

Wheezing in età prescolare

Dott. **Alessandro Bassi**, Medico Specializzando Università di Firenze
Dott.ssa **Alessia Nucci**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer



BRONCHIOLITE

La bronchiolite è un processo infiammatorio acuto a carico dei bronchioli e costituisce **la più frequente infezione delle basse vie aeree nel bambino < 1 anno di età (soprattutto < 6 mesi)**, rappresentando la causa principale di **ospedalizzazione** nei lattanti (**picco a 2 mesi di vita**) e con necessità di ricorrere al supporto ventilatorio meccanico in unità di terapia intensiva (UTI) in circa il **2%** di tutti i casi. Inoltre, rappresenta ancora oggi la principale causa di morte per infezione virale nel primo anno di vita.

Molto discusso è il legame fra bronchiolite e **asma bronchiale**: circa il **30-40%** dei bambini con storia di pregressa di bronchiolite andrà incontro a episodi ricorrenti di wheezing / broncospasmo negli anni successivi (*vd. capitolo broncospasmo*).

Il **Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)** è il principale agente eziologico (**70%** dei casi) della bronchiolite e sostiene epidemie cicliche nel periodo dicembre-marzo; altri agenti eziologici, anche in coinfezione, sono rappresentati da Rhinovirus, Metapneumovirus, Parainfluenzavirus, ecc. L'immunità conferita dall'infezione da VRS non è permanente e sono comuni le reinfezioni, in genere più lievi.

DEFINIZIONE

Criteri delle Linee Guida (LG) italiane per la diagnosi clinica di bronchiolite:

- **Esordio** caratterizzato da rinorrea e/o tosse (per 1-3 giorni);
- **Primo episodio di distress respiratorio** con reperti auscultatori toracici **tipicamente diffusi** e di varia tipologia (crepitii fini in- ed espiratori e/o sibili espiratori con prolungamento della fase espiratoria) +/- febbre generalmente < 38,5 °C.

Le **LG dell'American Academy of Pediatrics (AAP)**, invece, definiscono la bronchiolite come **qualsiasi** episodio di **distress respiratorio** e **sibili**, successivo a un'infezione delle vie aeree superiori (IVAS), in bambini **< 2 anni di età**.

CLINICA E DIAGNOSI

Nonostante le difformità riguardanti la definizione, tuttora presenti tra le diverse LG, la diagnosi di bronchiolite è CLINICA e si basa su: **sintomi + anamnesi positiva per infezioni delle vie aeree superiori nei conviventi + esame obiettivo**. Peraltro, la clinica della bronchiolite è molto variabile: si va da quadri di lieve distress respiratorio a forme di marcata insufficienza respiratoria.

Una buona anamnesi dovrebbe includere la **valutazione dei fattori di rischio (FdR) per asma**, dato che la loro presenza può avere dei riflessi terapeutici importanti anche in Pronto Soccorso (PS) (vd. capitolo *broncospasmo*): **precedenti episodi di wheezing, storia personale di dermatite atopica, familiarità per asma**.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Non vanno mai effettuati di routine al fine di diagnosticare una bronchiolite in quanto tale, ma possono essere utili al fine di individuare e gestire le eventuali **diagnosi alternative/complicanze/infezioni batteriche associate**.

Considerare se richiedere esami di laboratorio in caso di:

- **Febbre > 38,5 °C da 48 ore:** emocromo, PCR, PCT + esame urine e urinocoltura (**IVU associata 1-3% dei casi**);
- **Sospetta polmonite (rantoli localizzati):** emocromo, PCR, emocoltura +/- profilo coagulativo (se stato settico);
- **Disidratazione:** elettroliti, glicemia, creatinina, azotemia. È molto importante monitorare il bilancio idro-elettrolitico nelle forme gravi di bronchiolite per escludere un'iponatremia e/o una **sindrome da inappropriata secrezione di ADH**, complicanze che possono peggiorarne la prognosi e il decorso clinico.

Può essere utile la **diagnosi eziologica** anche in PS (test rapido antigene RSV) ai fini dell'isolamento del paziente e della riduzione dell'uso di antibiotici.

Considerare se richiedere la radiografia (Rx) torace in caso di:

- Non risposta clinica alla terapia di supporto dopo almeno 24 ore;
- Sospetta cardiopatia sottostante;
- Sospetta diagnosi alternativa (polmonite) o complicanze (pneumotorace/atelettasia).

