scissurale interlobare a destra) e viene quindi avviata a trattamento chemioterapico con VP-16 per 12 mesi, secondo il protocollo d'allora. La paziente è stata sostanzialmente bene per un anno e mezzo quando sono comparsi i sintomi del diabete insipido; in quell'occasione TC e RMN cerebrale risultarono negative, mentre vi era evidenza di nuove lesioni ossee e persistenza della splenomegalia. Venne quindi ripresa la chemioterapia con vinblastina per 8 mesi, e venne iniziata terapia con desmopressina endonasale. Benessere per tre anni, quando Sara presenta scadimento delle performance scolastiche, associata a cefalea temporale; una RMN cerebrale evidenzia la presenza di numerose formazioni a livello delle cavità ventricolari che si dimostrano essere, dopo biopsia cerebrale, localizzazioni cerebrali della malattia che peraltro non appare evidente in altre sedi. Da allora ha eseguito numerosi cicli chemioterapici con VP-16, vinblastina, prednisone e methotrexate a dosi intermedie ed elevate variamente associati, con scomparsa dei sintomi ma quadro neuroradiologico invariato, per cui la chemioterapia è stata sospesa circa due anni fa, prevedendo solamente dei controlli

RMN periodici. All'ultimo controllo effettuato nel luglio dello scorso anno Sara, che ha 11 anni, è in buone condizioni generali con crescita staturale regolare, riferito scadente rendimento scolastico. L'emocromo è normale, non vi sono epato-splenomegalia né alterazioni della funzionalità epatica; l'esame neurologico è normale, mentre la RMN cerebrale mostra una lieve riduzione delle lesioni descritte; assume desmopressina per il diabete insipido, il fenobarbital a scopo profilattico e, per la comparsa di segni di pubertà precoce insorti due anni prima, la leuporelina a lento rilascio.

☞ *Si tratta di una istiocitosi di I classe plurisistemica con disfunzione d'organo (midollo, fegato) all'esordio ma diagnosi chiarita nel corso della malattia, come spesso accade per le istiocitosi. All'esordio diagnosi differenziale con una VAHS (però trigliceridi sempre normali e nessuna evidenza di difetto immunologico né di patogeni comunemente implicati in queste forme). Le lesioni ventricolari, comparse con malattia sistemica in remissione, rappresentano un reperto molto raro in una patologia che peraltro presenta spesso un interessamento del SNC. Il diabete insipido rappresenta un tipico esito legato all'infiltrazione ipotalamica delle cellule di Langerhans.*

Il caso di Maurizio

Maurizio viene ricoverato in Clinica all'età di 2 anni per la comparsa di una tumefazione alla branca orizzontale della mandibola sinistra, accompagnata da esoftalmo in assenza di sintomi sistemici. L'esame obiettivo evidenzia un'epatomegalia. L'emocromo evidenzia una modesta anemia, ma la biopsia midollare risulta normale, così come gli indici di funzionalità epatica. La radiografia dello scheletro dimostra numerose lesioni litiche interessanti, oltre alla mandibola e al tetto dell'orbita sinistra, teca cranica, scapola, coste e femore destro. L'esame istologico conferma la diagnosi di istiocitosi a cellule di Langerhans, e viene avviata terapia con prednisone associato a vinblastina e terapia radiante localizzata a femore e mandibola; per il parziale controllo delle lesioni viene inserito il methotrexate, e a due anni dall'esordio della malattia, vista la stazionarietà delle stesse, viene sospesa ogni terapia. Il paziente rimane in remissione completa sino all'età di 6 anni, quando compare un diabete insipido (TC cerebrale normale), per il quale viene messo in terapia con la desmopressina. Dopo un breve trattamento radiante in regione ipofisaria, il bambino riprende la vinblastina per 12 mesi. A distanza di altri due anni, in relazione a un rallentamento della crescita, viene evidenziato un deficit di GH, e viene iniziata terapia con l'ormone sintetico. All'età di 12 anni compaiono i primi disturbi del comportamento, associati a scarso rendimento scolastico e impaccio motorio con esame neurologico normale così come la TC cerebrale; questi sintomi persistono nel tempo e si aggiungono apatia, disturbi dell'equilibrio e della deambulazione, disartria con nistagmo; una

