



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CH_IT/intro

Spondiloartrite Giovanile/Artrite Associata a Entesite (SPA-ERA)

Versione 2016

1. CHE COS'È LA SPONDILOARTRITE GIOVANILE/ARTRITE ASSOCIATA A ENTESITE (SpA-ERA)

1.1 Che cos'è?

Con il termine SpA-ERA si definisce un gruppo di malattie infiammatorie croniche delle articolazioni (artriti), così come dei tendini e legamenti di alcune ossa (entesiti) ad insorgenza in età giovanile, che colpisce principalmente gli arti inferiori e in alcuni casi le articolazioni pelviche e della colonna vertebrale (sacroileite: dolore localizzato ai glutei, e spondilite: dolore alla schiena). La SpA-ERA giovanile è molto più comune nei pazienti con esami del sangue positivi per l'HLA-B27. L'HLA-B27 è una proteina che si trova sulla superficie delle cellule del sistema immunitario. Tuttavia, solo una piccola parte di persone con HLA-B27 sviluppa l'artrite. Quindi, la presenza dell'HLA-B27 non è sufficiente a spiegare lo sviluppo della malattia. Ad oggi, il ruolo esatto dell'HLA-B27 nell'origine della malattia non è ancora noto. Tuttavia, è noto che in pochissimi casi l'insorgenza dell'artrite è preceduta da infezione gastrointestinale o urogenitale (in questi casi si può parlare di artrite reattiva). La SpA-ERA ad insorgenza in età giovanile è strettamente correlata alla spondiloartrite con insorgenza in età adulta e la maggior parte dei ricercatori ritiene che queste malattie abbiano la stessa origine e le stesse caratteristiche. La maggior parte dei bambini e degli adolescenti con spondiloartrite giovanile riceve la diagnosi di ERA e di artrite psoriasica. È importante ricordare che le definizioni di "spondiloartrite giovanile", "artrite associata a entesite" e in alcuni casi "artrite psoriasica" possono essere considerate uguali da un punto di

vista clinico e terapeutico.

1.2 Quali sono le malattie a cui si fa riferimento con il termine SpA-ERA giovanile?

Come accennato in precedenza, spondiloartrite giovanile è il termine usato per definire un gruppo di malattie le cui caratteristiche cliniche possono sovrapporsi tra loro, includendo spondiloartrite assiale e periferica, spondilite anchilosante, spondiloartrite indifferenziata, artrite psoriasica, artrite reattiva e artrite associata al morbo di Crohn e alla colite ulcerosa. L'artrite associata ad entesite e l'artrite psoriasica sono due condizioni diverse nella classificazione dell'AIG e sono legate alla SpA giovanile.

1.3 È diffusa?

La SpA-ERA giovanile è una delle forme più frequenti di artrite cronica nell'infanzia e si riscontra più frequentemente nei maschi che nelle femmine. In base alle zone del mondo, può rappresentare circa il 30% dei bambini con artrite cronica. Nella maggior parte dei casi, il primo sintomo compare intorno ai 6 anni. Poiché una grande percentuale di pazienti (fino all'85%) con SpA-ERA giovanile è portatrice di HLA-B27, la frequenza di SpA adulta e SpA-ERA giovanile nella popolazione generale e perfino in alcune famiglie dipende dalla frequenza di questo marcatore nella popolazione normale.

1.4 Quali sono le cause della malattia?

La causa della SpA-ERA giovanile è sconosciuta. Tuttavia, esiste una predisposizione genetica, che nella maggior parte dei pazienti dipende dalla presenza di HLA-B27 positivo e di altri geni coinvolti. Attualmente, si ritiene che la molecola HLA-B27 associata alla malattia non venga sintetizzata adeguatamente (cosa che non accade nel 99% della popolazione con HLA-B27 positivo) e che, quando interagisce con le cellule e i loro prodotti (per la maggior parte sostanze pro-infiammatorie), inneschi la malattia. Tuttavia, è molto importante sottolineare che l'HLA-B27 non è la causa della malattia, ma un fattore di suscettibilità.

1.5 È una malattia ereditaria?

