

Simposio 12 con SIEDP.
Sviluppo puberale precoce: diagnosi e terapia



**PUBERTA' PRECOCE
CENTRALE
(VERA)**

A. Cassio

*Programma di Endocrinologia,
Unità Operativa di Pediatria,
Dip. Scienze Mediche Chirurgiche
Università di Bologna*

17° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

Roma, Ergife Palace Hotel
8-11 Novembre 2018

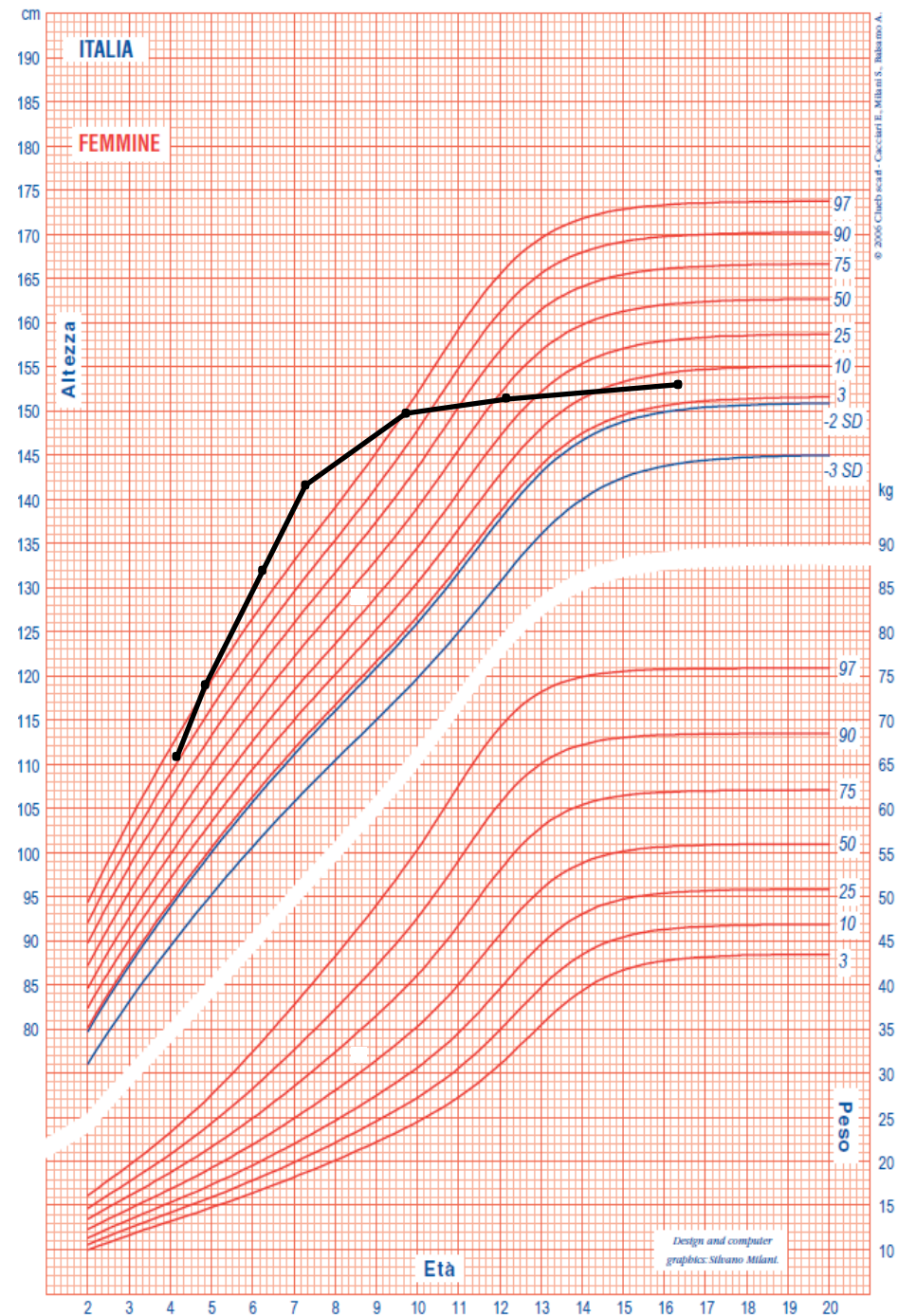


La clinica della Pubertà Precoce

“Comparsa dei CSS (bottono mammario nella femmina, aumento del volume testicolare nel maschio e/o pubarca in entrambi i sessi) prima degli **8 anni** nella femmina e prima dei **9 anni** nel maschio”

