

Digest

IMMUNOSTIMOLANTI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO

IMMUNOSTIMULANTS FOR PREVENTING RESPIRATORY TRACT INFECTION IN CHILDREN

DEL-RIO-NAVARRO BE, ESPINOSA ROSALES F, FLENADY V, SIENRA-MONGE JJ
The Cochrane Library 2006, issue 4

Nel 1998, e poi nel 2000, il WHO ha dichiarato che le infezioni acute respiratorie (ARTI) costituiscono una "pandemia dimenticata", che sono la maggiore causa di morbidità e una delle più importanti cause di mortalità pediatrica nel mondo, che hanno una incidenza e un costo economico e sociale tutt'altro che trascurabile (500 milioni di casi/anno negli Stati Uniti, con 17 miliardi di dollari/anno di spese dirette e 22,5 di spese indirette).

La frequenza annuale di ARTI, da uno studio di coorte (Cleveland) durato dal 1948 al 1957, è di 6,72/anno nei primi 12 mesi di vita, di 7,95 dai 2 ai 4 anni, di 6,21 tra i 5 e i 9 anni, di 5,02 tra i 10 e i 14, e di 4,71 tra i 14 e i 19. In uno studio analogo, un po' più recente (Tecumseh, 1965-1971 e 1976-1981), l'incidenza è risultata un po' più bassa (4,9 tra 0 e 4 anni, e 2,8 tra i 5 e i 19). In Africa l'incidenza è risultata invece un po' maggiore, mediamente di 8 episodi/anno, in Messico ancora di 6 episodi/anno.

Gli interventi preventivi di dimostrata o possibile efficacia riguardano solo i Paesi poveri, e in generale le cattive condizioni socio-ambientali nutrizionali e igieniche: norme igieniche, non fumare, vitamina A, zinco, vitamina C, xilitolo (per l'otite), antibiotici preventivi (per l'otite), immunostimolanti (IS).

Gli IS, una famiglia alquanto composita, sono stati oggetto di numerose sperimentazioni cliniche (759, raccolte mediante la ricerca elettronica), di cui 58 studi clinici controllati contro placebo, di qualità considerata accettabile per essere inclusi nello studio. In 38 di questi erano stati usati estratti batterici, in 3 erbe, in 11 molecole di sintesi (levamisolo, pitotimod, isoprinosina), in 5 estratti timici (timomodulina), in uno solo interferone.

Di questi 58 studi, 34 (3877 bambini), scelti per il modo col quale erano stati trattati i dati (calcolo delle deviazioni standard), sono stati sottoposti a metanalisi: il risultato medio di queste 34 ricerche (che includevano tutti i tipi di IS) ha indicato una riduzione del 39,68% (IC -47,27/ -32,09) nel numero delle infezioni tra il gruppo dei soggetti trattati e il gruppo placebo, con differenza zero per ciò che riguarda eventi avversi, gastrointestinali o cutanei.

I risultati di queste ricerche, nel loro complesso, mostravano una eccessiva dispersione di dati, anche se in una sola di queste il confronto tra IS e placebo è risultato a vantaggio di quest'ultimo; quelle effettuate con estratti batterici, anzi con due soli tipi di estratti (in sigla, OM 85 e BVD 53) la disomogeneità è risultata accettabile, ma il risultato medio non è cambiato: -38,06% di differenza tra il gruppo trattato e il gruppo placebo (con IC -46,4/ -29,99).

Gli Autori analizzano la larga casistica compresa nella metanalisi. Sebbene alcuni di loro abbiano partecipato a trial su

questo argomento, essi riconoscono una personale "empatia nei riguardi dello scetticismo di molti medici" verso questo tipo di farmaci. Tuttavia, pur con doverosa cautela, non possono non concludere che "the results of this review provide a reference to the probable effect of IS in the prevention of ARTI in children and point to the need for further clinical trials". Dunque, il possibile effetto degli immunostimolanti viene da questa metanalisi promosso in "probabile". Non sono stati riferiti eventi avversi, e, dove c'è stato un confronto puntuale tra IS e placebo sulle manifestazioni cutanee e/o gastrointestinali (nell'insieme 1460 casi), la differenza è risultata zero: il profilo di sicurezza viene considerato buono.