Non è **mai** opportuno, invece, richiedere l'Rx torace in caso di **bronchiolite lieve**, per il rischio di falsi positivi legati al riscontro di piccoli addensamenti.

Soprattutto in PS, è emergente il ruolo della **Point of Care Ultra Sound (POCUS) polmonare** nell'algoritmo decisionale di una bronchiolite di entità moderata: pattern polmonari anomali (linee B e piccoli consolidamenti polmonari subpleurici) correlano infatti con un maggior tasso di ospedalizzazione e con maggiore necessità di supporto respiratorio.

GESTIONE DEL PAZIENTE IN PRONTO SOCCORSO (PS)

È cruciale stabilire la gravità del quadro clinico: in effetti, mentre le forme lievi NON richiedono ospedalizzazione e possono essere gestite al domicilio, le forme gravi richiedono il ricovero in UTI.

A tal fine si dovranno valutare: **condizioni generali, frequenza respiratoria + segni di distress respiratorio + saturazione periferica d'ossigeno (SpO₂), frequenza cardiaca, alimentazione, FdR per bronchiolite moderato-severa, compliance familiare**.

Esistono diverse modalità per definire la gravità della bronchiolite mettendo insieme questi dati clinici:

1) **Qualitativa:** quella delle LG italiane, suddivide grossolanamente la bronchiolite in lieve, moderata e severa secondo quanto riportato in *Tabella 1*.

	LIEVE	MODERATA	SEVERA
Frequenza respiratoria	Normale o lievemente aumentata	Aumentata	Nettamente aumentata
Lavoro respiratorio	Lievi rientramenti della parete toracica	Modesti rientramenti Ondeggiamento del capo (nodding) Alitamento pinne nasali	Importanti rientramenti Alitamento pinne nasali
Saturazione di ossigeno	Non richiesta supplementazione di O ₂ SaO ₂ > 95%	SaO ₂ 90-95%	SaO ₂ < 90% Mancata risposta all'O ₂
Alimentazione	Normale o lievemente ridotta	50-75% del normale introito alimentare	< 50% del normale introito alimentare Incapacità ad alimentarsi
Apnea	Assente	Brevi episodi	Episodi in aumento

Tabella 1: Definizione di gravità della bronchiolite (Baraldi et al. 2014, modificata, in De Setta et al., 2018)

2) **Quantitativa:** si basa sull'**M-WCAS (Modified - Wood's Clinical Asthma Score**, vd. *tabella 2*) che individua la bronchiolite **moderata** per uno **score ≥ 4** e **grave** per uno score **≥ 7** , all'ingresso e dopo ossigenoterapia.

PARAMETRO	DESCRIZIONE	SCORE
Auscultazione fase inspiratoria	ingresso aereo simmetrico	0
	ingresso aereo lievemente asimmetrico	0.5
	fortemente asimmetrico	1
	diminuito / assente	2
Auscultazione fase espiratoria	non fischi espiratori	0
	rari fischi espiratori	0.5
	fischi espiratori moderati	1
	fischi espiratori diffusi in tutto l'ambito polmonare	2
Utilizzo dei muscoli accessori	nessuno	0
	lieve	0.5
	moderato	1
	grave	2
Status neurologico	normale	0
	agitato se stimolato	0.5
	depresso / agitato	1
	molto depresso /coma	2
SpO2	> 95% in aa	0
	90-95% in aa	0.5
	> 90% con FiO2 > 21%	1
	< 90% con FiO2 > 21%	2
TOTALE	LIEVE <4 pt; MODERATO fra 4 e 7 pt; GRAVE > 7 pt	

Tabella 2: M-WCAS score (Duarte-Dorado, 2013)

Prima di tutto, è però opportuna una buona **disostruzione nasale basata sull'aspirazione superficiale e non frequente delle secrezioni e/o lavaggio nasale con soluzione fisiologica frequente**: migliorano la funzione respiratoria e l'alimentazione, rendendo più affidabile lo score.

CARDINI DEL TRATTAMENTO DELLA BRONCHIOLITE: LA TERAPIA DI SUPPORTO

1. Ossigenoterapia: per **SpO₂ in aa <91% (91-93% in caso di score M-WCAS ≥ 4 e difficoltà nell'alimentazione)** con:

- **Maschera o cannule nasali: fino a 4 L/min** per non determinare secchezza delle mucose;
- **Ossigenoterapia ad alti flussi** (high flow nasal cannula, **HFNC**), sempre più utilizzata anche in fase precoce per tre motivi:
 1. conoscenza della FiO₂ esatta somministrata (**target SpO₂ > 94%**);
 2. somministrazione di ossigeno riscaldato e umidificato (**1-2 L/kg/min**);
 3. generazione di pressione positiva faringea e polmonare di fine espirio (Positive end-expiratory pressure, **PEEP**), riducendo il lavoro dei muscoli respiratori e reclutando aree eventualmente già dislettasiche.