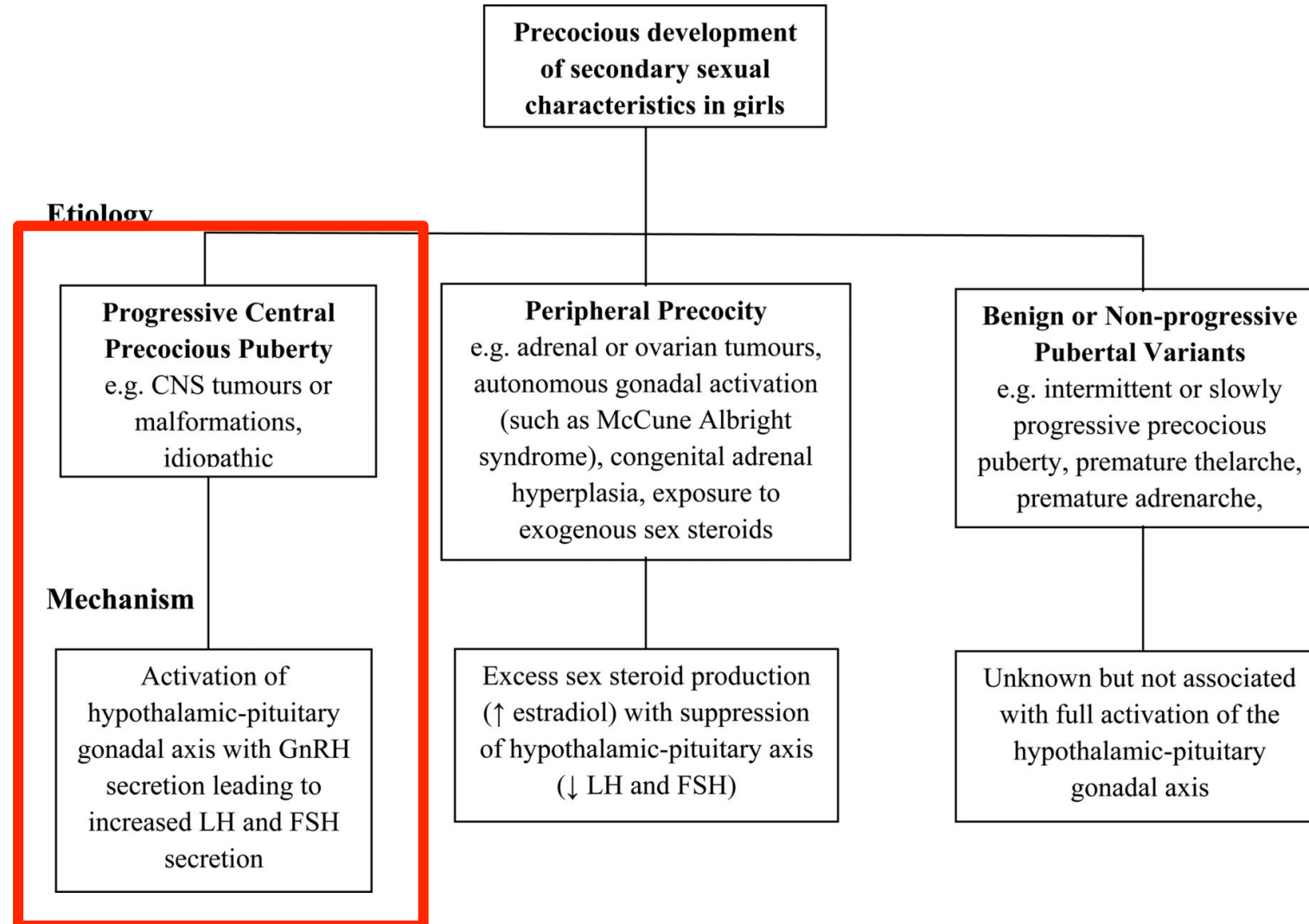
*Latronico AC,
Lancet DE 2016*

- Bassa statura
- Menarca precoce
- Problemi psicologici



Pubertà Precoce Centrale (PPC)

La PPC «mima» la pubertà fisiologica ad una età cronologica inappropriata



PPC: I punti dibattuti

**Selezione diagnostica
dei pazienti**

Variabilità etiologica e clinica

Il trattamento

Le formulazioni

Chi e come trattare

La reversibilità

**Outcome a
medio e
lungo termine**

Statura adulta

Fertilità

Problemi psico-comportamentali

Eziologia e diagnosi

Panel: Causes of progressive central precocious puberty

CNS lesions—congenital malformations

- Hypothalamic hamartoma
- Suprasellar arachnoid cysts
- Hydrocephalus
- Glioma or neurofibromatosis type 1
- Tuberous sclerosis
- Septo-optic dysplasia
- Chiari II malformations and myelomeningocele

CNS lesions—acquired insults

- Tumours: astrocytoma, ependymoma, pinealoma, hypothalamic or optic glioma, chraniofaryngioma, dysgerminoma (non-hCG secreting), meningioma
- Post-insults (perinatal, infection trauma, radiotherapy)
- Granulomatous disease
- Cerebral palsy

No CNS lesions

Idiopathic **80% casi**

- Endocrine disruptors
- No CNS lesions—congenital causes

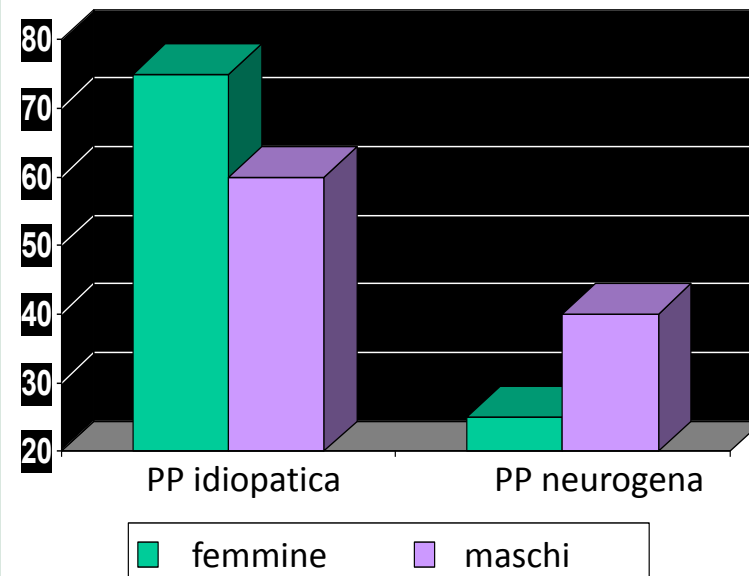
Genetic changes: gain-of-function mutations in the genes encoding kisspeptin (*KISS1*) and kisspeptin receptor (*KISS1R* [formerly called *GPR54*]), loss-of-function mutation in makorin ring finger 3 (*MKRN3*)

- Chromosomal abnormalities

No CNS lesions—acquired conditions

- International adoption
- Early exposure to sex steroids (secondary central precocious puberty)

CAUSE DI PPC



Approccio diagnostico

ANAMNESI

CLINICA

ANAMNESI

- Familiarità per PP
- Età di insorgenza e rapidità di progressione dei segni puberali
- Storia pregressa di radioterapia, meningo-encefalite o trauma cranico
- Cefalea e/o disturbi visivi

CLINICA

- Valutazione auxologica (peso, altezza e velocità di crescita)
- Valutazione puberale (stadio Tanner)
- Valutazione neurologica
- Rilievo di macchie cutanee e/o altri segni clinici (ritardo cognitivo, note sindromiche, ...)

