

RiViSTA ITALIANA di MEDiCINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF Armando Grossi

SENIOR EDITOR Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal



AUTORI

Carlo Alfaro
Paola Allori
Franco Antoniazzi
Marta Arrigoni
Serenella Castronuovo
Paolo Cavarzere
Chiara Colombrino
Luca De Franciscis

Salvatore Ercolano
Giovanni Farello
Annalisa Figurato
Rossella Gaudino
Ugo Giordano
Armando Grossi
Luca Landi
Stefania Losi

Flavia Padoan
Luca Pecoraro
Giorgio Piacentini
Francesca Sciorio
Stefano Stagi
Graziamaria Ubertini
Andrea Vanía

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

**SCRIPTA
MANENT**
EDIZIONI
Ubi Consistat

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



Prezzo di copertina € 100,00 (spese di spedizione escluse)

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

Rivista ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

ORGANO UFFICIALE



EDITOR IN CHIEF

Armando Grossi (Roma)

HONORARY EDITOR

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

EDITORIAL BOARD

Carlo Alfaro (Napoli)
Silvano Bertelloni (Pisa)
Camilla Cerizza (Milano)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Luca De Franciscis (Salerno)
Teresa De Toni (Genova)
Salvatore Di Maio (Napoli)
Giovanni Farello (L'Aquila)
Susanna Filippis (Milano)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Rossella Gaudino (Verona)
Ugo Giordano (Roma)
Graziano Grugni (Piancavallo)
Simonetta Marucci (Todi)
Valentina Nanni (L'Aquila)
Gabriella Pozzobon (Milano)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Rosalba Trabalzini (Roma)
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. 21 - n. 2 - 2023

Sommario

L'adolescente affetto da una malattia rara per l'età: la sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 pag. 35

Marta Arrigoni, Paolo Cavarzere, Rossella Gaudino, Franco Antoniazzi

Preservare la fertilità sin dall'infanzia e adolescenza pag. 39

Carlo Alfaro, Salvatore Ercolano, Annalisa Figurato

Cannabis tra i giovani: siamo sicuri di conoscere tutti i suoi effetti? pag. 46

Flavia Padoan, Chiara Colombrino, Francesca Sciorio, Giorgio Piacentini, Rossella Gaudino, Luca Pecoraro

ESPERIENZE SUL CAMPO

Il Medico Specialista in Formazione e l'Adolescente: Firenze, 21 Aprile 2023, Meyer Health Campus (Parte I°) pag. 55

Armando Grossi, Giovanni Farello, Serenella Castronuovo, Paola Allori, Rossella Gaudino, Andrea Vania, Ugo Giordano, Stefania Losi, Carlo Alfaro, Luca Landi, Stefano Stagi, Graziamaria Ubertini, Luca De Franciscis

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 escluse).

Per informazioni ed eventuali ordini, scrivere a:

info@edizioniscriptamanent.eu



L'adolescente affetto da una malattia rara per l'età: la sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2

Marta Arrigoni¹, Paolo Cavarzere², Rossella Gaudino^{1,2} and Franco Antoniazzi^{1,2,3}

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantili, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

² Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, Verona, Italia

³ Centro Regionale per la diagnosi e cura delle malattie rare scheletriche dell'età evolutiva. Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantili, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

Polyglandular syndrome type 2 during adolescence

Riassunto

Introduzione: l'insufficienza surrenalica primitiva è una patologia congenita o acquisita correlata a un'alterazione della steroidogenesi. Tra le varie eziologie di tale disturbo, diversamente da quanto accade nel soggetto adulto, nell'adolescente l'adrenalite autoimmune è una condizione rara e si può manifestare come un disordine isolato oppure come componente delle cosiddette sindromi polighiandolari autoimmuni, in particolare della forma di tipo 2. La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2, infatti, si definisce come l'associazione fra morbo di Addison, imprescindibile per porre la diagnosi, il diabete mellito di tipo 1 e/o la tiroidite di Hashimoto. **Case report:** Presentiamo un caso di sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 in una adolescente tuttora in follow-up presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica di Verona, esordita ad 8 anni di età con un'insufficienza surrenalica autoimmune e con il successivo sviluppo, ad oltre tre anni di distanza, di una tiroidite di Hashimoto. La ragazza ha presentato inoltre numerose crisi surrenaliche all'esordio della patologia, successivamente la progressiva titolazione della terapia steroidea e il management in un ospedale di terzo livello hanno consentito una gestione ottimale della patologia. **Conclusioni:** La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 è una condizione rara negli adolescenti che può rimanere a lungo latente prima di manifestarsi come patologia conclamata. È necessario monitorare gli adolescenti affetti da endocrinopatia autoimmune al fine di identificare quanto prima la diagnosi e di gestire al meglio la patologia.

Parole chiave: Sindrome di Schmidt, Sindrome polighiandolare autoimmune tipo 2, insufficienza surrenalica primitiva, morbo di Addison, tiroidite di Hashimoto.

Summary

Introduction: Primary adrenal insufficiency (PAI) in childhood is a life-threatening disease most commonly due to impaired steroidogenesis. Differently from adulthood, autoimmune adrenalitis is a rare condition amongst PAI's main aetiologies and could present as an isolated disorder or as a component of polyglandular syndromes, particularly type 2. As a matter of fact, autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 2 consists of the association between autoimmune Addison's disease, type 1 diabetes mellitus and/or Hashimoto's disease. **Case presentation:** We report the case of a 14 year-old girl who's in charge of the Pediatric Endocrinology Centre in Verona due to a diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 2 with an early onset of Addison's disease at 8 years old and the subsequent development of an autoimmune thyroiditis with a 3 years' lapse. The initial course of the disease was characterised by numerous crises of adrenal insufficiency, while later the treatment was adjusted in a tertiary hospital and the disease became easier to manage. **Conclusions:** APS type 2 is a rare condition during childhood, probably because it may remain latent for long periods before resulting in the overt disease. We recommend an early detection of APS type 2 and an adequate treatment of adrenal insufficiency in a tertiary hospital. Moreover, we underline the importance of a constant follow-up in patients with autoimmune diseases, since unrevealed and incomplete forms are frequent, especially in childhood.

Introduzione

Per insufficienza surrenalica primitiva si intende una condizione caratterizzata da una sintesi inadeguata di glucocorticoidi, con o senza deficit di mineralcorticoidi ed alterazioni degli androgeni surrenalici(1). Varie sono le possibili eziologie di tale condizione ed in età adolescenziale la causa più frequente è rappresentata dall'iperplasia surrenalica congenita, nella maggior parte dei casi determinata dal deficit di 21-idrossilasi. Altre cause comprendono alterazioni dello sviluppo della ghiandola surrenalica quali ipoplasia surrenalica, resistenza all'azione dell'ACTH, distruzione ghiandolare, o ancora condizioni quali l'adrenoleucodistrofia X-linked, la sindrome di Allgrove e l'adrenalite autoimmune (1,2). Per quanto concerne la forma autoimmune, questa rappresenta un'eziologia piuttosto rara in età adolescenziale; inoltre, nel 90% di tali casi è possibile identificare a livello ematico la presenza di anticorpi anti 21-idrossilasi circolanti (1,3).

L'insufficienza surrenalica autoimmune può presentarsi come patologia isolata oppure come componente delle cosiddette sindromi polighiandolari autoimmuni. La sindrome polighiandolare autoimmune è definita come l'associazione di due o più disordini nell'ambito endocrinologico, che si possono manifestare in fasi diverse del follow-up, rimanendo a lungo latenti (4). La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 è caratterizzata dalla presenza del morbo di Addison, elemento imprescindibile per porre la diagnosi, associato o alla tiroidite di Hashimoto oppure al diabete mellito di tipo 1, o ad entrambi (5). A tali disordini maggiori si possono aggiungere altre manifestazioni minori quali gastrite atrofica, vitiligine, alopecia o insufficienza gonadica (6).

Case report

Presentiamo il caso di un'adolescente seguita dal Centro di Endocrinologia Pediatrica di Verona per una sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2. All'età di 8 anni, infatti, la bambina era stata portata all'attenzione del Pronto Soccorso di un ospedale periferico lamentando nausea, vomito incoercibile e dolore addominale, in assenza di altri sintomi. Dall'anamnesi patologica remota non emergevano patologie pregresse, ad eccezione di un'alopecia comparsa nei mesi precedenti. L'anamnesi familiare era positiva per tiroidite autoimmune, e la paziente era nata a termine da una gravidanza gemellare normodecorsa da genitori non consanguinei. All'ingresso in Pronto Soccorso venivano descritte condizioni generali scadute, una disidratazione moderata-severa con un aspetto iperpigmentato della cute. Gli esami ematici eseguiti in Pronto Soccorso mostravano un'ipoglicemia severa (1.39 mmol/L), un'iponatriemia (126 mmol/L) ed un'iperkaliemia (6.1 mmol/L), per cui veniva immediatamente intrapresa un'infusione di soluzione glucosata con una supplementazione natriemica. Gli esami di approfondimento diagnostico mostravano inoltre un'ipocortisolemia (< 0.50

mmol/L) con ipoaldosteronismo (26.9 pmol/L) ed un ACTH aumentato (ACTH > 278 pmol/L), confermando il sospetto di crisi surrenalica. Veniva pertanto inviata a domicilio intraprendendo la terapia steroidea con idrocortisone (15 mg/m²/die) e veniva presa in carico dal servizio di Endocrinologia Pediatrica dello stesso ospedale periferico, con tuttavia scarso miglioramento dei sintomi. Nel corso dei mesi successivi infatti, la ragazza eseguiva numerosi accessi in Pronto Soccorso per quadri di insufficienza surrenalica acuta manifestatisi con disidratazione, ipoglicemia e diselettrolitemie. Alla luce di ciò, veniva infine indirizzata presso il nostro Centro di Endocrinologia Pediatrica, dove venivano eseguiti alcuni approfondimenti a completamento diagnostico. In tale contesto veniva inoltre introdotta la terapia sostitutiva mineralcorticoidica con fludrocortisone, al dosaggio di 0.1 mg/die, con un significativo miglioramento clinico e senza ulteriori ricadute riferibili a quadri di insufficienza surrenalica acuta.

Dagli esami ematici di approfondimento emergeva inoltre una positività per gli anticorpi anti 21-idrossilasi, che permettevano di porre diagnosi di morbo di Addison, mentre i restanti pannelli relativi all'autoimmunità (diabete mellito tipo 1, tiroidite autoimmune e gastrite atrofica) risultavano completamente negativi. Veniva tuttavia riscontrato un quadro di ipotiroidismo subclinico, con livelli di TSH (6.64 mU/L) leggermente aumentati rispetto alla soglia di normalità, in assenza di Ab anti tiroide.

Nel corso del follow-up, il dosaggio di idrocortisone è stato progressivamente titolato in base alle necessità della paziente, e la ragazza è stata attentamente seguita anche dal punto di vista auxologico, dato che ci ha permesso di evidenziare nel tempo un lieve rallentamento della velocità di crescita e un incremento ponderale (figura 1A-1B).

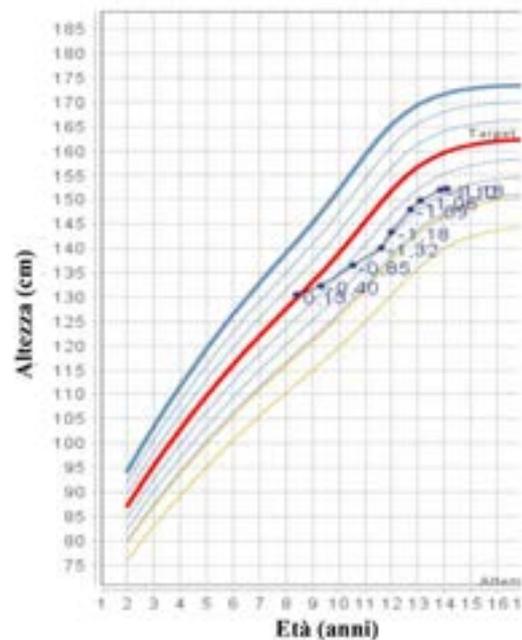


Figura 1A.

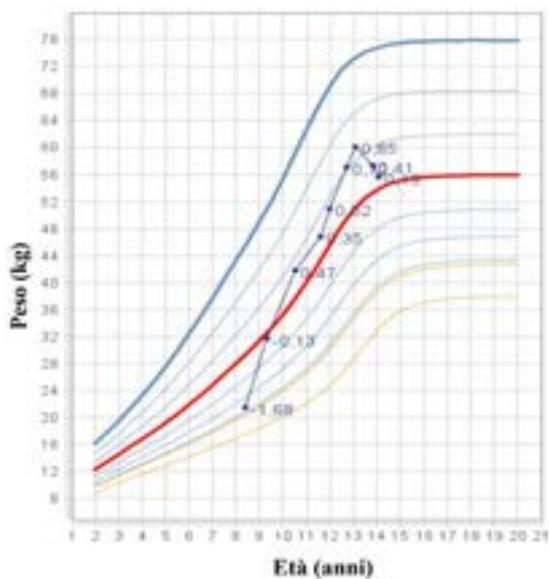


Figura 1B.

All'età di 11 anni, alla ripetizione dei pannelli autoimmunitari di screening, emergeva una positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi (pari a 65 kU/L) e anti-tireoglobulina (pari a 72 U/mL), che, insieme al riscontro ecografico di un pattern tiroideo disomogeneo e pseudo-nodulare, ci consentiva di porre diagnosi di tiroidite autoimmune in primis e soprattutto di sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2. La funzionalità tiroidea della paziente, tuttavia, è sempre rimasta ben compensata e pertanto finora non ha mai necessitato di trattamento sostitutivo con levotiroxina.

Seguendo la ragazza anche nel corso delle prime fasi dell'adolescenza, abbiamo potuto documentare il raggiungimento del menarca all'età di 12 anni e 6 mesi, con un'altezza a distanza di due anni pari a 152,3 cm (-1 SDS), in miglioramento, seppur ancora inferiore al proprio target familiare (pari a 163 cm). Abbiamo inoltre assistito ad un progressivo notevole miglioramento dell'andamento ponderale, con un decremento dell'indice di massa corporea (BMI) dal 95° percentile all'82°, riscontrato all'ultima visita di marzo 2023.

La funzionalità surrenalica della paziente è sempre rimasta ben compensata (cortisolo 445 nmol/L, ACTH 9.89 pmol/L, renina 59.10 mU/L, aldosterone 41.61 pmol/L), elemento che ci ha permesso di ridurre progressivamente la dose di idrocortisone (fino a 14.5 mg/m²/die) mantenendo invariata la terapia mineralcorticoida.

L'associazione fra morbo di Addison e tiroidite di Hashimoto, infine, fa parte della cosiddetta sindrome di Schmidt o sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2, che rappresenta dunque la diagnosi definitiva della nostra paziente.

Discussione

In questo case report abbiamo descritto un caso di sindrome di Schmidt in una adolescente seguita presso il Centro di Endocrinologia

Pediatrica di Verona. Per sindrome di Schmidt si intende una condizione piuttosto rara negli adolescenti che va sospettata quando coesistono il morbo di Addison e un altro disordine autoimmune, che potrebbe manifestarsi anche secondariamente nel corso del follow-up. Nel nostro caso, infatti, il tempo intercorso fra la manifestazione delle due endocrinopatie è stato di circa tre anni.

La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 è, nel complesso, una sindrome rara, descritta per la prima volta nel 1981, con prevalenza di circa 1.4-4.5 casi ogni 100.000 abitanti (3). Nella maggior parte dei casi essa si manifesta dopo i 20 anni d'età, tipicamente fra la terza e la quarta decade di vita, con una prevalenza di tre volte superiore nelle femmine rispetto ai maschi (5,7). Come riportato da Betterle et al, la manifestazione conclamata delle patologie appartenenti alla sindrome può rappresentare solo la punta dell'iceberg con frequenti forme latenti che si possono rivelare sequenzialmente nel corso degli anni (3). Inoltre, è stato descritto come circa il 70% dei pazienti affetti da morbo di Addison svilupperanno nel corso del follow-up una tiroidite autoimmune, mentre la combinazione fra morbo di Addison e diabete mellito di tipo 1 si riscontra in circa il 52% dei casi (7,8). Pertanto, alla luce dell'alta probabilità dei pazienti con morbo di Addison di sviluppare nel corso della vita almeno un'altra patologia nell'ambito endocrinologico, si rende di primaria importanza l'esecuzione di uno screening autoanticorpale (ad esempio volto alla ricerca degli anticorpi anti-tireoperossidasi, tireoglobulina, glutammico-decarbossilasi e anticorpi anti-insulina), da ripetere periodicamente nel corso del follow-up (5,9).

Nel nostro caso, il morbo di Addison ha avuto un esordio molto precoce presentandosi con i sintomi di un'insufficienza surrenalica acuta, quali disidratazione, diselettrolitemia e ipoglicemia severa. I dati di letteratura hanno mostrato che circa il 6-8% dei pazienti affetti da insufficienza surrenalica incorreranno in almeno un episodio di crisi surrenalica acuta, che si possono manifestare anche con quadri severi o fatali se non gestite adeguatamente, specialmente in concomitanza di episodi infettivi o patologie coesistenti. In aggiunta, uno studio multicentrico italiano ha confermato che esiste una suscettibilità individuale alle crisi surrenaliche e che alcuni pazienti possono andare incontro a numerosi episodi nel corso della vita, con particolare attenzione all'età adolescenziale per la vulnerabilità intrinseca del paziente in questo periodo e per il rischio di ridotta aderenza alle terapie croniche nel passaggio dalla gestione genitoriale al self-management. Tale riscontro rende pertanto indispensabile l'istituzione di un programma educativo specifico per i caregivers e per i pazienti stessi, specialmente durante l'età di transizione, al fine di renderli consapevoli dei rischi legati all'omissione della terapia. È altrettanto imprescindibile istruire i pazienti a raddoppiare o triplicare la dose di idrocortisone in situazioni stressogene (10,11). La nostra paziente ha presentato numerose ricadute di crisi surrenaliche acute nei primi mesi dopo l'esordio della patologia che hanno condotto a svariati accessi in Pronto Soccorso. Questi episodi si sono manifestati durante il primo periodo di trattamento, riducendosi in seguito alla presa in carico della paziente e della famiglia in un centro di terzo livello, dove veniva inoltre introdotto il fludrocortisone in terapia.

Riteniamo infatti imprescindibile la gestione dei pazienti con sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 e/o altri disordini endocrinologici complessi presso un centro specialistico di Endocrinologia Pediatrica al fine di garantire la migliore gestione della patologia e degli eventi acuti. Un altro aspetto legato alla necessità di eseguire una terapia sostitutiva steroidea per tutta la vita nei pazienti con insufficienza surrenalica è l'importanza di un attento follow-up auxologico, in quanto l'utilizzo costante di dosi di idrocortisone maggiori rispetto a quelle fisiologiche può determinare un progressivo rallentamento della crescita con un aumento ponderale, come testimoniato anche durante il follow-up della nostra paziente.

Le ultime linee guida sul trattamento dell'insufficienza surrenalica primitiva suggeriscono di somministrare una dose cumulativa quotidiana pari a 8 mg/m² di superficie corporea, adeguandola in base alle necessità del singolo individuo, con l'obiettivo di evitare il trattamento con dosi eccessive di glucocorticoidi (12). Nel nostro caso, tuttavia, al fine di stabilizzare le condizioni cliniche della paziente, specialmente all'inizio del trattamento, è stato necessario somministrare delle dosi maggiori rispetto a quelle fisiologiche, che potrebbero aver influito negativamente sullo spurt puberale, pur in assenza delle classiche stimate della sindrome di Cushing. Durante il corso del follow-up si è inoltre tentato numerose volte di ridurre il dosaggio di idrocortisone seppur con scarso successo per il peggioramento dei sintomi legati alla patologia di base.

Consapevoli dell'alta probabilità di un'associazione fra l'insufficienza surrenalica autoimmune e altre endocrinopatie, abbiamo eseguito un follow-up costante ed una rivalutazione periodica dei pannelli autoanticorpali. Questa attenta gestione ha consentito una diagnosi precoce di sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2, giungendo alla diagnosi finale all'età di 11 anni, che rappresenta un timing prezioso confrontato ai dati disponibili in letteratura, elemento che rende questo caso degno di nota, oltre che per il numero limitato di pazienti in età pediatrica e adolescenziale affetti da tale disturbo. Infatti, al fine di garantire la miglior possibile gestione della patologia riducendo al minimo le complicanze e offrendo al paziente la miglior prognosi possibile, è ampiamente condiviso che l'obiettivo diagnostico principale è quello di individuare le sindromi polighiandolari precocemente (5). Per raggiungere questo obiettivo è necessario impostare un follow-up a lungo termine in quanto la manifestazione conclamata della patologia può avvenire anni dopo il primo riscontro.

Per concludere, abbiamo descritto una presentazione inusuale di sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 con una manifestazione in giovane età, elemento che può contribuire a migliorare la consapevolezza legata alla patologia in età pediatrica e soprattutto in età adolescenziale, che rappresenta una sfida per il clinico per quanto riguarda il rischio di ridotta aderenza ai trattamenti cronici e la responsabilizzazione del paziente in età di transizione nella gestione della propria patologia. Pertanto, raccomandiamo una presa in carico precoce del paziente in un Centro di Endocrinologia Pediatrica di terzo livello con l'obiettivo di eseguire un attento follow-up ripetendo periodicamente la ricerca di altre endocrinopatie per identificare prontamente l'esordio di sindrome polighiandolare autoimmune.