L'HLA-B27 e altri geni sono fattori che predispongono alla SpA-ERA giovanile. Inoltre, sappiamo che fino al 20% dei pazienti con tali diagnosi ha parenti di primo e secondo grado affetti da tale malattia. Quindi, la SpA-ERA giovanile deve avere una certa predisposizione familiare. Tuttavia, non possiamo affermare che la SpA-ERA giovanile sia ereditaria. La malattia colpisce solo l'1% delle persone con HLA-B27. In altre parole, il 99% delle persone con HLA-B27 positivo non svilupperà mai la SpA-ERA. Inoltre, la predisposizione genetica è diversa tra i diversi gruppi etnici.

1.6 Si può prevenire?

La prevenzione non è possibile poiché la causa della malattia è ancora sconosciuta. Non è utile effettuare lo screening su altri fratelli o parenti per l'HLA-B27 se non presentano sintomi suggestivi di SpA-ERA giovanile.

1.7 È infettiva?

La SpA-ERA giovanile non è una malattia infettiva, neanche nei casi scatenati da un'infezione (pazienti reattivi). Inoltre, non tutte le persone colpite contemporaneamente dallo stesso batterio sviluppano la malattia.

1.8 Quali sono i principali sintomi?

La SpA-ERA giovanile ha caratteristiche cliniche comuni ad altre malattie.

Artrite

I sintomi più comuni includono dolore e gonfiore alle articolazioni, così come limitazione funzionale delle articolazioni.

Molti bambini presentano oligoartrite localizzata agli arti inferiori. Per oligoartrite si intende che la malattia interessa fino a 4 articolazioni. I pazienti che sviluppano la malattia cronica possono presentare poliartrite. La poliartrite indica che l'interessamento articolare colpisce 5 o più articolazioni. Le articolazioni colpite più frequentemente sono il

ginocchio, le caviglie, l'arco plantare e le anche; meno frequentemente l'artrite interessa le piccole articolazioni del piede. Alcuni bambini possono presentare artrite in alcune articolazioni degli arti superiori, in particolare le spalle.

Entesite

L'entesite, infiammazione dell'entesi (sito in cui un tendine o legamento si attaccano all'osso), è la seconda manifestazione più frequente nei bambini con SpA-ERA. Le entesi comunemente colpite sono quelle del tallone, dell'arco plantare e intorno alla rotula. I sintomi più comuni includono dolore localizzato nelle medesime sedi. L'infiammazione cronica dell'entesi può comportare speroni ossei (proliferazione ossea) causando dolore al tallone.

Sacroileite

La sacroileite si riferisce al processo infiammatorio a carico delle articolazioni sacroiliache, situate nella parte posteriore del bacino. È rara durante l'infanzia e si presenta più frequentemente tra i 5 e i 10 anni dopo l'inizio dell'artrite.

Il sintomo più comune è un dolore alternato ai glutei.

Dolore alla schiena; spondilite

L'interessamento della colonna vertebrale, molto raro all'inizio, si può riscontrare più tardi nel corso della malattia in alcuni bambini. I sintomi più comuni includono dolore alla schiena durante la notte, rigidità mattutina e mobilità ridotta. Il dolore alla schiena è spesso accompagnato dal dolore al collo e, in rari casi, anche al torace. In alcuni pazienti, la malattia può causare proliferazione ossea e la formazione di un ponte che unisce i corpi vertebrali molti anni dopo l'insorgenza della malattia, osservabile quindi in età più avanzata.

Interessamento degli occhi

L'uveite anteriore acuta è un'infiammazione dell'iride degli occhi. Sebbene sia una complicanza non comune, fino a un terzo dei pazienti può essere colpito una o più volte nel corso della malattia. L'uveite anteriore acuta si manifesta con dolore e rossore oculare e vista offuscata per diverse settimane. Di solito colpisce un solo occhio ma può avere uno schema ricorrente. È necessario il controllo immediato da un oftalmologo (un oculista) alla comparsa dei sintomi sopra

elencati. Questo tipo di uveite è diverso dal tipo che si riscontra nelle ragazze con oligoartrite e anticorpi antinucleo positivi.

Interessamento cutaneo

Un numero esiguo di bambini con SpA-ERA giovanile può avere la psoriasi o svilupparla in seguito. In questi pazienti, si parla di artrite psoriasiaca. La psoriasi è una malattia cronica della pelle con chiazze di pelle a squame principalmente localizzata sui gomiti e sulle ginocchia. La malattia della pelle può precedere l'artrite negli anni. In altri pazienti, l'artrite può essere presente già diversi anni prima che si presentino le prime chiazze di psoriasi.