È ovvio che, al di là delle critiche sulla qualità di molte delle presentazioni, in parte formali (insufficiente esplicitazione dei criteri di selezione, di randomizzazione e di cecità, della indicazione dei drop-out o degli eventi avversi), il sospetto maggiore che questo tipo di ricerche comporta è quello del cosiddetto bias di pubblicazione (pubblicazione preferenziale dei lavori positivi rispetto a quelli negativi o nulli). Il "funnel plot" (Figura 1) dimostra una certa asimmetria, che potrebbe essere dovuta a un bias di pubblicazione, con una conseguente sovrastima del reale effetto degli IS; ma lo stesso effetto può dipendere da fattori più innocenti, come il bias di linguaggio, o l'inadeguatezza della presentazione o dell'analisi, e anche la non omogeneità della selezione dei casi e dei farmaci usati, fattori che certamente non fanno difetto nel materiale studiato. Le conclusioni sono quelle comuni a molte metanalisi su argomenti che, come questo, riguardano problemi minori non facilmente standardizzabili, e in cui magari (ma non viene detto) si possa considerare anche il ruolo di interessi non limpidi. Considerando i risultati positivi della loro rassegna, gli Autori auspicano che "altre indagini, di più alta qualità, multicentriche, naturalmente in doppio cieco e contro placebo, vengano fatte", per appurare definitivamente il ruolo di questo tipo di farmaci e possibilmente la diversa efficacia di ciascuno di questi. In ogni modo "i risultati indicano che la riduzione dell'incidenza delle ARTI è una possibilità reale, ma il loro effetto netto va considerato in funzione della incidenza normale di queste infezioni nella popolazione pediatrica, e che tale effetto ha si-

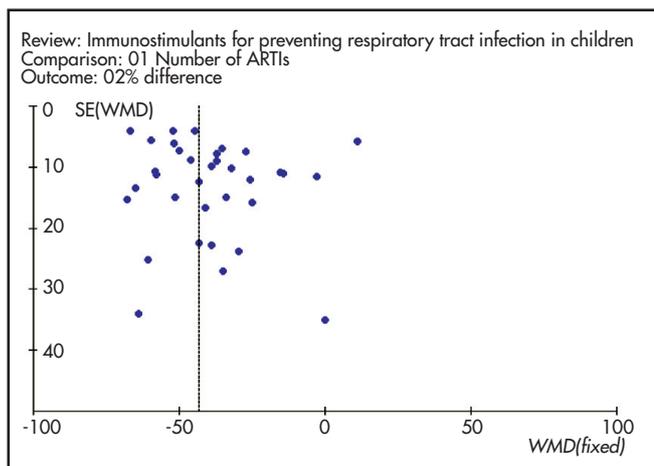


Figura 1

Digest

gnificato solo se il numero delle infezioni da ridurre è maggiore di tale incidenza: perciò, l'uso degli IS per la prevenzione delle ARTI deve essere limitato ai bambini con certamente elevata suscettibilità a queste infezioni, o quanto meno ai bambini sovraesposti, cioè a quelli che frequentano l'asilo-nido (daycare center), la scuola materna (kindergarten) e la scuola elementare".

Gli Autori aggiungono, probabilmente avendo in mente il notevole peso socio-economico di questa patologia, pur minore, che queste ricerche vengano "possibilmente condotte dalle autorità sanitarie nazionali".

Commento

"Medico e Bambino" ha pubblicato, nella rubrica ABC (2006; 25:183), una revisione del problema, che però non comprendeva questa importante, recentissima metanalisi della Cochrane Library; quella revisione si accorda puntualmente con le conclusioni, caute ma positive, che ne derivano.

Come sintetizzarle? Dicendo, ci sembra, che un pediatra che decida di utilizzare un IS, di fronte a una condizione di alta ricorrenza delle ARTI, non commette una sciocchezza, ma semplicemente utilizza, allo stato delle conoscenze, e in assenza di regole migliori, un tipo di intervento largamente sperimentato sul bambino, probabilmente efficace (o almeno, se vogliamo usare un'espressione e un criterio molto prudenti, "possibilmente efficace"), di costo molto contenuto e con un ottimo profilo di sicurezza. Segue, dunque, le indicazioni generiche di una buona pratica clinica.

Beninteso, il medico che invece consideri tutti questi dati, in coscienza, con troppo scetticismo, è anch'egli giustificato a non utilizzarli (a patto di non usare poi strumenti di sicura inefficacia, come gli steroidi topici, le vitamine, o gli sciroppi per la tosse): è una questione che nel giro di un paio d'anni si risolve da sé.