Età d'insorgenza

Cassio A et al, JPEM 2000



Femmina,
età esordio 2 anni;
Ph 3 B3
età ossea 7 anni; picco
LH 43 U/L

**RMN :
amartoma
ipotalamico**

Silveira LG et al, JCEM 2010



Maschio, età esordio 12 mesi;
Stadio 3 Tanner
età ossea 3 anni; picco LH 47.2 U/L

RMN normale

*Mutazione KISS1 attivante
in eterozigosi p.P74S*

Familiarità

Grandone et al. *BMC Endocrine Disorders* (2015) 15:60
DOI 10.1186/s12902-015-0056-8



CASE REPORT

Open Access

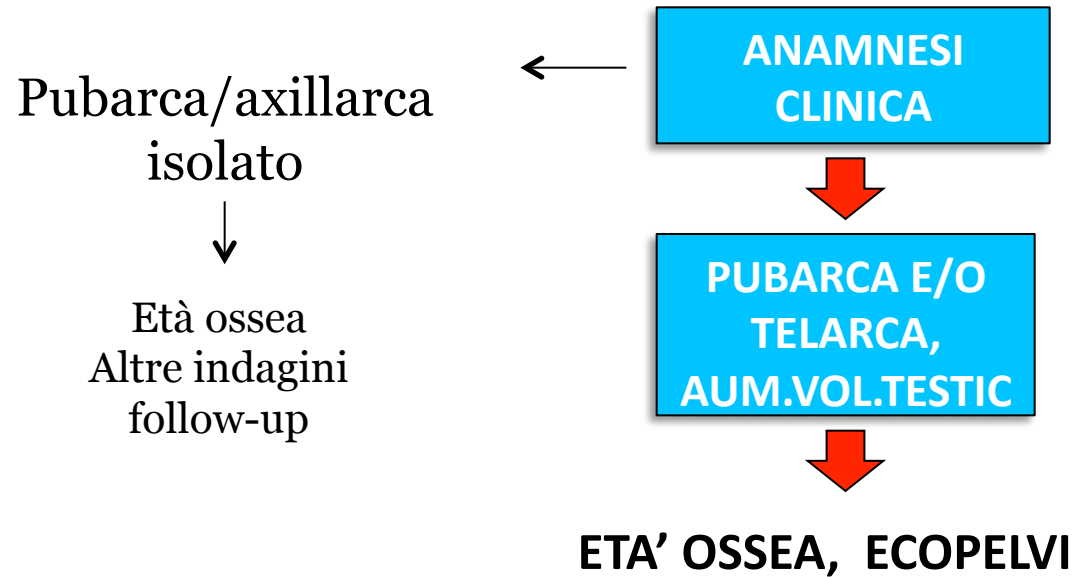


A case of familial central precocious puberty caused by a novel mutation in the *makorin RING finger protein 3* gene

Anna Grandone, Grazia Cantelmi, Grazia Cirillo, Pierluigi Marzuillo*, Caterina Luongo, Emanuele Miraglia del Giudice and Laura Perrone

Fino al 45 % dei casi nelle forme familiari di PPC

Approccio diagnostico



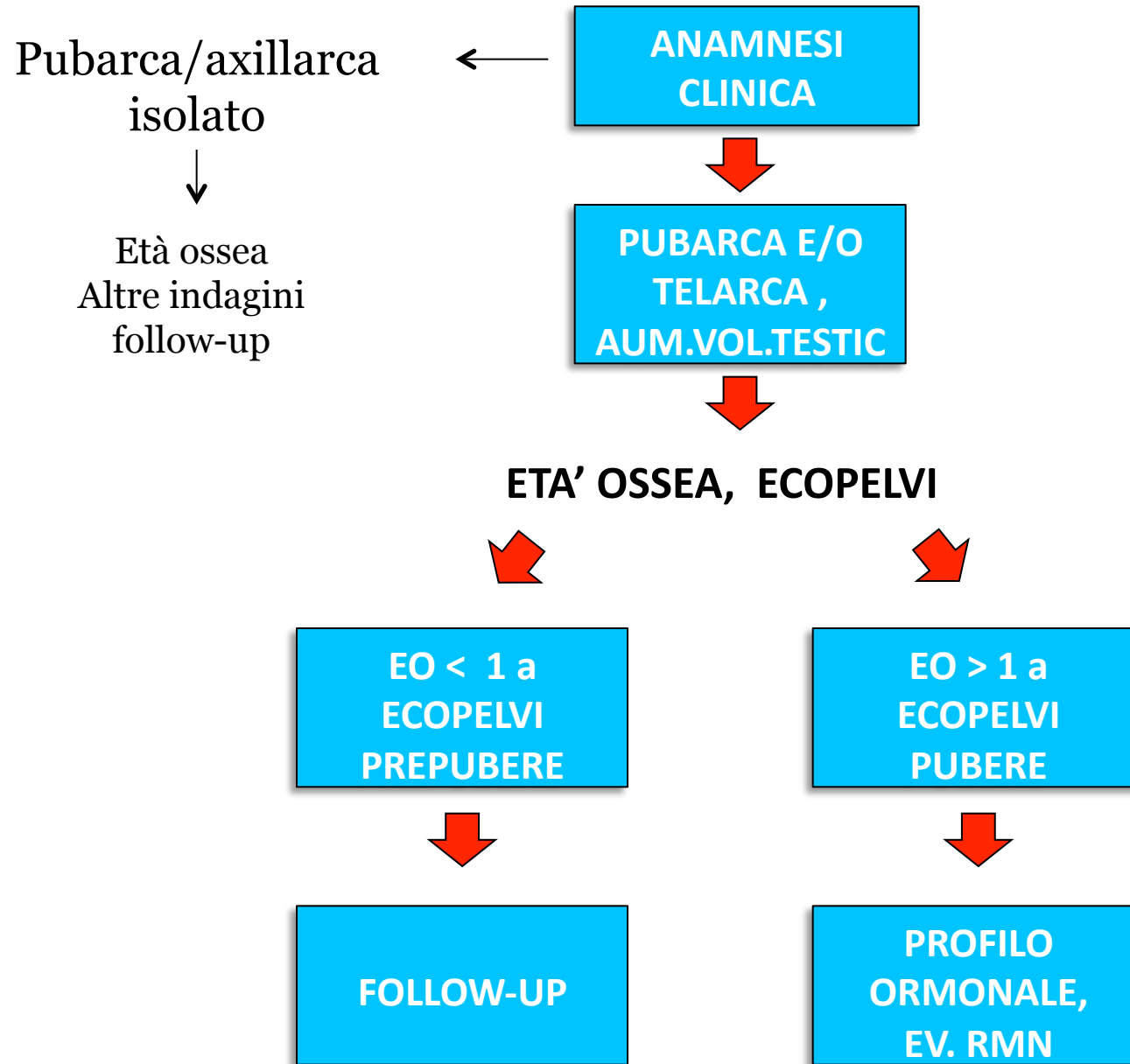
ETA' OSSEA

- Avanzata di almeno 1 anno rispetto all'EC
- Non totale affidabilità e necessità di follow-up nei casi «border-line»

