

Diagnosi differenziale tra sincopi e crisi epilettiche

Giovanni Falcicchio

Policlinico di Bari, Ospedale Giovanni XXIII Bari

Introduzione

La perdita di coscienza transitoria (PdC) può essere definita come un'interruzione di breve durata dello stato di coscienza, spontanea e non legata ad un trauma cranico, con completa ripresa al termine.¹ Circa il 50% della popolazione generale presenterà nel corso della vita un episodio di perdita di coscienza.² Infatti, la PdC rappresenta una delle più frequenti emergenze neurologiche,³ responsabile del 3% degli accessi in Pronto Soccorso e dell'1% dei ricoveri in ambito ospedaliero.² In oltre il 90% dei casi, la PdC è riconducibile ad una delle seguenti tre condizioni patologiche: sincope, crisi epilettica, crisi psicogena non-epilettica (*psychogenic non-epileptic seizure*, ovvero *PNES*).⁴ La diagnosi differenziale tra queste 3 entità nosologiche acquisisce un ruolo fondamentale nell'*outcome* del paziente, in quanto determina la modalità di trattamento da attuare nell'immediato e incide, in caso di errore, sul rischio di mortalità/morbilità del paziente, che differisce a seconda di quale sia stata la causa della PdC.⁵ Quanto sia complesso il percorso diagnostico differenziale è sottolineato dall'elevata percentuale di "misdiagnosi", che ammonta al 20-30% circa nei pazienti adulti.⁵ Come sottolineato da Leach et al., la percentuale di misdiagnosi di epilessia si riduce in relazione al grado di preparazione del clinico (5.6% di diagnosi di epilessia errate effettuate da neurologi *versus* 19.3% di errore diagnostico da parte di medici non specialisti).⁶ Al di là del grado di preparazione del clinico, altri fattori che possono condurre ad una diagnosi errata sono elencati nella **Tabella 1**.^{2,5}

Tabella 1. Possibili cause di misdiagnosi in caso di PdC.

Assenza di caratteristiche semeiologiche univoche o patologiche dell'evento
Negatività degli esami laboratoristico-strumentali effettuati al termine dell'episodio
Alterazioni aspecifiche delle indagini effettuate
Scarsa affidabilità delle informazioni riportate dal paziente o dal testimone dell'evento
Assenza di sintomi e normalità dei parametri vitali del paziente al momento della visita

Per poter effettuare una diagnosi corretta è necessario un inquadramento nosologico e semeiologico delle possibili cause di PdC e, nello specifico, l'attenzione in questo articolo sarà focalizzata sulla diagnosi differenziale tra sincope e crisi epilettica.

Sincope

In accordo con la *European Society of Cardiology (ESC)*, la sincope è una PdC dovuta ad una transitoria ipoperfusione cerebrale globale caratterizzata da esordio improvviso, breve durata e spontanea e completa ripresa.⁷ Al termine di una sincope, il paziente sperimenta una subitanea ripresa della coscienza, presentandosi sin da subito orientato e congruo. In alcuni casi, è riconoscibile una fase prodromica, definita appunto "pre-sincopale", che può essere seguita o meno dalla PdC ed è caratterizzata da sintomi, quali sensazione di "testa vuota", nausea, sudorazione, astenia e disturbi visivi.⁷

Secondo uno studio epidemiologico condotto in Utah, la prevalenza annuale delle sincopi si aggira intorno a 9.5 su 1.000 abitanti, sebbene la maggior parte delle persone che presentano un episodio sincopale non sembra rivolgersi all'attenzione di uno specialista.⁸ Sono identificabili due picchi di maggiore prevalenza delle sincopi nella popolazione, di cui il primo si colloca tra i 10 ed i 30 anni d'età ed il secondo oltre i 65 anni d'età.⁹ Nello studio Framingham l'incidenza delle sincopi subiva un netto incremento da 5.7 eventi su 1.000 persone all'anno in uomini con età compresa tra 60 e 69 anni a 11.1 eventi su 1.000 persone all'anno in uomini con età compresa tra 70 e 79 anni.¹⁰ Questo dato era da correlare a cause differenti, che potevano essere o la ricomparsa di sincopi vaso-vagali già sperimentate in giovane età o la sincope poteva essere la prima manifestazione di una patologia cardiologica sottostante.¹¹ Anche se la sincope è la conseguenza di una ipoperfusione cerebrale globale transitoria, diversi sono i meccanismi fisiopatologici che possono condurre a tale condizione (**Figura 1**) e che hanno portato alla classificazione delle sincopi (**Tabella 2**).

