

RiViSTA ITALIANA di MEDiCINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF Rossella Gaudino

SENIOR EDITOR Vincenzo De Sanctis

AUTORI

Emma Acampora
Carlo Alfaro
Franco Antoniazzi
Benedetta Breglia
Giuliana Ferrante
Rossella Gaudino

Pietro Gosetti
Lara Nicolussi
Alessandro Perini
Giorgio Piacentini
Michele Piazza
Emanuela Rielli

Virginia Santarpia
Antonella Soglia
Laura Tenero
Giada Vitale
Thomas Zoller

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

SCRIPTA
MANENT
EDIZIONI
Ubi Consistam

Questo Trattato nasce dall'esigenza di offrire evidenze scientifiche della letteratura in diversi àmbiti clinici, riguardo alla Nutraceutica in Pediatria, in un contesto attuale dove è molto forte da parte della società la propensione a ricorrere a "prodotti naturali".

I temi trattati sono a sostegno di scelte mirate da parte del Pediatra, che possono essere di supporto dal punto di vista preventivo e terapeutico, per la salute di bambini e adolescenti.

25 Capitoli

64 Autori

480 Pagine

a cura di

Gianvincenzo Zuccotti

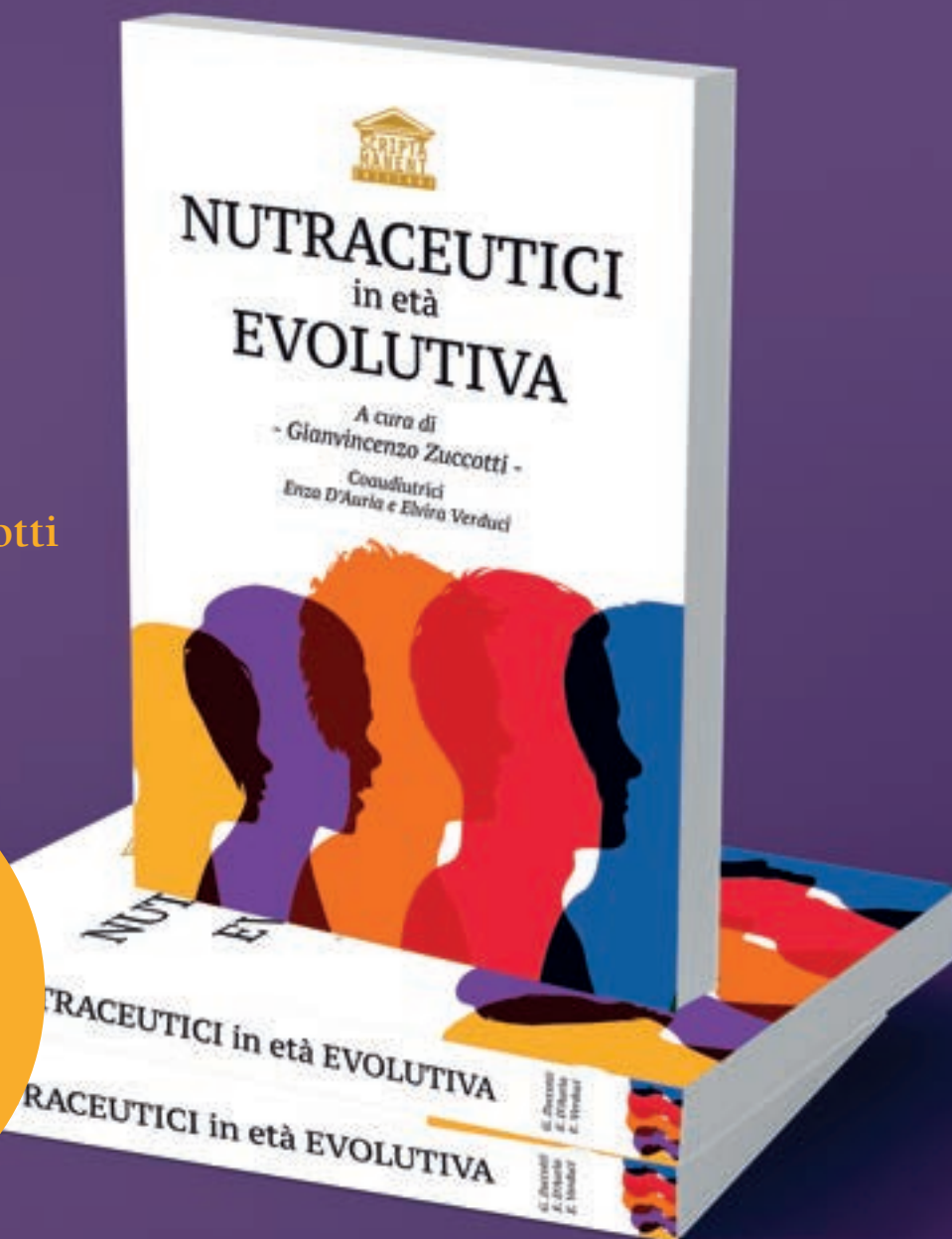
Enza D'Auria

Elvira Verduci

SCONTO
SPECIALE
SOCI SIMA

-20%

indicando nella mail
"SIMA2024"



Prezzo di copertina € 100,00

Per l'acquisto inviare una e-mail a: info@edizioniscriptamanent.eu



Cari lettori,

È con grande entusiasmo che vi presentiamo questo nuovo numero della RIMA.

Con l'inizio di un nuovo anno, siamo ottimisti e fiduciosi che sarà ricco di eventi e iniziative dedicate a migliorare la formazione e l'aggiornamento di tutti coloro che, sanitari e non, si dedicano con passione alla salute degli adolescenti.

In questo numero verranno trattati argomenti innovativi e interessanti:

Uno studio pilota e prospettico ci illustrerà per la prima volta come l'uso del naso elettronico (e-nose) nella presa in carico di bambine con Pubertà Precoce Centrale può essere di aiuto nella diagnosi di questa malattia rara.

Un'interessante analisi retrospettiva di un'ampia casistica di pazienti con pubertà precoce e anticipata e il confronto tra i due gruppi di pazienti ci confermerà l'efficacia della terapia nel miglioramento della statura adulta predetta analizzando in dettaglio gli effetti collaterali di questa terapia.

Parleremo ancora di Sindrome di Bruck, rara condizione genetica che combina osteogenesi imperfetta (OI) e contratture articolari congenite caratterizzata da associazione con mutazioni nei geni PLOD2 e KFBP10.

Attraverso il Caso clinico di una paziente con diagnosi di sindrome di Bruck di tipo 2 all'età di 15 anni, verrà evidenziata l'importanza delle nuove tecniche diagnostiche avanzate.

*Vedremo inoltre, l'impatto della pandemia sulla diffusione globale dell'uso di device elettronici tra i giovani. Verranno esaurientemente analizzate sia le **opportunità** offerte da un uso appropriato del web nelle aree cognitive, culturale, relazionale, sociale, psicologica e riabilitativa che i **rischi** riscontrati nell'area cognitiva, scolastica, psicologica, neuropsichiatrica, socio-comportamentale, della salute fisica, del rapporto genitori-figli.*

Infine, tramite la pubblicazione degli interessanti Poster esposti dai giovani medici al Corso AME-SIMA congiunto Generazione "Green" l'ambiente e la salute degli adolescenti, tenutosi a Foligno il 12 ottobre 2024, si parlerà di ambiente e cambiamento climatico inserito nel contesto del pensiero adolescenziale.

Questi argomenti offrono una panoramica completa delle sfide attuali e delle nuove opportunità nel campo della medicina dell'adolescenza, promuovendo uno spirito costruttivo e la crescita professionale.

Vi auguriamo un meraviglioso 2025 e una Buona lettura

Rossella Gaudino

Presidente SIMA

Rivista ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

EDITOR IN CHIEF

Rossella Gaudino (Verona)

HONORARY EDITOR

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

EDITORIAL BOARD

Carlo Alfaro (Napoli)
Silvano Bertelloni (Pisa)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Marco Colizzi (Udine)
Dina Di Giacomo (L'Aquila)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Armando Grossi (Roma)
Ugo Giordano (Roma)
Graziano Grugni (Piancavallo Verbania)
Simonetta Marucci (Spoleto)
Giuseppe Maria Milano (Roma)
Stefano Stagi (Firenze)
Gabriella Pozzobon (Milano)
Andrea Vania (Roma)

EDITORIAL STAFF

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**
Direzione Marketing e PR **Donatella Tedeschi**
Comunicazione e Media **Ruben Cazzola**
Grafica e Impaginazione **Maria Isola**
Affari Legali **Avv. Loredana Talia (MI)**

Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano
Tel. 0270608060
E-mail: info@edizioniscriptamanent.eu

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003



Edizioni Scripta Manent s.n.c. non è responsabile di foto, figure e tabelle che sono state fornite dagli Autori sotto la loro responsabilità.

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.
L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli e delle immagini da loro utilizzate.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano

Vol. 22 - n. 3 - 2024

Sommario

Adolescenti e tecnologie digitali: opportunità e rischi pag. 97

Carlo Alfaro

Effetti del trattamento con analogo dell'ormone rilasciante gonadotropine sulle bambine affette da pubertà precoce centrale e anticipata pag. 109

Emanuela Rielli, Giada Vitale, Lara Nicolussi, Thomas Zoller, Franco Antoniazzi, Rossella Gaudino

Sindrome di Bruck: perseverare per diagnosticare pag. 117

Pietro Gosetti, Alessandro Perini, Thomas Zoller, Franco Antoniazzi

Applicazioni dell'olfatto artificiale in medicina: diagnosi della pubertà precoce su campioni di urina pag. 120

Antonella Soglia, Michele Piazza, Laura Tenero, Giuliana Ferrante, Thomas Zoller, Franco Antoniazzi, Giorgio Piacentini, Rossella Gaudino

I° Corso congiunto SIMA-AME.

Generazione "green": l'ambiente e la salute degli adolescenti pag. 133

Giovani e moda sostenibile: quanto sono sensibili allo Slow Fashion? pag. 135

Virginia Santaripa, Emma Acampora, Benedetta Breglia, Carlo Alfaro

Riflessi su un PS pediatrico di eventi climatici estremi in città pag. 136

Virginia Santaripa, Emma Acampora, Benedetta Breglia, Carlo Alfaro

Cosa pensano gli adolescenti del cambiamento climatico? pag. 137

Emma Acampora, Virginia Santaripa, Benedetta Breglia, Carlo Alfaro

Adolescenti e tecnologie digitali: opportunità e rischi

Carlo Alfaro

UOC di Pediatria e Neonatologia, OO.RR. Penisola sorrentina, Vico Equense (Napoli)

Riassunto

Gli adolescenti di oggi sono “nativi digitali”: ciò ne ha plasmato il funzionamento cerebrale e il comportamento e ha annullato le differenze tra vita online e offline. Complice anche la crisi pandemica, la diffusione globale dell'uso di device elettronici è lievitato tra i giovani. Diverse le opportunità offerte da un uso appropriato del *web* per i giovani, nelle aree cognitive, culturale, relazionale, sociale, psicologica, riabilitativa. Ma non possono essere taciuti i rischi riscontrati in letteratura nell'area cognitiva (alterazione dello sviluppo neuro-cognitivo, delle funzioni esecutive, del linguaggio), scolastica, psicologica (riduzione del pensiero critico, alterazione della percezione della realtà, senso di inadeguatezza, abbassamento dell'autostima, indebolimento delle relazioni umane, scarsa felicità, ansia, disregolazione emotiva), neuropsichiatrica (disturbi del sonno, deficit di attenzione con iperattività, disturbi da insoddisfazione corporea e del comportamento alimentare, alterazione della salute mentale, dipendenza, ritiro sociale), socio-comportamentale (estremizzazione delle posizioni, danno della *privacy*, social challenge, violenza, cyberbullismo, comportamenti a rischio), della salute fisica (cefalea, obesità, disturbi della vista, problemi ortopedici), del rapporto genitori-figli. Gli adulti devono sapersi avvicinare al mondo digitale in cui sono immersi gli adolescenti aiutandoli a trarne il massimo vantaggio scansandone i rischi connessi.

Parole chiave: adolescenti, digitale, opportunità, rischi, salute.

Adolescents and digital technologies: opportunities and risks

Summary

Our adolescents are “digital natives”: this has conditioned their brain functioning and behavior and eliminated the differences between online and offline life. Also, due to the pandemic crisis, the global spread of the use of electronic devices has increased among young people. Various opportunities are offered by an appropriate use of the web for young people in the cognitive, cultural, relational, social, psychological, and rehabilitation areas. But there are risks in several areas: cognitive (alteration of neurocognitive development, executive functions, language), scholastic, psychological (reduction of critical thinking, alteration of the perception of reality, sense of inadequacy, lowering of self-esteem, weakening of human relationships, poor happiness, anxiety, emotional dysregulation), neuropsychiatric (sleep disorders, attention deficit with hyperactivity, body dissatisfaction, and eating disorders, alteration of health mental, addiction, social withdrawal), socio-behavioral (extreme position, damage to privacy, social challenge, violence, cyberbullying, risky behavior), physical health (headache, obesity, vision problems, orthopedic problems), parent-child relationship. Adults must know how to approach the digital world in which adolescents are immersed to help them take maximum advantage of it while avoiding the associated risks.

Key words: adolescents, digital, opportunities, risks, health.

Introduzione

I nati delle ultime generazioni (Generazione Zeta, dal 1995 al 2010 e *Alpha*, dal 2010 a oggi) sono cresciuti nell'era delle tecnologie digitali e le considerano un elemento naturale del loro ambiente di vita e parte integrante della propria cultura e del sistema di comunicazione: sono i "nativi digitali", in contrapposizione alle generazioni precedenti, chiamati "immigranti digitali" in quanto si sono trovati "catapultati" nel mondo digitale (1). La "rivoluzione digitale" della società è cominciata a partire dalla metà degli anni '70, con l'avvento di interfacce testuali come e-mail, *chat*, *newsgroup*, sms e l'utilizzo di Internet come "archivio digitale" di informazioni e notizie; poi con la diffusione dei social media ("web 2.0"), dagli anni 2000, gli individui hanno usato sempre di più il web, grazie anche alla possibilità di una connessione h24, per connotare ed esprimere la propria identità sociale, instaurare relazioni personali, condividere contenuti, idee e pensieri come in un diario pubblico (2).

L'esperienza precoce, sin dalla prima infanzia, con le nuove tecnologie, in virtù della plasticità cerebrale, ha plasmato i circuiti neurali delle nuove generazioni, cambiando il loro modo di leggere, apprendere, pensare, ricordare, organizzare le informazioni o elaborare i concetti, persino sognare, e condizionando gli stili e modalità di comunicare e relazionarsi con gli altri. La *cyber*-generazione apprende in maniera molto più rapida rispetto alle precedenti, ma fa più fatica a fermarsi e approfondire, e manifesta una tendenza sempre maggiore alla comunicazione virtuale a discapito della reale. Questi cambiamenti funzionali corrispondono a modificazioni della struttura delle reti cerebrali: studi di neuroimaging hanno evidenziato negli individui più "multitasking" una quantità minore di materia grigia nella corteccia cingolata anteriore, l'area del cervello umano predisposta a controllare le funzionalità emotivo-cognitive, mentre l'abitudine ad usare il touchscreen accresce lo sviluppo della corteccia somato-sensoriale, deputata alla ricezione degli stimoli tattili, nell'area che controlla i movimenti del pollice, come accade ai suonatori di violino (3).

I massimi fruitori di Internet sono gli adolescenti, che nel delicato passaggio di crescita caratterizzato da peculiari sfide evolutive, quali l'emancipazione dalle figure degli adulti di riferimento, l'individuazione della propria personalità, l'apertura al gruppo dei pari, la creazione di un proprio sistema di pensieri e valori, possono trovare nel mondo virtuale- videogiochi o social *network*- una risposta rapida, comoda, facilmente accessibile alle loro angosce esistenziali fatte di senso di solitudine, incertezza, smarrimento, inadeguatezza, paura. Il che non è scevro da rischi, data la fragilità intrinseca dei loro sistemi neurobiologici, cognitivi e comportamentali, la sensibilità aumentata ai *feedback* sociali e la mancanza di esperienza della vita che li rende meno attrezzati a difendersi da lusinghe ingannevoli (4).

In Italia, come negli altri Paesi occidentali, il numero degli utenti del web è in continua crescita, con sempre maggiore predilezione

per lo *smartphone* come device. Nelle nuove generazioni, si abbassa l'età del primo utilizzo, aumentano le ore passate in rete e cresce l'utilizzo dei social. Secondo i dati della "XIV edizione dell'Atlante dell'infanzia a rischio in Italia" di *Save The Children*, "Tempi digitali", diffusi nel 2023 e relativi al 2022, il 78,3% dei bambini tra gli 11 e i 13 anni utilizza Internet tutti i giorni e lo fa soprattutto attraverso lo *smartphone*. Il 30,2% dei bambini accede al web tra i 6 e i 10 anni. Quasi la metà (il 47%) degli 11-19enni intervistati passa oltre 5 ore al giorno online e il 37% controlla lo *smartphone* più di 10 volte al giorno. Nonostante la legge preveda il limite di 14 anni per l'iscrizione a un social, li usa il 40,7% degli 11-13enni, di più le ragazze (47,1%) rispetto ai maschi (34,5%) (5). Secondo l'ultima rilevazione del Censis (2023), l'utilizzo dello *smartphone* da parte degli adolescenti ha raggiunto ormai il 95%, mentre il tempo medio passato sui device supera le 3 ore al giorno in circa la metà di loro. Tra le piattaforme on line più gettonate tra i giovani, nell'ordine: *WhatsApp* (93,0%), *YouTube* (79,3%), *Instagram* (72,9%) e *TikTok* (56,5%), in calo *Facebook* (50,3%), *Spotify* (49,6%) e *Twitter* (17,2%). I dati della Società Italiana di Pediatria riportano che in Italia il 94% dei minori tra gli 8 e 16 anni utilizza abitualmente uno *smartphone*, il 68% ne possiede uno personale, il 28% lo ha ricevuto prima dei 10 anni (7). La crisi globale determinata dalla pandemia da COVID-19 ha ampliato la diffusione dell'uso di device digitali e abbassato ulteriormente la fascia d'età di accesso, rafforzando una tendenza già in atto negli ultimi anni. Nei periodi dei *lockdown*, i dispositivi tecnologici sono stati necessari sia per consentire la prosecuzione della didattica e del lavoro (in modalità "a distanza") sia per sopperire alla mancanza di interazioni sociali dirette, con un ruolo "adattivo", ma l'*overdose* di tecnologia non è rientrata dopo la fine dell'emergenza, rimanendo parte integrante della quotidianità delle nuove generazioni (8).

Il web come opportunità per i giovani

Area cognitiva

L'uso di Internet, richiedendo una partecipazione attiva e interattiva, stimola il lobo frontale, deputato alle funzioni cognitive superiori, e il lobo parietale, implicato nelle funzioni visuo-spaziali.

Ciò può tradursi in età evolutiva in un maggiore sviluppo di coordinazione oculo-motoria, creatività e intuitività, abilità di integrazione delle conoscenze derivate dall'esperienza della vita reale, apprendimenti, *problem solving* in scenari diversi, capacità decisionale, competenze linguistiche e critiche (9). Anche i videogiochi possono essere utili in quanto, richiedendo la capacità di sviluppare processi decisionali veloci sulla base di segnali visivi, stimolano le capacità di attenzione visuo-spaziale, di analisi dei dettagli dell'ambiente, di mutamento di attenzione da un'attività a un'altra e di rapido cambiamento del punto di vista ("flessibilità cognitiva") (10).

Area culturale

L'accesso a Internet può tradursi in un significativo arricchimento culturale: disponibilità immediata di informazioni e notizie da una pluralità di fonti; abbattimento dei divari culturali; connessione, confronto e integrazione di pensieri e culture diversi; elaborazione e condivisione di idee, conoscenze e contenuti; conservazione e salvaguardia del patrimonio culturale; accesso a piattaforme pubbliche per l'espressione personale e la creatività; stimolo alla curiosità di conoscere e approfondire, con possibilità di ricerca e di valutazione critica dei dati per sviluppare un proprio punto di vista (11).

Area relazionale e sociale

Internet rappresenta un potente facilitatore comunicativo-relazionale, per vincere la timidezza, interagire con minore inibizione che nella vita reale, confrontarsi, sviluppare senso di appartenenza, affinare le proprie capacità comunicative e abilità relazionali, sperimentare il contatto con persone di diverse culture, opinioni e esperienze, estendere la griglia abituale di amicizie con contatti da poter trasferire anche nella vita reale, trovare persone che condividono le stesse passioni e interessi, annullare barriere sociali, fisiche e geografiche (12). In particolare i social *network* possono creare connessioni sociali significative: empatia verso quanto accade nella vita degli altri, sensibilizzazione su temi sociali, partecipazione a iniziative di solidarietà e beneficenza, attivismo e cittadinanza attiva, informazione su criticità e problematiche della vita comunitaria, intervento in forum, dibattiti, confronti (13).

Area psicologica

Emergono dalla letteratura diversi vantaggi dell'uso dei social *network* sul benessere psicologico: miglioramento dell'autostima, del senso di competenza, dell'autoefficacia e dell'umore; sensazione di ricevere sostegno, appoggio, riconoscimento; supporto nella costruzione della propria identità; sperimentazione delle emozioni e della loro gestione; incoraggiamento a mostrare il proprio lato creativo; training a gestire la propria immagine pubblica e a promuovere i propri talenti.

L'impatto positivo dei social media sul benessere psicologico degli utenti sarebbe mediato principalmente dall'effetto di "legame" e di "collegamento" con l'ambiente esterno - percepito dal numero di amici, *followers*, *like* e condivisioni - che determina rafforzamento del sentimento di appartenenza alla comunità e promuove la qualità della vita (14). Uno studio longitudinale su 942 adolescenti olandesi (10-14 anni), intervistati due volte a distanza di un anno, ha trovato che l'uso dei social media è correlato a un aumento sia della loro capacità di comprendere gli altri (empatia cognitiva) sia di condividere i sentimenti dei loro coetanei (empatia affettiva) (15). Soprattutto negli adolescenti più introversi, la conversazione online basata sulla messaggistica istantanea, facilitando l'auto-rivelazione e l'intimità, offre possibilità vantaggiose di esprimere emozioni negative e trovare supporto sociale, con significativo impatto sul benessere psicologico (16).

Supporto alla salute

Internet ha potenziato le possibilità di intervento nella riabilitazione di bambini e adolescenti con Bisogni Educativi Speciali (BES), quali disabilità motorie, cognitive e sensoriali, disturbi specifici dell'apprendimento, disturbo dello spettro autistico, attraverso strumenti compensativi, dispositivi di sintesi vocale per la Dislessia, interventi di Comunicazione Aumentativa Alternativa, ricorso alla LIM (Lavagna Interattiva Multimediale) per una didattica cooperativa e inclusiva, per esempio utilizzando immagini a dimensioni maggiori, video, sonori, o creando degli ambienti interattivi ad *hoc* (17). L'uso dei social media può avere effetti positivi negli adolescenti con malattia cronica, quali preservare ed espandere le opportunità di connessione e conversazione, offrire supporto ad autonomia e autostima, promuovere l'accesso a informazioni mediche utili e confronto con altri ammalati. Durante i periodi di malattia attiva, il tempo trascorso sui social media aumentava in maniera significativa (18).

Il web come rischio per i giovani

Area cognitiva

Un uso precoce e intenso di dispositivi digitali e di contenuti vuoti, banali e non impegnativi contribuisce allo sviluppo di abitudini mentali di azione-risposta immediata e allena il cervello a processare solo stimoli semplici e veloci. Ciò può impattare sullo sviluppo neuro-cognitivo, compromettendo la capacità di attenzione, concentrazione, memoria, approfondimento e il lavoro di immagazzinare e recuperare informazioni (quello che è stato chiamato "*brian rot*", deterioramento cerebrale da scrolling compulsivo) (19). Una meta-analisi su 40 studi caso-controllo per un totale di 2.922 partecipanti di ogni età in ha riscontrato un significativo deterioramento cognitivo negli individui con uso problematico di Internet (20). Altri studi hanno trovato una correlazione tra il precoce utilizzo dello *smartphone* e ritardo o disturbi del linguaggio o povertà lessicale, probabilmente perché il tempo trascorso davanti allo schermo riduce la quantità e la qualità delle interazioni tra bambini e chi si prende cura di loro (21). L'abitudine alla comunicazione online sta riducendo nei giovani la capacità di tenere una buona conversazione e la varietà del lessico (22).