ECOPELVI

- Indici uterini più affidabili degli indici ovarici (Ø longitudinale uterino > 34 mm, rima endometriale)
- Aspetti follicolari ovarici nel 40% delle bambine prepuberi

Approccio diagnostico



Il profilo ormonale

LIVELLI BASALI LH	LIVELLI BASALI E DOPO STIMOLO DI FSH	GnRH TEST	LIVELLI DEGLI STEROIDI SESSUALI
<p>La sensibilità varia dal 60% al 100% a seconda degli assays utilizzati</p> <p>LH > 0.3 mIU/L valore puberale con assay ultrasensibili (ICMA)</p> <p>Valori puberali in minipuberty e valori prepuberali in fase iniziale o lentamente progressiva di PPC</p>	<p>Limitata utilità diagnostica</p>	<p>Diagnostico nei casi equivoci</p> <p>Picco LH > 5 mIU/L con assay ultras.</p> <p>pLH/pFSH > 0.6-1</p> <p>Protocolli non standardizzati per dosi e tempi</p>	<p>Livelli puberali di testosterone utili per la diagnosi</p> <p>Livelli prepuberali di estradiolo nel 40% delle bambine con PPC</p> <p>Range di normalità non affidabili</p>


Il profilo ormonale: *Qualche idea per il futuro*

TANDEM MASS SPECTROMETRY PER GLI STEROIDI SESSUALI

Endocrine (2018) 59:203–208
DOI 10.1007/s12020-017-1281-x

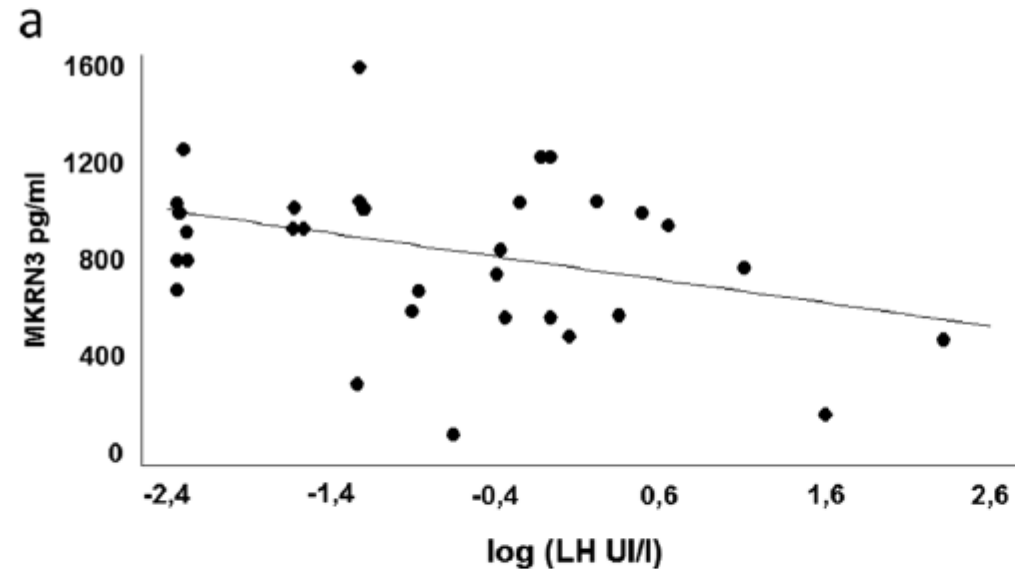
ORIGINAL ARTICLE

MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study

Anna Grandone¹ · Grazia Cirillo¹ · Marcella Sasso¹ · Carlo Capristo¹ ·
Gianluca Tornese² · Pierluigi Marzuillo ¹ · Caterina Luongo¹ ·
Giuseppina Rosaria Umamo¹ · Adalgisa Festa¹ · Ruggero Coppola¹ ·
Emanuele Miraglia del Giudice¹ · Laura Perrone¹

	CPP patients	Control prepubertal girls	Control pubertal girls	<i>P</i>
<i>n</i>	17	17	10	
Age years mean \pm SD (range)	7 \pm 1.5 (2–8)	6.3 \pm 2.1 (2–8.2)	11.7 \pm 1.2 (9.6–14)	<0.0001*
BMI SD mean \pm SD	0.2 \pm 0.8	-0.02 \pm 1.3	0.5 \pm 1.2	0.5
Basal LH UI/l	0.7 (0.4–1.6)	0.2 (0.1–0.3)	0.8 (0.7–1)	0.0004**
Basal FSH UI/l	4.9 (4.0–5.2)	1.9 (1.5–2.4)	4.9 (3–5.7)	0.001**
(17)estradiol pg/ml	17.4 (11.7–31.4)	5 (5.0–9.3)	14.2 (12.6–19.9)	0.002**
AMH pmol/L	12.5 (5.3–39.3)	23.6 (2.0–31.8)	20.4 (17.0–31.5)	0.7
MKRN3 pg/ml	673.5(561.5–996.7)	1012.6(932.0–1230.9)	782.6(677.7–1032.8)	0.005**

LIVELLI DI
MKRN₃



La DD nelle bambine con inizio di telarca prematuro nei primi 3 anni di vita

Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, Cianfarani S, JCEM 2014

Table 2. Statistical Validity of the Different Parameters Considered for CPP Diagnosis

	CPP (%)	IPT (%)	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive Predictive Value, %	Negative Predictive Value, %
Longitudinal uterine diameter >34 mm	6/9 (66.6)	6/85 (7)	67	93	50	96
Basal LH >0.2 mU/mL	8/9 (88.8)	1/85 (1.17)	89	99	89	99
Estradiol >20 pg/mL (>73.4 pmol/L)	6/9 (66.6)	26/85 (30.5)	67	69	19	95
LH peak >5 mU/mL	9/9 (100)	31/85 (36.4)	100	64	23	100
LH peak/FSH peak >1	6/9 (66.6)	0/85 (0)	67	100	100	97

97 bambine con esordio dei segni di PP prima dei 3 anni di vita seguite presso un unico centro di Endocrinologia Ped.

“None of the available tests alone allows identification of girls who will progress to PP”

CLINICAL MONITORING IS, IN ANY CASE, MANDATORY

RMN: quando e perché?

Maschi (in quanto la PPC è più frequentemente conseguente a una lesione organica)

Femmine con forme ad esordio precoce (< 6 anni)

Pazienti con forme rapidamente progressive

Pazienti con sintomi neurologici e/o oculari sospetti

RMN “routinaria” nelle PPC?

Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S, JCEM 2014

Table 1. Distribution of MRI findings at diagnosis in the study population

182 consecutive CPP girls No history of neurological diseases, neurofibromatosis or genetic syndromes <i>Normal</i> (n = 157)	No relevant findings	119
	Increase in pituitary volume	21
	Pituitary stalk deviation	5
	Gliosis	2
	Cyst of choroid plexus	2
	Pineal gland cyst	1
	Arnold Chiari 1	1
	Arachnoid cyst in pericerebellar region	1
	Spinal fluid-like area in the posterior wall	1
	Pseudocyst of the sphenoid bone	1

	Normali	Incidentalomi	Microadenomi	Amartomi
0-2 aa (n° 11)	6	0	0	5 (45%)
2-6 aa (n° 24)	23	0	0	1 (4%)
6-8 aa (n° 132)	114	13	5 (3.8%)	0

E. C.; 6 anni e 10 mesi

Anamnesi Patologica Remota: ndr

*Anamnesi Familiare: menarca
materno 9 anni*

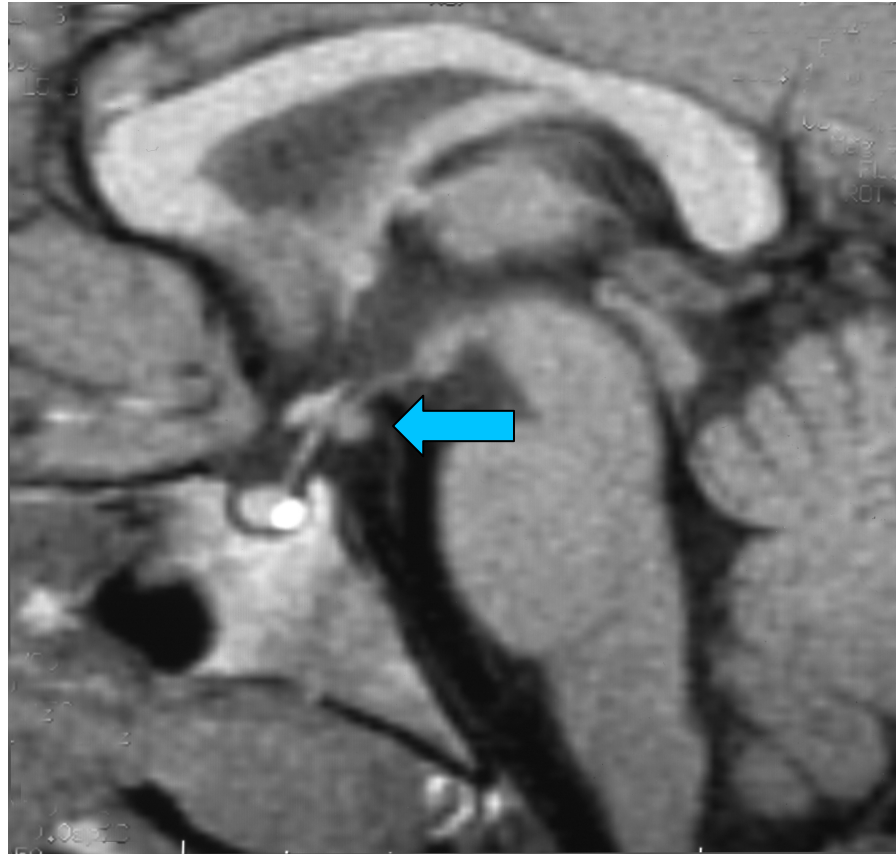
Incremento della velocità di crescita
(8 cm/anno) nell'anno precedente e
comparsa di telarca

Età ossea 8 anni e 6 mesi

Ø long.uterino 42 mm

Picco LH al GnRH test 17.2 mIU/L

**RMN: amartoma
ipotalamico**



Il trattamento

Farmaci di scelta nella PPC: le formulazioni “depot” dei GnRH analoghi

Farmaco	Preparazione	Dose
Triptorelina	mensile	3.75 mg/28 gg
	trimestrale	11.25 mg/90 gg
Leuprolide	mensile	3.75 mg/28 gg (7.5 – 15 mg)
	trimestrale	11.25 mg/90 gg (22.5 – 30 mg)
Istrelina *	Impianto sc	50 mg/ anno

Triptorelina: Decapeptyl, Gonapeptyl

Leuprolide: Enantone (Lupron Depot)

*** Non registrata in Italia**

Analoghi sintetici del GnRH, caratterizzati da elevata affinità di legame al recettore e resistenza alla degradazione

Il legame selettivo altamente specifico, dopo una breve fase iniziale di stimolazione, sopprime la secrezione pulsatile di gonadotropine

Certificazione e piano terapeutico

GnRH-ANALOGO TRIMESTRALE

Clinical Study

Central Precocious Puberty: Treatment with Triptorelin 11.25 mg

Elena Chiocca,¹ Eleonora Dati,¹ Giampiero I. Baroncelli,¹ Alessandra Cassio,²
Malgorzata Wasniewska,³ Fiorella Galluzzi,⁴ Silvia Einaudi,⁵ Marco Cappa,⁶ Gianni Russo,⁷
and Silvano Bertelloni¹

TABLE 2: Biochemical data at baseline and 3, 6, and 12 months of quarterly triptorelin 11.25 mg.

	baseline	3 months	6 months	12 months
Basal LH, IU/L	1.9 ± 1.6	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.2
Peak LH, IU/L	25.7 ± 16.5	0.9 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5
Peak LH < 3 IU/L	—	17/17	17/17	17/17
Basal FSH, IU/L	4.1 ± 2.2	0.9 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.5 ± 0.8
Peak FSH, IU/L	11.7 ± 4.7	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.9 ± 0.9
17β estradiol, pmol/L ^a	58.0 ± 45.5	30.8 ± 7.7	27.8 ± 12.1	34.1 ± 12.1
17β estradiol < 70 pmol/L ^a	11/16	16/16	16/16	16/16

^a data related to the 16 girls enrolled in the study. [°] Peak < 2 IU/L 17/47 a M3, M6, M12.