L'HFNC è associata ad un minor tasso di fallimento terapeutico rispetto alle altre modalità di ossigenoterapia, tuttavia non modificherebbe il decorso di malattia in termini di *durata* del ricovero e dell'ossigenoterapia stessa. **Non** è opportuno il **monitoraggio in continuo della SpO₂**: nel lattante stabile con bronchiolite, la pulsiossimetria va acquisita **ogni 4 ore** per limitare il rischio di riscontrare desaturazioni non significative che prolungherebbero inutilmente l'osservazione del bambino. L'ossigenoterapia può essere interrotta qualora la SpO₂ si mantenga a livelli **superiori al 94% in almeno 2 determinazioni** e/o il lattante si rialimenti adeguatamente presentando uno stabile miglioramento della sintomatologia (score M-WCAS < 4).

2. Idratazione: in tutti i casi di **grave distress respiratorio e/o disidratazione/alimentazione orale inadeguata**, non avendo paura di ricorrere al SNG (non sono descritte differenze di efficacia rispetto alla reidratazione per via endovenosa); si sospenderà se tali condizioni cessano e/o lo score si mantiene < 4 dopo almeno 24 ore. A tal fine, si raccomanda di non utilizzare **mai soluzioni ipotoniche** (per evitare il rischio di iponatremia).

TERAPIA FARMACOLOGICA

Secondo la quasi totalità delle LG sulla bronchiolite e secondo le evidenze fornite dai più recenti trial clinici randomizzati, qualsiasi terapia farmacologica (adrenalina, steroidi inalatori (CSI) / sistemici, soluzione salina ipertonica al 3%, antibiotici) **non** andrebbe utilizzata giacché non in grado di modificare significativamente il decorso dell'infezione.

Rimane comunque utile un **tentativo con ciclo di salbutamolo** in bambini a rischio di broncospasmo / wheezing ricorrente (*vd. Capitolo broncospasmo*), tipicamente > 1 anno di età, con FdR per asma e/o con sibili all'auscultazione del torace; il salbutamolo verrà sospeso se inefficace.

MODALITÀ DI DIMISSIONE DAL PS

CRITERI DI OSPEDALIZZAZIONE

- **Insufficienza respiratoria compensata:** SpO₂ persistentemente < 90-92%, bronchiolite moderato-severa secondo gli score di gravità e/o episodi di apnea (anche riferiti).
- **Disidratazione/riduzione dell'alimentazione:** è un aspetto da valutare sempre giacché segno precoce. Introiti alimentari inferiori al 50% del normale nelle 24h precedenti definiscono un quadro grave e correlano con ipossiemia importante.
- **Scarsa reattività/letargia.**
- **Prematurità (< 32 settimane) e/o lattanti < 3 mesi di vita.**
- **Comorbidità:** cardiopatia congenita cianogena e/o con ipertensione polmonare, broncopneumodisplasia, immunodeficienze, malformazioni delle vie aeree, fibrosi cistica, deficit neurologici gravi.
- **Fattori sociali:** distanza dall'ospedale, affidabilità dei genitori, barriere linguistiche, ambiente familiare caratterizzato da fumo di sigaretta/caldo-umido/freddo/affollamento.

La **fase della malattia** può essere presa in considerazione nella decisione se ricoverare o meno: ad esempio, dopo la quinta giornata, si può ragionevolmente attendersi un miglioramento clinico in tempi rapidi (*vedi Figura 1*).