Area scolastica

Si è ipotizzato che l'uso dei social *network* possa avere un impatto negativo su apprendimenti, prestazioni scolastiche e rendimento degli studenti, per distrazione, superficialità di lettura e minor comprensione del testo sugli schermi, minor impegno a memorizzare (23). La German Research Foundation ha esaminato 59 studi condotti su circa 30.000 giovani di tutto il mondo sulla correlazione tra l'uso dei social e il rendimento scolastico, trovando dati contrastanti e non conclusivi. I diversi risultati dipendono soprattutto dalla finalità con cui si usano i social,

ad esempio chi utilizzava Instagram durante lo studio a casa per evasione e distrazione aveva risultati peggiori, mentre usare Internet per comunicare con altri studenti su argomenti scolastici addirittura migliorava le prestazioni. Secondo la ricerca, comunque, coloro che pubblicano regolarmente contenuti sui propri profili *social* non dedicano meno tempo allo studio rispetto a coloro che sono meno attivi online e non sembrano avere un impatto negativo significativo sui voti scolastici (24). Un'indagine nell'ambito del progetto *Eyes Up (Early Exposure to Screens and Unequal performance)*, ideato e coordinato dal dipartimento di Sociologia dell'Università Bicocca di Milano con il sostegno di Fondazione Cariplo, conferma invece l'impatto negativo dei *social* sulle *performance* scolastiche: chi ha creato il proprio profilo prima della quinta elementare, all'esame di terza media ha avuto una valutazione inferiore di quasi un punto (0,9) rispetto agli altri (25). Secondo la ricerca Bicocca-SUPSI (Scuola universitaria professionale della Svizzera italiana), condotta analizzando dati Invalsi (Istituto nazionale di valutazione del sistema istruzione) su 1.672 studenti dai 10 ai 14 anni, un uso dello *smartphone* per più di 2 ore al giorno a 10 e 11 anni può ridurre apprendimento in italiano e *performance* in matematica, rispetto a chi comincia a utilizzarlo solo successivamente, a 12, 13 e 14 anni (26). L'abuso di *networking* si assocerebbe anche a maggiori assenze da scuola, secondo una ricerca condotta in Finlandia che ha esaminato 86.270 studenti di età compresa tra 14 e 16 anni; soprattutto le ragazze (27).

Area psicologica

Le ricerche sembrano suggerire che la forte permanenza di bambini e adolescenti su *web* e *social media* possa compromettere la loro crescita psico-emotiva (28) e ridurre coscienza critica e capacità di discriminazione e giudizio (29). La diffusione tramite *social* in modo subdolo, sistematico e globale di messaggi uguali e preconfezionati tenderebbe a far sviluppare un "cervello collettivo", che non elabora pensieri propri, ma si adegua a pensieri omologati quasi fossero una "protesi del pensiero", da usare in maniera passiva, e accoglie valutazioni rapide e impulsive, condizionate e pilotate da altri (30).

È anche possibile che l'uso eccessivo della tecnologia alteri la percezione della realtà: è noto ad esempio che l'abitudine a sentire continuamente il proprio cellulare squillare o vibrare può creare suggestioni di avvertire la suoneria o vibrazioni "fantasma" (31). Le frequenti interruzioni telefoniche, aumentando il carico cognitivo, ovvero la quantità di informazioni elaborate dalla memoria di lavoro, possono inoltre alterare concentrazione, auto-controllo, regolazione emotiva e addirittura percezione accurata del tempo e della realtà. Una ricerca americana su 26 volontari ha dimostrato che le continue distrazioni rappresentate da notifiche, messaggi, alert digitali creano una involontaria interruzione del pensiero che modifica la percezione di ciò che è reale, anche senza rendersene conto, al punto di sentirsi sicuri che la percezione distorta creata dalla distrazione sia reale (32). Le persone

multi-tasker digitali, che passano rapidamente da un'APP all'altra, facendo più attività contemporaneamente, tendono a rispondere più facilmente alle distrazioni esterne irrilevanti, mostrando una ridotta capacità di filtrare le interferenze e minori precisione esecutiva e pazienza (33).

Un altro aspetto negativo dei *social* è lo sviluppo di senso di inadeguatezza e riduzione di autostima se ci si percepisce dal confronto con gli altri in modo fallimentare, con l'insorgenza di emozioni negative come gelosia, invidia, esclusione, auto-colpevolizzazione, tristezza e dolore (34). Un'indagine condotta dall'Università di York su 66 studentesse universitarie del primo anno ha evidenziato un aumento significativo dell'autostima e della percezione dell'immagine del proprio corpo (soprattutto le ragazze più vulnerabili al perseguire l'ideale magro) se si "prendono una pausa" dai *social media*, anche solo per una settimana (35). Anche la mancanza di "mi piace" e *feedback* ai propri contenuti postati su Facebook ha mostrato di poter causare senso di solitudine, non appartenenza e autosvalutazione (36).

Si è poi trovata una correlazione tra il tempo trascorso dai giovani sui media digitali e analfabetismo emotivo, con minore empatia con le altre persone (37). Il fenomeno del "*phubbing*" si riferisce allo snobbare il proprio interlocutore a favore del cellulare. Le ricerche indicano che il *phubbing* peggiora in maniera significativa la qualità di comunicazione e la relazione tra persone, caratterizzandosi come una vera e propria forma di esclusione sociale, capace, quando lo si subisce, di ridurre senso di appartenenza, autostima, auto-realizzazione e controllo (38).

Uno studio inglese che ha indagato gli effetti dei *social media* sul benessere psicologico percepito in quasi 11.000 giovanissimi tra i 10 e i 15 anni sul territorio nazionale ha osservato un significativo rapporto tra uso dei *social* e infelicità percepita nelle ragazze, che peraltro usano i *social* più massivamente dei maschi (39). La riduzione di felicità viene espressa dal fatto che spesso sui *social* gli utenti esprimono sentimenti negativi, difficoltà e sofferenza, usando toni amari, trattando temi di dolore, solitudine, abbandono, malinconia, desiderio di fine, usando immagini e filtri tristi oppure ricorrono al "*vaguebooking*": contenuti intenzionalmente vaghi, per cercare attenzione e supporto (40). L'ossessione per il cellulare può tradursi nella sindrome FOMO (*Fear of Missing Out*): la paura di essere isolato, escluso, tagliato fuori, di perdere qualcosa, di non essere nel posto giusto o di non aver visto, letto o ascoltato cose che si sarebbe dovuto. Si tratta di una forma di ansia sociale, alimentata dai *social*, molto frequente nei giovani. Ne consegue la compulsione all'iperconnessione: controllare ossessivamente eventi, post e attività sociali, "per non perdersi nulla". La condizione opposta alla FOMO è la JOMO - *Joy of Missing Out*- quando volontariamente si sceglie di isolarsi da tutto e si spegne lo *smartphone* (41).

Infine, sono state trovate correlazioni significative dell'uso di Internet e soprattutto dei *social* con disregolazione emotiva, irritabilità, impulsività e diminuzione della capacità di autocontrollo, sbalzi di umore, stress (42). La sospensione dei *social* per soli cinque



giorni, in 138 giovani adulti (18-40 anni) che ne erano abituali utilizzatori, ha documentato un calo dei livelli di cortisolo (43). Una revisione sistematica di 39 studi selezionati sulla disregolazione emotiva degli adolescenti e sul loro uso problematico della tecnologia pubblicati fino al primo marzo 2022 ha trovato una correlazione positiva tra la disregolazione delle emozioni adolescenziali e la gravità dell'uso problematico della tecnologia (44).

Area neuropsichiatrica

Diversi aspetti neuropsichiatrici vengono collegati all'uso non sano di Internet.

I disturbi del sonno sono ascritti all'utilizzo del digitale sia per effetto della cosiddetta "luce blu", impercettibile all'occhio umano, emessa da tablet, pc e cellulari, che incide negativamente sulla produzione di melatonina, sia per la fruizione notturna che se ne fa, soprattutto in adolescenza, che aumenta i livelli di allerta ed eccitazione e frammenta il sonno. Sono descritti: scarsa qualità del sonno, riduzione della durata del sonno, difficoltà di addormentamento e risveglio, incubi, alterazione del ritmo sonno-veglia fino all'inversione del ritmo circadiano, con ripercussioni sulla qualità di vita, attenzione e performance durante la giornata, aumentato rischio di disturbi emotivi e psichici, malattie cardiovascolari, disfunzioni metaboliche (45). È soprattutto l'uso degli schermi una volta già a letto, specialmente per attività interattive, ad avere un forte impatto negativo sul sonno (46). Rigide regole genitoriali nel limitare l'accessibilità a Internet prima di andare a letto non

sembrano prevenire le influenze negative dei media sul sonno per gli adolescenti che sono già molto coinvolti nell'uso dei social media (47). La pandemia ha accentuato l'abitudine all'uso di dispositivi elettronici nelle ore che precedono il sonno, aumentato del 92,9% (48).

Si è ipotizzato che l'attività *multitasking* propria dell'uso del digitale possa favorire l'espressione del disturbo di attenzione con iperattività nei bambini e adolescenti predisposti. Da uno studio che ha seguito più di 2.500 studenti delle scuole superiori di Los Angeles per oltre due anni attraverso questionari è emersa una correlazione statisticamente significativa, sebbene modesta, tra una maggiore frequenza di utilizzo dei media digitali e i successivi sintomi di ADHD (49).

I *social media* sono sul banco degli imputati per la diffusione dei disturbi del comportamento alimentare e della dismorfofobia (ossessione sull'aver un difetto corporeo): il continuo confronto sociale e la tossicità dei modelli assillantemente proposti dai *web influencer* di corpi esteticamente perfetti, innaturali e irraggiungibili, nutrono insicurezza, decadimento dell'autostima e sentimenti di frustrazione e insoddisfazione del proprio corpo che guidano scelte e condotte insane, in contrasto alla "*body positivity*", il riconoscimento degli aspetti positivi del proprio corpo e accettazione di quelli che non piacciono (50). Alle pressioni sulla forma, il *web* stesso offre soluzioni nefaste, attraverso la *Fitinspiration*, ossia l'invito a programmi di allenamento ossessivo e incontrollato, e la *Thininspiration*, ossia la spinta allo sviluppo di comportamenti

anoressizzanti in nome di un ideale di assoluta magrezza, attraverso l'adozione di regole nutrizionali rigide, inadeguate, estreme e dannose, proposte in base a criteri ideologici e non scientifici (51). Un trend recente è "What I eat in a day": il racconto di cosa si mangia in un giorno, spesso realizzato da influencer che discettano di nutrizione senza alcuna competenza scientifica (52). Uno studio che ha analizzato 1.000 video su *Tik Tok* in 10 popolari *hashtag* relativi al fitness o alla nutrizione ha registrato una significativa "grassofobia" ed esaltazione della perdita di peso estrema e una serie di consigli su cibo e ricette per raggiungere la salute e la magrezza senza nessun apporto di esperti (53). Un'indagine italiana promossa dall'Associazione Nazionale Di.Te. (Dipendenze tecnologiche, GAP, cyberbullismo) in collaborazione con Skuola.net, il portale di informazione rivolto agli studenti, su un campione di 1.668 giovani tra i 9 e 19 anni, ha trovato che il 75% confronta il proprio corpo con quello degli influencer o di persone che seguono sui social: tra questi, il 46% ha ammesso che il confronto ha influito sull'immagine di sé ed è stato motivo di una variazione nel proprio comportamento alimentare e il 31% ha provato diete o allenamenti proposti dagli *influencer* (54). L'insoddisfazione per il proprio corpo è confermata dal boom di strumenti on line che permettono di ritoccare o usare filtri sulla propria immagine fotografica prima di condividerla sui social media (il cosiddetto "Morphing") (55).

L'impatto della diffusione dell'uso del digitale sulla salute mentale è diventato particolarmente evidente con la pandemia, che ha fatto impennare i casi di ansia, depressione, ideazione suicidaria.

D'altro canto, le persone con maggiore vulnerabilità psichica sono indotte a rifugiarsi di più nel virtuale, alimentando un circolo vizioso (56). Una revisione sistematica condotta nel gennaio 2023 utilizzando le parole chiave: "tempo sullo schermo", "adolescente" e "salute mentale" sui database PubMed, PsycINFO e Scopus ha selezionato 50 articoli, la maggior parte dei quali ha documentato associazione tra durata di esposizione agli schermi e peggioramento della salute mentale negli adolescenti. In particolare, l'utilizzo dello *smartphone* nei giorni feriali e l'uso dei social media sono stati associati a un diminuito benessere mentale; nelle ragazze, l'uso dei social anche a un rischio più elevato di depressione (57). Esisterebbe una correlazione dose-risposta tra il tempo impiegato on line e i sintomi mentali: uno studio americano su oltre 6.000 adolescenti tra 12 e 15 anni ha trovato che passare sui social più di 3 ore al giorno si associa a un raddoppio del rischio di sintomi internalizzanti come isolamento, ritiro sociale, depressione, ansia, e sintomi esternalizzanti come aggressività e comportamenti antisociali (58). Conferme da uno studio coreano su oltre 50.000 adolescenti: chi utilizza lo *smartphone* per più di 4 ore al giorno ha un rischio significativamente maggiore di sviluppare disturbi di salute mentale come stress percepito, ideazione suicidaria, uso di sostanze (59). Uno studio americano ha messo in evidenza la stretta correlazione tra esperienze negative vissute sui social e depressione in 1.179 universitari di età compresa tra 18 e 30 anni: per ogni aumento del 10% delle esperienze negative sui social *network* ci sarebbe un aumento del 20% della probabilità di andare incontro a sintomi



depressivi (60). Le ragazze sarebbero più esposte dei maschi a ripercussioni negative sulla loro salute mentale dall'utilizzo dei *social media*; in parte ciò potrebbe dipendere dal fatto che passano più tempo *online* (61).

L'uso problematico dello *smartphone* (Psu) è una nuova entità clinica psichiatrica che si riferisce alla condizione in cui l'utilizzo dello *smartphone* diventa di tipo compulsivo associandosi a varie forme di danno fisico, psicologico o sociale con aumento delle probabilità di soffrire di cattiva salute mentale quali depressione, ansia, stress percepito, minore soddisfazione della vita, scarsa qualità del sonno, bullismo, ridotto rendimento scolastico, consumo di sostanze (62). Secondo una revisione sistematica e metanalisi su 41 studi, 3 di coorte e 38 trasversali, per un totale di 41.871 individui, in circa 1 minorenni su 4 si verifica Psu (23,3%) (63). È a particolare rischio di indurre Psu l'utilizzo di *social media* e videogiochi (64). Lo studio *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC), che ha intervistato quasi 280.000 giovani nelle fasce di età di 11, 13 e 15 anni in 44 Paesi e Regioni in Europa, Asia centrale e Canada nel 2022 segnala che l'uso problematico dei *social media* tra gli adolescenti è in crescita dal 7% del 2018 all'11% nel 2022 (più le ragazze- 13% contro il 9% dei maschi), mentre il 12% degli adolescenti è a rischio di gioco problematico (in questo caso i ragazzi sono il 16% contro il 7% delle femmine). I dati italiani di questa ricerca, riferiti nel "Report sulle tecnologie digitali all'interno della popolazione adolescenziale" 2022, pubblicato dall'Iss, su 89.321 intervistati, riportano che circa 4 adolescenti su 5 utilizzano i *social* ogni giorno, e 1 su 10 è a rischio di sviluppare uso problematico (il 10,3% dei maschi e il 16,9% delle femmine), mentre il 25% degli adolescenti utilizza i videogiochi quotidianamente, con rischio di uso problematico per il 22,1% dei maschi e il 14,8 delle femmine (65). Uno studio longitudinale su un campione di 284 adolescenti di età compresa tra 10 e 15 anni ha mostrato un significativo effetto dell'uso problematico dello *smartphone* sulle capacità di comunicazione dei giovani e i conflitti tra genitori e adolescenti (66).

Per "Internet Addiction Disorder" si intende la dipendenza comportamentale dal *web*, associata a disagi nell'ambito relazionale, scolastico-lavorativo e familiare, con sintomi quali disturbi dell'umore, dell'appetito e del sonno, stanchezza cronica, limitazione dei rapporti reali, anaffettività, paura della realtà, segni fisici da astinenza fino a disturbi psichici come iperattività, aggressività e comportamenti antisociali, ansia, depressione, suicidalità. Sono descritte diverse entità psicopatologiche, quali "social network addiction" (ossessione di aggiornamento e controllo del proprio profilo), "friendship addiction" (spasmodica ricerca di amicizie virtuali), "dipendenza da videogiochi", "vamping" (trascorrere numerose ore notturne sul *web*), "nomofobia" o "cellularomania" (fobia di restare senza connessione col proprio *smartphone*) (67).

Il meccanismo della dipendenza sembra risiedere, come per le sostanze da abuso, nei circuiti cerebrali del piacere e della ricompensa (68). Un'analisi su 237 giovani tra i 10 e

i 19 anni cui è stata diagnosticata la dipendenza da Internet conclude che più tempo si trascorre connessi, maggiore è la voglia di restare in rete. La risonanza magnetica funzionale sia in una condizione di riposo sia mentre i giovani svolgevano attività connessi a Internet ha mostrato che la dipendenza è collegata a cambiamenti in diverse reti neurali del cervello che influenzano il comportamento e lo sviluppo di un adolescente, in particolare una diminuzione complessiva della connettività funzionale nelle parti del cervello coinvolte nel pensiero attivo, la memoria e il processo decisionale (69).

Alcuni giovani arrivano a preferire il ritiro sociale, protetti dal mondo virtuale dal confronto diretto con gli altri (70). Una forma particolare è la sindrome dello "Hikikomori" ("recluso").

I criteri per la diagnosi, mutuati dalle linee guida giapponesi, prevedono la persistenza per almeno 6 mesi di 4 sintomi:

1. Trascorrere la maggior parte del giorno e la maggior parte dei giorni a casa.
2. Evitamento di situazioni sociali (scuola, lavoro).
3. Evitamento di relazioni sociali (amici, famiglia).
4. Disagio e mancanza relativi alla sensazione di isolamento sociale.

Non è una malattia psichiatrica (non rientra in nessuna categoria del DSM-5), quanto piuttosto una variante di comportamento, il cui nucleo psico-patologico è una ribellione contro il modello imposto da società, scuola e famiglia basato sulla realizzazione sociale, la competitività, la produttività. Per una sua insicurezza, bassa autostima o eccessiva sensibilità, il giovane si sente inadeguato, rifiutato e respinto da questo modello sociale e sceglie un isolamento difensivo in un "suicidio sociale". Il disturbo ha una prevalenza maschile di circa 4:1 e insorge tipicamente tra i 14 e i 25 anni, in particolare nel passaggio dalle scuole medie alle superiori. La sindrome non sembra essere la conseguenza dell'uso di Internet e videogiochi, bensì il mondo virtuale resta l'unica alternativa per questi individui per avere un contatto col mondo esterno (71).

Area sociale e comportamentale

Un aspetto comportamentale negativo dei *social* è il fenomeno della "polarizzazione": quando si trovano contenuti su cui si è d'accordo e persone che li sostengono, il proprio punto di vista si rinforza ("confirmation bias") e si è portati a difendere la propria tesi con furore ideologico. Si creano così le "echo chambers" ("camere d'eco"): spazi *online* in cui le proprie idee e opinioni vengono potenziate e rafforzate e si tende a diventare sempre più estremisti, assolutisti e violenti nelle proprie posizioni a dispetto di ogni razionalità e rispetto per le opinioni degli altri (72).

Un altro rischio è la perdita della *privacy*. Soprattutto nei più giovani, lo spirito e il desiderio di comunicare, conoscersi e confrontarsi, il falso senso di protezione fornito dalla mancanza di contatto diretto, il narcisismo, hanno spesso il sopravvento sulla razionale

esigenza della *privacy* e si cade nella trappola di diffondere in rete informazioni e foto personali senza nessuna prevenzione. Si va così incontro al rischio di iperesposizione, perdita dei confini pubblico-privato, rinuncia al controllo delle proprie immagini e dei dati personali di cui altri utenti possono fare uso per *marketing*, manipolazioni, persuasione occulta, furto d'identità, molestie sessuali, *cybergrooming* (pratiche di adescamento di minori da parte di adulti con intenti sessuali), ricatto, violenza, persecuzione (*stalking*), *cyberbullismo*, *phishing* (truffe online fingendosi un ente affidabile), *doxing* (divulgazione senza permesso di dati personali) (73).

Le "social challenge" consistono nel prendere parte a sfide proposte sul web fatte di piccoli step con rischi sempre più elevati e condividere i risultati in video pubblicati sui social media; possono indurre negli utenti azioni pericolose e nocive, atti di autolesionismo fino all'omicidio e al suicidio, come riportato da tragici fatti di cronaca (74). L'Istituto superiore di sanità riporta, in base a uno studio epidemiologico realizzato nell'ambito del Progetto dipendenze comportamentali nella Generazione Z dal Centro Nazionale Dipendenze e *Doping* con il supporto del Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, su più di 8.700 studenti italiani di età tra gli 11 e i 17 anni intervistati nell'autunno del 2022, che il 6,1% (circa 243mila) ha partecipato almeno una volta nella vita a una sfida social pericolosa. Sono più coinvolti i maschi e i più giovani (75).

L'esposizione online a contenuti inappropriati, soprattutto per i giovani, di ostilità, odio, rabbia, violenza, aggressività, sesso, può indurre disagio, turbamento, ansia, depressione, e aumenta il rischio, per imitazione, di condotte a rischio e sessualizzazione precoce (76). Lo studio "L'esposizione dei bambini e degli adolescenti a messaggi di odio e immagini violente online" dell'UNICEF *Global Office of Research and Foresight*, basato su sondaggi svolti su 31.790 soggetti di età compresa tra 12 e 16 anni di 36 Paesi (anche l'Italia) tra il 2016 e il 2021 e su dati secondari sull'accesso individuale a Internet provenienti dal database degli indicatori ICT dell'Unione Internazionale delle Telecomunicazioni (2022), ha trovato un'elevata esposizione dei giovani: in Italia circa il 37% è stato esposto a messaggi di odio e oltre il 34% a immagini cruente e violente (77).

Il "cyberbullismo" o "bullismo online" è l'attuazione di qualunque forma di pressione, aggressione, molestia, discriminazione, ricatto, ingiuria, denigrazione, diffamazione, furto d'identità, acquisizione illecita, manipolazione, trattamento di dati personali in danno di minorenni, realizzata per via telematica. Gli spettatori in rete acquisiscono un ruolo attivo, di propagatori della diffamazione, attraverso diffusione, like e condivisioni (78). Secondo le rilevazioni dello studio *Health Behavior in School-aged Children* (HBSC), pubblicate da OMS Europa, mentre la prevalenza del bullismo scolastico è rimasta stabile dal 2018, il cyberbullismo è aumentato, amplificato dalla crescente digitalizzazione delle interazioni dei giovani: circa il 12% (1 su 8) degli adolescenti dichiara di aver agito cyberbullismo, soprattutto i maschi, e il 15%

(circa 1 su 6) di averlo subito, con tassi equivalenti tra ragazzi e ragazze (79). Uno studio tramite sondaggio su 53.734 studenti di età compresa tra 7 e 19 anni ha trovato che l'uso notturno del cellulare è un fattore di rischio che modera e sostiene sia la relazione tra cyberbullismo e perdita di sonno che tra cyberbullismo e disagio psicologico, soprattutto negli adolescenti più grandi e nelle ragazze (80).

Il web e in particolare i social possono favorire comportamenti trasgressivi o dannosi per la salute quali abuso di alcool, tabacco e droghe, gioco d'azzardo, uso di violenza fisica e verbale (comportamenti antisociali), "cybersex" e "transactional sex" (sesso in cambio di regali), sessualità materialistica e anaffettiva, distacco emotivo, assenza di empatia, sessismo e misoginia (81). Una revisione sistematica di 73 studi che tra il 1997 e il 2022 hanno complessivamente coinvolto circa 1,4 milioni di adolescenti di età compresa tra i 10 e i 19 anni ha trovato una stretta correlazione tra esposizione a determinati contenuti mediatici e comportamenti a rischio, in accordo con la teoria dell'apprendimento osservazionale (82).

Infine, il web può fornire *fake news*, che spesso, a causa del loro contenuto emozionale, possono innescare comportamenti sbagliati o dannosi nell'accesso alle cure, nell'uso di farmaci o nell'adozione di diete, abitudini o stili di vita. Queste notizie false possono essere presentate in maniera faziosa o distorta, manipolata o decontestualizzata ("*disinformation*") o involontariamente diffuse in maniera non corretta per errori alla fonte ("*minsinformation*") o essere malevolmente diffuse appositamente per creare danno, es. il cyberbullismo e i discorsi d'odio ("*malinformation*").

Uno studio su 300 studenti di scuola superiore ha trovato che gli adolescenti hanno difficoltà a distinguere tra messaggi falsi e veri sulla salute: solo il 48% si è fidato di più dei messaggi accurati sulla salute rispetto a quelli falsi, il 41% ha ritenuto i messaggi falsi e veri ugualmente affidabili e l'11% ha ritenuto i veri messaggi meno affidabili di quelli falsi sulla salute (83).