Conclusione pilatesca? Non è nelle intenzioni. In effetti questi farmaci non fanno miracoli; il loro effetto è ben misurabile durante la loro somministrazione e nei mesi immediatamente successivi; l'anno successivo, nei casi in cui il follow-up è stato abbastanza lungo, la differenza col placebo non è significativa, anche per un naturale miglioramento di entrambi i gruppi, dovuto all'età. Si tratta, in sostanza, di valutare il contesto generale e familiare, per decidere.

Ci sono comunque dei punti di questa metanalisi che meritano di essere sottolineati e discussi.

Il primo punto è il seguente: quand'è che si può considerare che un bambino abbia abbastanza infezioni per giustificare un trattamento?

Ora, un vizio comune a pressoché tutti i lavori a cui fa riferimento la metanalisi (vizio che gli Autori non mettono in evidenza) è quello di un difetto di selezione. Per allargare (fino a parecchie centinaia di casi per lavoro) la base di studio, gli RCT includono quasi sempre bambini con "almeno 6 infezioni

nell'anno precedente" o "almeno 3 infezioni nei 6 mesi precedenti, o addirittura "almeno 3 infezioni nei 12 mesi precedenti". Questo non sembra corrispondere a una filosofia condivisibile, anche se non ne invalida i risultati: se il farmaco è efficace anche nei bambini che hanno un numero di infezioni giudicabile come normale, o addirittura normale-basso, è ragionevole pensare che darà risultati semmai più sensibili nei bambini con infezioni più frequenti (e questo sembra si possa dedurre anche da una analisi delle statistiche riferite).

Comunque, e per essere semplici e pratici, sembra opportuno ri-sottolineare quello che anche gli Autori della metanalisi affermano: che il farmaco va dato (semai) ai soggetti che hanno un numero di ARTI superiore alla media (cioè almeno 1 DS più alta delle 6 infezioni all'anno), dunque almeno più di una infezione al mese nel periodo autunno-invernale (Ndr).

Un secondo aspetto non può essere tralasciato: è possibile, e come è possibile che farmaci così diversi funzionino "tutti"? La metanalisi, alla difficile ricerca di una omogeneità di sperimentazione e di risultati, ha finito col prendere in considerazione privilegiata gli IS più utilizzati, e cioè due soli estratti batterici, uno dei quali contiene anche le glicoproteine della Klebsiella e i ribonucleotidi di derivazione batterica. Comunque è vero che anche gli altri tipi di farmaci appaiono egualmente attivi (vedi Tabella). Non sono stati presi in considerazione levamisolo, isoprenosina e timostimolina, fuori commercio; ma anche per questi farmaci l'effetto ponderato è sempre dello stesso ordine.

Nell'insieme, questa concordanza di effetti non sembra necessariamente sospetta. L'effetto dei farmaci usati (per la maggior parte di questi sono stati dimostrati anche in vitro, sull'animale, e su parametri biologici quali la produzione di immunoglobuline, di citochine, la funzione leucocitaria, il complemento) non può essere che aspecifica. Per i lisati batterici, e forse per gli erbacei, si deve pensare che si tratti di una azione sulla immunità primaria, in specie sui Toll-like receptors dei macrofagi, che rispondono a brevi sequenze di DNA e RNA batterico, virale, vegetale, mettendo in moto la catena delle citochine, a cui consegue una attivazione neutrofila e linfocitaria. Per gli estratti timici, per il pitotimod e per il levamisolo l'azione è verosimilmente più a valle, probabilmente centrale, sulle cellule immunocompetenti; ma il risultato finale non cambia e non sembrerebbe granché ragionevole che cambiasse.

Farmaci usati	Numero di pazienti	Effetto ponderato
Ogni tipo di IS	3877	-39,68% (-47,3/-39,1)
Estratti batterici	1971	-40,22% (-48,8/31,7)
OM 85/BVD 53	1628	-38,6% (-46,1/-30,0)
Pitotimod	1630	-45,15%
Erbe	1505	-46,91%

Tabella. Risultati della metanalisi per tipologia di immunostimolanti utilizzati.

