

La gestione del paziente *naïve*: comunicazione della diagnosi, valutazione del rischio/beneficio delle opzioni terapeutiche, personalizzazione del trattamento

Paola Perini

Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliera di Padova

Nonostante gli importanti miglioramenti compiuti negli ultimi dieci anni nell'ambito del rapporto medico-paziente, oltre che in ogni aspetto della Sclerosi Multipla (SM), dalle conoscenze patogenetiche, all'aggiornamento dei criteri diagnostici alle enormi conquiste terapeutiche, la SM rimane una malattia estremamente "difficile".

La SM, infatti, si manifesta all'improvviso e in maniera acuta, inizia nel giovane adulto nel pieno della propria vita affettiva e lavorativa, è una malattia cronica e polimorfa dal decorso variabile e solo in parte prevedibile; tra il primo episodio e i successivi attacchi, infatti, possono passare molti anni di completo benessere senza la percezione di malattia e a tutt'oggi non si dispone di una cura risolutiva.

In realtà, quindi, anche se attualmente i progressi in ambito terapeutico hanno radicalmente mutato le prospettive prognostiche dei pazienti, è pur vero che ricevere una diagnosi di SM significa confrontarsi con una patologia che può portare disabilità per una parte variabile della propria vita, sollevando insicu-

rezza e timore rispetto alla realizzazione di sé.

Proprio per questo la comunicazione della diagnosi di SM rappresenta un momento delicato e cruciale che, oltre ad incidere sullo stato di salute del paziente, influenza profondamente la relazione tra il malato e il medico e costituisce la base per la futura alleanza terapeutica, dando un'impronta marcata alla successiva buona resa della relazione.

Tutti i pazienti nei loro racconti sono concordi nell'identificare la comunicazione della diagnosi come uno dei ricordi più vividi nella propria memoria e come una delle esperienze a più elevata carica emotiva della propria vita ⁽¹⁾.

La comunicazione della diagnosi, oltre ad essere il presupposto per una buona relazione terapeutica, rimane la tecnica più importante a disposizione del professionista ai fini diagnostici e terapeutici.

Per molti anni si è discusso sull'appropriatezza di formulare precocemente la diagnosi ai pazienti, ma oggi questo aspetto diventa un'esigenza prioritaria perché esiste la possibilità di modificare il decorso

di malattia con terapie assunte precocemente che si sono dimostrate in grado di ridurre il numero delle ricadute, l'accumulo di lesioni alla RMN e di rallentare i processi alla base della progressione della malattia, facilitando i meccanismi di plasticità neuronale molto attivi nelle fasi iniziali della malattia.

Una buona relazione medico-paziente è inoltre fondamentale per definire e personalizzare il programma farmacologico e instaurare un fruttuoso "rapporto terapeutico", cioè una relazione medico-paziente caratterizzata da fiducia e rispetto reciproci, costruita su un *continuum* interattivo, con finalità di assistenza a favore del paziente.

All'interno di questa relazione il paziente non deve sentirsi giudicato ma valutato e ascoltato, tenendo presente che le sue esigenze non si limitano mai alla sola terapia farmacologica finalizzata a ridurre i sintomi, ma si estendono ad una strategia rivolta a migliorare il suo benessere psico-fisico e socio-relazionale. Comunicare, perciò, nel senso più profondo di "rendere comune, rendere partecipe qualcuno di qualcosa".