Bibliografia

1. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug;32(4):397-424. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.010. Epub 2018 Jun 6.
2. Wijaya M, Huamei M, Jun Z, Du M, Li Y, Chen Q, Chen H, Song G. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: a 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Jun 26;32(6):615-622. doi: 10.1515/jpem-2018-0445.
3. Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Dec 30;9(Suppl 2):9-22. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S002. Epub 2017 Dec 27.
4. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004 Aug;137(2):225-33. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
5. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med.* 2012 Dec;41(12 P 2):e663-70. doi: 10.1016/j.lpm.2012.09.011. Epub 2012 Nov 16.
6. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996 Mar;9 Suppl 1:113-23. doi: 10.1515/jpem.1996.9.s1.113.
7. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore).* 1981 Sep;60(5):355-62. doi: 10.1097/00005792-198109000-00003.
8. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens).* 2013 Jan-Mar;12(1):39-45. doi: 10.1007/BF03401285.
9. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018 Jan;41(1):91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9. Epub 2017 Aug 17.
10. Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 13;14:1133376. doi: 10.3389/fendo.2023.1133376.
11. Chrisp GL, Quartararo M, Torpy DJ, Falhammar H, Rushworth RL. Trends in hospital admissions for adrenal insufficiency in adolescents and young adults in the 21st century. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 20;13:986342. doi: 10.3389/fendo.2022.986342.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arit W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13.

Corrispondenza:

Marta Arrigoni, MD

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Odontostomatologiche e Materno-infantili,
Università degli Studi di Verona, Verona, Italia
Piazzale Stefani, 1
37126 Verona, Italia
Tel +39 0458127811
Fax +39 0458127810
Email: marrigoni93@gmail.com

Preservare la fertilità sin dall'infanzia e adolescenza

Carlo Alfaro¹, Salvatore Ercolano², Annalisa Figurato²

¹ U.O.C. di Pediatria OO.RR. Penisola sorrentina, Vico Equense, Napoli

² Biologo Nutrizionista

Riassunto

Preservare la salute sessuale e riproduttiva degli individui significa riconoscere quali sono i fattori che possono metterla a rischio sin dall'infanzia e l'adolescenza, per interferenza con il metabolismo, il sistema endocrino, i tessuti riproduttivi e la funzionalità sessuale. Sono discusse nell'articolo le influenze sulla fertilità di: peso corporeo (sia la magrezza patologica nella donna che l'eccesso di peso in entrambi i sessi); dieta; attività fisica/comportamento sedentario; fumo, anche passivo; alcol; droghe; tossici e inquinanti; doping e farmaci; patologie dell'apparato riproduttivo quali Malattie Sessualmente Trasmissibili, Sindrome dell'Ovaio policistico, Endometriosi, Varicocele; età del concepimento; cure per malattie oncologiche; COVID-19.

Parole chiave: salute sessuale e riproduttiva; prevenzione in infanzia e adolescenza; fattori di rischio per infertilità.

Preserving fertility from childhood and adolescence

Summary

Into preserving the sexual and reproductive health of individuals, it's important recognizing which factors can put it at risk from childhood and adolescence, due to interference with metabolism, endocrine system, reproductive tissues and sexual function. Are discussed in the article the following factors: body weight (pathological thinness in women and excess weight in both sexes); diet; physical activity/sedentary behaviour; smoke, even passive; alcohol; substances of abuse; toxic and polluting; doping and drugs; pathologies of the reproductive system, such as sexually transmitted diseases, polycystic ovary syndrome, endometriosis, varicocele; age of conception; treatments for oncological diseases; COVID-19.

Key words: sexual and reproductive health; prevention in childhood and adolescence; risk factors for infertility.

Si stima che l'infertilità, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come l'incapacità di ottenere una gravidanza dopo almeno 12 mesi di rapporti non protetti, interessi circa il 15-20% delle coppie nel mondo e sia in continua crescita. Individuare, tra le molteplici cause del fenomeno, quelle che possono essere modificate e che intervengono sin dall'infanzia e l'adolescenza, rappresenta un intervento di prevenzione primaria. Tutte le condizioni che influenzano il benessere e la salute generale di un individuo, hanno un impatto sulla salute sessuale e riproduttiva (1).

Il peso

Sia la magrezza patologica che l'eccesso di peso sono correlati a riduzione della fertilità (2).

Nelle donne fortemente sottopeso o con spropositato aumento della massa magra si sviluppa carenza estrogenica che può causare assenza di ovulazione, blocco dello sviluppo dei caratteri sessuali, amenorrea. Il fenomeno è comune nelle adolescenti con disturbi del comportamento alimentare (3) e nelle atlete impegnate in sport agonistici, nelle quali può manifestarsi la

“triade dell'atleta”: Disturbi dell'alimentazione; Disturbi del ciclo mestruale (oligomenorrea, amenorrea, cicli anovulatori); Diminuzione della densità ossea di vario grado (4).

L'eccesso ponderale può influenzare a sua volta la fertilità sia negli uomini che nelle donne con diversi meccanismi: squilibrio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi per eccesso di trasformazione nelle cellule adipose dell'androstenedione in estradiolo, ad opera dell'aromatasi 2, enzima particolarmente attivo nell'adipe accumulato a livello dell'addome (“viscerale”); aumento della leptina, che può danneggiare i follicoli ovarici e la steroidogenesi; liberazione di sostanze ossidanti (radicali liberi) e di acidi grassi liberi responsabili di uno stato infiammatorio cronico di basso grado, dannoso per i gameti; accumulo nel tessuto adiposo di inquinanti e tossici ambientali, tra cui i disregolatori endocrini (5). Nella donna, l'obesità è stata associata ad alterazione dello sviluppo sessuale, anticipo del menarca, irregolarità mestruali (flusso abbondante e prolungato), amenorrea, cicli anovulatori, aumento del tempo necessario per concepire, maggior tasso di aborto spontaneo, maggior rischio di diabete gestazionale, gestosi, ipertensione arteriosa, maggiore frequenza di tagli cesarei, maggiori rischi per il nascituro (parto pretermine, infezioni neonatali, morbidità e mortalità neonatale), minore probabilità di riuscita della procreazione medicalmente assistita (PMA) (6). Per ogni unità di BMI oltre il valore di 29, le possibilità di gravidanza diminuiscono del 4%, in confronto alle donne con BMI compreso tra 21 e 29 (7). Esiste anche un rapporto con la distribuzione del grasso corporeo: il grasso addominale è maggiormente predittivo di una disfunzione di ovulazione rispetto al grasso corporeo totale (8). Una revisione sistematica che ha incluso 22 articoli per un totale di 5929 donne ha indagato l'influenza dello stato nutrizionale sulla riserva ovarica, concludendo che un indice di massa corporea elevato ha un impatto negativo sull'ovaio e la fertilità (9). Generalmente, le alterazioni sulla fertilità sono reversibili al recupero del peso-forma: nel 70% dei casi basta la perdita anche del solo 5-10% del peso corporeo per regolarizzare il ciclo mestruale, ripristinare l'ovulazione e incrementare le possibilità di concepire (10). Nell'uomo, l'obesità si associa a maggior rischio di disfunzione erettile e alterazioni del liquido seminale, anche a causa dell'aumento di temperatura a livello dello scroto e del testicolo, per la presenza di grasso (11). Negli uomini obesi sono stati descritti livelli ridotti di androgeni e SHBG, livelli elevati di estrogeni, livelli ridotti di inibina B correlati al grado di obesità e non accompagnati da aumenti compensativi di FSH. Questo profilo ormonale riproduttivo complessivamente alterato correla con riduzione del numero di spermatozoi e alterazione della qualità seminale osservati nei soggetti obesi (12). Si è stimato che per ogni 9 chili di sovrappeso corporeo le possibilità per un uomo di essere infertile risultano aumentate del 10% (13). Uno studio retrospettivo e trasversale ha trovato un significativo impatto sul volume testicolare di sovrappeso/obesità e delle alterazioni metaboliche correlate, come iperinsulinemia e insulino-resistenza, nei periodi pre-puberale (<9 anni), peri-puberale (9-14 anni) e post-puberale (14-16 anni) (14).

Dieta

Una dieta varia ed equilibrata, bilanciata dal punto di vista calorico, ricca di vitamine (soprattutto acido folico, B12, A, D), minerali (in particolare ferro), oligoelementi, acidi grassi omega 3 (di cui sono fonti pesce azzurro, crostacei e molluschi, frutta a guscio come noci e mandorle), sostanze anti-ossidanti (come acido alfa-lipoico, vitamina E e C, zinco e selenio, arginina, coenzima Q, L-carnitina) risulta importante per garantire una buona funzione riproduttiva. Pertanto, l'aderenza alla dieta mediterranea garantisce maggiori probabilità di fertilità. Viceversa, una dieta iper-calorica, ricca di carboidrati raffinati e ad alto indice glicemico e di grassi saturi e trans, carni rosse e trasformate, favorendo l'obesità, l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica di basso grado, ostacola la fertilità (15). Nell'uomo, un ampio studio di coorte ha rilevato che l'adesione a modelli dietetici sani, quali la dieta mediterranea, si associa a un minor rischio di disfunzione erettile, suggerendo che la dieta abbia un ruolo nel mantenimento della salute erettile (16). Nella donna, diversi studi confermano l'impatto positivo dell'alimentazione sul miglioramento della qualità ovocitaria e sulla riduzione degli indici di infiammazione (17) con l'aumento conseguente delle probabilità di concepire (18). Ben documentato sembra il potenziale benefico sugli esiti riproduttivi e il parto eutocico di cereali integrali, proteine vegetali a discapito di quelle animali, riduzione dell'introito di grassi saturi ed implementazione di quelli polinsaturi della serie omega-3 (19).

Caffè

Uno studio del 1988 ha riportato che le donne che bevevano circa una tazza di caffè al giorno avevano la metà delle probabilità di concepire (20). Nessuno studio successivo è stato in grado di replicare tali risultati. In uno studio di correlazione con le dosi di caffeina assunte, questa non ha influito sul tempo di concepimento naturale né sui tassi di gravidanza per le coppie che ricevono trattamenti per la fertilità, ma bere 300 mg di caffeina durante la gravidanza ha aumentato il rischio di aborto spontaneo e bere 600 mg lo ha più che raddoppiato (21). Uno studio prospettico su oltre 3.000 donne danesi ha confermato che le donne che consumavano più di 300 mg di caffeina al giorno (più di 1 tazza di caffè) avevano tassi di fertilità simili rispetto alle donne che assumevano da meno di 100 mg a nessuna dose al giorno (22).

Attività fisica

Un'ampia revisione sistematica ha valutato l'associazione tra attività fisica/comportamento sedentario e fertilità femminile e maschile spontanea. Sono stati selezionati sui motori di ricerca PubMed/MEDLINE, Web of Science, CINAHL, SPORTDiscus

ed Embase fino al 9 agosto 2021 34 studi (12 studi trasversali, 10 studi di coorte, 6 studi caso-controllo, 5 studi randomizzati controllati e uno studio caso-coorte). Dei 25 studi tra donne, la maggior parte ha identificato risultati contrastanti ($n = 11$) o nessuna associazione ($n = 9$) tra attività fisica e fertilità; solo 2 dei 7 che hanno indagato il legame con la sedentarietà, hanno riscontrato che il comportamento sedentario era associato a una ridotta fertilità femminile. Degli 11 studi condotti sugli uomini, la maggior parte ($n = 6$) ha rilevato che l'attività fisica era associata a un aumento della fertilità maschile; solo 2 hanno indagato sul rapporto tra comportamento sedentario e fertilità e nessuno dei due ha identificato un'associazione. Gli autori concludono che l'associazione tra fertilità spontanea e attività fisica negli uomini e nelle donne rimane poco chiara e l'associazione con il comportamento sedentario rimane in gran parte inesplorata (23).

Fumo

I tassi di infertilità nei fumatori maschi e femmine sono circa il doppio rispetto ai non fumatori. Nelle donne fumatrici si sono riscontrati, rispetto alle non fumatrici: ridotto indice di fecondabilità (possibilità di concepire per ciclo), maggior tempo a restare incinta, maggior difficoltà nell'annidamento dell'ovocita fecondato, aumento di aborti spontanei, rischio aumentato di parti pretermine, maggior rischio di gravidanze extrauterine, aumento della nascita di bambini con peso più basso della norma e con maggior rischio in seguito di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS), asma, diabete, obesità e malattie cardiovascolari, anticipo della menopausa (da 1 a 4 anni), riduzione della possibilità di successo della PMA (24, 25). Tra i meccanismi patogenetici individuati, tossicità diretta sul tessuto ovarico e sul materiale genetico degli ovuli dei metaboliti del tabacco (come nicotina, cianuro e monossido di carbonio), alterazione dell'ambiente vaginale, della motilità tubarica, dell'endometrio, riduzione della produzione di progesterone con alterazione del ciclo mestruale (26). Nel maschio, il fumo si associa a maggior rischio di disfunzioni sessuali e a compromissione del volume dell'eiaculato e della qualità degli spermatozoi, con effetto dose-dipendente, correlato al ridotto potere anti-ossidante (diminuzione nel seme dei fumatori di superossido dismutasi e di zinco) (27). Anche le sigarette elettroniche possono influire sulla fertilità, sebbene le prove siano ancora limitate (28). Anche il fumo passivo sembrerebbe avere effetto nocivo sulla fertilità della donna e su quella futura del feto (29).

Alcol

L'uso di alcol influenza la fertilità, soprattutto in rapporto a quantità e frequenza di consumo, rapporto con i pasti (il cibo ne rallenta

l'assorbimento), gradazione alcolica delle bevande, età (la capacità enzimatica per degradare l'alcol si completa solo intorno ai 18-20 anni), genere (le donne sono più vulnerabili rispetto agli uomini in quanto hanno massa corporea inferiore, minore quantità di acqua corporea e minore efficienza dei meccanismi di metabolizzazione dell'alcol), associazione combinata al fumo per potenziamento reciproco degli effetti tossici (30). Nelle donne che abusano di alcol sono stati riscontrati: ritardo puberale, riduzione della riserva ovarica, ridotta secrezione di estrogeni, alterazione nell'ovulazione, irregolarità mestruali fino all'amenorrea, menopausa precoce, maggiore abortività, influenza negativa sui risultati della PMA; in gravidanza, effetti teratogeni (sindrome feto-alcolica: deficit comportamentali e cognitivi, anomalie craniofacciali e ritardo della crescita) (31). Nel maschio, l'alcol è stato associato a: modificazioni endocrine (riduzione dei livelli di testosterone e LH, aumento dei livelli di estrogeni), alterazioni del liquido seminale (ridotto volume dell'eiaculato, del numero di spermatozoi e alterazioni di motilità, vitalità e struttura morfologica degli spermatozoi), disfunzioni sessuali (disfunzione erettile ed eiaculatoria, impotenza, calo della libido) (32).

Droghe, tossici, farmaci

Le droghe hanno influenza negativa sia sulla sessualità che sul potenziale riproduttivo tanto nell'uomo che nella donna, a causa di: cattiva salute generale (perdita di peso, denutrizione, perdita del sonno, maggiore suscettibilità alle malattie), squilibri metabolici ed endocrini, perdita di libidine e disfunzioni sessuali, danno tossico degli organi riproduttivi e dei gameti, oltre ad associarsi ad alto tasso di aborti spontanei e patologie della gravidanza e del feto (33, 34). Tossici e inquinanti quali composti organoclorurati (pesticidi clorurati, bifenili policlorurati e diossine), bisfenolo A (BPA), pesticidi ed erbicidi organofosfati, metalli pesanti (mercurio, piombo, cadmio), inquinanti atmosferici (particolato PM 10, particolato totale in sospensione di SO₂, CO e NO, ritardanti di fiamma quali PBDE), radiazioni, campi elettromagnetici, incidono negativamente sulla fertilità. Diversi i meccanismi patogenetici: danno diretto dell'apparato riproduttivo e dei gameti maschili e femminili, interferenza col sistema endocrino dell'organismo ("endocrine disruptors"), danni sul feto. Esiste una correlazione significativa tra i tassi di inquinamento e la prevalenza di infertilità in entrambi i sessi (35). In particolare, la qualità del seme maschile viene considerata una "sentinella" della salubrità dell'ambiente, visto che nelle aree più colpite dall'inquinamento si nota un calo più grave della concentrazione spermatica. Una metanalisi internazionale segnala un'allarmante tendenza al peggioramento delle caratteristiche seminali nell'ultimo secolo: in 45 anni, la concentrazione di spermatozoi negli uomini non sterili è diminuita di oltre il 51%, da 101,2 milioni

a 49 milioni di spermatozoi per millilitro di liquido seminale. Nell'arco di questi anni, la quantità di spermatozoi nello sperma umano si è ridotta dell'1% circa ogni anno fino al 2000, da quando si è iniziata a registrare una riduzione annuale sempre più accelerata, di oltre il 2,6%. Se il trend continuerà, entro il 2070 si perderà oltre il 40% della fertilità maschile (36). Il fenomeno sta coinvolgendo anche i Paesi meno industrializzati: ad esempio si è registrato un calo medio della motilità spermatica dell'89% dal 2010 al 2019 in Sud Africa e in Nigeria (37). Anche nel nostro Paese, studi condotti nell'ambito del progetto EcoFoodFertility nelle aree più inquinate d'Italia rivelano un calo di qualità spermatica superiore al 50% in giovani maschi (19enni), sani, non fumatori, non obesi e con stili di vita corretti (38). Sul banco degli imputati in particolare le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS), composti chimici industriali prodotti dall'uomo e pertanto non presenti naturalmente nell'ambiente, costituiti da catene fluorurate di un numero variabile di atomi di carbonio. La principale fonte di esposizione per la popolazione è l'ingestione di acqua potabile e di cibi contaminati. La via inalatoria è generalmente rilevante per i soggetti esposti professionalmente (esempio i lavoratori dei siti produttivi). Essendo chimicamente stabili nell'ambiente e resistenti ai processi di degradazione, questi inquinanti sono persistenti sia nell'aria, dove possono rimanere per giorni ed essere trasportati prima di cadere sul suolo, sia nel terreno, dove possono diffondersi a lunghe distanze e contaminare le acque. I PFAS sono in grado di accumularsi negli organismi animali e vegetali. L'inquinamento da queste sostanze è ubiquitario, a causa dell'esteso utilizzo in prodotti di uso quotidiano, tanto che si stimano oltre 2000 aree in Europa in cui la loro concentrazione è considerata pericolosa per la salute. Tra gli effetti sulla salute, i PFAS, integrandosi nella membrana degli spermatozoi, ne alterano la capacità fecondante (39). Anche le microplastiche, particelle più piccole di un millimetro fino a livello micrometrico, diffuse nella catena alimentare e pericoloso veicolo nel corpo degli esseri viventi di altri contaminanti ambientali, sono state individuate nel liquido seminale di uomini sani non fumatori residenti in Campania (40). La Società europea di riproduzione umana ed embriologia (ESHRE) ha redatto un documento presentato nel corso di un incontro a Bruxelles a maggio 2023 sulla crescente minaccia per la fertilità umana rappresentata da cambiamenti climatici, inquinanti, sostanze tossiche, endocrine disruptors, in cui chiede ai decisori politici un intervento preciso attraverso riforme specifiche (41). Diversi farmaci possono esplicare azione tossica a livello dell'apparato riproduttivo, quali chemioterapici, immunosoppressori, alcuni antibiotici, ormoni, anti-depressivi, anti-ipertensivi, antiepilettici, antinfiammatori non steroidei (42). Di solito, la limitazione della fertilità che comportano è temporanea. Gli steroidi anabolizzanti utilizzati per il doping ostacolano la fertilità maschile in quanto antagonizzano la secrezione di testosterone per inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisario (43). Non è vero invece che la pillola contraccettiva possa

compromettere la fertilità futura, anzi può anche avere un effetto protettivo in donne che presentano problematiche quale endometriosi, cisti ovariche, anemia da flussi mestruali abbondanti (44).

Malattie dell'apparato riproduttivo

Malattie sessualmente trasmissibili quali la Sifilide, la Gonorrea e la Chlamydia (quest'ultima in particolare è molto insidiosa perché diffusissima e spesso asintomatica) possono compromettere gli organi riproduttivi attraverso un effetto acuto, transitorio, per alterazione dell'equilibrio chimico della vagina con conseguenze sulla sopravvivenza degli spermatozoi, e un effetto a lungo termine, potenzialmente permanente, per infiammazione cronica degli organi pelvici femminili (PID: Pelvic Inflammatory Disease), con esiti cicatriziali, per esempio qualora l'infezione sia risalita verso le tube (salpingite) provocandone la chiusura (occlusione tubarica) (45). La Sindrome dell'Ovaio policistico (Pcos) è una condizione clinica che interessa il 5-10% delle donne, caratterizzata da: formazione di cisti nelle ovaie, iperinsulinemia e insulino-resistenza, iperandrogenismo (irsutismo, acne, alopecia), anovularietà cronica, mestrualizzazioni irregolari, scarse (oligomenorrea) o del tutto assenti (amenorrea), infertilità o fertilità ridotta, maggior rischio di aborto. L'esercizio fisico e la perdita di peso sono di coadiuvo alla terapia ormonale per contrastare lo squilibrio endocrino (46). L'Endometriosi riguarda il 10-20% delle donne in età fertile ed è caratterizzata da una proliferazione ectopica dell'endometrio, in aree come ovaie, peritoneo, con infiammazione cronica, aderenze, danno della funzionalità degli organi pelvici, sintomatologia locale e sistemica. Causa infertilità nel 30-40% dei casi (47). Il Varicocele, spesso asintomatico, interessa circa il 10-20% della popolazione maschile. L'epoca in cui si manifesta più frequentemente è quella dello sviluppo puberale, tra gli 11 e i 16 anni. Interessa soprattutto il testicolo sinistro. La condizione può portare ad alterazione della qualità del liquido seminale, in quanto le vene dilatate e incontinenti comportano ristagno di sangue, aumento della temperatura, accumulo di sostanze potenzialmente dannose e scarsa ossigenazione (48).