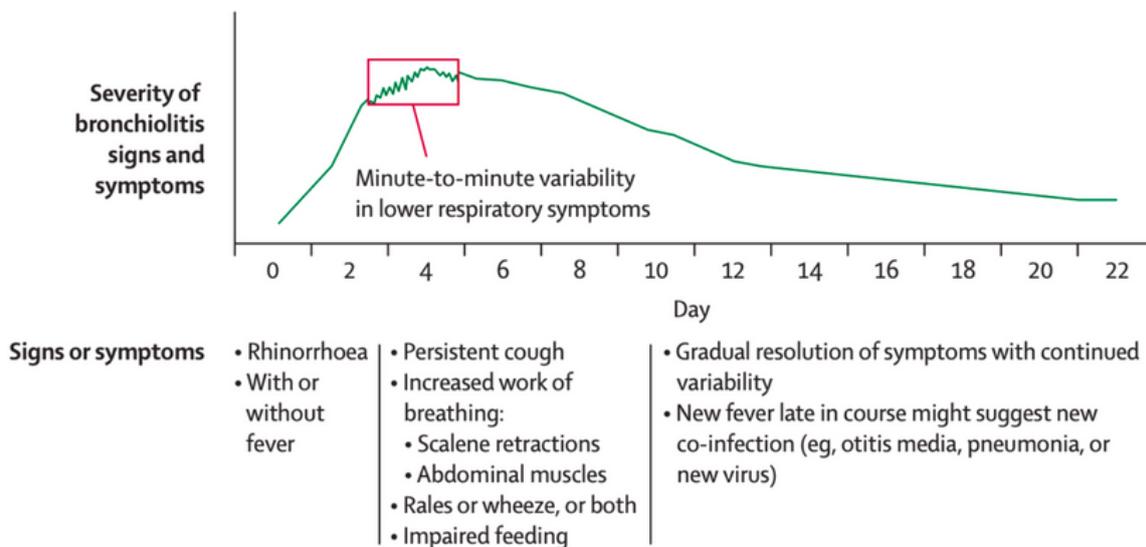


Figura 1: Storia naturale della bronchiolite (Florin, 2017)

CRITERI DI RICOVERO IN UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA (UTI)

- **Insufficienza respiratoria scompensata:** SpO₂ < 91% in FiO₂ 60% e/o necessità di ventilazione meccanica.
- **Apnee ricorrenti e/o associate a desaturazione.**
- **Aggravamento delle condizioni generali.**

Non è necessario effettuare l'**emogasanalisi (EGA)** prima di allertare il rianimatore né è necessario come criterio per disporre il ricovero in UTI: i criteri clinici suddetti sono sufficienti a tal fine.

CRITERI DI DIMISSIONE AL DOMICILIO

- **SpO₂ ≥ 94% in un contesto di buone condizioni generali e capacità di alimentarsi.**
- **Non più apnee da > 24h (> 6 mesi di età) o da > 48 h (< 6 mesi di età).**
- **Possibilità di contattare il Pediatra Curante:** fondamentale soprattutto nei primi giorni post-dimissione.

È opportuno raccomandare ai genitori di ripresentarsi in PS in caso di peggioramento della dinamica respiratoria o delle condizioni generali; è altresì opportuno specificare che alcuni sintomi respiratori (soprattutto la **tosse** e i **sibili**) **possono persistere fino a 3 settimane**: il wheezing persistente non è pertanto controindicazione alla dimissione.

BRONCOSPASMO

Wheezing o Broncospasmo: distress respiratorio acuto dovuto al restringimento del lume bronchiale e caratterizzato da rumori continui musicali prevalentemente espiratori (**fischii/sibili/wheezes**), prodotti dal passaggio dell'aria attraverso vie aeree ristrette. È un evento molto comune: **circa il 30% dei bambini < 6 anni va incontro ad almeno 1 episodio di broncospasmo**. Attacchi ricorrenti di wheezing sono per la maggior parte associati a **IVAS**, l'**80%** delle quali sono di origine virale e di cui il principale responsabile è il **Rhinovirus** (2/3 dei casi) a tutte le età, seguito < 2 anni di età dal **Virus Respiratorio Sinciziale**.

Tuttavia, il wheezing ricorrente o persistente può talvolta sottendere una diagnosi importante, non legata alle comuni virosi del tratto respiratorio (*tabella 3*). In particolare, esistono alcune **Red Flags** indicate dal documento GINA che consentono al pediatra di PS di porre indicazione al **videat specialistico**:

- **Scarsa crescita.**
- **Insorgenza in epoca neonatale** (specie se associata a failure to thrive).
- **Vomito associato** ai sintomi respiratori.
- **Persistenza/mancata risposta del wheezing ai farmaci antiasmatici** (corticosteroidi orali, CSI, short-acting beta-agonist, SABA).
- **Non associazione ai classici trigger infettivi** (rinite assente o insorta dopo l'episodio).
- **Segni polmonari focali** (radiologici o clinici).
- **Segni di insufficienza respiratoria cronica:** ipossiemia non in corso di infezione, ippocratismo digitale.
- **Segni di cardiopatia congenita/scompenso cardiaco:** soffi cardiaci, tachicardia, epatomegalia, cianosi/sudorazione/affaticamento durante l'alimentazione.