Gli aspetti fondamentali del processo comunicativo sono tre:

- **Trasmettere/Ricevere le informazioni.** Questa è un'attività delicata e complessa che richiede in primo luogo un'adeguatezza del messaggio in relazione alle capacità e al livello culturale del paziente e alle differenze di conoscenze tecniche tra medico e paziente. Un secondo aspetto da curare è la comprensibilità del messaggio, che dipende dal contesto cognitivo-culturale ed emotivo-situazionale, oltre che dallo stato psichico del soggetto, che può influenzare notevolmente la sua capacità di giudizio. Molto importante risulta, infine, la verifica della comprensione dell'informazione con l'utilizzo di materiale informativo cartaceo, ma soprattutto offrendo la disponibilità a rispondere a dubbi e domande in un secondo tempo, programmando incontri distinti per discutere delle terapie.
- **Riconoscere le emozioni.** È il presupposto perché il paziente si senta accolto e racconti con naturalezza ogni aspetto della problematica legata alla sua malattia, rispettando le risposte emotive messe in atto e permettendo al paziente di raccontare la sua storia, di esprimere i suoi vissuti riferiti alla malattia, di dare un nome alle emozioni. Non bisogna mai dimenticare, perciò, che l'informazione e la comunicazione richiedono impegno, fatica e coinvolgimento emotivo.
- **Sviluppare una relazione terapeutica** con l'obiettivo di raggiun-

gere una realtà comune e condivisa fra medico e paziente, di coinvolgere attivamente il paziente nel processo terapeutico e di sostenerlo e motivarlo al fine di una migliore *compliance* ai programmi terapeutici.

Uno studio condotto in Italia ⁽²⁾ volto a comprendere meglio le preferenze dei pazienti affetti da SM relativamente al tipo di coinvolgimento nelle decisioni mediche, ha fatto emergere la corretta informazione come priorità al fine di chiarire i dubbi, correggere le informazioni e guidare nella scelta delle fonti di informazioni stesse. Tra i punti di riferimento un ruolo chiave lo giocano il neurologo, l'infermiera specializzata in SM e la psicologa, tutte figure fondamentali per rispondere alle principali necessità.

All'interno del Centro SM risulta molto importante disporre di un supporto psicologico durante il corso del processo diagnostico, diretto a fornire una risposta rapida ai bisogni emotivi immediati del paziente e dei suoi familiari. Diversi sono i possibili ostacoli alla corretta comunicazione della diagnosi, che possono incidere negativamente sulla comprensione e sulla collaborazione a lungo termine del paziente: fretta, distrazione, interruzioni, livello culturale del paziente e tipo di linguaggio utilizzato. Da qui deriva l'importanza del *setting*, di un luogo adeguato alla comunicazione, di tempo sufficiente per il dialogo, dell'uso di un linguaggio non tecnico e comprensibile, eventualmente cor-

redato di esempi pratici e arricchito di mezzi di informazione. In quest'epoca, che possiamo definire "era digitale", molto rischiose sono le fonti di informazioni "alternative", ma facilmente accessibili, che rischiano di confondere il paziente generando ansia e preoccupazioni, inducendolo a compiere scelte prive di alcuna evidenza scientifica.

Un altro aspetto importante, potenzialmente in grado di inficiare l'esito di un colloquio, è rappresentato dai disturbi cognitivi che risultano parte integrante della SM e in grado di interferire ben più pesantemente dei deficit fisici sulla qualità di vita dei pazienti ⁽³⁾.

Ogni buona comunicazione, in generale, induce dei cambiamenti e il medico deve conciliare capacità relazionali personali e competenze scientifiche professionali che gli consentano di adattare le proprie parole ad ogni paziente, ad ogni storia e riconoscere in ogni passaggio l'unicità della situazione.

Una buona comunicazione risulta inoltre imprescindibilmente correlata ad una buona aderenza che, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, corrisponde alla "misura in cui il comportamento di una persona, nell'assumere farmaci, nel seguire una dieta e/o nell'effettuare cambiamenti di vita, tende ad adeguarsi alle raccomandazioni di chi provvede alla cura della salute" ⁽⁴⁾.