Età

L'età del concepimento influenza la fertilità. La fertilità delle donne diminuisce già dopo i 30 anni, dopo i 35 anni è ridotta al 50% e subisce un calo molto significativo dopo i 40. Con l'età, inoltre, aumenta il rischio di anomalie cromosomiche nel bambino, come la Sindrome di Down (da 1 caso su 2.000 a 20 anni a 1

su 25 a 45 anni), abortività, complicanze ostetriche come distacco di placenta, necessità di ricorrere al taglio cesareo, malattie del feto. Anche per la fecondazione assistita l'età degli ovociti condiziona il risultato (49). Recenti revisioni della letteratura suggeriscono che anche l'impatto dell'invecchiamento paterno sugli esiti riproduttivi avversi sia significativo, sebbene minore rispetto all'età materna, con rischi di: ridotta fertilità, aborto spontaneo, difetti alla nascita, alterazioni dello sviluppo neurologico e cancro nel bambino (50). L'età dell'uomo impatta anche sulla riuscita delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, come documentano i dati raccolti in Italia dal gruppo Genera (51).

Cure per malattie oncologiche

Una terapia per il cancro può compromettere la fertilità futura. Per questo è importante conservare il proprio patrimonio riproduttivo prima di iniziare le terapie oncologiche. Nelle donne, attraverso il congelamento degli embrioni ottenuto da fecondazione in vitro, la crioconservazione degli ovociti o la crioconservazione del tessuto ovarico. Quest'ultima tecnica non richiede stimolazione ovarica ed è l'unica attuabile in età prepubere. Si attua prelevando frammenti di corticale dell'ovaio per via laparoscopica, che vengono poi conservate in azoto liquido fino al reimpianto, che può avvenire nello stesso punto dell'ovaio da cui è avvenuto il prelievo (sito ortotopico) oppure in un altro punto ben vascolarizzato, come nell'addome o nell'avanbraccio (sito eterotopico). Nel caso del trapianto ortotopico, viene ripristinata sia la funzione ormonale sia quella riproduttiva, mentre nel trapianto eterotopico, la funzionalità ormonale viene ripristinata ma non avvengono concepimenti spontanei. La crioconservazione di tessuto ovarico è da preferire anche nel caso in cui non possano essere ritardate le cure oncologiche, in quanto la crioconservazione degli ovociti richiede la stimolazione ovarica che prevede una determinata tempistica e obbliga il prelievo in una fase specifica del ciclo mestruale (52). Le tecniche di crioconservazione di ovociti o tessuto ovarico possono essere proposte anche in presenza di patologie croniche come l'endometriosi o a donne giovani e sane che desiderano rimandare il momento della ricerca di una gravidanza in una età in cui il concepimento potrebbe risultare difficile ("social freezing"). Dal primo studio europeo sull'utilizzo di ovociti conservati per "social freezing" emerge che più del 40% delle donne che hanno scelto di congelare i propri ovociti per motivi non medici sono riuscite ad avere un bambino più tardi nella vita (53). Per l'uomo sottoposto a terapie oncologiche, analogamente alla donna, si propone da adulto la crioconservazione del liquido seminale mentre in età prepubere quella del tessuto testicolare (54).

Effetti del COVID-19

È stata completamente esclusa dagli studi l'ipotesi di interferenza dei vaccini anti COVID-19 con la fertilità maschile o femminile (55). Uno studio internazionale su quasi 20.000 donne ha concluso che le donne che hanno ricevuto il vaccino anti COVID-19 hanno avuto un aumento medio nella durata del ciclo mestruale di circa 0,71 giorni dopo la prima dose di vaccino e di 0,76 giorni dopo la seconda dose, ma nella maggioranza dei casi l'aumento si è verificato solo nel ciclo immediatamente successivo alla vaccinazione (56). Uno studio svedese su quasi 3 milioni di donne di età compresa tra 12 e 74 anni ha concluso che non vi sono prove di un aumento del rischio di cambiamenti mestruali dopo la vaccinazione anti COVID-19 (57). La vaccinazione contro il COVID-19 non è risultata associata a cambiamenti nella riserva ovarica delle donne, misurata in base alla combinazione dei livelli di ormone anti-mulleriano (AMH) e la conta ecografica dei follicoli antrali, in uno studio su 1.655 pazienti che si erano rivolte a un centro per la PMA (58). Riguardo invece la malattia da Sars-CoV-2, una ricerca della Boston University School of Public Health su oltre 2.000 intervistati, ha trovato che potrebbe avere un impatto negativo a breve termine sulla fertilità maschile. Per la loro indagine, gli autori hanno analizzato i dati del Pregnancy study online (Presto), uno studio di coorte condotto in modalità online su coppie statunitensi e canadesi che stavano cercando di avere un figlio senza il ricorso al supporto medico. I ricercatori non hanno rilevato alcuna differenza nei tassi di concepimento tra le coppie in cui almeno uno dei componenti aveva ricevuto almeno una dose di vaccino e le coppie non vaccinate. Inoltre, non sono emerse differenze tra chi aveva ricevuto una, due o tre dosi di vaccino e in base alla tipologia vaccino utilizzata, né in base al tempo da cui i componenti delle coppie erano vaccinati. Tuttavia, le coppie nelle quali il maschio aveva avuto il COVID-19 nei 60 giorni prima di un ciclo mestruale, avevano il 18% di probabilità in meno di concepire in quel ciclo. Nel caso di coppie in cui il maschio era stato positivo da più di 60 giorni, invece, non sono state rilevate differenze. Gli autori concludono che, causa una diminuzione della produzione di sperma, una disfunzione erettile o una carenza di testosterone negli uomini che hanno contratto il COVID, la probabilità di una gravidanza diminuisce e sono necessari almeno 60 giorni prima che si recuperi la piena fertilità (59). Uno studio che ha analizzato l'impatto del Coronavirus su eventuali alterazioni dello spermogramma in 318 pazienti ha rilevato che la gravità del COVID-19 ha un impatto significativo sui parametri dello sperma (60). Non si sa se il testicolo sia aggredito dal virus in forma diretta, dato che non è stata trovata con certezza presenza di SARS-Cov-2 nel seme di pazienti infettati, ma alterazioni del liquido seminale possono essere ascritte a: febbre; alterazioni ormonali (riduzione di testosterone),

prodotte da stress, danno testicolare secondario all'infezione, somministrazione di corticoidi; processi infiammatori con liberazione di citochine tossiche per testicoli e tubuli seminiferi; microtrombi nei vasi sanguigni testicolari (61). In merito agli effetti del COVID-19 sulla fertilità femminile, attualmente, non esiste alcuna prova della presenza del virus nel tratto genitale femminile. Nelle donne contagiate non si sono ritrovati significativi cambiamenti ormonali né riduzione della fertilità (62).

Bibliografia

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
2. Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients.* 2023; 15(5):1180. <https://doi.org/10.3390/nu15051180>
3. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(3):174-186. doi: 10.1038/nrendo.2016.175.
4. Nazem T G, Ackerman K E. The female athlete triad. *Sports Health.* 2012; 4(4):302-11. doi: 10.1177/1941738112439685.
5. Amiri M, Ramezani Tehrani F. Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2020; 28;18(3):e101776. doi: 10.5812/ijem.101776.
6. Broughton D E, Moley K H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact, Fertility and Sterility. *Fertility and Sterility.* 2017; Vol 107, Issue 4. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
7. Dağ Z Ö, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015. 1;16(2). doi: 10.5152/jtgga.2015.15232.
8. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022. 31;93(4):e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466.
9. Prieto-Huecas L, Piera-Jordán C A, Serrano De La Cruz-Delgado V, et al. Assessment of Nutritional Status and Its Influence on Ovarian Reserve: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023; vol 15, num 2280; doi: org/10.3390/nu15102280
10. Brewer C J, Balen A H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010; 140(3):347-64. doi: 10.1530/REP-09-0568.
11. Palmer N O, Bakos H W, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis.* 2012; 1;2(4):253-263. doi: 10.4161/spmg.21362.
12. Hammoud A O, Gibson M, Peterson C M, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility.* 2008; Vol 90, Issue 4. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.026
13. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):79-85. doi: 10.5173/cej.2015.01.435.
14. Cannarella R, Caruso M, Condorelli R A, et al. Testicular volume in 268 children and adolescents followed-up for childhood obesity—a retrospective cross-sectional study, *European Journal of Endocrinology.* 2023; Volume 188, Issue 4, 331–342. <https://doi.org/10.1093/ejendo/ivad033>
15. G Pinelli, A Tagliabue Nutrition and fertility. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica.* 2007
16. Bauer SR, Breyer BN, Stampfer MJ, et al. Association of Diet With Erectile Dysfunction Among Men in the Health Professionals Follow-up Study. *JAMA Netw Open.* 2020; 2;3(11):e2021701. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21701.
17. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr;218(4):379-389. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010.
18. Lim SS, Noakes M, Norman RJ. Dietary effects on fertility treatment and pregnancy outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14(6):465-9. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1cfc6.
19. Budani M C, Tiboni G M. Nutrition, female fertility and in vitro fertilization outcomes. *Reproductive Toxicology.* 2023, Volume 118. doi: org/10.1016/j.reprotox.2023.108370
20. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet.* 1988. 24-31;2(8626-8627). doi: 10.1016/S0140-6736(88)90933-6.
21. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, et al. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2017. 15;9. doi: 10.2147/CLEPS146496.
22. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology.* 2012. 23(3). doi: 10.1097/EDE.0b013e31824cbaac.
23. Brinson A K, da Silva S G, Hesketh K R, Evenson K R. Impact of Physical Activity and Sedentary Behavior on Spontaneous Female and Male Fertility: A Systematic Review. *J Phys Act Health.* 2023; 5;20(7):600-615. doi: 10.1123/jpah.2022-0487. PMID: 37146984.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(6):1400-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1146.
25. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5). doi:10.1093/humupd/dmr022
26. Sarokhani M, Veisani Y, Mohamadi A et al. Association between cigarette smoking behavior and infertility in women: a case-control study. *Biomed Res Ther.* 2017; 4(10):1705-1715. doi:10.15419/bmrat.v4i10.376
27. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med.* 2015 Apr;127(3):338-41. doi: 10.1080/00325481.2015.1015928.
28. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 24;17(17):6152. doi: 10.3390/ijerph17176152.
29. Meeker J D, Benedict M D. Infertility, Pregnancy Loss and Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Secondhand Tobacco Smoke Exposure. *Curr Womens Health Rev.* 2013; 9(1):41-49. doi: 10.2174/1573404811309010003.
30. Van Heertum K, Rossi B. Alcohol and fertility: how much is too much? *Fertil Res Pract.* 2017; 10;3:10. doi: 10.1186/s40738-017-0037-x.
31. Anwar M Y, Marcus M, Taylor K C. The association between alcohol intake and fecundability during menstrual cycle phases, *Hum Reprod.* 2021; 8;36(9). doi:10.1093/humrep/deab121.
32. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani, S, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online.* 2017; 34(1), 38-47.

33. Ajayi A F, Akhigbe R E. *The physiology of male reproduction: Impact of drugs and their abuse on male fertility*. Andrologia, 2020 - Wiley Online Library
34. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. *Environment, lifestyle, and female infertility*. - Reproductive sciences, 2021 – Springer
35. Pizzorno J. *Environmental Toxins and Infertility*. Integr Med (Encinitas). 2018 ;17(2):8-11.
36. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. *Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries*. Hum Reprod Update. 2023; 1;29(2). doi: 10.1093/humupd/dmac035.
37. Akang EN, Opuwari CS, Enyioma-Alozie S, et al. *Trends in semen parameters of infertile men in South Africa and Nigeria*. Sci Rep. 2023; 26;13(1):6819. doi: 10.1038/s41598-023-33648-4.
38. <https://www.ecofoodfertility.it/il-progetto>
39. Tarapore P, Ouyang B. *Perfluoroalkyl Chemicals and Male Reproductive Health: Do PFOA and PFOS Increase Risk for Male Infertility?* Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18, 3794. doi.org/10.3390/ijerph18073794
40. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4457596
41. <https://www.eshre.eu/en/>
42. <https://fertileweb.com/faq/can-certain-drugs-medications-cause-infertility/>
43. Windfeld-Mathiasen J, Dalhoff KP, Andersen J T, et al. *Male Fertility Before and After Androgen Abuse*. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 23;106(2):442-449. doi: 10.1210/clinem/dgaa837. PMID: 33196845.
44. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. *Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature*. Contraception. 2011; 84(5):465-77. doi: 10.1016/j.contraception.2011.04.002.
45. Tsevat D G, Wiesenfeld H C, Parks C, Peipert JF. *Sexually transmitted diseases and infertility*. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.008.
46. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. *Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments*. Gynecol Endocrinol. 2021; 37(10):869-874. doi: 10.1080/09513590.2021.1958310.
47. Tanbo T, Fedorcsak P. *Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(6):659-667. doi: 10.1111/aogs.
48. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. *Varicocele and male infertility*. Nat Rev Urol. 2017;14(9):523-533. doi: 10.1038/nrurol.2017.98.
49. Pinheiro R L, Areia A L, Mota Pinto A, Donato H. *Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis*. Acta Med Port. 2019; 29;32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057.
50. Brandt J S, Cruz Ithier M A, Rosen T, Ashkinadze E. *Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature*. Prenat Diagn. 2019; 39(2):81-87. doi: 10.1002/pd.5402.
51. Mazzilli R, Cimadomo D, Dovere L, et al. *WHO 2021-based comprehensive appraisal of sperm factor parameters' association with embryological and clinical outcomes. A single center study of 4013 PGT-A cycles*. Human Reproduction. 2023; Vol 38, Issue Supplement_1. doi.org/10.1093/humrep/dead093.246
52. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. *Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2022; 3;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035.
53. Wennberg AL. *Social freezing of oocytes: a means to take control of your fertility*. Ups J Med Sci. 2020; 125(2):95-98. doi: 10.1080/03009734.2019.1707332.
54. Osterberg E C, Ramasamy R, Masson P, Brannigan R E. *Current practices in fertility preservation in male cancer patients*. Urol Ann. 2014; 6(1):13-7. doi: 10.4103/0974-7796.127008.
55. Zaçe D, La Gatta E, Petrella L, Di Pietro ML. *The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis*. Vaccine. 2022; 40(42):6023-6034. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.019.
56. Edelman A, Boniface E R, Male V, et al. *Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data*. BMJ Medicine. 2022; 1:e000297. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000297
57. Ljung R, Xu Y, Sundström A. *Association between SARS-CoV-2 vaccination and healthcare contacts for menstrual disturbance and bleeding in women before and after menopause: nationwide, register based cohort study*. BMJ. 2023; 381 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074778>
58. Yang L, Neal S, Lee T, et al. *Comparison of Female Ovarian Reserve Before vs After COVID-19 Vaccination*. JAMA Netw Open. 2023; 6(6):e2318804. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.18804
59. Wesselink A K, Hatch E E, Rothman K J, et al. *A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility*. American Journal of Epidemiology. 2022; Volume 191, Numero 8, 1383–1395, <https://doi.org/10.1093/aje/kwac011>
60. Ali B R, Atiyah S A, T Yser H, et al. *The influence of SARS-CoV-2 on semen parameters of infected infertile male in comparison with those that noninfected*. J Clin Lab Anal. 2022; 36(8):e24568. doi: 10.1002/jcla.24568.
61. Verrienti P, Cito G, Di Maida F, et al. *The impact of COVID-19 on the male genital tract: a qualitative literature review of sexual transmission and fertility implications*. Clin Exp Reprod Med. 2022; 49(1):9-15. doi: 10.5653/cecm.2021.04511.
62. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. *COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management*. Infesz Med. 2021; 1;29(1):20-36.

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Penisola sorrentina.

Vico Equense, Napoli

Tel. 0818729199

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

Cannabis tra i giovani: siamo sicuri di conoscere tutti i suoi effetti?

Flavia Padoan, Chiara Colombrino, Francesca Sciorio, Giorgio Piacentini, Rossella Gaudino, Luca Pecoraro

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantili,
Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

Riassunto

La Cannabis, una pianta conosciuta per il suo uso ricreativo, ha attirato l'attenzione globale a causa della sua diffusa utilizzazione e del suo potenziale per la dipendenza. Derivata dalla pianta *Cannabis sativa L.*, essa contiene due principali cannabinoidi, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD), che interagiscono con i recettori CB1 e CB2, influenzando vari processi fisiologici. Questo articolo fornisce una panoramica completa dei vari aspetti dell'uso della Cannabis, in particolare espone sia gli effetti a breve termine che quelli a lungo termine relativi all'uso di Cannabis tra gli adolescenti e sottolinea la necessità di prendere decisioni informate e di promuovere iniziative di sanità pubblica.

Parole chiave: Cannabis, uso di Cannabis tra gli adolescenti, utilizzi medici della Cannabis, effetti a breve e a lungo termine della Cannabis, prevenzione.

Cannabis among young people: are we sure we know all its effects?

Summary

Cannabis, a plant known for its recreational use, has attracted global attention because of its widespread use and potential for addiction. Derived from the plant *Cannabis sativa L.* contains two main cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), that interact with CB1 and CB2 receptors, affecting various physiological processes. This article provides a comprehensive overview of the various aspects of Cannabis use, it covers both short-term and long-term effects, especially in the context of adolescent use highlighting the need for informed decision-making and public health initiatives.

Key words: Cannabis, adolescent Cannabis use, medical uses of Cannabis, Cannabis short-term and long-term effects, prevention.

Introduzione

La Cannabis è un vegetale non convenzionale, nota comunemente per i suoi effetti inebrianti. Con alcol e tabacco, rappresenta una delle dipendenze più diffuse al mondo (1). Tale sostanza

deriva dalla pianta *Cannabis sativa L.* appartenente alla famiglia delle Cannabacee, nativa del Sud Asia e dell'Asia Centrale (2), ed oggi, ampiamente coltivata anche in Africa, Canada, Europa e Stati Uniti (3). La pianta di Cannabis è ricca di sostanze fitochimiche, presenti principalmente nella resina, all'interno

di piccoli cristalli detti tricomi, dislocati sulla superficie dei fiori degli esemplari femmina maturi e non fecondati (4). La *marijuana* (MJ) si ottiene dall'essiccazione delle foglie e dei fiori della pianta, mentre l'*hashish* viene prodotto dall'essiccazione della resina che si deposita sulle foglie. Tali prodotti tipicamente vengono fumati, vaporizzati o masticati se utilizzati come sostanza illecita; tuttavia, possono anche essere incorporati in formulazioni farmaceutiche o in cibi o bevande a dosaggi controllati per essere utilizzati a scopo terapeutico (5).

I principali cannabinoidi contenuti nella Cannabis sono il *delta-9-tetrahydrocannabinol* (THC) e il *cannabidiolo* (CBD). Gli effetti biologici dei fitocannabinoidi sono mediati dai recettori accoppiati a proteine G dei cannabinoidi CB1 e CB2 (6). Il recettore CB1 si trova principalmente nel sistema nervoso centrale e periferico, ma anche nel fegato e nelle isole pancreatiche (7), mentre CB2 si trova maggiormente espresso a livello delle cellule immunitarie (8). Entrambi i recettori legano gli endocannabinoidi *anandamide* (AEA) e *2-arachidonilglicerolo* (2-AG) i quali svolgono o modulano un ruolo regolatore in una serie di processi fisiologici, tra cui l'appetito, la sensazione del dolore, l'umore, la memoria, l'infiammazione (9). Il THC esogeno è un agonista parziale del CB1 e del CB2 con maggiore affinità per il primo, il quale sembra mediare le sue proprietà psicoattive (10); il CBD, invece, mostra una bassa affinità per entrambi i recettori CB1 e CB2 ed è in grado di ridurre gli effetti collaterali del THC (11), e può quindi aumentare la sicurezza degli estratti a base di Cannabis. Il CBD è un cannabinoide molto promettente, poiché ha dimostrato un potenziale come agente terapeutico in modelli preclinici di malattie del sistema nervoso centrale come epilessia, malattie neurodegenerative, schizofrenia, sclerosi multipla, disturbi affettivi e modulazione centrale del comportamento alimentare (12).

La Cannabis è la principale sostanza illecita associata ad abuso e/o sviluppo di dipendenza nella fascia d'età compresa tra i 12 e i 17 anni (13,14). Le motivazioni più comuni che portano gli adolescenti a fumare il cosiddetto "spinello" sono la necessità di entrare in relazione con i propri pari, il miglioramento del rapporto con sé stessi e la volontà di ridurre l'ansia legata ai contesti sociali (15). L'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR (IFC-CNR) a partire dal 1999 finanzia annualmente lo *studio ESPAD*, il quale permette, attraverso un questionario anonimo e auto-somministrato, il monitoraggio dei comportamenti a rischio e delle abitudini degli studenti italiani di età compresa fra i 15 e i 19 anni. Fino al 2011 i consumi di Cannabis in Italia hanno mostrato un calo, seguito da una ripresa e da una sostanziale stabilizzazione nel quinquennio 2015-2019, mentre nel biennio 2019-2020 si osserva una diminuzione dei consumi legata verosimilmente alla pandemia. Nel 2021 i consumi sono tornati ad aumentare, senza però raggiungere i livelli pre-pandemia. Da tali dati emerge che nel 2021 il 23,7% degli studenti ha riferito di aver utilizzato Cannabis almeno una volta nella vita, di questi il 2,5% dichiara di farne uso frequentemente, ovvero 20 o più volte negli ultimi 30 giorni.

Il 5,6% di coloro che hanno fatto uso di Cannabis nell'ultimo anno hanno assunto anche un'altra sostanza illecita e il 3,5% almeno altre due, tra cui cocaina, stimolanti ed eroina (16).