Respiratorie superiori	Respiratorie inferiori	Cardiache	Gastrointestinali	Immuno-allergologiche
<ul style="list-style-type: none"> - Corpi estranei in trachea/bronchi - Laringo-/tracheomalacia - Anelli vascolari 	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchioliti / wheezing transitorio ricorrente - Asma - Polmonite - Tubercolosi - Fibrosi Cistica - Displasia broncopolmonare (BPD) - Edema polmonare non cardiogeno 	<ul style="list-style-type: none"> - Scompenso cardiaco congestizio 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirazione (reflusso gastroesofageo o disfunzioni deglutitorie) - Ernia diaframmatica congenita 	<ul style="list-style-type: none"> - Anafilassi - Immunodeficienze - Discinesia ciliare

Tabella 3: Principali diagnosi differenziali del wheezing prescolare ricorrente

TRATTAMENTO IN ACUTO DEL WHEEZING/BRONCOSPASMO IN PS

1) **Ossigenoterapia:** se SpO₂ < 95% in maschera facciale per mantenere una SpO₂ 94-98%.

2) **Salbutamolo** spray 100 mcg con distanziatore (MDI): una dose di 2-6 puff in base alla gravità del quadro clinico, ogni 20 minuti nella prima ora (totale 3 dosi = 1 ciclo). Rivalutazione:

- **Se miglioramento clinico:** ripetere max ogni 4-6 ore secondo necessità (l'effetto dura 3-4 ore);
- **Se persistenza / peggioramento clinico:**
 1. Effettuare altri 2-3 puff/h di salbutamolo
 2. Considerare se aggiungere **ipratropio bromuro (> 2 anni di età)** al salbutamolo:
 - Spray **4-8** puff ogni 20 minuti nella prima ora (formulazione non disponibile in Italia)
 - Nebulizzazione 125-250 mcg (**fino a 1 ml**) tra 2 e 4 anni oppure 250-500 mcg (**fino a 2 ml**) se > 4 anni
 - Se miglioramento clinico: ripete ogni 8-12 ore (se risponde all'associazione, si prosegue l'utilizzo dell'ipratropio anche per tutta la durata della terapia con salbutamolo, secondo necessità).

Esistono **formulazioni per nebulizzazione** contenenti salbutamolo 0,375% ed ipratropio 0,075% **in associazione**, indicativamente da 2 a 6 gocce a seconda dell'età del bambino e della gravità del quadro clinico.

- Lattanti 1-3 mesi: 1-3 gocce 2-3 volte al giorno
- Lattanti 3-12 mesi: 2-4 gocce 2-3 volte al giorno
- Bambini 1-3 anni: 3-5 gocce 2-3 volte al giorno
- Bambini 3-6 anni: 4-6 gocce 2-3 volte al giorno
- Bambini 6-12 anni: 5-7 gocce 2-3 volte al giorno
- 12 anni: 10 gocce 2-3 volte al giorno.

INDICAZIONI ALL'OSPEDALIZZAZIONE

È opportuno ricoverare o quanto meno tenere in osservazione il bambino che presenti **almeno 1** dei seguenti:

- Incapacità di parlare o idratarsi
- Cianosi centrale
- Frequenza respiratoria > 40 atti / min, specie se persistente dopo il ciclo di salbutamolo
- SpO₂ < 92% in aria ambiente
- Silenzio all'auscultazione del torace
- Necessità di più di 10 puff di salbutamolo nell'arco di 3-4 ore
- Condizioni socio-familiari sfavorevoli.

TERAPIA DI FONDO ALLA DIMISSIONE

Anche in età prescolare, non solo in presenza di skin prick test positivi e/o FdR per asma, ma anche in caso di wheezing ricorrente di origine virale (> **3 episodi / anno**) o con **sintomi residui intercritici**, è possibile intraprendere un periodo di **almeno 3 mesi** di terapia di fondo con **steroidi inalatori a bassa dose** mattina e sera, per la quale si predilige solitamente la formulazione **in spray** + distanziatore con maschera per motivi di praticità.