Table 2. Data in girls with CPP at final height

Parameter	Group 1 (triptorelin 11.25 mg; n = 13)	Group 2 (triptorelin 3.75 mg; n = 12)	P
Age, years	13.7±0.8	14.4±1.3	NS
Height, cm	157.1±4.9 [‡]	158.1±6.6 [‡]	NS
BMI	21.2±2.6	22.5±1.8	NS
BMI SDS	0.6±0.8 [†]	0.9±0.6 [*]	NS
MPH, cm	159.7±3.8	158.4±5.0	NS

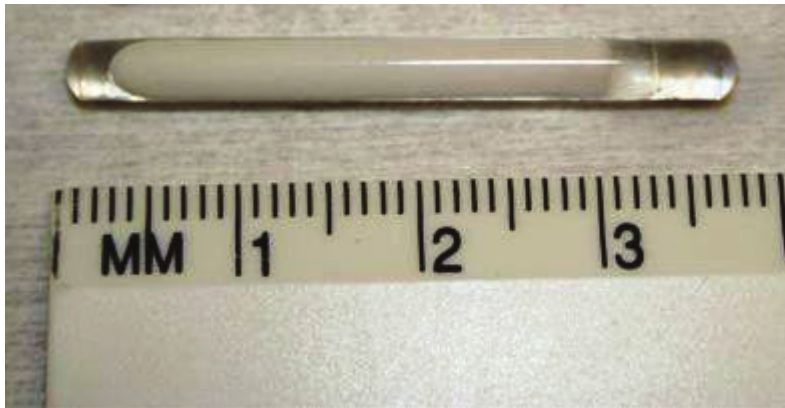
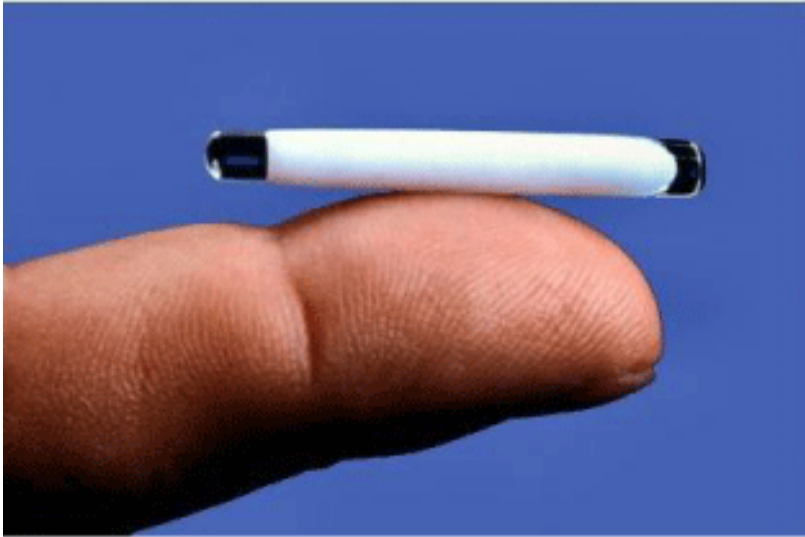
NS = Not significant. [‡] NS versus MPH; [†] p < 0.02 versus 0 SDS.
^{*} p < 0.01 versus 0 SDS.

*Bertelloni S et al,
Horm Res Paediatr 2015*

GnRH analogo trimestrale: i confronti della letteratura

Author	GnRH-a	n° pts	Cut-off LH peak IU/L	Inadequate LH suppression	
				3 months	12 months
Carel, 2006	Tr 11.25 mg	64	3.0	3%	3%
Chiocca, 2012	Tr 11.25 mg	17	3.0	0	0
Martinez Aguayo, 2006	Tr 11.25 mg	20	3.0	10%	0
Carel, 2002	Le 11.25 mg	44	3.0	7%	-
Fuld, 2011	Le 11.25 mg	22	4.0	33%	-
Lee, 2012	Le 11.25 mg	42	4.0	22%	-
Fuld, 2011	Le 22.5 mg	16	4.0	7%	-
Lee, 2012	Le 30 mg	42	4.0	5%	-

Gli impianti sottocutanei di istrelina



Piccoli, flessibili, impiantabili
con anestesia locale (?!)
Registrati in USA e Israele

Agonisti o antagonisti del GnRH ?

Special Article



Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children

Jean-Claude Carel, MD, PhD^a, Erica A. Eugster, MD^b, Alan Rogol, MD, PhD^{b,c}, Lucia Ghizzoni, MD^d, Mark R. Palmert, MD, PhD^{e,f}, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group

**Immediata e diretta inibizione dei recettori GnRH.
Eliminazione dell'iniziale fase di attivazione dell'asse.
Farmaci che possono essere valutati anche per bambini con PPC.**

I dati recenti della letteratura riguardano l'uso di tali prodotti soprattutto nelle tecniche di riproduzione assistita.

Per la PPC non vi sono ancora trial clinici, soprattutto per la difficoltà di creare forme «depot».

Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology
Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 784, 2013, pp 159-186

Date: 16 Feb 2013

Kisspeptin Antagonists

Antonia Kathryn Roseweir, Robert P. Millar M.Sc., Ph.D., M.R.C.Path., F.R.C.P.Path.

**Follow-up a
medio e lungo
termine**

STATURA FINALE

Chi beneficia del trattamento ?