Con il termine "*Cannabis light*" viene generalmente indicata una tipologia di Cannabis che presenta una quantità di THC molto bassa o quasi nulla. La scarsità di THC evita l'effetto stupefacente della sostanza mantenendo però gli effetti del cannabidiolo (CBD), calmante e rilassante. In Italia, in seguito all'entrata in vigore del *Decreto legislativo 242/2016*, è consentito l'utilizzo di prodotti a base di CBD purché contengano una percentuale di THC inferiore allo 0,2%, con una tolleranza fino allo 0,6%. Tale legge stabilisce che in Italia è lecito coltivare solo le varietà di canapa considerate alla stregua di piante agricole (*Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole, ai sensi dell'articolo 17 della direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002*), per la produzione di alimenti, cosmetici, materie prime biodegradabili e semilavorati innovativi per le industrie di diversi settori. La legge italiana di riferimento in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope è la *Legge 309/90*, successivamente modificata nel 2016, mediante l'aggiunta all'interno della "Tabella dei Medicinali" dei composti attivi di origine vegetale della Cannabis, precedentemente considerati unicamente come sostanze psicotrope. In base all'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e il Ministero della Difesa del 18 settembre 2014, l'Italia ha avviato la produzione di Cannabis nazionale, precedentemente importata dalle coltivazioni olandesi attraverso l'Office of Medicinal Cannabis. La Cannabis FM2 è prescrivibile dal 14 dicembre 2016 come supporto alle terapie convenzionali, quando queste ultime non abbiano prodotto gli effetti desiderati o abbiano causato effetti secondari non tollerabili o richiedano aumenti di dosaggio che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali. Le indicazioni all'uso medico della Cannabis, così come riportate nella Gazzetta Ufficiale n.279 del 2015, sono indicate nella Tabella 1.

Il Δ^9 -*tetraidrocannabinolo* (THC o Δ^9 -THC), principale psicoattivo contenuto nella Cannabis, agisce su numerose vie neurotrasmettitoriali portando in breve tempo ad una sensazione di benessere, euforia, rilassamento, sedazione e distensione motoria (17). Tuttavia, il suo utilizzo cronico si associa ad importanti effetti collaterali, sia a breve che a lungo termine, impattanti su diversi sistemi biologici e su molteplici aree cerebrali (18).

Effetti a breve termine

Effetti a breve termine comprendono alterata percezione del tempo, cambiamenti dell'umore, difficoltà di pensiero e di problem solving, alterazione dei sensi, difficoltà di movimento, alterazioni della memoria a breve termine, e, quando assunta in dosi elevate allucinazioni, illusioni e psicosi.

Tabella 1.

Indicazioni all'utilizzo medico della cannabis (come riportato in Gazzetta Ufficiale n.279 del 2015).

Analgesia nelle malattie che comportano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistenti alle terapie convenzionali.

Analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si è dimostrato inefficace.

Effetto anticinetosico e antiemetico nella nausea e nel vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie anti-HIV, che non possono essere ottenuti con i trattamenti tradizionali.

Effetto stimolante dell'appetito in caso di cachessia, anoressia, perdita di appetito nei pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con i trattamenti standard.

Effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali.

Riduzione dei movimenti involontari del corpo e del viso nella sindrome di Gilles de la Tourette, che non può essere ottenuta con i trattamenti standard.

Disturbo d'ansia

Secondo il DSM V, l'utilizzo di marijuana è associato ad un cospicuo impatto sui disordini di natura mentale, che possono essere distinti in "Cannabis use disorders", come l'abuso e la dipendenza, e "Cannabis-induced disorders", come l'intossicazione acuta, il delirium, il disturbo psicotico da assunzione di Cannabis associato ad allucinazioni, il disturbo psicotico da assunzione di Cannabis associato ad illusioni, disturbo d'ansia indotto dalla Cannabis, e disturbi associati all'utilizzo di Cannabis non altrimenti specificati (19). Le reazioni di ansia, gli attacchi di panico e l'agoraphobia sono i sintomi acuti più frequentemente associati al consumo di Cannabis (20,21), ed è importante che siano distinti dai disturbi psichiatrici di natura organica come la depressione maggiore, il disturbo bipolare, o la schizofrenia paranoide. In particolare, l'utilizzo di Cannabis in età adolescenziale è stato definito uno dei principali fattori di rischio modificabili dei disturbi d'ansia in età adulta (22). Nonostante la presenza di una correlazione tra utilizzo di Cannabis e insorgenza di ansia deve ancora essere dimostrata, sembrerebbe che i consumatori abituali di Cannabis hanno un'alta prevalenza di disturbi d'ansia e i pazienti con disturbi d'ansia hanno tassi relativamente alti di consumo di Cannabis. La "Cannabis-induced delusional disorders"

è una sindrome che si manifesta entro un breve lasso di tempo dall'assunzione di Cannabis, talvolta diagnosticata erroneamente come schizofrenia. La manifestazione tipica sono le allucinazioni persecutorie, che si possono associare a depersonalizzazione, labilità emotiva con attacchi di panico, e, talvolta a conseguente amnesia (19).

Intossicazione acuta

Uno dei principali effetti a breve termine del consumo di Cannabis è l'intossicazione acuta.

Secondo il DSM-5 i criteri diagnostici per l'intossicazione acuta da Cannabis comprendono la manifestazione, entro due ore dall'assunzione, di sintomi quali iperemia congiuntivale, aumento dell'appetito, secchezza delle fauci e tachicardia che non possono essere correlati ad altra condizione medica, o ad altra intossicazione da sostanze. L'intossicazione acuta si manifesta con comportamenti problematici clinicamente significativi o cambiamenti psicologici (come compromissione della coordinazione motoria, euforia, ansia, rallentamento del senso del tempo, compromissione della capacità critica e isolamento sociale) che si sviluppano durante o poco dopo il consumo di Cannabis. Inoltre, diversi studi hanno accertato che l'uso simultaneo di alcol e marijuana (SAM), prevalente tra i giovani bevitori adulti, determini un effetto è noto come "Dissolvenza Crociata", conseguenza dell'impatto dell'uso simultaneo delle due sostanze, sull'assorbimento e la concentrazione nel sangue, rispetto all'utilizzo di una delle due singolarmente, che implementa la sensazione di intossicazione (23).

Istinto suicidario

Un aspetto molto importante dell'utilizzo di marijuana sulla salute pubblica è l'impatto che questa sostanza può comportare sulla mente umana, ed in particolar modo sull'innescare di idee suicidarie. In particolare Licanin et al. (2003) ha riscontrato che l'ideazione suicidaria fosse molto più frequente in Cannabis abusers (50.0%) ed alcohol abusers (36.6%) rispetto ai non-abusers, indipendentemente dal genere e dallo stato socio-economico. Un ulteriore studio realizzato in Bosnia ed Erzegovina ha effettivamente confermato l'esistenza di tale correlazione (24).

Reazioni allergiche

Manifestazioni allergiche sono state descritte in seguito ad esposizione ai pollini di Cannabis, fumo di marijuana, ingestione di semi di canapa e contatto diretto con le piante di Cannabis. La sensibilizzazione e/o allergia alla Cannabis deriva sia dall'esposizione ad allergeni propri della Cannabis sativa, che al verificarsi di cross-reazioni con alimenti strutturalmente simili. Essendo la Cannabis un vegetale, nei soggetti sensibilizzati a specifiche proteine della Cannabis per un meccanismo di cross-reattività, possono insorgere reazioni avverse in seguito ad ingestione di numerosi tipi di frutta e verdura. Questo fenomeno prende il nome di "sindrome Cannabis-frutta-verdura" (25). Le potenziali manifestazioni

cliniche associate all'esposizione al polline di Cannabis sono rappresentate da rinite, congiuntivite, orticaria da contatto, angioedema ed esacerbazione dell'asma (26,27,28). In seguito ad ingestione dei semi ed estratti di canapa è stata descritta sintomatologia gastrointestinale, sotto forma di crampi addominali, e sono riportati sporadici casi di shock anafilattico (29). La diagnosi di allergia a *Cannabis Sativa L.* si basa sull'anamnesi e sulla somministrazione di test allergologici. Il dato anamnestico di consumazione di Cannabis può risultare difficile da raccogliere a causa dell'utilizzo illegale di tale sostanza. Un recente studio cross-sectional basato su questionari ha mostrato come la maggioranza dei pazienti affetti da asma e patologie allergiche preferiscono non discutere con i propri medici al riguardo del consumo Cannabis; tuttavia, allo stesso tempo, anche i medici spesso non chiedono informazioni sull'assunzione di marijuana (30). Al momento attuale, non esistono test allergologici standardizzati disponibili in commercio. La terapia non differisce da quella delle comuni forme di allergie respiratorie o alimentari. La prevenzione, tramite astensione dal consumo, rappresenta la forma ottimale di management. In caso di insorgenza di sintomi, questi dovrebbero essere trattati, in base al fenotipo di espressione, con antistaminici di seconda generazione, corticosteroidi inalatori o orali, colliri con antistaminici o stabilizzanti dei mastociti (31). È stato descritto in letteratura un caso di anafilassi trattato con successo tramite somministrazione sottocutanea di omalizumab (32). Sono in corso diversi studi sull'utilizzo dell'immunoterapia allergene-specifica intramuscolare o sottocutanea con Cannabis sativa.

Effetti a lungo termine

Declino neurocognitivo in età adulta

L'utilizzo cronico di Cannabis, durante il periodo di vulnerabilità adolescenziale, sembra essere correlato a deficit dello sviluppo neurocognitivo in età adulta, determinando il declino di diversi domini di funzionamento (33). Diversi studi hanno evidenziato che, l'esposizione alla marijuana in giovane età, periodo cruciale dello sviluppo neurologico, abbia un impatto decisamente negativo per l'evoluzione di processi come la maturazione neuronale, la mielinizzazione, la potatura sinaptica e plasticità dendritica neuronale, nonché sullo sviluppo del sistema dei neurotrasmettitori, esercitando un effetto neurotossico su questi ultimi e determinando a lungo termine effetti irreversibili. Tra gli adolescenti consumatori di marijuana sono stati riscontrati punteggi inferiori del QI, deficit di apprendimento verbale, deficit mnemonici, deficit di attenzione, deficit di funzioni esecutive in età adulta. Questi risultati implicano possibili anomalie della corteccia ippocampale, sottocorticale e prefrontale (34,35,36,37). Le evidenze suggeriscono che gli individui che iniziano a consumare Cannabis in età precoce possono essere più vulnerabili a deficit neuropsicologici duraturi rispetto ai soggetti che hanno iniziato ad usarla più

tardi. Uno studio condotto alla Duke University, in Nuova Zelanda ha illustrato come adolescenti che hanno iniziato a fumare marijuana durante l'adolescenza perdano, nella fascia di età compresa tra i 13 e i 38 anni, ben 8 punti di QI (38). L'entità e la persistenza della menomazione possono dipendere da fattori quali la quantità, la frequenza, la durata e età di insorgenza del consumo di Cannabis, in quanto, tra gli individui con uso più frequente e prolungato, la compromissione sembra essere più grave e duratura. Inoltre, è stato dimostrato che l'interruzione del consumo di Cannabis non ripristini il funzionamento neuropsicologico, confermando l'effetto neurotossico di questa sostanza (39).

Insorgenza di psicosi, ansia e depressione

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato la correlazione tra l'esposizione cronica di marijuana in adolescenza e l'aumento del rischio di sviluppare diversi disturbi psichici in età adulta. In particolare, l'esposizione alla Cannabis in età giovanile aumenta moderatamente il rischio di sviluppare sintomi psicotici (40,41). La relazione esistente tra utilizzo di Cannabis e psicosi è correlata a due ipotesi; la prima è la cosiddetta "*Cannabis psychosis*" o "*toxic psychosis*", la quale correla l'assunzione di elevate dosi di marijuana con lo sviluppo di disturbo psicotico, e che, pertanto, non si manifesterebbe in assenza di consumo della sostanza. La seconda ipotesi associa l'assunzione di marijuana in individui di base già predisposti alla malattia, ad un rischio di insorgenza e/o esacerbazione dei sintomi di ben quattro volte superiore, rispetto agli individui che non ne fanno uso (19). L'utilizzo di marijuana rappresenta inoltre un fattore predisponente all'insorgenza di sintomi di schizofrenia. Questo effetto è dovuto dall'aumento delle concentrazioni sieriche di neuronal growth factor nei neuroni, causate dal consumo di Cannabis e altre sostanze neurotossiche, con conseguente accelerazione del danno neuronale ed età più giovane per l'insorgenza della malattia (42). In aggiunta, l'utilizzo cronico di Cannabis sembra essere associato all'insorgenza di una sindrome che richiama le principali caratteristiche del Disturbo Distimico (19).

Sindrome da iperemesi

Diversi studi hanno rilevato che individui soggetti ad esposizione cronica alla MJ effettuino numerosi accessi in pronto soccorso per nausea e vomito (43). Nel 2004 è stata descritta per la prima volta in consumatori frequenti di Cannabis, la cosiddetta "*Sindrome da Iperemesi da Cannabis (CHS)*", caratterizzata da episodi ciclici di nausea e vomito, che regrediscono con i bagni caldi (44). I pazienti inizierebbero a vomitare copiosamente, spesso senza preavviso e talvolta associati a nausea, sudorazione, coliche addominali, polidipsia e compulsione a fare docce o bagni caldi estremamente frequenti (45). I criteri di Roma IV per la diagnosi di CHS, negli adulti, descrivono episodi di vomito ciclico, dopo un uso prolungato di marijuana, per un periodo di 3 mesi,

con insorgenza dei sintomi di almeno 6 mesi prima (46,47). La CHS è tipica degli individui di sesso maschile, con un riscontro anamnestico di esposizione prolungata alla marijuana (tipicamente 3-5 volte al dì), nei due anni precedenti (46). Il meccanismo fisiopatologico del vomito ciclico nei fumatori cronici di MJ non è completamente delineato, ed anzi risulta quasi paradossale, dati gli effetti antiemetici della Cannabis e dei suoi derivati, i quali sono da tempo riconosciuti (48). È stato dimostrato che la Cannabis rallenta lo svuotamento gastrico, il che può favorire la nausea e il vomito (49,50). Gli effetti centrali dell'uso di Cannabis a lungo termine sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene possono svolgere un ruolo importante della sindrome (51). I recettori CB1 e CB2, ampiamente diffusi a livello del sistema nervoso centrale, gangli dorsali, ipotalamo, ippocampo, cervelletto, nonché a livello del sistema nervoso enterico e dei gangli presinaptici del sistema parasimpatico, e mediano gli effetti dei cannabinoidi riducendo il rilascio di ormoni dell'ipofisi anteriore e aumentando le secrezioni di corticotropina (52,53,54). La compromissione della termoregolazione fisiologica provocata dall'uso di Cannabis, data dalla presenza di recettori CB1 situati nell'area preottica e coinvolti negli effetti ipotermici dei cannabinoidi, potrebbe spiegare il sollievo dei sintomi con bagni caldi compulsivi che si osserva nella maggior parte dei pazienti con CHS.

Effetti sul sistema respiratorio

L'utilizzo cronico di marijuana determina alterazioni della funzione polmonare, nonché distruzione del parenchima, e, se assunta in associazione al tabacco, aumento del rischio di carcinoma (55,56). Il fumo di Cannabis contiene molti degli stessi composti e condivide proprietà simili con il fumo di sigaretta, e, come quest'ultimo, è stato associato ad una maggiore incidenza di sintomi respiratori come tosse cronica, produzione di espettorato, dispnea, voce rauca, costrizione toracica, mancanza di respiro, respiro sibilante (57,56).

Benché l'esposizione a breve termine alla marijuana sia associata alla broncodilatazione (57), l'associazione tra marijuana e tabacco aumenta il rischio di sintomi respiratori e BPCO (58), nonché determina una riduzione della densità del parenchima polmonare nelle scansioni HRCT e favorisce lo sviluppo del carcinoma orofaringeo e laringeo in soggetti con età inferiore a 40 anni (59). I fumatori di marijuana tendono ad effettuare atti respiratori con più profondi rispetto ai fumatori di tabacco, ciò determina un aumento della pressione inspiratoria sviluppatasi con la manovra di Valsalva, che provoca barotrauma; quest'ultimo, in associazione all'effetto tossico primitivo della sostanza, determina bolle di enfisema a livello delle vie aeree inferiori e pneumotorace secondario spontaneo (60,61). Inoltre, il fumo di Cannabis nei giovani adulti determina delle alterazioni istopatologiche a livello delle cellule epiteliali delle grandi vie aeree, come iperplasia delle cellule caliciformi, perdita di epitelio ciliato e metaplasia squamosa (62,63). Ci sono anche prove di danno epiteliale bronchiale additivo nei fumatori combinati di Cannabis e tabacco, infatti nelle

sigarette a base di marijuana sono stati riscontrati elevati livelli di ammoniaca, acido cianidrico, NO ed alcune ammine aromatiche, con concentrazioni 3-5 volte superiori rispetto a quelle trovate nel fumo di tabacco (64). In aggiunta, è stato dimostrato che l'esposizione a prodotti a base di Cannabis prima dell'anestesia può determinare un'alterazione fisiologia cardio-respiratoria, che espone ad un maggior rischio di complicanze (65).

Effetti sul sistema cardiovascolare

Studi osservazionali hanno suggerito una possibile associazione tra uso cronico di marijuana e aumento del rischio cardiovascolare (66). Nei consumatori di sigarette di marijuana contenenti tabacco si è visto un aumento del rischio di aterosclerosi subclinica nella mezza età (67).

Inoltre, attraverso l'attivazione del sistema nervoso simpatico, il fumo di marijuana determina aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa (sia sistolica che diastolica in posizione supina) e del flusso sanguigno dell'avambraccio, con conseguente rischio di slentizzazione di angina indotta da sforzo in pazienti con anamnesi di angina stabile (68). Nei giovani consumatori quotidiani di Cannabis di sesso maschile si è visto un aumento del rischio di insorgenza di infarto del miocardio dall'1,5% al 3%. Tale effetto è probabilmente una conseguenza del vasospasmo arterioso coronarico. D'altro canto, sono state studiati gli effetti benefici del cannabidiolo (CBD) (69), costituente della Cannabis non inebriante e generalmente ben tollerato, con proprietà vasodilatanti e antiossidanti, potenzialmente sfruttabili nel trattamento di disturbi cardiovascolari come l'ipertensione. Altri effetti positivi del CBD sono rappresentati da effetto anti-infiammatorio ed anti-apoptotico, potenzialmente benefici a livello cardiaco, proteggendo dal danno da ischemia-riperfusion del miocardio (70) e dalla cardiopatia associata al diabete.

In ogni caso, nel 2020 l'American Heart Association ha pubblicato una dichiarazione scientifica riguardante la problematica incombente dell'espansione della legalizzazione dell'uso medico e ricreativo della Cannabis tra i giovani, sottolineando l'impatto dannoso di quest'ultima sulla fisiopatologia cardiovascolare.

Effetto immunotossico

Esistono dati in letteratura che dimostrano un potenziale effetto immunotossico della Cannabis (71), causata dalla presenza di recettori CB1 e CB2 sulle cellule del sistema immunitario. Tali recettori sono fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi, che vengono prodotti e rilasciati "a comando", al fine di modulare la fisiologica attività del sistema immunitario (72). Andando ad attivare gli stessi recettori, i cannabinoidi esogeni (in particolare il CBD) agiscono su linfociti B, linfociti T, monociti e sulla microglia, riducendo le citochine pro-infiammatorie ed aumentando le antinfiammatorie, determinando immunosoppressione attraverso l'attivazione di cellule regolatrici del sistema immunitario e tramite l'induzione di apoptosi (73). Da un lato è possibile ipotizzare un potenziale effetto terapeutico di queste sostanze,

in particolare nel trattamento di malattie infiammatorie quali artrite reumatoide (74), MICI e sclerosi sistemica. D'altro canto, la disregolazione del sistema immunitario porta ad una diminuzione della sua efficacia, con conseguente aumento della suscettibilità alle infezioni, in particolare quelle respiratorie.

Studi preclinici in cui è stata esaminata l'effetto del THC sul sistema immunitario di ratti adolescenti (75,76) hanno evidenziato come l'esposizione prolungata al THC portasse ad un effetto antinfiammatorio a breve termine, che, dopo un periodo di astinenza prolungato, evolve in un effetto paradossale, con aumento dello stato infiammatorio sia a livello cerebrale che periferico. Questi risultati sollevano l'intrigante possibilità che l'esposizione alla Cannabis negli adolescenti umani porti ad una maggiore vulnerabilità alle malattie immunitarie e neuroinfiammatorie in età adulta (77).

Effetti sul sistema riproduttivo

Il consumo cronico di Cannabis in adolescenza è stato associato ad effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (78). I recettori dei cannabinoidi sono stati isolati nell'ipotalamo, nell'ipofisi, nell'ovaio, nell'endometrio, nei testicoli e negli spermatozoi. L'utilizzo di marijuana potrebbe avere impatto negativo sui processi centrali della riproduzione, tra cui la secrezione di ormone di rilascio delle gonadotropine nell'ipotalamo (GnRH), ormone follicolo-stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH), l'ovulazione, la fecondazione e la placentazione (79). A livello clinico, questo si traduce in aumentato rischio di pubertà ritardata o, in casi documentati (50), in arresto puberale. Nei consumatori maschi di Cannabis sono stati riscontrati riduzione della massa testicolare (80) ed alterazioni della spermatogenesi (81). Nelle consumatrici si è visto un allungamento del ciclo mestruale ed una riduzione della fecondabilità (82). Studi preclinici suggeriscono che tali effetti tossici siano principalmente attribuibili al THC e siano dose-dipendenti (83,84).