Salute fisica

Non sono ancora chiari gli effetti da interazione del campo elettromagnetico dei cellulari con il corpo e in generale gli effetti biologici e i possibili esiti sulla salute dei campi elettromagnetici, sebbene sia stato ipotizzato un ruolo nel determinismo di cancro, disturbi della riproduzione, malattie neurologiche, degenerative e cardiache (84). La cefalea è un rischio riconosciuto da uso prolungato di social o videogames; può riconoscere diverse cause: posturale (cervico-genica), di tipo visivo (la luce blu), di tipo tensivo, da stimolazione luminosa (emicrania), da stress emotivo. Nella scoping review della Società Italiana di Pediatria, che ha analizzato 68 lavori scientifici condotti dal 2004 al 2022 sui rischi correlati all'uso dei social media negli under 18, è emerso che gli adolescenti che trascorrono più di 3 ore davanti allo schermo hanno un rischio significativamente maggiore di presentare mal di testa rispetto a quelli che utilizzano i dispositivi

per meno di 2 ore. In particolare, il rischio sembra essere superiore in caso di un utilizzo "problematico" dei *social media* (85). Parimenti documentato il legame tra i livelli di obesità nei Paesi europei e l'esposizione agli schermi (86). Oltre a favorire la sedentarietà, l'uso dei media espone i minori alla pubblicità *on line* dell'industria alimentare: una revisione di 123 studi sul *marketing* dei prodotti alimentari per bambini e adolescenti evidenzia una significativa correlazione tra la pubblicità rivolta ai minori e le loro scelte alimentari poco salutari, a favore di cibo e bevande ipercaloriche (87). Il *marketing* digitale è il più pervasivo in quanto mentre le pubblicità televisive hanno un intervallo a loro dedicato tra un programma e un altro, nel digitale l'annuncio è incorporato in un contenuto online e necessita quindi di un'elaborazione cognitiva minima (88). Sul *web* circolano anche video che stimolano gli utenti a pratiche alimentari scorrette e iperfagiche, ad esempio i video "*Mukbang*", termine coreano costituito dall'unione fra la parola "mangiare" e la parola "trasmettere", in cui gli *youtuber* consumano il loro pasto davanti alla videocamera, o gli "*Eating sounds ASMR*", in cui la parola ASMR è un acronimo che sta per "risposta autonoma del meridiano sensoriale" e indica una sensazione di rilassamento mentale, che lo *youtuber* può provocare con suoni che provengono dalla masticazione del cibo (89). Tra i problemi della vista, l'affaticamento visivo digitale (DES), esploso in epoca post COVID-19, è caratterizzato da occhi secchi e arrossati, bruciore, prurito, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, offuscamento della vista, ammiccamento (90). L'abuso di device elettronici è implicato anche nell'aumento globale della miopia tra i 6 e 19 anni (91), nello strabismo da *smartphone* ("esotropia concomitante acuta") (92), in danni alla retina (degenerazione maculare) (93). Tra i disturbi ortopedici, sono stati descritti: disturbi posturali, quali rachialgia cervicali e lombo-sacrali da posizioni viziate protratte ("*Text Neck*"); tendinite del polso o del pollice ("pollice da sms" o "da *smartphone*"), accorciamento della muscolatura posteriore delle cosce da protratta postura seduta, dolori muscolo-scheletrici (94).

Un ultimo aspetto negativo da considerare l'interferenza dell'uso del *web* sul rapporto genitori-figli ("*Technoference*"), compresa l'epoca adolescenziale. Da una indagine condotta nell'arco del 2022 dall'Associazione Nazionale Dipendenze Tecnologiche e Cyberbullismo (Di.Te) in collaborazione con la Sipec, Società Italiana di Pediatria Condivisa, coinvolgendo 198 pediatri sul territorio nazionale e 13.049 persone, tra genitori, bambini e adolescenti tra 0 e 14 anni, è emerso che nella fascia di età 9-14 anni il 77% dichiara di sentirsi molto arrabbiato quando i genitori lo fanno disconnettere e il 48% si sente trascurato dai genitori che sono online in loro presenza (95). Uno studio italiano su un campione di oltre 3000 adolescenti di età compresa tra i 15 e i 16 anni ha trovato che i figli snobbati dai genitori a favore del cellulare hanno ripercussioni negative sul proprio benessere psicologico, con svalutazione della relazione e possibile insorgenza di sintomi depressivi (96).

Conclusioni

Non è la tecnologia in sé a essere dannosa per gli adolescenti, ma l'uso improprio che se ne può fare. Per questo motivo, è importante, come in ogni fascia di età, la presenza e la guida dell'adulto che aiuti il minore a operare scelte consapevoli su tempi e modi di esposizione agli schermi e contenuti consumati sulle piattaforme, educandolo alla gestione dell'ambiente digitale con responsabilità, senso critico, consapevolezza di rischi e limiti, uso oculato di norme di *privacy* e sicurezza. È importante che il tempo online non sottragga energie ad altre attività offline, come lo studio, la lettura, la musica, l'attività fisica e sportiva, il gioco, le attività creative, la scoperta della natura e dell'arte e il dialogo con la famiglia e gli amici. La funzione di guida dei genitori deve estrinsecarsi anche nel monitorare l'utilizzo dei dispositivi e verificare l'eventuale dipendenza dagli schermi, che è spesso il sintomo e non la causa di un malessere psicologico (97).

Bibliografia

1. Kesharwani A. Do (how) digital natives adopt a new technology differently than digital immigrants? A longitudinal study. *Information & Management*. 2020; Volume 57, Issue 2: 103170. doi.org/10.1016/j.im.2019.103170.
2. Riva G. *Nativi digitali. Crescere e apprendere nel mondo dei nuovi media*. 2019; Collana Universale Paperbacks, Il Mulino.
3. Korte M. The impact of the digital revolution on human brain and behavior: where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci*. 2020; 22(2):101. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.2/mkorte.
4. Bozzola E, Spina G, Ruggiero M, et al. Media use during adolescence: the recommendations of the Italian Pediatric Society. *Ital J Pediatr*. 2019; 45:149. doi.org/10.1186/s13052-019-0725-8.
5. *XIV Atlante dell'Infanzia (a rischio) - Tempi Digitali*. www.savethechildren.it/cosa-facciamo/pubblicazioni/14-atlante-dell-infanzia-a-rischio-tempi-digitali
6. Censis. *Il vero e il falso - 19° Rapporto sulla comunicazione*. www.censis.it/sites/default/files/downloads/sintesi%2019%C2%B0rapporto%20comunicazione.pdf
7. Bozzola E, Staiano AM, Spina G, et al. Italian Paediatric Society Executive Board. Social media use to improve communication on children and adolescent's health: the role of the Italian Paediatric Society influencers. *Ital J Pediatr*. 2021; 47: 171. doi.org/10.1186/s13052-021-01111-7
8. Vargo D, Zhu L, Benwell B, Yan Z. Digital technology use during COVID-19 pandemic: A rapid review. *Human Behavior and Emerging Technologies*. 2021; 3(1): 13. doi.org/10.1002/hbe2.242
9. De Barros EC. Understanding the influence of digital technology on human cognitive functions: A narrative review. *IBRO Neurosci Rep*. 2024; 13: 17: 415. doi: 10.1016/j.ibneur.2024.11.006.
10. Vedeckina M, Borgonovi F. A Review of Evidence on the Role of Digital Technology in Shaping Attention and Cognitive Control in Children. *Frontiers in Psychology*. 2021; Volume 12. doi.org/10.3389/fpsyg.2021.611155.
11. Haddock A, Ward N, Yu R, O'Dea N. Positive Effects of Digital Technology Use by Adolescents: A Scoping Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 27: 19(21): 14009. doi: 10.3390/ijerph192114009.

12. Hertlein KM, Ancheta K. Advantages and Disadvantages of Technology in Relationships: Findings from an Open-Ended Survey. *The Qualitative Report*. 2014; 19(11): 1. doi.org/10.46743/2160-3715/2014.1260.
13. Clark JL, Algoe SB, Green MC. Social Network Sites and Well-Being: The Role of Social Connection. *Current Directions in Psychological Science*. 2018; 27(1): 32. doi.org/10.1177/0963721417730833.
14. Ostic D, Qalati SA, Barbosa B, et al. Effects of Social Media Use on Psychological Well-Being: A Mediated Model. *Front Psychol*. 2021; 21: 12: 678766. doi: 10.3389/fpsyg.2021.678766.
15. Vossen HGM, Valkenburg PM. Do social media foster or curtail adolescents' empathy? A longitudinal study. *Computers in Human Behavior*. 2016; Volume 63: 118. doi.org/10.1016/j.chb.2016.05.040.
16. Dolev-Cohen M, Barak A. Adolescents' use of Instant Messaging as a means of emotional relief. *Computers in Human Behavior*. 2013; Volume 29, Issue 1: 58. doi.org/10.1016/j.chb.2012.07.016
17. Chițu IB, Tecău AS, Constantin CP, et al. Exploring the Opportunity to Use Virtual Reality for the Education of Children with Disabilities. *Children (Basel)*. 2023; 23;10(3):436. doi: 10.3390/children10030436.
18. De Nardi L, Trombetta A, Ghirardo S, et al. Adolescents with chronic disease and social media: a cross-sectional study. *Archives of Disease in Childhood*. 2020; 105(8): 744. <http://orcid.org/0000-0002-8141-3389>
19. Small GW, Lee J, Kaufman A, et al. Brain health consequences of digital technology use. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020; 22(2):179. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.2/gsmall.
20. Ioannidis K, Hook R, Goudriaan AE, et al. Cognitive deficits in problematic Internet use: meta-analysis of 40 studies. *British Journal of Psychiatry*. 2019; 215(5):639. doi:10.1192/bjp.2019.3
21. Brushe ME, Haag DG, Melhuish EC, et al. Screen Time and Parent-Child Talk When Children Are Aged 12 to 36 Months. *JAMA Pediatr*. 2024; 1;178(4):369. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.6790
22. Hilte L, Daelemans W, Vandekerckhove R. Lexical Patterns in Adolescents' Online Writing: The Impact of Age, Gender, and Education. *Written Communication*, 2020; 37(3): 365. doi.org/10.1177/0741088320917921
23. Kolhar M, Kazi RNA, Alameen A. Effect of social media use on learning, social interactions, and sleep duration among university students. *Saudi J Biol Sci*. 2021; 28(4):2216. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.01.010.
24. Julius -Maximilians-Universität Würzburg. Is social media to blame for poor grades? *ScienceDaily*, 19 febbraio 2018. www.sciencedaily.com/releases/2018/02/180219103217.htm
25. Ercolanoni S, Respi C, Gui M, et al. EYES UP - Early Exposure to Screens and Unequal Performance. *Intervento presentato a: INVEST Conference, Turku, Finlandia, 2024*. <https://boa.unimib.it/handle/10281/520459>.
26. Gerosa T, Gui M. Earlier smartphone acquisition negatively impacts language proficiency, but only for heavy media users. Results from a longitudinal quasi-experimental study. *Social Science Research*. 2023; Volume 114. doi.org/10.1016/j.ssresearch.2023.102915
27. Kosola S, Kullberg M, Melander K, et al. Associations of excessive Internet use, sleep duration and physical activity with school absences: a cross-sectional, population-based study of adolescents in years 8 and 9. *Arch Dis Child*. 2024; 19;109(7):570. doi: 10.1136/archdischild-2023-326331.
28. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, et al; COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Children and Adolescents and Digital Media. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593.
29. Sherer J, Levounis P. Special Report: Is Social Media Misuse A Bad Habit or Harmful Addiction? *Psychiatric News*. 2024; Volume 59, Number 04. doi.org/10.1176/appi.pn.2024.04.4.5
30. Maffei L. Se la civiltà perde l'uso della parola. *Vita e Pensiero*. 2019; 102: 1: 110
31. Deb A. Phantom vibration and phantom ringing among mobile phone users: A systematic review of literature. *Asia Pac Psychiatry*. 2015; 7(3):231. doi: 10.1111/appy.12164
32. Chen J, Leber AB, Golomb JD. Attentional capture alters feature perception. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2019; Volume 45(11): 1443.
33. Uncapher MR, Lin L, Rosen LD, et al. Media Multitasking and Cognitive, Psychological, Neural, and Learning Differences. *Pediatrics*. 2017; 140(Suppl 2):S62-S66. doi: 10.1542/peds.2016-1758D
34. Davies B, Turner M, Udell J. It helps to be funny or compassionate: An exploration of user experiences and evaluation of social media micro-intervention designs for protecting body image. *Computers in Human Behavior*. 2024; Volume 150: 107999. doi.org/10.1016/j.chb.2023.107999.
35. Smith OE, Mills JS, Samson L. Out of the loop: Taking a one-week break from social media leads to better self-esteem and body image among young women. *Body Image*. 2024; 49:101715. doi: 10.1016/j.bodyim.2024.101715.
36. Tobin SJ, Vanman EJ, Verreyne M, et al. Threats to belonging on Facebook: lurking and ostracism. *Social Influence*. 2015; Volume 10, Issue 1: 31. doi.org/10.1080/155334510.2014.893924
37. Beyari H. The Relationship between Social Media and the Increase in Mental Health Problems. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 29;20(3):2383. doi: 10.3390/ijerph20032383.
38. Ergün N, Göksu İ, Sakız H. Effects of Phubbing: Relationships With Psychodemographic Variables. *Psychol Rep*. 2020; 123(5):1578. doi: 10.1177/0033294119889581
39. Booker CL, Kelly YJ, Sacker A. Gender differences in the associations between age trends of social media interaction and well-being among 10-15 year olds in the UK. *BMC Public Health*. 2018; 20;18(1):321. doi: 10.1186/s12889-018-5220-4.
40. Astleitner H, Bains A, Hörmann S. The effects of personality and social media experiences on mental health: Examining the mediating role of fear of missing out, ghosting, and vaguebooking. *Computers in Human Behavior*, 2023; 138: 107436. doi.org/10.1016/j.chb.2022.107436
41. Qutishat MG, Al Dameery K, Al Omari O, et al. Correlation between Fear of Missing out and Night Eating Syndrome among University Students. *Iran J Psychiatry*. 2022; 17(2):224. doi: 10.18502/ijps.v17i2.8913.
42. Gioia F, Rega V, Boursier V. Problematic Internet Use and Emotional Dysregulation Among Young People: A Literature Review. *Clin Neuropsychiatry*. 2021; 18(1):41. doi: 10.36131/cnforinteditore20210104.
43. Vanman EJ, Baker R, Tobin SJ. The burden of online friends: the effects of giving up Facebook on stress and well-being. *J Soc Psychol*. 2018; 158(4):496. doi: 10.1080/00224545.2018.1453467.
44. Yang H, Wang Z, Elhai JD, et al. The relationship between adolescent emotion dysregulation and problematic technology use: Systematic review of the empirical literature. *Journal of Behavioral Addictions*. 2022; 11 (2): 290. doi.org/10.1556/2006.2022.00038
45. Touitou Y, Touitou D, Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *J Physiol Paris*. 2016; 13;44(9): zsab080. doi: 10.1093/sleep/zsab080.
46. Brosnan B, Haszard JJ, Meredith-Jones KA, et al. Screen Use at Bedtime and Sleep Duration and Quality Among Youths. 2024; *JAMA Pediatr*. 3. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.2914
47. Van den Eijnden RJJM, Geurts SM, Ter Bogt TFM, et al. Social Media Use and Adolescents' Sleep: A Longitudinal Study on the Protective Role of Parental Rules Regarding Internet Use before Sleep. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 2;18(3):1346. doi: 10.3390/ijerph18031346.

48. Salfi F, Amicucci G, Corigliano D, et al. Changes of evening exposure to electronic devices during the COVID-19 lockdown affect the time course of sleep disturbances. *Sleep*. 2021; 13;44(9):zsab080. doi: 10.1093/sleep/zsab080.
49. Ra CK, Cho J, Stone MD, et al. Association of Digital Media Use With Subsequent Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents. *JAMA*. 2018; 17;320(3):255. doi: 10.1001/jama.2018.8931.
50. Holland G, Tiggemann M. A systematic review of the impact of the use of social networking sites on body image and disordered eating outcomes. *Body Image*. 2016; 17:100-10. doi: 10.1016/j.bodyim.2016.02.008.
51. Alberga AS, Withnell SJ, von Ranson KM. Fitspiration and thinspiration: a comparison across three social networking sites. *J Eat Disord* 2018; 6, 39. doi.org/10.1186/s40337-018-0227-x.
52. Wilksch SM, O'Shea A, Ho P, et al. The relationship between social media use and disordered eating in young adolescents. *Int J Eat Disord*. 2020; 53: 96. doi.org/10.1002/eat.23198.
53. Minadeo M, Pope L. Weight-normative messaging predominates on TikTok—A qualitative content analysis. *Plos One*. 2022; 1. doi.org/10.1371/journal.pone.0267997.
54. Troppo tempo sui social: ad un adolescente su 4 compromettono il benessere mentale. Oltre sette su 10 "sognano" il corpo degli influencer. <https://www.skoola.net/news/social-trend/troppo-tempo-social-adolescente-su-4-benessere-mentale.html>
55. Agrawal H, Agrawal S. Impact of Social Media and Photo-Editing Practice on Seeking Cosmetic Dermatology Care. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 27;14:1377. doi: 10.2147/CCID.S322859.
56. Beyari H. The Relationship between Social Media and the Increase in Mental Health Problems. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 29;20(3):2383. doi: 10.3390/ijerph20032383.
57. Santos RMS, Mendes CG, Sen Bressani GY, et al. The associations between screen time and mental health in adolescents: a systematic review. *BMC Psychol*. 2023; 20;11(1):127. doi: 10.1186/s40359-023-01166-7.
58. Riehm KE, Feder KA, Tomohlen KN, et al. Associations Between Time Spent Using Social Media and Internalizing and Externalizing Problems Among US Youth. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(12):1266. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2325.
59. Cha JH, Choi YJ, Ryu S, et al. Association between smartphone usage and health outcomes of adolescents: A propensity analysis using the Korea youth risk behavior survey. *PLoS One*. 2023; 6;18(12):e0294553. doi: 10.1371/journal.pone.0294553.
60. Dejonckheere E, Bastian B, Fried EI, et al. Perceiving social pressure not to feel negative predicts depressive symptoms in daily life. *Depress Anxiety*. 2017; 34(9):836. doi: 10.1002/da.22653.
61. Kelly Y, Zilanawala A, Booker C, et al. Social Media Use and Adolescent Mental Health: Findings From the UK Millennium Cohort Study. *EClinicalMedicine*. 2019; 4;6:59. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.005.
62. Augner C, Vlasak T, Aichhorn W, et al. The association between problematic smartphone use and symptoms of anxiety and depression—a meta-analysis. *J Public Health (Oxf)*. 2023; 14;45(1):193. doi: 10.1093/pubmed/fdab350.
63. Sohn SY, Rees P, Wildridge B, et al. Prevalence of problematic smartphone usage and associated mental health outcomes amongst children and young people: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence. *BMC Psychiatry*. 2019 Nov 29;19(1):356. doi: 10.1186/s12888-019-2350-x.
64. Marino C, Canale N, Melodia F, et al. The Overlap between Problematic Smartphone Use and Problematic Social Media Use: A Systematic Review. *Current Addiction Reports*. 2021; 8: 469. doi.org/10.1007/s40429-021-00398-0.
65. La Sorveglianza HBSC-Italia 2022 - Health Behaviour in School-aged Children: le tecnologie digitali negli adolescenti (Supplemento 2 al n. 12, volume 36, 2023 del Notiziario dell'ISS): <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/2.+HBSC+TECNOLOGIE+DIGITALI+NEGLI+ADOLESCENTI.pdf/38a4fcea-482b-2202-0dfa-3a183ac7c57a?t=1720687252310>
66. Merkaš M, Bodrožić Selak M, Žulec Ivanković A. Problematic Smartphone Use and Communication in Families with Adolescents. *Adolescents*. 2024; 4;107. doi.org/10.3390/adolescents4010008)
67. Kawabe K, Horiuchi F, Ochi M, et al. Internet addiction: Prevalence and relation with mental states in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 70(9):405. doi: 10.1111/pcn.12402.
68. Chen H, Dong G, Li K. Overview on brain function enhancement of Internet addicts through exercise intervention: Based on reward-execution-decision cycle. *Front Psychiatry*. 2023; 2;14:1094583. doi: 10.3389/fpsy.2023.1094583.
69. Chang MLY, Lee IO. Functional connectivity changes in the brain of adolescents with Internet addiction: A systematic literature review of imaging studies. *Plos Mental Health*. 2024; 1 (1). doi.org/10.1371/journal.pmen.0000022.
70. O' Keeffe GS, Clarke-Pearson K; Council on Communications and Media. The impact of social media on children, adolescents, and families. *Pediatrics*. 2011; 127(4):800. doi: 10.1542/peds.2011-0054.
71. Pozza A, Coluccia A, Kato T, et al. The 'Hikikomori' syndrome: worldwide prevalence and co-occurring major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019; 20;9(9):e025213. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025213.
72. Nguyen CT. ECHO CHAMBERS AND EPISTEMIC BUBBLES. *Episteme*. 2020;17(2):141. doi:10.1017/epi.2018.32
73. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, et al; COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Children and Adolescents and Digital Media. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593.
74. Astorri E, Clerici G, Gallo G, et al. Online extreme challenges putting children at risk: what we know to date. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023; 75(1):98. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06892-6.
75. Dipendenze comportamentali nella Generazione Z: uno studio di prevalenza nella popolazione scolastica (11-17 anni) e focus sulle competenze genitoriali. www.iss.it/documents/20126/6682486/23-25+web.pdf/7c107806-50db-5601-c73e-c90badec3765?t=1702626073305
76. Huesmann LR. The impact of electronic media violence: scientific theory and research. *J Adolesc Health*. 2007; 41(6 Suppl 1): S6-13. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.09.005
77. Unicef. L'esposizione dei bambini e degli adolescenti a messaggi di odio e immagini violente online. www.unicef.it/media/l-esposizione-dei-bambini-e-degli-adolescenti-a-messaggi-di-odio-e-immagini-violente-online
78. Peebles E. Cyberbullying: Hiding behind the screen. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(10):527. doi: 10.1093/pch/19.10.527.
79. Badura P, Eriksson C, García-Moya I, et al. A focus on adolescent social contexts in Europe, central Asia and Canada: Health Behaviour in School-aged Children international report from the 2021/2022 survey. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/379486>.
80. Centofanti S, Lushington K, Wicking A, et al. Nighttime Phone Use and Past Exposure to Cyberbullying and Their Impact on Sleep and Psychological Wellbeing in Australian Children Aged 7 to 19 Years. *Adolescents* 2024; 4, 355. doi.org/10.3390/adolescents4030025.
81. Vannucci A, Simpson EG, Gagnon S, et al. Social media use and risky behaviors in adolescents: A meta-analysis. *Journal of adolescence*. 2020; 79: 258. doi: 10.1016/j.adolescence.2020.01.014.

82. Purba AK, Thomson RM, Henery PM, et al. Social media use and health risk behaviours in young people: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2023; 29;383:e073552. doi: 10.1136/bmj-2022-073552.
83. Greškovičová K, Masaryk R, Synak N, et al. Superlatives, clickbaits, appeals to authority, poor grammar, or boldface: Is editorial style related to the credibility of online health messages? *Front. Psychol* 2022; Volume 13. doi.org/10.3389/fpsyg.2022.940903.
84. Miligi L. Campi elettromagnetici a radiofrequenza, telefoni cellulari, ed effetti sulla salute: a che punto siamo? [Radiofrequency electromagnetic fields, mobile phones, and health effects: where are we now?]. *Epidemiol Prev*. 2019; 43(5-6):374. *Italian*. doi: 10.19191/EP19.5-6.P374.107.
85. Bozzola E, Spina G, Agostiniani R, et al. The Use of Social Media in Children and Adolescents: Scoping Review on the Potential Risks. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(16):9960. doi.org/10.3390/ijerph19169960.
86. Robinson TN, Banda JA, Hale L, et al. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140 (Suppl 2):S97. doi: 10.1542/peds.2016-1758K.
87. Tsochantaridou A, Sergeantanis TN, Grammatikopoulou MG, et al. Food Advertisement and Dietary Choices in Adolescents: An Overview of Recent Studies. *Children (Basel)*. 2023; 24;10(3):442. doi: 10.3390/children10030442
88. Folkvord F, Anschutz DJ, Boyland E, et al. Food advertising and eating behavior in children. *Current Opinion in Psychology*. 2016; 9: 26. doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.016
89. Vargas Meza X, Yamanaka T. Food Communication and its Related Sentiment in Local and Organic Food Videos on YouTube. *J Med Internet Res*. 2020; 10;22(8):e16761. doi: 10.2196/16761
90. Kaur K, Gurnani B, Nayak S, et al. Digital Eye Strain- A Comprehensive Review. *Ophthalmol Ther*. 2022; 11(5):1655. doi: 10.1007/s40123-022-00540-9.
91. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol* 2020; 20, 27. doi.org/10.1186/s12886-019-1220-0.
92. Lee HS, Park SW, Heo H. Acute acquired comitant esotropia related to excessive Smartphone use. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16;37. doi.org/10.1186/s12886-016-0213-5
93. Huang XD, Gao X, Gao L, et al. Suspected macular light damage caused by excessive use of smartphone. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 20;132(16):2013. doi: 10.1097/CM9.0000000000000379.
94. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res*. 2018; 164:149. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.015.
95. Bambini e Adolescenti Digitali - Di.Te. 2022: <https://www.dipendenze.com/bambini-e-adolescenti-digitali-di-te-2022>
96. Pancani L, Gerosa T, Gui M, et al. "Mom, dad, look at me": The development of the Parental Phubbing Scale. *Journal of Social and Personal Relationships*. 2021; 38(2), 435. doi.org/10.1177/0265407520964866)
97. Dadi AF, Dachew BA, Tessema GA. Problematic Internet use: A growing concern for adolescent health and well-being in a digital era. *J Glob Health*. 2024; 30;14:03034. doi: 10.7189/jogh.14.03034.