Interessamento dell'intestino

Alcuni bambini con disturbi infiammatori intestinali, come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, possono sviluppare la spondiloartrite. In alcuni bambini, l'infiammazione intestinale è subclinica (decorre senza sintomi) e la gravità dei sintomi articolari è maggiore, richiedendo un trattamento specifico.

1.9 La malattia è uguale in tutti i bambini?

Lo spettro è ampio. Mentre alcuni bambini presentano una malattia leggera e a breve termine, altri hanno una malattia disabling e a lungo termine. Quindi, è possibile che in molti bambini sia interessata solo un'articolazione (es. un ginocchio) per diverse settimane e che non presentino mai lo stesso quadro o aspetti aggiuntivi per il resto della loro vita, mentre altri sviluppano sintomi persistenti che si estendono a diverse articolazioni, comprese quelle spinali e sacroiliache, ed entesi.

1.10 La malattia nei bambini è diversa da quella negli adulti?

I sintomi iniziali di SpA-ERA giovanile sono diversi da quelli della SpA nell'adulto, ma la maggior parte dei dati suggerisce che appartengono allo stesso spettro di malattie. La malattia delle articolazioni periferiche (arti) è più frequente all'inizio nei bambini, a differenza del più frequente interessamento assiale (articolazioni spinali e sacroiliache) negli adulti. La gravità della malattia è maggiore nei bambini rispetto agli adulti.

2. DIAGNOSI E TERAPIA

2.1 Come viene diagnosticata?

I medici diagnosticano la SpA-ERA giovanile se i sintomi compaiono prima dei 16 anni, l'artrite dura più di 6 settimane e le caratteristiche rientrano nel quadro clinico descritto in precedenza. La diagnosi di una SpA-ERA specifica (ovvero spondilite anchilosante, artrite reattiva, ecc.) si basa su aspetti radiografici e clinici specifici. Ovviamente, questi pazienti devono essere trattati e seguiti da un reumatologo pediatrico o un reumatologo adulto con esperienza nelle malattie reumatiche dei bambini.

2.2 Gli esami sono importanti?

Un esame HLA-B27 positivo è utile nella diagnosi della SpA-ERA giovanile, in particolare nei bambini mono-sintomatici. È molto importante sapere che meno dell'1% delle persone con questo marcatore sviluppa la spondiloartrite e che la diffusione di HLA-B27 nella popolazione generale potrebbe raggiungere il 12%, a seconda della zona del mondo. È importante anche notare che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti pratica attività sportive e che tali attività possono comportare infortuni simili ai sintomi iniziali della SpA-ERA giovanile. Quindi, non è la presenza stessa dell'HLA-B27 ad essere rilevante, ma la sua associazione con i segni e i sintomi caratteristici della SpA-ERA.

La valutazione degli indici di flogosi, come velocità di eritrosedimentazione (VES) o proteina C-reattiva (PCR) forniscono informazioni sull'infiammazione generale e quindi, indirettamente, sull'attività della malattia infiammatoria; sono utili per la gestione della malattia, sebbene questa debba essere basata più sulle manifestazioni cliniche che sugli esami di laboratorio. Gli esami di laboratorio vengono usati anche per monitorare possibili eventi avversi legati al trattamento (conta dei globuli rossi, funzionalità renale ed epatica).

Effettuare una radiografia può essere utile per seguire l'evoluzione e valutare i danni alle articolazioni causati dalla malattia. Tuttavia, il valore di questo esame è limitato nei bambini con SpA-ERA. Poiché i risultati dei raggi X possono essere normali nella maggior parte dei bambini, sono necessarie l'ultrasonografia e/o la risonanza magnetica

(RM) delle articolazioni e dell'entesi per evidenziare i primi segnali infiammatori della malattia. Con la RM, l'infiammazione delle articolazioni sacroiliache e/o della colonna vertebrale può essere individuata senza l'uso di irradiazione. L'ultrasonografia delle articolazioni, che si avvale del potente segnale Doppler, può dare un'idea migliore dell'occorrenza e della gravità dell'artrite periferica e dell'entesite.