Diabete mellito tipo 1

L'uso ricreazionale di Cannabis potrebbe impattare negativamente sul controllo metabolico e sul self management in pazienti affetti da diabete di tipo 1. Non è stato dimostrato ad oggi un effetto diretto negativo della Cannabis sul metabolismo glucidico (85), tuttavia, evidenze suggeriscono che i cannabinoidi potrebbero aumentare l'attività apoptotica delle cellule beta del pancreas andando ad inibire direttamente i recettori attivati dall'insulina (86). Inoltre, l'effetto anoressizzante dato da questa sostanza potrebbe portare ad un maggiore intake calorico e risultare in uno scarso controllo della patologia (87). In tal merito, non è da trascurare la sfera psicologica del paziente, anche considerando che l'uso prolungato di marijuana è associato allo sviluppo di apatia e scarsa motivazione. Studi in letteratura mostrano come gli adolescenti affetti da DM1 riferiscano di fare un uso meno esteso di droghe leggere rispetto ai loro coetanei sani (88). Tuttavia, i pazienti affetti da questa patologia che

fanno uso di marijuana tendono ad avere un controllo glicemico più scarso rispetto a quelli che non ne fanno uso (89), risultando in un rischio aumentato di andare incontro a chetoacidosi diabetica (90). Di conseguenza, la prevenzione dell'uso illegale di droghe leggere dovrebbe essere una parte integrante della presa in carico del paziente adolescente affetto da DM1.

Conclusioni

La Cannabis è da decenni la droga più consumata tra gli adolescenti a scopo ricreazionale. La percezione del rischio legato alla sua assunzione è più bassa tra i giovani che consumano Cannabis rispetto a coloro che non ne fanno uso e ciò è in parte legato anche alla classificazione di tale sostanza come droga leggera. Il mercato illegale della Cannabis rende facilmente accessibile ai giovani preparati che possono raggiungere concentrazioni di principio attivo molto elevate, fino al 50-80%, con potenziali implicazioni sulla salute dei ragazzi, sia a breve che a lungo termine. Si rende pertanto evidente la necessità che i Pediatri e i Medici di Medicina Generale conoscano le conseguenze a breve e lungo termine inerenti l'utilizzo di tale sostanza e svolgano un'opera di sensibilizzazione nei confronti dei ragazzi e delle loro famiglie.

Bibliografia

1. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielsen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):555-561. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5
2. Laramendi CH, López-Matas MÁ, Ferrer A, et al. Prevalence of sensitization to Cannabis sativa. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(2):115-122. doi:10.1159/000351068
3. Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The seed of industrial hemp (Cannabis sativa L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*. 2020;12(7). doi:10.3390/nu12071935
4. Happyana N, Agnolet S, Muntendam R, Van Dam A, Schneider B, Kayser O. Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*. 2013;87:51-59. doi:10.1016/j.phytochem.2012.11.001
5. Kitdumrongthum S, Trachootham D. An Individuality of Response to Cannabinoids: Challenges in Safety and Efficacy of Cannabis Products. *Molecules*. 2023;28(6). doi:10.3390/molecules28062791
6. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3). doi:10.3390/ijms19030833
7. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, et al. Human CB1 Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and β -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Sci Rep*. 2016;6:33302. doi:10.1038/srep33302
8. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and Cannabis Extracts. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(3-4):103-132. doi:10.1300/J175v01n03_08

9. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-698. doi:10.1007/s13311-015-0374-6
10. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7:19. doi:10.3389/fpls.2016.00019
11. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462. doi:10.1124/pr.58.3.2
12. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):79-97. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.002
13. Hedden SL, Kennet J, Lipari R, et al. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. <http://www.samhsa.gov/>
14. Il Rapporto CBHSQ.; 2013.
15. Caouette JD, Feldstein Ewing SW. Four Mechanistic Models of Peer Influence on Adolescent Cannabis Use. *Curr Addict Rep*. 2017;4(2):90-99. doi:10.1007/s40429-017-0144-0
16. Report_ESPAD2021_finale.
17. Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C. Neuroscienze Delle Dipendenze: Il Neuroimaging. *Manuale per Gli Operatori Dei Dipartimenti Delle Dipendenze.*; 2012.
18. Karila L, Roux P, Rolland B, et al. Acute and long-term effects of Cannabis use: a review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(25):4112-4118. doi:10.2174/13816128113199990620
19. Loga S, Loga-Zec S, Spremo M. Cannabis and psychiatric disorders. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):296-297.
20. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(7):515-523. doi:10.1002/hup.1048
21. Selected abstracts of the 6th International Workshop on Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology. Neuherberg, Federal Republic of Germany, April 24-26. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1991;5(2):125-137.
22. Zimmermann M, Chong AK, Vecchiu C, Papa A. Modifiable risk and protective factors for anxiety disorders among adults: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2020;285:112705. doi:10.1016/j.psychres.2019.112705
23. Lee CM, Cadigan JM, Patrick ME. Differences in reporting of perceived acute effects of alcohol use, marijuana use, and simultaneous alcohol and marijuana use. *Drug Alcohol Depend*. 2017;180:391-394. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.08.029
24. Spremo M, Loga S. The relationship between suicidal thoughts and psychoactive substances. *Bosn J Basic Med Sci*. 2005;5(3):35-38. doi:10.17305/bjbm.2005.3268
25. Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N, et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy*. 2017;72(2):201-206. doi:10.1111/all.13043
26. Skypala IJ, Jeimy S, Brucker H, et al. Cannabis-related allergies: An international overview and consensus recommendations. *Allergy*. 2022;77(7):2038-2052. doi:10.1111/all.15237
27. Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N, et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy*. 2017;72(2):201-206. doi:10.1111/all.13043
28. Tessmer A, Berlin N, Sussman G, Leader N, Chung EC, Beezhold D. Hypersensitivity reactions to marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):282-284. doi:10.1016/j.anai.2012.01.008
29. Stadtmauer G, Beyer K, Bardina L, Sicherer SH. Anaphylaxis to ingestion of hempseed (*Cannabis sativa*). *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):216-217. doi:10.1067/mai.2003.1591
30. Zeiger JS, Silvers WS, Winders TA, Hart MK, Zeiger RS. Cannabis attitudes and patterns of use among followers of the Allergy & Asthma Network. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):401-410.e1. doi:10.1016/j.anai.2021.01.014
31. Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the unconventional "weed" allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):187-192. doi:10.1016/j.anai.2015.01.004
32. Engler DB, Malick AA, Saraf S, Dargel LA. Severe Marijuana Allergy Controlled with Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131.
33. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent Cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-64. doi:10.1073/pnas.1206820109
34. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive behaviors*. 2010;35(11):970-976. doi:10.1016/j.addbeh.2010.06.012
35. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*. 2012;26(3):496-506. doi:10.1037/a0026269
36. Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry*. 2011;198(6):442-447. doi:10.1192/bjp.bp.110.077479
37. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, et al. Verbal learning and memory in adolescent Cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216(1):131-144. doi:10.1007/s00213-011-2203-x
38. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent Cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-64. doi:10.1073/pnas.1206820109
39. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent Cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-64. doi:10.1073/pnas.1206820109
40. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):555-561. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5
41. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of Cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330(7481):11. doi:10.1136/bmj.38267.664086.63
42. Bhattacharyya S, Atakan Z, Martín-Santos R, et al. Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of Cannabis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(1):26-37. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.11.018
43. Bollom A, Austrie J, Hirsch W, et al. Emergency Department Burden of Nausea and Vomiting Associated With Cannabis Use Disorder: US Trends From 2006 to 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(9):778-783. doi:10.1097/MCG.0000000000000944
44. Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The Cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: a report of eight cases in the United States. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3113-3119. doi:10.1007/s10620-010-1131-7
45. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic Cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566-1570. doi:10.1136/gut.2003.036350

46. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011
47. Quiros JA, Saps M. The Coming Storm: Cannabis Hyperemesis Syndrome in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2021;68(2):223-224. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.10.028
48. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):114-119. doi:10.1016/j.mayocp.2011.10.005
49. McCallum RW, Soykan I, Sridhar KR, Ricci DA, Lange RC, Plankey MW. Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: a double-blind, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):77-80. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00441.x
50. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*. 2010;126(1):21-38. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.12.005
51. Taché Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(8 Suppl):79S-86S.
52. Wenger T, Moldrich G. The role of endocannabinoids in the hypothalamic regulation of visceral function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66(2-3):301-307. doi:10.1054/plef.2001.0353
53. Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*. 2003;17(3):179-202. doi:10.2165/00023210-200317030-00004
54. González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):300-318. doi:10.1016/j.pbb.2005.01.028
55. Kaplan AG. Cannabis and Lung Health: Does the Bad Outweigh the Good? *Pulm Ther*. 2021;7(2):395-408. doi:10.1007/s41030-021-00171-8
56. Ribeiro LJ, Ind PW. Effect of Cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: a structured literature review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16071. doi:10.1038/npjpcrm.2016.71
57. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):221-228. doi:10.1001/archinte.167.3.221
58. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180(8):814-820. doi:10.1503/cmaj.081040
59. Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of Cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007;62(12):1058-1063. doi:10.1136/thx.2006.077081
60. Beshay M, Kaiser H, Niedhart D, Raymond MA, Schmid RA. Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking Cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(6):834-838. doi:10.1016/j.ejcts.2007.07.039
61. Hii SW, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT. Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 2008;13(1):122-127. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01186.x
62. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Klerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):928-937. doi:10.1164/ajrccm.157.3.9701026
63. Fligel SE, Roth MD, Klerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 1997;112(2):319-326. doi:10.1378/chest.112.2.319
64. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(2):494-502. doi:10.1021/tx700275p
65. Lynn RSR, Galinkin JL. Cannabis, e-cigarettes and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):318-326. doi:10.1097/ACO.0000000000000872
66. Ghosh M, Naderi S. Cannabis and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(6):21. doi:10.1007/s11883-019-0783-9
67. Auer R, Sidney S, Goff D, et al. Lifetime marijuana use and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(5):845-856. doi:10.1111/add.14110
68. Franz CA, Frishman WH. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev*. 2016;24(4):158-162. doi:10.1097/CRD.000000000000103
69. Kicman A, Toczek M. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). doi:10.3390/ijms21186740
70. Durst R, Danenberg H, Gallily R, et al. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(6):H3602-7. doi:10.1152/ajpheart.00098.2007
71. Maggirwar SB, Khalsa JH. The Link between Cannabis Use, Immune System, and Viral Infections. *Viruses*. 2021;13(6). doi:10.3390/v13061099
72. Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12). doi:10.3390/ijms21124448
73. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(1):12-31. doi:10.1089/can.2018.0073
74. Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):271-278. doi:10.1097/BOR.0000000000000590
75. Moretti S, Franchi S, Castelli M, et al. Exposure of Adolescent Mice to Delta-9-Tetrahydrocannabinol Induces Long-Lasting Modulation of Pro-andAnti-Inflammatory Cytokines in Hypothalamus and Hippocampus Similar to that Observed for Peripheral Macrophages. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):371-379. doi:10.1007/s11481-015-9592-
76. Zamberletti E, Gabaglio M, Prini P, Rubino T, Parolaro D. Cortical neuroinflammation contributes to long-term cognitive dysfunctions following adolescent delta-9-tetrahydrocannabinol treatment in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2404-2415. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.09.021
77. Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):193-203. doi:10.1007/s11481-015-9615-z
78. Walker OS, Holloway AC, Raha S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):3. doi:10.1186/s13048-018-0478-9
79. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology*. 1990;1(3):195-200. doi:10.1097/00001648-199005000-00003
80. Banerjee A, Singh A, Srivastava P, Turner H, Krishna A. Effects of chronic bhang (Cannabis) administration on the reproductive system of male mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92(3):195-205. doi:10.1002/bdrb.20295

81. Kasman AM, Thoma ME, McLain AC, Eisenberg ML. Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the National Survey of Family Growth. *Fertil Steril*. 2018;109(5):866-871. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.015
82. Mumford SL, Flannagan KS, Radoc JG, et al. Cannabis use while trying to conceive: a prospective cohort study evaluating associations with fecundability, live birth and pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1405-1415. doi:10.1093/humrep/deaa355
83. Chakravarty I, Sheth AR, Ghosh JJ. Effect of acute delta9-tetrahydrocannabinol treatment on serum luteinizing hormone and prolactin levels in adult female rats. *Fertil Steril*. 1975;26(9):947-948. doi:10.1016/s0015-0282(16)41364-6
84. Ryan KS, Mahalingaiah S, Campbell LR, et al. The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol exposure on female menstrual cyclicity and reproductive health in rhesus macaques. *F S Sci*. 2021;2(3):287-294. doi:10.1016/j.xfss.2021.05.001
85. Permutt MA, Goodwin DW, Schwin R, Hill SY. The effect of marijuana on carbohydrate metabolism. *Am J Psychiatry*. 1976;133(2):220-224. doi:10.1176/ajp.133.2.220
86. Kim W, Lao Q, Shin YK, et al. Cannabinoids induce pancreatic β -cell death by directly inhibiting insulin receptor activation. *Sci Signal*. 2012;5(216):ra23. doi:10.1126/scisignal.2002519
87. Smit E, Crespo CJ. Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Nutr*. 2001;4(3):781-786. doi:10.1079/phn2000114
88. Glasgow AM, Tynan D, Schwartz R, et al. Alcohol and drug use in teenagers with diabetes mellitus. *Journal of Adolescent Health*. 1991;12(1):11-14. doi:10.1016/0197-0070(91)90033-I
89. Ng RSH, Darko DA, Hillson RM. Street drug use among young patients with Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med*. 2004;21(3):295-296. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01092.x
90. Akturk HK, Taylor DD, Camsari UM, Rewers A, Kinney GL, Shah VN. Association Between Cannabis Use and Risk for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2019;179(1):115-118. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5142

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

Eticità: il contributo è inedito ed il suo contenuto è conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

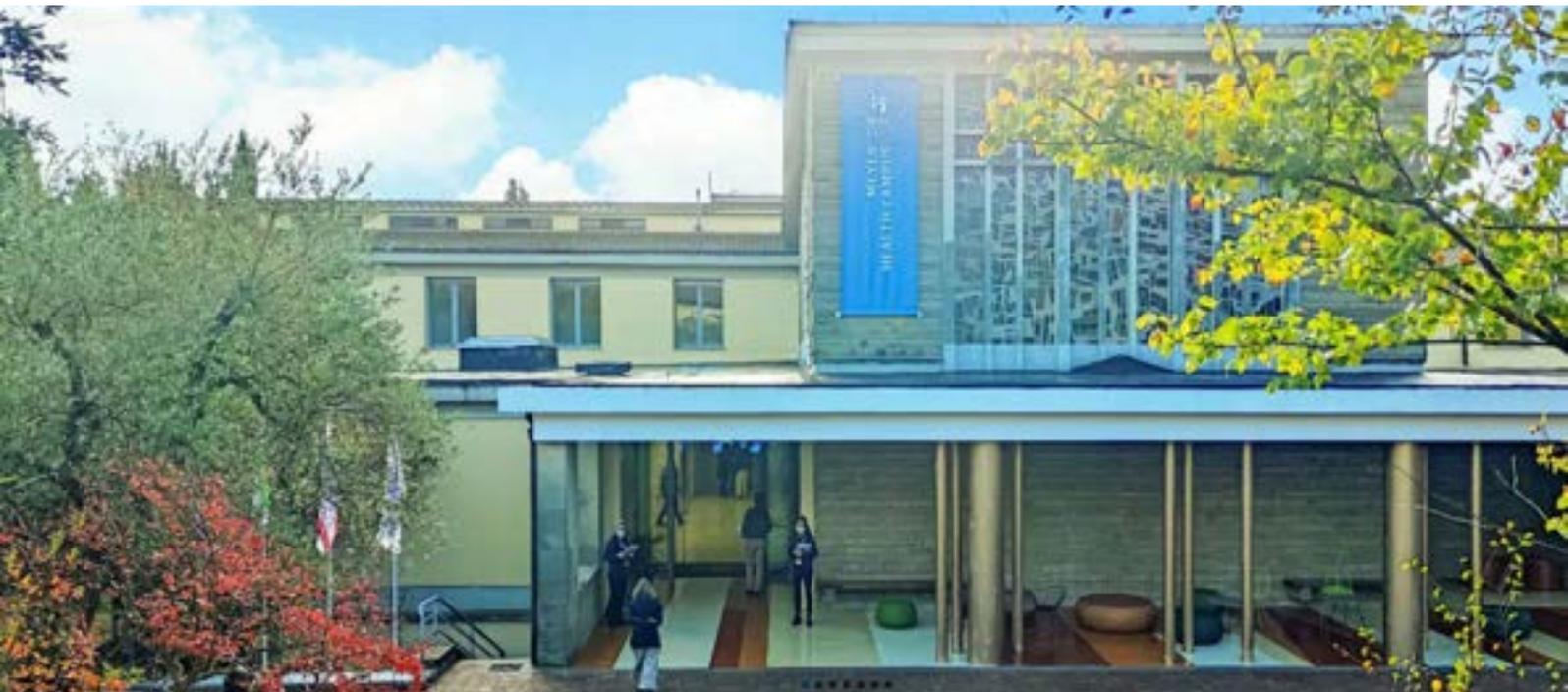
Corrispondenza:

Luca Pecoraro

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Odontostomatologiche e Materno-infantili,
Università degli Studi di Verona
Piazzale Aristide Stefani, 1 - 37126 Verona
E-mail: luca.pecoraro@aovr.veneto.it

LE ATTIVITÀ FORMATIVE ED INFORMATIVE DELLA SIMA A FAVORE DEGLI ADOLESCENTI

Il Medico Specialista in Formazione e l'Adolescente: Firenze, 21 Aprile 2023, Meyer Health Campus (Parte I°)



Resoconto dell'evento a cura di
Carlo Alfaro

Pediatra, U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Penisola sorrentina. Vico Equense, Napoli.



Relazioni di:

Armando Grossi (U.O.S. Patologia Endocrina delle Malattie Croniche e Post Tumorali, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), **Giovanni Farelo** (Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della vita e dell'ambiente, U.O.S.D. Pediatria D.U. e Pronto Soccorso Pediatrico, Università de L'Aquila), **Serenella Castronuovo** (Pediatria di Famiglia ASL Roma 1, Psicoterapeuta, Referente Nazionale FIMP Adolescenza e Transizione); **Paola Allori** (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile - Università degli Studi di Firenze-I.R.C.C.S. Meyer), **Rossella Gaudino** (Centro di Auxologia, Adoloscenza ed Endocrinologia Pediatrica, UOC Pediatria AOUI, Verona), **Andrea Vania** (già Responsabile del Centro di Dietologia e Nutrizione Pediatrica-Policlinico Umberto I e Università Sapienza, Roma; *Former President* ECOG; Direttivi SIO, SIMA, SINUPE); **Ugo Giordano** (Alta Specializzazione Ipertensione Arteriosa, U.O.S. Medicina dello Sport, U.O.C. Cardiologia e Aritmologia - Area di Scienze Fetal Neonatali e Cardiologiche, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), **Stefania Losi** (Responsabile GAIA, Responsabile aziendale Codice Rosa, AOU I.R.C.C.S. Meyer), **Carlo Alfaro**, **Luca Landi** (SOC Urologia Pediatrica I.R.C.C.S. Meyer), **Stefano Stagi** (Pediatria generale e specialistica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze), **Graziamaria Ubertini** (U.O.C. di Endocrinologia, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), **Luca De Francis** (già Dirigente medico Ospedale Santa Maria Del'Olmo, Cava de' Tirreni).

Struttura e svolgimento del progetto

La Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA) ha dedicato un Corso di Adolescentologia agli Specialisti in formazione delle varie discipline dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze, nella splendida e funzionale cornice del Meyer Health Campus, centro di avanguardia per la formazione in ambito pediatrico, l'aggiornamento continuo del personale, la simulazione in pediatria e le attività didattiche delle Scuole di Specializzazione di Area medica dell'Ateneo fiorentino. La SIMA intende proseguire con questo Corso la sua vocazione alla multidisciplinarietà, essenziale per una materia, la cura dell'adolescente, che richiede un patrimonio di saperi ed esperienze che integri e superi la specificità dei singoli campi, facendoli convergere in un proficuo e sinergico scambio di metodi e conoscenze trasversali, foriero dell'individuazione di innovativi e proficui percorsi. Il progetto, che va considerato pilota, punta a raggiungere simultaneamente nell'esperienza formativa in Medicina dell'Adolescenza gli specializzandi di Scuole diverse della Facoltà di Medicina e Chirurgia, di area medica e chirurgica. Obiettivi sono l'approfondimento di nozioni comuni a diverse branche specialistiche, l'implementazione degli scambi tra le Scuole, il conseguimento di una formazione di eccellenza, lo sviluppo di competenze interdisciplinari e una maggiore soddisfazione degli specializzandi. Al progetto sono state invitate ad aderire le Scuole di Specializzazione in Pediatria, Endocrinologia, Medicina Interna, Ginecologia, Andrologia, Urologia. L'attività di formazione è stata organizzata in una giornata di studio, suddivisa tra mattina e pomeriggio, con lezioni frontali in presenza, trasmissione di materiale didattico, discussione interattiva. Nelle fasi successive del progetto, i giovani Medici sono invitati a studiare i temi e materiali proposti e discuterne con i loro docenti della materia in incontri finalizzati a sedimentazione e circolazione delle informazioni e degli aggiornamenti, valutazione di eventuali criticità emerse, analisi dei risultati ottenuti.