L'aderenza terapeutica è il grado di corrispondenza a lungo termine fra la prescrizione e il comportamento e riflette un rapporto medico-pazien-

te dinamico, che prevede la completa informazione del paziente sulla malattia e sulla terapia che si intende avviare, nonché sull'impatto che questa potrà avere sulla sua qualità di vita. Aderenza terapeutica significa che il paziente concorda un progetto/percorso terapeutico che lo vede protagonista e implica un'assunzione di responsabilità. Le modalità, quindi, con cui i sanitari interagiscono e comunicano con i loro pazienti sono determinanti e da numerose indagini emerge che ⁽⁵⁾:

- il medico capace di “condividere” le informazioni, “costruire” relazioni stabili e fornire un adeguato supporto emozionale ai pazienti, ottiene i migliori risultati;
- il medico deve essere comunicativo e convincente, deve adattarsi e dimostrare capacità di ascoltare i singoli pazienti, usando un linguaggio semplice, comprensivo ed efficace;
- i pazienti soddisfatti del loro medico si accostano più diligentemente alle raccomandazioni del trattamento.

L'importanza della tematica è andata crescendo negli ultimi dieci anni parallelamente ai progressi compiuti in ambito diagnostico e terapeutico. L'approvazione dei nuovi criteri diagnostici di McDonald ⁽⁶⁾ rende possibile una diagnosi certa di SM al primo episodio di disfunzione neurologica (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), modificando comple-

tamente l'approccio al paziente che deve essere istruito su un cambiamento epocale nella gestione della patologia rispetto al passato, che si fonda su tre *milestones*: diagnosi precoce, trattamento precoce e ottimizzazione del trattamento, tutte attività fondamentali per modificare nel lungo termine la storia naturale della malattia.

Pertanto, gli ingredienti essenziali per una comunicazione efficace sono in definitiva riassumibili in tre azioni fondamentali:

- Instaurare una relazione terapeutica basta sull'empatia
- Utilizzare correttamente le competenze tecniche
- Ascoltare

Uno degli obiettivi più importanti ed attuali della nostra professione è quello di riuscire ad esercitare la Nuova Medicina, cioè la medicina delle 4 P: Personalizzata, Preventiva, Predittiva e Partecipativa.

La chiave che apre la serratura di una medicina personalizzata si chiama narrazione. Perché, citando un grande esperto di Medicina Personalizzata, attraverso la narrazione si comprendono le vicende del corpo, dalla nascita alla morte. Perché attraverso la narrazione si guarisce. Perché attraverso la narrazione ci si cura.

Tuttavia, la medicina che “conta” - quella di precisione - non è l'antagonista di quella che si serve, come strumento, dell'ascolto e della comunicazione.

Sono le due facce di un'unica medicina: la sola che la cultura del nostro tempo riconosce come “buona medicina” (Sandro Spinsanti: *La Medicina vestita di narrazione* - Il Pensiero Scientifico Ed., 2016).

La narrazione come strumento di inquadramento sociale, familiare e personale del malato, dacché il malato trova nel racconto sia una strada di “condivisione” che un'occasione di “comprensione” del proprio *status* (Sandro Spinsanti: *La medicina in forma di narrazione* - Ponte Blu Edizioni, 2014).

Dopo la comunicazione della diagnosi e dopo aver dato spazio al nostro paziente, il clinico ha degli obiettivi ambiziosi che possiamo così riassumere:

- Ottimizzare lo studio del paziente
- Acquisire nelle prime fasi i migliori indicatori di prognosi “nel lungo termine” (clinici, neuroradiologici, laboratoristici, test neuropsicologici)
- Adottare un intervento farmacologico personalizzato (“sartoriale”)
- Condividere con il paziente il percorso terapeutico scelto, esponendo chiaramente i vantaggi e i rischi del trattamento
- Settare le aspettative

Prima di iniziare un trattamento bisognerebbe chiedersi:

- Che tipo di malattia ha il mio paziente? Iniziale/lieve-moderata oppure avanzata/aggressiva?
- Quali sono i fattori predittivi di una progressione?
- Qual è l'anamnesi farmacologica del paziente?

- Quali sono le sue comorbidità?
- Quale adesione terapeutica e al monitoraggio mi aspetto da questo paziente?
- Qual è l'obiettivo del trattamento?
- Qual è il farmaco "giusto" per questo paziente?