IPOVITAMINOSI D E RACHITISMO

INCIDENCE OF SYMPTOMATIC VITAMIN D DEFICIENCY

CALLAGHAN AL, MOY RJ; BOOTH IW, ET AL.
Arch Dis Child 2006;91:606-7

THE RE-EMERGING BURDEN OF RICKETS:
A DECADE OF EXPERIENCE FROM SYDNEY

ROBINSON PD, HÖGLER W, CRAIG ME, ET AL.
Arch Dis Child 2006;91:564-8

HYPOVITAMINOSIS D AMONG HEALTHY ADOLESCENT
GIRLS ATTENDING AN INNER CITY SCHOOL

DAS G, CROCOMBE S, MCGRATH M, ET AL.
Arch Dis Child 2006;91:569-72

DON'T IGNORE VITAMIN D

BISHOP N
Arch Dis Child 2006;91:549-50

Archives of Disease in Childhood ha pubblicato 3 articoli originali e un editoriale di commento sul tema del rachitismo, patologia riemergente e in parte legata all'aumento dei flussi migratori. Due di questi articoli si occupano del rachitismo sintomatico nei bambini sotto i 5 anni e uno della ipovitaminosi D subclinica nelle adolescenti.

Il *primo lavoro* è una survey prospettica che ha coinvolto i pediatri del West Midlands in Inghilterra. I pediatri venivano contattati per posta 10 volte in un anno (tra il maggio 2000 e l'aprile 2001) e veniva loro richiesto di segnalare tutti i casi di rachitismo confermato radiologicamente o di convulsioni ipocalcemiche in bambini sotto i 5 anni di età. Hanno risposto il 76% dei 119 pediatri contattati. Sono stati segnalati 24 casi (13 maschi e 11 femmine); di questi solo una bambina era supplementata con vitamina D. I segni/sintomi rilevati sono stati: gambe vare a un'età media di 17 mesi (11 bambini, di cui 10 allattati al seno), convulsioni ipocalcemiche a 6 settimane (6 bambini, di cui 3 allattati al seno da madre con deficit di vitamina D), ritardo motorio a 17 mesi (4 bambini tutti neri e allattati al seno). L'incidenza complessiva è stata di 7,5 casi per 100.000 bambini con importanti differenze fra gruppi etnici (Sud-Est asiatico: 38 x 100.000; neri-africani e caraibici: 95 x 100.000; bianchi: 0,4 x 100.000).

Il *secondo lavoro* è uno studio descrittivo retrospettivo, che ha l'obiettivo di definire le caratteristiche demografiche e cliniche dei casi di rachitismo che si sono presentati nei tre ospedali universitari di Sydney dal 1993 al 2003. Sono stati raccolti 126 casi di rachitismo, confermati da un deficit ematico di vitamina D (<50 nmol/l) e/o da una diagnosi radiologica. Dallo studio sono stati esclusi i casi secondari a malassorbimento. La vitamina D ematica è stata misurata come 25-idrossivitamina D (che dose sia l'ergocalciferolo che il colecalciferolo). I risultati hanno messo in evidenza che il 73% dei bambini presentava un livello di 25-idrossivitamina D <20 nmol/l e il 78% evidenza radiologica di rachitismo. Il 64% dei casi erano maschi, con presentazione anticipata rispetto alle femmine. In

metà dei casi era presente ipocalcemia, in pochi casi iperfosfitemia, nell'80% dei casi iperparatiroidismo secondario. I bambini studiati avevano un peso e un'altezza inferiori rispetto alla popolazione generale. Quanto ai fattori di rischio va segnalato che nell'88% dei casi non c'era stata esposizione al sole e che anche in questo studio sono state rilevate importanti differenze etniche (il 96% dei casi era in non-bianchi). Inoltre 63 madri, testate per i livelli ematici di vitamina D, presentavano tutte valori inferiori a 50 nmol/l (nel 68% inferiori a 20 nmol/l). Tutti i bambini hanno risposto alla terapia con vitamina D. Gli Autori segnalano che dal 1994 al 2003 il numero di casi è raddoppiato.

I sintomi clinici di presentazione del rachitismo descritti in entrambi i lavori sono:

- 1) convulsioni con ipocalcemia (che possono essere accompagnate da insufficienza cardiaca nei casi più gravi), caratteristiche dei bambini sotto i 6-12 mesi, nei quali un fattore eziologico importante è il deficit di vitamina D nella madre;
- 2) deformità ossee soprattutto a carico degli arti inferiori, che si presentano vari nei bambini che hanno raggiunto la stazione eretta e che iniziano a camminare;
- 3) ritardo motorio soprattutto nella deambulazione, causato da una miopatia prossimale;
- 4) ritardo di crescita staturale-ponderale.