Gli argomenti trattati

Il percorso formativo ha toccato un po' tutto l'universo delle problematiche di salute che normalmente possono presentarsi in un ambulatorio di adolescentologia ed endocrinologia adolescenziale: Introduzione al Corso (Armando Grossi); Approccio medico all'adolescente (Giovanni Farello); L'adolescente nello studio del pediatra di famiglia (Serennella Castromuovo); La salute mentale dell'adolescente (Paola Allori); Adolescente in Pronto soccorso (Rossella Gaudino); Adolescente con eccesso di peso (Andrea Vanía); Adolescente e Ipertensione e malattie cardiovascolari (Ugo Giordano); Malattie sessualmente trasmesse (Stefania Losi); Adolescenti appartenenti alle minoranze sessuali (Carlo Alfaro); Andrologia e Urologia (Luca Landi); Adolescente con malattia cronica e rara (Stefano Stagi); Il deficit di GH e il ritardo puberale (Armando Grossi); Terapie endocrine in età adolescenziale (Graziamaria Ubertini); *Take home message* (Luca De Franciscis).

Introduzione al Corso (Armando Grossi)

La definizione dei limiti temporali dell'epoca della vita indicata come adolescenza, delicato periodo caratterizzato da tumultuosi cambiamenti che portano alla completa maturazione bio-psichica dei soggetti, è ancora oggetto di discussione.

Agli inizi del 20° secolo, G. Stanley Hall definì l'adolescenza come il periodo di sviluppo che andava dai 14 ai 24 anni. Circa 50 anni fa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propose per la definizione dell'adolescenza il periodo di vita che va dai 10 ai 20 anni, in riferimento al periodo di sviluppo puberale. La definizione più moderna, nel 21° secolo, punta ad abbracciare un periodo più ampio, dai 10 ai 24 anni, dividendolo in tre fasi: prima adolescenza (9-13 anni), media adolescenza (13-15 anni), tarda adolescenza (15-18 anni) seguite da una quarta, la fase del collaudo dell'indipendenza (18-23 anni).

Questa suddivisione si riferisce essenzialmente a caratteristiche distintive psicologiche: nella prima adolescenza il bambino

non accetta più di essere "piccolo", inizia a mettere in discussione l'autorità dei genitori e della scuola; nella fase intermedia aumenta la necessità del gruppo dei pari, alla ricerca di una propria identità al di fuori della famiglia; nella fase tardiva il giovane inizia a sentirsi e comportarsi da adulto affacciandosi all'occupazione, alla guida dei veicoli, alle relazioni sentimentali; nell'ultima fase si completa l'emancipazione dalla famiglia (lavoro, abitazione, relazioni di coppia). Ogni fase è caratterizzata da elevato stress per i compiti evolutivi da conseguire, che richiedono adeguate strategie di coping, ed espone a fattori di rischio specifici. Gli adolescenti di oggi affrontano le sfide consuete dei loro riti di passaggio, accompagnati però, ancor più dopo la pandemia, dalla presenza costante del web e dei social, che li espongono a noti rischi di disturbi sia fisici (quali obesità da schermo, disturbi visivi o posturali) sia psichici (fino all'*addiction*), ma hanno anche valenze positive quali protezione e prevenzione delle difficoltà emotive e relazioni o quantomeno, loro attenuazione, oltre alla divulgazione di informazioni e messaggi potenzialmente utili.

Bibliografia

1. Sawyer S M, Azzopardi Peter S, Wickremarathne D, Patton G C. The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 17, VOLUME 2, ISSUE 3:223-228, doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1
2. Gaete V. Adolescent psychosocial development. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(6):436-43. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.07.005.
3. Samji H, Wu J, Ladak A, et al. Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child Adolesc Ment Health*. 2022; 27(2):173-189. doi: 10.1111/camh.12501

Approccio medico all'adolescente (Giovanni Farello)

L'adolescenza è caratterizzata da morbilità e mortalità in quote non trascurabili e per cause peculiari rispetto alle altre epoche della vita. Inoltre, dati recenti (rilevazione 2022 del Sistema di Sorveglianza HBSC Italia, *Health Behaviour in School-aged Children* - Comportamenti collegati alla salute dei ragazzi in età scolare), riferiscono una scarsa percezione di benessere in adolescenza: molti giovani dichiarano più di una volta la settimana almeno 2 sintomi tra: mal di stomaco, mal di schiena, sentirsi



giù di morale, irritabilità, nervosismo, difficoltà ad addormentarsi, testa che gira.

La stessa ricerca documenta alti tassi di sovrappeso/obesità, sedentarietà, abitudini voluttuarie (alcol, fumo, sostanze da abuso) e stress derivante dall'impegno scolastico. Questi dati sottolineano, oggi più che mai, l'importanza di un intervento medico mirato nei confronti di questa fascia di età. L'adolescente non è un bambino e non è un giovane adulto: i suoi bisogni di benessere psico-fisico possono essere riconosciuti solo imparando a utilizzare un approccio "olistico", ossia né da pediatri né da internisti. Non è sufficiente ricorrere alle proprie conoscenze (pediatriche, endocrinologiche, ginecologiche, ortopediche, etc.) adattandole all'età adolescenziale, senza tenere in debita considerazione le peculiarità bio-fisiologiche e cliniche di questa fase della vita.

L'approccio tenuto finora ha comportato una visione delle problematiche adolescenziali da "specialista di adolescenti" e non da "medico degli adolescenti". L'adolescentologo dovrebbe essere formato per curare "la persona adolescente" più che curare "le malattie dell'adolescente". La sua formazione deve partire dal riconoscimento delle caratteristiche peculiari dell'adolescente. La prima è il cambiamento fisico: rapida e tumultuosa variazione della statura, del peso, della massa muscolare e dei caratteri sessuali. Tali cambiamenti tendono a renderlo insicuro, ansioso, con la paura di essere «malato». In nessun'altra epoca della vita è presente una così estrema variabilità dell'umore, degli interessi, dello stato d'animo che può variare repentinamente anche nei rapporti con famiglia e amici. L'adolescente tende ad essere fortemente autoreferenziale, rifiutando consigli e suggerimenti che provengono dal mondo degli adulti. Un suo bisogno essenziale è «far uscire, comunicare» i propri pensieri. È quindi fondamentale da parte dell'adolescentologo dimostrarsi interessato alla sua opinione, ascoltare più che parlare.

È anche necessario affrontare la sfera sessuale che debutta nella loro vita. Per quanto attiene alla "struttura" della visita, l'adolescente va visitato da solo. I genitori vanno ascoltati prima, possibilmente il giorno precedente. Il medico deve: rivolgersi direttamente all'adolescente (evoluzione del rapporto medico/paziente rispetto al modello "pediatrico" dove il colloquio è svolto fra i genitori e il medico); mostrare un reale interesse verso l'adolescente sia come persona che come paziente; sottolineare i lati positivi del suo aspetto e carattere anziché focalizzarsi su quelli negativi; considerare le sue preoccupazioni con estrema serietà e dedicare tempo ad ascoltarlo e rassicurarlo.

Va utilizzato un approccio specifico per ogni stadio di sviluppo: indagare le diverse aree (rapporti familiari, rapporti con i coetanei, scuola, sessualità, abuso e dipendenza) ma con modalità diverse a seconda dell'età. L'anamnesi va strutturata in 2 fasi; una solo con l'adolescente e una anche con la famiglia. Il colloquio con l'adolescente dovrebbe iniziare con domande neutre e non personali in modo da metterlo a proprio agio. Poi si passa a indagare la storia clinica. Va raccolta una completa anamnesi

psicosociale con particolare attenzione a eventuali comportamenti a rischio/dannosi o storia di violenze/abusi. Uno strumento utile è il Questionario HEADSS: Casa, Educazione/Formazione, Attività, Droghe e Sintomi depressivi/Suicidari. La garanzia di riservatezza è fondamentale nella gestione del rapporto medico-adolescente.

La seconda fase prevede un colloquio in presenza dell'adolescente e della famiglia. La famiglia offre informazioni cruciali sull'ambiente familiare, sulla scuola, sulla storia medica, spesso non conosciute in dettaglio dal giovane, e sul supporto che riceve in casa. L'esame obiettivo andrebbe svolto con cadenza annuale. Tenere in considerazione la timidezza del paziente, soprattutto durante l'esame dei genitali.

È quindi importante spiegare lo scopo e come verrà effettuato l'esame. Chiedere al paziente se preferisce che il genitore sia presente durante l'esame fisico. Mostrare al paziente uno schema della maturazione sessuale normale per spiegare come procede il suo sviluppo e quali cambiamenti deve aspettarsi. Spiegare al paziente che la pubertà progredisce in un ordine prevedibile, ma che la velocità di progressione è variabile.

Affrontare questo argomento è particolarmente utile per gli adolescenti che sono in ritardo rispetto ai loro coetanei nello sviluppo fisico e puberale. Vanno misurati ad ogni visita: peso e altezza, facendo riferimento ai percentili delle curve di crescita di Cacciari per l'altezza e dell'OMS per il peso; la pressione arteriosa da confrontare con i valori normali in base all'età e ai percentili di altezza.

Sulla pelle: valutare la presenza di acne, *acanthosis nigricans*, nevi atipici, tatuaggi, *piercing*, segni di abuso/percosse o lesioni autoinflitte. Valutare sulla colonna vertebrale l'eventuale presenza di scoliosi con il test di piegamento in avanti di Adam.

Seno: nella femmina valutare lo stadio di sviluppo secondo Tanner, eventuali asimmetrie (frequenti nell'adolescente, solo il 25% permane in età adulta), presenza di masse della ghiandola, per la maggioranza benigne (fibroadenoma 67%), galattorrea, spesso conseguenza di trattamenti farmacologici (anticonvulsivanti, ansiolitici, antipsicotici) o droghe (anfetamine, cannabinoidi, oppioidi); nel maschio valutare l'eventuale presenza di ginecomastia, comune durante lo sviluppo (65%), spesso familiare e frequente nei soggetti sovrappeso per aumento della leptina che altera il rapporto estrogeni/androgeni (ma se compare in epoca prepuberale sono indicate le indagini ormonali e genetiche).

Genitali: nella femmina eseguire ispezione visiva dei genitali esterni per valutare lo stadio di sviluppo secondo Tanner, valutare eventuali anomalie anatomiche e cutanee e segni di malattie sessualmente trasmesse (verruche, vescicole, perdite vaginali patologiche); nel maschio eseguire un'ispezione visiva per valutare lo stato di apertura del glande, lo stadio di sviluppo secondo Tanner e segni di malattie sessualmente trasmesse (verruche, vescicole, secrezione del pene), esaminare i testicoli per evidenziare anomalie (idrocele, ernia, varicocele, masse).

Tra i compiti dell'adolescentologo rientra poi lo screening di comportamenti a rischio e la promozione di comportamenti sani. In tal senso importante è il Colloquio Motivazionale (CM), che promuove la collaborazione tra medico e paziente, il quale viene indotto a decidere quali obiettivi desidera raggiungere e come raggiungerli. Il CM inizia con la valutazione del grado di volontà dell'adolescente di cambiare le sue abitudini scorrette. Spesso l'adolescente è molto restio a cambiamenti dei propri comportamenti o rifiuta l'aiuto del medico. È consapevole che alcuni comportamenti sono dannosi (fumo, uso di droghe, sesso non protetto, abbuffate) ma ha motivazioni di resistenza al cambiamento (tipo "godersi la vita") oppure non ha fiducia nella propria capacità di cambiare. Il CM prevede domande tipo: «quanto è importante per te cambiare?», «quanto ti senti pronto?», «quanta fiducia in te stesso hai di riuscire a cambiare?»: si chiede al giovane di dare una risposta in una scala da 1 a 10. Se l'adolescente manifesta poca attitudine al cambiamento, spingerlo a ragionare sulle motivazioni a suo favore, piuttosto che focalizzarsi su quelle per non voler cambiare abitudini. Nel corso dei "Bilanci di Salute" in adolescenza sono previsti anche alcuni screening quali: Scoliosi, Ipercolesterolemia, Iperensione, Distiroidismi, Malattie sessualmente trasmesse, Ipoacusia.

Bibliografia

1. Cristóvão Ferreira A, Videira da Silva A, Freira S, Fonseca H. Adolescent medicine during specialized paediatric training: the past, the present and the future. *Int J Adolesc Med Health*. 2021; 14;33(3):83-88. doi: 10.1515/ijamh-2021-0006.
2. Icenogle G, Cauffman E. Adolescent decision making: A decade in review. *J Res Adolesc*. 2021; 31(4):1006-1022. doi: 10.1111/jora.12608.
3. American Academy of Pediatrics. Considerations for Providing Adolescent Care 2023 <https://www.aap.org/en/patient-care/adolescent-sexual-health/adolescent-supportive-care/considerations-for-providing-adolescent-care/>

L'adolescente nello studio del Pediatra di Famiglia (Serenella Castronuovo)

La parola "adolescenza" deriva dal latino *adolescens*, participio presente del verbo *adolescere* (crescere). Secondo la definizione dell'OMS, è il periodo della vita dell'individuo il cui inizio coincide con la comparsa dei primi segni di maturazione puberale e il cui termine sopravanza la conclusione della pubertà stessa, identificandosi con l'arresto dell'accrescimento somatico, vale a dire con la conclusione dell'età evolutiva.

È dunque il periodo di transizione dall'infanzia verso l'età adulta, durante la quale i ragazzi attraversano numerosi cambiamenti nel corpo e nella mente. È distinta in tre fasi: prima adolescenza

(10-12 anni), in cui vi è l'inizio dello sviluppo puberale, associato a un rapido accrescimento fisico e alla ricerca della propria identità e di una maggiore indipendenza dalla famiglia: molto importanti sono gli amici e il sentirsi parte di un gruppo; seconda adolescenza (13-15 anni), in cui continuano lo sviluppo somatico e puberale, generalmente iniziano i comportamenti a rischio (fumo, alcol, disturbi alimentari), si hanno i primi rapporti sessuali, spesso con partner non stabili, spesso sono presenti contrasti con il mondo degli adulti (genitori, insegnanti); terza adolescenza (16-20 anni), in cui lo sviluppo si avvia alla conclusione, i legami di coppia diventano più stabili, iniziano le preoccupazioni per l'inserimento sociale e l'indipendenza economica, spesso vi è una ripresa del dialogo con i genitori e di solito, ma non sempre, vi è una riduzione dei comportamenti a rischio.

L'adolescenza è un'età delicata, una sorta di "terra di mezzo", piena di bisogni di salute che spesso non sono intercettati, soprattutto perché gli adolescenti difficilmente chiedono aiuto. Per questo diventa fondamentale il Pediatra di Famiglia, che spesso conosce il suo paziente dai primi anni di vita. Spesso dalla nascita. La Pediatria di Famiglia si occupa dei bambini da 0 a 14 anni; si può richiedere il mantenimento della scelta fino a 16 anni, in caso di patologia cronica, handicap, documentate situazioni di disagio psico-sociale. Il Pediatra di libera scelta è obbligatorio per i bambini fino ai 6 anni. Tra 6 e 14 anni la scelta può essere tra Pediatra e Medico di Medicina Generale.

Attualmente, delle due "finestre di uscita" (6 e 14 anni) i genitori preferiscono sicuramente quella dei 14 anni. Dieci anni fa la percentuale di bambini della fascia 7-14 anni assistita dal Pediatra era, su base nazionale, appena del 40%, mentre oggi supera il 90%.

Con gli anni è aumentata la consapevolezza, nelle famiglie, che il Pediatra è il naturale medico di riferimento di un adolescente. Il medico dell'adolescente non può che essere il Pediatra, per motivi culturali, scientifici e per indicazioni legislative. L'OMS ha stabilito che "i medici e i professionisti sanitari più adatti a prevenire le malattie dell'adolescenza sono quelli che si occupano specificamente dell'infanzia". La Convenzione sui Diritti del Fanciullo (New York, 20 Novembre 1989), all'Articolo 1 recita: "ai sensi della presente Convenzione si intende per fanciullo ogni essere umano avente un'età inferiore a diciotti anni".

Da qualche tempo si discute di garantire a tutti i minori il diritto alle cure pediatriche sino a 18 anni sia sul territorio che in ospedale, come avviene in altri Paesi europei quali Francia, Gran Bretagna, Olanda, Polonia e Svezia. Il Pediatra di Famiglia tutela i suoi assistiti attraverso lo svolgimento di un programma di visite filtro, i Bilanci di Salute, effettuati in età prestabilite, considerate ottimali. Dei 9 Bilanci di Salute previsti, l'ultimo, che nella regione Lazio si esegue tra i 12 e i 14 anni, punta a migliorare lo stato di salute degli adolescenti attraverso l'individuazione precoce di patologie emergenti, comportamenti a rischio, disagi fisici o psichici. L'adolescente in genere si reca poco dal medico, solo e soprattutto per patologie acute, per cui il Bilancio di Salute rappresenta

un'occasione preziosa di incontro. Il Bilancio di Salute dell'adolescente contempla: controllo auxologico (peso, altezza, BMI e confronto con i percentili per età e sesso), misurazione della pressione arteriosa per lo screening dell'ipertensione, valutazione dello sviluppo puberale (l'esordio nella femmina si manifesta con la comparsa del bottono mammario mentre nel maschio con l'aumento del volume testicolare) e suo monitoraggio per identificare precocemente delle irregolarità; valutazione dell'apparato osteoarticolare, con particolare attenzione all'insorgere di una scoliosi o delle osteocondrosi; studio dell'apparato dentale per individuare eventuali malocclusioni; nel maschio, *screening* clinico di varicocele e fimosi, nella femmina valutazione dei disturbi del ciclo mestruale.

Fondamentale è anche il ruolo del Pediatra di Famiglia nell'educazione sanitaria: prevenzione incidenti, soprattutto stradali (principale causa di morte tra gli adolescenti), durata del sonno (in pericoloso calo nei giovani), salute sessuale (malattie sessualmente trasmesse, contraccezione), vaccinazioni (in particolare, implementazione della vaccinazione contro il papilloma virus); alimentazione (verificare con opportune domande quale alimentazione segue l'adolescente per correggere stili alimentari non corretti).

Fondamentale per il Pediatra di Famiglia, soprattutto dopo la pandemia, è intercettare ed evidenziare precocemente la presenza di: disagio psichico (la cui prevalenza in età adolescenziale è significativamente cresciuta in questi ultimi anni), dipendenze da sostanze (alcol, tabacco, droghe), disturbi del comportamento alimentare (per i quali uno strumento di *screening* è il test EAT 26), esordio di una depressione (raccomandato lo *screening* universale annuale dai 12 anni di vita, attraverso scale quali *Children's Depression Inventory CDI*, Kovacs), segni di autolesionismo.

Attualmente, nel mondo, la seconda causa di morte tra i giovani e i giovanissimi è il suicidio, per cui l'adolescente che mostra una sofferenza psichica deve essere aiutato precocemente.

Inoltre il Pediatra di Famiglia, con opportune domande, può evidenziare una difficoltà scolastica con rischio di abbandono, o una dipendenza dal digitale. Il Bilancio di Salute diventa importantissimo nell'adolescente affetto da malattie croniche come asma, obesità, diabete, epilessia, fibrosi cistica, artrite reumatoide e nelle malattie rare. Nell'adolescente con malattia cronica, va valutata e implementata la capacità dell'adolescente di gestione autonoma della sua malattia, e attivata una presa in carico integrata con i diversi specialisti dei suoi bisogni complessi. È molto importante anche il *setting* dove si accoglie l'adolescente, organizzando opportunamente lo studio. È indispensabile facilitare l'accesso all'adolescente, con sala d'attesa dedicata (l'ambiente deve essere idoneo e neutrale, evitando la presenza contemporanea di bambini piccoli) e con fasce orarie preferenziali sia per l'accesso sia per le telefonate. Importante è saper comunicare in modo efficace: ascoltare e motivare l'adolescente, senza mai colpevolizzare. Va chiarita e garantita al giovane la

privacy e richiesto il consenso informato per i trattamenti sanitari che lo riguardano.

In conclusione: il Pediatra di Famiglia ha un ruolo unico nel SSN per il rapporto fiduciario con la famiglia e con l'adolescente che ha visto crescere. La sua presenza capillare sul territorio è di primaria importanza per intercettare i disturbi fisici e soprattutto i disagi psichici nell'adolescente.

Il Bilancio di Salute è uno strumento fondamentale per evidenziare precocemente tali disturbi. Il Pediatra insegna all'adolescente a prendersi cura della propria salute, e lo traghetta verso l'età adulta con scelte sane e consapevoli. Per tutto questo occorrono preparazione, disponibilità, capacità comunicativa non giudicante ma sincera ed empatica. E, non ultimo, un sincero affetto per quell'adolescente che si sta trasformando in un adulto.

Bibliografia

1. The American Academy of Pediatrics 2015. Promoting Optimal Development: Screening For Behavioral And Emotional Problems, <https://publications.aap.org/pediatrics/article/135/2/384/33387/Promoting-Optimal-Development-Screening-for>
2. Calvete, E., Fernández-Gonzalez, L., Orue, I. et al. The Effect of an Intervention Teaching Adolescents that People can Change on Depressive Symptoms, Cognitive Schemas, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hormones. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47:1533–1546. <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00538-1>
3. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3):e20174082. doi: 10.1542/peds.2017-4082.

La salute mentale dell'adolescente (Paola Allori)

Nel corso dell'adolescenza possiamo individuare tre fasi, che ovviamente ogni ragazzo percorre secondo tempi e modi in larga misura individuali: la prima adolescenza (12-14 anni), in cui il lavoro psicologico principale è quello del rimaneggiamento dell'immagine corporea, che deve andare a comprendere e integrare il corpo sessualizzato; la media adolescenza (dai 14 ai 16 anni), focalizzata sulla seconda fase del processo di separazione-individuazione dalle figure genitoriali, processo reso possibile anche dall'utilizzo della dimensione gruppale; infine, la tarda adolescenza (a partire dai 16 anni), in cui prevale il lavoro trasformativo identitario, con definizione della nuova personalità giovanile-adulta e del progetto di vita ad essa correlato.