2.3 Può essere trattata/curata?

Sfortunatamente, ad oggi non esiste un trattamento curativo per la SpA-ERA poiché non ne conosciamo la causa. Tuttavia, la terapia attuale può essere molto utile per controllare l'attività della malattia e presumibilmente per prevenire danni strutturali.

2.4 Quali sono i trattamenti?

Il trattamento si basa principalmente sull'uso di farmaci e procedure di fisioterapia/riabilitazione che preservino la funzionalità delle articolazioni e contribuiscano a evitare malformazioni. È importante che l'uso di farmaci sia regolato dall'approvazione degli enti normativi locali.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Questi farmaci sono medicine antipiretiche e antinfiammatorie sintomatiche. Sintomatico significa che servono per controllare i sintomi causati dall'infiammazione. Quelli più usati nei bambini sono il naprossene, il diclofenac e l'ibuprofene. Sono di solito ben tollerati e l'evento avverso più frequente, il disturbo gastrico, è raro nei bambini. Si sconsiglia la combinazione di FANS, sebbene possa essere necessario passare da un FANS a un altro in caso di inefficacia o eventi avversi.

Corticosteroidi

Questi farmaci hanno un ruolo nella gestione a breve termine dei pazienti con sintomi più gravi. I corticosteroidi topici (gocce oculari) sono usati nel trattamento dell'uveite anteriore acuta. In casi più gravi, potrebbero essere necessarie delle iniezioni peribulbari o la somministrazione di corticosteroidi sistemici. Nel prescrivere i corticosteroidi per l'artrite, è importante tenere a mente che non

esistono studi adeguati circa l'efficacia e la sicurezza nei bambini con SpA-ERA; in alcuni casi, il loro utilizzo è subordinato all'opinione di uno specialista.

Altri trattamenti

Sulfasalazina

Questo farmaco è indicato nei bambini in cui la malattia è localizzata a livello periferico e persiste nonostante una terapia adeguata con FANS e/o iniezioni di corticosteroidi intralesionali. La sulfasalazina si aggiunge alla terapia precedente con FANS e i suoi effetti possono essere evidenti solo dopo diverse settimane o mesi di trattamento. Ciò nonostante, esistono poche prove dell'efficacia della sulfasalazina su questi bambini. Allo stesso tempo, nonostante l'uso diffuso, non esistono prove evidenti che il metrotrexato, il leflunomide o i farmaci antimalarici sarebbero efficaci nella SpA-ERA giovanile.

Farmaci biologici

I farmaci anti-TNF si raccomandano nelle prime fasi della malattia per via della loro particolare efficacia nel trattamento dei sintomi infiammatori. Esistono studi sull'efficacia e la sicurezza di questi farmaci a sostegno del loro utilizzo nei pazienti con SpA-ERA giovanile grave. Questi studi sono stati presentati alle autorità sanitarie e sono in attesa di approvazione per iniziare il loro utilizzo nella SpA-ERA. In alcuni paesi europei, gli agenti anti-TNF sono già stati approvati per l'uso in età pediatrica.

Iniezioni alle articolazioni

Le iniezioni alle articolazioni (intra-articolari) vengono usate quando sono interessate una o più articolazioni e quando il perdurare della contrattura alle articolazioni può causare malformazioni. In generale, vengono iniettate preparazioni corticosteroidi a lunga azione. Per svolgere questa procedura nelle migliori condizioni possibili, si raccomanda di ricoverare e sedare i bambini.

Chirurgia ortopedica

La principale indicazione per la chirurgia è la sostituzione dell'articolazione con protesi in caso di danni gravi alle articolazioni, in particolare all'anca. Grazie a un miglior trattamento farmaceutico, si sta riducendo la necessità di ricorrere alla chirurgia ortopedica.

Fisioterapia

La fisioterapia è un componente essenziale del trattamento. Deve essere iniziata precocemente e deve essere svolta regolarmente per mantenere la gamma di movimento, la potenza e lo sviluppo muscolare e per prevenire, limitare o correggere le malformazioni articolari. Inoltre, se l'interessamento assiale è notevole, la colonna vertebrale deve essere mobilizzata e devono essere svolti degli esercizi di fisioterapia respiratoria.