RMN encefalica, eseguita quando il ragazzo ha 16 anni, evidenzia un'atrofia cerebellare e alcune aree di alterata intensità del segnale a carico degli emisferi cerebellari, del ponte e del mesencefalo, inoltre due aree di gliosi a carico della sostanza bianca dell'emisfero di sinistra. Non vi sono contemporaneamente altri segni di ripresa di malattia, e l'esame del liquor è normale. A questo punto, inizia terapia a boli di metilprednisolone che purtroppo non modificano sostanzialmente il quadro neurologico; all'ultimo controllo, eseguito nel marzo 1998, Maurizio, che ha 20 anni, presenta sempre evidenti sintomi cerebellari (atassia, difficoltà di deambulazione), associati a importanti problemi comportamentali per i quali ha abbandonato la scuola. La RMN è invariata e non vi sono altri segni di attività della malattia.

☞ *Istiocitosi a cellule di Langerhans, caratterizzata dalla presenza di lesioni scheletriche, diabete ed esoftalmo che, associate, rappresentano la triade sintomatologica della malattia di Hand-Schüller-Christian; accanto al diabete si sono associati altri tipici segni di disfunzione ipotalamica, come il difetto di GH e un ipotiroidismo, non segnalato nella sintesi. Il ritardo nella comparsa delle manifestazioni neurologiche (a più di dieci anni di distanza dall'esordio della malattia), in assenza di altri segni di riattivazione della malattia, è un altro elemento caratteristico del coinvolgimento del SNC da parte della LCH, o può essere legato a fenomeni reattivi (gliosi, demielinizzazione).*

Diagnosi e stadiazione

La biopsia dei tessuti infiltrati è lo strumento diagnostico fondamentale. Le aree lesionali possono essere esclusivamente infiltrate da cellule di Langerhans oppure presentare un quadro istologico misto con coinvolgimento di eosinofili, cellule giganti multinucleate e polimorfonucleati. Per una diagnosi definitiva di LCH, oltre alle caratteristiche morfologiche (Figura 3), è necessaria la dimostrazione immunofenotipica dell'antigene CD1a di membrana e della neuroproteina citoplasmatica S-100, associate alla presenza di granuli intracitoplasmatici visibili al microscopio elettronico, denominati granuli di Birbeck (Figura 4). Questi organelli rappresenterebbero delle invaginazioni della membrana cellulare, dovute a processi di endocitosi innescati da antigeni esogeni.

Sulla base della valutazione auxologica, degli esami di laboratorio e di quelli radiologici, dell'aspirato midollare e/o biopsia osteomidollare, della biopsia della mucosa intestinale, della TC±RMN craniale, della ortopantomografia±biopsia della mucosa gengivale, della biopsia polmonare, dell'ECG e dell'ecocardiogramma e dell'ecografia addominale ± TC addominale, è possibile effettuare

una stadiazione in 4 gruppi a prognosi e trattamento diversi.

- Gruppo 1: *Malattia unisistemica unifocale senza disfunzione d'organo* (epatica, polmonare, emopoietica);
- Gruppo 2: *Malattia unisistemica multifocale senza disfunzione d'organo*;
- Gruppo 3: *Malattia plurisistemica senza disfunzione d'organo*;
- Gruppo 4: *Malattia plurisistemica con disfunzione d'organo*.

Sono considerati fattori prognostici negativi la presenza di disfunzione d'organo a carico di polmoni, fegato e midollo osseo e l'estensione della malattia a più di 4 distretti compresi fra cute, osso, fegato, milza, polmone, ipofisi, sistema emopoietico, orecchio, linfonodi. L'associazione splenomegalia importante (milza debordante > 6 cm dall'arco costale) e febbre prolungata per più di 1 mese rappresentano un quadro clinico correlato con una mortalità molto elevata. Al contrario, la localizzazione unisistemica costituisce una forma anatomoclinica a prognosi favorevole, essendo caratterizzata dalla frequente risoluzione spontanea della malattia.

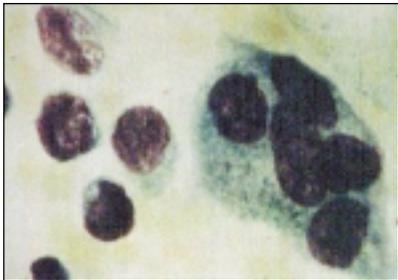


Figura 3. LCH cutanea: istiocita di Langerhans.