Questo percorso comporta da parte dell'adolescente la perdita delle certezze infantili e degli aspetti idealizzati dell'infanzia per accedere a una dimensione reale che deve fare i conti con i limiti propri (cosiddetta "depressione sana") e altrui (il divario

generazionale, l'invecchiamento dei genitori), con necessità di costruire una nuova rappresentazione di sé e di sé con gli altri. È inevitabile che lungo questo cammino si creino disarmonie relazionali che riflettono l'ambivalenza del crescere, laddove le istanze di autonomia e la paura dell'abbandono si mescolano tra loro in maniera a volte anche clamorosa e spesso solo parzialmente consapevole.

Sono le cosiddette "crisi" adolescenziali, caratterizzate da una sintomatologia variegata e talora preoccupante (rifiuto, oppositività, adesione a modelli comportamentali non adeguati, abuso di sostanze, dismorfofobia, condotte centrate sul corpo, ecc.), che tuttavia hanno carattere di transitorietà e non intaccano in misura significativa la spinta evolutiva del ragazzo e la sua capacità di utilizzare l'aiuto offerto e di trovare una modalità di compenso (il gruppo, l'amica/o del cuore, l'interesse per i problemi della società e del mondo).

La famiglia, almeno nella maggior parte dei casi, riesce ad accompagnare il ragazzo attraverso questo cambiamento, così che genitori e figli si scoprono capaci di rinegoziare la qualità delle loro relazioni e di affrontare su una base nuova la separazione che li aspetta. In taluni casi, invece, si manifestano nell'adolescente criticità molto più profonde, che per quanto possano sembrare improvvisate hanno di solito le loro radici in una fragilità identitaria che si è strutturata nel tempo e che non consente al ragazzo di sviluppare strumenti psicologici tali da poter affrontare la crescita. Ecco che ci troviamo di fronte non più a una "crisi" adolescenziale, ma a una interruzione del percorso di crescita, il cosiddetto "break-down". Si verifica una vera e propria discontinuità nel cammino di vita dell'adolescente, che deve ricorrere a percorsi di cura intensivi, anche di tipo ospedaliero, con inevitabili conseguenze, fino alla "rottura" (scompenso), sul piano individuale e sociale. In questi casi spesso si scompensa anche la famiglia, nel senso che i bisogni del figlio coinvolgono e "stravolgono" la *routine* familiare mettendo profondamente in discussione ruoli e relazioni. L'espressività clinica dello scompenso è variabile, costituendosi però sempre come franca condizione psicopatologica e non già come semplice periodo di riassetto emotivo e comportamentale.

In questi ultimi anni abbiamo assistito a un importante aumento del bisogno di salute mentale dei ragazzi, legato non solo alla pandemia ma a molte altre concause familiari e sociali, come testimoniato dall'incremento del numero degli accessi al DEA del nostro Ospedale per motivi neuropsichiatrici, accessi più che raddoppiati passando dal 2018 al 2021 (da 226 a 530).

Nella nostra casistica prevale l'incremento dei disturbi del comportamento alimentare (da 18 a 88), della patologia borderline (da 4 a 17) e della suicidalità (da 35 a 93), seguiti dai disturbi d'ansia e dell'umore, dall'agitazione psicomotoria, dai disturbi da conversione e dall'autolesionismo non suicidario. Non è qui possibile entrare nello specifico dei singoli raggruppamenti psicopatologici ma, in particolare riguardo ai disturbi alimentari, possiamo dire che trovano in adolescenza la loro massima capacità di espressione perché il controllo sul cibo significa controllo su tutto,

dal corpo alle richieste dell'ambiente, all'interno di una onnipotenza tirannica che pervade il pensiero, ferma la crescita e blocca, talora rivendicativamente, la famiglia.

In accordo con l'abbassarsi dell'età di inizio dello sviluppo puberale, sono in aumento i casi con esordio agli 11-12 anni, come se richieste trasformatrici così precoci incontrassero uno stile di pensiero ancora troppo infantile e soprattutto fragile. I disturbi alimentari non sono da identificare con la sola anoressia, ma comprendono una vasta gamma di situazioni clinicamente significative, con particolare riguardo al *Binge Eating Disorder*, disturbo sottostimato, ma decisamente molto frequente, in cui l'alimentazione incontrollata viene utilizzata dal paziente come strumento di autoregolazione emotiva, al pari dell'autolesionismo, dell'abuso di sostanze, dell'alcol, dei comportamenti sessuali promiscui.

La suicidalità (terza causa di morte tra i 15 e i 19 anni, WHO) può esprimersi sia come ideazione suicidaria e comportamento suicidario, entrambi connotati dal desiderio di avvicinarsi alla morte senza però una chiara strutturazione, che come tentato o mancato suicidio, condizioni molto gravi in cui il paziente supera la barriera della paura e mette in atto un gesto anticonservativo (tentato suicidio) che talora fallisce solo per un motivo fortuito (mancato suicidio), ad esempio per il rientro a casa non previsto di un familiare. Si tratta di situazioni sempre più frequenti, spesso ripetute, che si cominciano a vedere anche prima dei 14 anni, a testimonianza di un divario crescente tra il livello di informazioni e conoscenze dei ragazzi e le loro competenze emotive, configurandosi spesso una falsa autonomia che crolla alle prime richieste del mondo esterno. Nel complesso, risulta sempre più evidente che gli adolescenti possono essere categorizzati lungo un continuum che va da adolescenti relativamente tipici e asintomatici ad adolescenti in crisi e poi gravemente sofferenti, fino ad arrivare a situazioni di scompenso che richiedono poi interventi lunghi, complessi, costosi e non necessariamente risolutivi.

Ricordiamo ad esempio che i disturbi del comportamento alimentare, a fronte di una evoluzione somatica per lo più soddisfacente, in oltre l'80% dei casi esitano in psicopatologie, spesso a carattere cronico, che incidono in maniera significativa sulla qualità della vita adulta. Dunque, come da più parti sottolineato, occorre potenziare subito, senza ulteriori rinvii, i Servizi di Salute Mentale rivolti all'età evolutiva per poter intervenire di più e soprattutto prima, perché dobbiamo essere consapevoli che arrivare "dopo" significa raccogliere una sfida ancora più difficile, dolorosa e dall'esito incerto.

Bibliografia

1. *Adolescent development*. Christie D, Viner R. *BMJ* 2005; 330: 301. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7486.301>
2. *Nobre J, Oliveira AP, Monteiro F, et al. Promotion of Mental Health Literacy in Adolescents: A Scoping Review*. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 9:18(18):9500. doi: 10.3390/ijerph18189500.

3. Mesman E, Vreeker A, Hillegers M. Resilience and mental health in children and adolescents: an update of the recent literature and future directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2021; 1;34(6):586-592. doi: 10.1097/YCO.0000000000000741.

Adolescente in Pronto Soccorso (Rossella Gaudino)

Uno dei servizi statisticamente più usato dagli adolescenti è il Pronto Soccorso (P.S.). In base alle poche casistiche esistenti, i soggetti di età compresa tra i 12 ed i 23 anni rappresentano il 10-12% degli accessi al P.S. Sono in incremento esponenziale gli accessi dovuti al disagio psichico: gli accessi nella fascia di età tra 10 e 17 anni sono aumentati del 28% negli ultimi anni, con proporzionale crescita dei ricoveri. L'adolescenza, periodo di estremi cambiamenti fisici e comportamentali, è infatti la fase della vita in cui trovano esordio la maggior parte dei disturbi psichici, soprattutto nelle femmine. Inoltre i disturbi psichici che emergono durante l'adolescenza possono essere più duraturi rispetto a quelli con esordio più tardivo. Il sanitario che si interfaccia con l'adolescente ha un ruolo cruciale nello svelare le sue problematiche psichiche, anche qualora queste non fossero il motivo apparente della consultazione.

Già nel 1956 Winnicott, Pediatra e psicoanalista infantile, affermava che "... i pediatri sono responsabili della individuazione precoce dei problemi psicologici del bambino e dell'adolescente attraverso l'osservazione quotidiana..." e si augurava che le nuove generazioni di pediatri fossero formate anche a questo compito.

Tra i quadri psichiatrici tipici della fascia adolescenziale, i disturbi alimentari. È fondamentale il riconoscimento precoce di queste sindromi, prima di arrivare a quadri di compromissione fisica con amenorrea, stato di malnutrizione generale, cachessia, bradicardia, disfunzione multiorgano.

Nuovi disturbi alimentari emergenti coinvolgono anche i maschi, come la vigoressia, ovvero l'ossessione per l'incremento della propria massa muscolare. Gli studi riportano a livello globale un aumento significativo dell'incidenza e della gravità dei disturbi alimentari a seguito della pandemia di COVID-19.

Un'indagine dell'Università di Verona ha esaminato le tendenze mensili del volume delle visite di emergenza e dei ricoveri per disturbi alimentari in una coorte diversificata di 38 ospedali pediatrici italiani prima (gennaio 2018-marzo 2020) e durante la pandemia (aprile 2020-giugno 2022), utilizzando l'analisi delle serie temporali interrotte.

Prima della pandemia, il volume delle visite di emergenza per disturbi alimentari aumentava di 1,50 visite al mese (P 5,006), mentre nel primo anno post-pandemia le visite aumentavano di 12,9 al mese (P < 0,001), seguite da una diminuzione di 6,3 al mese nel secondo anno post-pandemia (P < 0,001).

Prima del COVID-19, il volume dei pazienti ricoverati per disturbi

alimentari aumentava di 1,70 ricoveri al mese (P 5,01), mentre nel primo anno di pandemia il volume di degenza è aumentato di 11,9 casi al mese (P < 0,001), seguito da una diminuzione di 7,6 al mese nel secondo anno (P < 0,001).

Dunque, il volume di pazienti che accedono alle cure di P.S. o ricovero negli ospedali pediatrici è aumentato drammaticamente dall'inizio della pandemia e non è tornato ai livelli pre-pandemici nonostante un calo nel secondo anno di pandemia.

Oltre a quelle psichiatriche propriamente dette, numerose patologie hanno un esordio con sintomi psichici: neurologiche, dislettrolitiche, endocrino-metaboliche, respiratorie, oncologiche, internistiche.

Tra le emergenze in P.S., la crisi surrenalica acuta, evenienza grave, determinata dal non adeguato incremento della produzione endogena di cortisolo in risposta a un aumentato fabbisogno. Si tratta di un'emergenza clinica, che richiede un trattamento tempestivo.

Sono a rischio: adolescenti in terapia con corticosteroidi, pan-ipopituitarismo, insufficienza surrenalica cronica, malattia oncologica. Tra le cause scatenanti, al primo posto le infezioni gastro-intestinali negli adulti e respiratorie nei bambini, seguono interventi chirurgici, esercizio fisico intenso, stress emotivi, incidenti, interruzione o inadeguata assunzione della terapia steroidea.

La definizione diagnostica, recentemente revisionata, associa un insieme di criteri A e B. Criteri A sono un peggioramento delle condizioni generali in presenza di almeno 2 dei seguenti segni/sintomi: ipotensione (pressione sistolica < 100 mmHg); nausea o vomito; astenia severa; febbre; sonnolenza; iposodiemia o iperkaliemia; ipoglicemia. Il criterio B è considerato: somministrazione parenterale di glucocorticoidi con successivo miglioramento clinico.

La presentazione clinica contempla: ipovolemia e ipotensione (fino allo shock ipovolemico); grave astenia; sintomi gastro-intestinali come nausea, vomito, anoressia, diarrea e dolore addominale; febbre spesso presente; iperpigmentazione cutanea; sintomi depressivi. Nei casi più gravi può verificarsi alterazione del sensorio con stato confusionale fino alla perdita di coscienza. Gli esami ematici svelano ipoglicemia, iposodiemia, iperpotassiemia, deficit di cortisolo < 5 µg/dL e di aldosterone, aumento ACTH.

Una cortisolemia > 20 µg/dL può escludere la diagnosi, mentre una cortisolemia < 5 µg/dL al mattino o in uno stato di stress corrobora il sospetto di insufficienza surrenalica.

Iniziare anche solo nel sospetto l'immediata somministrazione parenterale di 100 mg di idrocortisone in bolo (50 mg/m² nei bambini), seguita da adeguata idratazione e 200 mg di Idrocortisone in infusione continua endovena o suddivisa in boli ogni 6 ore nelle successive 24 ore (50-100 mg/m² nei bambini). Una dose di idrocortisone > 50 mg/die ha anche un effetto mineralcorticoide, per cui non è necessario aggiungere al trattamento mineralcorticoidi. Se l'idrocortisone non fosse disponibile, è suggerito

in alternativa l'utilizzo di prednisolone alla dose equivalente, mentre il desametasone è considerato come ultima scelta.

Per l'idratazione si consiglia l'infusione rapida di soluzione fisiologica (SF) 0.9% 1000 cc nella prima ora, a seguire infusione continua di SF 0.9% in base alla clinica; nei bambini è suggerito un bolo di 20 mL/kg, che può essere ripetuto in caso di shock, fino ad un totale di 60 mL/kg nella prima ora. Nei pazienti in cui la diagnosi di iposurrenalismo non è nota, in caso di sospetto clinico la terapia va comunque iniziata prima di ottenere i risultati degli esami ormonali. Generalmente il quadro acuto si risolve entro 24 ore dall'inizio della terapia e nei giorni successivi le dosi di steroidi per via parenterale possono essere scalate (il secondo giorno idrocortisone 100 mg/die), fino alla ripresa della terapia orale di mantenimento. In caso di diagnosi di iposurrenalismo di primo riscontro, una volta superata la fase acuta, iniziare anche la terapia orale con fludrocortisone, 50-100 µg/die.

È ovviamente fondamentale in fase acuta il monitoraggio emodinamico, elettrolitico e della glicemia.

A seconda dell'eziologia, andrà valutata inoltre l'eventuale terapia antibiotica e profilassi eparinica. La prevenzione si fonda sulla necessità, se febbre, di raddoppiare, o triplicare (se $T > 39\text{ C}^\circ$) la dose di cortisone fino ad avvenuta guarigione e ridurla entro 2 giorni fino al dosaggio abituale; in caso di vomito-diarrea (gastroenterite acuta), infezione severa, o impossibilità di assumere la terapia orale, è indicata la somministrazione di idrocortisone 100 mg per via parenterale (im, ev o sc), che può essere ripetuta ogni 6-12 ore fino a guarigione.

Anche le patologie tiroidee possono esordire con disturbi psichiatrici (ansia, depressione, allucinazioni, pensieri di suicidio). Anche la transizione da uno stato di ipertiroidismo a eutiroidismo grazie al trattamento con metimazolo è un momento di estrema vulnerabilità psichica. Una tireopatia autoimmune può esordire in epoca puberale, con prevalenza nel sesso femminile (rapporto F:M di circa 2:1). Da sospettare sempre in presenza di gozzo.

Necessario lo screening di I livello per la funzionalità della tiroide in adolescenti a rischio: malattie autoimmuni (diabete mellito tipo 1, malattia celiaca, poliendocrinopatie), predisposizione genetica (Turner, Down, Klinefelter, Williams), disturbi psichiatrici (disturbi alimentari, disturbi dell'umore, depressione). Un'altra emergenza in P.S. è l'intossicazione acuta da alcol o droghe. Le dipendenze da sostanze da abuso coinvolgono il sistema delle ricompense del cervello regolato dalla dopamina, il neurotrasmettitore del piacere, in quanto alcol e droghe inducono euforia e modificano la percezione della realtà. L'adolescente è spinto ad assumerle in risposta a diverse esigenze, quali: riduzione dello stress; ricerca di sollievo a sentimenti di infelicità, paura, depressione; migliore accettazione da parte dei coetanei; esplorazione del limite delle proprie capacità cognitive; sensazione di indipendenza dai genitori e trasgressione alle loro regole imposte. La droga più utilizzata dagli adolescenti è la cannabis, pianta originaria dell'Asia

Centrale, le cui inflorescenze e foglie contengono il principio attivo "delta-9-tetraidrocannabinolo" (THC). Dalle foglie triturate ed essiccate deriva la Marijuana, dall'impasto di resina della pianta l'Hashish, dalle resine di inflorescenze essiccate l'Olio Hashish (utilizzato in sigarette).

Gli effetti sono fisici, neurovegetativi e psichici e la diagnosi si basa sul dosaggio nelle urine dei cannabinoidi (vi restano per 1-2 giorni, fino a 7 dopo il fumo di una sigaretta). La "Spice" è un potente cannabinoide sintetico, noto anche come *Black Mamba*, K2, al secondo posto nei consumi di droga nei giovani. Consiste in un miscuglio di erbe essiccate e inaffiate di sostanze chimiche a tossicità elevata: In Europa e nel mondo è responsabile di moltissimi casi di intossicazione e anche decessi.

L'Italia non è immune. Da un'indagine del Consiglio Nazionale delle Ricerche su un campione di 30.000 studenti, emerge che 1 su 10 dichiara di aver fatto uso di cannabinoidi sintetici, comprati via Internet, o negli smart shop, che la vendono mascherandola da concime per piante o incenso.

Si tratta di 260mila ragazzi e ragazze. Molti di loro, convinti di aver acquistato una sostanza simile alla marijuana, si rendono conto degli effetti psicotropi devastanti della Spice solo mentre la fumano. Il rischio di effetti collaterali gravi è 30 volte più alto rispetto alla cannabis e crea una forte dipendenza, simile a quella dell'eroina. L'emergenza attuale sono le nuove sostanze psicoattive che continuamente vengono immesse sul mercato: appena una sostanza viene caratterizzata e finisce nella lista internazionale di quelle proibite, viene sostituita con un'altra creata *ad hoc* nei laboratori.

Al terzo posto come consumi nei giovani la cocaina, mentre l'eroina è quella meno diffusa.

Tra le possibili cause di intossicazione acuta anche l'abuso di *energy drink*. Ne sono principali consumatori gli studenti, soprattutto in situazioni di studio intenso, durante la preparazione di esami, o gli sportivi, che sperano di aumentare la performance atletica, recuperare le energie dopo una gara, resistere meglio alla fatica. I principali componenti degli energy drinks sono: zuccheri, caffeina, taurina, glucuronolattone, vitamine del gruppo B, carnitina, guaranà, ginkgo biloba. In particolare, l'assunzione di dosi elevate di caffeina, sopra i 500 mg al giorno (una tazzina di caffè espresso, 35ml, può contenere tra i 50 e gli 80 mg di caffeina), può indurre reazioni fisiche e neuropsichiche. Per poter approfondire le problematiche psichiche degli adolescenti è importante per i sanitari disporre di strumenti validati che rendano più agevole e sicura l'acquisizione delle informazioni. Il modello di approccio consigliato è quello delle "cinque A": *Ask* (chiedere), *Advise* (consigliare/informare), *Assess* (valutare), *Assist* (assistere), *Arrange follow-up* (programmare visite di controllo).

Scale validate sono HEADS-ED (valutazione psico-socio-comportamentale), CABI (*Child & Adolescent Behavior Inventory*). Quest'ultimo è un questionario per genitori, compilabile in pochi minuti, grazie al quale il Pediatra può valutare facilmente il tipo

e l'entità dei problemi segnalati, sulla base di 75 domande e una varietà di sintomi raggruppati in 21 aree omogenee (non è uno strumento diagnostico, ma permette di orientarsi).

Bibliografia

1. McCaskill ME, Durheim E. *Managing adolescent behavioural and mental health problems in the Emergency Department. J Paediatr Child Health.* 2016; 52(2):241-5. doi: 10.1111/jpc.13104.
2. J Devoe D, Han A, Anderson A, et al. *The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. Int J Eat Disord.* 2023; 56(1):5-25. doi: 10.1002/eat.23704.
3. Lentz S, Collier KC, Willis G, Long B. *Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency and Adrenal Crisis in the Emergency Department. J Emerg Med.* 2022; 63(2):212-220. doi: 10.1016/j.jemermed.2022.06.005.
4. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. *Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. J Endocr Soc.* 2022; 6:6(2):bvab194. doi: 10.1210/endo/bvab194.
5. Fahimi J, Aurrecoechea A, Anderson E, et al. *Substance abuse and mental health visits among adolescents presenting to US emergency departments. Pediatr Emerg Care.* 2015; 31(5):331-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000421.

Adolescente con eccesso di peso (Andrea Vanía)

Per affrontare la problematica del sovrappeso/obesità in età adolescenziale vanno considerati due aspetti: quelli cognitivi/emotivi e quelli biologici.

Per i primi, un punto di forza è che "nessun adolescente si piace" ed è facile che intenda cambiare l'aspetto del proprio corpo, mentre tre punti di debolezza sono: la necessità espressa dall'adolescente di avere risultati completi e immediati; la difficoltà di cambiare stili di vita e di alimentazione ormai piuttosto stabili; l'impossibilità "cognitiva" di "vedere" il tempo necessario per ottenere risultati apprezzabili. Per gli aspetti biologici, vanno considerati: le interazioni leptina- recettore, il sistema dopamina-serotonina, la risposta all'insulina, che possono spiegare basi fisiologiche (e conseguenze fisiologiche) degli effetti positivi del cambiamento di stili di vita e di alimentazione. Anche l'esercizio fisico modula favorevolmente la sensibilità alla leptina e all'insulina. La "duttilità" dei sistemi recettoriali/neuronali, e la loro sensibilità alla leptina, sembrano esaurirsi progressivamente col crescere dell'età: è probabilmente la ragione per cui i cambiamenti di stili di vita hanno effetti sempre meno duraturi col crescere dell'età. Ma possono intervenire anche gli effetti cumulativi con l'età degli interferenti endocrini.

La classificazione dell'obesità nell'adulto (OMS) prevede tre gradi: Obesità di grado 1 (comunemente: sovrappeso): BMI 25,0-29,9 kg/m²; Obesità di grado 2 (comunemente: obesità):

BMI 30,0-39,9 kg/m²; Obesità di grado 3 (comunemente: obesità grave): BMI \geq 40,0 kg/m².

Nell'età pediatrica, gli standard SIO-ADI per la cura dell'obesità, nelle due Edizioni (2012-13 e 2016-17), non differenziano tra grado 2 e grado 3 OMS. In adolescenza, può valere l'assunto dell'ESPGHAN: adolescenti maschi (tutti) e femmine (la maggior parte) <18 anni, se hanno BMI \geq 35 kg/m² sono anche sopra il 99° percentile; ma il contrario non è vero.

Il criterio di selezione per soglia di BMI usato per gli adulti appare appropriato per gli adolescenti, ma non per i preadolescenti e per i bambini. Esistono diverse modalità di definizione, per cui le percentuali di popolazione di adolescenti con obesità grave variano tra Paese e Paese e all'interno dello stesso Paese.

Gli USA hanno il maggior numero di studi: qui le percentuali, riportate da studi precedenti il 2013, mostravano in età 5-17 anni, prevalenze abbastanza stabili di obesità grave (4 e 4,6%), anche usando definizioni diverse; nei soli adolescenti, col metodo degli adulti (\geq 40 kg/m²), la stima è dell'1,3%. Per Europa e Italia non ci sono dati definitivi sul sottogruppo di obesi gravi. Le stime deducibili confrontando gli studi disponibili si avvicinano a quelle USA: verosimilmente tra l'1 e il 2% dei ragazzi hanno BMI \geq 35 kg/m².

In tutti i bambini o adolescenti senza complicanze è indicata una riduzione del sovrappeso che, grazie alla crescita staturale, non implica necessariamente un calo ponderale, possibilmente fino ad ottenere il rientro del BMI nell'intervallo di normalità.

In tutti i bambini o adolescenti con complicanze, è necessario promuovere la loro risoluzione o quantomeno il miglioramento principalmente attraverso il calo ponderale, e possibilmente fino a ottenere il rientro del BMI nell'intervallo di normalità. In ogni caso, bisogna puntare su azioni volte al miglioramento del rapporto staturato-ponderale.

La velocità con cui è opportuno intervenire dipende dall'età, per evitare il consolidamento del danno metabolico. In adolescenza anche quando non vi siano complicanze, l'intervento deve essere più incisivo, e deve essere sufficientemente modulato, per aumentare le probabilità che le nuove regole diventino parte integrante del comportamento del ragazzo (e della sua famiglia) e vengano dunque mantenute stabilmente nel tempo. Le modifiche dello stile di vita sono sempre il primo step, anche nell'obesità grave, nell'adulto e ancor di più nell'adolescente.

Devono obbligatoriamente coinvolgere l'intera famiglia. Tener presente che la spinta al cambiamento funziona solo se coinvolge la famiglia intera: un solo componente che "rema contro" basta ad annullare gli sforzi fatti.

Vari sono gli approcci di tipo psicologico, soprattutto cognitivo-comportamentale e/o sistemico.

Gli interventi comportano tecniche di condizionamento, di *social learning*, di rinforzo positivo, di *problem solving*, di prevenzione delle ricadute. L'impiego di diete in generale, soprattutto se sbilanciate (iperproteiche o ipoglicidiche o fortemente ipocaloriche) è assolutamente sconsigliato. Così come è sconsigliato

l'uso stesso della parola "dieta", che nell'immaginario comune, e tanto più di un adolescente, si accompagna all'idea di una "terapia" temporanea, al termine della quale si può tornare ai comportamenti abituali: esattamente l'opposto dello scopo e del significato del percorso di educazione nutrizionale. Vari gli interventi proponibili, possibilmente in combinazione tra loro, ma da introdurre gradualmente (più facile cambiare un comportamento alla volta che cambiarne dieci tutti insieme).

Sono indicazioni importanti: 1. Implementare l'abitudine alla prima colazione: promuovere colazioni sane e condivise, secondo gli "stili" di colazione preferiti dal giovane, suggerendo strategie utili e perseguibili per introdurla. 2. Ridurre il consumo di *snack* e spuntini continui, anche facendo riflettere il ragazzo sulle "motivazioni" della ricerca di *snack* e suggerendo le strategie di evitamento più utili (proporre *snack* meno dannosi e alternative salutari come il recupero delle merende tradizionali). 3. Aumentare il consumo di frutta, vegetali e legumi. 4. Per ridurre l'apporto calorico, una delle strategie consigliate è limitare o sostituire specifici alimenti ipercalorici con altri meno ricchi in calorie. 5. Scegliere alimenti a basso indice glicemico. 6. Rispettare, per la quota proteica totale, le raccomandazioni LARN per sesso, età e peso ideale per la statura.

Negli adulti, il secondo *step* dopo le modifiche degli stili di vita sarebbe l'uso di farmaci, mentre negli adolescenti anche i farmaci disponibili sono da maneggiare quanto meno con cautela. La metformina è autorizzata nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti; *Liraglutide* è indicata, in aggiunta a una sana alimentazione e all'aumento dell'attività fisica, per gestire il peso in adolescenti > 12 anni con obesità ($BMI \approx \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e peso > 60 kg; *Orlistat* e *Naltrexone/Bupropione* non sono indicati sotto i 18 anni. Qualche promessa viene dalla *Fluoxetina*, per ora indicata solo in bambini ed adolescenti di età pari o superiore a 8 anni affetti da depressione da moderata a grave solo in associazione con una psicoterapia concomitante.

La chirurgia bariatrica infine è il trattamento più efficace per l'obesità grave, anche se non va sottovalutato il rischio di *weight regain*, cioè recupero del peso a distanza di tempo. Il suo utilizzo in età adolescenziale è consentito dall'ESPGHAN con forte indicazione in caso di NASH e *pseudotumor cerebri*, NIDDM, *sleep apnea* grave; fattori di rischio cardiovascolari rappresentano una indicazione meno forte e meno importante; il DCA non è un criterio di esclusione. Per procedere alla chirurgia bariatrica sono richiesti: BMI > 40 con gravi comorbidità / > 50 con comorbidità di grado medio; maturità fisica (almeno 95% della statura definitiva prevista) e psicologica; trattamento e stabilità delle comorbidità psicologiche; desiderio espresso del paziente di sottoporsi alla chirurgia; adeguatezza dei trattamenti precedenti; piena evidenza della capacità di essere complianti col *follow-up*; nelle ragazze, impegno ad evitare gravidanze nell'anno successivo all'intervento; capacità decisionale e capacità di dare consenso informato.

Se c'è un ritardo mentale, la decisione spetta al Comitato Etico (es. Prader-Willi). Le principali procedure sono restrittive: 1. Bendaggio gastrico laparoscopico aggiustabile, procedura piuttosto sicura e soprattutto reversibile, con tassi sia di complicanze che di reintervento < 10%. Non ci sono però studi a lungo termine sull'impatto su stato nutrizionale, crescita, sviluppo, né sull'*outcome* "perdita di peso". 2. Pallone intragastrico: trattamento temporaneo, non-farmacologico e non-chirurgico. È ripetibile e totalmente reversibile. Per queste ragioni, l'uso viene proposto anche per gradi minori di obesità, con miglioramento dei parametri metabolici. Controverso però il mantenimento a lungo termine della perdita di peso; utile come trattamento pre-operatorio. 3. Sleeve *gastrectomy* laparoscopica: comporta riduzione dello stomaco a $\approx 20\%$ del volume originale. Oltre ad essere restrittiva, la procedura elimina la porzione di stomaco che produce grelina, ormone della fame. Si associa a meno rischi nutrizionali di altre procedure. L'irreversibilità e la mancanza di studi a lungo termine sull'*outcome* trattengono tuttavia molti dall'utilizzarla. I pochi studi pediatrici mostrano in realtà assenza di complicanze e di deficit nutrizionali.

Esistono altre procedure che sono (prevalentemente) malassorbitive, quali la diversione biliopancreatica: pochissimo utilizzata soprattutto in adolescenza (< 5% degli interventi), anche perché gravata da molti problemi sia chirurgici post-operatori che nutrizionali (malnutrizione proteica a lungo termine, deficit di vitamine liposolubili, vit. B12, calcio).

Una procedura mista è il *bypass* gastrico *Roux-en-Y*: molto utilizzata nonostante le complicanze peri-operatorie importanti e frequenti. Elevati rischi di malnutrizione proteica. Certamente molto efficace sia nel calo di peso – mantenuto anche a medio termine – sia nella risoluzione delle complicanze. In ogni caso, tutti gli adolescenti sottoposti a chirurgia di qualsiasi tipo devono seguire un *follow-up* multidisciplinare a lungo termine post-intervento.

Problemi aperti della gestione dell'obesità in età adolescenziale restano innanzitutto: chi se ne occupa? Da quando e fino a quando? È il problema della transizione delle cure in adolescenza.

Ulteriore problematica: la ripresa del peso. Infine, i pazienti con grave obesità hanno spesso, di partenza, una serie di carenze nutrizionali: vitamine liposolubili, acido folico, zinco. A queste può aggiungersi carenza di ferro, comune nelle ragazze mestruate. La carenza di vitamine idrosolubili può presentarsi soprattutto in caso di assunzione di quantità insufficienti di verdura e frutta.

La prognosi a lungo termine resta negativa per la maggioranza degli obesi adolescenti: circa il 90% dei giovani con grave obesità saranno adulti con "almeno" un'obesità di classe 2 ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$). Tuttavia, i cambiamenti nello stile di vita, se messi in atto durante l'infanzia o (al massimo) l'adolescenza, sono più efficaci nel ridurre l'adiposità, rispetto a quanto succede nell'età adulta.

La prevenzione resta l'approccio ideale. Sfortunatamente, l'identificazione dell'obesità da parte dei Pediatri di Famiglia e dei Medici di Medicina Generale è meno che ottimale: certo, non sfugge la condizione di obesità grave, ma le tappe antecedenti

non di rado sono sottovalutate. Fondamentale è invece che appropriati interventi basati sui corretti stili di vita si facciano durante la finestra di opportunità – relativamente stretta – in cui possono essere realmente efficaci: è necessario avere la consapevolezza che, purtroppo, una volta arrivati all'adolescenza, probabilmente è già tardi. In adolescenza, i trattamenti non-chirurgici sono poco efficaci, e la durata dell'effetto positivo tende a non persistere.

Bibliografia

1. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, et al. Indications and Limitations of Bariatric Intervention in Severely Obese Children and Adolescents With and Without Nonalcoholic Steatohepatitis. ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 60(4):550-561, | doi: 10.1097/MPG.0000000000000715
2. Sommer A, Twig G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2018; 30;18(10):91. doi: 10.1007/s11892-018-1062-9.
3. Daniels SR, Kelly AS. Pediatric severe obesity: time to establish serious treatments for a serious disease. *Child Obes*. 2014; 10(4):283-4. doi: 10.1089/chi.2014.1041.
4. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts*. 2015; 8(3):166-74. doi: 10.1159/000430801.

Adolescente e Ipertensione e malattie cardiovascolari (Ugo Giordano)

La pressione arteriosa (PA) è un parametro vitale, il cui valore può variare da battito a battito. Deriva dalla spinta esercitata dal sangue (portata cardiaca) sulle pareti arteriose (resistenze vascolari periferiche).

È noto, grazie agli studi retrospettivi delle compagnie di assicurazione, che i soggetti con valori di pressione arteriosa più alti sono coloro che con maggior frequenza subiscono lesioni in vari territori vascolari.

Per questo motivo, la riduzione dei valori pressori rappresenta il mezzo più razionale e sicuro per arrestare il danno vascolare e/o prevenirne lo sviluppo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2012 ha identificato l'ipertensione come la principale causa di mortalità cardiovascolare. La *Worldwide Hypertension League* (WHL) ha stimato che oltre il 50% della popolazione mondiale ipertesa non è consapevole della sua condizione, mentre del restante 50% che è in terapia, solo la metà è al "target".

Per risolvere questo problema, la WHL ha avviato nel 2005 una campagna di consapevolezza globale dedicando il 17 maggio di ogni anno alla "Giornata Mondiale dell'Ipertensione" (*World Hypertension Day*, WHD).

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in UE risulta in media del 6,3%, ma nella popolazione dei soggetti sovrappeso/obesi arriva al 22 %.

Quando misurare la PA: bambini > 3 anni di età ad ogni controllo clinico; bambini < 3 anni di età se: prematurità <32 sett e/o SGA o complicanze neonatali (VLBW, ricoveri in TIN, insulti ombelicali); cardiopatie congenite (corrette e non); malattie nefro-urologiche (IVU ricorrenti, ematuria o proteinuria, malformazioni vie urinarie, patologie renali note, storia familiare di patologie renali congenite); trapianto di organi solidi; trattamento con farmaci che generano ipertensione (ciclosporina, farmaci corticosteroidi); malattie sistemiche associate a ipertensione (neurofibromatosi, sclerosi tuberosa); evidenza di ipertensione endocranica.

Raccomandazioni per la misurazione della PA al minore: dopo la visita, seduto da almeno 5', con bracciale di dimensioni adeguate (se ridotte, rischio sovrastima; se eccessive, sottostima), valutare una media di 2-3 misurazioni in 3-5 minuti, verificare se la PA differisce tra le due braccia, integrare con palpazione delle arterie femorali.

In età evolutiva la prevalenza dell'ipertensione essenziale si stima del 43%, quella della secondaria sul 57% (nefropatie, endocrinopatie, coartazione aortica, malattie neurologiche ed onco-ematologiche). Il trend dell'ipertensione pediatrica appare in aumento. Inoltre, chi ha valori di PA elevata da bambino tende a mantenerli nel tempo.

La sintomatologia è quanto mai varia: cefalea, epistassi, difficoltà di concentrazione, irritabilità, vomito, vertigini, sincopi, disturbi visivi. All'esame obiettivo, rilevare peso – altezza con relativo percentile per l'età, BMI, reperti obiettivi cardiaci (ROC), accurato E.O. polsi periferici, PA ai quattro arti.

L'iter diagnostico contempla innanzitutto la misurazione della PA, con la media di 3 misurazioni. Se valori elevati, necessarie ripetute misurazioni nel tempo; se sempre elevati, registrazione della PA delle 24 ore che è utile per: ottenere misurazioni pressorie ripetute nel corso della normale attività del soggetto; eliminare le interferenze sulla PA derivate dalla presenza di un operatore (*white-coat hypertension – masked hypertension*); evidenziare alterazioni del ritmo circadiano (alterazioni del fisiologico calo pressorio notturno).

Il calo fisiologico notturno permette di distinguere: *NON DIPPERS*: caduta notturna della PA inferiore al 10%; *DIPPERS*: caduta notturna della PA tra il 10 e il 20 %; *EXTREME DIPPERS*: caduta notturna della PA oltre il 20 %. In caso di accertata ipertensione, valutazione del danno d'organo: ecoc cuore; *fundus oculi*; microalbuminuria.

La gestione prevede una stratificazione in stadi. Nell'ipertensione allo Stadio 1 (ipertensione PAS e PAD tra 95° e 95° centile, + 12 mmHg): controllo del peso (se in eccesso), dieta (a ridotto contenuto sodico), attività aerobica sottomassimale, eventuale terapia medica.

Pochi sono i dati relativi a sicurezza ed efficacia per la maggior parte dei farmaci antiipertensivi quando utilizzati in età pediatrica (uso *off-label*).

Il rapporto rischio/beneficio in relazione a dosaggio e assunzione di detti farmaci è basato su studi derivati da adulti ipertesi. L'armamentario a disposizione compendia: diuretici (idroclorotiazide, furosemide...), ACE-inibitori (enalapril, ramipril...), bloccanti del recettore dell'angiotensina (losartan, candesartan...), calcio-antagonisti (nifedipina, amlodipina...), beta-bloccanti (atenololo, bisoprololo...), alfa-bloccanti (doxazosina, prazosina...), simpaticolitici centrali (clonidina...).

L'ipertensione arteriosa in età pediatrica può associarsi ad alterazioni del profilo lipidico, sia su base familiare che acquisita o farmaco-indotta. Pertanto, è sempre necessaria la valutazione dell'assetto lipidico. Le *National Heart, Lung, and Blood Institute Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* raccomandano di considerare la terapia con statine nei bambini sopra i 10 anni per: colesterolo LDL > 190 mg/dl senza fattori

di rischio; colesterolo LDL > 160 mg/dl se presenti fattori di rischio; colesterolo LDL > 130 mg/dl dopo sei mesi di modifiche dello stile di vita. Prima dei 10 anni la terapia con statine è necessaria solo nei casi familiari ad alto rischio CV.

Bibliografia

1. De Simone G, Mancusi C, Hanssen H, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022 Sep 14;43(35):3290-3301. doi: 10.1093/eurheartj/ehac328.
2. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control*. 2017; 20;10:33-39. doi: 10.2147/IBPC.S125094.
3. Lurbe E, Álvarez J, Redon J. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(6):480-6. doi: 10.1007/s11906-010-0155-x.

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Penisola sorrentina,
Vico Equense, Napoli.

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, organo ufficiale della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si propone di favorire la cultura e la conoscenza degli aspetti medici, etici, educativi e psicosociali della età adolescenziale con l'obiettivo di migliorare l'approccio all'assistenza e alle problematiche dell'età evolutiva. La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, quadrimestrale, pubblica articoli di aggiornamento, articoli originali, casi clinici, esperienze sul campo, rassegne specialistiche di Esperti di diverse discipline mediche (pediatria, medicina legale, dermatologia, ginecologia, andrologia, odontoiatria, diagnostica di laboratorio e per immagini, medicina dello sport).

Front line accetta contributi, esperienze di medici e non medici che si occupano di adolescenti.

Per questa rubrica non sono necessari l'abstract e la bibliografia.

Endothal è l'organo ufficiale dell'International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassaemia and Adolescent Medicine (ICET-A).

M.A.G.A.M. News pubblica i contributi scientifici del Mediterranean and Middle East Action Group for Adolescent Medicine.

Preparazione degli articoli

Il primo Autore deve dichiarare all'Editor in Chief che i contributi sono inediti ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente anche in materia di etica della ricerca (Vedi http://www.icmje.org/urm_main.html).

La redazione si riserva di modificare i testi nella forma per uniformarli alle caratteristiche della rivista.

Gli articoli devono essere dattiloscritti con doppio spazio su fogli A4 (210 x 297 mm), lasciando 20 mm per i margini superiore, inferiore e laterali.

La prima pagina deve contenere: titolo, nome e cognome (per esteso) degli Autori, istituzione di appartenenza e relativo indirizzo (telefono, fax, indirizzo di posta elettronica).

La seconda pagina deve contenere un **riassunto in italiano ed in inglese, il titolo in inglese e 2-5 parole chiave in italiano ed in inglese**.

Per la bibliografia, che deve essere essenziale (limitata ad un massimo di 25 voci), attenersi agli "Uniform Requirements for Manuscript submitted to Biomedical Journals" (New Eng J Med 1997; 336:309).

Le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi).

I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web:

<http://www.nlm.nih.gov>).

Per gli articoli con più Autori vanno riportati i primi tre seguiti da *et al.*

La lunghezza del testo deve essere compresa tra 1.500 e 2.500 parole.

1. I manoscritti devono essere preparati seguendo rigorosamente le norme per gli Autori.
2. Gli Autori, se necessario, devono indicare che lo studio è stato approvato dal Comitato Etico, che è stato ottenuto il consenso informato scritto per lo studio ed il permesso per la pubblicazione nel testo di eventuali fotografie del paziente.
3. L'Autore è tenuto a dichiarare l'eventuale presenza di conflitti di interesse, la quale sarà segnalata in caso di pubblicazione.

4. L'articolo verrà sottoposto al giudizio di due Referee ed eventualmente dell'Editor in Chief.

5. Gli Autori dovranno seguire le raccomandazioni riportate nel sito http://www.icmje.org/urm_main.html per la preparazione dei lavori scientifici e gli aspetti etici della ricerca.

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

Parkin MD, Clayton D, Black RJ et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996; 73:1006-1010.

Articoli con organizzazioni come autore

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-286.

Articoli in supplementi al fascicolo

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23 (Suppl 2):89-92.

Libri

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skill for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.

Capitolo di un libro

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-470.

Figure e Tabelle

Per le illustrazioni tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il **permesso scritto di riproduzione**.

Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo ed accompagnate da didascalie redatte su un foglio separato.

Le fotografie possono essere inviate come immagini elettroniche (formato JPEG o TIFF).

Ciascuna tabella deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

Come e dove inviare gli articoli

Il testo (salvato in file di Word) e le immagini (File JPG o TIFF) devono essere spediti al seguente indirizzo e-mail:

Dott Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA ed Editor in Chief

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

Una volta che il manoscritto ha ricevuto l'approvazione della sua versione definitiva, viene messo nel calendario delle pubblicazioni e pubblicato alla prima occasione possibile, tenendo in considerazione il piano Editoriale della testata.

Con la pubblicazione del manoscritto gli Autori trasferiscono la proprietà ed i diritti d'Autore all'Editore Scripta Manent s.n.c. Milano.



spazio nutrizione

NH Milano Congress Centre - Assago
13-14 Ottobre 2023

**DAL 2010 IL PIÙ IMPORTANTE EVENTO IN
ITALIA DI NUTRIZIONE E NUTRACEUTICA**

Provider e Segreteria Organizzativa



AKESIOS
FORMAZIONE & CONGRESSI GROUP

Sito web ufficiale: <https://www.spazionutrizione.it/>



spazio_nutrizione



Spazio Nutrizione



info@akesios.it



SPAZIO NUTRIZIONE

SALUTEPERTUTTI.IT

Salutepertutti.it è un progetto indipendente.
Abbonati per sostenerla e riceverla.
10,00€/anno per 3 numeri

Per info inquadra
il QR Code



SEGUICI
SUI NOSTRI CANALI SOCIAL



@salutepertutti.it