Il *terzo lavoro*, realizzato in Inghilterra (Manchester), valuta la prevalenza dell'ipovitaminosi subclinica tra le adolescenti. Sono state studiate 51 ragazze di 10 anni, che frequentavano una scuola inferiore multi-etnica. Sono stati valutati peso, statura, BMI, l'assunzione quotidiana di vitamina D con il cibo e l'esposizione giornaliera al sole. Sono state inoltre dosate le concentrazioni ematiche di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, albumina, paratormone, 25-idrossivitamina D. I risultati hanno messo in evidenza che l'ipovitaminosi D era comune in questa popolazione di adolescenti sane: il 73% presentava livelli ematici di vitamina D inferiori a 30 nmol/l e il 17% inferiori a 12,5 nmol/l (livelli spesso associati a rachitismo e osteomalacia). La carenza era più accentuata nelle ragazze di colore. La ridotta esposizione al sole, più che le differenze nella dieta, spiegavano la variabilità dei risultati. Gli Autori sottolineano che la carenza di vitamina D durante l'infanzia e l'adolescenza può rendere insufficiente l'acquisizione del picco di massa ossea alla fine dell'accrescimento e della maturazione scheletrica, aumentando perciò il rischio di fratture osteoporotiche nelle età successive e specialmente in menopausa. Ragazze con carenza severa di vitamina D possono sviluppare alterazioni scheletriche della forma della pelvi con conseguenti difficoltà nel parto, ma soprattutto mantenere uno stato di carenza di vitamina D (per il persistere degli stili di vita) che potrebbe riflettersi poi sui figli e, forse, aumentare il rischio di osteoporosi post-menopausale.

Commento

Vorremmo mettere in evidenza alcuni aspetti salienti che derivano dai risultati e dalle discussioni degli studi citati:

- i fattori eziologici più importanti del rachitismo sono la mancata esposizione al sole e l'appartenenza a determinate etnie

Digest

(asiatica, nera). L'assunzione dietetica copre solo il 10% del fabbisogno di vitamina D (presente in pesce grasso, uova, burro, margarina). L'esposizione al sole richiesta nella prima infanzia per raggiungere livelli adeguati di vitamina D è di 30 minuti alla settimana se il bambino è nudo, vestito solo con il pannolino, e di 2 ore alla settimana se il bambino è completamente vestito, senza cappello. Un adulto dalla pelle chiara produce abbastanza vitamina D dopo 15 minuti di esposizione al sole 2-3 volte alla settimana. La melanina presente nella pelle scura compete per i fotoni UV-B, e questo comporta la necessità di un maggior tempo di esposizione. Le comunità asiatiche e africane o quelle in cui l'esposizione al sole è ridotta per motivi religiosi o culturali sono quindi a maggior rischio di deficit di vitamina D, specie nei mesi invernali. Va ancora sottolineato che le creme protettive riducono molto la sintesi cutanea di vitamina D;

- la concentrazione di vitamina D nel latte umano è inferiore a 100 UI/die, ma può essere ancora più bassa se la madre non ha una dose ematica sufficiente (>50 nmol/l). La concentrazione nei latiti formulati è generalmente sufficiente a patto che il bambino assuma almeno 500 ml di latte al giorno e che non parta da una condizione di carenza (ad esempio in presenza di deficit di vitamina D materna);
- la carenza di vitamina D nella madre in gravidanza predispone fortemente alla carenza nel lattante.

Rispetto alla necessità di supplementazione con vitamina D dei lattanti segnaliamo alcuni documenti utili:

- le linee guida del 2003 dell'American Academy of Pediatrics (AAP) sulla prevenzione del rachitismo e dell'ipovitaminosi D raccomandano la somministrazione di 200 UI/die a tutti i bambini a partire dai primi mesi di vita fino all'adolescenza; sempre l'AAP riporta le stesse raccomandazioni nel Policy Statement sull'allattamento materno aggiornato nel 2005;
- le linee guida del Sistema Sanitario inglese raccomandano la supplementazione con 280 UI/die nei bambini <5 anni;
- le raccomandazioni della SIN sull'allattamento al seno, pubblicate anche su Medico e Bambino (2002;21:91-98) e accessibili sul web dell'ACP (sezione Allattamento, Raccomandazioni ufficiali) riportano che "nei primi 6 mesi di vita non sono necessarie supplementazioni nutrizionali routinarie di vitamina D, che possono tuttavia essere indicate per singoli lattanti. Pur essendo povero di vitamina D, il latte umano non pregiudica la mineralizzazione ossea. La supplementazione di vitamina D andrà riservata ai bambini di pelle scura, quando poco esposti alla luce del sole o allattati da donne carenti di vitamina D". Più o meno la stessa informazione è riportata nel libretto per i genitori del Ministero della Salute "Quando nasce un bambino";
- le "Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli integratori alimentari" presenti sul sito del Ministero della Salute indicano viceversa la necessità di supplementare tutti i bambini, allattati con latte materno e con latte di formula, con 800-1200 UI/die di vitamina D almeno per 18-24 mesi. Pur indicando da chi sono state approvate, non è riportato sul sito chi abbia prodotto queste raccomandazioni e con quale metodologia. Il