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

UOC di Pediatria e Neonatologia, OO.RR. Penisola sorrentina,
Vico Equense (Napoli)

Tel +39 081 8729199

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

Effetti del trattamento con analogo dell'ormone rilasciante gonadotropine sulle bambine affette da pubertà precoce centrale e anticipata

Emanuela Rielli^{1*}, Giada Vitale^{3*}, Lara Nicolussi³, Thomas Zoller³, Franco Antoniazzi^{2,3}, Rossella Gaudino^{2,3}

¹UOC Ginecologia e Ostetricia, Ospedale centrale di Bolzano, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

²UOC Pediatria C, Ospedale della Donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

³Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Dentistiche, Ginecologia e Pediatria, Università degli studi di Verona

*Autori che hanno contribuito in misura uguale alla stesura dell'articolo.

Riassunto

Introduzione: L'analogo dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (GnRH_a) costituisce la terapia standard nel trattamento delle bambine con pubertà precoce centrale (CPP), per le quali l'efficacia terapeutica è ben consolidata. Al contrario, data la mancanza di sufficienti dati, sono pochi i centri che somministrano la terapia nelle bambine con pubertà anticipata (EFP). **Scopi:** Attraverso l'analisi retrospettiva di un'ampia coorte di bambine trattate con GnRH_a presso il centro di endocrinologia pediatrica di Verona, tale elaborato ha previsto come obiettivi il confronto tra CPP ed EFP in termini di efficacia e sicurezza terapeutica.

Metodi: Tale elaborato ha incluso i parametri antropometrici, clinici e laboratoristici delle bambine con CPP (n:219) o EFP (n:65), sottoposte a trattamento con GnRH_a nel periodo 2014-2021. I dati sono stati raccolti tramite consultazione delle cartelle cliniche e rielaborati con il sistema statistico SPSS.

Risultati: Sia per le bambine con pubertà precoce centrale che anticipata, la terapia frenante ha migliorato in maniera significativa la statura adulta predetta (PAH) in entrambi i gruppi, con PAH a fine terapia non significativamente differente rispetto al target staturale. Il BMI-SDS è incrementato significativamente durante il trattamento ($p < 0,001$ nelle CPP, $p < 0,05$), la terapia ne ha provocato la regressione fino a valori non significativamente differenti dalle bambine con CPP sin dal primo anno di trattamento. L'età media del menarca nelle CPP è stata di 11,68 anni nelle CPP e 11,86 anni nelle EFP. La maggior parte delle bambine non ha riportato effetti collaterali dalla terapia, mentre gli effetti avversi gravi sono stati rilevati solo nello 0,5% delle CPP e nel 3% delle EFP.

Conclusioni: In questa ampia coorte, il trattamento con GnRH_a si è dimostrato essere efficace e sicuro sia nelle bambine con CPP che EFP. Tra gli obiettivi futuri vi è la valutazione dei due gruppi di bambine al raggiungimento dell'altezza finale e dell'impatto psicologico dato dalla terapia.

Parole chiave: pubertà precoce centrale Idiopatica; Pubertà Anticipata, Triptorelina; GnRH analogo.

Effects of treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue on girls with central and early precocious puberty

Summary

Introduction: Gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) is the standard therapy in the treatment of girls with central precocious puberty (CPP), for which therapeutic efficacy is well established. On the contrary, given the lack of sufficient data, few centers administer the therapy to girls with early fast puberty (EFP).

Purposes: Through the retrospective analysis of a large cohort of girls treated with GnRHa at the pediatric endocrinology center of Verona, this paper aimed to compare CPP and EFP regarding therapeutic efficacy and safety.

Method: This work included the anthropometric, clinical, and laboratory parameters of girls with CPP (n:219) or EFP (n:65) subjected to GnRHa treatment in 2014-2021. The data were collected by consulting medical records and processed with the SPSS statistical system.

Results: For both girls with central and early fast puberty, the therapy significantly improved predicted adult height (PAH) in both groups. That parameter didn't differ significantly from the target height at the end of the treatment. BMI-SDS increased significantly during treatment ($p < 0.05$), and the therapy caused its regression to values that were not significantly different from girls with CPP from the first year of treatment. The average age of menarche in PPC was 11.68 years in PPC and 11.86 years in EFP. Most of the girls reported no side effects from the therapy, while serious adverse effects were detected in only 0.5% of CPP and 3% of EFP.

Conclusion: In this large cohort, GnRHa treatment has been effective and safe in girls with CPP and EFP. Future objectives include the evaluation of the two groups of girls upon reaching their final height and the psychological impact of the therapy.

Key words: Idiopathic central precocious puberty; Early puberty, triptorelin; GnRH analog.

Introduzione

La pubertà rappresenta quella fase fisiologica dello sviluppo durante la quale si ha l'acquisizione dei caratteri sessuali secondari, rapida maturazione ossea e accelerata crescita staturale. Nelle bambine tale processo si rende evidente con lo sviluppo delle ghiandole mammarie, la cui età di insorgenza sta mostrando un trend in decrescita nella popolazione generale (1). In ogni caso, tradizionalmente l'insorgenza del telarca prima degli 8 anni è definita come pubertà precoce centrale (CPP) (2), mentre lo sviluppo puberale tra gli 8-9 anni rientra nella definizione di pubertà anticipata (EFP) (3). A partire dal riconoscimento dei primi segni puberali, l'iter diagnostico prosegue con la valutazione dell'età ossea e quindi della statura adulta predetta (PAH), la misurazione dell'isterometria longitudinale tramite ecografia pelvica e il dosaggio ormonale degli ormoni luteinizzante (LH) e follicolostimolante (FSH) (4-8).

Come ben noto in letteratura, alla CPP conseguono statura finale ridotta per prematura fusione delle epifisi (9), aumentato rischio di obesità, diabete mellito di tipo 2, disturbi cardiovascolari (10,11), sindrome dell'ovaio policistico (12) e di carcinoma mammario (13).

Inoltre, sono frequenti le problematiche psicologiche quali disturbo d'ansia (14) e depressione (15,16). Anche la EFP può determinare complicanze a lungo termine come disturbi comportamentali, obesità e comorbidità metaboliche (12-17).

L'analogo dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRHa) costituisce la terapia standard nella CPP, alla cui somministrazione consegue una *down*-regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) e quindi l'inibizione della secrezione degli ormoni LH e FSH (18). L'obiettivo del trattamento è quello di ottenere un'adeguata soppressione ormonale e dunque una riduzione della velocità di crescita, dell'avanzamento dell'età ossea, la prevenzione del menarca, l'interruzione e, possibilmente, la reversione dei segni puberali. Tali effetti sono reversibili: alla sospensione della terapia lo sviluppo puberale riprende la propria progressione.

Dalla letteratura è già noto il beneficio terapeutico relativamente all'altezza finale nelle bambine con CPP(19,20), mentre vi sono ancora incertezze riguardo alla sua efficacia nei casi di EFP. Infatti, talvolta è emerso come la terapia somministrata dopo gli 8 anni possa provocare peggioramento dell'altezza finale (21,22), mentre in altri casi si è evidenziato un miglioramento staturale (23,24).

La relazione che intercorre tra BMI e terapia ormonale con GnRHa è attualmente un argomento dibattuto. Alcuni autori hanno riscontrato un incremento ponderale nelle bambine affette sia da CPP che EFP (24-27), mentre in altri casi si è concluso come il BMI non variava (28,29) o si riduceva (30,31).

Infine, nelle bambine trattate con GnRHa sembrerebbe esserci una riduzione del rischio di problematiche comportamentali e sociali in età adulta (32) e un miglioramento della fertilità (33).

Tra i possibili effetti collaterali della terapia con GnRHa vi sono nausea, insonnia, labilità emotiva, cefalea ed eritema (34-36). Raramente può manifestarsi un sanguinamento vaginale transitorio (37,38).

In definitiva, gli effetti del trattamento con GnRHa nella CPP sono stati ampiamente studiati, a differenza della EFP, dove i pochi dati disponibili sono risultati talvolta essere discordanti. L'obiettivo del presente studio è stato pertanto, la valutazione dell'efficacia e sicurezza della terapia ormonale con GnRHa in un'ampia coorte di bambine affette da CPP o EFP, seguite presso il centro di terzo livello di Endocrinologia Pediatrica di Verona nel periodo 2014-2021.

Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono state reclutate 284 bambine (214 con CPP e 65 con EFP), trattate per pubertà precoce o anticipata nel periodo 2014-2021. In particolare, per la raccolta dati è stata analizzata la documentazione riportata negli archivi del Centro di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale di Verona. Come criterio di inclusione nella ricerca sono state selezionate le bambine che abbiano intrapreso il trattamento con l'analogo di GnRH per almeno un anno.

La pubertà precoce centrale è stata definita come la comparsa del telarca ad un'età inferiore a 8 anni, crescita accelerata, età ossea avanzata rispetto a quella cronologica e il riscontro, dopo test da stimolo con triptorelina acetato, di un picco dell'ormone luteinizzante con valori superiori a 5 IU/L. La pubertà anticipata è stata definita dalla comparsa del telarca tra 8 e 9 anni in presenza degli stessi segni di avanzamento puberale elencati precedentemente.

La maggior parte delle bambine sono state sottoposte ad un'iniezione standard di triptorelina acetato, *depot* 3,75 mg ogni 28 giorni; una minoranza ha ricevuto l'iniezione di trimestrale di triptorelina acetato, 11,75 mg.

Risultati

Tale studio ha incluso 284 bambine trattate con l'analogo di GnRH, di cui 219 (77,1%) in pubertà precoce centrale (CPP) e 65 (22,9%) in pubertà anticipata (EFP).

La maggior parte delle pazienti (95,1 %) ha mantenuto il trattamento ad una dose standard di GnRHa 3,75 mg al mese; solo

una piccola percentuale (4,9 %) ha ricevuto la formulazione di 11,75 mg ogni 3 mesi.

Nella **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche auxologiche e biochimiche delle pazienti con pubertà precoce e anticipata al momento della diagnosi.

Come atteso sulla base della definizione, le pazienti con CPP presentavano un'età media di insorgenza del telarca (CPP = $7,33 \pm 0,71$ anni vs. EFP = $8,38 \pm 0,30$ anni) e stadio (CPP = $2,43 \pm 0,73$ vs. EFP = $2,72 \pm 0,61$) significativamente inferiori, con $p < 0,001$ e $p < 0,05$, rispettivamente. Anche l'età ossea nella CPP era significativamente inferiori (CPP = $9,78 \pm 1,2$ anni vs. EFP = $10,40 \pm 0,85$ anni, con $p < 0,001$). Inoltre, sebbene l'altezza media e il peso medio alla diagnosi si siano dimostrati essere significativamente maggiori nelle anticipate, tale differenza viene meno se tali parametri vengono aggiustati per età e quindi espressi in deviazioni standard (ds). Focalizzandosi sulle caratteristiche biochimiche ed ecografiche, le bambine con EFP presentavano valori medi di FSH ed LH basali, LH picco (ovvero dopo stimolo con triptorelina acetato) e lunghezza uterina significativamente più elevati rispetto alle precoci, con $p < 0,05$ in tutti e quattro le variabili analizzate. Infine, la lunghezza uterina era pari a $4,18 \pm 0,87$ cm nelle CPP vs. $4,51 \pm 0,95$ cm nelle EFP. In **Tabella 2** sono riportati i parametri auxologici al momento dello stop della terapia: non sono emerse differenze significative di altezza, peso, BMI e PAH. Anche l'età ossea media alla quale è stata sospesa la terapia è quasi sovrapponibile tra i due gruppi (p -value non significativo), a fronte di una diversa durata media della terapia (CPP = $2,2 \pm 0,81$ anni vs. EFP = $1,83 \pm 0,60$ anni, con $p < 0,001$).

La **Tabella 3** riassume le caratteristiche di estrogenizzazione a inizio e a fine terapia in entrambi i gruppi. In particolare, come già riportato in precedenza, la lunghezza dell'utero alla diagnosi si è dimostrato essere superiore nelle bambine con pubertà anticipata. Tuttavia, dopo 1 anno di terapia con GnRHa tale differenza non risulta più essere significativa e rimane come tale anche al termine del trattamento (vedi anche **Figura 1**).

Dai dati raccolti al momento del menarca, raggiunto da 119 bambine del gruppo CPP e 31 bambine del gruppo EFP. Non sono state rilevate differenze significative in termini di età media del menarca, tempo trascorso tra la sua comparsa e la fine del trattamento, altezza, peso e BMI.

Nella **Tabella 4** si evidenzia la comparazione tra la PAH media all'inizio e al termine della terapia rispetto al target staturale previsto secondo l'altezza genitoriale, mostrando un miglioramento significativo in entrambi i gruppi.

Discussione

Dall'analisi dei risultati ottenuti dall'ampia coorte di bambine con pubertà precoce centrale (CPP) o pubertà anticipata (EFP) trattate con GnRHa, sono emersi i seguenti risultati:

Tabella 1. Confronto tra le caratteristiche auxologiche e biochimiche delle pazienti con pubertà precoce e anticipata alla diagnosi. Tutti i valori sono riportati come media \pm deviazione standard, tranne i dati ormonali, riportati come mediane data la loro distribuzione asimmetrica. CPP= pubertà precoce centrale. EFP = pubertà anticipata. PAH= statura adulta predetta. P = p-value.

	CPP (n:219)	EFP (n:65)	p
Età media telarca (anni)	7,33 (\pm 0,71)	8,38 (\pm 0,30)	< 0,001
Telarca medio	2,43 (\pm 0,73)	2,72 (\pm 0,61)	< 0,05
Età ossea (anni)	9,78 (\pm 1,2)	10,40 (\pm 0,85)	< 0,001
Altezza (cm)	132,9 (\pm 0,97)	137,3 (\pm 0,81)	< 0,001
Altezza SDS (cm)	0,96 (\pm 1,13)	0,80 (\pm 1,12)	N.S.
Peso (kg)	32,1 (\pm 0,54)	34,3 (\pm 0,41)	< 0,05
Peso SDS (cm)	0,54 (\pm 0,97)	0,41 (\pm 0,82)	N.S.
Target genetico (cm)	163,33 (\pm 5,77)	164,67 (\pm 5,2)	N.S.
Target genetico SDS (cm)	0,17 (\pm 0,99)	0,39 (\pm 0,87)	N.S.
PAH alla diagnosi (cm)	157,69 (\pm 7,97)	156,33 (\pm 6,97)	N.S.
LH basale (U/L)	1,41 (\pm 2,09)	1,89 (\pm 2,03)	< 0,05
LH picco (U/L)	23,6 (\pm 24,13)	27 (\pm 34,18)	< 0,05
FSH basale (U/L)	4,3 (\pm 2,41)	5,15 (\pm 1,87)	< 0,05
FSH picco (U/L)	23,3 (\pm 11,69)	25,5 (\pm 11,42)	N.S.
Estradiolo basale (pmol/L)	80 (\pm 86,54)	91,6 (\pm 123,01)	N.S.
Estradiolo picco (pmol/L)	126,5 (\pm 113,35)	139,4 (\pm 125,56)	N.S.
Isterometria longitudinale (cm)	4,18 (\pm 0,87)	4,51 (\pm 0,95)	< 0,05

1. In entrambi i gruppi si è evidenziato un miglioramento della previsione staturale predetta al termine della terapia rispetto a quella predetta alla diagnosi;
2. Durante il periodo di trattamento si è verificato un incremento ponderale transitorio che si risolve già al momento del menarca;
3. La terapia ha determinato la regressione delle dimensioni uterine con medesima efficacia nelle pazienti con EFP seppure con durata di terapia significativamente inferiore.

Per la maggiore prematurità di insorgenza dello sviluppo puberale, la durata del trattamento nelle pazienti con pubertà precoce è

stata superiore rispetto a quelle con pubertà anticipata. Per entrambi i gruppi di bambine, l'altezza alla diagnosi era significativamente maggiore rispetto alla media del *target* genetico-SDS; ciò è giustificato dallo *spurt* puberale precoce che comporta accelerata crescita staturale. In assenza di trattamento, la progressione dello sviluppo puberale avrebbe comportato una statura finale predetta significativamente inferiore rispetto al proprio target genetico, come conseguenza della precoce ossificazione della cartilagine epifisaria. Tuttavia, l'analogo di GnRH ha mostrato la propria efficacia nel migliorare la previsione staturale, portando la PAH al termine della terapia ad essere non significativamente inferiore rispetto al target genetico. L'efficacia terapeutica è stata dimostrata anche dal valore del guadagno medio in altezza (calcolato come PAH

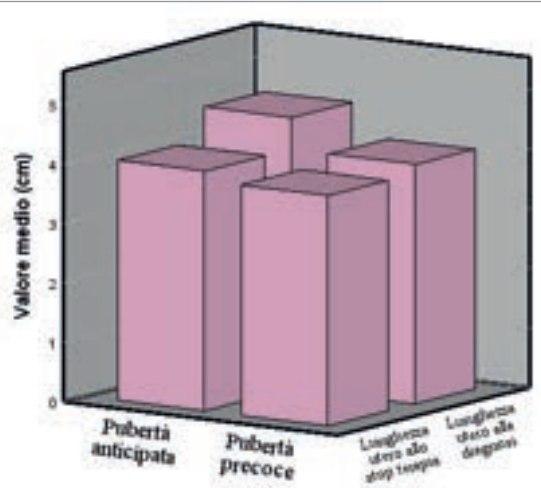
Tabella 2. Valutazione dei parametri auxologici alla fine della terapia con GnRHa.

	CPP	EFP	p
Età ossea allo stop (anni)	11,61 (± 0,59)	11,63 (± 0,68)	N.S.
Altezza stop terapia (cm)	147,92 (± 6,31)	148,22 (± 6,27)	N.S.
Altezza-SDS stop terapia	0,79 (± 1,11)	0,46 (± 1,11)	N.S.
PAH stop terapia (cm)	161,64 (± 6,10)	160,63 (± 6,93)	N.S.
Peso stop terapia (kg)	45,15 (± 8,47)	44,89 (± 8,32)	N.S.
Peso-SDS stop terapia	0,68 (± 0,92)	0,44 (± 0,95)	N.S.
BMI stop terapia	20,56 (± 3,18)	20,42 (± 3,18)	N.S.
BMI-SDS stop terapia	0,45 (± 0,94)	0,33 (± 0,98)	N.S.
Durata media trattamento (anni)	2,2 (± 0,81)	1,83 (± 0,60)	< 0,001

Tabella 3. Caratteristiche di estrogenizzazione a inizio e a fine terapia delle pazienti con pubertà precoce e anticipata.

	CPP	EFP	p
Telarca medio alla diagnosi	2,43 (± 0,73)	2,72 (± 0,61)	< 0,05
Telarca medio a fine terapia	2,66 (± 0,77)	2,59 (± 0,74)	N.S.
Isterometria alla diagnosi (cm)	4,18 (± 0,87)	4,52 (± 0,95)	< 0,05
Isterometria ad 1 anno di terapia (cm)	3,80 (± 0,67)	4,03 (± 0,78)	N.S.
Isterometria a 2 anni di terapia (cm)	3,62 (± 0,58)	3,81 (± 0,61)	N.S.
Isterometria a fine terapia (cm)	3,85 (± 0,75)	4,03 (± 0,66)	N.S.

Figura 1. Gli istogrammi rappresentano il valore medio della lunghezza uterina prima della terapia e al momento dello stop della stessa. La maggiore lunghezza uterina alla diagnosi nelle bambine con pubertà anticipata viene ridotta in maniera efficace da GnRHa: a fine terapia non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di bambine.



allo stop terapia – PAH alla diagnosi). Tale risultato è stato sottoposto a confronto fra i due gruppi di bambine: dall'analisi statistica non è emersa una differenza statisticamente significativa. Da ciò si evince come la terapia ormonale con GnRHa sia efficace tanto nella pubertà precoce centrale quanto nella pubertà anticipata.

Obiettivo della terapia con GnRHa è quello di raggiungere la stabilizzazione o regressione dei segni puberali, al fine di evitare la

Tabella 4. Target genetico comparato con l'altezza predetta ad inizio e a fine terapia. P1: p-value tra target genetico e PAH ad inizio terapia. P2: p-value tra target genetico e PAH a fine terapia.

	Target genetico (cm)	PAH ad inizio terapia (cm)	PAH a fine terapia (cm)	p1	p2
CPP	163,33 (± 5,77)	157,69 (± 7,97)	161,64 (± 6,10)	< 0,001	N.S.
EFP	164,67 (± 5,20)	156,33 (± 6,97)	160,63 (± 6,93)	< 0,001	N.S.

riduzione dell'altezza finale delle bambine (39) e i disordini psicologici (sintomi depressivi, aumentata tendenza all'abuso di alcool, disturbi comportamentali) (40). Dalla letteratura è già noto il beneficio terapeutico relativamente all'altezza finale nelle bambine con pubertà precoce, mentre vi sono ancora incertezze riguardo alla sua efficacia nei casi di pubertà anticipata (41). Inoltre, da alcuni studi sono emersi i possibili effetti negativi della terapia somministrata dopo gli 8 anni, tra cui l'eccessiva decelerazione della velocità di crescita con peggioramento dell'altezza finale e l'incremento ponderale fino all'obesità franca (42). Tuttavia, in altri studi preliminari si è visto come il trattamento con GnRHa somministrato tra gli 8 e i 9 anni sembrerebbe essere in grado di prevenire la compromissione dell'altezza finale (43).

Sulla base dei risultati ottenuti nel presente elaborato riguardo alle previsioni staturali, il trattamento si è dimostrato essere efficace non solo nella CPP, ma anche nella EFP. Per corroborare tale evenienza scientifica, sarebbe opportuno valutare l'altezza finale delle pazienti. Tuttavia, la maggior parte delle bambine in esame sono attualmente in *follow up*: non vi sono ancora dati sufficienti per confrontare l'altezza definitiva con il target previsto secondo l'altezza genitoriale. Come già noto in letteratura la terapia con GnRHa può portare ad un aumento significativo del BMI (44), risultato che è stato ottenuto anche nella nostra coorte di bambine, coinvolgendo sia le bambine con CPP che quelle con EFP. Tuttavia, tale incremento sembrerebbe essere transitorio e correlato al periodo di trattamento, come suggerito dai valori BMI-SDS al momento del menarca. Con il completamento dello sviluppo puberale, si è assistito ad un decremento ponderale con ritorno del BMI-SDS ai valori non differenti significativamente a prima dell'inizio della terapia. Dagli studi in letteratura sono emersi dati contrastanti in merito alla relazione che intercorre tra BMI e terapia ormonale con GnRHa. In alcuni casi è stato riscontrato un aumento del peso sia in bambine affette da CPP che EFP (44), mentre in altri si è concluso come la terapia non abbia effetti sul BMI (45). Infine, talvolta è stato dimostrato addirittura un decremento ponderale (46). Alcuni ricercatori hanno cercato di giustificare l'incremento del BMI durante il trattamento con GnRHa: si è ipotizzato che all'inibizione dell'asse HPG consegua una maggiore deposizione di tessuto adiposo, data la soppressione dei livelli di estrogeni (44). Inoltre, anche l'interruzione della crescita staturale potrebbe contribuire all'incremento del BMI, essendo quest'ultimo calcolato dal rapporto tra peso (kg) e altezza al quadrato (metri).

Dai nostri dati si evince come l'analogo di GnRH non sembrerebbe favorire un incremento del BMI permanente e persistente in età adulta e che già all'età del menarca si assiste ad una risoluzione di questa complicanza del trattamento sia nelle bambine con CPP che in quelle EFP. Si ipotizza che a tale risultato potrebbero contribuire il rialzo degli estrogeni (in conseguenza della riattivazione dell'asse HPG) e la ripresa della crescita staturale.

Un ulteriore dato interessante di questo studio deriva dal monitoraggio dei segni di estrogenizzazione durante il trattamento come, ad esempio, il dato ecografico dell'utero. Le bambine con pubertà anticipata presentavano valori basali degli ormoni FSH e LH, telarca medio e isterometria alla diagnosi significativamente superiori rispetto al gruppo della pubertà precoce. Tuttavia, l'introduzione della terapia ha permesso di ottenere in egual modo la regressione dei segni puberali: i valori raggiunti a fine terapia del telarca medio e della lunghezza uterina non sono più risultati statisticamente differenti tra i due gruppi di bambine. Da questi dati emerge come la terapia, indipendentemente dall'età di inizio dello sviluppo puberale, sia in grado di far regredire lo sviluppo puberale con medesima efficacia. A nostra conoscenza questo è il primo lavoro che confronta i dati relativi agli effetti della terapia con GnRHa in relazione al grado di estrogenizzazione confrontando le bambine con CPP verso quelle con EFP. Tale dato rafforzerebbe la tesi secondo cui la durata del trattamento non sia determinante per l'efficacia dello stesso sulla regressione del grado di estrogenizzazione.

Dopo sospensione del trattamento e ripresa dello sviluppo puberale, le bambine hanno raggiunto il menarca ad un'età anagrafica e con tempistiche non significativamente differenti tra i due gruppi. In particolare, l'età di comparsa del menarca è risultata essere inferiore alla media della popolazione sana (12/12,5 anni) (10) sia per la pubertà precoce (11,66 anni) che anticipata (11,85 anni), come riscontrato anche in altri studi (46).

Gli effetti collaterali della terapia, resisi manifesti in una minoranza di casi, sono stati simili a quelli riportati anche in altri studi (47-48). Il principale effetto collaterale riscontrato è stata l'alterazione dell'umore: tale disturbo potrebbe essere una conseguenza dello stato ipoestrogenico indotto dalla terapia (49). Più rare sono state le reazioni allergiche e il sanguinamento vaginale. Il nostro studio conferma la sicurezza del trattamento con GnRH analogo sia nelle pazienti con CPP che EFP.