2.5 Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

I farmaci usati nel trattamento della SpA-ERA giovanile sono di solito ben tollerati.

L'intolleranza gastrica, l'effetto collaterale più frequente dei FANS (che quindi devono essere assunti a stomaco pieno), è meno comune nei bambini che negli adulti. I FANS possono causare un aumento dei livelli di alcuni enzimi epatici nel sangue, ma è un evento che si manifesta raramente con farmaci diversi dall'aspirina.

La sulfasalazina è piuttosto ben tollerata; gli effetti collaterali più frequenti sono intolleranza gastro-intestinale, aumento del valore degli enzimi epatici, conta dei globuli bianchi bassa e reazioni cutanee. È necessario ripetere gli esami di laboratorio per monitorare la sua possibile tossicità.

L'utilizzo a lungo termine di dosi elevate di corticosteroidi è associata a eventi avversi da moderati a gravi, compreso il ritardo nell'accrescimento e l'osteoporosi. I corticosteroidi a dosi elevate causano un notevole aumento dell'appetito, che può a sua volta comportare obesità. È quindi importante educare i bambini a mangiare cibi che soddisfino il loro appetito senza aumentare l'assunzione di calorie.

Il trattamento con agenti biologici (agenti anti-TNF) può essere associato a un'alta frequenza di infezioni. È obbligatorio il controllo preventivo per tubercolosi (latente). A oggi, non esistono prove di una frequenza elevata di tumori maligni (salvo alcune forme di tumore alla pelle negli adulti).

2.6 Quanto deve durare il trattamento?

Il trattamento sintomatico deve durare finché i sintomi e l'attività della malattia persistono. La durata della malattia non è prevedibile. In alcuni pazienti, l'artrite risponde molto bene ai FANS. In tali pazienti, il trattamento può essere interrotto precocemente, entro alcuni mesi. In altri pazienti con un decorso della malattia più prolungato o aggressivo, è necessario assumere la sulfasalazina e altri tipi di farmaci per anni. Dopo una prolungata e completa remissione della malattia può essere considerata l'interruzione della terapia farmacologica.

2.7 Quali sono le terapie complementari/non convenzionali?

Esistono molte terapie complementari e alternative e ciò potrebbe confondere i pazienti e le loro famiglie. Pensate bene ai rischi e ai vantaggi derivanti da queste terapie poiché esistono pochi vantaggi comprovati e possono essere costose sia in termini di tempo e denaro, sia di rischio per il bambino. Se intendete considerare terapie complementari e alternative, parlate di tali opzioni con il vostro reumatologo pediatrico. Alcune terapie possono interagire con i farmaci convenzionali. La maggior parte dei medici non sarà contraria, a condizione che seguiate i loro consigli. È molto importante non interrompere l'assunzione dei farmaci prescritti. Quando i farmaci sono necessari a mantenere la malattia sotto controllo, può essere molto pericoloso interromperne l'assunzione se la malattia è ancora attiva. Parlate dei vostri dubbi con il medico curante del bambino.

2.8 Quanto dura la malattia? Qual è l'evoluzione a lungo termine (prognosi) della malattia?

Il decorso della malattia può essere diverso da un paziente all'altro. In alcuni pazienti, l'artrite scompare rapidamente con il trattamento. In altri, è caratterizzata da remissioni e ricomparsa periodiche. Infine, in altri pazienti, l'artrite può avere un andamento continuo. Nella grande maggioranza dei pazienti, i sintomi sono limitati alle articolazioni periferiche e alle entesi. Man mano che la malattia progredisce, alcuni bambini e adolescenti possono sviluppare l'interessamento delle articolazioni spinali e sacroiliache. I pazienti con artrite periferica persistente e sintomi assiali presentano un rischio maggiore di sviluppare danni alle articolazioni in età adulta. Ciò nonostante, all'inizio

della malattia è impossibile prevederne l'esito a lungo termine. Invece, il trattamento adeguato può influenzare il decorso e la prognosi della malattia.