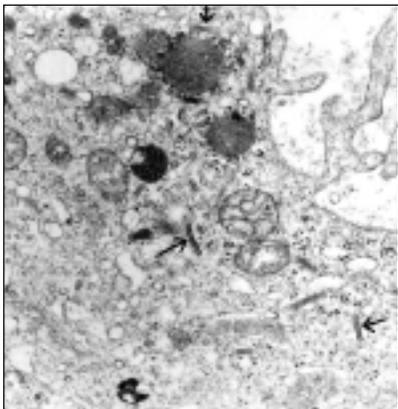


Figura 4. LCH: aspirato midollare al microscopio elettronico: sono visibili numerosi granuli di Birbeck (frecce).

Terapia

Non presenteremo in questa sede i protocolli terapeutici particolareggiati, che sono molto diversi in funzione della evoluzione, della gravità e della resistenza farmacologica. Basterà dire che: *nelle forme unifocali senza disfunzione d'organo* la prima scelta è l'attesa di regressione spontanea, e la seconda scelta è il ricorso alla terapia locale con curettage chirurgico, o con steroidi topici, o con radioterapia a basse dosi; *nelle forme multifocali a basso rischio e a lenta evoluzione* (età > 2 anni, senza coinvolgimento di fegato, milza, polmone, midollo osseo) una polichemioterapia a 3 farmaci x 6 mesi; *nelle forme multifocali a rapida evoluzione e/o ad alto rischio* (età < 2 anni, segni di insufficienza epatica, polmonare, midollare) una polichemioterapia a 6 farmaci; mentre *nei casi che non rispondono* è proponibile il trapianto di midollo.

ISTIOCITOSI DI II CLASSE

L'istiocitosi di II classe è a carico del macrofago monofagico. Due forme (una ad alta malignità, primitiva, geneticamente controllata, e una prevalentemente benigna, secondaria) sono caratterizzate da macrofagi in atteggiamento emocitofagico; una terza forma secondaria, benigna, è caratterizzata da macrofagi vacuolati.

A questa classe appartengono numerose forme reattive non neoplastiche, in cui la cellula istiocitica è rappresentata dal macrofago fagocitico. Le forme più frequenti sono rappresentate dalla linfoistiocitosi emofagocitica e dalla istiocitosi dei seni con linfadenopatia massiva.

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

È caratterizzata da una proliferazione di cellule macrofagiche molto attive, in atteggiamento emofagocitico, inzeppate di eritrociti e/o leucociti e/o piastrine in varie fasi di digestione.

Sebbene la HLH sia considerata comunque una patologia da iper-reattività istiocitaria, e sebbene esista una sostanziale omogeneità istologica e biomorale tra le due forme cliniche (la forma familiare, primitiva, e la forma virus-associata, secondaria) in cui si usa suddividere la malattia, le rispettive storie natu-

rali e prognosi sono molto diversificate.

Nella *forma familiare* (Familial Hemophagic Lymphohistiocytosis, FHL) la causa scatenante è sconosciuta; ha un'incidenza di 1,2/1.000.000 bambini/anno¹¹; esordisce, nel 90% dei casi, nei primi 4 anni di vita. La FHL è assolutamente maligna e l'unica speranza di guarigione è affidata al trapianto di midollo.

La *forma virus-associata* (VAHS), o secondaria (in realtà quest'ultimo attributo è più calzante perché questa forma può essere indotta anche da infezioni batteriche), è a volte associata a infezione, a volte a malignità (MAHS), a volte è dipendente da un'iper-risposta ai lipidi di una nutrizione parenterale protratta; colpisce più spesso bambini grandicelli, in un periodo di immunodeficienza, e ha una prognosi per sé in genere non cattiva.

Sia nella FHL che nella VAHS è presente una "ipercitochinemia", con livelli marcatamente elevati di tutte le citochine infiammatorie, TNF, IL-2, IL-6, IFN-gamma; è questa ipercitochinemia, che si verifica nell'ambito di uno stato di depressione o disordinata risposta immune, il meccanismo causale dell'attivazione macrofagica.

Il quadro clinico è molto simile nella FHL e nella VAHS.

L'HLH, sia primitiva che secondaria, si presenta come una malattia sistemica con febbre, perdita di peso e anoressia, associati a epatosplenomegalia. All'esordio possono inoltre essere presenti lesioni cutanee diffuse di tipo maculo-papulare, linfadenopatia, ittero, edema e ascite. Anche il SNC può essere interessato (nel 20% dei casi) con sintomi molto variabili; sono descritte infatti rigidità nucale, fontanella tesa, convulsioni, paralisi dei nervi cranici, atassia, emiparesi e tetraparesi, coma¹⁴.