dosaggio appare inoltre più alto rispetto a quello riportato dall'AAP e dal Servizio Sanitario inglese (ad esempio, nel bambino già 2000 UI/die possono causare sintomi da iperdosaggio);

- nel giugno 2006 l'Unione Europea ha prodotto delle raccomandazioni standard sull'alimentazione dei lattanti e dei bambini fino a 3 anni di età. La versione in italiano del documento può essere reperita sul sito web dell'ACP. Il documento, a pagina 17, riporta che "la carenza di vitamina D può aver luogo in bambini allattati esclusivamente al seno e non esposti sufficientemente alla luce del sole, cioè confinati in casa durante il giorno, troppo coperti quando sono all'aperto, abitanti ad alte latitudini con variazioni stagionali delle radiazioni ultraviolette, o in centri urbani dove alti edifici e aria inquinata bloccano la luce del sole, con pigmentazione scura della pelle o uso di filtri solari. Brevi esposizioni di 15 minuti alla luce del sole molte volte alla settimana sono un modo sufficiente e sicuro per garantire un'adeguata sintesi della vitamina D ed evitare scottature. La somministrazione di integrazioni di vitamina D ai bambini a rischio ne previene in ogni caso la carenza. I bambini alimentati artificialmente non hanno bisogno di queste integrazioni se il loro latte è arricchito con vitamina D". Il documento riporta anche indicazioni per la supplementazione della donna durante la gravidanza (pagina 9).

Alcuni di questi aspetti sono discussi anche sulle pagine elettroniche di Medico e Bambino (www.medicoebambino.com). Per concludere, il messaggio che ci premeva trasmettere è che il problema dell'ipovitaminosi D esiste e sembra essere molto diffuso in età pediatrica, con conseguente aumento dei casi di rachitismo in diverse parti del mondo, ma riguardante quasi esclusivamente i bambini di colore (non disponiamo di dati italiani ma anche qui le rare segnalazioni si riferiscono quasi tutte a immigrati). Come abbiamo visto, alcune delle raccomandazioni segnalate indicano la opportunità di supplementare con vitamina D tutti i bambini, ma quelle italiane sono discordanti. Ci sembra comunque importante che il pediatra presti attenzione al problema, sia in grado di identificare le famiglie a rischio (immigrati, storia importante di osetoporosi senile) e sappia dare indicazioni a riguardo.

Il secondo Digest è tratto da: Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra 2006;4:66-8

La newsletter è prodotta da un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di primo livello, in formazione e con interesse in sanità pubblica ed epidemiologia clinica:

Redazione: T. Burmaz, S. Di Mario, M. Lorenzon, A. Macaluso, F. Marchetti, M.G. Pizzul, L. Ronfani, D. Rosenwirth, R. Servello, M. Spaccini, M. Stradi

Gruppo di lettura di Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, G. Del Bono, P. Elli, G. Lietti, G. Meregalli, A. Pirola, P. Rogari, M.T. Tartero, F. Zanetto

Gruppo di lettura di Vicenza: F. Andreotti, E. Benetti, F. Fusco, R. Gallo, V. Murgia, A. Pasinato, A. Penzo, B. Ruffato, D. Sambugaro, W. Spanevello, G. Ziglio

Gruppo di lettura di Verona: M. Agostani, F. Antoniazzi, M. Baldissera, M. Bolognini, P. Brutti, C. Chiamenti, M. Cipolli, M. Fornaro, M. Gaffuri, M. Gangemi, M.S. Leopardi, M. Maselli, M. Nardi, M. Previdi, F. Raimo, P. Santuz, M. Tommasi, F. Valletta, S. Zanini

Per informazioni: www.csbonlus.org (sezione "Risorse")