3. VITA QUOTIDIANA

3.1 In che modo la malattia influisce sulla vita quotidiana del bambino e della sua famiglia?

Durante i periodi di artrite attiva, quasi ogni bambino avrà delle limitazioni nella sua vita quotidiana. Poiché sono spesso colpiti gli arti inferiori, camminare e fare sport sono le attività più spesso influenzate dalla malattia. Un atteggiamento positivo dei genitori che sostengono e incoraggiano il bambino a essere indipendente e fisicamente attivo è estremamente prezioso per superare le difficoltà legate alla malattia, relazionarsi positivamente ai coetanei e sviluppare una personalità indipendente e ben equilibrata. Se la famiglia non riesce a sopportare il peso o ha difficoltà nell'affrontare la malattia, è necessario un supporto psicologico. I genitori devono aiutare il loro bambino negli esercizi di fisioterapia e spronarli a prendere i farmaci prescritti.

3.2 Si può andare a scuola?

Alcuni fattori possono causare problemi per la frequenza della scuola: difficoltà nel camminare, minore resistenza alla fatica, dolore o rigidità. È quindi importante spiegare le necessità del bambino agli insegnanti: un banco adeguato e movimenti regolari durante le ore scolastiche per evitare la rigidità articolare. Quando possibile, i pazienti devono partecipare a lezioni di ginnastica; in questo caso, devono essere prese in considerazione le stesse considerazioni discusse di seguito per quanto riguarda gli sport. Quando la malattia è ben controllata, il bambino non dovrebbe avere alcun problema nel partecipare alle stesse attività dei suoi coetanei sani.

La scuola per il bambino è come il lavoro per gli adulti: un luogo dove impara ad essere una persona indipendente e produttiva. I genitori e gli insegnanti devono fare tutto il possibile per consentire ai bambini di partecipare regolarmente alle attività scolastiche, non solo affinché il bambino abbia risultati scolastici positivi ma anche in modo che venga apprezzato sia dai suoi coetanei, sia dagli adulti.

3.3 Si può fare sport?

Fare sport è un aspetto essenziale della vita quotidiana di un normale bambino. Si consigliano gli sport in cui lo stress meccanico alle articolazioni è assente o minimo, come il nuoto o la bicicletta.

3.4 Che dieta bisogna seguire?

Non esistono prove che la dieta influisca sulla malattia. In generale, il bambino deve osservare una normale dieta equilibrata per la sua età. I pazienti che assumono corticosteroidi devono evitare di mangiare troppo perché questi farmaci possono aumentare l'appetito.

3.5 Il clima può influenzare il decorso della malattia?

Non esistono prove che il clima influisca sulle manifestazioni della malattia.

3.6 Il bambino può essere vaccinato?

Poiché la maggior parte dei pazienti è trattata con FANS o sulfasalazina, è possibile seguire un normale programma di vaccinazione. Un paziente trattato con dosi elevate di corticosteroidi o agenti biologici deve evitare le vaccinazioni con virus vivi attenuati (come anti-rosolia, anti-morbillo, anti-parotite, anti-poliomielite Sabin). Altrimenti, devono essere rinviati per via del potenziale rischio di diffusione di infezioni come conseguenza della riduzione delle difese immunitarie. I vaccini che non contengono virus vivi ma solo proteine infettive (anti-tetano, anti-difterite, anti-poliomielite Salk, anti-epatite B, anti-pertosse, pneumococco, haemophilus, meningococco) possono essere somministrati. In teoria, l'immunosoppressione può ridurre o eliminare l'effetto di una vaccinazione.

3.7 In che modo la malattia influisce su vita sessuale, gravidanza e contraccezione?

Non esistono restrizioni all'attività sessuale o alle gravidanze dovute alla malattia. Ciò nonostante, i pazienti che assumono farmaci devono

essere sempre molto attenti ai possibili effetti tossici di tali farmaci su un feto. Non c'è motivo per evitare di avere bambini, nonostante gli aspetti genetici della malattia. La malattia non è letale e perfino se il fattore predisponente genetico potrebbe essere ereditato, c'è una buona possibilità che i fratelli non sviluppino alcuna forma di SpA-ERA giovanile.

3.8 Il bambino avrà una vita normale da adulto?

Questo è uno dei principali obiettivi della terapia e può essere raggiunto nella maggior parte dei casi. La terapia di questi tipi di malattie nell'infanzia è particolarmente migliorata negli ultimi anni. L'uso combinato di trattamento farmaceutico e riabilitazione è ora in grado di prevenire i danni alle articolazioni nella grande maggioranza dei pazienti.