PROBLEMI sul TAPPETO

**Casistiche eterogenee come
pazienti, tipo di PPC e tipo
di terapia**

**Pochi studi randomizzati
controllati (controlli storici)**

**Scarsa affidabilità delle
previsioni staturali su cui si
valuta il guadagno staturale**

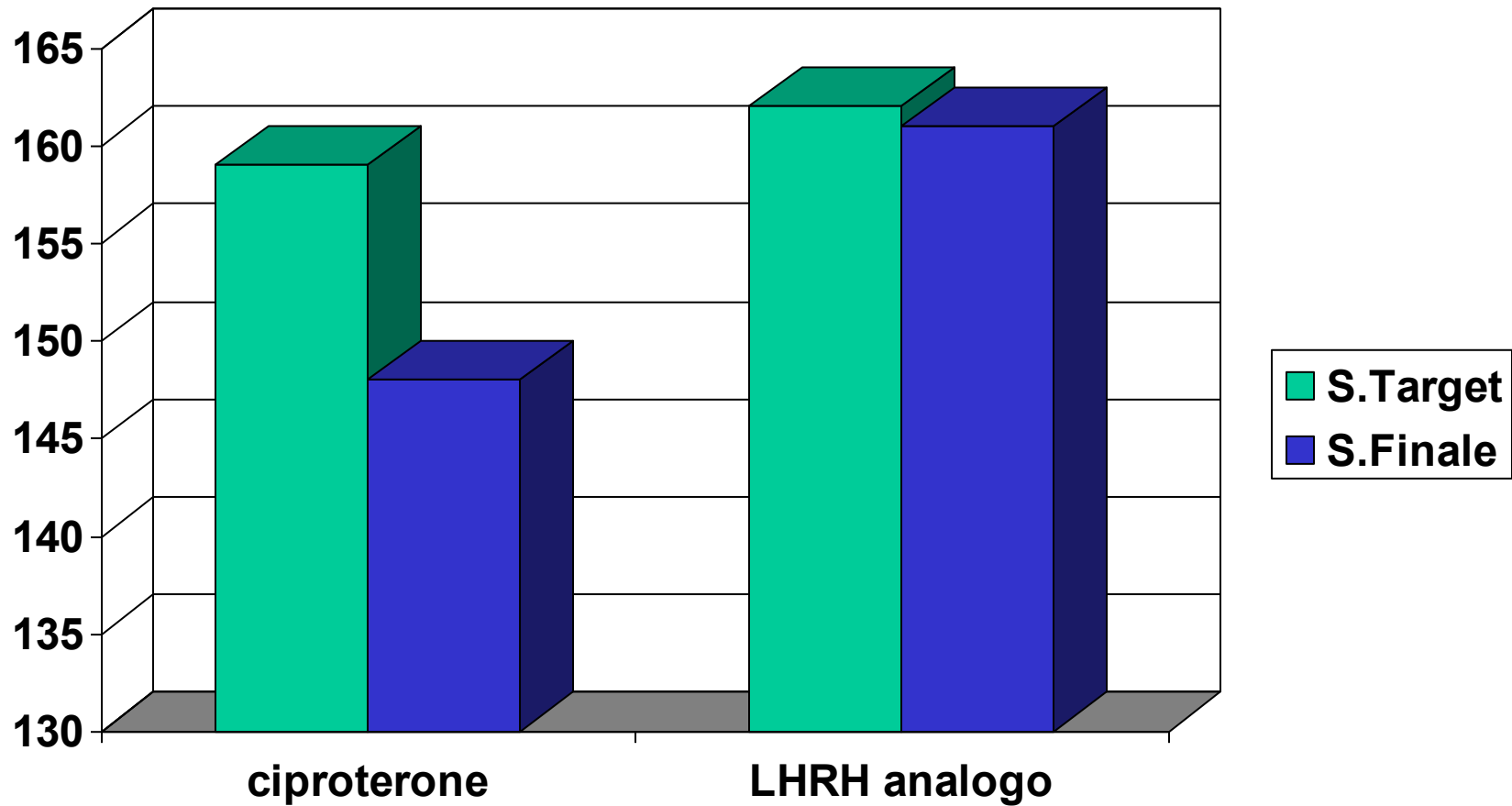
Statura adulta: outcome

età d'esordio e guadagno staturale

	Mul et al, 2000 68 girls	Klein et al, 2001 80 girls	Lazar et al, 2007 60 girls
Pub. onset < 6 yrs	11.7 ± 8.3*	14.7 ± 9.9*	11.0 ± 2.5*
Pub. onset 6-8 yrs	7.9 ± 5.5*	6.8 ± 6.9*	7.2 ± 4.3*

P < 0.001

Stature finali nelle nostre pazienti con PPC da amartoma ipotalamico



Early puberty

Ref.	n,sex	Agent	Age at first exam.	Age at menarche	Final height	Target height
Cassio et al. <i>Arch Dis Child, 1999 RC</i>	20,F	Triptorelin	8.5 ± 0.6	12.0 ± 1.0	158.1 ± 6.2	157.0 ± 5.2
	18,F	No treat.	8.4 ± 0.5	10.8 ±* 0.7	158.6 ± 6.0	158.5 ± 4.2
Bouvattier et al <i>JCEM, 1999 RC</i>	20,F	Triptorelin	9.3 ± 0.5	12.8 ± 0.6	157.6 ± 3.9	157.6 ± 4.2
	10,F	No treat.	9.4 ± 0.3	11.2 ±* 0.5	156.1 ± 5.3	157.8 ± 4.7
Lazar et al <i>JCEM, 2002</i>	63,F	Triptorelin	9.1 ± 0.5	12.8 ± 0.6	157.3 ± 6.2	157.7 ± 4.8
	63,F	No treat.	9.2 ± 0.5	10.8 ±** 0.5	156.7 ± 5.7	157.9 ± 5.3

*P< 0.05 ; **P<0.001

PPC ad esordio fra 6 e 8 anni

La progressione puberale

Table 4. Final height of girls with untreated central precocious puberty (slowly progressive, milder, or older onset) patients in different series

	n	CA	BA	Age of menarche	TH	FH	Difference (FH-TH) cm
Kauli et al (20)	14 [^]	-	-	-	159.5 ± 6.6	160.2 ± 7.1	0.7
	14				159.2 ± 5.9	150.8 ± 4.3	-8.4
Antoniazzi et al (23)	10	7.2 ± 0.9	9.6 ± 2.2	-	156.4 ± 1.3	149.6 ± 6.3	-6.8
Cisternino et al (19)	10	6.1	-	-	156.4	152.4	-4.0
Palmert et al (21) [^]	16	5.5	7.9	11	164.0	165.5	1.5
Brauner et al (25) [^]	15	7.9	9.4	10.4	161.0	162.0	1.0
Bertelloni et al (26) [^]	9	6.5			161.0	161.8	0.8
Léger et al (22) [^]	17	7.4	9.2	11.9	161.3	160.7	0.7
Allali et al (27)	52	8.0	9.1	-	161.4	163	1.6
Kletter and Kelch (15)	66	7.6 ± 0.24	10.1 ± 0.29	-	159.3 ± 1.1	156.5 ± 0.9	-2.8
Magiakou et al (28)	14	7.9	10.75	-	161.2	161.5	0.3
Balanli et al (24)	16	7.5 ± 2.0 (9.0 ± 2.1) [#]	10.9 ± 2.8	10.0	156.5 ± 5.2	154.5 ± 7.2	-2.0

**Toward More Targeted and Cost-Effective
Gonadotropin-Releasing Hormone Analog
Treatment in Girls with Central Precocious
Puberty**

Paul B. Kaplowitz^a Philippe F. Backeljauw^b David B. Allen^c

STATURA FINALE

Chi beneficia del trattamento ?

Raccomandazioni per il trattamento

- Il guadagno staturale più significativo si osserva nelle bambine con esordio < 6 anni
- La prognosi staturale non si modifica nelle « early puberty»
- Le bambine con esordio tra 6 e 8 anni costituiscono un gruppo eterogeneo, in cui la decisione terapeutica deve essere guidata , insieme alla famiglia, in particolare dal tipo di progressione puberale

Negli USA tra il 2012 e il 2017 l'età media di inizio terapia nelle bambine è stata 9 anni (terapia iniziata prima degli 8 anni nel 14% dei casi)

STATURA FINALE

Chi beneficia del trattamento ?

Motivi psicologici oltre quelli auxologici?

- «Elevated sex steroid levels might contribute to increased aggressive and hyperactive behaviours»
SI *Sonis WA, J Pediatr 1985*
- Elevated scores of withdrawal , anxiety/depression and somatic complaints persisted»
SI *Xhronet-Heinrichs D,Acta Paediatr 1997*
- «Treated CPP girls did not differ in their cognitive or psychological functioning from control girls»
NO *Wojniusz S, Front Psychol 2016*
- «Baseline psychological assessments ... were normal in all groups»
NO *Schoelwer MJ, Horm Res Ped 2017*

Adattamento psicosociale:

cross-sectional study of an historical cohort

214 CPP women
aged 25-56 yrs
446 controls
matched for age

GnRH-a treated

Untreated

	CPP (n 135)	Control (n 270)	CPP (n 61)	Control (n 122)
Current age (yrs)	30.1 ± 3.2	30.2 ± 3.3	34.6 ± 5.8	34.7 ± 5.7
Education				
≤ 12	32 (24%)	74 (27%)	15 (25%)	28 (23%)
13-16	82 (61%)	146 (54%)	36 (59%)	62 (51%)
> 16	21 (16%)	50 (18%)	10 (16%)	32 (26%)
Marital status married/living together	92 (68%)	163 (68%)	46 (75%)	99 (81%)
Women with children	59 (44%)	133 (49%)	44 (72%)	84 (69%)

STATURA FINALE

Chi beneficia del trattamento ?

Motivi psicologici oltre quelli auxologici?

Endocrinology

Precocious puberty: a parent's
perspective

E O'Sullivan, M O'Sullivan

How bad can it get?

- Ascolto dei genitori da parte dei professionisti
- Risposta tempestiva e precisa sulla necessità o meno del trattamento
- Aiuto nelle situazioni difficili a scuola e nella società

Fertilità:

cross-sectional study of an historical cohort

214 CPP women
aged 25-56 yrs
446 controls
matched for age

GnRH-a treated

Untreated

	CPP (n 135)	Control (n 270)	CPP (n 61)	Control (n 122)
Current age (yrs)	30.1 ± 3.2	30.2 ± 3.3	34.6 ± 5.8	34.7 ± 5.7
Pregnancy	63 (47%)	122 (48%)	45 (74%)	87 (71%)
Spontaneous pregnancy	89%	89%	67%*	87%
Assisted fertilization	11%	11%	33%* <i>P</i> < 0.01	13%

Prevalenza di PCOS riportata in letteratura

Reference	PCOS %	Casi n°	Età aa	Età gin. aa	Criteri diagnosi	Tipo studio
Heger	6%	40 IPP 10 organic	12-23	-	NIH	multicentrico prospettico
Magiakou	17% tratt 31% non tratt	42 IPP	16 - 32	2 ->8	Rotterdam	rivalutazione
Franceschi	31%	46 IPP	15-21	3 - 9	Rotterdam AES	longitudinale retrospettivo

Segni clinici di iperandrogenismo: cross-sectional study of an historical cohort

214 CPP women
aged 25-56 yrs
446 controls
matched for age

GnRH-a treated

Untreated

	CPP (n 135)	Control (n 270)	CPP (n 61)	Control (n 122)
Current age (yrs)	30.1 ± 3.2	30.2 ± 3.3	34.6 ± 5.8	34.7 ± 5.7
Acne/hirsutism with oligomenorrhea	23 (17%)*§	20 (7.4%)	18 (29.5%)*	9 (7.4%)

* P < 0.006 vs controls

§ P < 0.003 vs untreated

TAKE HOME MESSAGES

- La PPC è più frequente nelle femmine, mentre nei maschi il rischio di forme organiche è maggiore
- L'identificazione di cause genetiche è in fase iniziale ma può spiegare una certa percentuale di casi
- L'impiego di assays ultrasensibili per l'LH migliora la sensibilità dei livelli basali, ma in molti casi il GnRH test resta risolutivo
- Il GnRHa è tuttora il farmaco di scelta
- I soggetti con esordio di PPC < 6 anni hanno i migliori benefici auxologici dal trattamento. Negli altri casi la decisione terapeutica resta più controversa
- Non sembrano esservi effetti negativi a lungo termine sulla capacità riproduttiva
- Il maggior rischio di PCOS deve ancora essere confermato in modo definitivo

Il PDTA sulla Pubertà Precoce sul
sito della SIEDP

[http://www.siedp.it/pagina/824/
pdta+-+percorsi+diagnostici-
terapeutici+assistenziali](http://www.siedp.it/pagina/824/pdta+-+percorsi+diagnostici-terapeutici+assistenziali)

**Grazie per
l'attenzione**