Conclusioni

Il nostro studio ha analizzato i dati di un'ampia coorte di bambine seguite fino al termine del trattamento e all'età del menarca. Come dimostrato anche in altri studi, abbiamo confermato che la terapia permette in entrambi i gruppi di bambine di migliorare la previsione staturale predetta al termine della terapia secondo età ossea. Inoltre, sebbene la terapia possa incrementare il peso, tale effetto si è rivelato essere transitorio: nel periodo che segue il trattamento il BMI torna ai valori iniziali. Infine, nonostante le bambine con EFP presentassero alla diagnosi maggiori segni di estrogenizzazione e siano state sottoposte ad una durata di trattamento minore, per la prima volta a nostra conoscenza, abbiamo dimostrato come la terapia abbia permesso la regressione delle dimensioni dell'utero, portandolo ad avere le medesime dimensioni delle bambine con CPP.

Dalle considerazioni sopraesposte si deduce l'efficacia del trattamento con GnRHa nelle bambine con EFP, senza effetti avversi significativi.

Quanto riportato, apre delle questioni da affrontare in studi futuri: innanzitutto, la valutazione dei due gruppi di bambine al raggiungimento della statura finale e, dunque, se questa sia in linea con il target genetico. Infine, è necessario uno studio randomizzato e controllato per esaminare l'impatto psicologico che il trattamento con GnRHa ha nelle pazienti di entrambi i gruppi.

Bibliografia

1. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013; 132(6):1019-1027. doi:10.1542/peds.2012-3773
2. Papanthanasidou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2006;3 Suppl 1:182-187.
3. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, et al. Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Early and Fast Puberty Affects the Pace of Puberty but Not Total Pubertal Growth or Final Height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):2090-2094. doi:10.1210/jcem.87.5.8481
4. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2022; 35(2):249-251. doi:10.1515/jpem-2021-0565
5. Matsubara K, Higuchi S, Watanabe Y, et al. Increased frequency of central precocious puberty during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic at a single center in the Osaka Metropolitan Area of Japan. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol*. 2023; 32(1):58-64. doi:10.1297/cpe.2022-0008
6. Stagi S, De Masi S, Bencini E, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165. doi:10.1186/s13052-020-00931-3
7. Prosperi S, Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1107911. doi:10.3389/fendo.2022.1107911
8. Barberi C, Di Natale V, Assirelli V, et al. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. Implicating factors in the increase in cases of central precocious puberty (CPP) during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary centre of pediatric endocrinology and review of the literature - PubMed. Accessed June 22, 2024.
9. Baumann DA, Landolt MA, Wetterwald R, et al. Psychological evaluation of young women after medical treatment for central precocious puberty. *Horm Res*. 2001; 56(1-2):45-50. doi:10.1159/000048089
10. Van Lenthe FJ, Kemper CG, van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(1):18-24. doi:10.1093/ajcn/64.1.18
11. Sherman B, Wallace R, Bean J, et al. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 52(3):488-493. doi:10.1210/jcem-52-3-488
12. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*. 2010; 93(4):1185-1191. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.016
13. Hamilton AS, Mack TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med*. 2003; 348(23):2313-2322. doi:10.1056/NEJMoa021293
14. Çoban ÖG, Bedel A, Önder A, et al. Psychiatric disorders, peer-victimization, and quality of life in girls with central precocious puberty. *J Psychosom Res*. 2021; 143:110401. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110401
15. Hamilton JL, Hamlat EJ, Stange JP, et al. Pubertal timing and vulnerabilities to depression in early adolescence: differential pathways to depressive symptoms by sex. *J Adolesc*. 2014; 37(2):165-174. doi:10.1016/j.adolescence.2013.11.010
16. Galvao TF, Silva MT, Zimmermann IR, et al. Pubertal timing in girls and depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014; 155:13-19. doi:10.1016/j.jad.2013.10.034
17. Murri V, Antoniazzi F, Piazza M, et al. Lung Function in Women with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Pilot Study. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87(2):95-102. doi:10.1159/000454729
18. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1978; 202(4368):631-633. doi:10.1126/science.100883
19. Cho AY, Shim YS, Lee HS, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist monotherapy and combination therapy with growth hormone on final adult height in girls with central precocious puberty. *Sci Rep*. 2023; 13(1):1264. doi:10.1038/s41598-023-28602-3
20. Knific T, Lazarević M, Žibert J, et al. Final adult height in children with central precocious puberty – a retrospective study. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1008474. doi:10.3389/fendo.2022.1008474
21. Di Martino-Nardi J, Wu R, Varner R, et al. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(3):664-668. doi:10.1210/jcem.78.3.8126139
22. Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S, et al. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1995;84(3):299-304. doi:10.1111/j.1651-2227.1995.tb13632.x
23. Kauli R, Galatzer A, Komreich L, et al. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res*. 1997; 47(2):54-61. doi:10.1159/000185432
24. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(1):55-62. doi:10.1530/EJE-09-1102

25. Leite AL, Galo E, Antunes A, et al. Do GnRH Agonists Really Increase Body Weight Gain? Evaluation of a Multicentric Portuguese Cohort of Patients With Central Precocious Puberty. *Front Pediatr*. 2022; 10:816635. doi:10.3389/fped.2022.816635
26. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(1):190-195. doi:10.1210/jc.2007-1216
27. Alaraj N, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Growth, bone maturation and ovarian size in girls with early and fast puberty (EFP) and effects of three years treatment with GnRH analogue (GnRHa). *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2022; 92(6):e2021333. doi:10.23750/abm.v92i6.10809
28. Messaoui A, Massa G, Tenoutasse S, et al. [Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment]. *Rev Med Brux*. 2005; 26(1):27-32.
29. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(12):4480-4488. doi:10.1210/jcem.84.12.6204
30. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(4):533-537. doi:10.1530/eje.0.1500533
31. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, et al. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):506-512. doi:10.1210/jcem.87.2.8202
32. Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, et al. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change over Time or with Treatment? *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(5):347-353. doi:10.1159/000479688
33. Martinier L, De Mouzon J, Blumberg J, et al. Fertility of Women Treated during Childhood with Triptorelin (Depot Formulation) for Central Precocious Puberty: The PREFER Study. *Horm Res Paediatr*. 2020; 93(9-10):529-538. doi:10.1159/000513702
34. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. French Leuporelin Trial Group. *Eur J Endocrinol*. 1995; 132(6):699-704. doi:10.1530/eje.0.1320699
35. Neely EK, Hintz RL, Parker B, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr*. 1992; 121(4):634-640. doi:10.1016/s0022-3476(05)81162-x
36. Manasco PK, Pescovitz OH, Blizzard RM. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr*. 1993; 123(2):334-335. doi:10.1016/s0022-3476(05)81720-2
37. Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(4):670-677. doi:10.1210/jcem-62-4-670
38. Kappy M, Stuart T, Perelman A, et al. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69(5):1087-1089. doi:10.1210/jcem-69-5-1087
39. Limony Y, Koziel S, Friger M. Age of onset of a normally timed pubertal growth spurt affects the final height of children. *Pediatr Res*. 2015; 78(3):351-355. doi:10.1038/pr.2015.104
40. Xie LL, Yang Y, Xiong XY, et al. A Clinical Study of Girls With Idiopathic Central Precocious Puberty and Psychological Behavior Problems. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023; 62(8):914-918. doi:10.1177/00099228221149551
41. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, et al. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):2090-2094. doi:10.1210/jcem.87.5.8481.
42. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, et al. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(2):370-373.
43. Kauli R, Galatzer A, Komreich L, et al. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res*. 1997; 47(2):54-61. doi:10.1159/000185432.
44. Leite AL, Galo E, Antunes A, et al. Do GnRH Agonists Really Increase Body Weight Gain? Evaluation of a Multicentric Portuguese Cohort of Patients With Central Precocious Puberty. *Front Pediatr*. 2022; 10:816635. doi:10.3389/fped.2022.816635.
45. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(12):4480-4488. doi:10.1210/jcem.84.12.6204
46. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(4):533-537. doi:10.1530/eje.0.1500533
47. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, et al. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):506-512. doi:10.1210/jcem.87.2.8202
48. Baek JW, Nam HK, Jin D, et al. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19(1):27-31. doi:10.6065/apem.2014.19.1.27
49. Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2000; 13 Suppl 1:795-803.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse per il contributo in oggetto.

Corrispondenza:

Rossella Gaudino

Dipartimento di Pediatria, Ospedale della Donna e del bambino,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Piazzale Stefani 1 - 37126 Verona

Tel +39 045 8127811

Fax +39 045 8127810

E-mail: rossella.gaudino@univr.it

Sindrome di *Bruck*: perseverare per diagnosticare

Pietro Gosetti^{1,2*}, Alessandro Perini^{1,2*}, Thomas Zoller², Franco Antoniazzi²

¹Università degli Studi di Verona, Scuola di Specializzazione in Pediatria

²Dipartimento di Pediatria, Ospedale della Donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

*Autori che hanno contribuito in misura uguale alla stesura dell'articolo.

Riassunto

La sindrome di *Bruck* è una rara condizione genetica che combina le caratteristiche dell'osteogenesi imperfetta (OI) con le contratture articolari congenite, come quelle osservate nell'artrogriposi. È classificata in due tipi principali: il Tipo 1 e il Tipo 2.

La sindrome di *Bruck* è associata a mutazioni in geni specifici che regolano la formazione del collagene o la struttura della matrice extracellulare. Due geni sono stati associati alla sindrome di *Bruck*, PLOD2 e KFBP10.

Riportiamo la storia clinica e i risultati genetici di una paziente con fragilità ossea e necessità di infusioni periodiche di bisfosfonati, la quale è stata sottoposta a diversi test genetici prima di giungere alla diagnosi di sindrome di *Bruck* di tipo 2 all'età di 15 anni.

Questo caso sottolinea l'importanza dell'avanzamento nelle tecniche di indagine diagnostica ma anche la complessità nell'affrontare una diagnosi genetica di malattia rara formulata nel pieno dell'età evolutiva.

Parole chiave: sindrome di *Bruck*, osteogenesi imperfetta, displasie scheletriche congenite, analisi genetiche, malattie rare.

Bruck's syndrome: persevere to diagnose

Summary

Bruck syndrome is a rare genetic condition that combines osteogenesis imperfecta (OI) features with congenital articular contractures, like those seen in arthrogryposis. It is classified into two main types: type 1 and type 2.

Bruck syndrome is associated with gene mutations that regulate collagen formation or extracellular matrix structure. Two genes have been associated with Bruck syndrome, PLOD2 and KFBP10.

We report the clinical history and genetic findings of a patient with bone fragility and need for periodic infusions of diphosphonates, who underwent several genetic tests before reaching the diagnosis of Bruck syndrome type 2 at the age of 15 years.

This case underscores the importance of advancing diagnostic investigation techniques and the complexity of dealing with a genetic diagnosis of a rare disease made during developmental age.

Key words: *Bruck syndrome, oogenesis imperfecta, congenital skeletal dysplasia, genetic testing, rare diseases.*

Introduzione

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una rara malattia congenita caratterizzata da un'alterazione generalizzata del tessuto connettivo che si manifesta principalmente con fragilità ossea e riduzione della massa ossea. I soggetti affetti da OI sono quindi suscettibili a fratture delle ossa lunghe e compressioni vertebrali, deformità delle ossa lunghe e scoliosi, nonché un sostanziale deficit di crescita. Altre caratteristiche secondarie dell'OI includono alterazioni dell'udito, dentinogenesi imperfetta, invaginazione basilare, anomalie cardiovascolari e polmonari, lassità legamentosa e sclere blu (1).

La combinazione delle caratteristiche dell'OI con artrogriposi e pterigrafia è stata descritta per la prima volta nel 1897 da *Alfred Bruck*, medico tedesco di origine ebraica, ed è nota come sindrome di *Bruck* (2). Attualmente si distinguono due tipi di sindrome di *Bruck*, il tipo 1 e il tipo 2, i quali sono fenotipicamente indistinguibili e sono differenziati unicamente dalle mutazioni responsabili della malattia, rispettivamente da mutazioni a livello dei geni *FKBP10* e *PLOD2* (3).

Il gene *PLOD2* è situato sul cromosoma 3 e codifica per la lisil-idrossilasi 2, un enzima coinvolto nella modificazione post-traduzionale del collagene essenziale per la stabilità della matrice extracellulare (4). Sono state trovate ben 94 varianti associate a questo gene, ma non tutte sono associate alla manifestazione fenotipica di questa malattia. Per di più, le varianti associate a manifestazioni patologiche sono ancora poche e in corso di studio (5,6).

La fragilità ossea è quindi un tratto distintivo anche della sindrome di *Bruck*, con fratture che possono verificarsi anche in età fetale e possono provocare gravi deformità scheletriche, come scoliosi severa e deformità degli arti. Inoltre, le fratture ossee che coinvolgono le placche di crescita possono arrestare la crescita ossea e avere quindi un impatto negativo sulla statura finale del soggetto affetto (7).

Un altro aspetto caratteristico della sindrome di *Bruck* è rappresentato dalle contratture articolari congenite, note anche come artrogriposi. Queste contratture limitano fortemente la mobilità articolare e di solito interessano le articolazioni maggiori come il ginocchio, il gomito e la spalla, ma possono coinvolgere anche le mani e i piedi. Queste contratture spesso comportano una significativa compromissione della mobilità e richiedono una terapia fisica riabilitativa a vita (8) e, in alcuni casi, un intervento chirurgico ortopedico (9).

La presentazione clinica può tuttavia essere varia: alcuni pazienti presentano sintomi gravi, come fratture frequenti e deformità marcate, mentre in altri casi i sintomi possono essere lievi, ma comunque invalidanti. (10)

Case report

Riportiamo il caso di una paziente di 14 anni, giunta all'attenzione del nostro ambulatorio di malattie scheletriche rare dell'Ospedale di Verona per fragilità ossea in sospetta OI.

La paziente a 40 giorni di vita aveva già presentato la prima frattura ossea non traumatica. Nel sospetto di una displasia scheletrica ereditaria quindi, la paziente è stata sottoposta ad analisi genetiche con ricerca di mutazioni a carico dei geni associati a OI senza tuttavia riscontrare mutazioni associabili a tale patologia.

A seguito di ulteriori fratture patologiche, a quattro anni la paziente ha iniziato terapia infusiva con bisfosfonati e supplementazione di vitamina D, ottenendo un beneficio solo parziale. La paziente crescendo ha sviluppato importanti malformazioni ossee, tra cui una severa cifoscoliosi che ha richiesto diversi interventi chirurgici correttivi, e articolari a carico degli arti inferiori che hanno compromesso la capacità di deambulare senza supporto. Tutti gli altri aspetti dello sviluppo, incluso lo sviluppo neurocognitivo e quello puberale, non hanno subito alterazioni.

Nel 2022, la paziente si è sottoposta a nuove indagini genetiche mirate a ricercare mutazioni nei geni associati all'osteogenesi imperfetta utilizzando la tecnica di *Next-Generation Sequencing* (NGS), che includeva anche l'analisi di mutazioni a carico di *FKBP10*. Anche in questo caso però non sono state riscontrate mutazioni significative.

Nel 2023, all'età di quattordici anni, si è deciso di sottoporre la paziente a ulteriori indagini genetiche, utilizzando la tecnica di NGS e ampliando notevolmente il pannello di geni analizzati. Nel 2024, con la paziente ormai quindicenne, è arrivato il responso genetico: sono state identificate due mutazioni in eterozigosi (ciascuna ereditata quindi da un genitore diverso) fino ad allora sconosciute e riguardanti il gene *PLOD2*, associato alla sindrome di *Bruck* di tipo 2. Dopo 15 anni, è stato così possibile dare un nome alla patologia da cui era affetta.

Discussione e conclusioni

La sindrome di *Bruck* è una patologia estremamente rara per la quale, purtroppo, ad oggi non è disponibile una cura definitiva, ma solo terapie volte a ridurre la fragilità ossea e le fratture spontanee che ne derivano. Di conseguenza, anche se la diagnosi genetica fosse stata formulata precocemente, la terapia non sarebbe cambiata rispetto a quella che a cui la paziente è stata sottoposta.

Diventa quindi lecito interrogarsi sull'utilità di formulare a tutti i costi una diagnosi definitiva per una patologia per la quale non esistono terapie mirate alla guarigione dalla malattia. Da un lato, una diagnosi precoce potrebbe ridurre l'incertezza del paziente e della famiglia rispetto alle possibilità terapeutiche, la prognosi e la possibilità di trasmissione alla prole. Dall'altro lato però la diagnosi di una malattia incurabile potrebbe affievolire la speranza della paziente adolescente, che potrebbe sentirsi "condannata" a convivere con la sua malattia.

È comunque importante sottolineare che una diagnosi di malattia, anche se posta in età adolescenziale, ha un valore significativo, in termini prognostici di aspettativa e qualità della vita e di possibilità

di trasmissione della patologia alla prole; ma anche la conclusione del percorso diagnostico iniziato con il proprio medico.

Infine, la corretta identificazione della malattia, in particolare per le patologie rare finora sottovalutate e mis-diagnosticate a causa della scarsa conoscenza scientifica e delle limitazioni tecniche nelle indagini diagnostiche, potrebbe in futuro aprire la strada allo sviluppo di terapie mirate volte a migliorare radicalmente la qualità di vita di questi pazienti spesso dimenticati.

Bibliografia

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3(1): 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>.
2. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck Syndrome) - Viljoen - 1989 - *Clinical Genetics* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03174.x?sid=nlm%3Apubmed> [Accessed 19th December 2024].
3. Tran CTT, Smet ME, Forsey J, et al. Bruck Syndrome: Beyond the Obvious. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2023; 49(11–12): 479–485. <https://doi.org/10.1159/000527594>.
4. Puig-Hervás MT, Temtamy S, Aglan M, et al. Mutations in PLOD2 cause autosomal-recessive connective tissue disorders within the Bruck syndrome--osteogenesis imperfecta phenotypic spectrum. *Human Mutation*. 2012; 33(10): 1444–1449. <https://doi.org/10.1002/humu.22133>.
5. Novel mutations in FKBP10 and PLOD2 cause rare Bruck syndrome in Chinese patients - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25238597/> [Accessed 21st December 2024].
6. All variants in the PLOD2 gene - Global Variome shared LOVD. <https://databases.lovd.nl/shared/variants/PLOD2/> [Accessed 21st December 2024].
7. Brown JH, DeLuca SA. Growth plate injuries: Salter-Harris classification. *American Family Physician*. 1992; 46(4): 1180–1184.
8. Breslau-Siderius EJ, Engelbert RH, Pals G, et al. Bruck syndrome: a rare combination of bone fragility and multiple congenital joint contractures. *Journal of Pediatric Orthopedics. Part B*. 1998; 7(1): 35–38.
9. Yelkur P, Mohammed S, Narayan K. Congenital Contractures and Fractures: A Variant of Bruck Syndrome Type 2. *Cureus*. 2024; 16(6): e61991. <https://doi.org/10.7759/cureus.61991>.
10. Sandy JL, Perez D, Goh S, et al. Expanding the phenotype of Bruck syndrome: Severe limb deformity, arthrogryposis, congenital cardiac disease and pulmonary hemorrhage. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2023; 191(1): 265–270. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63007>.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse per il contributo in oggetto.

Corrispondenza:

Alessandro Perini

Dipartimento di Pediatria, Ospedale della Donna e del bambino,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona,
Piazzale Stefani 1 - 37126 Verona

Tel +39 045 8127811

Fax +39 045 8127810

E-Mail: alessandro.perini@studenti.univr.it

Applicazioni dell'olfatto artificiale in medicina: diagnosi della pubertà precoce su campioni di urina

Antonella Soglia¹, Michele Piazza², Laura Tenero^{1,2}, Giuliana Ferrante^{1,2}, Thomas Zoller², Franco Antoniazzi^{1,2}, Giorgio Piacentini^{1,2}, Rossella Gaudino^{1,2}

¹UOC Pediatria C, Ospedale della Donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

²Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Dentistiche, Ginecologia e Pediatria, Università degli studi di Verona

Riassunto

La pubertà precoce centrale (PPC) è definita come la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi dovuta all'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi. Il *gold standard* diagnostico è rappresentato dal test di stimolazione con GnRH analogo somministrato per via endovenosa o sottocutanea. Tuttavia, l'assenza di linee guida univoche e la relativa invasività della metodica lasciano spazio alla ricerca di test diagnostici alternativi.

Attraverso un'analisi prospettica di pazienti ricoverate per comparsa precoce di caratteri sessuali secondari, lo scopo del presente studio è stato valutare la possibile applicazione dell'olfatto artificiale come ausilio nella diagnosi di PPC, nonché ricercare possibili correlazioni con variabili auxologiche e biochimiche delle pazienti in esame. Sono stati valutati 48 soggetti di sesso femminile, di età media di 8,2 anni \pm 0,7, dei quali sono stati raccolti dati anamnestici e auxologici insieme a parametri laboratoristici e strumentali. È stato inoltre raccolto un campione di urina da destinare all'analisi con l'*e-nose*. Ponendo come *cut off* un valore di LH \geq 8 U/L dopo stimolazione con GnRH, le pazienti sono state suddivise in casi e controlli. Sono state identificate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda età ossea (*p-value* = 0,021), altezza (*p-value* = 0,006), stadio T di Tanner (*p-value* < 0,001), FSH basale (*p-value* < 0,001), LH basale (*p-value* = 0,004), LH picco (*p-value* < 0,001), estradiolo basale (*p-value* < 0,001), estradiolo picco (*p-value* < 0,001) e isterometria longitudinale (*p-value* = 0,001). Per quanto riguarda le analisi con *e-nose*, in particolare 3 dei suoi 32 sensori (numero 7, 8 e 24) sono risultati statisticamente significativi nel discernere tra le pazienti attivate e non attivate. In conclusione, dal nostro studio emerge per la prima volta che l'*e-nose* può effettivamente rappresentare un valido, semplice e non invasivo ausilio nella diagnosi della pubertà precoce centrale.

Parole chiave: pubertà precoce, naso elettronico, GnRH test.

Application of the electronic nose in medicine: diagnosing precocious puberty from urine samples

Summary

Central precocious puberty is defined as the appearance of secondary sexual features before the age of 8 years in girls and 9 years old in boys. The gold standard for the diagnosis is the GnRH stimulation test. However, this test is not only unpractical for pediatric patients, but it also lacks unambiguous guidelines as of today's literature.

Through a selection of patients with early appearance of secondary sexual features, the goal of this study was to evaluate if the *e-nose* could be used in the diagnosis of central precocious puberty. We also studied possible correlations with the auxological and biochemical parameters of the patients. We evaluated 48 female subjects, with an average age of 8,2 \pm 0,7 years old, by collecting their anamnestic and auxological parameters and performing laboratory tests and imaging studies. Eventually, we collected a urine sample from each patient destined for the *e-nose* analysis. We divided the patients into cases and controls by considering an LH peak \geq 8 U/L after the GnRH stimulation test as the cut-off. We identified significant differences between the two groups in regards to bone age (*p-value* = 0,021), height (*p-value* = 0,006), Tanner T stage (*p-value* < 0,001), basal FSH (*p-value* < 0,001), basal LH (*p-value* = 0,004), peak LH (*p-value* < 0,001), basal estradiol (*p-value* < 0,001), peak estradiol (*p-value* < 0,001), and uterus dimensions (*p-value* = 0,001). Concerning the *e-nose* analysis, 3 out of its 32 sensors (sensors number 7, 8 and 24) could identify cases from controls with great statistical significance. To conclude, even though further research is undoubtedly needed, our study states that the *e-nose* can represent a valid diagnostic aid for patients with precocious puberty.

Key words: Precocious puberty, *e-nose*, GnRH stimulation test.

Introduzione

Il naso elettronico è un sistema biomimetico volto a verificare la qualità degli odori, progettato per mimare il funzionamento fisiologico dei sistemi olfattivi animali (1). I nasi elettronici sono facili da costruire, hanno un tempo di analisi rapido e hanno dimostrato livelli di sensibilità e specificità elevati (2). Tuttavia, rappresentano una tecnologia che necessita ancora di ricerche approfondite, soprattutto in merito all'interpretazione e alla validazione dei risultati ottenuti.

Le applicazioni principali dell'olfatto artificiale, al momento, riguardano il controllo della qualità del cibo e l'industria alimentare in generale. Il settore di monitoraggio ambientale e il settore medico, invece, sono dei campi di utilizzo ancora in fase emergente. Ottimi risultati sono stati ottenuti nell'identificazione del carcinoma polmonare a partire dall'analisi dell'espriato di un paziente (3) e di altre patologie respiratorie come asma (4), BPCO (5) e tubercolosi (6), nonché nella diagnosi del carcinoma prostatico (7, 8, 9, 10).

L'e-nose lavora tramite l'analisi di composti organici volatili (VOCs), ossia sostanze chimiche accomunate dalla struttura a base di carbonio e dall'assunzione di forma volatile a temperatura ambiente (11). Il naso elettronico, infatti, ha la capacità di riconoscere non solo le singole sostanze chimiche che compongono l'odorante, ma piuttosto un "aroma fingerprint", ovvero un'impronta digitale olfattiva specifica per l'odorante in questione nel suo complesso, grazie all'insieme di VOCs presenti nel campione (12). Sono stati identificati almeno 1765 VOCs provenienti dal corpo umano e diffusi nell'ambiente attraverso l'espriato, le urine (13), la saliva, le secrezioni cutanee, il latte materno, il sudore, il sangue e le feci (14). Le modificazioni della concentrazione di questi composti nei fluidi umani rispecchiano i processi fisiologici e patologici che avvengono nell'intero organismo: grazie a tale correlazione è possibile sfruttare il naso elettronico in ambito biomedico (15, 16, 17, 18).

Per quanto riguarda la pubertà precoce, negli ultimi anni si è assistito ad un fenomeno di anticipazione dell'età di comparsa del menarca e dello sviluppo puberale in generale nelle bambine (19, 20, 21), pertanto la ricerca in merito a nuove frontiere diagnostiche per la CPP è quanto mai rilevante. Ad oggi, il *gold standard* diagnostico è rappresentato dal test di stimolazione con GnRH (22, 23). Nei soggetti con pubertà precoce centrale, il picco di LH misurato in seguito a tale stimolazione risulta $>5-10$ UI/L (24). Il *cut off* utilizzato nel reparto di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona per definire la positività al test da stimolazione con GnRH è un picco di LH > 8 UI/L. In aggiunta, oltre ad un'anamnesi dettagliata e ad un esame obiettivo completo, tra gli accertamenti diagnostici di primo livello vi sono la radiografia della mano non dominante per la valutazione dell'età ossea, che nel soggetto affetto da pubertà precoce risulta avanzata di 2-3 deviazioni standard rispetto all'età anagrafica (25); inoltre, nei pazienti di sesso femminile risulta utile svolgere un'ecografia pelvica, in quanto le bambine affette da pubertà precoce centrale presentano spesso un significativo aumento delle dimensioni di utero e annessi, rispetto ai controlli sani (26).

Non tutti i pazienti per cui viene posta una diagnosi di pubertà precoce centrale vanno necessariamente indirizzati al trattamento (27, 28). Il razionale per trattare o meno i pazienti è rappresentato dalla possibilità di rallentare la velocità di crescita e di maturazione ossea, al fine di migliorare l'altezza definitiva dei pazienti. L'utilizzo di analoghi del GnRH a lunga durata d'azione, somministrati per via sottocutanea in formulazione depot, attualmente rappresenta il gold standard terapeutico (29).

Nel corso degli anni, diversi studi hanno indagato se i livelli plasmatici di ormoni sessuali e di gonadotropine, ad oggi usati come gold standard per la diagnosi di pubertà precoce, siano paragonabili a quelli riscontrati nei campioni di urina delle pazienti, con risultati per lo più promettenti (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Un interessante studio del 2012 (37) si è posto l'obiettivo di ricercare dei possibili marker metabolici urinari per la PPC, analizzando i metaboliti urinari di 163 pazienti mediante metodiche di spettrometria di massa a cromatografia liquida ultra-performante e a cromatografia a gas. In tal modo, venne definito un pannello di *biomarkers*, selezionati a partire da più di 70 metaboliti urinari espressi in modo differenziale, con un potere predittivo positivo per pubertà precoce eccellente, insieme ad elevate sensibilità e specificità. In particolare, il profilo metabolico alterato a carico delle pazienti con pubertà precoce era rappresentato da anomalie a carico di tre *pathways* metabolici maggiori: quello delle catecolamine, della serotonina e il ciclo degli acidi tricarbossilici. Un altro possibile marcatore urinario di interesse nella diagnosi di pubertà precoce è rappresentato dagli ftalati. I livelli urinari dei metaboliti del di-2-etilexil-ftalato (DEHP) e del mono-EHP, misurati mediante cromatografia liquida/spettroscopia di massa in *tandem*, sono risultati significativamente maggiori nelle pazienti affette da telarca precoce rispetto ad un gruppo di controllo (38). Uno studio del 2018 ha tentato di misurare i livelli urinari di LH (uLH) e FSH (uFSH), allo scopo di facilitare la diagnosi non invasiva di pubertà precoce, ottenendo risultati promettenti, seppur preliminari (39). Fu riscontrata una correlazione significativa tra i livelli urinari e sierici di LH ed FSH (p -value < 0.001), con una sensibilità dell'86%, una specificità del 72% e un valore predittivo positivo pari al 93% nella determinazione del picco di LH. Le conclusioni dello studio sancirono che i livelli di gonadotropine urinarie ne riflettono fedelmente le concentrazioni sieriche; pertanto, potrebbero rappresentare un metodo di valutazione affidabile e non invasivo del progresso puberale.

La misurazione *random* dei livelli urinari di gonadotropine, secondo evidenze ancora più recenti (40), sarebbe un valido metodo per la valutazione iniziale dei disordini puberali; infatti, valori *cut off* di LH urinario misurato a random > 0.20 IU/L hanno mostrato una correlazione significativa (p value < 0.001) con la successiva positività al test da stimolazione con GnRH per quanto riguarda la diagnosi di pubertà precoce. Inoltre, anche valori urinari *random* di FSH > 3.03 IU/L hanno validità diagnostica, seppur leggermente inferiore. Pertanto, sulla base dei dati disponibili, la misurazione *random* delle gonadotropine urinarie potrebbe essere applicabile

nella pratica clinica, quale utile test iniziale nella valutazione delle bambine affette da pubertà precoce centrale.

Inoltre, i valori urinari di LH e FSH, nonché il rapporto FSH/LH misurati nelle prime urine mattutine (41), hanno mostrato una *performance* quasi equivalente al test da stimolazione con GnRH nel differenziare pazienti ai primi stadi puberali o prepuberi. L'utilizzo delle prime urine del mattino permetterebbe di compensare la natura fluttuante dei livelli sierici di gonadotropine, migliorando l'*outcome* clinico nel suo complesso (42). I livelli urinari di gonadotropine aumentano con il progredire dello sviluppo puberale e sono riscontrabili nelle prime urine del mattino ancora prima delle manifestazioni fisiche legate alla pubertà. Livelli urinari di LH maggiori di 2 deviazioni standard rispetto alla coorte di riferimento presentano una sensibilità del 75% e una specificità del 92% nel predire la positività al test da stimolazione con GnRH.

La misurazione dei livelli urinari di LH non ha solo un possibile valore diagnostico, ma anche prognostico. Infatti, è anche in grado di differenziare i soggetti affetti da forme di pubertà precoce rapidamente o lentamente progressive (43). Le pazienti affette da pubertà precoce rapidamente progressiva hanno mostrato, infatti, dei picchi di uLH maggiori rispetto alle pazienti affette dalla forma lentamente progressiva (1.63 ± 0.65 vs 1.05 ± 0.26 IU/L). L'utilizzo di un *cut off* di uLH > 1.16 IU/L mostra una sensibilità dell'83%, una specificità del 72%, un valore predittivo positivo del 65% e un valore predittivo negativo dell'88% nel distinguere un *pattern* puberale lentamente o rapidamente progressivo (44, 45). Nessuno a nostra conoscenza ha analizzato campioni di urina di pazienti con sospetta pubertà precoce centrale con l'*e-nose*. Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la possibile applicazione dell'olfatto artificiale come ausilio nella diagnosi di pubertà precoce centrale e ricercare possibili correlazioni tra eventuale positività dei sensori dell'*e-nose* e variabili auxologiche e biochimiche di pazienti affette da pubertà precoce.

Soggetti e metodi

I pazienti arruolati per il presente studio sono stati in totale 48, individuati tra pazienti che sono stati visitati per sospetta pubertà precoce presso l'ambulatorio del Centro di Endocrinologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, nel periodo compreso tra novembre 2019 e gennaio 2021. Come criteri di inclusione nello studio sono stati stabiliti: l'età compresa tra i 6 anni e i 9,5 anni, il ricovero in regime di *Day Hospital* per comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari e il sesso femminile. Sono stati esclusi pazienti con patologie croniche concomitanti.

Per ogni paziente incluso nello studio sono stati eseguiti una raccolta anamnestica ed un esame obiettivo completi, con particolare attenzione alla raccolta dei parametri auxologici e alla stadiazione puberale secondo *Tanner*. Successivamente, è stato calcolato il target genetico di altezza per ogni paziente, sulla base delle altezze dei genitori, così come riferite dagli stessi.

La formula utilizzata per tale calcolo, valida solo per i soggetti di sesso femminile, è:

$$[(\text{altezza del padre} + \text{altezza della madre} - 13) / 2] \pm 8,5 \text{ cm}$$

Per quanto riguarda i parametri di laboratorio, in regime di *Day Hospital* le pazienti sono state sottoposte ai seguenti esami ematochimici: emocromo, TSH, fT4, FSH basale, LH basale ed estradiolo basale. Per la conferma della diagnosi di pubertà precoce centrale, e dunque per valutare l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, è stato eseguito il test con triptorelina, con prelievo venoso dopo 4 ore dalla stimolazione con GnRH analogo. Tramite metodiche di chemiluminescenza, sono stati stimati i picchi di FSH, LH ed estradiolo. Ai fini di questo studio, sono stati considerati indicativi di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi dei valori di picco di LH ≥ 8 U/L, che è dunque stato posto come *cut off* per la diagnosi di pubertà precoce centrale.

In alcune pazienti si è reso necessario, inoltre, valutare anche l'assetto surrenalico. A tale scopo, sono stati eseguiti i dosaggi di ACTH, cortisolo (basale e picco dopo 1 h), DHEAS, Delta-4-Androstenedione, 17-OH progesterone (basale e dopo 1 h). Altri esami mirati eseguiti solo su determinate pazienti sono stati la valutazione dei livelli sierici di Vitamina D, nel sospetto di un'ipovitaminosi D; la valutazione del profilo metabolico/biochimico, attraverso la misurazione dei livelli di glucosio, urea, elettroliti, prolattina; infine, la valutazione degli indici di funzionalità epatica, quali ALT, AST, GGT, e degli indici di funzionalità renale.

Tutte le pazienti sono inoltre state sottoposte ad una radiografia della mano sinistra, per la valutazione dell'età ossea secondo l'Atlante di *Bayley e Pinneau*, e ad un'ecografia pelvica, al fine di studiare l'utero e gli annessi.

In aggiunta, previo ottenimento del consenso informato del genitore o del tutore legale dei pazienti, da ciascun paziente è stato raccolto un campione di urina, destinato all'indagine con naso elettronico.

Al momento della visita diagnostica presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, in regime di *Day Hospital*, il campione urinario delle pazienti è stato raccolto in un contenitore sterile e successivamente conservato ad una temperatura di 4° C per un massimo di 24 h. Ciascun campione di urine è stato suddiviso in 4 provette: su una di esse è stato eseguito uno *stick* urine, per la valutazione del pH, del peso specifico del campione stesso e di eventuali anomalie come, ad esempio, la presenza di chetoni, leucociti o proteine. In seguito, tutte le 4 provette contenenti il campione sono state centrifugate per 10 minuti alla velocità di 2000 rpm. Una volta terminata la centrifugazione, la provetta precedentemente destinata all'esecuzione dello *stick* urine è stata scartata, mentre il contenuto delle altre 3 provette è stato suddiviso in 9 aliquote. Ciascuna aliquota è stata riempita all'incirca di 1 mL di urina, prestando attenzione a non includere all'interno delle micro-provette il sedimento urinario.

Le aliquote di campione, così trattate, sono state conservate presso il Laboratorio di Ricerca Medica dell'Università degli Studi di Verona (sezione Pediatria), alla temperatura di -19° C. I campioni urinari sono rimasti stoccati fino al

momento dell'analisi mediante naso elettronico e metabolomica, avvenuta a maggio 2021. L'eventuale eccedenza del campione è stata eliminata.

La fase successiva è rappresentata dall'analisi dei campioni urinari mediante il naso elettronico. Il modello di *e-nose* in dotazione del Laboratorio di Ricerca Medica dell'Università degli Studi di Verona è il *Cyranose 320*, un particolare modello di naso elettronico dotato di 32 nano-sensori nano-compositi del carbonio. In precedenza, il naso elettronico è stato sottoposto ad una prima fase di tuning, che prevede l'esposizione dei sensori dell'*e-nose* ad un gas di riferimento, quale l'aria ambiente, per la generazione di un segnale stabile di base, definito "*baseline*". Questo step è necessario per ridurre l'interferenza con sostanze non desiderate, che potrebbe disturbare le rilevazioni nelle fasi successive. A questo punto, è possibile procedere con l'analisi dei campioni di urina precedentemente raccolti, centrifugati e stoccati alla temperatura di -19° C. I campioni di urina sono stati scongelati a temperatura ambiente oppure mediante l'ausilio di un bagno termostatico mantenuto alla temperatura di 37° C. In seguito, le aliquote contenenti i campioni di urina sono state centrifugate nuovamente, per 10 minuti, alla velocità di 2000 rpm. Una volta finita la fase di centrifugazione, si è proceduto a ri-standardizzare il contenuto di ciascuna aliquota, prelevando 750 µL di urina con una pipetta dosatrice e trasferendoli in una nuova aliquota, opportunamente marcata col numero corrispondente di ciascun paziente. A questo punto, le aliquote contenenti i campioni di urina sono state lasciate all'interno del bagno termostatico, mantenuto alla temperatura di 37°C, per almeno 10-15 minuti. Questo passaggio è servito a garantire che tutti i campioni, al momento dell'analisi col naso elettronico, avessero tra loro la stessa temperatura di 37° C ± 0,1° C. Ciascun campione, composto da 750 µL di urina, è stato analizzato quattro volte, per 60-75 secondi ciascuna, direttamente all'interno delle microprovette nelle quali era stato aliquotato. La prima analisi effettuata per ciascun campione è stata scartata, al fine di eliminare possibili interferenze tra il campione attualmente in esame ed il campione analizzato in precedenza. Alla fine di tutto il processo, quindi, sono state considerate tre misurazioni per ciascuno dei campioni raccolti. Le variazioni di resistenza, rilevate dai 32 sensori di *Cyranose 320* tra il campione basale (creato in precedenza, durante la fase di tuning dello strumento) e quello analizzato (i nostri campioni di urine), definiscono le caratteristiche dei VOCs nelle urine delle pazienti: al termine dell'analisi, pertanto, si ottiene un'impronta olfattiva caratteristica per il campione urinario di ogni paziente.

Le analisi statistiche sui parametri valutati alla diagnosi sono state eseguite con il programma IBM SPSS *Statistics*. Il confronto tra i due gruppi (casi e controlli) è stato valutato mediante il Test di *Mann-Whitney*. Per verificare le associazioni tra le diverse variabili sono state eseguite correlazioni semplici di *Spearman*. I livelli di significatività statistica sono stati fissati per $p < 0,01$ e $p < 0,05$.

Risultati e discussione

Le caratteristiche auxologiche e biochimiche delle pazienti al momento della visita in regime di *Day Hospital*, corrispondente alla raccolta del campione di urine che è in seguito stato analizzato con l'*e-nose*, sono rappresentate di seguito in **Tabella 1** (totalità dei casi), **Tabella 2** (pazienti attivate), **Tabella 3** (pazienti non attivate).

Tabella 1. Dati auxologici e clinici generali delle pazienti incluse nello studio.

	Media	Deviazione standard
Età (aa)	8,29	0,73
Età ossea (aa)	9,58	1,18
Altezza (cm)	134,24	7,76
Peso (kg)	32,88	8,86
BMI_dgn	18,02	3,17
Target genetico altezza (cm)	163,88	6,60
Altezza prevista (cm)	157,98	7,56
T (1-5)	2,23	0,68
P (1-5)	1,83	0,74
A (1-5)	1,32	0,50
FSH base (U/L)	3,10	1,96
FSH picco U/L)	22,81	11,47
LH_base (U/L)	1,43	1,39
LH_picco (U/L)	13,82	13,64
Estradiolo base (pmol/L)	51,09	54,56
Estradiolo picco (pmol/L)	88,66	83,09
Isterometria longitudinale (mm)	36,87	6,14
Testosterone base (nmol/l)	0,45	0,10
TSH (mU/L)	3,44	4,48
ft4 (pmol/L)	15,71	2,77
ft3 (pmol/L)	7,01	1,36
Vit. D (ng/ml)	24,99	7,30
ACTH (pg/ml)	16,69	17,07
DHEAS (ug/dl)	68,70	43,26
17-OH-P basale (ng/ml)	5,16	21,03
17-OH-P dopo 1h (ng/ml)	9,57	25,74
Delta-4 androstenedione (ng/ml)	5,61	22,42
Cortisolo basale (µg/dl)	20,92	50,00
Cortisolo picco (µg/dl)	24,80	3,66
PRLT (µg/L)	14,25	5,50
Insulina (mU/L)	10,38	5,51
Ph urine stick	5,54	0,73
Peso specifico urine stick	1014,35	7,35

Tabella 2. Dati auxologici e clinici delle 28 pazienti con PPC.

	Media	Deviazione standard
Età (aa)	8,45	0,77
Età ossea (aa)	9,88	1,16
Altezza (cm)	136,87	7,93
Peso (kg)	34,85	10,30
BMI_dgn	18,36	3,78
Target genetico altezza (cm)	163,84	7,85
Altezza prevista (cm)	158,30	6,56
T (1-5)	2,54	0,56
P (1-5)	1,98	0,79
A (1-5)	1,38	0,54
FSH (U/L)	3,89	2,16
FSH picco (U/L)	24,94	13,74
LH base (U/L)	1,80	1,72
LH picco (U/L)	20,04	14,67
Estradiolo base (pmol/L)	71,51	64,02
Estradiolo picco (pmol/L)	124,25	90,05
Isterometria longitudinale (mm)	39,41	6,04
Testosterone base (nmol/l)	0,45	0,11
TSH (mUI/L)	4,08	5,80
ft4 (pmol/L)	15,30	3,37
ft3 (pmol/L)	7,05	1,60
Vit. D (ng/ml)	24,30	8,91
ACTH (pg/ml)	12,77	7,62
DHEAS (ug/dl)	76,52	47,07
17-OH-P basale (ng/ml)	8,19	28,15
17-OH-P dopo 1h (ng/ml)	15,81	36,47
Delta-4 androstenedione (ng/ml)	8,93	29,17
Cortisolo basale (µg/dl)	26,68	63,15
Cortisolo picco (µg/dl)	24,49	4,22
PRLT µg/L	16,40	6,50
Insulina mU/L	10,38	5,51
Ph urine stick	5,39	0,64
Peso specifico urine stick	1015,38	7,61

Tabella 3. Dati auxologici e clinici delle 20 pazienti non attivate.

	Media	Deviazione standard
Età (aa)	8,06	0,61
Età ossea (aa)	9,14	1,10
Altezza(cm)	130,56	5,94
Peso (kg)	30,12	5,44
BMI	17,55	2,01
Target genetico altezza (cm)	163,93	4,59
Altezza prevista (cm)	157,51	9,02
T (1-5)	1,80	0,62
P (1-5)	1,63	0,63
A (1-5)	1,25	0,44
FSH base (U/L)	1,94	0,64
FSH picco (U/L)	19,67	5,98
LH_base (U/L)	0,90	0,00
LH picco (U/L)	4,66	1,98
Estradiolo base (pmol/L)	22,51	8,04
Estradiolo picco (pmol/L)	36,19	24,58
Isterometria longitudinale (mm)	33,45	4,45
Testosterone base (nmol/l)	0,40	
TSH (mUI/L)	2,56	1,01
ft4 (pmol/L)	16,28	1,48
ft3 (pmol/L)	6,93	0,87
Vit. D (ng/ml)	26,03	4,09
ACTH (pg/ml)	23,22	25,67
DHEAS (ug/dl)	57,75	36,80
17-OH-P basale (ng/ml)	1,31	1,65
17-OH-P dopo 1h (ng/ml)	3,34	0,83
Delta-4 androstenedione (ng/ml)	0,94	0,86
Cortisolo basale (µg/dl)	11,33	6,45
Cortisolo picco (µg/dl)	25,19	3,05
PRLT µg/L	12,71	4,54
Ph urine stick	5,75	0,80
Peso specifico urine stick	1013,00	6,96

Tabella 4. Confronto dei parametri significativi tra pazienti con PPC e controlli.

	Media controlli	Deviazione standard	Media casi	Deviazione standard	P-value
Età ossea (aa)	9,14	1,10	9,88	1,16	0,021
Altezza (cm)	130,56	5,94	136,87	7,93	0,006
Stadio T	1,80	0,62	2,54	0,56	<0,001
FSH basale (U/L)	1,94	0,64	3,89	2,16	<0,001
LH basale (U/L)	0,90	0	1,80	1,72	0,004
LH picco (U/L)	4,66	1,98	20,04	14,67	<0,001
Estradiolo basale (pmol/L)	22,51	8,04	71,51	64,02	<0,001
Estradiolo picco (pmol/L)	36,19	24,58	124,25	90,05	<0,001
Isterometria longitudinale (mm)	33,45	4,45	39,41	6,04	0,001

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi sulla base dei valori del picco di LH a quattro ore riscontrati al test con GnRH. Le pazienti con picco di LH ≥ 8 U/L sono state considerate attivate e quindi affette da PPC, mentre le pazienti con picco di LH < 8 U/L sono state considerate come controlli sani.

Sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i seguenti parametri, come riportato in **Tabella 4**:

- Età ossea (p -value = 0,021)
- Altezza (p -value = 0,006)
- Stadio T di Tanner (p -value < 0,001)
- FSH basale (p -value < 0,001)
- LH basale (p -value = 0,004)
- LH picco (p -value < 0,001)
- Estradiolo basale (p -value < 0,001)
- Estradiolo picco (p -value < 0,001)
- Isterometria longitudinale (p -value = 0,001)

I risultati ottenuti mediante l'analisi con *e-nose* Cyranose 320 possono essere osservati nelle **Figure dalla 1 alla 7** di seguito riportate.

Sulla base dei risultati ottenuti, è stato possibile stabilire che l'*e-nose* abbia rilevato delle differenze nell'analisi dei campioni di urina delle pazienti attivate rispetto alle pazienti non attivate. In particolare, tre dei 32 nano-sensori dell'*e-nose* (i sensori numero 7, 8 e 24) hanno dimostrato una capacità statisticamente significativa di distinguere le pazienti appartenenti al gruppo dei casi piuttosto che dei controlli.

Figura 1. Distribuzione delle risposte standardizzate dai 32 nano-sensori dell'*e-nose* in pazienti con diagnosi positiva (linee blu) e negativa (linee arancioni).

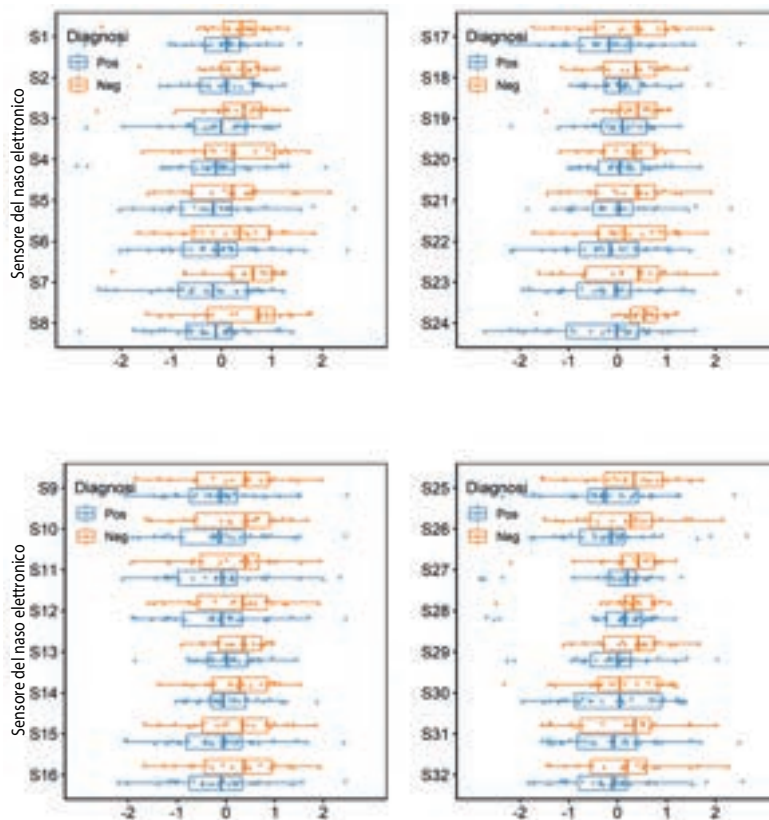


Figura 2. Radar plot con i valori medi delle risposte standardizzate dei 32 nano-sensori dell'e-nose in pazienti con diagnosi positiva (linea blu) e negativa (linea arancione). Si noti come i sensori 7, 8 e 24 abbiano dimostrato la maggiore capacità discriminativa.

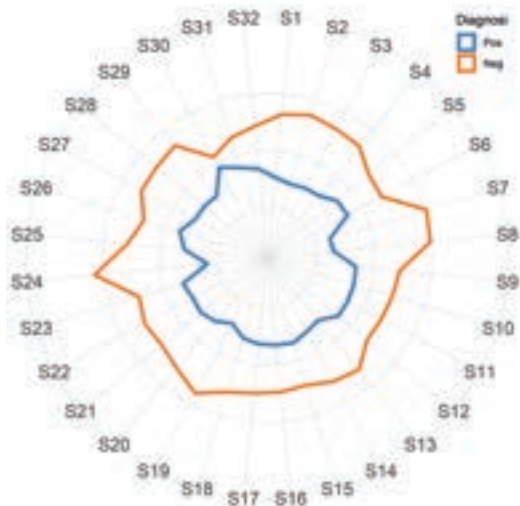


Figura 3. Predittività della diagnosi; variabili di importanza dei 32 nano-sensori dell'e-nose stimati utilizzando una gradient boosting machine (GBM); i sensori con le barre arancioni hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra pazienti con una diagnosi positiva (p-value calcolato utilizzando regressione logistica univariabile).

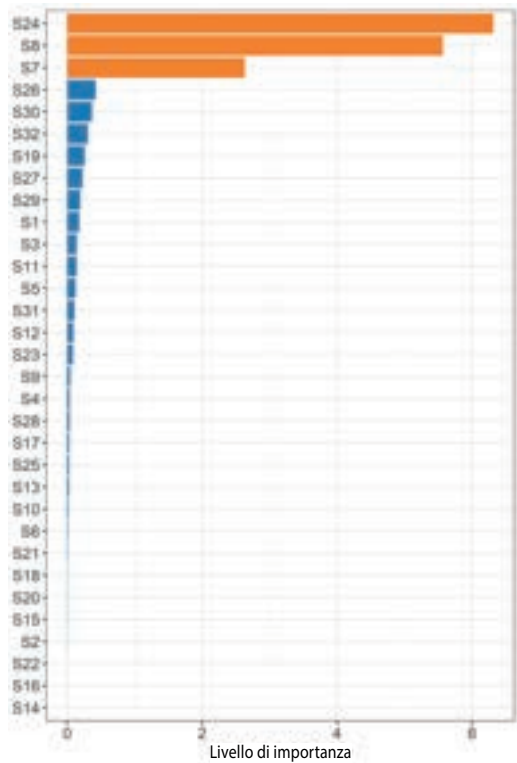


Figura 4. Scatter plot dei primi due componenti principali (PC1 e PC2) derivati dalla principal component analysis (PCA) effettuata sulla matrice di correlazione di 32 sensori; la linea tratteggiata rappresenta la linea di discriminazione.

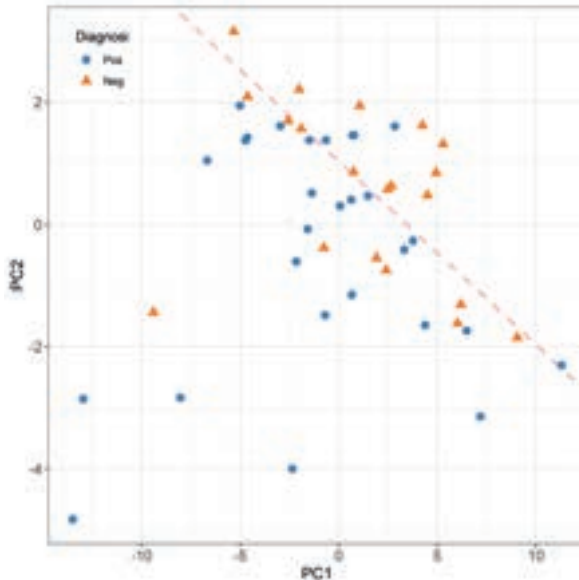


Figura 5. Curva ROC e AUC stimato (con intervalli di confidenza del 95%) per il modello logistico con le prime due componenti principali della Figura 5 come variabili esplicative.

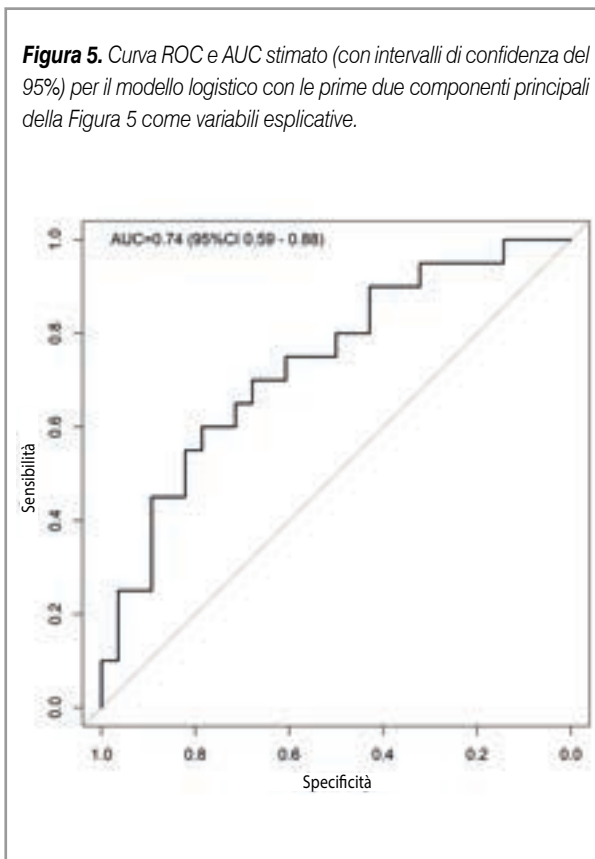


Figura 6. Scatter plot dei primi due componenti principali (PC1 e PC2) derivati dalla principal component analysis (PCA) effettuata sulla matrice di correlazione dei tre sensori più importanti; la linea tratteggiata rappresenta la linea di discriminazione.

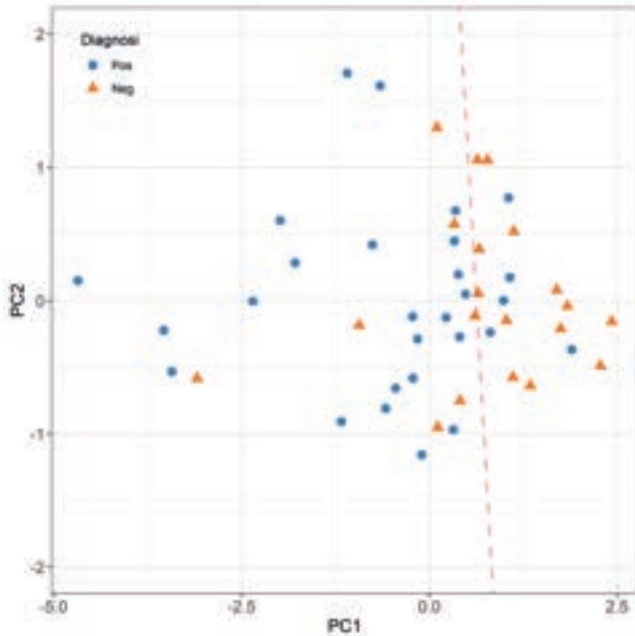
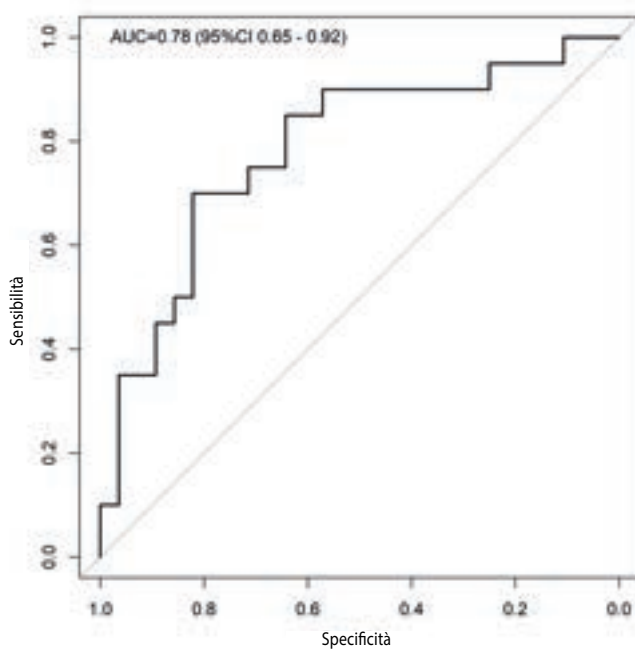


Figura 7. Curva ROC e AUC stimata (con intervalli di confidenza del 95%) per il modello logistico con i primi due componenti principali della Figura 7 come variabili esplicative.



In seguito, è stata valutata l'eventuale presenza di una correlazione statisticamente significativa tra i risultati ottenuti mediante e-nose, in particolare attraverso le sonde numero 7, 8 e 24, e le variabili cliniche/laboratoristiche delle pazienti. In questo modo, è possibile stabilire quali siano le variabili che maggiormente correlano con una positività o una negatività all'analisi con e-nose. Nelle **Figure 8-14**, vengono riportati i grafici corrispondenti esclusivamente alle associazioni che hanno mostrato significatività statistica. In particolare, hanno dimostrato di essere statisticamente significativi:

- Il picco di LH per i sensori S7, S8 e S24.
- Il picco di estradiolo per i sensori S7, S8 e S24.
- L'altezza per il sensore S8.

Figura 8. Correlazione tra S7 e picco LH.

Coefficiente di Spearman = -0.4467

Test di Ho: LH_picco e S7 sono indipendenti

Prob > |t| = 0.0016

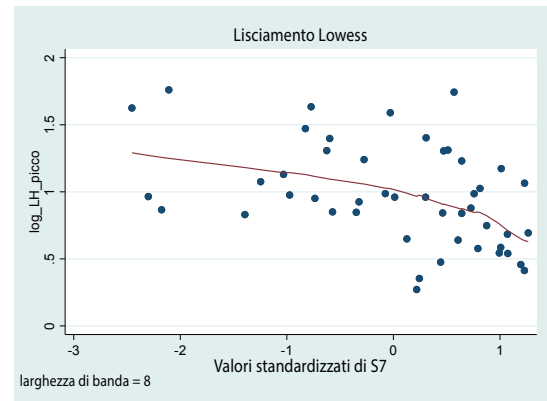


Figura 9. Correlazione tra S7 e \log_{10} (Estradiolo picco).

Coefficiente di Spearman = -0.4036

Test di Ho: Estrad_picco_dgn e S7 sono indipendenti

Prob > |t| = 0.0049

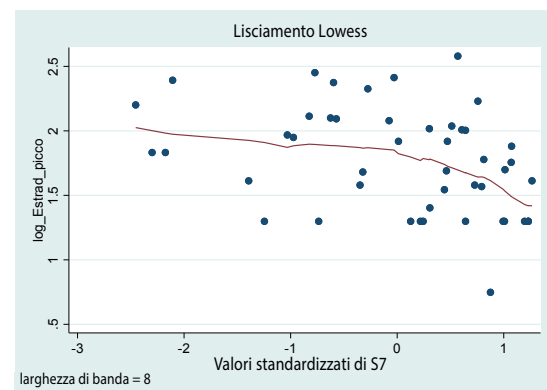


Figura 10. Correlazione tra S8 e altezza.

Coefficiente di Spearman = -0.3152
Test di Ho: altezza_dgn e S8 sono indipendenti
Prob > |t| = 0.0291

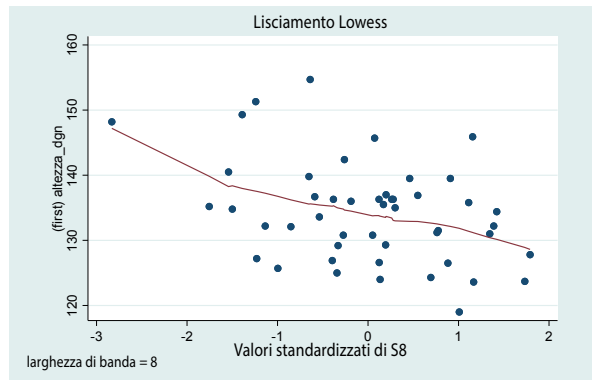


Figura 13. Correlazione tra S24 e log₁₀ (LH picco).

Coefficiente di Spearman = -0.3587
Test di Ho: log_LH_picco e S24 sono indipendenti
Prob > |t| = 0.0133

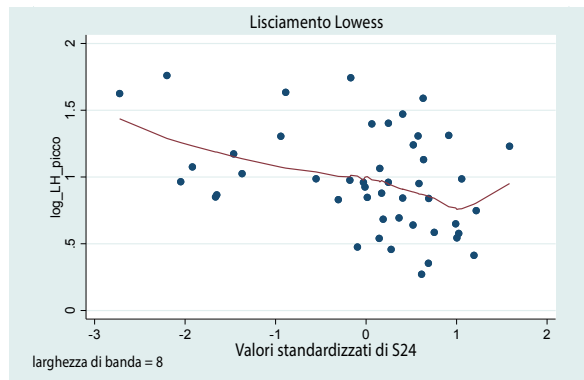


Figura 11. Correlazione tra S8 e log₁₀ (LH picco).

Coefficiente di Spearman = -0.3822
Test di Ho: log_LH_picco e S8 sono indipendenti
Prob > |t| = 0.0080

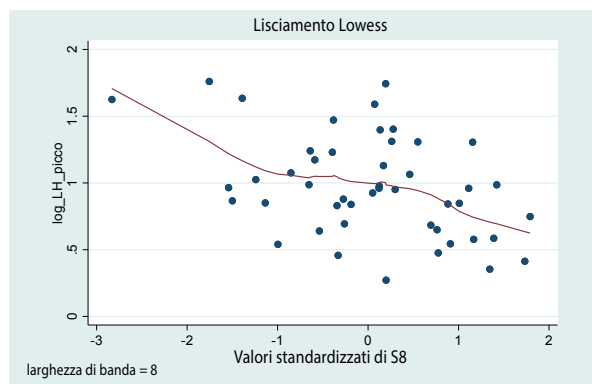


Figura 14. Correlazione tra S24 e log₁₀ (Estradiolo picco).

Coefficiente di Spearman = -0.3277
Test di Ho: log_Estrad_picco e S24 sono indipendenti
Prob > |t| = 0.0245

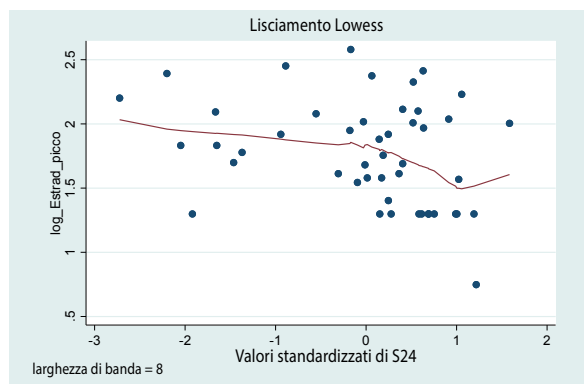
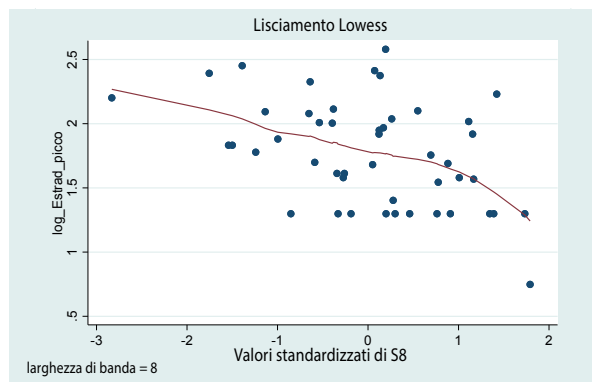


Figura 12. Correlazione tra S8 e log₁₀ (Estradiolo picco)

Coefficiente di Spearman = -0.4273
Test di Ho: Estrad_picco_dgn e S8 sono indipendenti
Prob > |t| = 0.0027



Discussione

Per la prima volta in letteratura, il presente studio ha dimostrato che l'e-nose è in grado di discriminare le pazienti con PPC e i controlli sani, grazie al riconoscimento di particolari impronte olfattive. Il funzionamento dell'e-nose non prevede il riconoscimento di un marker specifico: esso si limita ad annusare i VOCs provenienti dai campioni forniti e a confrontarli con un valore di riferimento preimpostato, definito *baseline*. Diventa dunque possibile tracciare un grafico per ciascun campione in esame, rappresentante una vera e propria "impronta digitale olfattiva", rapportato in termini di distanza dal valore *baseline*. Tramite un'analisi statistica multivariata, è stato possibile valutare l'esistenza di differenze significative tra l'insieme delle impronte olfattive provenienti dai campioni di urina delle pazienti affette da PPC e le impronte olfattive appartenenti ai

controlli sani. I VOCs che abbiamo ipotizzato essere responsabili di questa differenza sono rappresentati da gonadotropine e ormoni sessuali, in quanto le concentrazioni di questi ormoni differiscono tra le urine delle pazienti con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi gonadi rispetto alle pazienti prepuberi. Tali risultati sono in accordo con numerosi altri studi, i quali hanno dimostrato, tramite metodiche di analisi tradizionali come la spettrometria di massa, che la concentrazione di LH e FSH nelle urine differisce significativamente in base allo stadio puberale del soggetto considerato (46, 47). L'*e-nose* appare vantaggioso in quanto ha costi contenuti, è di facile utilizzo e garantisce risultati affidabili in tempi rapidi. Nell'ambito della diagnostica dei disturbi della pubertà, il campione maggiormente adeguato all'analisi con *e-nose* è l'urina. Le urine dei soggetti affetti da pubertà precoce, infatti, sono state oggetto di numerosi studi (48, 49, 50), tutti concordi nell'affermare che esista una correlazione diretta tra i livelli di gonadotropine e ormoni sessuali riscontrati nel siero e nelle urine stesse.

La maggior parte degli studi scientifici si concentra principalmente su campioni provenienti da plasma e tessuti, con l'obiettivo di identificare dei nuovi *biomarker* specifici per una determinata patologia e che possano quindi favorirne la diagnosi. Tale approccio può rappresentare un limite, poiché impone al ricercatore di conoscere con precisione quali anomalie ricercare, quali molecole identificare, nonché quali livelli utilizzare come *cut off*. L'*e-nose*, invece, propone un approccio olistico, non focalizzato sul singolo componente, quanto piuttosto sull'insieme degli odoranti nel loro complesso (51). In tal modo è possibile raggiungere una diagnosi sicura anche senza essere a conoscenza di quali *biomarker* ricercare nello specifico.

Per quanto riguarda la ricerca di *biomarker* urinari specifici di PPC, i risultati sono incostanti: a fronte di una buona sensibilità e specificità dei livelli di LH e FSH urinari, la ricerca di ulteriori *biomarker* specifici non ha ancora raggiunto risultati univoci. In uno studio del 2012, *Ying Qi et al.* (52) riuscirono a identificare un pannello di *biomarkers*, selezionati a partire da più di 70 metaboliti urinari espressi in modo differenziale, dotato di elevato potere predittivo positivo per PPC. Il profilo metabolico alterato a carico delle pazienti con pubertà precoce era rappresentato da anomalie a carico di tre pathways metabolici maggiori: quello delle catecolamine, della serotonina e il ciclo degli acidi tricarbossilici, verosimilmente come risultato dell'attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. In aggiunta, si riportarono dei cambiamenti significativi nei livelli urinari di acido 4-idrossifenilacetico, di acido 5-idrossindoleacetico, di 5-idrossitriptofano e di 5-idrossichinurenamina. Si ipotizza che questi riscontri siano dovuti ad alterazioni a carico della composizione del microbiota intestinale, potenzialmente coinvolto nella patogenesi della PPC. I risultati di tale studio suggeriscono che, oltre ai livelli di LH ed LH urinari, anche dei VOCs appartenenti a questo pannello di *biomarkers* possano aver contribuito a generare le impronte olfattive specifiche delle pazienti con PPC rilevate tramite l'*e-nose* nel nostro studio.

Tutti i soggetti del nostro studio, inclusi i controlli sani, sono stati inizialmente valutati per sospetta PPC. Tutte le pazienti, infatti, si sono presentate alla nostra attenzione poiché accusavano segni o sintomi di possibile attivazione puberale. Nella maggior parte dei casi, tali manifestazioni puberali erano rappresentate da un iniziale sviluppo del bottone mammario. È possibile ipotizzare che la capacità discriminativa dell'*e-nose* possa risultare ancora maggiore nel confronto tra pazienti con PPC e pazienti completamente prepuberi, privi di qualsiasi segno di sviluppo puberale. In uno studio, *H. Maesaka et al.* hanno riscontrato che i livelli di gonadotropine urinarie, sia basali che dopo stimolazione con GnRH, sono significativamente differenti tra pazienti prepuberi e pazienti con PPC. Inoltre, tale studio ha osservato che il *pattern* di escrezione urinaria di LH e FSH non differisce tra pazienti affette da PPC rispetto a pazienti sane con sviluppo puberale equiparabile (ossia che hanno iniziato lo sviluppo puberale con tempistiche non patologiche) né rispetto a donne adulte con sviluppo sessuale completo (53). Sebbene il presente studio confermi l'ipotesi che l'*e-nose* possa essere utilizzato nella diagnosi di PPC, sono necessari ulteriori ricerche per valutare gli effetti sulla capacità diagnostica per quanto riguarda eventuali comorbidità, livello di idratazione delle pazienti, dieta, ambiente, terapie farmacologiche in atto, esposizione ad inquinanti e altri possibili fattori confondenti.

I principali limiti del presente studio sono il numero limitato di pazienti analizzate e l'assenza di ulteriori analisi ormonali sul campione di urine studiate (LH, FSH EDCs ecc). Tuttavia, la natura prospettica del presente studio e il fatto che la pubertà precoce centrale sia una malattia rara danno molto valore ai risultati ottenuti. I risultati promettenti apriranno la strada a svariate prospettive future riguardanti l'utilizzo dell'*e-nose* nella diagnosi di PPC e l'identificazione dei singoli VOCs responsabili della composizione delle impronte olfattive specifiche delle pazienti affette. Una possibilità, come già citato, è che l'odore distintivo delle pazienti con PPC sia causato direttamente dai livelli di LH, FSH ed estradiolo. Potrebbero essere coinvolti anche specifici VOCs derivanti dagli EDCs a cui la paziente è stata eventualmente sottoposta e che potrebbero aver favorito l'instaurarsi della pubertà precoce stessa (54). Tuttavia, come già discusso, uno dei vantaggi dell'*e-nose* è rappresentato proprio dalla possibilità di fare diagnosi anche senza conoscere lo specifico *biomarker* responsabile dell'impronta olfattiva delle pazienti con PPC. Ciò rende l'identificazione dei singoli VOCs una ricerca superflua dal punto di vista diagnostico, seppur rilevante da un punto di vista scientifico.

Un altro aspetto interessante è la possibilità di analizzare mediante *e-nose* due campioni di urina per ciascuna paziente, prelevati rispettivamente prima e dopo il test da stimolazione con GnRH. Tale studio permetterebbe di valutare se i risultati ottenuti dal campione di urina raccolto dopo il test al GnRH siano maggiormente sensibili e specifici per la diagnosi di PPC, analogamente a quanto avviene per i livelli di LH.

Il nostro studio ha confermato, inoltre, come già ampiamente noto in letteratura, che per quanto riguarda i parametri auxologici nelle pazienti con PPC la progressione del bottone mammario è risultata significativamente maggiore rispetto alle pazienti non attivate. Poiché la pubertà vera si associa ad uno scatto di crescita staturale significativo, anche l'altezza delle pazienti rientra tra i parametri auxologici statisticamente rilevanti.

Per quanto riguarda i parametri strumentali, invece, il nostro studio sottolinea l'importanza dell'età ossea per la diagnosi di pubertà precoce, già dimostrata in letteratura (55), che si è confermata statisticamente significativa tra pazienti con o senza attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. È altresì stata riscontrata una differenza significativa tra casi e controlli per quanto riguarda il diametro uterino longitudinale, in disaccordo con quanto riscontrato da alcuni studi precedenti (56) che hanno dimostrato l'impossibilità di utilizzare nella pratica clinica l'ecografia pelvica come alternativa agli esami di laboratorio, che ad oggi rimangono il *gold standard* diagnostico della pubertà precoce.

Tra i parametri basali di laboratorio, hanno mostrato significatività FSH, LH ed estradiolo. Anche in un altro recente studio del 2020 si è osservata una significatività per quanto riguarda FSH basale ed estradiolo basale, con un *p-value* < 0,01 per entrambi i parametri (57). Tuttavia, nella maggior parte della letteratura non è ancora riconosciuto un ruolo rilevante nella diagnosi di pubertà precoce centrale per nessuno di questi due parametri (58). Per quanto riguarda LH basale, numerosi autori hanno cercato di stabilire un valore soglia di tale parametro oltre il quale poter confermare il sospetto di pubertà precoce. Alcuni studi propongono un *cut off* di 0,1 U/L (59), altri $\geq 0,3$ U/L (60). Tuttavia, la maggior parte degli studi concordano sul fatto che i valori di LH basale non siano adeguatamente sensibili per poter essere utilizzati come unico indice diagnostico di pubertà precoce.

In conclusione, per quanto preliminari, i risultati ottenuti dal presente studio appaiono estremamente promettenti. Non è irragionevole pensare che, nei prossimi anni, l'utilizzo dell'*e-nose* possa essere implementato nella routine diagnostica delle pazienti che si presentano negli ambulatori pediatrici per sospetta pubertà precoce, quantomeno come ausilio nello screening di primo livello. Tuttavia, ad oggi il ruolo di *gold standard* diagnostico nei disordini puberali deve essere ancora affidato al test da stimolazione con GnRH, in quanto è l'unico test diagnostico che è stato sottoposto ad un numero di studi sufficiente a validarne l'utilizzo nella pratica clinica.

Conclusioni

Il presente studio mostra l'importanza di ricercare parametri predittivi dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi aggiuntivi rispetto al test da stimolazione con GnRH. Tali parametri andranno ad affiancarsi al test da stimolazione con GnRH nell'iter diagnostico della pubertà precoce, senza tuttavia sostituirlo completamente.

Sono stati confermati i dati riportati in letteratura riguardanti l'importanza dell'età ossea, dell'altezza alla diagnosi e dello stadio T di *Tanner*. Inoltre, si è visto come anche altri dati strumentali e laboratoristici, sulla cui importanza a fini prettamente diagnostici la letteratura è divisa, possano comunque fornire un aiuto nella diagnosi di pubertà precoce. Tra questi ultimi, annoveriamo l'isterometria longitudinale, i valori di LH, FSH ed estradiolo basale, nonché il valore del picco di estradiolo dopo stimolazione con GnRH.

È stata, inoltre, sottolineata la mancanza di linee guida univoche riguardanti il valore del picco di LH da utilizzare come soglia diagnostica. Per questi motivi, e per le ulteriori difficoltà legate all'utilizzo del test al GnRH in età pediatrica, si suggerisce la possibile introduzione dell'*e-nose* nella routine diagnostica della pubertà precoce. Grazie all'accuratezza dei risultati, l'*e-nose* permetterebbe un riconoscimento precoce, sicuro e di più facile gestione delle pazienti con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Attraverso la revisione dei dati presenti in letteratura riguardanti l'*e-nose* e i dosaggi ormonali nei campioni di urina delle pazienti affette da pubertà precoce, si conviene che le urine siano il campione ottimale per l'utilizzo dell'*e-nose* a fini diagnostici.

L'*e-nose*, secondo quanto emerso nel presente studio, rappresenta un metodo di diagnosi di PPC privo di rischi e dotato di ottime capacità discriminative.

In futuro, si potrebbe considerare l'utilizzo dell'*e-nose* anche durante il follow up di pazienti risultati negativi ad un primo controllo, in modo da valutarne precocemente una possibile progressione in senso puberale.

In conclusione, il nostro studio pilota conferma l'applicabilità del naso elettronico nel panorama diagnostico della pubertà precoce centrale. Tuttavia, il *gold standard* diagnostico rimane il test da stimolazione con GnRH: per quanto i risultati del presente studio pilota siano estremamente promettenti, saranno necessari ulteriori studi, volti principalmente ad ampliare la casistica di pazienti valutati, per garantire l'efficacia dell'*e-nose* in questo ambito.

Bibliografia

1. Dung TT, Oh Y, Choi SJ, et al., *Applications and Advances in Bioelectronic Noses for Odour Sensing. Sensors (Basel)*. 2018 Jan 1; 18(1): 103.
2. Gutiérrez J, Horrillo MC. *Advances in artificial olfaction: sensors and applications. Talanta*. 2014; 124: 95-105.
3. Di Natale C, Macagnano A, Martinelli E, et al. *Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. Biosens Bioelectron*. 2003; 18(10): 1209-1218.
4. Montuschi P, Santonico M, Mondino C, et al. *Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma. Chest*. 2010; 137(4): 790-796.
5. Cazzola, M, Segreti, A, Capuano, R. et al. *Analysis of exhaled breath fingerprints and volatile organic compounds in COPD. COPD Res Pract*. 2015; 1, 7.

6. Zetola NM, Modongo C, Matsiri O, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile compound patterns in exhaled breath samples. *J Infect.* 2017; 74(4): 367-376.
7. Protoshhak VV, Andreev EA, Karpushhenko EG, et al. Prostate cancer and dogs sense of smell: opportunities of noninvasive diagnostics. *Urologija.* 2019; (5): 22-26.
8. Asimakopoulos AD, Del Fabbro D, Miano R, et al. Prostate cancer diagnosis through electronic nose in the urine headspace setting: a pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17(2): 206-211.
9. Bernabei M., Pennazza G, Santonico M. A preliminary study on the possibility to diagnose urinary tract cancers by electronic nose. *Sensors and Actuators B. Chem.* 2008; 131(1): 1-4
10. Cicoella A. Les composés organiques volatils (COV): définition, classification et propriétés [Volatile Organic Compounds (VOC): definition, classification and properties]. *Rev Mal Respir.* 2008; 25(2): 155-163.
11. Arasaradnam RP, Quraishi N, Kyrou I, et al. Insights into 'fermentomics': evaluation of volatile organic compounds (VOCs) in human disease using an electronic 'e-nose'. *J Med Eng Technol.* 2011; 35(2): 87-91.
12. Di Natale C, Mantini A, Macagnano A, et al. Electronic nose analysis of urine samples containing blood. *Physiol Meas.* 1999; 20(4): 377-384.
13. Amann A, Costello Bde L, Miekisch W, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *J Breath Res.* 2014; 8(3): 034001.
14. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *J Biochem.* 2011; 150(3): 257-266.
15. Capelli L, Taverna G, Bellini A, et al. Application and Uses of Electronic Noses for Clinical Diagnosis on Urine Samples: A Review. *Sensors (Basel).* 2016; 16(10): 1708.
16. Arasaradnam RP, Quraishi N, Kyrou I, et al. Insights into 'fermentomics': evaluation of volatile organic compounds (VOCs) in human disease using an electronic 'e-nose'. *J Med Eng Technol.* 2011; 35(2): 87-91.
17. Visser EH, Berkhout DJC, Singh J, et al. Smell - Adding a New Dimension to Urinalysis. *Biosensors (Basel).* 2020; 10(5):4 8.
18. Capelli L, Taverna G, Bellini A, et al. Application and Uses of Electronic Noses for Clinical Diagnosis on Urine Samples: A Review. *Sensors (Basel).* 2016; 16(10): 1708.
19. Gutiérrez J, Horrillo MC. Advances in artificial olfaction: sensors and applications. *Talanta.* 2014; 124: 95-105.
20. Witcheł SF, Pinto B, Burghard AC, et al. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(4): 574-581.
21. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, et al. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019; 33(1):70-78.
22. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3): 101262.
23. Léger J, Carel JC. Central precocious puberty: from diagnosis to treatment, ISGE Series *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, 2017; 4: 25-38
24. De Vries L, Horev G, Schwartz M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 891-898.
25. De Vries L, Horev G, Schwartz M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 891-898.
26. De Vries L, Horev G, Schwartz M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 891-898.
27. Çiçek D, Savas-Erdev S, Cetinkaya S, et al. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 31(3): 305-312.
28. Chen Y, Liu J. Do Most 7- to 8-Year-Old Girls with Early Puberty Require Extensive Investigation and Treatment?. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021; 34(2): 124-129.
29. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3): 265-274.
30. Buckler JM, Clayton BE. Output of luteinizing hormone in the urine of normal children and those with advanced sexual development. *Arch Dis Child.* 1970; 45(242): 478-484.
31. Le Bars S, Le Cornu M, Even B. Intérêt de l'urocytogramme dans le diagnostic, la surveillance et le traitement des pubertés précoces [Significance of the urocytogram in the diagnosis, surveillance and treatment of precocious puberty]. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1977; 25(5): 351-357.
32. Le Bars S, Le Cornu M, Robine N. Etude cellulaire du sédiment urinaire au cours des retards pubertaires et des pubertés précoces [Cellular material in urinary sediment in retarded or precocious puberty]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1978; 172(4): 752-758.
33. Morel Y, La Selve H, Chatelain P, et al. Intérêt du dosage des gonadotrophines urinaires en endocrinologie pédiatrique [Value of the assay of urinary gonadotropins in pediatric endocrinology]. *Arch Fr Pediatr.* 1985; 42 Suppl 1: 579-585.
34. Bassi F, Bartolini O, Neri AS, et al. Usefulness of early morning urine estrone-3-glucuronide assay in the monitoring ovarian secretory function in precocious puberty. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18(2): 98-103.
35. Demir A, Voutilainen R, Juul A, et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(8): 2963-2967.
36. Maesaka H, Tachibana K, Adachi M, et al., Monthly urinary gonadotropin and ovarian hormone excretory patterns in normal girls and female patients with idiopathic precocious puberty, *Pediatr Res.*, 1996; 40(6): 853-860.
37. Qi Y, Li P, Zhang Y, et al., Urinary metabolite markers of precocious puberty, *Mol Cell Proteomics*, 2012 Jan; 11(1): M111.011072.
38. Durmaz E, Erkekoglu P, Asci A et al. Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018; 59: 172-181.
39. Lucaccioni L, McNeilly J, Mason A, et al. The measurement of urinary gonadotropins for assessment and management of pubertal disorder. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3): 377-384.
40. Shim YS, An SH, Lee HJ, et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty. *Endocr J.* 2019; 66(10): 891-903.
41. Demir A, Voutilainen R, Stenman UH, et al. First Morning Voided Urinary Gonadotropin Measurements as an Alternative to the GnRH Test. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(5): 301-308.

42. Kolby N, Busch AS, Aksglaede L, et al. Nocturnal Urinary Excretion of FSH and LH in Children and Adolescents With Normal and Early Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(10): 3830-3838.
43. Zung A, Burundukov E, Ulman M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5): 749-758.
44. Zung A, Burundukov E, Ulman M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5): 749-758.
45. Demir A, Voutilainen R, Stenman UH, et al. First Morning Voided Urinary Gonadotropin Measurements as an Alternative to the GnRH Test. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(5): 301-308.
46. Lucaccioni L, McNeilly J, Mason A, et al. The measurement of urinary gonadotropins for assessment and management of pubertal disorder. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3): 377-384.
47. Shim YS, An SH, Lee HJ, et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty. *Endocr J.* 2019; 66(10): 891-903.
48. Shim YS, An SH, Lee HJ, et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty. *Endocr J.* 2019; 66(10): 891-903.
49. Lucaccioni L, McNeilly J, Mason A, et al. The measurement of urinary gonadotropins for assessment and management of pubertal disorder. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3): 377-384.
50. Singh GK, Balzer BW, Kelly PJ, et al. Urinary Sex Steroids and Anthropometric Markers of Puberty - A Novel Approach to Characterising Within-Person Changes of Puberty Hormones. *PLoS One.* 2015; 10(11):e0143555.
51. Roine A, Veskimäe E, Tuokko A, et al., Detection of prostate cancer by an electronic nose: a proof of principle study, *J Urol.* 2014; 192(1):230-234.
52. Qi Y, Li P, Zhang Y, et al., Urinary metabolite markers of precocious puberty, *Mol Cell Proteomics,* 2012 Jan; 11(1): M111.011072.
53. Maesaka H, Tachibana K, Adachi M, et al., Monthly urinary gonadotropin and ovarian hormone excretory patterns in normal girls and female patients with idiopathic precocious puberty, *Pediatr Res.*, 1996; 40(6): 853-860.
54. Wilson AD., *Noninvasive Early Disease Diagnosis by Electronic-Nose and Related VOC-Detection Devices, Biosensors (Basel),* 2020; 10(7): 73.
55. Xu YQ, Li GM, Li Y., *Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty., J Pediatr (Rio J).*, 2018 Jan-Feb; 94(1): 69-75.
56. Lee SH, Joo EY, Lee JE, et al., *The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty, Chonnam Med J.*, 2016; 52(1): 70-74.
57. Calcaterra V, De Filippo G, Albertini R, et al., *Effectiveness of basal LH in monitoring central precocious puberty treatment in girls, J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2020; 34(1): 45-50.
58. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, et al., *The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls., Eur J Endocrinol.*, 2012; 166(2): 295-299.
59. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, et al., *The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls., Eur J Endocrinol.*, 2012; 166(2): 295-299.
60. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C et al., *Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management., Arch Endocrinol Metab.*, 2016; 60(2): 163-172

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse per il contributo in oggetto.

Corrispondenza:

Antonella Soglia

Dipartimento di Pediatria, Ospedale della Donna e del bambino,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Piazzale Stefani 1 - 37126 Verona

Tel +39 045 8127811

Fax +39 045 8127810

E-Mail: antonella.soglia@studenti.univr.it

I CORSO CONGIUNTO SIMA-AME

GENERAZIONE "GREEN": L'AMBIENTE E LA SALUTE DEGLI ADOLESCENTI



12 OTTOBRE 2024

FOLIGNO

SALA ALESINI - OSPEDALE SAN GIOVANNI BATTISTA

FACULTY

Carlo Alfaro - Sorrento
Silvia Arnone - Perugia
Sergio Bernasconi - Parma
Elena Bozzola - Roma
Serenella Castronuovo - Roma
Salvatore Chiavetta - Palermo
Marco Colizzi - Udine
Alfredo Crescenzi - Foligno
Luca De Franciscis - Salerno
Dina Di Giacomo - L'Aquila
Alberto Farloni - Perugia
Maria Frigeri - Foligno
Rossella Gaudino - Verona
Ugo Giordano - Roma
Armando Grossi - Roma

Graziano Grugni - Verbania
Teresa La Ferla - Foligno
Stefano Laureti - Perugia
Giovanni Luca - Terni
Simonetta Marucci - Spoleto
Giuseppe Milano - Roma
Tommaso Ministrini - Spoleto
Augusto Pasini - Terni
Mauro Pescetelli - Spoleto
Gabriella Pozzobon - Milano
Efisio Puxeddu - Perugia
Rita Scagliola - Spoleto
Stefano Stagi - Firenze
Andrea Vania - Roma

Con il patrocinio di



Patrocini richiesti

COMUNE DI FOLIGNO | ORDINE DEI MEDICI DI TERNI

Giovani e moda sostenibile: quanto sono sensibili allo Slow Fashion?

Virginia Santarpia¹, Emma Acampora², Benedetta Breglia³, & Carlo Alfaro⁴

1) Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Napoli Federico II

2) UOC Pediatria, ASLNapoli3sud, Castellammare di Stabia (Napoli)

3) Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Salerno

4) UOC Neonatologia e Pediatria, ASLNapoli3sud, Vico Equense (Napoli)

Introduzione

L'industria tessile e dell'abbigliamento rappresenta uno dei settori con maggiore impatto ambientale, responsabile del 10% dell'inquinamento globale, sia per i crescenti volumi di produzione (causa il boom esponenziale della "Fast Fashion" e degli acquisti online) che per le diverse aree di non sostenibilità.



La consapevolezza del rischio ambientale connesso all'industria della moda ha accresciuto negli ultimi tempi l'interesse verso la moda sostenibile nelle nuove generazioni: comprare meno capi, scegliere prodotti di qualità e a basso impatto ambientale, minimizzare gli sprechi attraverso condivisione, scambio e riciclaggio (economia circolare) secondo la tendenza della "Slow Fashion", simile al movimento dello "Slow Food".

Abbiamo voluto al riguardo condurre un sondaggio tra i giovani consumatori per comprendere le loro abitudini di acquisto nel settore dell'abbigliamento riguardo alla moda sostenibile.

Campione



30 Ragazzi
29 Ragazze
Età: compresa tra i 14 e 21 anni
Area: Napoli

Domande e risultati

Quando acquisti un capo di abbigliamento, ti informi se appartiene a una linea di moda sostenibile?



30% interessato a sapere se il prodotto è sostenibile

Preferisci acquistare un capo prodotto con tecniche sostenibili ad uno che non lo specifichi?



Il 90% preferisce acquistare prodotti ecosostenibili ad altri

Nel tuo guardaroba hai prodotti di moda sostenibile?



Solo il 20% possiede un capo di abbigliamento ecologico

Sapresti come riconoscerli o dove acquistarli?



L'80% non sa riconoscerli ne' dove si possono acquistare

In caso di prezzo maggiore di un prodotto eco-friendly, lo acquireresti ugualmente?



Il 40% del campione preferisce risparmiare

Sceglieresti un capo che ti piace di meno solo perché è più etico dal punto di vista della sostenibilità?



Il 70% dà più importanza al proprio gusto personale

Usi scambiare e riciclare gli abiti?



il 96% ha effettuato scambio o riciclaggio di capi di abbigliamento

Conclusione

Sebbene ancora la consapevolezza circa la moda ecosostenibile non sia estremamente diffusa, gli adolescenti appaiono sensibili alle questioni etiche e, se informati del problema, sono propensi a sostenere i marchi nell'impegno sociale ed etico.

Bibliografia

Liu J, Liang J, Ding J, et al. Microfiber pollution: an ongoing major environmental issue related to the sustainable development of textile and clothing industry. *Environ Dev Sustain.* 2021;23, 11240–11256. doi.org/10.1007/s10668-020-01173-3

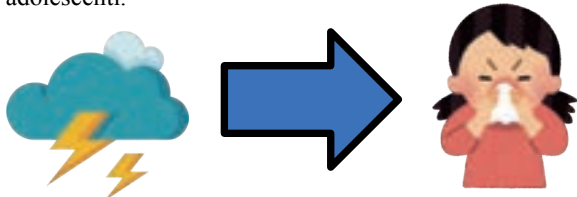
Niinimäki K, Peters G, Dahlbo H, et al. The environmental price of fast fashion. *Nat Rev Earth Environ.* 2020;1, 189–200. doi.org/10.1038/s43017-020-0039-9

Riflessi su un PS pediatrico di eventi climatici estremi in città

Virginia Santarpia¹, Emma Acampora², Benedetta Breglia³, & Carlo Alfaro⁴

- 1) Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Napoli Federico II
- 2) UOC Pediatria, ASLNapoli3sud, Castellammare di Stabia (Napoli)
- 3) Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Salerno
- 4) UOC Neonatologia e Pediatria, ASLNapoli3sud, Vico Equense (Napoli)

Ampia letteratura scientifica documenta che gli eventi meteorologici estremi dovuti al cambiamento climatico rappresentano un rischio significativo per la salute respiratoria della popolazione, soprattutto in bambini e adolescenti.



IL CASO

Questa estate a Gragnano, città dell'area metropolitana di Napoli situata ai piedi dei Monti Lattari, un grave incendio ha devastato il Monte Pendolo. La cospicua perdita di vegetazione - che ha messo a nudo il terreno friabile elevando il rischio idrogeologico, già noto nelle aree dei Lattari - e i violenti nubifragiverificatisi poi a settembre 2024, hanno creato frane sul territorio. Ciò ha imposto la chiusura di un'arteria di collegamento importante quale la ex Statale per Agerola e richiesto l'evacuazione degli abitanti nella zona. Nei dieci giorni successivi il forte caldo sopraggiunto ha innalzato un'ingente quantità di polvere dai cumuli di detriti di fango depositati ai lati dei marciapiedi.



significativo degli accessi per sintomi respiratori acuti presso il pronto soccorso pediatrico (0-14 anni) di Castellammare di Stabia e di Vico Equense. Ospedali cui affierisce l'utenza della zona colpita.



400% dei casi in più per malattie respiratorie acute rispetto a uguale periodo dell'anno precedente

in concomitanza con le catastrofi naturali avvenute nell'area di Gragnano e limitrofi

LE CAUSE

Il meccanismo patogenetico dell'aumento di patologie respiratorie acute in corso di eventi climatici estremi come ondate di calore, temporali, inondazioni, tempeste di vento, vede l'entrata in gioco di molteplici fattori: maggiore concentrazione e diffusione di allergeni, rottura dei pollini in piccoli frammenti (le cui micro-particelle contenenti le molecole allergeniche sono in grado di penetrare più profondamente nelle vie respiratorie), aumento di inquinanti nell'atmosfera che danneggiano l'integrità della mucosa delle vie respiratorie favorendo uno stato infiammatorio che sostiene l'iperreattività bronchiale ed espone a infezioni virali o batteriche.

Bibliografia

- Makrufardi F, Manullang A, Rusmawatingtyas D, et al. Extreme weather and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;7:32(168):230019. doi: 10.1183/16000617.0019-2023.
- J. Wang, J. Cortes-Ramirez, T. Gan, et al. Effects of climate and environmental factors on childhood and adolescent asthma: A systematic review based on spatial and temporal analysis evidence. *Science of The Total Environment.* 2024; Volume 951, 175863. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175863.
- Seastedt H, Nadeau K. Factors by which global warming worsens allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(6):694-702. doi: 10.1016/j.anaai.2023.08.610.

Cosa pensano gli adolescenti del cambiamento climatico?



Emma Acampora¹, Virginia Santaripa², Benedetta Breglia³ & Carlo Alfaro⁴

¹ UOC Pediatria, ASLNapoli3sud, Castellammare di Stabia (Napoli)

² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Napoli Federico II

³ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Salerno

⁴ UOC Neonatologia e Pediatria, ASLNapoli3sud, Vico Equense (Napoli)

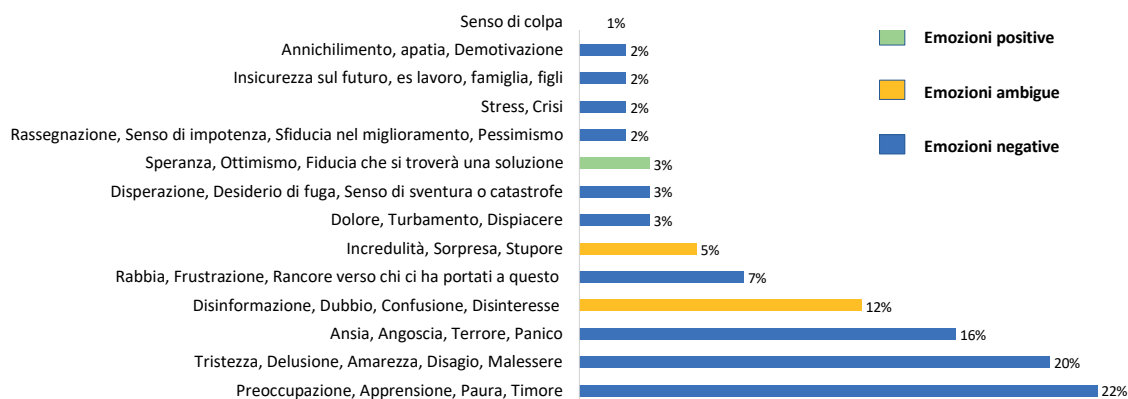
Introduzione

L'estate 2024 è stata finora la più calda dal 1800, da quando cioè sono disponibili i dati delle rilevazioni meteorologiche in Italia, con ogni mese che ha superato il record per quel mese dell'anno e continui "bollini rossi" del bollettino sulle ondate di calore del Ministero della Salute nei centri urbani. Questo caldo innaturale conferma che il cambiamento climatico è ormai una realtà ben tangibile e impossibile da ignorare. Gli adolescenti di oggi, la cosiddetta Generazione Zeta, nati tra il 1997 e il 2012 (12- 27 anni) si sono sempre dimostrati sensibili al tema ambientale, ma attualmente le ricerche internazionali riferiscono un loro stato d'animo particolarmente negativo sull'argomento, che è stato definito *ecoansia* o *ansia climatica*.

Materiali e metodi

Abbiamo chiesto tramite sondaggio on line (whatsapp e facebook messenger) a un campione di 805 adolescenti (femmine 410) di età compresa tra 14 e 18 anni dell'area sorrentino-stabiese (provincia di Napoli) nel mese di settembre 2024 quale fosse la loro emozione dominante rispetto al cambiamento climatico sperimentato da vicino in questa caldissima estate, lasciando loro la possibilità di esprimere una sola risposta libera.

Risultati



Conclusioni

Questo piccolo sondaggio mostra che gli adolescenti pensano molto al cambiamento climatico e sviluppano delle emozioni personali. Prevalgono i sentimenti negativi. Stratificando per fascia di età, abbiamo notato che i più giovani esprimono più spesso incertezza e disinformazione, con l'aumentare degli anni aumenta il pessimismo. Riguardo al genere, le ragazze hanno mostrato più spesso sentimenti di dolore e passività, i maschi più di rabbia e angoscia. Probabilmente noi adulti dovremmo impegnarci a fornire ai giovani delle informazioni corrette e non disfattiste, atte a promuovere un senso di iniziativa, autoefficacia, impegno collettivo.

Bibliografia:

Hickman C, Marks E, Pihkala P, et al. Climate anxiety in children and young people and their beliefs about government responses to climate change: a global survey. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e863-e873. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00278-3.

Thomas I, Martin A, Wicker A, Benoit L. Understanding youths' concerns about climate change: a binational qualitative study of ecological burden and resilience. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022;31;16(1):110. doi: 10.1186/s13034-022-00551-1.

Ramadan R, Randell A, Lavoie S, et al. Empirical evidence for climate concerns, negative emotions and climate-related mental ill-health in young people: A scoping review. *Early Interv Psychiatry*. 2023;17(6):537-563. doi: 10.1111/eip.13374.

Un'opera nuova e completa sul microbiota, il complesso consorzio di batteri che abita il nostro organismo e ne influenza lo status di salute o malattia. Centinaia di illustrazioni a colori, contenuti multimediali, aggiornati *in progress* continuo ed accessibili mediante QR code. Un Trattato imprescindibile per chi si occupa di salute interpretando i referti sul microbiota.

Costo di copertina €120,00, + spese di spedizione.
Per informazioni ed eventuali ordini, scrivere a:
info@edizioniscriptamanent.eu



SALUTEPERTUTTI.IT

Salutepertutti.it è un progetto indipendente. Abbonati per i tuoi pazienti in sala d'aspetto.

10,00€/anno per 3 numeri

Per info inquadra
il QR Code



SEGUICI
SUI NOSTRI CANALI SOCIAL



@salutepertutti.it