Lo scopo di ogni trattamento deve sempre essere di ottenere la minima tossicità con il massimo effetto, bilanciando i rischi/benefici per ogni paziente. In quest'epoca caratterizzata da un ricco arsenale terapeutico, risulta cruciale individuare strategie volte a guidare le nostre scelte terapeutiche nei singoli soggetti, considerando la grande eterogeneità della malattia in termini di modalità di presentazione clinica, di decorso e di risposta alle terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*).

È proprio questa eterogeneità che può tradursi in una grande opportunità per la scoperta di marcatori di malattia, che rappresentano il più importante strumento di personalizzazione della terapia. In che cosa si può tradurre l'identificazione dei *markers* nella SM? Come illustrato nella Tabella 1, i *markers* possono assumere diverse funzioni. Possiamo inoltre distinguere differenti marcatori di malattia (Tab. 2). Senza dubbio i marcatori prognostici clinici rimangono, insieme al carico lesionale all'esordio documentabile alla RMN encefalica e spinale, gli elementi fondamentali per personalizzare la terapia e orientare il clinico verso una terapia di *escalation* o verso una terapia di induzione.

Si distinguono marcatori prognostici favorevoli da marcatori prognostici sfavorevoli che devono guidare il clinico ad approcci distinti del paziente (Tab. 3).

Studi condotti su coorti longitudinali di pazienti con SM enfatizzano il valore prognostico dei marcatori di RMN convenzionali, in particolare

nelle prime fasi di malattia. Tecniche di *imaging* più avanzate rappresentate da MRI quantitativa (*magnetization transfer, diffusion, relaxometry*) e PET possono fornire rilevanti informazioni in merito al danno microstrutturale presente che può risultare più sensibile nel predire la disabilità nel lungo termine.

FUNZIONI DEI MARCATORI DI MALATTIA NELLA SM

Diagnosi precoce
Predire la conversione da CIS a SM-RR
Predire il decorso clinico e la progressione della disabilità
Assessment di attività di malattia
Predire la prognosi e severità di malattia
Misurare la "neurodegenerazione"
Predire la risposta ai trattamenti farmacologici
Predire le complicanze ai trattamenti

Tabella 1. Funzioni dei marcatori di malattia nella SM

DIFFERENTI TIPOLOGIE DI MARCATORI DI MALATTIA NELLA SM

Clinici (RR – EDSS – MSFC – <i>Patient Reported Outcome measures</i> – <i>cognitive functioning</i>)
<i>Imaging</i> (RMN convenzionale/non convenzionale/PET/ OCT)
Molecolari/liquorali (bande oligoclonali, chitinase 3-like 1 – CHI3L1, catene leggere dei neurofilamenti – NfL, CXCL13, immunofenotipo delle cellule del liquor)
Sierici (Vitamina D, NfL, Anticorpi anti-KIR 4.1)
Genetici (microRNAs) ⁽⁷⁻¹⁰⁾

Tabella 2. Differenti tipologie di marcatori di malattia nella SM

MARCATORI PROGNOSTICI FAVOREVOLI E SFAVOREVOLI PER LA SM

Favorevoli	Sfavorevoli
Sesso femminile	Sesso maschile
Esordio < 40 anni	Esordio > 40 anni
Razza caucasica	Razza afro-americana
NORB/Sintomi sensitivi	Esordio motorio/TE/sfinterico
Esordio monofocale	Esordio multifocale
Bassa <i>relapse rate</i> primi 5 anni	Alta <i>relapse rate</i> primi 5 anni
Lungo intervallo I-II attacco	Breve intervallo I-II attacco
No accumulo disabilità a 5 anni	Scarso recupero dopo I attacco
	Precoce raggiungimento EDSS 4

Tabella 3. Marcatori prognostici favorevoli e sfavorevoli per la SM

Oltre le lesioni della sostanza bianca, i cambi volumetrici nella sostanza grigia (*grey matter atrophy*) e i danni documentabili nel tessuto apparentemente normale risultano marcatori prognostici più sensibili dello sviluppo di disabilità fisica e cognitiva, specialmente nelle forme progressive di malattia.