Tabella 2. Classificazione delle sincopi.⁷

<p>SINCOPE RIFLESSA Vaso-vagale (es. da paura, dolore, emofobia) Situazionale (es. post-prandiale, da tosse, post-defecazione, post-esercizio) Seno-carotidea (da manipolazione del seno carotideo) Forme atipiche (senza cause apparenti o semeiologicamente atipica)</p>
<p>SINCOPE ORTOSTATICA Disfunzione autonoma primaria (es. insufficienza neurovegetativa essenziale, atrofia multisistemica, morbo di Parkinson) Disfunzione autonoma secondaria (es. neuropatia diabetica, neuropatia amiloidea) Iatrogena (es. alcool, diuretici, antidepressivi, vasodilatatori) Ipovolemia (es. emorragia, diarrea, vomito)</p>
<p>SINCOPE CARDIOGENA Aritmie Primarie 1. Bradicardia (es. disfunzione sinusale, malfunzionamento dispositivi impiantabili) 2. Tachicardia (es. parossistica sopraventricolare/ventricolare) latrogene Cardiopatie strutturali (es. cardiopatia valvolare, infarto acuto del miocardio, cardiomiopia ipertrofica, malattia del pericardio, anomalie congenite coronariche) Altro (es. embolia polmonare, ipertensione polmonare, dissezione aortica acuta)</p>