Gli esami ematochimici sono fortemente e caratteristicamente alterati, a partire dall'emocromo che evidenzia sempre una citopenia; le prove di coagulazione indicano una ipofibrinogenemia molto caratteristica, così come l'elevazione dei trigliceridi. Molto frequenti inoltre l'aumento delle transaminasi, della ferritina e dell'LDH. Ancora molto tipica la riduzione dell'attività delle cellule NK, e il livello elevato di tutte le citochine pro-infiammatorie. In particolare, livelli elevati di IL-2 all'esordio sono correlati a una prognosi peggiore. Nel liquor vi è evidenza di pleiocitosi (cellule mononucleate) con aumento delle proteine. La biopsia dei tessuti interessati

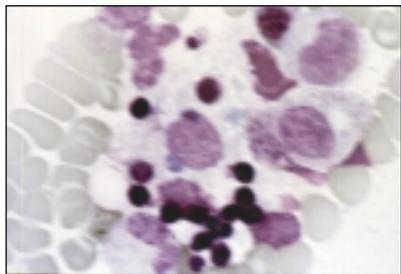


Figura 5. *Linfoistocitosi emofagocitica: all'aspirato midollare sono visibili numerosi eritroblasti fagocitati.*

(fegato, milza, midollo e linfonodi) è diagnostica, dimostrando un accumulo di macrofagi infarciti di eritrociti, neutrofilii, piastrine ed eritroblasti fagocitati senza note di atipia (Figura 5).

Presentiamo qui due casi: uno di FHL e uno di VAHS, per dare maggiore concretezza alla nostra descrizione, e per consentire ai lettori un confronto diretto tra le due malattie.

Il caso di Lara

Lara, 2 anni, giunge alla nostra osservazione, inviata dall'ospedale di Pordenone, per una storia di febbre elevata, associata a epatosplenomegalia e anemia comparsa dopo un primo episodio febbrile associato a pancitopenia, risoltosi spontaneamente. All'ingresso la bambina è febbrile, pallida e irritabile; l'obiettività conferma l'epatosplenomegalia con fegato e milza a 3 cm dall'arco costale, di morfologia e struttura normali all'ecografia, e nullo da segnalare all'esame obiettivo. Il primo emocromo evidenzia un'anemia discreta (Hb 8.5 con MCV di 70) di natura iporigenerativa (test di Coombs negativo, aptoglobine normali e reticolociti bassi), 1600 neutrofilii e 149.000 piastrine, gli indici di flogosi sono alterati (VES 45, PCR 5.3); sul versante infettivo ripetute emocolture risultano negative, così come la Widal-Wright, il monostest e la Mantoux. La lattico-deidrogenasi è notevolmente aumentata (1300), con aumento relativo dell'LDH 3°, le transaminasi sono normali. Un primo aspirato midollare nega la malignità, evidenziando peraltro alcune cellule istiocitarie in attività eritrofagica. In prima battuta, nell'ipotesi di una malattia reattiva, viene avviata terapia sequenziale con salicilati, cortisone (1 mg/kg di prednisone) e gammaglobuline ad alte dosi senza ottenere lo sfiebrimento; anche una terapia antibiotica ad ampio spettro ex-adiuvantibus, nonostante gli esami non orientassero per un'infezione, non sortisce alcun effetto. Le condizioni generali della bambina peggiorano, e alla febbre si associano distensione addominale, aumento di peso ed edemi secondari a un'epatopatia caratterizzata da ipoprotidemia, aumento delle transaminasi (TGO 335, TGP 218), con ecografia che evidenzia un fegato ulteriormente