Perciò, pur rimanendo il numero e il volume delle lesioni a carico della sostanza bianca le misure di *imaging* utilizzate nella pratica clinica quoti-

diana e utilizzate nella personalizzazione della terapia, ulteriori sviluppi di più avanzate tecniche di *imaging* predittive di disabilità nel lungo termine potrebbero in futuro consentire una migliore stratificazione in fase iniziale del paziente ed essere utilizzate per definire una prognosi individuale e predire l'efficacia delle strategie terapeutiche adottate ⁽¹¹⁾. Una delle aree di maggior interesse è l'identificazione rapida del passaggio da forma *relapsing-remitting*

(RR) a forma secondaria progressiva (SP) di malattia, al fine di guidare il clinico in un rapido e efficace *switch* farmacologico. Nella Figura 1 sono riassunti i principali fattori di rischio e i marcatori clinici e neuroradiologici di progressione della SM ⁽¹²⁾. Uno degli obiettivi più importanti del clinico che si occupa di SM è sicuramente quello di formulare una proposta terapeutica che vada a massimizzare i benefici per il paziente e minimizzarne i rischi.

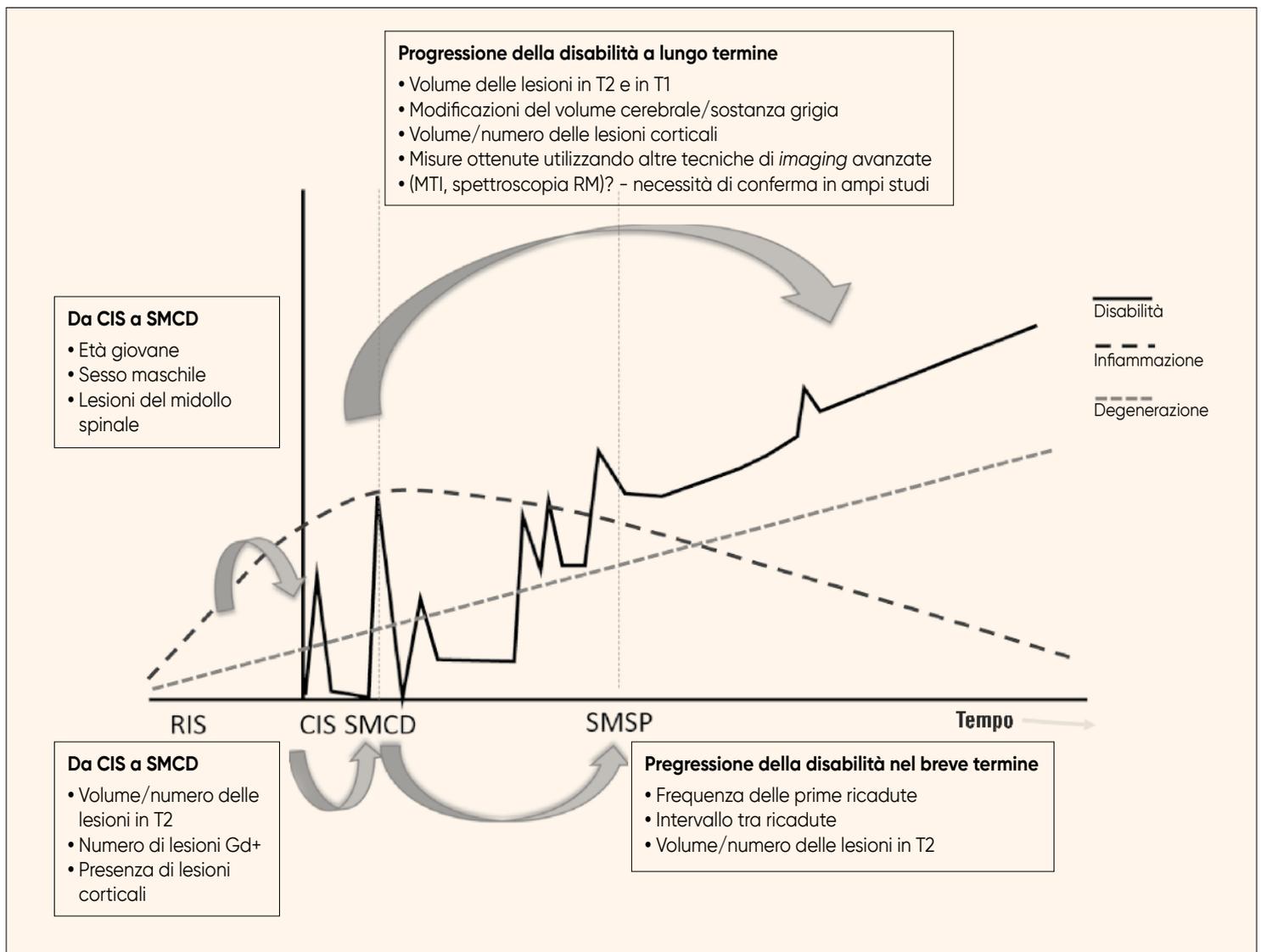


Figura 1. Visione schematica dei fattori di rischio e dei biomarcatori clinici e di RM della progressione nella SM. Gd: gadolinio; RM: risonanza magnetica; MTI: magnetisation transfer imaging.

La valutazione del rapporto rischio/beneficio delle numerose opzioni terapeutiche a disposizione va attentamente ritagliata sul singolo paziente con un grande e comune obiettivo: migliorare la sua qualità di vita nel breve e nel lungo termine. La diagnosi di una malattia cronica deve sicuramente far riflettere sul rispetto di importanti step già nelle fasi iniziali di malattia e portare il medico specialista a formulare una proposta sostenibile e efficace. Sono diverse le aree di attenzione emerse nella *real life*, soprattutto con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali, in particolare sul versante infettivologico e neoplastico, tali da richiedere competenza e strutture idonee alla precoce identificazione e soluzione di eventi avversi potenzialmente severi. Quando formuliamo una diagnosi e suggeriamo un trattamento, abbiamo una serie di obiettivi da raggiungere rappresentati in particolare da:

- Efficacia nel breve e nel lungo termine
- Sicurezza nel breve e nel lungo termine
- Tollerabilità
- Maneggevolezza (*burden* per il paziente e per il clinico)
- Sostenibilità

In parallelo dobbiamo sempre considerare i potenziali rischi: tra questi le infezioni, le neoplasie maligne, l'amplificazione di problematiche autoimmuni, una gravidanza non pianificata, ma soprattutto la SM e la non adeguata risposta al trattamento e la necessità di ottimizzare la nostra proposta iniziale e di apportare una

modifica alla stessa.

Esistono dei criteri da seguire per guidare una scelta di trattamento:

- Attività clinica e neuroradiologica al basale
- Età/sexo del paziente
- Desiderio di gravidanza
- Comorbidità (patologie autoimmuni e neoplasie)
- Malattie infettive attive (HIV, TBC, epatite), infezioni latenti
- Assetto immunologico al basale con sottopopolazioni linfocitarie
- Precedenti terapie assunte (emivita e attività biologica), con potenziale effetto additivo sul sistema immunitario

Nelle fasi iniziali di malattia è oggi ormai condivisa l'opportunità di studiare attentamente il paziente dal punto di vista infettivologico con la verifica della cosiddetta carta di identità infettivologica, che ci consente da un lato di intervenire in sicurezza, in particolare con i farmaci di II linea, dall'altro di ridurre il rischio di dover ritardare scelte terapeutiche più aggressive in momenti strategici di modifica della malattia. La carta di identità infettivologica comprende l'analisi di aspetti di natura infettivologica e vaccinale così schematizzabili:

- Anamnesi su comuni esantemi infantili (CEI) e carta vaccinale
- Abitudini di vita/sexuali/alimentari/lavorative
- *Screening* per immunizzazione da Toxoplasma, HSV, VZV, CMV, EBV.
- *Screening* per infezione occulta/latente: HIV, HBV, HCV, TBC (QuantiFERON)

- Dosaggio Aanticorpi anti-JCV
- PAP test e screening HPV
- Vaccinazioni pre-terapia (attendere 2 settimane per vaccini inattivati, 4-6 per vaccini vivi attenuati).