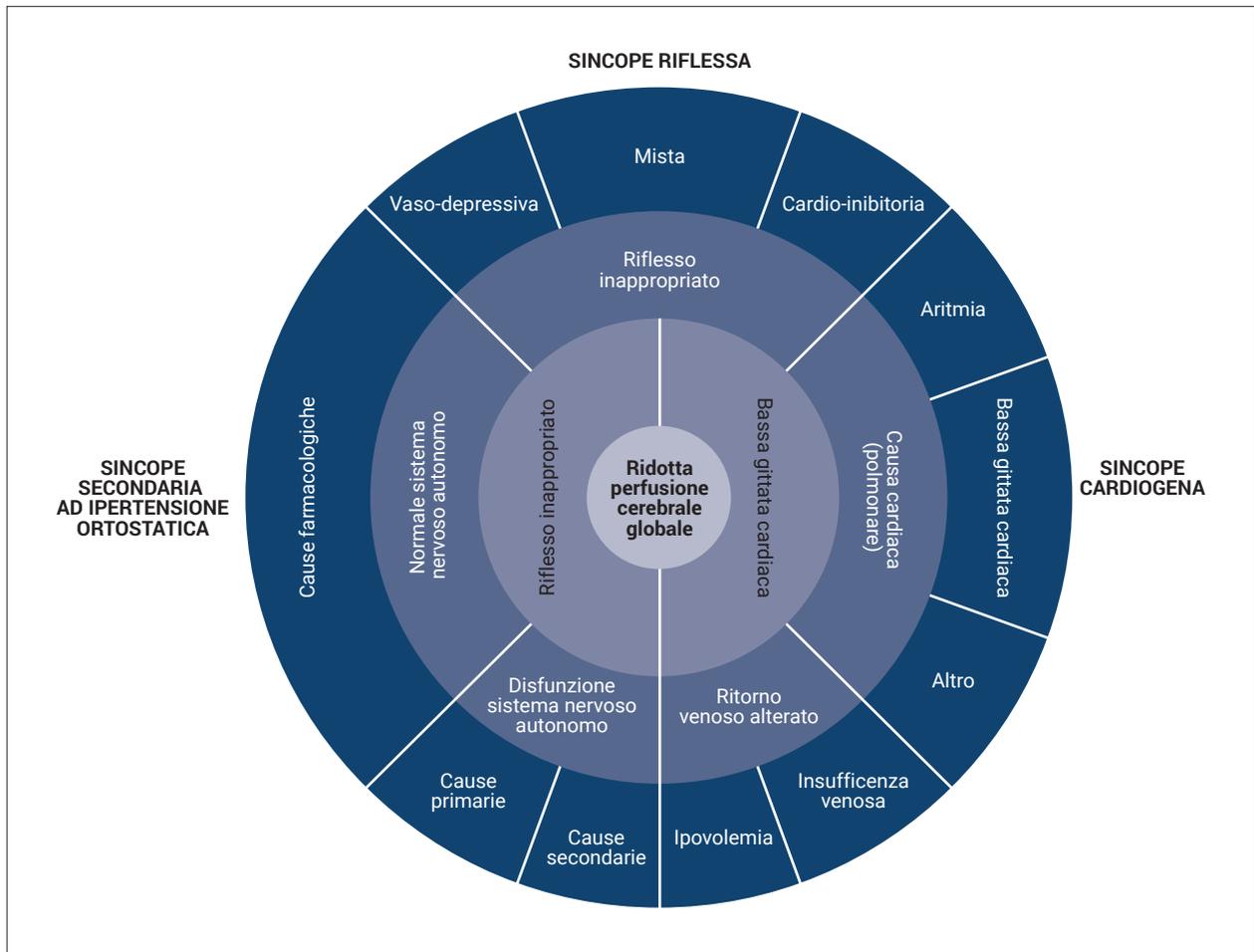


Figura 1. Basi fisiopatologiche della classificazione delle sincopi (tradotto e adattato da Guidelines for the diagnosis and management of syncope; Eur Heart J. 2009;30(21):2631–2671).

La prevalenza delle cause delle sincopi differisce a seconda dell'età e del *setting* in cui avviene la valutazione del paziente. In linea generale, le sincopi riflesse sono le più frequenti tra tutte, in tutte le età e *setting*. A seguire è la sincope cardiogena, prevalente in soggetti anziani e nell'ambito dell'urgenza. Anche l'ipotensione ortostatica sembra essere prevalente nei soggetti molto anziani. Nella **Tabella 3**, è riportata la frequenza delle cause di sincope in accordo con l'età del paziente.¹²

Per quanto riguarda la prognosi delle sincopi, due aspetti sono da considerare, ovvero:

- A. Il rischio di morte, che è certamente maggiore nei casi di sincope di origine cardiaca, soprattutto in presenza di cardiopatie strutturali o disturbi di conduzione cardiaci primari.⁷ Anche la sincope da ipotensione ortostatica si associa ad un rischio di morte due volte superiore rispetto alla popolazione generale, correlato soprattutto al grado di severità delle comorbidità associate.¹³
- B. Il rischio di ricorrenza delle sincopi e del danno fisico associato. Il numero di sincopi nel corso della vita è il fattore predittivo più forte di ricorrenza. Per esempio, pazienti con meno di 40 anni d'età, che abbiano sperimentato un episodio di sospetta natura sincopale nel corso della vita, hanno un rischio di ricorrenza

del 10% a 1 anno e a 2 anni di distanza. Tale percentuale aumenta al 19% (ad 1 anno) e 29% (a 2 anni), se gli episodi sincopali sperimentati sono 2, mentre arriva al 40% (a 1 anno) e 54% (a 2 anni), se le sincopi sono ≥ 3 .¹⁴ Le morbidità maggiori, ovvero fratture ed incidenti automobilistici, sono stati riportate nel 6% dei pazienti, mentre morbidità di minore entità, come ferite o bruciature, sono state evidenziate nel 29% dei casi.⁷ La percentuale delle morbidità associate a sincopi è molto più elevata nei soggetti anziani, per i quali segue spesso l'ospedalizzazione.¹⁵