aumentato di volume con dilatazione degli spazi portali e un versamento peritoneale. All'anemia si associano anche neutropenia e severa piastrinopenia (10-20.000), ed è presente importante difetto coagulativo con marcata ipofibrinogenemia (50-60 mg). Un secondo aspirato midollare evidenzia la presenza di numerosi elementi istiocitari in atteggiamento eritrofagocitico (1/3 delle cellule totali) senza note di atipia; questi elementi risultano negativi per la proteina S-100 (negando quindi l'ipotesi di una istiocitosi di I classe) e la loro presenza conferma la diagnosi di linfoistocitosi emofagocitica, supportata anche dal caratteristico aumento dei trigliceridi (565 mg%). La successiva terapia con vindesina associata ai boli di cortisone non modifica il decorso della malattia, caratterizzato dalla persistenza della febbre e dal progressivo peggioramento dell'insufficienza epatica (necrosi, difetto coagulativo e ascite nonostante la terapia sostitutiva) e di quella midollare (necessarie trasfusioni giornaliere di piastrine, ogni 4 giorni di emazie, neutropenia). Dopo 4 settimane di ricovero Lara ha presentato un episodio convulsivo con focalità occipitale, espressione di un'emorragia cerebrale, e un'insufficienza renale con edema polmonare che, nonostante intubazione e dialisi peritoneale, ne hanno causato il decesso.

☞ L'età di esordio precoce e l'evoluzione sfavorevole, che ha portato al decesso la paziente a due mesi dall'esordio dei primi sintomi, fanno propendere per un'emofagocitosi primitiva, nonostante non vi fosse familiarità in questo senso. In relazione a una forma secondaria virus-associata tutte le indagini eseguite per individuare una possibile agente eziologico (sia virale che batterico) hanno dato esito negativo. Anche in presenza di un donatore di midollo HLA-compatibile, che la bambina non aveva, la rapida e sfavorevole evoluzione contraddistinta da insufficienza epatica e midollare difficilmente avrebbe consentito di procedere con il trapianto di midollo osseo.

Il caso di Giuseppe

Giuseppe, 5 anni, ci viene inviato dai colleghi di Palermo per una storia di febbre da circa tre settimane, associata a epatosplenomegalia significativa (fegato a 3 cm e milza a 4 cm dall'arcata costale) ed anemia. Durante il ricovero a Palermo il bambino aveva presentato anche artro-mialgie della durata di qualche giorno risolte spontaneamente. L'emocromo evidenziava, oltre all'anemia marcata (valore min. di Hb 5.2) che aveva richiesto correzione trasfusionale), una moderata piastrinopenia (val. min 90.000); tra gli altri esami da segnalare VES aumentata (fino a 70) con PCR debolmente positiva, ipoprotidemia con altri esami di funzionalità epatica nella norma, comprese le prove di coagulazione, trigliceridi elevati (393 mg%), LDH normale; un aspirato midollare evidenziava una riduzione di tutte le componenti della serie rossa con serie mieloide conservata. Sul versante infettivologico l'unico dato significativo è un

movimento del titolo anticorpale anti-*Yersinia*; Mantoux, Widal-Wright, monostest negativi, così come la ricerca di Parvovirus, CMV, *Borrelia* e *Leishmania*, emocolture sempre negative. Rx torace e scheletro ed ecocardiografia nella norma. Il decorso della malattia durante la degenza a Palermo è stato caratterizzato da una progressiva riduzione della febbre senza relazione con le terapie effettuate (ceftazidime più netilmicina e acido acetil-salicilico 100 mg/kg per 12 giorni) e dalla persistenza dell'anemia, motivo per cui ci viene inviato in consulenza. All'ingresso in Clinica Giuseppe si presenta in buone condizioni generali, è sfiebrato stabilmente da alcuni giorni, vi è pallore marcato ed epatosplenomegalia. All'emocromo 6.9 di Hb con MCV di 60 (portatore di trait talassemico), reticolociti 15/mille, aptoglobine <5 mg%, test di Coombs negativo, ferritina normale; da segnalare inoltre LDH 1030, modesto aumento della bilirubina prevalentemente indiretta (1.26 T. 0.23 D) con transaminasi, protidemia e prove di coagulazione normali; assetto lipidico normale. L'aspirato midollare evidenzia una cellularità normale con il 25 % delle cellule rappresentate da istiociti in attività emofagocitica. All'ecografia addominale fegato e milza aumentati di volume e omogenei, non linfonodi profondi; puntura lombare e TAC cerebrale normali. Durante il ricovero, durata 15 giorni, il bambino non ha più presentato febbre; dopo una trasfusione iniziale, ha dimostrato una spontanea risalita dell'Hb (in dimissione 10.8) con aumento dei reticolociti e una progressiva riduzione dell'epatosplenomegalia senza necessità di alcuna terapia.

*☞ Istiocitosi emofagocitica post-infettiva; in questo caso, a prognosi benigna e risoluzione spontanea, la *Yersinia* (evidenziato un movimento del titolo anticorpale con coprocolture negative) rappresenta l'unico agente eziologico verosimilmente associato, sebbene non sia segnalata tra i patogeni in grado di scatenare un'emofagocitosi secondaria.*

I criteri diagnostici definiti dall'Histiocyte Society nel 1991 sono riassunti nella Tabella 1⁵. La presenza di un familiare affetto e la consanguineità dei genitori consentono di distinguere una forma familiare o primitiva da una secondaria, che per il resto sono indistinguibili dal punto di vista clinico e laboratoristico se non per l'esordio che è estremamente più precoce nelle forme familiari.

Alcune considerazioni sono necessarie.

☐ Non tutti i pazienti soddisfano i criteri diagnostici all'esordio, e questi possono presentarsi nel corso della malattia. In caso di forte sospetto clinico di HLH, vista la rapida progressione della malattia, è consigliabile iniziare la terapia.

☐ Se l'emofagocitosi non è presente all'esordio, questa va ricercata con ripetuti aspirati midollari o in altri organi.

**CRITERI DIAGNOSTICI
PER LINFOISTIOCITOSI
EMOFAGOCITICA**

Criteri clinici

Febbre
Splenomegalia

Criteri di laboratorio

Citopenia (che interessi almeno due delle tre linee del sangue periferico):
emoglobina <9 g/dl
piastrine <100.000/mm³
neutrofili <1000/mm³
Ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia:
trigliceridi a digiuno >180 mg/dl (>3 DS del v.n. per l'età)
fibrinogeno ~150 mg/dl (~3 DS del v.n. per l'età)

Criteri istopatologici

Emofagocitosi nel midollo osseo o nella milza o nei linfonodi
Non evidenza di malignità

Tabella I

**INFEZIONI E INFESTAZIONI
RITENUTE IN GRADO
DI SCATENARE
LA SINDROME EMOFAGOCITICA**

Virali	V. di Epstein-Barr (EBV) Citomegalovirus (CMV) Herpes simplex (HSV) Varicella-zoster (VZV) Adenovirus Parvovirus B19
Batteriche	Patogeni intestinali Gram- <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i>
Fungine	<i>Istoplasma capsulato</i> <i>Candida albicans</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Micobatteriche	<i>M. tuberculosis</i>
Parassitarie	<i>Leishmania donovani</i> <i>Babesia microti</i>

Tabella II

- La pleiocitosi del liquor, associata a un quadro istologico epatico simile a quello di un'epatite cronica e alla depressione dell'attività NK, pur non essendo criteri diagnostici, sono fortemente suggestivi.
- La presenza di sintomi cerebrali, la linfoadenopatia, l'ittero e il rash cutaneo, associati all'aumento delle transaminasi, della ferriti-

na, all'ipoproteidemia, all'aumento delle VLDL con riduzione delle HDL e l'aumento della IL-2, sono altri elementi da valorizzare qualora non tutti i criteri diagnostici siano soddisfatti.

L'iter diagnostico nel sospetto di HLH deve comprendere:

- emocromo, reticolociti, ferritina, LDH;
- prove di coagulazione e assetto lipidico;
- prove di funzionalità epatica;
- puntura lombare con conta di cellule e proteine ed esame morfologico su citocentrifugato;
- esami infettivologici che comprendano CMV, EBV, HIV, rosolia, varicella, adenovirus e altri patogeni compresi nella *Tabella II*, o che comunque possano suggerire una forma secondaria;
- aspirato e/o biopsia midollare (epatica e linfonodale a seconda dei casi) per ricerca di emofagocitosi e diagnosi differenziale con eventuali malattie linfoproliferative;
- attività delle cellule NK ed eventuale dosaggio dell'IL-2;
- ecografia epato-splenica, radiografia del torace, TAC o RMN cerebrale (con mezzo di contrasto) per evidenziare localizzazioni profonde;
- nelle forme familiari, o nei casi dubbi, tipizzazione HLA del paziente e del nucleo familiare.

La terapia è diversa nelle due forme.

Nella forma familiare FHL, la sopravvivenza a 5 anni è del 10% nei casi trattati con polichemioterapia e del 66% nei casi trattati con trapianto di midollo¹⁶. Dunque quest'ultimo intervento si impone.

Nella forma secondaria VAHS c'è invece una forte tendenza alla guarigione spontanea; tuttavia la guarigione non è la regola, e c'è un 5% di insuccessi¹⁷ malgrado trattamenti impegnativi (gammaglobuline per uso endovenoso, corticosteroidi, polichemioterapia).

Ma esistono anche forme di incerta classificazione (le forme familiari si classificano come tali solo se c'è già stato un fratello malato). In questi casi, senza l'evidenza di una causa scatenante e ad andamento più minaccioso (tra questi probabilmente va compreso quel 5% di casi a evoluzione sfavorevole), un trattamento polichemioterapico breve (8 settimane), d'assaggio, è indicato.

Istiocitosi dei seni con linfoadenopatia massiva (malattia di Rosai-Dorfman)

È una malattia a eziopatogenesi sconosciuta, che colpisce in ugual misura maschi e femmine nelle prime due decadi di vita, con una prevalenza nella

razza nera¹⁹. Il quadro clinico è caratterizzato da una linfoadenopatia cervicale massiva, associata spesso a sintomi sistemici come febbre e perdita di peso. Nel 25% dei casi vi può essere interessamento di altre sedi, come cute, orbite, ghiandole salivari e alte vie respiratorie. Il laboratorio è alterato con aumento della VES, leucocitosi e ipergammaglobulinemia; possono concomitare anemia e neutropenia di natura autoimmune. La biopsia linfonodale dimostra lesioni distruttive con iperplasia follicolare, dilatazione del sistema sinusale con istiociti vacuolati in atteggiamento emofagocitico. La sua storia naturale è una risoluzione spontanea in mesi o anni nella maggior parte dei casi. Nei casi severi sono stati utilizzati steroidi, farmaci citotossici e radioterapia con risultati variabili.

ISTIOCITOSI DI III CLASSE

L'istiocitosi di III classe, nelle sue varietà anatomiche, tutte ad alta malignità, è sostenuta da cellule blastiche della serie monocitomonoblastica.

In questa classe sono comprese le rare forme con caratteristiche di malignità di derivazione monoblasto/monocitoidi. In questo gruppo rientra la leucemia monoblastica acuta, che rappresenta la variante monocitica delle leucemie mieloidi acute dell'infanzia (20% dei casi, M5 nella classificazione FAB); non verrà discussa nel presente articolo, ma il suo trattamento è rappresentato dalla chemioterapia secondo i protocolli internazionali per il trattamento delle leucemie acute. Le altre due malignità comprese in questa classe sono l'istiocitosi maligna e il sarcoma istiocitico vero.

Istiocitosi maligna

È una malattia rara, che colpisce gli adolescenti e gli adulti senza distinzione di sesso. Si manifesta acutamente con compromissione dello stato generale, febbre, pallore, perdita di peso, linfoadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia. Frequenti anche l'interessamento cutaneo, caratterizzato da noduli sottocutanei di colore rosso vinoso prevalenti al tronco, quello epatico con ittero e dolori addominali e la presenza di lesioni scheletriche. L'emocromo mostra spesso una pancitopenia di grado variabile, ed è caratteristico il riscontro

di aumento del lisozima sierico. La diagnosi si esegue con la biopsia effettuata su linfonodi, cute o midollo, che evidenzia la presenza di cellule di grandi dimensioni con ampio citoplasma basofilo e nucleo irregolare con numerosi nucleoli. La determinazione immunofenotipica consente di distinguere l'istiocitosi maligna dalla leucemia monoblastica acuta, dal linfoma a larghe cellule anaplastiche (la forma K1+) e alcune forme di emofagocitosi di II classe. La terapia si avvale di schemi di polichemioterapia per 2 anni; l'utilizzo di questi schemi terapeutici ha consentito di migliorare sensibilmente la prognosi di questi pazienti con percentuali di guarigione attorno al 50%^{20,21}.

Sarcoma istiocitico vero

È una neoplasia sostenuta da elementi cellulari più differenziati rispetto all'istiocitosi maligna. Si distinguono una forma localizzata ai linfonodi e una extralinfonodale. La prima è caratterizzata da tumefazioni linfonodali di consistenza duro-ligneata a localizzazione asimmetrica; vi può essere anche interessamento mediastinico. Tra le forme extranodali i distretti più frequentemente colpiti sono la cute e lo scheletro; la diagnosi è biptica e immunofenotipica. Il trattamento si avvale di schemi polichemioterapici e della radioterapia, a seconda della sede e dell'estensione delle lesioni con una percentuale di guarigione, per le forme localizzate attorno al 30%.

Bibliografia

1. Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1, 208-209, 1987.
2. Lichtenstein L: Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestation of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 56, 84-102, 1953.
3. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME: Langerhans' cell histiocytosis-clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer* 70, suppl XXIII, S11-S16, 1994.
4. Egeler RM, D'Angio G: Langerhans cell histiocytosis. *Pediatrics* 127, 1-11, 1995.
5. Kilpatrick S, Wenger D, Gilchrist G, et al: Langerhans' Cell Histiocytosis of Bone. *Cancer* Vol. 76, 12, 2471-2484, 1995.
6. Grois N, Favara B, Mostbeck G, Prayer D: Central nervous system in Langerhans cell Histiocytosis. *Hem/Onc Clinics of North Am* 12, 2, 287-305, 1998.
7. Ladisch S, Gardner H: Treatment of Langerhans' cell histiocytosis-evolution and current approaches. *Br J Cancer* 70, suppl. XXIII, S41-S46, 1994.
8. Gardner H, Heitger A, Grois N, Gatter-Menz I, et al: Treatment strategy for disseminated Langerhans' cell histiocytosis. *Med Ped Oncology* 23, 72-80, 1994.
9. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB: Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 77, 721-25, 1991.
10. Kelly KM, Beverley PC, Chu AC: Successful in vivo immunolocalization of Langerhans' cell histiocytosis with use of a monoclonal antibody, NA1/34. *Pediatrics* 125, 717-22, 1994.
11. Henter J-I, Soder O, Ost A, Elinder G: Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Ped Scand* 80, 428-435, 1991.
12. Arico M, Janka G, Fischer A, et al: He-

- mophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and prognostic factors: report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 10, 197-203, 1996.
13. Filipovich A: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation. *Pediatrics* 130, 337-38, 1997.
 14. Henter JI, Nemmesmo I: Neuropathological findings and neurologic symptoms in 23 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 130, 358-65, 1997.
 15. Henter JI, Elinder G, Ost A and the FHL Study Group of the Histiocyte Society: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin. Oncology* 18, 29-33, 1991.
 16. Baker KS, DeLaat C, Shapiro R, Gross TG, Steinbuch M, Filipovich A: Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related and unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 86, suppl 1: 387a, 1995.
 17. Imashuku S, Hibi S, Todo S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *Pediatrics* 1997; 130: 352-57.
 18. Henter JI, Arico M, Egeler R, for the FHL Study Group of the Histiocyte Society. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med and Ped Oncology* 28, 342-47, 1997.
 19. Sacchi S, Artusi T, Torelli U, Emilia G: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Leukemia Lymphoma* 7, 189-94, 1992.
 20. Egeler RM, Schmitz L, Sonneveld P, Mannival C, et al: Malignant histiocytosis: a reassessment of cases formerly classified as histiocytic neoplasm and review of the literature. *Med and Ped Oncology* 25, 1-7, 1995.
 21. Brugieres L, Caillaud JM, Patte C, et al: Malignant histiocytosis: therapeutic results in 27 children treated with a single polychemotherapy regimen. *Med and Ped Oncology* 17, 193-6, 1989.

M^eB

VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 1998

- | | |
|--|--|
| 1. Asma e dintorni | L. Businco, G. Longo |
| 2. Oculistica pediatrica | R. Frosini, P. Perissutti |
| 3. Vomito, diarrea e dintorni | M. Fontana, G. Torre |
| 4. Epatologia pediatrica | L. Zancan, G. Maggiore |
| 5. Chirurgia pediatrica | A. Pineschi, A. Messineo - modera G. Guglielmi |
| 6. Dermatite atopica | F. Arcangeli, A. Ventura - modera E. Bonifazi |
| 7. Medicine a confronto, senza trucchi | S. Gregory, N. Levi, C. Apicella, F. Panizon |
| 8. I trucchi del mestiere in Pediatria Ambulatoriale | F. Passalacqua, M. Meyer, A. Alberti - conducono G. Longo e A. Ventura |
| 9. Nefrourologia | L. Peratoner, G.F. Rizzoni - modera G. Bartolozzi |

Il costo di una videocassetta è di lire 60.000 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: quick@trieste.com