Un capitolo a sé riguarda l'immunosenescenza e il potenziale ruolo dell'età più avanzata nel predisporre il paziente a complicazioni di tipo infettivologico conseguenti ad alcuni trattamenti per la SM, con particolare attenzione a natalizumab, fingolimod e dimetilfumarato ove si è osservato esistere un *trend* età-dipendente per lo sviluppo della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) ⁽¹³⁾.

Condizione fondamentale per un intervento di successo sul paziente è la presenza di un Centro SM così come raccomandato dalle linee guida internazionali (*Recommendation for Multiple Sclerosis Treatment 2017*).

La strutturazione di un Centro SM, insieme alla rete multidisciplinare, nasce dalla necessità di gestire una malattia epidemiologicamente rilevante, che colpisce soprattutto il giovane adulto nel pieno della propria progettualità di vita affettiva e professionale e che richiede, per l'alta complessità delle nuove terapie, un'altissima competenza.

È infatti cruciale adottare un atteggiamento personalizzato su ciascun paziente e "progettare" in fase iniziale un percorso terapeutico efficace e sicuro.

Il principale obiettivo è modificare la storia di malattia del singolo paziente, ritardando la progressione della

disabilità e preservando la capacità cognitiva attraverso la formulazione di una diagnosi precoce, di un intervento farmacologico personalizzato e dell'ottimizzazione dello stesso nel tempo. La sfida è quella di garantire i necessari sviluppi di una medicina super-specialistica e applicare le regole della terapia personalizzata, ottimizzando le risorse e riducendo i

costi diretti e indiretti della SM.

La continua formazione di specialisti neurologi sulla SM garantisce comunicazioni efficaci e la realizzazione di una produttiva relazione terapeutica che correla con l'aderenza alle terapie e al monitoraggio delle stesse. La puntuale programmazione degli accertamenti necessari alla sorveglianza degli eventi avversi,

consente al paziente di percepire la "presa in carico" con miglioramento della qualità della vita.

La gestione di una patologia cronica come la SM è oggi una grande sfida che solo "una squadra" preparata e appassionata può cogliere, pianificando grazie ad un attento lavoro di *équipe*, un progetto di cura efficace, sicuro e sostenuto nel tempo.

Bibliografia

1. Solari A, Acquarone N, Pucci E, et al. Communicating the diagnosis of multiple sclerosis - a qualitative study. *Mult Scler.* 2007;13(6):763-9.
2. Giordano A, Mattarozzi K, Pucci E et al. Participation in medical decision-making: attitudes of Italian with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):86-91.
3. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010; 31(Suppl 2):S211-4.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
5. Whitcher-Alagna S. Receiving medical help: A psychosocial perspective on patient reactions. In: Nadler A, Fisher JD, DePaulo BM, eds. *New directions in helping.* New York, Academic Press, 2002.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
7. Housley WJ, Pitt D, Hafler DA. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2015;161(1):51-8.
8. Vermersch P, Faller A, Czarnota-Szałkowska D, et al. The patient's perspective: how to create awareness for improving access to care and treatment of MS patients? *Mult Scler.* 2016;22(2 Suppl):9-17.
9. van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017;31(3):217-236.
10. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):703-712.
11. Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, et al. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):231-236.
12. Vermersch P, Berger T, Gold R, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult Scler.* 2016;22(2 Suppl):18-33.
13. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(8):61.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 - 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