Crisi epilettica

La definizione di crisi epilettica è ormai consolidata ed è la seguente: "un'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuta ad un'attività neuronale cerebrale anomala, eccessiva o sincrona".¹⁶ Il tipo di crisi viene definito in base alle modalità di esordio dell'anomala attività elettrica cerebrale-generalizzata, se la scarica interessa fin dall'inizio entrambi gli emisferi, o focale, se la scarica interessa inizialmente il *network* neuronale di un singolo emisfero, potendosi, successivamente, più o meno estendersi. Da un punto di vista semeiologico, le due principali caratteristiche descrittive sono la compromissione o meno della consapevolezza/coscienza e la presenza/assenza di manifestazioni motorie (**Figura 2**).¹⁶

Tabella 3. Frequenza delle cause di sincope secondo l'età del paziente (tradotto e adattato da 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope - Supplementary Data; European Heart Journal (2018) 00, 1–12).

Età	Sincope riflessa (%)	Ipotensione ortostatica (%)	Sincope cardiogena (%)	PdC non sincopale (%)	Senza causa apparente
<40 anni	51	2.5	1.1	18	27
40-60 anni	37	6	3	19	34
<65 anni	68.5	0.5	12	-	19
>60/65 anni	da 25 a 62	da 3 a 8.5	da 11 a 34	12.5	da 11 a 41
>75 anni	36	30	16	-	9

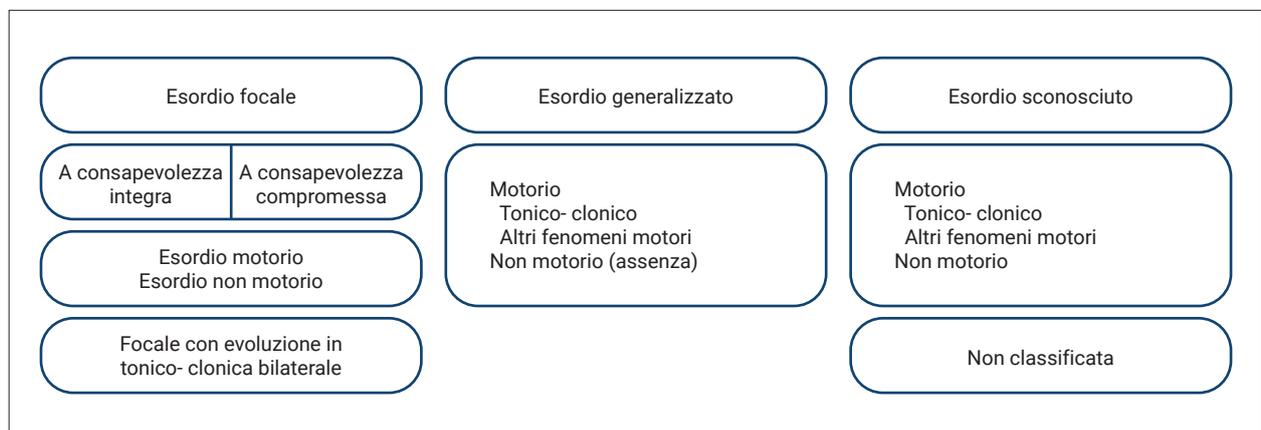


Figura 2. Classificazione dei tipi di crisi (tratto da Classificazione operativa dei tipi di crisi della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione per la Classificazione e la Terminologia dell'ILAE; Epilepsia, 58(4):522–530, 2017).

Si parla di epilessia in presenza di almeno due crisi epilettiche non provocate a distanza di 24 ore tra loro, oppure in presenza di una singola crisi non provocata in concomitanza a un rischio (definito sulla base delle caratteristiche elettroencefalografiche e/o di *neuroimaging*) >60% di presentare un secondo episodio critico nei 10 anni successivi, oppure in presenza di una sindrome epilettica già identificabile.¹⁷ L'epilessia è una patologia neurologica molto frequente che interessa lo 0.6-1% della popolazione mondiale¹⁸ ed ha un'incidenza di circa 50 su 100.000 persone all'anno con una distribuzione bimodale: un picco nei pazienti con <1 anno di vita ed un altro nei soggetti con >50 anni.¹⁹ Le cause dell'epilessia sono diverse a seconda dell'età considerata, con le malformazioni dello sviluppo cerebrale prevalenti nella giovane età ed i disturbi cerebrovascolari negli anziani.¹⁹ In seguito all'assunzione di farmaci anticrisi, circa 2/3 dei pazienti sarà libero da crisi, mentre il restante 30% circa rimarrà farmacoresistente.¹⁹ Considerato l'impatto sociale ed il carico lavorativo e farmacologico che la diagnosi di epilessia porta con sé, è intuitivo capire l'importanza di un corretto inquadramento di un episodio di PdC come crisi epilettica o meno. Si stima che circa il 10% delle persone presenterà una crisi epilettica nel corso della propria esistenza.²⁰ Ed interpretare la prima crisi epilettica come sintomatica acuta (ovvero "vicina" temporalmente ad un evento acuto cerebrale) o non provocata risulta fondamentale, perché nel primo caso sarà sufficiente il trattamento della causa sottostante, mentre nel secondo potrebbe essere utile avviare una terapia anticrisi cronica.²¹ Senza dimenticare che cambia anche il rischio di ricorrenza di una seconda crisi epilettica non provocata che sarà, nei 10 anni successivi, intorno al 19%, in caso di prima crisi sintomatica acuta (non tenendo conto delle diverse eziologie sottostanti), e del 65%, in caso di crisi non provocata.²² Sebbene il rischio di avere una seconda crisi

non provocata sia nettamente inferiore, in seguito ad una prima crisi sintomatica acuta, persone che sperimentino una prima crisi sintomatica acuta hanno un maggior tasso di mortalità nei 30 giorni immediatamente successivi all'episodio critico stesso.²²

Diagnosi differenziale

La raccolta anamnestica (per mezzo di un testimone e attraverso il racconto del paziente) è un potente mezzo diagnostico – e può, talora, rivelarsi l'unico – per porre diagnosi di certezza di sincope o crisi epilettica.²³ Tanto più è scrupolosa l'anamnesi e tanto più è esperto il clinico, maggiore sarà l'accuratezza diagnostica. Spesso il racconto del testimone, anziché essere d'aiuto, può risultare fuorviante, soprattutto se, come frequentemente accade, non è un "addetto ai lavori", che giustamente sarà stato colto da paura e ansia assistendo all'evento, di cui, quindi, potrebbe non essere in grado di descrivere dettagli importanti.²⁴ In casi del genere, un suggerimento molto rudimentale, ma pratico, potrebbe essere quello di chiedere al testimone di "mimare" ciò che ha visto. La raccolta anamnestica dovrebbe focalizzarsi su eventuali fattori precipitanti, sintomi e/o segni premonitori, la semeiologia dell'episodio di PdC ed i sintomi e/o segni presentati al termine dell'episodio stesso.²⁵ Bisognerebbe, inoltre, indagare su eventuali pregressi episodi e raccogliere l'anamnesi familiare (familiarità per epilessia, morte improvvisa, aritmie cardiache) e personale del paziente, con particolare attenzione alla terapia domiciliare assunta, l'uso di sostanze voluttuarie ed il contesto socioculturale di appartenenza.²⁵ Nella **Tabella 4**, sono riassunte alcune caratteristiche cliniche, che possono aiutare nella diagnosi differenziale.^{25,26}

La presenza di movimenti involontari durante un episodio di PdC potrebbe rendere difficile la diagnosi differenziale tra crisi tonico-clonica generalizzata e sincope complicata,

Tabella 4. Tratti clinici distintivi tra sincope e crisi epilettica.

	SINCOPE	CRISI EPILETTICA
Trigger	comuni (bagno caldo, aicmofobia, sforzo)	rari (esposizione a <i>flash</i> luminosi)
Prodromi	quasi sempre (pre-sincope)	possibili (crisi focali)
Esordio	graduale	improvviso
Durata	secondi	secondi/minuti
Manifestazioni motorie	possibili (brevi)	comuni (prolungate)
Incontinenza	non comune	comune
Morso linguale	molto raro	comune
Aspetto cutaneo	intenso pallore, cute fredda	cianosi
Confusione post-critica	assente (risveglio al suolo)	comune (risveglio in ambulanza)
Ripresa al termine	rapido orientamento astenia (sec/min)	completa al cessare della confusione - possibili dolori muscolari

ovvero accompagnata da violente contrazioni muscolari. Quello che aiuta è la durata ed il numero delle contrazioni (entrambi inferiori in caso di sincope) e la ritmicità ed il sincronismo dei movimenti involontari (entrambi assenti nelle sincope).⁹ In uno studio del 2018, Shmuley et al hanno analizzato le caratteristiche semeiologiche dei fenomeni motori presentati da 65 pazienti con diagnosi di sincope e sottoposti al *tilt-up test* e di 50 soggetti con crisi convulsive generalizzate, registrate con il monitoraggio video-EEG. Quanto emerso è la cosiddetta "regola del 10/20", ovvero un evento con meno di 10 fenomeni motori sembrerebbe indicare una sincope, piuttosto che una crisi tonico-clonica generalizzata, che ne presenterebbe più di 20. Inoltre, la perdita di tono muscolare sembrerebbe deporre più per un episodio sincopale che epilettico.²⁷ La assenza/presenza di confusione post-critica è il principale *marker* diagnostico differenziale.

La valutazione dei parametri vitali, quali la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, può essere d'aiuto, soprattutto in caso di sincope da ipotensione ortostatica, così come l'auscultazione toracica può aiutare nell'identificazione di eventuali aritmie cardiache.²⁵ L'esecuzione di un ECG e di un ecocardiogramma transtoracico può aiutare nell'identificazione di eventuali anomalie elettriche e strutturali a carico del sistema cardiaco.²⁵

Le indagini neurologiche (EEG e RM encefalo) dovrebbero essere richieste solo se, a seguito dell'indagine anamnestica, si è posta una consistente ipotesi diagnostica di crisi epilettica.

Diversamente, tali esami potrebbero essere solo confondenti.

Tra gli esami strumentali, l'EEG, infatti, riveste un basso ruolo diagnostico nei pazienti con sincope, considerando che lo 0.5-2% dei giovani adulti sani presenta anomalie elettroencefalografiche inter-ictali.²⁵ Uno studio del 2014 ha dimostrato come l'EEG di 69 pazienti con risposta positiva al *tilt-up test* presentava dei *pattern* caratteristici durante l'ipoperfusione cerebrale che accompagna la sincope. Il tracciato può presentare un appiattimento durante la sincope provocata con il *tilt-up test* (*pattern* "slow-flat-slow") ed associarsi ad una più severa ipoperfusione cerebrale, rispetto a quella che si accompagna ad un tracciato EEG più lento, ma senza appiattimento (*pattern* "slow").²⁸ Tali anomalie potrebbero essere interpretate da un clinico

meno esperto in questo ambito come suggestive di crisi epilettica e spingere, pertanto, ad un errore diagnostico.

Dopo aver posto diagnosi di crisi epilettica, è mandatorio sottoporre il paziente a TC del cranio o RM dell'encefalo per verificare la presenza di un'eventuale eziologia strutturale della crisi epilettica.²⁵

Se consideriamo i *biomarker* laboratoristici nel contesto dell'urgenza, diversi studi sono stati condotti alla ricerca di marcatori ematici specifici per sincope o crisi epilettica. Il livello sierico dei lattati, a poche ore da un episodio di PdC, è tra i più studiati.^{29,30} In un recente studio, mettendo a confronto i livelli sierici dei lattati ottenuti a 2 h di distanza dall'evento di PdC di 195 pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate *versus* 106 pazienti con altri tipi di episodi (di cui 52 sincope [6 complicate]), questi risultavano significativamente più elevati nel primo gruppo.³¹ Dei 6 pazienti con sincope complicate, 2 presentavano elevati livelli di lattati sierici, ma gli autori concludevano che il numero dei pazienti era troppo limitato per poter trarre conclusioni definitive. Anche la creatin-chinasi rappresenta un *marker* di crisi tonico-clonica generalizzata ma, a differenza dei lattati, il suo incremento può verificarsi da alcune ore sino a giorni dopo l'evento, perdendo, dunque, la validità di marcatore precoce di crisi epilettica.³¹ Un nuovo *biomarker* che si sta analizzando negli ultimi tempi è la fosfatemia, che risulterebbe ridotta nelle crisi convulsive generalizzate, rispetto agli altri episodi di PdC;³² si tratta, tuttavia, di studi preliminari, che necessitano di ulteriore approfondimento.

Conclusioni

Gli episodi di PdC rappresentano delle sfide diagnostiche per il clinico, soprattutto quando questo non è diretto testimone dell'evento, e deve servirsi essenzialmente del "racconto" del testimone/paziente per raggiungere una conclusione diagnostica. Categorizzare l'evento è fondamentale per mettere in atto le più opportune scelte diagnostico-terapeutiche, cercando di evitare la recidiva dell'episodio. Tuttavia, a fronte di un primo episodio, rispetto al quale non si riescono a raccogliere i sufficienti dati per porre una diagnosi di certezza, sarebbe opportuno, dopo aver escluso condizioni mediche acute, non intraprendere un trattamento farmacologico anticrisi, condividendo con il paziente e ai suoi familiari tutti i pro e contro delle diverse strategie operative.

Bibliografia

1. O'Callaghan P. Transient loss of consciousness. *Medicine* (Baltimore) 2012;40(8):427-430.
2. Petkar S et al. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J.* 2006;82(972):630-641.
3. Dickson JM et al. Cross-sectional study of the prehospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC1). *BMJ Open* 2016;6(2):e010573.

4. Reuber M et al. Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology* 2016;87(6):625–633.
5. Wardrope A et al. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients presenting with transient loss of consciousness: A systematic review. *Seizure* 2018;61:139–148.
6. Leach JP et al. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005;14(7):514–520.
7. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631–2671.
8. Malasana G et al. The prevalence and cost of the faint and fall problem in the state of Utah. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(3):278–283.
9. Brignole M et al; ESC Scientific Document Group. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):e43–e80.
10. Soteriades ES et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878–885.
11. Blanc JJ. Syncope: Definition, Epidemiology, and Classification. *Cardiol Clin*. 2015;33(3):341–345.
12. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope - Supplementary Data; *European Heart Journal* (2018) 00, 1–12.
13. Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J*. 2007;83(983):568–574.
14. Brignole M et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11(5):671–687.
15. Ungar A et al. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1531–1536.
16. Fisher RS et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–542.
17. Fisher RS et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–530.
18. Fiest KM et al. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296–303.
19. Thijs RD et al. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393(10172):689–701.
20. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:8–12.
21. Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):38–50.
22. Hesdorffer DC et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50(5):1102–1108.
23. Sutton R et al. Clinical history in management of suspected syncope: A powerful diagnostic tool. *Cardiol J*. 2014;21(6):651–657.
24. Chowdhury FA et al. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1034–1042.
25. Hadjikhoutis S et al. The investigation of syncope. *Seizure* 2004;13(8):537–548.
26. https://www.lice.it/LICE_ita/documenti_LICE-SIMG/pdf/1_clinica.pdf
27. Shmueli S et al. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* 2018;90(15):e1339–e1346.
28. Solbiati M, Sheldon R. Syncope: how the EEG helps in understanding clinical findings. *Brain* 2014;137(Pt 2):309–311.
29. Nass RD et al. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure* 2017;47:51–65.
30. Hazouard E et al. Perte de connaissance: intérêt du dosage des lactates veineux pour le diagnostic de crise convulsive [Losing consciousness: role of the venous lactate levels in the diagnosis of convulsive crises]. *Presse Med*. 1998;27(13):604–607.
31. Matz O et al. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure* 2016;40:71–75.
32. Barbella G et al. Hypophosphatemia compared to classical biomarkers of tonic clonic seizures. *Epilepsy Res*. 2020;163:106326.

© 2022 Clinical Practice
Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno IV | n. 06 | 2022

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Direttore Scientifico

Augusto Martellini

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Redazione

Antonella Laudano
Gioia Lenzi

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)
ISSN 2785-3047 (Printed)