I principali steroidi inalatori a disposizione in spray nel nostro Paese sono:

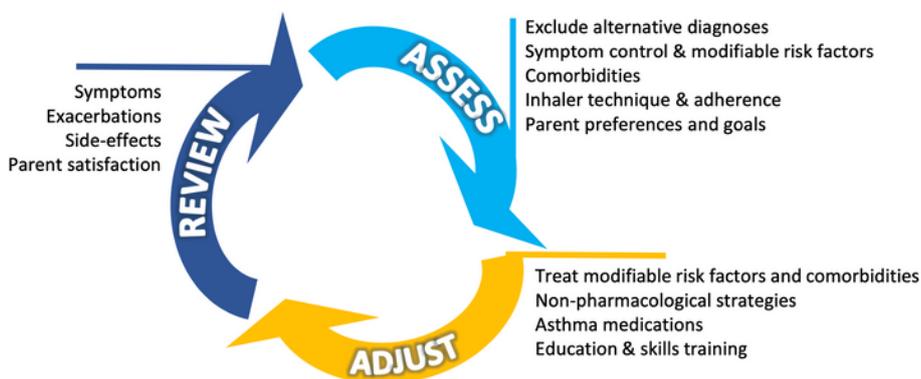
- **Beclometasone MDI 100 mcg/dose** (autorizzato senza nessun limite d'età)
- **Fluticasone MDI 50 mcg/dose** (a partire dal 1° anno di età)
- **Budesonide MDI 200 mcg/dose** (a partire dai 6 anni di età)

In alternativa (in caso di scarsa compliance alla terapia con distanziatore) o in associazione ai CSI (in caso di wheezing non controllato), è possibile utilizzare il **Montelukast** (antagonista leucotrienico) al dosaggio di **4 mg** da assumere alla sera lontano dai pasti; in questi casi, può essere comunque opportuna la valutazione da parte dello specialista pneumologo (vedi figura 2).

Children 5 years and younger

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual child's needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double «low dose» ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Other controller options		Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA) or intermittent short courses of ICS at onset of respiratory illness	Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral	Add LTRA or increase ICS frequency, or add intermittent ICS
RELIEVER	As needed short-acting β ₂ -agonist			
CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:	Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptoms pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. ≥ 3 per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral. Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or ≥ 3 exacerbations per year.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS	Asthma not well controlled on double ICS
			Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	

Figura 2: Gestione personalizzata dell'asma in bambini di età inferiore ai 5 anni: ICS: inhaled corticosteroids; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: short-acting beta2-agonist

BIBLIOGRAFIA

- Hall CB et al. *The burden of respiratory syncytial virus infection in young children*. NEJM 2009
- Thompson WW et al. *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. JAMA 2003
- Sigurs N et al. *Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life*. Thorax 2010
- Meissner H et al. *Viral bronchiolitis in children*. NEJM 2016
- Baraldi E. et al. *Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants*. Italian Journal of Pediatrics 2014
- Shawn et al. *Clinical practice GL: diagnosis, management and prevention of bronchiolitis*. Pediatrics 2014
- Zorc JJ et al. *Bronchiolitis: Recent evidence on diagnosis and management*. Pediatrics 2010
- Shaikh N et al. *Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children*. JAMA Ped 2018
- Liu R. et al. *Hyponatremia in children with bronchiolitis admitted to the pediatric ICU is associated with worse outcomes*. Journal of Pediatrics 2013
- Christakis DA Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006
- N. Ruiz et al. *Point-of-care lung ultrasound in children in a pediatric emergency department*. Archives de Pédiatrie 2019
- A. Di Mauro et al. *Acute bronchiolitis: Is there a Role for Lung Ultrasound?* Diagnostics 2019
- Duarte-Dorado DM et al. *Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants*. J Asthma 2013
- Hilliard TN *Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis*. Archives of disease in childhood 2012
- Moreel L et al. *High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review*. European J Pediatr 2019
- Everard ML et al. *SABRE: a multicenter randomized control trial of nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with acute bronchiolitis*. Thorax 2014
- Florin AT et al. *Viral Bronchiolitis*. Lancet 2017
- Stein RT et al. *Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach*. Thorax 1997
- Edwards MR et al. *The microbiology of asthma*. Nat Rev Microbiol 2012
- Avila PC. Lippincott's Prim Care Pract 1998
- *Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines 2021*, pagg 152, 159, 164, 166, 167
- Mahant S et al. *Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry in Hospitalized infants with Stabilized Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Pediatr 2021
- De Seta et al. *La Bronchiolite*. Quaderni ACP, 2018

Revisionata da Dott. **Enrico Lombardi**, Responsabile SOSA Broncopneumologia AOU Meyer - **novembre 2021**

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione