

RIVISTA ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF

Gabriella Pozzobon

SENIOR EDITOR IN CHIEF

Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal



Sarah Bocchini

Duran Canatan

Chiara Carducci

Marcello Chinali

Antonino Crinò

Vincenzo De Sanctis

Danilo Fintini

Armando Grossi

Graziano Grugni

Nicole Olivini

Cristina Partenope

Gabriella Pozzobon

AUTORI

Leopoldo Ruggiero

Aurelio Secinaro

Graziamaria Ubertini

Joan-Lluis Vives Corrons



20 Corso Residenziale di ADOLESCENTOLOGIA

Segrate (MI) | 15 Dicembre 2018 | Hotel NH Milano 2



Topics

Vaccini e vaccinazioni in adolescenza
Endocrinologia: deficit di GH/diabete
Allergologia: la difficile gestione dell'asma
Dolori addominali e celiachia
Disturbi della condotta alimentare
Dermatologia/chirurgia plastica in adolescenza
Disturbi psicologici/psichiatrici in adolescenza
Scheda della transizione nella pediatria di famiglia
Cosa farà da grande? L'insicurezza dell'adolescente
Oncologia e cancer survivor
Immunologia in adolescenza

Responsabile Scientifico

Dott.ssa Gabriella Pozzobon

U.O. di Pediatria e Neonatologia,
Ospedale San Raffaele, Milano
Presidente SIMA

Crediti formativi ECM

L'evento sarà accreditato per le discipline di:

- **Medico Chirurgo** con specializzazione in:
Endocrinologia, Malattie infettive, Neuropsichiatria infantile, Pediatria, Psichiatria, Chirurgia Pediatrica, Ginecologia e ostetricia, Urologia, Medicina generale (medici di famiglia), Pediatria (Pediatri di Libera scelta), Psicoterapia.
- **Psicologo** con specializzazione in:
Psicoterapia, Psicologia
- **Infermiere**
- **Infermiere Pediatrico**

Sede del Corso

Hotel NH Milano 2

Via Fratelli Cervi - 20090, Segrate (MI)

Segreteria Organizzativa e Provider ECM



DueCi Promotion Srl

Corso Sempione 77 - 20149 Milano

www.duecipromotion.com

mgaravini@duecipromotion.com



Questo numero della RIMA si presenta ancora una volta come uno strumento di formazione ed educazione alla salute dell'adolescente, fedele al proponimento di essere di taglio pratico benchè di elevato valore scientifico.

Ringrazio sentitamente gli Autori per la dedizione nella stesura dei testi, intesi in pieno nel senso della "mission" della nostra Società ovvero fornire ai nostri lettori un ausilio concreto per la loro pratica clinica con gli adolescenti, supportati da contenuti rigorosamente evidence-based derivati da un intenso e accorto lavoro di analisi della letteratura scientifica. L'articolo sulla sindrome di Prader-Willi focalizza i problemi clinici nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta di quella che rappresenta la forma più comune di obesità genetica, sempre più associata a lunga sopravvivenza grazie ai progressi nelle cure, con le sfide che l'ingresso in età adulta comporta per le numerose e complesse problematiche cliniche e comportamentali che la contraddistinguono, quali, oltre l'obesità, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi e i disturbi del sonno e non ultimo i gravi problemi comportamentali e psichiatrici. Nel focus su diagnosi e management dell'alta statura, vengono fornite utili indicazioni per orientarsi tra quadri fisiologici e forme sindromiche, da inquadrare correttamente per la definizione del rischio di ricorrenza, per la prevenzione delle complicanze e per la programmazione del follow-up. Ancora, l'articolo sulle problematiche cardiovascolari nella Sindrome di Turner affronta quelle che sono le principali responsabili della ridotta aspettativa di vita di questa condizione. Infine, di grande impatto sociale il contributo su Gambling, educazione e prevenzione, dato che negli ultimi decenni si sta assistendo ad una diffusione quasi "epidemica" del gioco d'azzardo e della malattia da dipendenza dal gioco (inserita nel DSM V come "Disturbo da Gioco d'Azzardo"). Novità di questo numero, poi sono le SIMA NEWS, che ospitano pillole di novità scientifiche sugli adolescenti presentate dalla SIMA in congressi cui è ospitata. Auguro come di consueto a tutti i colleghi una proficua lettura della rivista, che mira a essere sempre più sede di confronto e approfondimento tra medici e specialisti di ogni disciplina che si occupano di adolescentologia.

Gabriella Pozzobon

Direttore Scientifico

Consiglio Direttivo



PRESIDENTE
Gabriella Pozzobon
Milano

pozzobon.gabriella@hsr.it



PAST PRESIDENTE
Piernicola Garofalo
Palermo

piernicolagarofalo@alice.it



VICE PRESIDENTE
Rossella Gaudino
Verona

rossella.gaudino@univr.it



TESORIERE
Salvatore Chiavetta
Palermo

info@medicinadelladolescenza.com



SEGRETARIO
Giovanni Farello
L'Aquila

giovanni.farello@cc.univaq.it

Consiglieri



Carlo Alfaro
Napoli

carloalfaro@tiscali.it



Serenella Castronuovo
Roma

serenella.castronuovo@gmail.com



Armando Grossi
Roma

arma.gro@libero.it



Sabino Pesce
Bari

pscsbn@gmail.com



Rosalba Trabalzini
Roma

info@rosalbatrabalzini.it



Maurizio Tucci
Milano

maurizio.tucci@gmail.com

Organo di Controllo



Luca de Franciscis
Modena



Barbara Predieri
Roma



Andrea Vania
Salerno

Rivista Italiana MEDICINA di dell' Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Gabriella Pozzobon (Milano)

**SENIOR EDITOR IN CHIEF
E FONDATORE DELLA RIMA**

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO EDITORIALE

Carlo Alfaro (Napoli)
 Silvano Bertelloni (Pisa)
 Serenella Castronuovo (Roma)
 Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
 Salvatore Chiavetta (Palermo)
 Luca de Franciscis (Salerno)
 Teresa De Toni (Genova)
 Salvatore Di Maio (Napoli)
 Giovanni Farelo (L'Aquila)
 Piernicola Garofalo (Palermo)
 Rossella Gaudino (Verona)
 Armando Grossi (Roma)
 Sabino Pesce (Bari)
 Carlo Pintor (Cagliari)
 Giuseppe Raiola (Catanzaro)
 Leopoldo Ruggiero (Lecce)
 Giuseppe Saggese (Pisa)
 Tito Livio Schwarzenberg (Roma)
 Rosalba Trabalzi (Roma)
 Maurizio Tucci (Milano)
 Andrea Vania (Roma)

**INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
 Monica Borile (El Bolson, Argentina)
 Heba Elsedfy (Cairo, Egypt)
 Bernadette Fiscina (New York, USA)
 Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
 Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
 Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
 Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**
 PR e Marketing **Donatella Tedeschi**
 Comunicazione e Media **Ruben Cazzola**
 Grafica e Impaginazione **Cinzia Levati**
 Affari Legali **Avv. Loredana Talia**

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

Stampa: Lallitotipo s.r.l.
 Settimo Milanese (MI)



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

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00. Pagamento tramite bonifico bancario:
 UNICREDIT Milano
 IBAN: IT16 D0200801749000104498243
 INTESSTATO A: Edizioni Scripta Manent snc
 Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Melchiorre Gioia 41/A, 20124 Milano

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

Sommario**Editoriale pag. 35**

Gabriella Pozzobon

**La sindrome di Prader-Willi: problemi clinici nella transizione
dall'età pediatrica a quella adulta pag. 39**

Antonino Crinò, Danilo Fintini, Sarah Bocchini, Chiara Carducci, Graziano Grugni

Alta statura: diagnosi e management pag. 45

Cristina Partenope, Gabriella Pozzobon

Problematiche cardiovascolari nella Sindrome di Turner pag. 51Nicole Olivini, Graziamaria Ubertini, Aurelio Secinaro,
Marcello Chinali, Armando Grossi**Gambling, educazione e prevenzione pag. 57**

Leopoldo Ruggiero

Endo-Thal**Fertility issues in thalassemia major
(Equality Educational Training Project - 3rd part) pag. 63**

Vincenzo De Sanctis, Duran Canatan, Joan-Lluís Vives Corrons

TRATTATO ITALIANO DI NUTRACEUTICA CLINICA

a cura di

Arrigo F. G. Cicero

Società Italiana di Nutraceutica

coadiutori

Alessandro Colletti e Francesco Di Pierro

61 Autori e Co-Autori

616 Pagine, 38 Capitoli

Bibliografia ricca ed attuale

Immagini, tabelle e figure originali

Highlights riassuntivi

Prezzo: € 100,00 (IVA inclusa)



SINut
Società Italiana di Nutraceutica

**SCRIPTA
MANENT
EDITION**

Per informazioni su costi e condizioni di acquisto, inviare un'e-mail a:

trattato.nutraceutica@gmail.com o chiamare i numeri: **02 70608060 - 377 1785150.**

La sindrome di Prader-Willi: problemi clinici nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta

Antonino Crinò¹, Danilo Fintini², Sarah Bocchini¹, Chiara Carducci¹, Graziano Grugni³

¹ UOS Patologia Endocrina Autoimmune,

² UOC di Endocrinologia, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Palidoro (Roma),

³ Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Piancavallo (Verbania)

Riassunto

La sindrome di Prader-Willi (PWS) rappresenta la forma più comune di obesità genetica. Grazie alle migliorate cure mediche e ai progressi tecnologici, molte persone con PWS vivono oggi più a lungo e raggiungono l'età adulta. A causa delle numerose e complesse problematiche cliniche e comportamentali che la contraddistinguono, la gestione di tali pazienti nell'età di transizione risulta problematica. Negli ultimi anni c'è stato tuttavia un progressivo interesse per pianificare nel modo migliore possibile la transizione e per dare un ottimale sostegno ai giovani con PWS che si avvicinano all'età adulta, ma gli studi che hanno esaminato tali aspetti sono stati finora solo aneddotici. In questo articolo vengono presi in esame i principali problemi clinici che affliggono il soggetto PWS durante la fase di transizione, quali l'obesità, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi e i disturbi del sonno, e si forniscono alcune indicazioni per rendere più efficace l'approccio assistenziale a questa specifica fascia d'età. In quest'ottica, viene sottolineata la necessità di disporre di un team multidisciplinare che condivida le informazioni cliniche e consenta un approccio integrato ai problemi alimentari, endocrini, socio-ambientali e psichiatrici peculiari della PWS, attraverso il coinvolgimento dell'endocrinologo dell'adulto e degli altri medici specialisti che collaborano con il team pediatrico. Il tutto attraverso la partecipazione attiva dei genitori, il cui apporto risulta fondamentale per una supervisione degli adolescenti PWS durante questo delicato periodo della vita.

Parole chiave: *Sindrome di Prader-Willi, periodo di transizione, disabilità intellettiva.*

Prader-Willi syndrome: clinical problems in transition from pediatric to adult care

Summary

Prader-Willi syndrome (PWS) represents the most common form of genetic obesity. Thanks to the advances in medical care and technology, many persons with Prader-Willi syndrome live longer and survive to adulthood. Currently, because of the many physical and behavioural manifestations, transitional healthcare is not easy for these patients and is considered a very important issue. Moreover, very few studies have examined these transitional problems in young adults with PWS. In recent years there has been great interest to improve the transition planning and support for young people with PWS reaching adulthood. In this article we underline the main clinical problems in transition and give some advice to make this period less difficult and easier for adolescents with PWS. Special attention should be paid to obesity, diabetes mellitus, hypertension, osteoporosis and sleep apnea during the period of transition. In PWS, for an effective transition from childhood to adulthood, a multidisciplinary team is needed to share clinical information, and should maintain the same approach to food, environment and psychiatric issues. For comprehensive care it is necessary to involve adult endocrinologists and other medical specialists in conjunction with the pediatric team. Parental involvement is, however, a great help for supervising PWS adolescents during this particular period.

Key words: *Prader-Willi syndrome, transition period, intellectual disabilities.*

Introduzione

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia multisistemica complessa che si manifesta in ~ 1:10.000 - 1:30.000 nati vivi ed è considerata la più frequente causa di obesità sindromica su base genetica (1).

È causata dalla mancata espressione dei geni paterni presenti nella regione critica sul cromosoma 15 (15q11-q13). Circa il 65-70% di tutti i casi di PWS sono dovuti ad una delezione di questa regione, il 20%-30% ad una disomia uniparentale materna (UPD15)

e il restante 2-5% a un difetto del centro dell'*imprinting* (2, 3). Più recentemente, è stata rilevata una percentuale maggiore di UPD. Tutte e tre le anomalie genetiche (delezione, UPD15 e difetto del centro dell'*imprinting*) possono essere rilevate con il *test* di metilazione. Il cariotipo deve essere sempre eseguito per riconoscere i casi con traslocazioni o altri riarrangiamenti che coinvolgono il cromosoma 15 (3).

Il quadro clinico, alla cui base sembra esserci una complessa disfunzione ipotalamo-ipofisaria, presenta una notevole variabilità tra i diversi pazienti e anche nel corso della vita stessa del soggetto, diventando più evidente in età adulta (4).

La sindrome è caratterizzata da ipotonia neonatale con difficoltà di suzione, scarso accrescimento ponderale e ritardo psicomotorio nella prima infanzia. Successivamente (dopo il secondo-terzo anno di vita) si assiste ad un progressivo miglioramento dell'ipotonia e alla comparsa di una iperfagia ingravescente secondaria ad un mancato senso di sazietà con continua ricerca del cibo. In pochi anni, in assenza di un adeguato trattamento, si instaura una obesità di grado elevato resistente al trattamento dietetico e farmacologico (4). L'accumulo del grasso corporeo in tali soggetti ha caratteristiche peculiari rispetto a quanto riscontrato nell'obesità essenziale. Nella PWS è presente infatti una maggiore massa grassa rispetto all'obesità semplice, a parità di eccesso di peso, mentre i depositi di grasso viscerale sono ridotti e la sensibilità all'insulina è più elevata, sia nei bambini che negli adulti (5, 6). A tale problematica si devono aggiungere varie alterazioni endocrine (ipogonadismo, *deficit* dell'ormone della crescita (GH), ipotiroidismo centrale, iposurrenalismo centrale), la bassa statura, gravi cifo-scoliosi, strabismo, apnee ostruttive e *skin-picking*. Il complesso quadro clinico ed in particolare il *deficit* cognitivo (da lieve a grave) e le problematiche comportamentali e psichiatriche (a volte anche gravi) condizionano negativamente le relazioni sociali e la possibilità di una vita indipendente (3, 4).

Con una maggiore sorveglianza del peso e con misure atte a prevenire l'obesità, tali pazienti oggi possono vivere più a lungo (7). L'uso precoce di GH offre un eccellente vantaggio nel ridurre la morbilità e modificare il profilo clinico della malattia nell'infanzia, nell'adolescenza e nell'età adulta (4).

Il periodo di transizione

Il termine di transizione o età di transizione definisce la gestione dei pazienti cronici che superano l'età pediatrica e diventano adulti. In altre parole, la transizione rappresenta il passaggio programmato dall'assistenza sanitaria pediatrica, in cui il bambino è totalmente dipendente dai genitori, a quello dell'età adulta, in cui il soggetto dovrebbe diventare indipendente (8).

Pertanto, il periodo di transizione è l'intervallo di tempo durante il quale le persone completano lo sviluppo somatico e psicologico dopo aver raggiunto la statura definitiva (noto anche come tarda adolescenza, post-adolescenza o giovane età adulta).

Inizia nella tarda pubertà e termina a ~25 anni, con una durata che va dai 3 ai 10 anni. Tale periodo comprende molti cambiamenti clinici e ormonali nonché dello stile di vita, che portano a una diversa percezione di sé e alla capacità di relazionarsi con gli altri. Lo scopo degli operatori sanitari nell'età di transizione è quello di offrire ai pazienti una continuità di cura attraverso lo scambio di informazioni tra gli operatori sanitari, ottimizzando i protocolli diagnostici e terapeutici e migliorando le loro capacità e la loro qualità di vita (9, 10).

Problemi clinici ed endocrinologici nella fase di transizione del PWS

Le caratteristiche cliniche della PWS durante la fase di transizione dipendono in larga misura dall'approccio terapeutico-assistenziale adottato nelle età precedenti, presentando quindi una notevole variabilità di espressione e la necessità di un adeguato management (8, 11) (Tabella 1).

Questo periodo si caratterizza per una accentuazione dell'iperfagia e dell'atteggiamento compulsivo verso il cibo, secondari al mancato senso di sazietà di origine ipotalamica, che, come già detto, se non controllati provocano lo sviluppo di una grave obesità. Quest'ultima, insieme alle complicanze associate di natura cardiovascolare (ipertensione arteriosa, scompenso congestizio), respiratoria (sindrome delle ipo-apnee notturne) e metabolica (diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, epatosteatosi, sindrome metabolica), è in grado di compromettere la prognosi *quoad valetudinem* e *quoad vitam* dei pazienti affetti. Sono descritti episodi di soffocamento e rottura o necrosi dello stomaco (principalmente durante i periodi di iperalimentazione) (12).

I problemi comportamentali (testardaggine, egocentrismo, comportamenti sociali inappropriati, disturbo oppositivo-provocatorio, labilità dell'umore, impulsività, polemicità, scatti d'ira e reazioni violente) diventano in questa fase più marcati e difficili da gestire, influenzando negativamente sull'ambiente scolastico e domestico. La sintomatologia più propriamente psichiatrica, tra cui l'ansia e la depressione, i disturbi dello spettro autistico e le vere e proprie psicosi, riguardano più frequentemente, ma non solo, i pazienti con UPD15 (3, 4). La scoliosi è molto frequente in questa fascia d'età e talora risulta di difficile rilievo clinico per la concomitante obesità; in circa il 15% dei casi si tratta di quadri severi, che richiedono una terapia ortopedica specifica o chirurgica.

Nella fase di transizione, come detto, è necessario porre particolare attenzione ai disturbi del sonno, caratterizzati dalla presenza di russamento, frequenti risvegli notturni, ipoventilazione e desaturazioni ossiemoglobiniche fino allo sviluppo di vere e proprie apnee, che possono essere di tipo centrale, ostruttivo o miste e non sempre in correlazione con il grado di obesità. Ciò determina una eccessiva sonnolenza diurna (narcolessia), soprattutto nei momenti di inattività, e richiede in un certo numero di casi la ventilazione meccanica non invasiva notturna (4).

Tabella 1. Principali problemi clinici della PWS nell'età di transizione.

Manifestazione clinica	Management
Obesità	Terapia dietetico-nutrizionale ed impostazione attività motoria
	Chirurgia bariatrica (casi selezionati)
	Valutazione delle complicanze associate
Alterazioni del metabolismo glucidico	Screening dell'omeostasi glucidica (glicemia ed insulinemia basali/emoglobina glicata/OGTT)
	Terapia <i>standard</i> (se IFG/IGT/DMT2)
Patologia cardiovascolare	Monitoraggio della pressione arteriosa
	Valutazione cardiologica
Apnee notturne	Polisonnografia
	Ventiloterapia meccanica non invasiva notturna
Scoliosi	Valutazione ed eventuale terapia ortopedica/chirurgica
Disturbi comportamentali	Supporto psicologico
Patologia psichiatrica	Terapia psicofarmacologica
Ipogonadismo/ritardo puberale	Valutazione obbiettiva e di laboratorio [gonadotropine di base e dopo <i>test</i> con GnRH; testosterone (M) o estradiolo (F), ecografia pelvica (F)]
	Induzione pubertà e/o terapia sostitutiva
Iposurrenalismo centrale	Diagnosi: test con ACTH a basso dosaggio
	Terapia con idrocortisone (in condizioni di grave stress, se interventi chirurgici)
Ipotiroidismo	Determinazione di FT4 e TSH (non il solo TSH <i>reflex</i> per l'elevata frequenza di ipotiroidismo centrale)
	Terapia sostitutiva con L-tiroxina: prediligere le formulazioni liquide che richiedono minore attesa prima di consumare la colazione
Deficit di GH	Valutazione asse GH/IGF-I (GHRH+arginina oppure ITT + IGF-I)
	Terapia con dose iniziale di GH di 0.2 mg/die
Osteopenia/osteoporosi	DEXA vertebro-femorale + <i>markers</i> ossei ematici ed urinari
	Terapia con vitamina D e calcio/terapia standard dell'osteoporosi

L'autolesionismo cutaneo o *skin-picking*, associato alla ridotta sensibilità al dolore, è tipico del periodo di transizione, al pari della carie dentaria, per lo più causata da peculiari alterazioni qualitative della saliva (saliva densa e vischiosa)(3, 8).

Il giovane adulto con PWS può presentare diverse patologie endocrine: nella quasi totalità dei casi è presente un quadro di ipogonadismo, la cui patogenesi varia dal severo deficit di gonadotropine (forme centrali) all'insufficienza gonadica primaria (forme periferiche) (13). Forme combinate di ipogonadismo, sia di origine centrale che testicolare, sono soprattutto rilevabili nel maschio, nel quale l'espressione clinica è generalmente più severa (3, 4, 13). La pubertà si presenta in entrambi i sessi ritardata e/o incompleta. Nella femmina PWS si ha più spesso amenorrea primaria od un menarca tardivo (*range* 10-38 anni), a cui fa seguito oligomenorrea e/o amenorrea secondaria. La conservazione di cicli mestruali regolari è viceversa di raro riscontro. Nel maschio è costante la presenza di ipotrofia testicolare, il cui volume raramente supera le dimensioni di 6-7 ml, mentre lo scroto appare ipoplasico e poco pigmentato; la voce mantiene generalmente una tonalità acuta e solo raramente si ha una progressione dei caratteri sessuali oltre lo stadio 2-3 di Tanner (14). Nonostante l'insufficienza gonadica, gli adolescenti e gli adulti con PWS mostrano spesso pensieri e fantasie associate alla sessualità. D'altro canto, se nel maschio la fertilità non è mai stata dimostrata, nella femmina sono stati descritti casi aneddotici di gravidanze condotte a termine. Ne deriva che la terapia sostitutiva con steroidi ses-

suali, sempre indicata in entrambi i sessi, assume in casi selezionati anche una funzione contraccettiva.

La disfunzione ipotalamica alla base della PWS è ritenuta responsabile di un aumentato rischio di insufficienza surrenalica centrale, esacerbata da malattie infettive acute, anche nella fase della transizione. Tale ipotesi è stata formulata sulla base di morti improvvisate in corso di infezioni (flogosi delle vie aeree, gastroenteriti acute), da una ridotta risposta del cortisolo ai test di stimolo e dal riscontro in alcuni pazienti di ghiandole surrenaliche ipoplasiche. Anche se tale evenienza è ritenuta poco frequente (15), la presenza di iposurrenalismo centrale impone un approccio terapeutico interventista con idrocortisone quando si abbia una sintomatologia suggestiva (ipotensione, disidratazione ed astenia profonda), soprattutto in occasione di stress importanti, e quando si affronta un intervento chirurgico. Il test di elezione per la sua diagnosi è rappresentato dal test di stimolo con ACTH a basso dosaggio (1 µg ev).

L'ipotiroidismo non è una patologia frequente nella PWS e colpisce circa il 2% dei soggetti adulti. È più spesso di origine centrale, con riduzione degli ormoni tiroidei liberi e livelli normali o ridotti di TSH, il che richiede un controllo periodico dei livelli di FT4 e TSH. Sebbene manchino dati certi sulla prevalenza del deficit di GH nell'età di transizione (16), è spesso riferito dai giovani PWS adulti e dai loro familiari che, al raggiungimento della statura definitiva, la cessazione della somministrazione di GH determina una sostanziale riduzione del trofismo, della forza e dell'agilità musco-

lare, nonché una serie di effetti negativi sul *body mass index*, sulle performances psicologiche e sul tono dell'umore (17). In questi pazienti la ripresa della terapia con GH si è dimostrata in grado di determinare effetti positivi sia sulla muscolatura, che sulla qualità di vita, sugli aspetti metabolici, sulla mineralizzazione scheletrica e la composizione corporea.

Sulla base di queste evidenze vi è oggi l'indicazione a rivalutare il *pattern* secretorio del GH nel paziente PWS anche dopo l'età dell'accrescimento, secondo quanto previsto dalla nota AIFA 39 (18). La terapia iniziale del *deficit* di GH in questa fascia d'età prevede una dose standard di 0.2 mg al dì, da modificare in base ai livelli di IGF-I, all'uso concomitante di estrogeni ed alla presenza di eventuali effetti collaterali.

La presenza di ipogonadismo, disfunzione dell'asse GH/IGF-I, ipotonia ed ipotrofia muscolare, nonché l'eventuale *deficit* di calcio e vitamina D indotto dalla restrizione dietetica, determinano nel loro insieme il frequente sviluppo di osteoporosi precoce, con aumentato rischio di fratture (19).

La valutazione dello stato minerale osseo deve esser effettuata già in età adolescenziale, mediante monitoraggio annuale dei livelli di PTH e vitamina D, dei *markers* di neoformazione e di riassorbimento osseo, oltre all'effettuazione di una DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) a livello del rachide lombare e del femore ogni 3-4 anni (o più spesso se l'osteoporosi è già presente).

La terapia si basa sull'esercizio fisico, la supplementazione con calcio e vitamina D, l'uso degli steroidi sessuali ed eventualmente del GH. Solo nei casi più gravi sono indicati i bifosfonati.

La transizione nella disabilità intellettiva

La transizione nei pazienti con disabilità intellettive, in particolare nelle sindromi genetiche e nelle patologie complesse a decorso cronico, ha recentemente suscitato particolare interesse poiché con i progressi della medicina molti di tali pazienti vivono più a lungo e raggiungono più facilmente l'età adulta (20). A differenza del passato questi soggetti non vengono più istituzionalizzati, ma rimangono in famiglia, il che impone un supporto più complesso. La maggior parte degli studi sottolineano come l'elemento principale per una transizione ottimale sia, in questo contesto, la creazione di una rete assistenziale ben coordinata e non frammentata, incentrata unicamente sui bisogni del paziente (9, 10).

Nel bambino e nell'adolescente l'assistenza a tali pazienti è quasi sempre multidisciplinare. Generalmente è il pediatra che coordina i diversi specialisti e si occupa di valutare le indicazioni ricevute e successivamente di trasmetterle al paziente e alla sua famiglia in modo coordinato e ottimale. Tale aspetto è molto apprezzato dalla famiglia ma con il passaggio al sistema di cura dell'adulto i pazienti spesso non trovano lo stesso tipo di assistenza.

Questo scoraggia le famiglie che continuano inevitabilmente a far riferimento al centro pediatrico (21).

Occorre pertanto stabilire per tutti i pazienti con speciali bisogni assistenziali un passaggio al centro dell'adulto attraverso un piano di transizione ben articolato e pianificato, che preveda anche il coinvolgimento del medico curante (10, 21, 22).

Esso deve basarsi su:

1. Una stretta cooperazione tra il case manager pediatrico e quello dell'età adulta.
2. La stesura di un progetto di transizione preciso, condiviso con la famiglia e i professionisti dell'età pediatrica e quella degli adulti.
3. La realizzazione di una relazione dettagliata sulla storia clinica del paziente per facilitare il passaggio di informazioni.

La transizione nella PWS: aspetti pratici e possibili barriere

Fin dalla nascita la cura dei pazienti PWS ha necessariamente un approccio multidisciplinare: questo permette una gestione più adeguata della sua complessità clinica, migliorando il decorso della malattia e la qualità di vita del paziente e della sua famiglia. L'approccio multidisciplinare e multiprofessionale rimane comunque fondamentale anche per il passaggio al sistema di cura dell'adulto (8). A oggi, per tali pazienti la transizione rimane invece un processo solo occasionale e mantiene per lo più i caratteri della volontarietà di cui si fanno carico, tra mille difficoltà, gli operatori sanitari nelle singole realtà locali (11).

Il *team* multidisciplinare, la cui composizione ottimale è riportata in Figura 1, deve condividere anche in questa particolare fascia d'età le informazioni e le indicazioni relative ai vari aspetti clinici (iperfagia e gestione del cibo, gestione ambientale, disturbi endocrini, alterazioni comportamentali e aspetti psichiatrici), che limitano l'autonomia della persona, anche nei casi in cui la disabilità intellettiva sia di grado minore.

La transizione del PWS dovrebbe avere le seguenti caratteristiche (11, 22):

1. Un approccio centrato sul paziente e sulla sua complessità.
2. Una elevata qualità del sistema curante.
3. Un sistema di cura condiviso e non frammentato.
4. L'identificazione di un case-manager.
5. Un coordinamento tra i professionisti che hanno in cura il paziente.

Per ottenere una adeguata transizione è inoltre necessaria la collaborazione di tutte le altre persone coinvolte nella cura e nella gestione quotidiana del soggetto con PWS, come riportato in Figura 2. In assenza di questi passaggi la transizione al centro dell'adulto compromette la presa in carico globale della persona affetta, esponendola ad una rischiosa parcellizzazione e frammentazione della cura, diversamente dal sistema di cura pediatrico che generalmente riesce ad abbracciare gran parte delle sue problematiche.

Figura 1. Possibile team multidisciplinare per la PWS durante la transizione.**Figura 2.** Modello pratico della transizione per la sindrome di Prader-Willi.

Esistono tuttavia numerosi ostacoli alla realizzazione di una transizione completa ed efficace che riguardano sia il paziente che il team pediatrico (23, 24). Possono essere così sintetizzati:

1. Il legame affettivo tra paziente/famiglia e team pediatrico.
2. L'imaturità cognitiva e comportamentale del paziente che può renderlo un eterno paziente pediatrico.
3. La possibile sfiducia da parte del team pediatrico che teme che il contesto dell'adulto non abbia esperienza e competenza nel trattare la complessità della sindrome, ritenendosi esperto di una patologia che è stata diagnosticata in età pediatrica e di cui conosce le problematiche sociali (9, 10).
4. La varietà dei problemi psichiatrici che possono diventare più frequenti nella vita adulta e creare ostacoli anche per il trattamento.

Altre barriere importanti riguardano:

1. Mancanza di supporto istituzionale (per es. organizzazione specifica, risorse dedicate).

2. Mancanza di strutture adeguate alla cura di tali pazienti.
3. Mancanza di figure professionali adeguatamente preparate alle problematiche cliniche della sindrome.
4. Programmazione inadeguata della transizione.
5. Isolamento geografico.

Le strategie vincenti che consentono di superare le barriere della transizione sono rappresentate dalla condivisione delle informazioni, dalle riunioni di equipe e dalla cooperazione tra pediatri e medici dell'adulto sui casi specifici (25).

La transizione deve essere graduale ed avvenire attraverso un lungo periodo di tempo che va attentamente programmato e pianificato. Bisogna condividere con il

paziente e la famiglia i vari step del percorso attraverso un progetto scritto, programmando anche una visita presso il centro dell'adulto con il supporto del case manager pediatrico. Tutti i pazienti che dovranno passare al centro per adulti dovranno essere preparati e informati per poter effettuare adeguatamente questo cambiamento (26).

Conclusioni

Il periodo di transizione è un processo delicato in cui il paziente assume un ruolo centrale e il pediatra una figura fondamentale che dovrebbe garantire la continuità, il coordinamento e la flessibilità delle cure attraverso delle linee guida prestabilite.

Per i soggetti affetti da patologie croniche o sindromiche, quali la PWS, caratterizzati da molteplici problematiche cliniche e comportamentali, il passaggio del paziente adolescente alla medicina dell'adulto (con il conseguente passaggio di competenze e responsabilità) è spesso problematico. Tali pazienti spesso non riescono a raggiungere una propria autonomia né a svolgere una attività lavorativa, rimanendo bisognosi di cure e assistenza per tutta la vita. Una volta diventati grandi frequentemente non trovano adeguate strutture disposte ad ospitarli e pochi sono i medici con le necessarie competenze in grado di gestire la complessità della sindrome, mettendo in grandi difficoltà le famiglie.

Si rende, pertanto, necessaria una equipe multidisciplinare anche presso il centro dell'adulto con la realizzazione di protocolli terapeutici comuni in grado di garantire una ottimale gestione di questi pazienti e un supporto alle famiglie (8). Ciò implica il coinvolgimento delle Società scientifiche, attraverso l'elaborazione di un percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale (PDTA) nazionale ad hoc, da applicarsi nelle varie realtà territoriali, attraverso l'intervento dei *Centri delle Reti Regionali delle*

Malattie Rare. Tenendo conto del fatto che la malattia rara è caratterizzata da un ritardo di sviluppo (tende ad incentivare l'infantilizzazione del paziente) e non stimola gli adolescenti a sperimentare percorsi di cura alternativi e autonomi, è necessario introdurre percorsi sulla transizione ad un'età precisa, preparando i pazienti e i genitori al distacco dal pediatra, prevedendo un diverso e maggiore coinvolgimento del medico di medicina generale, chiamato a prendere consapevolezza della malattia del suo paziente, sia discutendo con esso e sia collaborando e confrontandosi con le figure specialistiche che seguono il paziente stesso. Il pediatra, d'altro canto, deve occuparsi di transizione in modo più consapevole ed efficace in quanto un inadeguato processo di transizione dei pazienti PWS è associato ad un peggioramento del loro stato di salute.

In questa ottica diviene imprescindibile identificare un luogo specifico destinato alla transizione, con personale dedicato (medici e infermieri), che possa rispondere alle esigenze specifiche dei pazienti e indirizzarli, ove necessario, agli specialisti più adeguati.

Bibliografia

1. Lionti T, Reid SM, White SM, et al. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A:371-378.
2. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev*. 2016; 12:136-66.
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012; 14:10-26.
4. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38:1249-1263.
5. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, et al. Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21:269-276.
6. Grugni G, Crinò A, Bedogni G, et al. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23:1134-1140.
7. Grugni G, Crinò A, Bosio L, et al. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet*. 2008; 146:861-872.
8. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4183-4197.
9. McDonagh JE, Kelly DA. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50:1561-1583.
10. Adolescenza e Transizione "Dal Pediatra al Medico dell'Adulto" - Guida pratica intersocietaria - SIPPS, FIMP, SICuPP, SIMG, FIMMG, SIMA, SIGIA, SIMRI - 1-266; Sintesi Info Medica, srl, 2017.
11. Kazemi E, Hodapp RM. Transition from adolescence to young adulthood: the special case of Prader-Willi syndrome. In: Butler MG, Lee ODK, Whitman Y, editors. *Management of Prader-Willi syndrome*. Berlin: Springer; 2006; 356-369.
12. Stevenson DA1, Heinemann J, Angulo M, et al. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45:272-274.
13. Radicioni A, Di Giorgio G, Grugni G, et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76:72-77.
14. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003; 162:327-333.
15. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, et al. Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79:371-378.
16. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E1072-E1087.
17. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12:873-881.
18. Nota AIFA 39 - Determina 19 giugno 2014: Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014). *Gazzetta Ufficiale* 5 luglio 2014, n.154.
19. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, et al. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet*. 2001; 103:216-222.
20. Volta C, Luppino T, Street ME, et al. Transition from pediatric to adult care of children with chronic endocrine diseases: a survey on the current modalities in Italy. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26:157-162.
21. Tracy J, Henderson D. Children and adolescents with developmental disabilities. The GP's role. *Aust Fam Physician*. 2004; 33:591-597.
22. Ciccarelli MR, Brown MW, Gladstone EB, et al. Implementation and sustainability of statewide transition support services for youth with intellectual and physical disabilities. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014; 7:93-104.
23. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, et al. Prader-Willi syndrome: clinical problems in transition from pediatric to adult care. *Res Rep Endocr Disord*. 2016; 6:49-57.
24. Schrandt-Stumpel CT, Sinnema M, van den Hout L, et al. Healthcare transition in persons with intellectual disabilities: general issues, the Maastricht model, and Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C:241-247.
25. Lennox NG, Beange H, Edwards NS. The health needs of people with intellectual disability. *Med J Aust*. 2000; 173:328-330.
26. Kripke CC. Primary care for adolescents with developmental disabilities. *Prim Care*. 2014; 41:507-518.

Corrispondenza:

Antonino Crinò

Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune
Ospedale Bambino Gesù, IRCCS
Via Torre di Palidoro,
00050 Palidoro, Roma, Italy
Tel. +39 06 68593418
e-mail: antonino.crinò@opbg.net

Alta statura: diagnosi e management

Cristina Partenope, Gabriella Pozzobon

Dipartimento Materno-infantile - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
Univeristà Vita-Salute, Milano.

RIASSUNTO

Sebbene l'attenzione dei pediatri finora sia stata prevalentemente incentrata sulla scarsa crescita staturo-ponderale, sempre maggiore interesse stanno rivestendo le tematiche relative all'alta statura su base genetica o ambientale. L'alta statura è definita come altezza $> +2$ SDS o come altezza > 2 SDS sopra il *target* genetico. Nella maggior parte dei casi si tratta di quadri fisiologici; le forme sindromiche non devono comunque essere sottovalutate. Ogni sindrome da iperaccrescimento presenta caratteristiche, evoluzione, ereditarietà e necessità cliniche differenti; l'inquadramento diagnostico è importantissimo per la definizione del rischio di ricorrenza, per la prevenzione delle complicanze e per la programmazione del *follow-up*.

Parole chiave: *Alta statura, iperaccrescimento, algoritmo diagnostico, endocrinologo pediatrico.*

Tall stature: diagnosis and management

SUMMARY

Tall stature could be a reason for consultation of a pediatric endocrinologist, although not as common as short stature. Tall stature is defined as a height of more than 2 SD above average for same sex and age or above target height. The vast majority of tall children are healthy. However, some syndromes are associated with severe complications and could benefit from specific treatment, making it essential not to miss the diagnosis.

Key words: *Tall stature, overgrowth syndromes, diagnostic work-up, pediatric endocrinologist.*

Introduzione

L'accrescimento staturale è un complesso processo determinato dall'interazione di fattori genetici, nutrizionali, ormonali e ambientali. Nella popolazione generale, vi è la stessa percentuale di bambini con una statura > 2 SDS e di bambini con una statura < 2 SDS (statisticamente il 2.3%); tuttavia, la richiesta di valutazione specialistica auxologica per alta statura è molto meno frequente, a sottolineare la percezione comune di ciò che è o non è socialmente accettabile e vantaggioso. Ci sono due principali ragioni per le quali comunque ogni caso di alta statura va sottoposto all'attenzione di un pediatra endocrinologo. Innanzitutto è importante, così come nei casi di bassa statura, distinguere tra forme fisiologiche e forme patologiche: la maggior parte dei bambini alti è sana, ma c'è una minoranza di casi in cui una patologia sottostante va considerata. La seconda ragione è valutare le conseguenze organiche e psicologiche e la prognosi staturale definitiva del paziente, per poter eventualmente considerare una terapia correttiva specifica (1).

Definizioni e classificazioni dell'alta statura

L'alta statura è definita come altezza $> +2$ SDS. L'alta statura può essere definita anche in termini relativi al target genetico (TG) come altezza > 2 SDS sopra il TG; un bambino, infatti, può presentare statura normale, ma crescere molto di più rispetto ai genitori e questo può richiedere accertamenti. In aggiunta, un'improvvisa accelerazione della velocità di crescita deve essere motivo di approfondimenti anche se statura < 2 SDS o all'interno del TG (2).

Dal punto di vista epidemiologico, la maggior parte dei casi di alta statura è ascrivibile a condizioni legate ad obesità o alta statura familiare; in due grandi studi, con un totale di 638 bambini affetti da alta statura, sono state identificate cause patologiche solo nel 9% circa di casi (la più frequente era la S. di Marfan, seguita da aneuploidie da cromosomi sovrannumerari, pubertà precoci, S. Sotos e BWS) (3, 4). I soggetti affetti da alta statura possono essere classificati in base all'esordio (fetale/neonatale vs. infantile), al

tipo di *overgrowth* (globale vs. segmentario), alla presenza di note dismorfiche oppure in base ai diversi meccanismi che conducono all'eccessiva crescita. La classificazione di queste patologie si è rivelata assai complessa, sia per l'estesa sovrapposizione delle loro caratteristiche cliniche, sia per il fatto che le anomalie molecolari causative non sono attualmente del tutto note.

Varianti normali (forme idiopatiche)

- **Alta statura familiare.** È una diagnosi di esclusione, ma è la causa più comune di alta statura. Vi è familiarità per alta statura, solitamente evidente entro i 4 anni d'età, senza caratteri dismorfici. L'età ossea è sovrapponibile a quella cronologica, i valori ormonali sono normali, comprese le IGF1.
- **Avanzamento costituzionale di crescita (CAG).** È lo specchio del ritardo costituzionale di crescita e pubertà: si assiste a una crescita accelerata tra i 2-4 anni di vita, successivamente il bambino si assesta sul suo percentile e continua a seguirlo regolarmente fino alla pubertà che di solito in questi soggetti è precoce. L'età ossea risulta avanzata.

In passato si è generata un po' di confusione circa la nomenclatura di queste due categorie di alta statura non-patologica. A partire dalla classificazione ESPE (*European Society for Paediatric Endocrinology*) del 2007, questo gruppo viene globalmente definito "alta statura idiopatica", in assonanza con la ISS (*Idiopathic Short Stature*), suddivisibile in "familiare" e "non familiare/CAG", dal momento che la causa resta comunque sconosciuta (5).

Cause endocrino-metaboliche (forme secondarie)

- **Obesità.** I bambini sovrappeso/obesi possono presentare altezza superiore rispetto ai coetanei normopeso, anche se questo gap non si mantiene in età adulta, in quanto l'aumentata crescita lineare è associata con un'accelerata maturazione ossea e a un precoce inizio della pubertà. He e Karlberg, su una casistica di 3650 bambini, hanno calcolato che ogni incremento del BMI di 1 unità comporta, in età compresa tra i 2 e gli 8 anni, a un incremento della statura di 0.23 cm nei maschi e di 0.29 cm nelle femmine e, in adolescenza, a un anticipo puberale di 0.6 anni nei maschi e 0.7 anni nelle femmine (6). L'obesità influenza la crescita attraverso *pathways* ormonali, il cui nodo cruciale è la leptina, l'ormone della sazietà.
- **Pubertà precoce.** La pubertà precoce (centrale o periferica) è responsabile di un'incrementata velocità di crescita dovuta all'azione degli steroidi sessuali sul piatto di crescita e perciò un'alta statura nell'infanzia, ma comporta spesso una ridotta prognosi staturale definitiva a causa della prematura fusione delle epifisi. Viceversa, bimbi con ritardo puberale possono presentarsi nell'infanzia/adolescenza con statura normale o bassa, ma raggiungere un'alta statura in età adulta.
- **Ipertiroidismo.** Il ritorno all'eutiroidismo con l'uso di farmaci

specifici coincide con normalizzazione del tasso di crescita.

- **Deficit o resistenza agli steroidi sessuali.** Gli estrogeni accelerano la perdita di progenitori nella zona *resting* del piatto di crescita e perciò il processo di invecchiamento dei condrociti, determinando una precoce cessazione della crescita ossea. Di conseguenza, mutazioni inattivanti nel recettore degli estrogeni ER α o nell'aromatasi (l'enzima che converte gli androgeni in estrogeni) inibiscono la chiusura delle epifisi, causando una progressione nella crescita e quindi alta statura.
- **Deficit familiare di glucocorticoidi**
- **Overproduzione di GH ("Gigantismo").** L'eccessiva iniezione di GH, responsabile dell'acromegalia nell'adulto, se si verifica prima della chiusura delle cartilagini di accrescimento, provoca il cosiddetto gigantismo. Esso si può verificare sporadicamente oppure costituire una caratteristica di sindromi note. Le forme sporadiche in età pediatrica sono estremamente rare (ne sono stati descritti poche centinaia di casi) e sono dovute a iperplasia/adenomi ipofisari GH-secrenti; quasi sempre è combinata un'overproduzione anche di prolattina. Sebbene l'eziologia delle forme sporadiche sia spesso sconosciuta, recenti studi hanno indentificato mutazioni genetiche predisponenti, come il gene AIP e GNAS1 (7). Tra le sindromi più note ricordiamo la S. di McCune-Albright (15-21% dei casi) e la Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1, 10-60% dei casi, età >40 anni, è stato descritto un caso di GH-oma ipofisario all'età di 5 anni) (8).

Quadri sindromici (forme primarie)

Le *overgrowth syndromes* sono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da eccessiva crescita - localizzata o generalizzata - comunemente associate a svariate anomalie malformative e ad un aumentato rischio oncologico. Sebbene nell'ultima decade si veda un rapido progresso nel delineare i difetti molecolari causativi delle più comuni sindromi da iperaccrescimento, numerose condizioni necessitano ancora di essere inquadrare con precisione (9-12).

Diagnosi

La valutazione clinica inizia con una dettagliata anamnesi familiare, neonatale (ad esempio, figli di madre diabetica sono più a rischio di sviluppare obesità in età infantile), fisiologica (es. sviluppo psicomotorio) e patologica. Alcune domande chiave possono aiutare a determinare qual è la più probabile causa di alta statura nel paziente in esame e decidere i successivi step dell'iter diagnostico (Figura 1) (2):

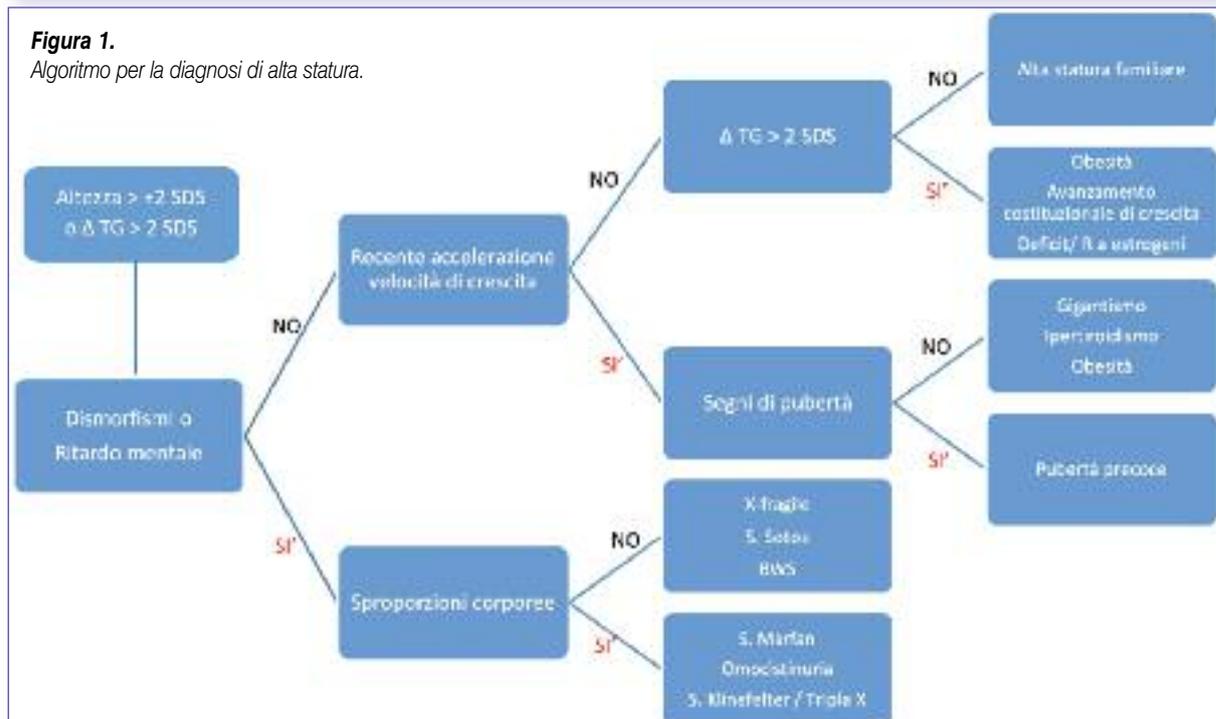
- 1) **Il paziente presenta davvero alta statura? Il paziente cresce all'interno del target genetico?**

Le misurazioni auxologiche devono essere precise e comparate con le specifiche curve di crescita della popolazione di riferimento (sesso ed etnia). È necessario misurare i genitori per

Sindrome	Genetica	Clinica	Rischio tumorale	Sorveglianza oncologica
S. di Klinefelter e S. Tripla X	47, XXY 47, XXX	Ipogonadismo ipergonadotropo, POF, ginecomastia, disabilità cognitive, alta statura sproporzionata (arti inferiori più lunghi) dai 4 anni d'età	Tumore mammario	Sorveglianza clinica
S. di Marfan	FBN1	Alta statura sproporzionata già dall'età di 2-3 anni, lussazione cristallino, aneurismi vascolari, scoliosi	-	
X-fragile	Espansione triplette CGG sul cromosoma X	Ritardo mentale, autismo, fronte e mandibola prominente, orecchie grandi, strabismo, lassità legamentosa	-	
Beckwith-Wiedemann (BWS)	Epimutazioni 11p15.5 (non ereditarie), mutazione inattivante <i>CDKN1c</i> (ereditabile in linea materna), rarissimi eventi genomici (ereditabili)	Macroglossia, pits/incisure auricolari, onfalocele/ernia ombelicale, iperinsulinismo, organomegalia, microcefalia	2-28% Wilms, epatoblastoma, neuroblastoma, ca. surrenalico, rhabdomyosarcoma	Ecografia ogni 3 mesi fino a 7 anni ± dosaggio AFP ogni 3 mesi fino a 4 anni
Sotos	NSD1	Spiccata macrocefalia, fronte ampia bozzuta, mento a punta, disturbi neurocomportamentali, ritardo psicomotorio, anomalie SNC (ventricolomegalia)	2% Neuroblastoma	Sorveglianza clinica
Weaver	EZH2	Ipertelorismo, camptodattilia, solco sopra il mento, ritardo psicomotorio	~6% Neuroblastoma, linfomi/ leucemie	Sorveglianza clinica
Simpson-Golabi-Behmel	GPC3, PIGA (X-linked)	Macroglossia, dismorfismi, filtro prominente, capezzoli sovranumerari, difetti parete addominale, ernia diaframmatica, ipoglicemia	7.5% Come BWS	Come BWS
Bannayan-Riley-Ruvalcaba (PTEN-opathies)	PTEN	Macrocefalia, lipomi, macchie del glande, tricoilemmoma linguale, amartomatosi intestinale, tiroidite autoimmune, ritardo psicomotorio	~100% Carcinomi a tiroide, rene, colon, mammella, utero, melanoma	Bambini: eco tiroide annuale. Adulti: eco renale, tiroide, uterina, mammaria, colonscopia, dermoscopia
Proteus	AKT1	Iperaccrescimento asimmetrico, macrodattilia, iperplasia palmare/plantare, anomalie vertebrali, linfemangiomi e malformazioni vascolari	Rari	Sorveglianza clinica

Figura 1.

Algoritmo per la diagnosi di alta statura.



calcolare il TG. Se un bambino cresce in modo regolare al di sopra del proprio TG e non è obeso né presenta note sindromiche, sono poche le alternative diagnostiche da considerare: si tratta infatti di un ritardo nella chiusura delle cartilagini di accrescimento costituzionale oppure dovuto a deficit resistenza agli steroidi sessuali.

2) **C'è accelerazione della velocità di crescita? Se sì, ci sono segni di pubertà?**

Alcuni Autori definiscono come meritevole di approfondimento una velocità di crescita > 1 SDS oppure che aumenta di due curve percentili (ad esempio dal 25° al 75° p.le), sebbene questo *cut off* sia un po' troppo restrittivo e non tenga conto della fisiologica accelerazione staturale in età > 10 anni per lo spurt puberale (13). Pertanto, è più corretto interpretare questo dato alla luce dello stadio puberale, prima di procedere con le indagini diagnostiche. In caso di dubbi, un controllo clinico a distanza di tre mesi può confermare una normale progressione dello sviluppo puberale e prevenire non necessari e tests. Se, invece, l'incremento della velocità di crescita non è accompagnato da avanzamento puberale, bisogna sospettare cause ormonali di alta statura.

3) **C'è evidenza di un quadro sindromico?**

Le informazioni anamnestiche sono importanti per orientarci verso un determinato indirizzo diagnostico: ad esempio, nati LGA (*Large for Gestational Age*) sono caratteristici della BWS o della S. di Sotos o di alta statura familiare; disturbi comportamentali o di sviluppo neuromotorio sono associate alla S. di Klinefelter, X-fragile o S. di Sotos; problematiche cardiologiche si possono riscontrare nella S. di Marfan. Spesso è la gestaltica, ovvero il riscontro di note dismorfiche o segni particolari durante l'esame obiettivo, a fornirci lo spunto per la diagnosi, pure in pazienti con crescita < 2 SDS. Per esempio, un'aumentata circonferenza cranica è tipica della S. di Sotos e di Weaver, la macroglossia della BWS, discromie peniene della S. di Bannayan-Riley-Ruvacalba.

Gli esami laboratoristico-strumentali dovrebbero essere individualizzati a seconda del caso in esame. Gli esami ematochimici servono soprattutto nel sospetto di cause endocrinologiche o per l'analisi del cariotipo, mentre una RX della mano-polso è sempre necessaria per valutare la maturità scheletrica e per predire la statura definitiva. Se ipotizzo un quadro sindromico, può essere utile far ricorso a una valutazione specialistica, come cardiologica e oculistica nel caso della sindrome di Marfan. Dal momento che molte cause di bassa statura hanno un'etiologia genetica e che i test molecolari stanno diventando sempre più disponibili e meno costosi, è verosimile che questi test verranno più frequentemente impiegati a supporto della diagnosi, per confermare forti sospetti oppure per chiarire quadri dubbi. Grazie all'avvento delle tecniche *genome-wide*, è ora possibile analizzare non solo i geni candidati, ma più geni contemporaneamente o addirittura l'intero genoma (14).

Terapia e follow up

Non esistono Linee Guida internazionali per l'ottimale trattamento e *follow up* dei pazienti affetti da alta statura. Anzi, ci si potrebbe chiedere se e quando sia etico trattare gli individui affetti; generalmente la terapia è considerata solo per gli adolescenti la cui altezza predetta è >2.5 SDS. Nelle forme di alta statura familiare anche i problemi psicosociali vengono considerati un razionale per la terapia, sebbene poi l'insoddisfazione circa il risultato sia abbastanza comune (15).

Dal momento che la decisione di intervenire è basata essenzialmente sulla previsione dell'altezza definitiva, che coincide con la fusione delle cartilagini di crescita (attorno ai 14 anni nelle femmine e ai 16 anni nei maschi), sarebbe necessario avere un metodo affidabile per valutare questo parametro. Alcune equazioni sono state messe a punto a partire dalla maturazione scheletrica di soggetti sani con statura normale (16). Purtroppo, nonostante gli studi e gli sforzi sino ad ora condotti, questi algoritmi portano ad una previsione staturale profondamente discrepante, con un margine di errore ampio sulla statura definitiva raggiunta.

Trattamenti specifici possono migliorare l'outcome staturale nei casi di pubertà precoce, ipertiroidismo e obesità, così come l'intervento chirurgico di asportazione dell'adenoma per il gigantismo ipofisario. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti affetti da alta statura, una terapia specifica non esiste. La somministrazione di alte dosi di steroidi sessuali è stata usata *off-label* per limitare la prognosi staturale finale promuovendo la chiusura delle cartilagini di accrescimento. Nei maschi, dosi sovrafisiologiche di testosterone (500 mcg i.m. ogni 2 settimane) determinano un iniziale incremento della velocità di crescita, probabilmente a causa dell'attivazione dell'asse GH/IGF1; nelle femmine, alte dosi di 17βestradiolo (500 mcg *die*) riducono la crescita, ottenendo una riduzione staturale riportata in letteratura tra i 2.1 e i 10 cm, con risultati migliori se il trattamento viene iniziato con un'età ossea ≤ 12 anni. Tuttavia, il loro uso non è più raccomandato per via degli effetti collaterali durante il trattamento e a lungo termine. Alte dosi di testosterone possono causare acne, mialgie, aggressività e ginecomastia, mentre alte dosi di estrogeni possono provocare incremento ponderale, nausea, *discomfort* vaginale e trombosi; inoltre sembrano compromettere la fertilità nelle donne, riducendo il *pool* follicolare e determinando insufficienza ovarica prematura, in modo dose-dipendente (17).

La procedura chirurgica più usata per ridurre la crescita è l'epifisiodesi per via percutanea del femore distale e della tibia e fibula prossimali. Come con il trattamento ormonale, l'effetto dipende dal timing del trattamento: l'ottimale sarebbe eseguirlo nelle femmine a un'età ossea < 12.5 anni (o statura di 170 cm), nei maschi a un'età ossea < 14 (o altezza 185 cm). Generalmente la riduzione staturale è dell'ordine di 4 cm nelle femmine e 6-7 cm nei maschi. Questo trattamento sembra essere efficace, ma deve essere considerato solo in bambini con previsione staturale > 3 SDS ed eseguito in centri esperti (18). Dal momento che la cre-

scita degli arti inferiori viene limitata, ma quella del rachide no, questo trattamento può alterare le proporzioni corporee; sono pertanto necessari ulteriori studi in merito al profilo di efficacia e di sicurezza dell'intervento.

Conclusioni

L'approccio diagnostico all'alta statura è guidato in prima battuta dalla storia familiare e personale del paziente e dall'esame obiettivo. La maggior parte dei bambini che afferiscono al pediatra endocrinologo per alta statura presenta quadri fisiologici che quindi non necessita di intervento correttivo. Le sindromi da overgrowth, invece, sono un gruppo di patologie molto eterogeneo, con il quale è bene familiarizzare perché molte di loro hanno importanti implicazioni per il *follow up* e il *counseling* genetico del paziente. Negli ultimi anni la nostra conoscenza sulle basi genetiche di queste condizioni è aumentata notevolmente, consentendo una più precisa e rapida diagnosi in molti casi.

L'iperaccrescimento frequentemente è associato ad un intrinseco aumento di rischio neoplastico, per cui specifici programmi di sorveglianza clinica sono impiegati nella pratica clinica. Le opzioni terapeutiche, purtroppo, sono ancora molto limitate e devono essere attentamente discusse con il paziente e la famiglia, valutandone le motivazioni cliniche e psicologiche e il rapporto rischio/beneficio.

Bibliografia

1. Patel L, Clayton PE. In *Clinical Pediatric Endocrinology: Fifth Edition*. 2007; 90-112.
2. Hannema SE, Sävedahl L. *The Evaluation and Management of Tall Stature*. *Horm. Res. Paediatr.* 2016; 85,347-352.
3. Thomsett MJ. *Referrals for tall stature in children: A 25-year personal experience*. *J. Paediatr. Child Health.* 2009; 45,58-63.
4. Upners EN, Juul A. *Evaluation and phenotypic characteristics of 293 Danish girls with tall stature: effects of oral administration of natural 17 β -estradiol*. *Pediatr. Res.* 2016; 80,693-701.
5. Wit JM, Ranke MB, Kelhar CJH. *The ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses*. *Horm. Res.* 2007; 68,1-120.
6. He Q, Karlberg J. *Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height*. *Pediatr. Res.* 2001; 49,244-251.
7. Rostomyan L, et al. *Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: An international collaborative study in 208 patients*. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015; 22,745-757.
8. Stratakis CA, et al. *Pituitary Macroadenoma in a 5-Year-Old: An Early Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85,4776-4780.
9. Mussa A, Ferrero GB. *Sindromi malformative con iperaccrescimento a evidenza neonatale*. 2013; 43,167-178.
10. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al. *Klinefelter syndrome - A clinical update*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98,20-30.
11. Mussa A, et al. *Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, Management and follow-up of the syndrome*. *Eur. J. Med. Genet.* 2016; 59,52-64.
12. Tatton-Brown K, Rahman N. *Sotos syndrome*. *Eur J Hum Genet* 2007; 15,264-271.
13. Stalman SE, Pons A, Wit JM, et al. *Diagnostic work-up and follow-up in children with tall stature: A simplified algorithm for clinical practice*. *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015; 7,260-267.
14. Albuquerque EVA, Scalco RC, Jorge AAL. *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature*. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176,R339-R353.
15. Pyett P, et al. *Using hormone treatment to reduce the adult height of tall girls: Are women satisfied with the decision in later years?* *Soc. Sci. Med.* 2005; 61,1629-1639.
16. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, et al. *Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions*. *J. Pediatr.* 1978; 93,749-755.
17. Hendriks AEJ, Drop SLS, Laven JSE, Boot AM. *Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97,3107-3114.
18. Benyi E, et al. *Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys*. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010; 740629.

Corrispondenza:

Cristina Partenope e Gabriella Pozzobon

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Dipartimento Materno-infantile

Via Olgettina 60, Milano

Tel. 0226432622/3401

e-mail: partenope.cristina@hsr.it / pozzobon.gabriella@hsr.it



Pozzobon: Da 50 anni stabile età prima mestruazione

Roma, 22 giugno - Agli inizi dell'Ottocento le ragazze compivano il loro sviluppo fisico e sessuale "verso i 16-17 anni, mentre da 50 anni a questa parte abbiamo una progressiva stabilizzazione della comparsa della prima mestruazione che si attesta tra i 12 e i 13 anni. In Italia, in particolare, il dato dice che siamo sui 12 anni e mezzo". Lo ha detto la presidente della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA) e pediatra dell'Ospedale San Raffaele di Milano, Gabriella Pozzobon.

I motivi per cui nel corso degli ultimi due secoli vi è stato questo anticipo del menarca "vanno ricercati sicuramente nel miglioramento dello stile di vita e dell'alimentazione, ma anche in fenomeni di epigenetica che hanno agito sui meccanismi fisiologici che governano l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Insomma, possiamo dire che il fattore benessere ha giocato la sua parte", conclude Pozzobon in occasione del Congresso Nazionale di Pediatria organizzato a Roma dalla SIP.

Guarda la videointervista



<http://93.148.201.171/News/2018/06/15/2018061501667904998.MP4>

Sima: Con agonismo ciclo irregolare per 50% adolescenti

Roma, 22 giugno - La base di partenza è che lo sport fa bene. Ma ci sono casi in cui un eccessivo carico di lavoro per il corpo influisce sulla normale maturazione sessuale: quando gli allenamenti si fanno troppo intensi e lo stress da competizione si fa sentire, soprattutto nel delicato passaggio da bambina ad adolescente, "si verifica un posticipo dell'età di comparsa del primo ciclo mestruale". A dirlo Gabriella Pozzobon, presidente della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza e pediatra dell'Ospedale San Raffaele di Milano, in occasione del 74° Congresso Nazionale di Pediatria organizzato dalla SIP a Roma.

Sicuramente "bisogna distinguere tra tipologia di sport e grado di impegno fisico, oltre che per tipologia di fisico di un'adolescente. Fa riflettere che spesso le ragazzine vadano incontro a casi di amenorrea secondaria: ovvero sviluppano regolarmente ma poi l'attività fisica esasperata condiziona la normale funzionalità della loro regione ipotalamo-ipofisi-gonadi con conseguenze sul quadro endocrinologico".

In questo quadro, spiega Pozzobon all'agenzia Dire, "gli ultimi dati dicono che quando si praticano a livello agonistico sport in cui è enfatizzata la magrezza del corpo e si dà molta importanza al peso, si registra un'incidenza del 22% di amenorrea primaria, ovvero la non comparsa del primo ciclo mestruale pur avendo raggiunto l'età fisiologica. Inoltre, si registra più' del 50% di irregolarità dei cicli mestruali o addirittura di lunghi periodi di assenza del ciclo. Più in generale - conclude la presidente SIMA - tutti gli sport che prevedono un grosso carico di lavoro sul fisico in questa età delicata predispongono a irregolarità mestruali".

Problematiche cardiovascolari nella Sindrome di Turner

Nicole Olivini ¹, Graziamaria Ubertini ², Aurelio Secinaro ³, Marcello Chinali ⁴, Armando Grossi ⁵

¹ Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;

² U.O.C. di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Aurelio Secinaro;

³ U.O.C. di Radiologia e Bioimaging, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;

⁴ U.O.C. di Cardiologia e Aritmologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;

⁵ U.O.S. di Patologia Endocrina delle Malattie Croniche e Post Tumorali, U.O.C. di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Riassunto

I soggetti Turner presentano morbilità e mortalità superiori rispetto alla popolazione generale, con maggior rischio di morte prematura e un'aspettativa di vita ridotta di almeno una decade. Principale responsabile della ridotta aspettativa di vita e di circa metà delle cause di morbilità è la patologia cardiovascolare. Tuttavia, le peculiari caratteristiche morfologiche e metaboliche-ormonali di queste pazienti possono rendere inadeguati i parametri per la valutazione e lo studio del rischio cardiovascolare comunemente impiegati nella popolazione generale. La stratificazione del rischio cardiovascolare nel soggetto con S. di Turner, inoltre, si basa prevalentemente su dati riferiti alla popolazione adulta. La necessità di attivare un programma di screening che coinvolga le pazienti Turner già a partire dall'età pediatrica risulta poi avvalorata dal fatto che le alterazioni cardiovascolari si manifestano più precocemente rispetto alla popolazione generale. Sebbene alcuni Autori abbiano proposto programmi di imaging cardiovascolare a lungo-terminale applicabili alla popolazione Turner, le evidenze in letteratura sono ad oggi insufficienti a determinare modalità ideali e timing specifici che siano di riferimento per lo screening ed il *follow-up* di tale patologia in queste pazienti soprattutto a partire dall'età evolutiva.

Parole chiave: *Sindrome di Turner, patologia cardiovascolare, prevenzione, assistenza clinica.*

Cardiovascular issues in Turner Syndrome

Summary

Turner Syndrome (TS) patients have higher morbidity and mortality than the general female population, with an increased risk of premature death and reduced life span, mainly as a result of cardiovascular disorders. TS patients show typical morphologic, metabolic and hormonal profiles, thus normative values used to define the cardiovascular risk in the general population can be grossly inaccurate. Furthermore, the cardiovascular risk stratification in these patients is usually based on studies carried out on adults. TS females can develop life-threatening complications of cardiovascular disorders in early ages, if compared to the general population, hence determining the need of a pediatric screening plan. Although a few strategies have been suggested, the specific timing of screening and follow up are as yet undetermined, especially referring to the pediatric population.

Key words: *Turner Syndrome, cardiovascular disorders, prevention, clinical care.*

Introduzione

I soggetti Turner presentano morbilità e mortalità superiori rispetto alla popolazione generale. Il rischio di morte prematura è tre volte maggiore [*standardized mortality ratio* (SMR) pari a 3.0] e l'aspettativa di vita è ridotta di almeno una decade (1-3).

La patologia cardiovascolare è riconosciuta come maggior responsabile della ridotta aspettativa di vita nel soggetto Turner e causa di circa metà dell'eccesso di morbilità descritto in letteratura (3, 4).

Nella Sindrome di Turner, la mortalità cardiovascolare viene attribuita, in ordine decrescente di SMR, a: dilatazione e dissezione aortica (SMR 23.6); cardiopatie congenite [SMR 20.7], rappresentate per lo più da valvola aortica bicuspidale e coartazione aortica; patologia cerebrovascolare (SMR 3.9); cardiopatia ischemica [SMR 2.8] (1, 2). Tali pazienti sono inoltre esposte a maggior rischio di presentare iperlipidemia, ipertensione arteriosa sistemica e aterosclerosi (5).

Come si può dedurre dalla revisione di *Marin et al.* (6), spesso, i parametri per la valutazione del rischio cardiovascolare comunemente impiegati nella popolazione generale risultano inadeguati all'inquadramento della paziente Turner, che presenta specifiche caratteristiche morfologiche e metabolico-ormonali. Inoltre, la stratificazione del rischio cardiovascolare in questi soggetti si basa prevalentemente su prove di evidenza acquisite osservando la popolazione generale adulta.

Da quanto esposto, deriva la necessità di un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare nelle pazienti Turner, specialmente in età evolutiva, al fine di realizzare un intervento di prevenzione secondaria efficace e precoce, attraverso strategie di screening e condotte diagnostico-terapeutiche adeguate (6).

La Sindrome di Turner

La diagnosi di Sindrome di Turner (TS) si basa sulla presenza di caratteristiche somatiche specifiche in soggetti di fenotipo femminile e si associa alla completa o parziale assenza del secondo cromosoma sessuale X, con o senza mosaicismi (7) (Tabella 1).

Tabella 1.

Varianti cariotipiche nella Sindrome di Turner: Cariotipi possibili e relative frequenze nella sindrome di Turner. (Da: Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010; 12:52.)

Cariotipo	Casi di sindrome di Turner (%)
45,X	45
46,X,i(X)(q10), con o senza 45,X	15-18
46,X,+mar o +r, con o senza 45,X	7-16
45,X/46,XX o 45,X/47,XXX	7-16
46,X,del(Xp), con o senza 45,X	2-5
46,XY o 46,X,del(Y) o 46,X,r(Y), con 45,X	6-11
Altri	2-8

La prevalenza stimata di Sindrome di Turner è di circa 125000 soggetti affetti in Europa e 78000 negli Stati Uniti d'America, con un'incidenza di 1:2500 nati vivi di sesso femminile. Si consideri inoltre la scarsa sopravvivenza dei feti Turner in utero, per cui il 99% delle gravidanze si interrompe prima della nascita (8).

Vi è poi una quota di soggetti in cui la Sindrome di Turner non viene diagnosticata, perché presentano tratti somatici caratteristici molto lievi, talvolta impercettibili e non indicativi di aspetto sindromico. Per lo stesso motivo, la diagnosi di sindrome genetica può essere posta tardivamente (1).

Alterazioni numeriche o strutturali del cromosoma Y sono compatibili con la vita, mentre la completa mancanza di materiale cromosomico X è incompatibile con la sopravvivenza fetale, pertanto è stato ipotizzato che i soggetti femminili a cariotipo 45, X siano in realtà mosaicismi di basso grado (9).

Recentemente, sono stati compiuti grandi passi avanti circa la comprensione dei determinanti genetici sottesi al presentarsi delle cardiopatie congenite. I difetti dell'apparato cardiovascolare, l'aneurisma aortico e la dissezione si osservano più frequentemente nei soggetti a cariotipo 45, X, con elevata prevalenza di difetti cardiaci congeniti anche nelle pazienti in cui sia mancante il solo braccio corto del cromosoma X. Questo sembrerebbe sostenere l'ipotesi secondo cui l'aploinsufficienza dei geni contenuti in Xp contribuisce allo sviluppo anormale della valvola aortica e dell'arco aortico nei soggetti Turner (10).

Patologia cardiovascolare congenita

Come si evince dalla Figura 1, la frequenza di alcune malformazioni cardiache nella popolazione Turner è più elevata rispetto alla frequenza delle stesse nella popolazione generale di sesso femminile.

a. Valvola aortica bicuspid

Si tratta della malformazione CV congenita più frequente, che interessa sino al 30% delle pazienti Turner contro l'1-2% della popolazione generale (3, 11). La bicuspidia si associa ad un maggior rischio di degenerazione calcifica e rischio di disfunzione valvolare, che ha un'incidenza maggiore nel soggetto Turner, sia che si tratti di insufficienza sia che si parli di stenosi o vizio composto. La bicuspidia è spesso associata ad altre anomalie dell'aorta (3). Studi sulla popolazione generale hanno dimostrato che il pattern di fusione tra le cuspidi valvolari è predittivo della patologia che un individuo più verosimilmente andrà a sviluppare. Nell'immagine (Figura 2), **A** rappresenta una normale valvola aortica con tre cuspidi, **B-D** rappresentano la variante bicuspid. Il pattern CCD-CNC (**C**) si associa con maggior prevalenza a significativa stenosi/rigurgito valvolare, mentre il pattern CCD-CCS (**B**) si associa più frequentemente a coartazione e dilatazione aortica, meno spesso a patologia valvolare (3, 12). Nella popolazione generale la bicuspidia predispone ad un aumentato rischio di endocardite; applicando il metodo deduttivo, tale dato può essere esteso alla popolazione Turner, anche se l'evidenza in merito è limitata (3, 11).

b. Coartazione aortica

Interessa il 12-17% delle donne con TS e fa parte di un ampio spettro di anomalie dell'aorta toracica, che variano dall'arco aortico trasverso allungato all'ipoplasia/aplasia dell'arco. Spesso si associa ad aorta bicuspid e la presenza di coartazione correla con un maggior rischio di futura dissezione aortica (3, 13). Un punto fondamentale è la discussione circa la metodica correttiva più adatta nelle pazienti Turner, in cui la fragilità della parete aortica incrementa il rischio di emorragia peri-operatoria e rottura delle linee di sutura dopo correzione *end-to-end* (25-38%). La tecnica correttiva con *patch* ha riportato esiti favorevoli, mentre

Figura 1.

Difetti cardiovascolari congeniti nei pazienti Turner (22-70%): Anomalie cardiovascolari comuni nei pazienti affetti da sindrome di Turner. Le percentuali fra parentesi tonde si riferiscono alla popolazione generale. (Da: Kristian HM, Niels HA, Claus HG. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome - Integrating Cardiology, Genetics and Endocrinology. *Endocrine Reviews*, 2012; 33:677-714).

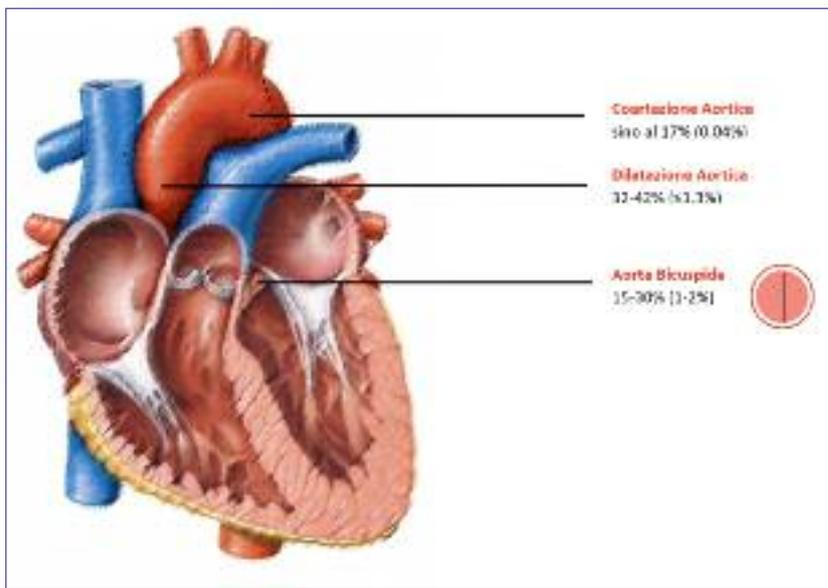
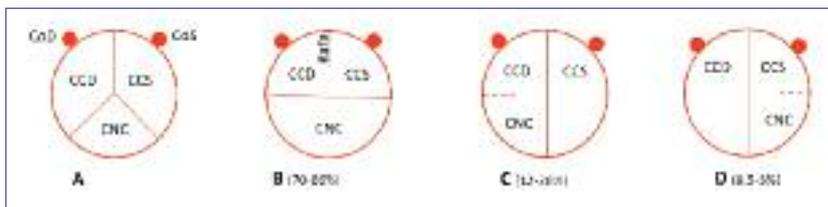


Figura 2.

Cuspidi valvolari aortiche: valvola aortica normo-conformata e bicuspidia: Pattern di fusione delle cuspidi valvolari aortiche. A) Valvola aortica normale, con tre cuspidi (CCD, Cuspide Coronarica Destra; CCS, Cuspide Coronarica Sinistra; CNC, Cuspide Non Coronarica); B) Fusione cuspidi coronariche (CCD-CCS), C) Fusione cuspidi coronarica destra e cuspidi non coronarica (CCD-CNC), D) Fusione cuspidi coronarica sinistra e cuspidi non coronarica (CCS-CNC). CoS Coronaria Sinistra, CoD Coronaria Destra. (Modificato da: Koenraadt WM, Tokmaji G, DeRuiter MC, et al. *Heart*. 2016 Jun 15;102(12):943-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308629. Epub 2016 Feb 10).



il trattamento percutaneo (PTA o *stenting*) si è rivelato favorevole in un gruppo ristretto di soggetti, nonostante siano stati riportati eventi quali dissezione e formazione di aneurisma a distanza. È importante sottolineare come il rischio di dissezione aortica non sia completamente alleviato dall'intervento correttivo, in quanto la dissezione può verificarsi anche a distanza di anni dalla riparazione. Questa osservazione ha un importante risvolto in termini di *follow-up* (13).

Patologia cardiovascolare acquisita

Come per i difetti congeniti, anche la patologia cardiovascolare acquisita è importante causa di morbilità e mortalità nei soggetti Turner, che presentano maggior incidenza di ipertensione arteriosa, patologia cerebrovascolare, cardiopatia ischemica, disturbi del ritmo cardiaco, disturbi della coagulazione e un aumentato rischio di dissezione aortica (3).

a. Dissezione aortica

L'incidenza è di 1-2% nei soggetti Turner, con rischio 100 volte superiore rispetto alla popolazione femminile generale. Il picco si ha nella 3^a-5^a decade di vita, anche se sono stati descritti casi in età più precoci (14). Nella TS, i fattori di rischio per la dissezione aortica sono: cariotipo 45, X, ipertensione arteriosa, dilatazione aortica, coartazione aortica e aorta bicuspidi (3).

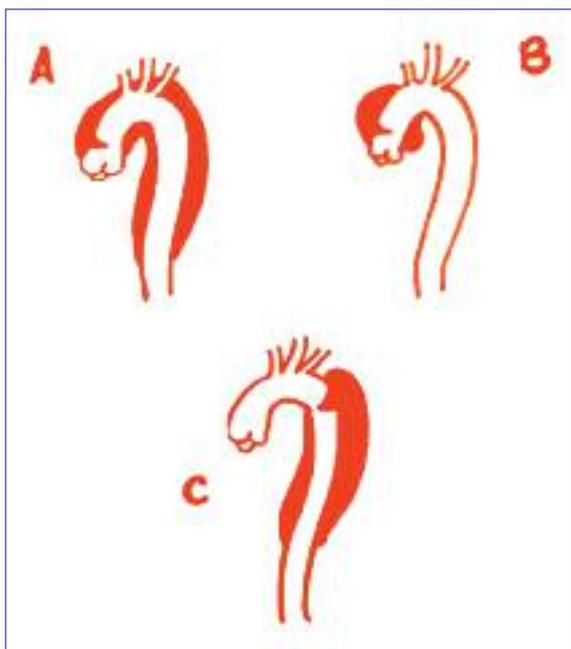
Riguardo la dilatazione aortica, è stato documentato un diametro aortico maggiore nelle donne Turner rispetto alla popolazione generale, il che rende difficile distinguere un arco aortico dilatato da uno normale in questo gruppo di pazienti. Età e corporatura sono predittive del diametro aortico, ma nel soggetto Turner – considerata la peculiare struttura corporea – l'impiego di un nomogramma adatto a una donna di uguale età può rivelarsi inaccurato (6, 15). Sono stati studiati dunque parametri di valutazione che possano superare questo problema.

Alcuni esempi sono: il rapporto tra diametro dell'aorta ascendente e quello dell'aorta discendente (> 1.5 è indicativo di dilatazione aortica) e l'ASI (*Ascending aortic Size Index*), dato dal rapporto tra diametro aortico e superficie corporea

(se > 0 = a 2 cm/mq è indice di dilatazione aneurismatica e il valore di 2.5 è indicativo di rischio estremamente alto e necessità di immediato intervento chirurgico (16). Il riscontro di dilatazione aortica giustifica il controllo pressorio aggressivo con beta-bloccante, avendo come obiettivo un range pressorio normale-basso (16). La dissezione aortica può verificarsi per diametri aortici considerati "normali". La dilatazione aortica, infatti, appare avere un buon valore predittivo positivo per futura dissezione, a fronte di un

Figura 3.

Dissezione aortica: classificazioni di Stanford e DeBakey a confronto. L'immagine A rappresenta una dissezione aortica di tipo Stanford A o DeBakey I. L'immagine B raffigura una dissezione tipo Stanford A o DeBakey II. In C è raffigurata una dissezione Stanford B o DeBakey III.



valore predittivo negativo poco incoraggiante (17). Nella TS, inoltre, non vi è una comprovata evidenza circa il valore *cut-off* da riferire ad una dilatazione aortica critica che necessiti di pronto intervento chirurgico (3).

Nel 63% dei casi, gli episodi di dissezione aortica interessano l'aorta ascendente (Stanford A e DeBakey I e II, Figura 3), in accordo con un'elevata prevalenza di dilatazione dell'aorta ascendente e di bicuspidia valvolare. La rottura di un'aorta disseccata di tipo Stanford A è un'emergenza chirurgica associata a prognosi sfavorevole (emopericardio e tamponamento cardiaco; l'estensione prossimale si associa a compressione degli osti coronarici, mentre quella distale si associa alla compressione dei tronchi sovraortici). Le tecniche correttive variano dalla sostituzione dell'aorta ascendente alla sostituzione di aorta ascendente e valvola aortica (Bentall), sino alla sostituzione dell'aorta ascendente associata al reimpianto dei tronchi sovra-aortici. La metodica diagnostica è la TC con mezzo di contrasto per visualizzare l'aorta (mostra una "parete" che separa i due lumi).

Durante la gravidanza, nella paziente Turner, il rischio di dissezione aortica e di rottura è aumentato; secondo alcuni Autori può raggiungere il 10% e tale percentuale incrementa ulteriormente nel corso del terzo trimestre (17). Poiché il 50% degli eventi avvengono durante questo periodo o nel puerperio, durante il terzo trimestre è opportuno sottoporsi ad ecocardiografia a cadenza

mensile. Se si verificasse un incremento del diametro aortico superiore o uguale al 10% fra due esami successivi, è indicato confermare il dato mediante angio-RM. Se il dato fosse provato, la paziente avrà necessità di essere ricoverata in un Centro con dipartimento materno-infantile e provvisto di equipe cardiologica medico-chirurgica (18). La mortalità in caso di dissezione aortica è elevata e raggiunge oltre 80%. Nella donna Turner che desideri una gravidanza è di primaria importanza garantire un *check-up* completo prima del concepimento, che comprenda un'accurata valutazione cardiologica (16, 18).

Terapia estro-progestinica e ormone della crescita ricombinante umano

In alcune pazienti Turner, la secrezione spontanea e/o dopo stimolo da stimolo di ormone della crescita è stato dimostrato essere inferiore alla norma. La bioattività del GH circolante, inoltre, può essere ridotta, così come è stato documentato un incremento della proteolisi dell'IGF *binding protein*, possibilmente responsabile di un anomalo apporto di IGF-I ai tessuti (19, 20). Per questi motivi, è raccomandato iniziare terapia con ormone della crescita ricombinante umano sin dall'infanzia.

Il deficit estrogenico è comune nelle femmine Turner: il 70% non è in grado di raggiungere spontaneamente lo sviluppo puberale. La terapia estrogenica/estro-progestinica sostitutiva è essenziale alla femminilizzazione, al raggiungimento e al mantenimento di un'adeguata densità minerale ossea e come stimolo per un adeguato sviluppo neuro-cognitivo (21).

Le Tabelle 2 e 3 riassumono i principali effetti benefici e sfavorevoli delle terapie sostitutive con ormone della crescita ricombinante umano (Tabella 2) ed estrogeni (Tabella 3), con particolare riguardo agli esiti che interessano l'apparato cardiovascolare.

Diagnostica della patologia cardiovascolare

Se la predizione del rischio cardiovascolare globale nelle pazienti Turner è resa difficile dai correlati metabolico-ormonali tipici della sindrome, che rendono inadeguati alcuni parametri di valutazione ben consolidati nella popolazione generale, anche la scelta della metodica di diagnostica per immagini più appropriata per la prevenzione secondaria risente delle caratteristiche corporee del soggetto con sindrome di Turner.

L'ecocardiografia transtoracica bidimensionale e l'ecocardiografia Doppler consentono uno studio attendibile dell'anatomia cardiovascolare -includendo la valvola aortica, la radice aortica e la porzione ascendente dell'aorta toracica- e rendono possibile la valutazione accurata della funzione valvolare (22). La stessa metodica può però risultare inadeguata alla visualizzazione della valvola aortica nei soggetti Turner, per via di alcuni fattori sfavore-

Tabella 2.

Possibili effetti della terapia con ormone ricombinante umano.

Benefici	Sfavorevoli
Guadagno staturale	Riduzione sensibilità insulinica
Migliora la composizione corporea (riduzione t. adiposo viscerale)	Ipersecrezione → potenziali effetti negativi sulle morbilità e mortalità cardiovascolare (acromegalia)
Possibile miglioramento della funzione epatica	Scoliosi già presente resa più manifesta
Migliora la densità minerale ossea	Riduzione sensibilità insulinica
Non si associa con una maggiore dilatazione aortica	
Non ha effetto sulla pressione arteriosa	

Tabella 3.

Possibili effetti della terapia estrogenica.

Benefici	Sfavorevoli
Contribuisce alla crescita staturale	Coagulopatia e rischio di eventi trombo-embolici
Sviluppo dei caratteri sessuali	Rischio di sviluppare carcinoma mammario?
↓ rischio CV (profilo lipidico e rigidità aortica)	
Migliora la densità minerale ossea	
Migliora le funzioni mnemoniche e cognitive	
Favorisce la riduzione degli enzimi epatici	
Incrementa la forza muscolare	
Non ha effetti sulla pressione	
Essenziale alla normale omeostasi glucidica	
Immunomodulazione	

voli rappresentati ad esempio da una valvola aortica bicuspid e/o calcifica, oppure dalla cattiva finestra acustica associata a obesità e bassa statura, o ad entrambe. In questi casi, l'angio-RM è utile per un'ulteriore valutazione dell'anatomia e della funzione valvolare (22, 23). La RM, in aggiunta, è indubbiamente l'esame strumentale ottimale per la visualizzazione dell'aorta toracica, poiché i tratti distali alla porzione ascendente sono malvalutabili all'eco-cardiogramma (6, 23). Tale metodica, però, non è attuabile in larga scala in quanto meno disponibile e più costosa dell'eco-cardiografia e associata a tempi di esecuzione piuttosto lunghi (circa 45 minuti per l'acquisizione completa) per cui è richiesta la collaborazione del paziente che, in alternativa, andrebbe sottoposto ad anestesia generale.

Se l'ecocardiogramma non è sufficiente ad escludere la presenza di un'anomalia cardiovascolare strutturale congenita, è indicata l'esecuzione di un'angio-RM cardiaca (24). Linee guida recenti suggeriscono che sia appropriato richiedere tale esame per tutte le pazienti con sindrome di Turner -anche per coloro cui non sia stata già rilevata una patologia strutturale cardiaca- ad un'età tale da poter essere sottoposte all'esame senza necessità di anestesia e poi ogni 5-10 anni da adulte (21). Una valutazione più frequente mediante RM è raccomandata da alcuni Autori per le donne con ipertensione, pregresso riscontro di arco aortico trasverso allungato, storia di dilatazione aortica, oppure in donne che programmino una gravidanza (25). Secondo altri, sono meritevoli di valutazione mediante RM le pazienti adolescenti e adulte e quelle con pregresso riscontro di aorta bicuspid e/o coarta-

zione aortica trattata chirurgicamente (26). La frequenza cui è indicato sottoporre le pazienti un controllo strumentale varia a seconda della storia e dei fattori di rischio di ciascuna (4, 21, 26).

Sebbene alcuni Autori abbiano proposto programmi di *imaging* cardiovascolare a lungo-termine applicabili alla popolazione Turner, le evidenze in letteratura sono ad oggi insufficienti a determinare le modalità ideali e il *timing* specifico, universalmente riconosciuti, per lo screening e il *follow-up* di queste pazienti (5, 6, 21, 26). La necessità di attivare un programma di screening che coinvolga le pazienti Turner già a partire dall'età pediatrica è spiegata dal fatto che le alterazioni cardiovascolari si manifestano in questi soggetti più precocemente rispetto alla popolazione generale (1, 2, 24).

Conclusioni

In conclusione, negli anni è cresciuta l'attenzione nei confronti del rischio cardiovascolare nelle pazienti con Sindrome di Turner.

La prevenzione e l'assistenza clinica necessitano della cooperazione di diversi specialisti in ambito pediatrico e delle cure dell'adulto. Molti dati ad oggi disponibili sono ricavati da lavori sulla popolazione generale, piuttosto che specifici del gruppo Turner, il cui studio del fenotipo cardiovascolare necessita di ulteriori approfondimenti, soprattutto in riferimento alla popolazione di età pediatrica.

Risulta inoltre indispensabile definire un programma di prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare per le pazienti Turner in età pediatrica, che si avvalga di entrambe le valutazioni clinica e strumentale e ne specifichi *timing*, modalità, metodiche diagnostiche di scelta, campo di applicazione e frequenza del *follow-up*, definendo nel contempo le variabili che meglio si prestano alla valutazione del rischio cardiovascolare in questo specifico gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. *Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3897-3902.*
2. *Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4735-4724.*

3. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012; 33:677-714.
4. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, et al. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner's syndrome: a single center review. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35:253-260.
5. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78:639-645.
6. Marin A, Weir-McCall JR, Webb DJ, et al. Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome. *Clin Radiol.* 2015; 70:803-814.
7. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology.* 1938; 23:566-574.
8. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45:89-94.
9. Fernandez R, Mendez J, Pasaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum Genet.* 1996; 98:29-35.
10. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, et al. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner's syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50:662-665.
11. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 55:2789-2800.
12. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1648-1651.
13. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young.* 2010; 20:191-200.
14. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2006; 16:430-436.
15. Cleemann L, Mortensen KH, Holm K et al. Aortic dimensions in girls and young women with Turner syndrome: a magnetic resonance imaging study. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31:497-504.
16. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, et al. Aortic dilatation and dissection in Turner's syndrome. *Circulation.* 2007; 116:1663-1670.
17. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet.* 2007; 44:745-749.
18. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152:18-24.
19. Lin TH, Kirkland JL, Kirkland RT. Growth hormone assessment and short-term treatment with growth hormone in Turner syndrome. *J Pediatr.* 1988; 112:919-922.
20. Gravholt CH, Chen JW, Oxwig C, et al. The GH-IGF-IGFBP axis is changed in Turner syndrome: partial normalization by HRT. *Growth Horm IGF Res.* 2006; 16:332-339.
21. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:10-25.
22. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, et al. Aortic dimensions in Turner syndrome: two dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Med.* 2007; 8:428-437.
23. Gutmark-Little I, Backeljauw PF. Cardiac magnetic resonance imaging in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78:646-658.
24. Chalard F, Ferey S, Teinturier C, et al. Aortic dilation in Turner's syndrome: the role of MRI in early recognition. *Pediatr Radiol.* 2005; 35:323-326.
25. Thomas J, Yetman AT. Management of cardiovascular disease in Turner syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:1631-1641.
26. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, et al. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101:485-490.

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

Corrispondenza:

Armando Grossi

Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" I.R.C.C.S.

Piazza S. Onofrio 4 - 00153 Roma

Tel: 06-68593209

Cell: 3287391074

E-mail: armando.grossi@opbg.net

Gambling, educazione e prevenzione

Leopoldo Ruggiero

Specialista in Pediatria, Coordinatore del Gruppo di Studio SIMA "Prevenzione Ludopatia"

Riassunto

Negli ultimi decenni si sta assistendo ad una diffusione quasi "epidemica" del gioco d'azzardo, nonostante le profonde difficoltà economiche con cui si scontrano le società. La pericolosa abitudine al gioco si trasforma non di rado in malattia da dipendenza dal gioco (nuove dipendenze senza sostanza). La malattia da gioco d'azzardo definita nel DSM V "Disturbo da Gioco d'Azzardo" è un comportamento "disadattivo", connesso al gioco ricorrente, che sconvolge la vita di chi ne è colpito e scompagina la sua famiglia. Esistono più concause nel determinismo della malattia, individuali, familiari, sociali che complicano la problematica e ne rendono molto complessa e difficile prevenzione. Sono stati attuati in Italia, come in altre parti del mondo, numerosi interventi di Prevenzione Primaria, cioè rivolti alla popolazione, alcuni con successo altri francamente fallimentari. Molte iniziative sono state rivolte all'età evolutiva. Vengono presentati alcuni progetti di prevenzione realizzati nel nostro Paese finalizzati ad informare gli adolescenti sulle caratteristiche e sui rischi dei giochi d'azzardo onde educarli ad un comportamento consapevole. Si conclude sottolineando la necessità di proseguire nella prevenzione utilizzando metodologie validate scientificamente.

Parole chiave: *Gioco d'azzardo, gioco d'azzardo patologico, disturbo da gioco d'azzardo, prevenzione, adolescenti.*

Gambling, education and prevention

Summary

Over the last few decades, there has been an almost "epidemic" spread of gambling, despite the profound economic difficulties that societies meet. Dangerous gambling habit often becomes addiction-dependent illness (new behavioral addictions without substances addiction). The gambling illness, defined in DSM V "Gambling Disorder" is a "disadvantageous" behavior associated with recurring gambling that disrupts the life of someone who is hit and disrupts his family. There is more to do with the determinism of the disease, individual, family, and social issues that complicate the problem and make it very complex and difficult to prevent. In Italy, like in other parts of the world, several primary prevention interventions have been implemented, that is, addressed to the population. Many initiatives have been addressed at the developmental ages. In this paper are presented some prevention projects implemented in our country aimed at informing teenagers about the characteristics and risks of gambling in order to educate them in conscious behavior. The paper's conclusion highlights the need to pursue prevention through scientifically validated methodologies.

Key words: *Gambling, pathological gambling, gambling disorder, prevention, adolescents.*

Premessa

...." E più andavo avanti e più ci prendevo gusto" ...
(Fedor Dostoevskij "Il Giocatore", 1866)

Parlare di gambling significa introdursi in una questione intricata, complessa e poco conosciuta nella sua reale portata.

Innanzitutto la dimensione del fenomeno del gioco d'azzardo lecito, almeno per quanto riguarda il nostro Paese, non è facilmente rilevabile con precisione, in quanto, come osserva *Alfio Lucchini*, non sono ancora disponibili studi esaustivi e statisticamente rappresentativi (1).

Se volessimo utilizzare un'immagine per descrivere la problematica del gioco d'azzardo e dei suoi riflessi, dovremmo forse usare

l'immagine di un iceberg: poco ancora affiora, molto il sommerso, tra cui anche l'enorme non valutabile quantità di gioco d'azzardo illegale, in Italia e nel Mondo.

Quello che emerge, cioè quello che viene documentato dalle ricerche, sulla diffusione del gioco d'azzardo, è solo una piccola parte. Il fenomeno è sempre più in aumento e, quasi come un contagio infettivo, sta coinvolgendo le popolazioni di tutto il mondo, con rilevanti costi sanitari e sociali.

Il vero dramma è che vi è molta disinformazione, se non addirittura

tura totale ignoranza sul fenomeno, sulle sue cause e sui suoi effetti psicopatologici specialmente verso le categorie più deboli e più esposte, come adolescenti, giovani, anziani, nella inconsapevolezza che il gioco d'azzardo abituale può portare ad una vera malattia da dipendenza, sia pure "senza il consumo di sostanze allucinogene".

Lo scopo del presente lavoro è quello di informare, Pediatri, Medici di Medicina Generale, Operatori socio-sanitari, riguardo le questioni connesse al gioco d'azzardo ripetitivo ed esagerato, particolarmente negli adolescenti e sulle caratteristiche di alcune iniziative attuate in Italia, volte a prevenire l'insorgenza e la diffusione dell'"epidemia da gioco d'azzardo" e le sue complicità.

Il gioco d'azzardo (Gambling)

Il gioco è un'attività volontaria e intrinsecamente motivata, svolta da adulti e bambini ed anche da animali, a scopo ricreativo (2). Aristotele accostò il gioco alla gioia e alla virtù, distinguendolo dalle attività praticate per necessità, come ad esempio il lavoro. Il gioco inteso come svago è parte integrante della vita quotidiana (in casa, fuori casa, in locali pubblici e privati) ed è una forma primaria di comunicazione e socializzazione.

Per *Robert Ladouceur*, professore emerito di Psicologia dell'Università Laval del Québec, un gioco è d'azzardo (in arabo *az-zahr* significa dado; il gioco dei dadi ha rappresentato per secoli il prototipo del gioco d'azzardo) quando presenta contemporaneamente tre caratteristiche (3):

1. Viene messo in palio denaro o un oggetto di valore, scommessa.
2. La posta una volta messa in palio è irreversibile, la scommessa una volta fatta non può essere ritirata!
3. L'esito del gioco dipende principalmente o totalmente dal caso/fortuna.

Il gioco d'azzardo moderno, è costituito da una serie variegata di pratiche ludiche, facilmente accessibili a tutti, generalmente veloci (pochi secondi per vincere o perdere) e solitarie, praticate in casa anche online e fuori casa in locali pubblici non dedicati o in sale riservate. Gratta e vinci, scommesse sportive, lotto, lotterie, superenalotto, bingo, slot machine, video lottery ed altri innumerevoli giochi d'azzardo, sono tutti questi, "giochi" in cui si scommette denaro per vincere denaro in palio, ma con la possibilità molto probabile di perderne ed in cui il risultato è sempre sicuramente ed esclusivamente affidato all'alea, cioè alla fortuna, al caso imprevedibile ed imponderabile.

Dal gioco alla malattia

Dunque, se il gioco d'azzardo, per il piacere di vincere qualcosa o di tentare una volta ogni tanto un colpo di fortuna, per molte persone può essere un'attività piacevole, divertente, se praticato

saltuariamente e con controllo del denaro speso (gioco occasionale), quando diventa abitudinario e ripetitivo si trasforma in vizio e addirittura in ossessione e dipendenza, come la dipendenza da alcool e droghe. Quando il soggetto diventa schiavo del gioco, il divertimento non c'è più, subentra un impulso incontrollabile a scommettere altro denaro, sempre di più e sempre più frequentemente, con la speranza/illusione di vincere e recuperare le perdite; il giocatore finisce così per entrare in una pericolosa spirale, in cui le rare riconquiste di soldi sono pericolosamente adescatrici, egli continua a giocare e spesso continua a perdere. Prolungandosi nel tempo questo attaccamento al gioco d'azzardo, l'individuo si ammala, non riesce a scollarsi dal gioco, si annienta la sua psiche, si annulla la sua volontà, lentamente si deteriora gravemente la mente ed anche il corpo.

È questa la **ludopatia** (ludo= gioco- patia= malattia), ossia la malattia da gioco d'azzardo o GAP (Gioco d'Azzardo Patologico) (in inglese, *Pathological Gambling*), subdola all'esordio ma poi, nei soggetti più fragili, particolarmente invasiva ed aggressiva. Si tratta di una malattia mentale, non solo un disturbo di controllo dei propri impulsi, ma addirittura una malattia del comportamento, talmente severa, da essere inquadrata dagli studiosi nella categoria "delle dipendenze comportamentali" col termine **disturbo da gioco d'azzardo**, la stessa categoria di malattie in cui sono descritti i disturbi da uso di alcool, droghe, ecc., nel DSM-V, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali del maggio 2013 (4).

Chi è affetto da ludopatia è incapace di resistere all'impulso di giocare d'azzardo o fare scommesse nonostante egli stesso sia consapevole che questo possa portare a gravi conseguenze.

Per continuare a dedicarsi al gioco d'azzardo e alle scommesse, il giocatore/malato trascura lo studio o il lavoro e può arrivare a commettere furti, frodi ed altri fatti delittuosi, fino a distruggere la vita propria e delle proprie famiglie, incappa sovente nelle maglie della criminalità e dell'usura.

La ludopatia, infatti, può portare sovente a rovesci finanziari, alla compromissione dei rapporti familiari e sociali, al divorzio, alla perdita del lavoro, allo sviluppo di dipendenza da droghe o da alcool, fino al suicidio.

Gioco d'azzardo e ludopatia: piaghe sociali

Secondo alcune stime americane la ludopatia può interessare il 2-4% della popolazione, rappresentando dunque anche un importante problema di salute pubblica.

- 1) **Anche in Italia il gioco d'azzardo è un fenomeno in espansione.** Già qualche anno fa i dati segnalati da una ricerca di *Nomisma* erano sconcertanti: nel corso del 2008 ventotto milioni di persone si sono rivolte almeno una volta alla *dea bendata* e per un quarto di questi il gioco è stato un appuntamento settimanale (5). Stime più recenti hanno calcolato che

in Italia sono tra 300.000 e 1.300.000 i giocatori patologici, (0.5-2.2% della popolazione), ossia le persone già con sintomi di dipendenza da gioco d'azzardo (così detto **G.A.P.** cioè, **Gioco d'Azzardo Patologico**) e quasi due milioni i giocatori a rischio di dipendenza (così detto "**Gioco d'Azzardo Problematico**"), come riferito dal Dipartimento Politiche Antidroga D.P.A., della Presidenza del Consiglio dei Ministri nella relazione dell' anno 2013 (6).

Il gioco d'azzardo non risparmia nessuna età, né alcuna fascia sociale ed è diffuso in entrambi i sessi, sebbene sia prevalente nei maschi.

- 2) **Anche i dati economici sono esorbitanti.** Il Ministero dell'Economia di recente ha fornito i dati sugli incassi del gioco d'azzardo per il 2016 e sulle relative entrate fiscali. La Raccolta (ossia l'insieme delle puntate effettuate in un anno) di denaro proveniente dai giochi d'azzardo "legali" cioè quelli controllati dallo Stato, nel 2016 è stata pari a circa 96 miliardi di euro (+ 8% circa rispetto al 2015, quando fu circa 88 miliardi), l'Erario poi ha prelevato direttamente su tutte le attività di gioco circa 9 miliardi di euro.

La Spesa (ossia la raccolta meno la restituzione ai cittadini tramite le vincite al gioco) nel 2016 si è aggirata attorno ai 19 miliardi incrementata rispetto al 2015 quando fu pari a 17.5 miliardi (7). A queste cifre vanno aggiunte quelle del gioco d'azzardo illegale gestito dalla criminalità anche via internet, che in Italia rappresentano cifre da capogiro (business da 23 miliardi di euro nel 2015) (8).

Tali somme rappresentano una vera e propria perdita per le tasche dei cittadini ed anche ad un occhio inesperto appare ovviamente enorme e si configura sempre più per la nostra società come concausa di povertà.

Gli adolescenti ed il gioco d'azzardo

Numerose ricerche epidemiologiche evidenziano che il gioco d'azzardo tra i giovani è in aumento. In particolare di notevole interesse sono i risultati dello studio ESPAD Report 2015 (*European School Project on Alcohol and other Drugs*), indagine sui comportamenti a rischio tra gli adolescenti, condotto in Italia nel 2015, tramite questionario, su studenti di età compresa tra 15 e 19 anni.

L'indagine ha messo in luce che 1.000.000 di studenti (minorenni e maggiorenni) hanno giocato somme di denaro almeno 1 volta negli ultimi 12 mesi, hanno giocato di più i ragazzi (51%) rispetto alle ragazze (32%); inoltre il 38% dei minori scolarizzati (15-17 anni) (circa 550.000 studenti) riferisce di aver giocato d'azzardo, anche una sola volta, nel 2015 contro il 35% del 2014 (+3%), mentre in precedenza, dal 2010 al 2014 si era assistito ad una continua riduzione. L'incremento si è avuto sia al Nord che al Sud, anche se al Sud i ragazzi giocano maggiormente rispetto al Nord. Ancora: rispetto al 2010 si è ridotto il numero di minori che gioca-

no al lotto e superenalotto, sono aumentati quelli che giocano al totocalcio ed al totogol (dal 10 al 29%), i ragazzi preferiscono le scommesse sportive, le ragazze i Gratta e Vinci. Nelle scelte dei giochi i ragazzi differiscono dagli adulti, che preferiscono giocare alle slot machine e video lottery (VDL) ed in genere anche giochi on-line; gli adulti sembrano infatti preferire meno gli altri giochi come gratta e vinci, lotto, scommesse sportive ed ippiche (9). Anche i risultati delle ricerche sulla diffusione della malattia da gioco d'azzardo tra i giovani sono sconcertanti. Dati raccolti tramite questionario on line hanno messo in evidenza che tra i ragazzi di età compresa tra i 15 e 19 anni gioco problematico è presente nel 7.2 % dei casi, mentre nel 3.2 % dei soggetti intervistati è stato rilevato, già a questa giovane età, gioco patologico. Conforta apprendere che in quella popolazione esaminata, il 39.0% dei ragazzi pratica gioco sociale e che il 50.6% non ha mai effettuato alcun gioco (6).

Cause

Le cause della ludopatia sono poco note e complesse. È ipotizzabile un intricato gruppo di fattori tra loro interagenti. Fattori predisponenti, personali, biologici e psicologici, anche genetici, cui si aggiungono fattori scatenanti per lo più ambientali. Tra questi ultimi la relativa facilità di reperire danaro, l'enorme diffusione di slot machine oramai quasi "sotto casa", l'utilizzo di computer e telefoni per il gioco on-line (10).

Le peculiarità dell'età adolescenziale con il rifiuto, talora drastico, dei modelli precedentemente accolti, naturali o educazionali e la progressiva "conformizzazione" al gruppo dei coetanei, le crisi di identità, le fobie esistenziali, la voglia di sperimentare e mettersi in gioco, facenti parte, entro certi limiti delle normali dinamiche psicologiche dell'età adolescenziale, la facilità di disporre di danaro contante o attraverso le carte prepagate, sono altrettanti fattori di rischio per incappare nelle reti del gambling. Certo i ragazzi giocano nella maggior parte dei casi per divertirsi, per curiosità, ma anche perché amano le sfide, la trasgressione, il pericolo, ma in taluni casi anche per sfuggire e dimenticare problemi personali e familiari (5).

Inoltre studi molteplici hanno segnalato spesso che adolescenti dediti abitualmente al gioco d'azzardo sono anche adusi ad altri comportamenti anomali e rischiosi, come abuso di alcolici e consumo di droghe e ad atti violenti ed estremi (11), con sconvolgenti conseguenze per loro stessi, per le famiglie, per il contesto sociale.

Meccanismi neurobiologici

I meccanismi che sono alla base della malattia da dipendenza da gioco d'azzardo sono articolati e molteplici e gli studi recenti hanno suggerito ipotesi anatomo-funzionali e nuovi modelli interpretativi (12).

È stato dimostrato infatti, utilizzando avanzate tecniche di neuroimaging come la fMRI, (*Functional Magnetic Resonance Imaging*), che la dipendenza per il gioco d'azzardo, come per le droghe, sarebbe dovuta al forte squilibrio che si viene a determinare nel giocatore, come peraltro nel tossicodipendente, tra le strutture della corteccia prefrontale che controllano, regolano e frenano la ricerca compulsiva del piacere (*decision making*), secernenti serotonina e le strutture cosiddette del piacere (*feel good system*) (Sistema di Reward/Ricompensa), del Nucleo Accumbens, del Nucleo Striato e dell'Ippocampo, secernenti dopamina. Nel giocatore, come in altre dipendenze (da sostanze e non) vi sarebbe una maggior attivazione delle aree limbiche (striato, ippocampo, amigdala ecc.) fortemente correlata con un maggior grado di "craving", ossia col desiderio improvviso ed incontrollabile di accedere all'oggetto "bramato" in grado di dare piacere. Questo meccanismo drammatico e perverso è particolarmente evidente in età adolescenziale durante la quale, come evidenziato da Somerville nel 2010, le regioni prefrontali, deputate al decision making ed al controllo comportamentale volontario, si sviluppano più tardi delle regioni limbiche, che sono responsabili invece degli impulsi emotivi e del craving verso stimoli gratificanti. Per tali ragioni neurobiologiche la disponibilità ad assumere comportamenti rischiosi risulta particolarmente alta proprio durante la fase adolescenziale della vita (13).

Prevenzione

In Italia negli ultimi anni si è assistito ad un proliferare di "progetti e campagne" di prevenzione primaria del gioco d'azzardo patologico, disomogenee, a macchia di leopardo sul territorio nazionale, non sempre con l'utilizzo di metodologie e strumenti "evidence-based oriented"; inoltre, fattore da molti considerato negativo, molte campagne di sensibilizzazione per gioco d'azzardo hanno come soggetti promotori gli stessi organismi che gestiscono finanziariamente il gioco d'azzardo stesso, il che può lasciare dubbiosi sui veri scopi delle iniziative (14).

Le misure di prevenzione primaria sono finalizzate a promuovere la cultura della legalità nell'approcciarsi al gioco d'azzardo, fornire ad adulti e ragazzi istruzioni educative, per il gioco "responsabile" e "consapevole" (cosiddetto gioco sano e sociale), informazioni sui rischi per la salute psicofisica e sociale associati al gioco incontrollato, indirizzi sui servizi del territorio che possono fornire aiuto in caso di bisogno. La prevenzione primaria si realizza tramite campagne di sensibilizzazione, informazione ed educazione presso le scuole, i comuni, gli ambiti, le parrocchie. La prevenzione primaria si avvale anche di iniziative cosiddette di "policy", ossia di politica socio sanitaria, generate dalle Istituzioni (Stato, Regioni, Comuni), in particolare con leggi che regolano il gioco d'azzardo: norme nazionali, regionali, comunitarie ed i regolamenti comunali dispongono, le concessioni per le sale gioco, il numero e la distribuzione delle slot machine rispetto a

luoghi sensibili come le scuole, controllano anche il gioco d'azzardo via internet.

Ma purtroppo le vere difficoltà sono nel controllo del rispetto delle norme, che spesso sono disattese o aggirate, come purtroppo accade spesso nei locali pubblici, con la non osservanza del divieto del gioco d'azzardo ai minorenni.

Molte sono state finora in Italia le iniziative di prevenzione primaria del GAP dedicate agli adolescenti, sia a carattere nazionale sia a carattere locale, promosse da enti o privati; alcune non sono state efficaci, altre hanno avuto successo e vengono svolte tuttora. Ne citiamo qualcuna:

Il progetto "**Il gioco fa scuola**" a cura AAMS (Amm. Autonoma Monopoli di Stato) e MIUR (Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca), nato nel 2006 con l'intento di promuovere fra gli studenti l'adesione ad una cultura della legalità nel gioco ed a fornire una corretta informazione sui possibili rischi legati alla diffusione di siti illegali sul web. Il progetto ha avuto cattivi risultati, anzi "dopo gli incontri un elevato numero di ragazzi interpellati mostrava scarsa consapevolezza dei rischi ed elevata propensione verso giochi tecnologici estremamente veloci" (15).

Il progetto "**Giovani e gioco**" del 2009, sorto dalla collaborazione dell'AAMS con MIUR e Civicamente srl (società specializzata nell'uso della tecnologia digitale per l'Educazione e la Formazione), ha coinvolto in circa tre anni oltre 70.000 studenti, di età tra 17 e 19 anni, di 12 regioni italiane con notevole impiego di danaro. L'iniziativa è stata molto avversata dai SerT (Servizi per le Tossicodipendenze) e da oltre Associazioni e poi sospesa, perché ritenuta diseducativa in quanto sostenitrice comunque del gioco d'azzardo (quello legale) presentato, se gestito responsabilmente e con "misura", come esperienza formativa, una sorta di via alternativa all'apprendimento tradizionale in cui il rischio viene visto come mezzo, che può addirittura aiutare il ragazzo a maturare e svilupparsi (15).

Il progetto "**Il caso Lucky non si può influenzare**", iniziato nel 2006 e promosso da AND (Azzardo e Nuove Dipendenze) (5) in collaborazione con ASL di Sondrio, su finanziamento della Regione Lombardia. Il progetto si rivolge ad un target di 11-14 anni d'età, utilizza come strumento di informazione sul gioco d'azzardo un video che ha come protagonista un clown, ex giocatore che è finito anche in carcere a causa del gioco d'azzardo e quindi, pentito, spiega ai ragazzi le illusioni ed i pericoli del gioco. Il programma è nato in Canada ed è stato il validato (ideato dal Prof. Ladouceur) ed è finalizzato a modificare conoscenze e attitudini degli adolescenti verso il gioco d'azzardo, lavorando principalmente sulle percezioni erronee dei ragazzi riguardo le nozioni di "azzardo" e di "caso".

Ha avuto ed ha tuttora successo, i risultati ottenuti consistono in un miglioramento delle conoscenze sul gioco d'azzardo, sui concetti di probabilità, riduzione delle fallacie cognitive, sebbene non vi siano riscontri di modificazioni nel comportamento di gioco (14).

Il progetto "**scommettiamo che non lo sai**" sostenuto da AND nel 2009 e commissionato l'anno prima dal MIUR, rivolto agli stu-

denti delle scuole secondarie di primo e secondo grado, che consiste nella distribuzione e presentazione, fatta da esperti, di una guida cartacea creata ad hoc sui rischi connessi al gioco d'azzardo. L'idea è nata da una collaborazione con l'Istituto Comprensivo "66 Martiri" di Grugliasco (TO) ed è attualmente tra i più apprezzati progetti di prevenzione del GAP per i ragazzi.

Son stati documentati i risultati positivi ottenuti, che pare abbiano promosso un incremento delle conoscenze dei ragazzi e la modifica delle "cognizioni erronee" sul gioco d'azzardo.

Il progetto "**BetOnMath**" (Scommessa sulla Matematica) è stato ideato da Marco Verani del Dipartimento di Matematica del Politecnico di Milano nel 2013, con l'obiettivo di combattere il forte analfabetismo matematico che potrebbe essere alla base della diffusione del gioco d'azzardo. "*La strategia di intervento formativo è basata sulla trasmissione di elementi matematici che consentano una comprensione critica dei concetti probabilistici (come la fallacia del giocatore ed il fenomeno della quasi vincita) soggiacenti ai giochi d'azzardo, con didattica interattiva, indirizzata a studenti ed insegnanti*" (16).

L'iniziativa, a nostro parere è molto interessante, ma per poter essere ben valutata necessiterebbe di maggiore diffusione, sebbene non sempre possa essere agevole reperire tutor competenti in scienze probabilistiche e matematiche.

Il "**Progetto Prevenzione della Ludopatia**" dell'omonimo Gruppo di Studio della S.I.M.A. (Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza) presentato a Roma nel 2014, in occasione del Corso di Formazione SIMA.

Il Gruppo di Studio ha proposto un canovaccio per l'organizzazione delle campagne di prevenzione della ludopatia negli adolescenti, in cui, come elemento prioritario, viene suggerito l'auspicio che il soggetto promotore dei progetti di prevenzione non sia anche coinvolto nella gestione economica del gioco d'azzardo stesso per evitare pericolosi "conflitti di interesse".

Per quanto riguarda il Target delle campagne di informazione e sensibilizzazione, queste dovrebbero essere rivolte preferibilmente a soggetti della primissima adolescenza (11-14 anni), in considerazione dei dati statistici che fanno risalire proprio a tale fase i primi contatti con il Gioco d'Azzardo, mentre nella tarda adolescenza le abitudini al gioco sarebbero oramai consolidate e quindi meno facilmente modificabili e dopo i 15 anni sarebbe stata già riscontrata elevata incidenza di "gioco problematico" o "francamente patologico" (6).

Il Gruppo di Studio suggerisce anche di estendere gli incontri di informazione/ sensibilizzazione sul GAP ad insegnanti e genitori. Per il Gruppo di Studio è essenziale che la metodologia didattica e gli strumenti di comunicazione utilizzati (video, questionari, brochures) siano supportati da validazione scientifica e dalla letteratura specialistica. Vengono suggeriti oltre a metodi didattici tradizionali, quali le lezioni frontali (con l'ausilio di slides e video), anche metodi innovativi di comunicazione che favoriscono l'interattività con e tra gli studenti, il role playing, la peer education. Inoltre è ritenuto efficace presentare ai ragazzi testimonianze di

adulti e giovani con esperienze personali di gambling. Anche per i tutors viene richiesta una specifica formazione sul GAP.

Il Gruppo di Studio raccomanda anche di elaborare indicatori di processo e di risultato, in modo da fornire dati per la valutazione a distanza dell'efficacia delle campagne di prevenzione, indicatori spesso carenti nelle maggior parte delle attuali iniziative di prevenzione del GAP (17).

Conclusioni

La progettazione, l'organizzazione e l'esecuzione di iniziative di prevenzione primaria del Gioco d'Azzardo Patologico, specie quelle rivolte agli adolescenti, sono atti complessi e molto delicati che non possono essere improvvisati avendo un obiettivo finale molto delicato: l'influenza sui comportamenti nei confronti del gioco d'azzardo.

È preferibile che gli organizzatori di campagne educative per i ragazzi siano soggetti/enti senza interessi economici di promozione per il gioco d'azzardo, onde evitare possibili conflitti di interesse (15).

È auspicabile che l'esecuzione di piani di prevenzione rivolti agli adolescenti venga affidata ad una pluralità di attori specialisti del settore e comunque tecnici con formazione nel campo del GAP in età evolutiva e con provata esperienza nella comunicazione con i ragazzi e nella comprensione delle loro problematiche.

Anche strumenti e mezzi di didattica, utilizzati per illustrare le problematiche connesse al GAP, devono essere ben vagliati e validati da esperti, prima dell'impatto con i ragazzi ed i giovani.

Purtroppo oggi anche le procedure di valutazione dell'efficacia delle maggior parte delle iniziative di prevenzione del GAP sono eventi sporadici (10). È auspicabile, per il futuro, che ogni step delle campagne di prevenzione primaria del GAP sia misurabile tramite indicatori, allo scopo di valutare l'efficacia dei risultati e mettere in risalto eventuali criticità.

Bibliografia

1. Lucchini A. *Il Gioco d'Azzardo Patologico*. Ed. Franco Angeli Milano. 2016.
2. <https://it.wikipedia.org>
3. www.andinrete.it/portale/
4. *DSM-5 Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Raffaello Cortina Ed. 2014;681-686.
5. www.andinrete.it
6. www.politicheantidroga.gov.it Presidenza Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga "Relazione Annuale al Parlamento". 2014.
7. www.awisopubblico.it
8. www.key4biz.it
9. www.espad.org

10. Fe M. La Valutazione di efficacia degli interventi di prevenzione sul gambling livello internazionale. *Sicurezza e Scienze Sociali* anno II. 2014; 3:1-14.
11. www.cesvot.it.
12. Coriale G, Ceccanti M, De Filippis S, et al. Disturbo da gioco d'azzardo: epidemiologia, diagnosi, modelli interpretativi e trattamento. *Riv Psichiatr.* 2015; 50:216-227.
13. www.politicheantidroga.gov.it - Serpelloni G. "Gambling" Manuale per i dipartimenti delle dipendenze. 2013.
14. www.transcrime.it Rapporto Pre.Gio 2013-2014 Gioco d'azzardo patologico: Monitoraggio e prevenzione in Trentino.
15. Capitanucci D. Strategie di prevenzione del gioco d'azzardo patologico tra gli adolescenti in Italia. L'utilizzo di strumenti evidence-based per distinguere tra promozione e prevenzione. *It J Addict.* 2012; 2:139-146.
16. www.polisocial.polimi.it
17. www.medicinadelladolescenza.com

Corrispondenza:

Leopoldo Ruggiero

Via Imperatore Adriano, 46

73100 Lecce

E-mail: leopoldoruggiero@libero.it



Endo-Thal

International Network of Clinicians for Endocrinopathies
in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)



Fertility issues in thalassemia major

(Equality Educational Training Project - 3rd part)

Vincenzo De Sanctis ¹, Duran Canatan ², Joan-Lluis Vives Corrons ³

¹ Pediatric and Endocrine Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

² Director of Thalassemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya, Turkey;

³ Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit. Institute for Leukaemia Research Josep Carreras (IJC) and University of Barcelona, Catalonia (Spain).

Abstract

The expectation of having a family is a key aspect of quality of life and an important aspiration for many patients with thalassemia major (β -thal). Although spontaneous fertility can occur in well-transfused and well-chelated patients with spontaneous puberty, the majority are subfertile mainly due to hypogonadotropic hypogonadism (HH), late-onset hypogonadism, abnormal spermatogenesis, and possibly nutrient deficiencies combined with an increase in oxidative stress that affects sperm qualities.

In females with β -thal, it appears that fertility declines in older patients who may have a faster drop in their ovarian reserve pool than age-matched normal women.

While ovulation induction in β -thal women can result in successful pregnancies and births, successful paternity seems to occur less often in β -thal men, a discrepancy that is not well understood. The key predictors of fertilization capability are sperm count and motility. These essential factors can be disturbed by reactive oxygen species (ROS) and much importance has been given to oxidative stress as a major contributor to infertility in males. Those who fail to achieve fertility, spontaneously, require assisted reproductive techniques (ART). Before starting fertility treatment, patients and their partners should attend pre-pregnancy counselling, with the intent of evaluating eligibility, reviewing the medications involved and to discuss the risks associated with induced fertility and pregnancy.

Key words: Thalassemia, fertility, spermatogenesis, ovulation, pregnancy.

Endo-Thal

Editor-in-Chief

Vincenzo De Sanctis - Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)
Email: vdesanctis@libero.it

Associate Editor

Ashraf T Soliman - Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar)
Email: atsoliman@yahoo.com

Editorial Board

Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Ahmed El Awwa (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey), Duran Canatan (Turkey), Bernadette Fiscina (USA)

Introduction

Therapeutic advances in thalassemia major have significantly increased the average lifespan and improved the quality of life in thalassemic patients. The expectation of having a family is a key aspect of quality of life and an important aspiration for many patients with thalassemia. Although spontaneous fertility can occur in well-transfused and well-chelated patients with spontaneous puberty, the majority are subfertile mainly due to hypogonadotropic hypogonadism (HH) as a consequence of transfusional haemosiderosis. In fact, several studies have reported that as many as 51% to 66% of patients with β -thalassemia major (β -thal) may have pubertal failure, sexual dysfunction and infertility, due to hypogonadism (1-5). Those who fail to achieve fertility, spontaneously, require assisted reproductive techniques (ART). Therefore, health care providers must pay closer attention to the reproductive health of patients with β -thal. This would involve the collaboration of clinicians caring for thalassemia with endocrinologists and specialists in assisted reproductive technologies.

The present contribution intends to depict briefly our current knowledge on fertility issues in patients with β -thal in order to give practical intervention options to guarantee maximum reproductive health to these patients.

Pathophysiology of hypogonadism in thalassemia

The causes of male hypogonadism in the general population are multiple. In β -thal hypogonadism is mainly due to iron deposition in the endocrine glands (Figure 1).

The precise underlying mechanism of iron overload-induced organ dysfunction presently remains unclear. However, when iron levels in the body become too high, this leads to saturation of transferrin, and non-transferrin-bound iron (NTBI) species circulate in the plasma. Unbound iron within cells or in plasma is labile and can redox cycle between Fe^{2+} and Fe^{3+} , thereby generating reactive oxygen species (ROS), leading to lipid peroxidation. Lipid peroxidation under conditions of iron overload leads to the generation of both unsaturated (malondialdehyde and hydroxynonenal) and saturated (hexanal) aldehydes. Both have been

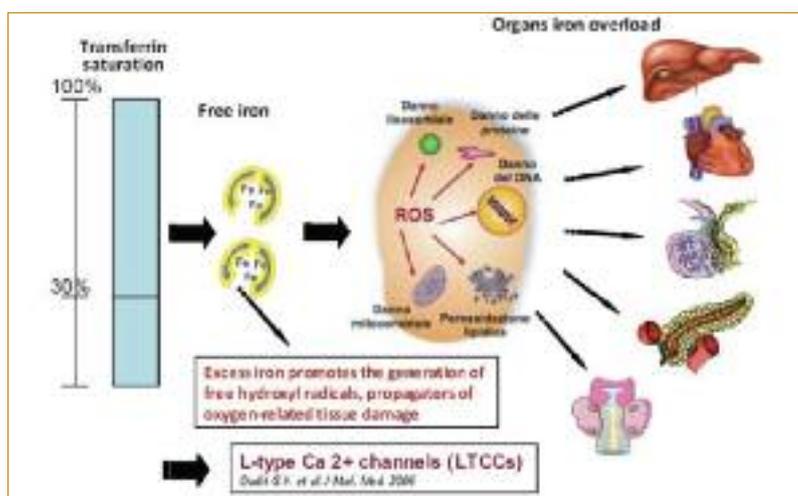


Figure 1. Pathophysiology of iron overload in thalassemia.

implicated in cellular dysfunction, cytotoxicity, and cell death. Certain tissues are particularly susceptible to excess iron incorporation when NTBI is present (6-8).

Apart from iron overload, other factors responsible for organ damage have been previously pointed out, including chronic hypoxia due to anemia that may potentiate the toxicity of iron deposition in endocrine glands. Also, viral infections as well as individual susceptibility to iron toxic effect, liver disorders, and associated endocrine complications have been implicated in causing endocrine dysfunction (1-5) (Figure 1).

Assessment of pituitary function in males and females

The anterior pituitary gland is particularly sensitive to free radical oxidative stress that may impair gonadotropins and growth hormone (GH) secretion. Consequently thalassemic patients with marked hemosiderosis are predisposed to develop HH and short stature (1, 9). Hypogonadism is defined in boys by the absence of testicular enlargement (less than 4 ml), and in girls by the absence of breast development by the age of 16 years (Table 1). Arrested puberty is a relatively common complication in moderately or grossly iron overloaded patients with β -thal. This is characterized by the lack of pubertal progression over a year or longer. In such cases, the yearly growth velocity is either markedly reduced or completely absent.

Definitions

1. **Delayed puberty:** Lack of pubertal development (girl by 13 yr, boys 14 yr)
2. **Arrested puberty:** Lack of pubertal progressions for longer than 12 months with reduced growth velocity
3. **Primary Hypogonadism:** Total absence of pubertal development by age of 16 yrs
4. **Secondary Hypogonadism:** Gonadal failure after puberty has been completed

Table 1. Definitions of pubertal disorders in thalassemia.

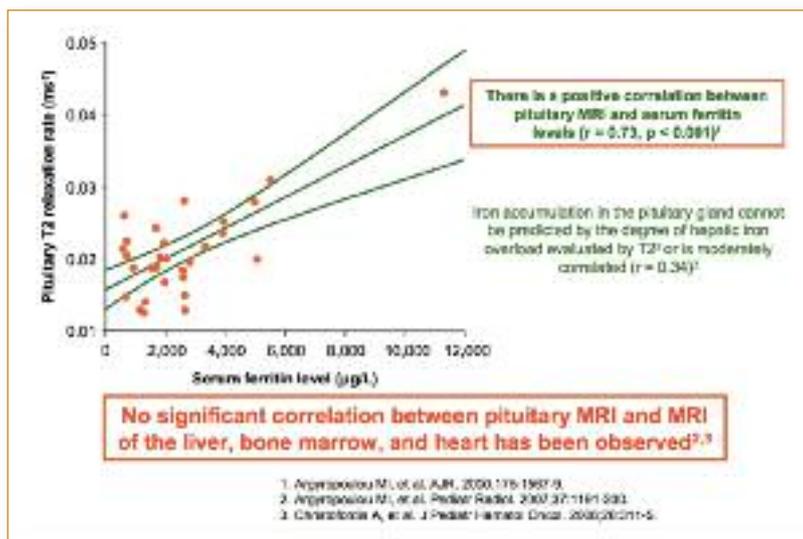


Figure 2. Correlation between pituitary T2* relaxation time and serum ferritin in thalassemia.

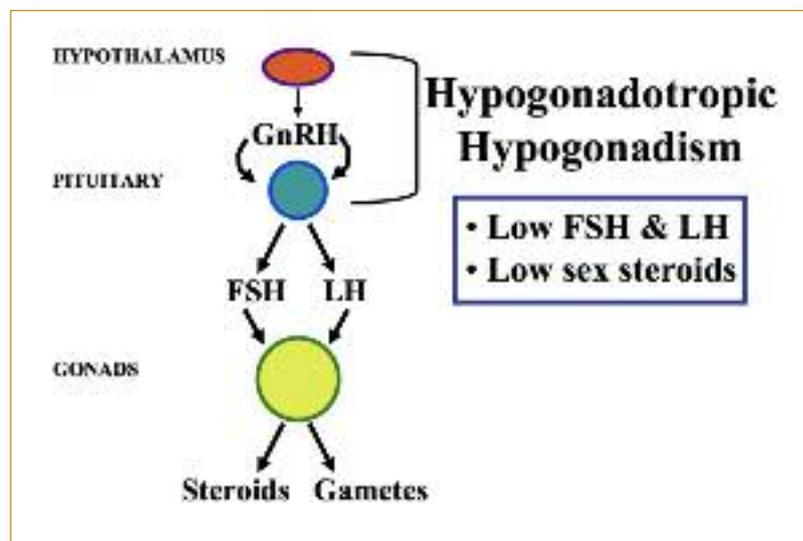


Figure 3. Effects of iron overload on H-P-G axis in thalassemia.

Most adolescent females with β -thal present with primary amenorrhea (PA), whereas secondary amenorrhea (SA) will invariably develop with time especially in patients poorly compliant to chelation therapy.

The best predictor of pituitary iron overload is the detection of decreased signal intensity of the anterior lobe of the pituitary gland on T2*-weighted magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 2). Patients with transfusional iron overload begin to develop pituitary iron overload in the first decade of life, however, clinically significant pituitary volume loss is not observed until the second decade of life. Shrinkage of the pituitary gland is associated with more significant, irreversible loss of gonadotrophic production (10, 11). No association between MRI parameters of siderosis in the pituitary gland and in other solid organs has been demonstrated. The lack of correlation may be due to differences in transferrin receptor concentration, iron kinetics, and the degree of organ inflammation or fibrosis (12).

Because iron deposition has been detected in the testis and ovaries of adolescent men and women with β -thal, it is reasonable to speculate that iron overload after repeated red blood cell transfusions might impair also the gonadal function (13-16). Initial hormonal screening can be limited to the determination of serum concentrations of FSH, LH, testosterone (in males) or 17 β -estradiol (in females), thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), and prolactin (PRL) (1, 2, 5, 14). A low level, at pubertal age, of testosterone (in males) or 17 β -estradiol (in females) is one of the best indicators of HH of pituitary origin.

Excess iron deposition in the anterior pituitary leads to degranulation of the adenohypophysis and decreases hormone storage along with hyporesponsiveness to hypothalamic releasing hormones (1, 2, 5, 14) (Figure 3).

In the early stages, only a diminished gonadotrophin reserve with intact gonadotrophin pulses is observed (Figure 4).

Later, the gonadotrophin reserve significantly decreases, with markedly reduced spontaneous pulsatile gonadotrophin activity (5, 17, 18) which may lead to irreversible damage of the hypothalamic-pituitary-gonadal (H-P-G) axis (Figures 5 and 6). The selective damage of gonadotroph cells in the pituitary is explained by the expression of transferrin receptors in these structures. Elevated FSH and LH values help to distinguish primary gonadal failure (hypergonadotro-

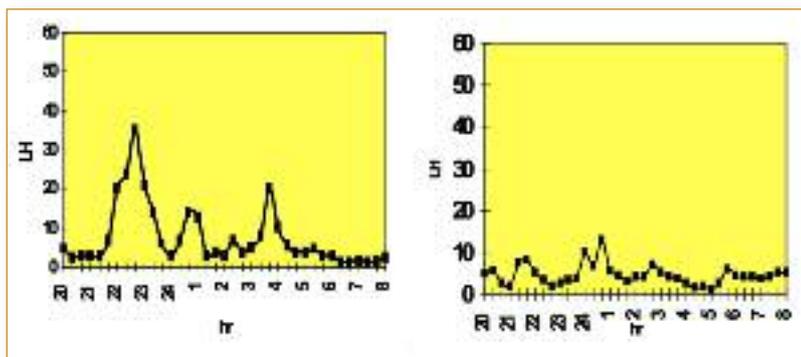


Figure 4. Spontaneous LH secretion in an adolescent patient with thalassemia (intact LH pulses; by courtesy of prof. Ashraf T Soliman).

pic hypogonadism) from secondary gonadal failure. However, in β -thal due to the concomitant iron overload in the pituitary the gonadotrophin levels are usually normal-low (19-21).

Male fertility assessment

Testing may include physical exam, assessment of medical history, hormone testing, and semen analysis. The information provided by the semen analysis test, such as: concentration, motility and morphology, only allows an evaluation of whether the chances of pregnancy are normal or reduced naturally. When these chances are reduced the tendency is then to quickly apply assisted reproduction techniques, without investigating deeper into the possible causes responsible or associated with the disorder. Semen analysis should be performed according to the WHO methodology (22, 23) (Table 2). One sample will suffice if normal. However, a man's sperm count can vary considerably over time and therefore, if an abnormality is detected a repeat semen analysis should be performed after 3 months, or sooner if the initial test shows azoospermia.

Table 2.

Lower reference limits (5th percentile) for semen parameters in "fertile" adult men (From ref. 23).

Volume	> 1.5 mL
Sperm concentration	> 15 million/mL
Total sperm count per ejaculate	39 million
Total sperm motility	> 40 %
Sperm progressive motility	> 32 %
Normal morphology	≥ 4 %
White blood cells	< 1 million/mL

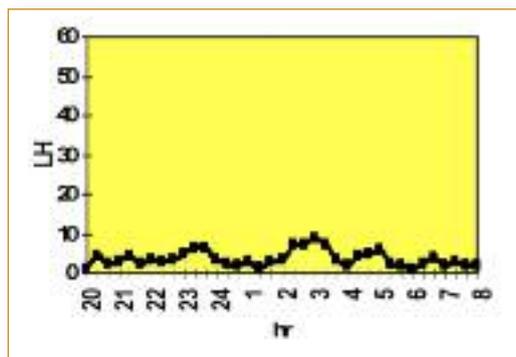


Figure 5. Spontaneous LH secretion in an adolescent patient with thalassemia (markedly reduced spontaneous pulsatile LH secretion; by courtesy of prof. Ashraf T Soliman).

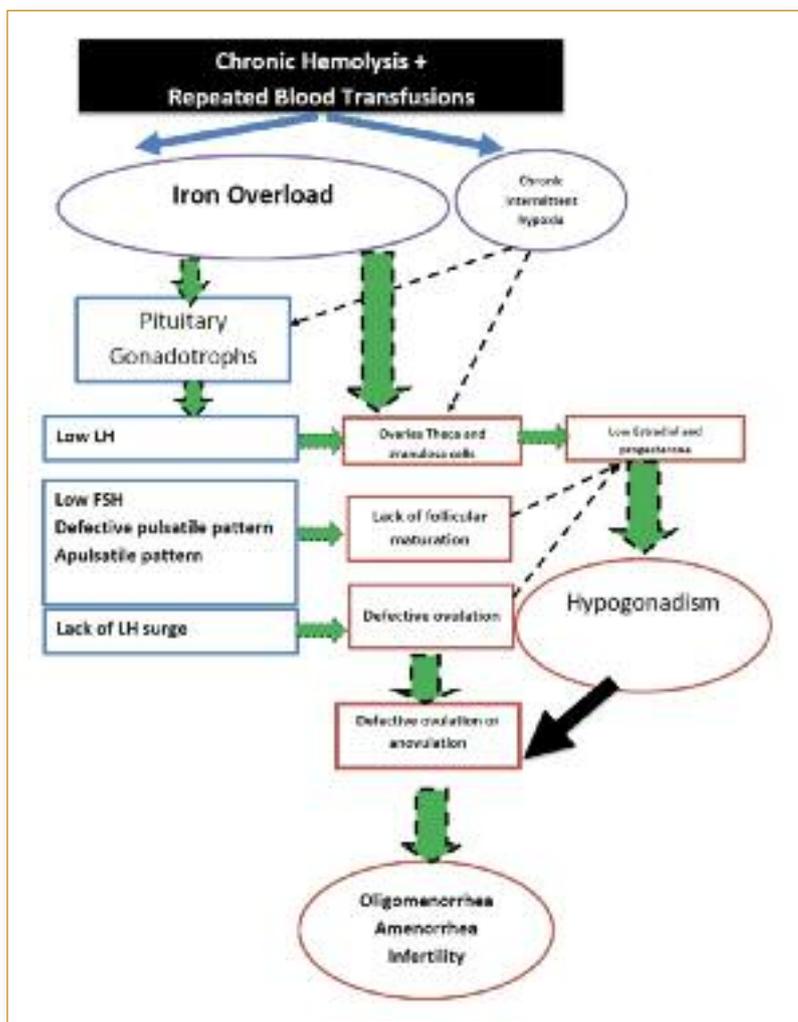


Figure 6. Pathophysiology of hypogonadism in females with thalassemia (by courtesy of prof. Ashraf T Soliman).

These values represent the 5th percentile of semen characteristics of men initiating natural conception within 12 months of unprotected intercourse, in a number of different countries. It is important to remember that these are not absolute limits and should always be interpreted in conjunction with relevant clinical information to provide guidance about the prospects of a particular couple's fertility. Sperm DNA fragmentation has been shown to be a robust predictor of assisted reproductive outcomes (24, 25). Sperm DNA tests such as the sperm chromatin structure assay (SCSA), the comet assay and the TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labelling) assay, which assess sperm DNA integrity, show promise both as diagnostic tests for male infertility and prognostic tests for the outcome of assisted reproductive technologies (26). Their clinical application, however, needs further evaluation and improvement (24).

Testicular biopsy can aid the diagnosis of severe oligospermia and azoospermia and facilitate sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) use. Biopsy can be done by an open or percutaneous needle approach and is used to obtain a small piece of testicular tissue for histological examination (27).

bidities (28). The risk factors for ED are complex and can generally be classified into two distinct groups, namely systemic organic and psychological causes (28). The initial assessment of men with ED and/or diminished libido should include determination of serum testosterone level. These symptoms, with or without a testosterone deficiency, might be related to co-morbidities. Anemic status is a possible contributory factor to ED. Persistent membrane destruction, related to hemolysis, results in low arginine and nitric oxide (NO) bioavailability, as well as superoxide production with oxidative stress and endothelial inflammation (29). Moreover, hemolytic anemia-related persistent endovascular dysfunction play a more crucial role in the vasculopathy of organic ED. This may explain, in addition to hypogonadism and endocrine abnormalities, why elderly thalassemic patients may experience higher rates of organic ED than younger patients.

Patients with poor morning erections, ED and/or diminished libido and documented testosterone deficiency are candidates for hormone replacement therapy (HRT) with testosterone. An inadequate response to HRT requires reassessment of the causal mechanisms responsible for the sexual dysfunction.

Erectile dysfunction (ED)

ED occurs frequently in men with β -thal patients. This prevalence is increased by 4.56-fold compared to normal populations without chronic comor-

Semen analysis in thalassemia

Virtually very little is known about spermatogenesis in β -thal patients (30). The personal experience in 28 patients is reported in Figure 7.

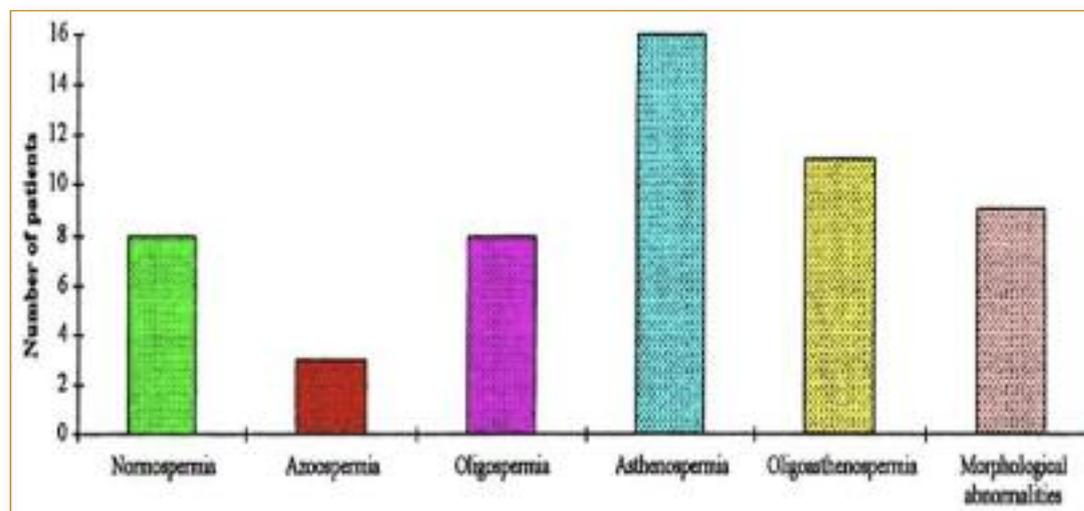


Figure 7. Seminal parameters in 28 β -thal patients (De Sanctis V, personal observations).

Furthermore we observed: a potential detrimental effect of iron chelation therapy on spermatogenesis. Three out of four patients with serum ferritin levels lower than 500 ng/ml had poor sperm motility (31, 32); a higher degree of defective chromatin packaging in β -thal subjects with low sperm concentrations (33); a low seminal plasma concentration of zinc, citric acid and prostate specific antigen. These data suggest impaired prostatic secretion (33); an increase of seminal lipoperoxidation (34); an increase of DNA sperm damage and a negative correlation with sperm motility. These findings suggest that iron overload predispose sperm to oxidative injury (35). These findings indicate an increase of oxidative stress in the semen of these patients that could contribute to the impairment of sperm motility (33, 34).

Blood transfusion is associated with significant acute enhancement of sperm, parameters and increased concentrations of serum testosterone, LH, FSH, and IGF-1. These "acute" effects on spermiogenesis are reached by an unknown mechanism and suggest a number of pathways that need further human and/or animal studies (36).

In summary, thalassemic patients with low sperm concentrations are more likely to have a higher degree of defective chromatin packaging, while the negative association between ferritin levels and abnormal sperm morphology suggests a possible detrimental effect on spermatogenesis by the iron chelators.

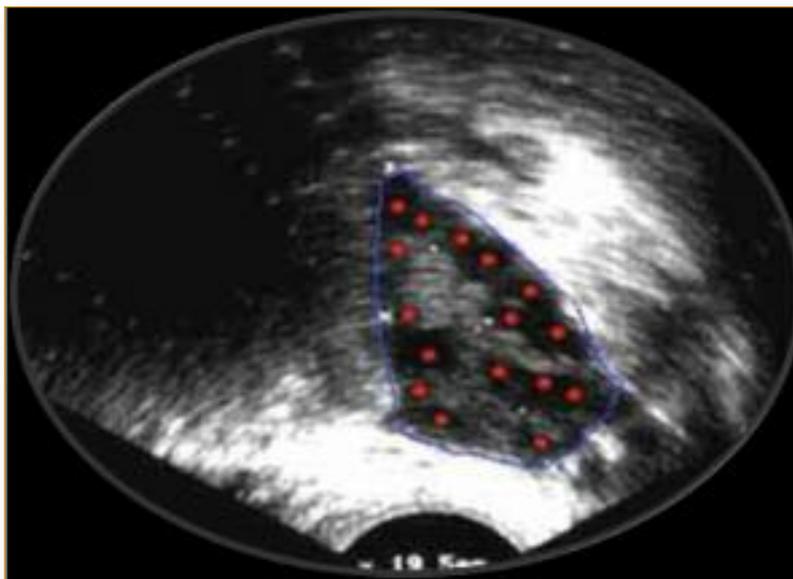


Figure 8. Antral follicle count (AFC) reflects the pool of primordial follicles, those follicles that decline with age.

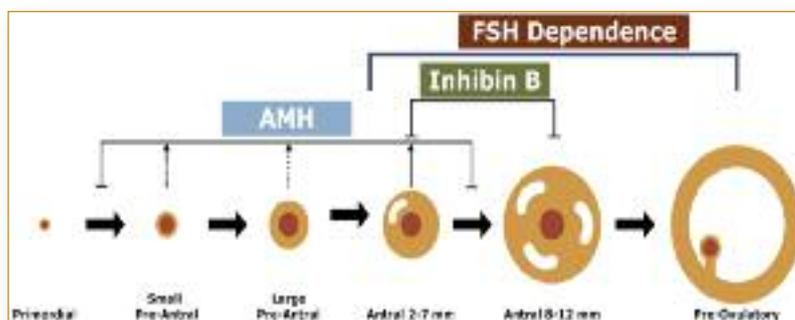


Figure 9. Anti-Mullerian hormone (AMH) is secreted by preantral and antral follicles.

Female fertility assessment

Findings on history and physical examination may suggest the cause of infertility and thus help focus the diagnostic evaluation. Fertility testing for women generally focuses on the following three factors affecting female reproduction: ovaries, fallopian tubes and uterus.

Antral follicle count (AFC), visualized by ultrasound, and Anti-Mullerian hormone (AMH), which corresponds with AFC, can accurately assess ovarian follicle pool and are used for ovarian reserve testing, identifying patients at risk for early ovarian failure (37, 38) (Figure 8). AMH, a member of the transforming growth factor- β superfamily, is primarily secreted by the granulosa cells of growing follicles (40) (Figures 9 and 10). Two studies assessed AMH levels in β -thal women, both described low to a low-normal

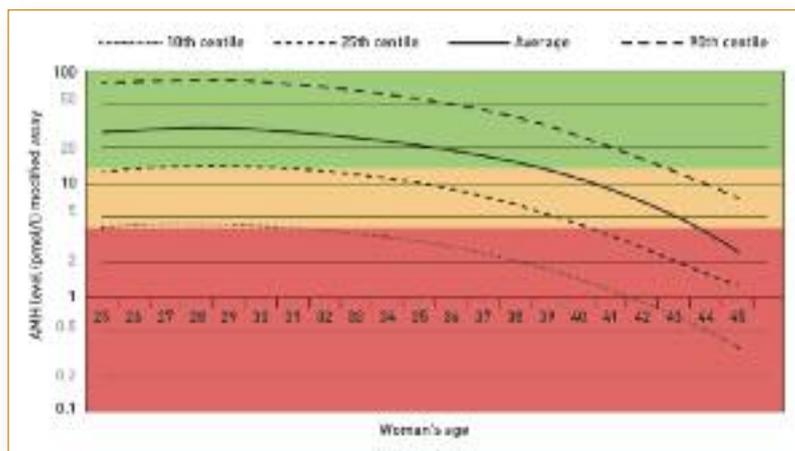


Figure 10. Anti-Mullerian hormone (AMH) percentiles in women from the age of 25 to 45 years. The shaded areas of the graph represent the average impact of AMH level: green (very likely normal ovarian reserve), orange (some women in this range will have reduced ovarian reserve) and red (very likely reduced ovarian reserve).

range compare to normal controls. However, a clear downward trend of AMH levels in older women, in the mid-30s and older, was noted (39, 40). The two studies showed a reverse correlation between AMH and iron overload measures, non-transferrin-bound iron (NTBI) or ferritin, that was independent of the patients' age. It appears that fertility declines in older β -thal women who may have a faster drop in their ovarian reserve pool than age-matched normal women (39, 40).

Approach to induction of spermatogenesis with gonadotrophin replacement

β -thal patients who fail to enter puberty or whose puberty is arrested before complete sexual maturation, have been considered to be sterile for life; however this does not seem necessarily true as gonadotrophin treatment (hCG and hMG) can achieve spermatogenesis (41).

The initial regimen of hCG is usually 1,000 to 2,000 IU administered intramuscularly two times a week. The clinical response is monitored, and testosterone levels are measured every 2 to 3 months. Dosage adjustments of hCG may be needed to determine the optimal schedule. In clinical practice, when testicular volume is < 4 ml, the classic treatment consists of a combined gonadotrophin therapy (hCG: 1,000–1,500 IU + hMG: 75–150 IU 2–3 times weekly, based on available formulations).

The disadvantages of hCG include the need for more frequent injections and the higher cost.

If spermatogenesis is successfully induced and sufficient numbers of viable sperm are sampled then sperm cryopreservation should be offered which commonly prevents the need to repeat therapy (31).

However, it has been suggested that patients with a testicular volume of < 4 mL could benefit from an alternative treatment regime commencing with unopposed FSH followed by hCG to stimulate the proliferation of immature Sertoli and germ cells in male patients who lack the testicular development associated with puberty (42, 43).

Ten β -thal patients (15 to 23 years of age; mean 18.9 years) were treated with exogenous gonadotrophins for 1 to 4 years (mean 2.1 years). Seven

patients produced sperm during hCG treatment given for 6 to 14 months. However, full spermatogenesis was achieved only when human menopausal gonadotropin was added to hCG regimen. In one patient, despite cessation of gonadotropin treatment, sexual potency, libido, and spermatogenic capacity were maintained during the past 2 1/2 years (41).

If gonadotrophin therapy may fail to induce significant spermatogenesis, assisted reproductive techniques may supplementary help these patients. Micromanipulation techniques, such as intracytoplasmic sperm injection (ICSI), have improved con-ception rates.

However, if normal natural selection is by passed during ICSI, sperm with significant amounts of DNA damage have the opportunity to fertilize the oocyte (35, 45). This finding has important implications because of increased risk of transmitting defective DNA to the offspring (44). When DNA is minimally damaged, spermatozoa can undergo self-repair and potentially regain the ability to fertilize the oocyte and proceed with development (46). In fact, the oocyte is also capable of repairing damaged sperm DNA. In cases where the oocyte repair machinery is not sufficient to repair DNA damage, the embryo may fail to develop or implant in the uterus and can be naturally aborted. In other cases, the oocyte may successfully repair sperm DNA-strand breaks before the initiation of the first cleavage division, thereby producing normal offspring (47).

Assessment of the fertility status of the female partner is crucial before induction of spermatogenesis and includes a detailed reproductive and/or menstrual history and evaluation of the integrity of the uterine cavity and tubal permeability.

Pregnancy and methods of conception and delivery

Women with β -thal, who are regularly transfused and are well chelated can now become pregnant either spontaneously or by inducing ovulation.

A summary of pregnancies published from 1984 to 2006 in thalassemia is reported in Table 3.

Toumba et al. (48) estimated the frequency of fertility among 50 married women with β -thal and 12 with thalassemia intermedia (TI), who were regularly followed in their thalassemic centers. Of the 50 patients with β -thal, 7 had PA, 9 had

Table 3. Pregnancies in thalassemia major (TM) and intermedia (TI) reported in the literature from 1984 to 2006. Some pregnancies were spontaneous and some were induced with gonadotrophins.

TM n	TI n	Children	Authors	Years
1		1	Meadows	1984
1		1	De Sanctis	1988
1		1	Mordel	1989
2		1	Savona-Ventura	1991
2		2	Voskaridou	1993
1		2	Serrachioli	1994
11		14	Jensen	1995
1		2	Surbek	1996
5		5	Tampakoudis	1997
1		1	Surbek	1998
5		9	Negri	1998
16	4	20	Karagioga	1998
18		21	Tuck	1998
50	12	87	Skordis	1998
1		1	Singer	1999
1		1	Pafumi	2000
4		5	Pafumi	2000
3		3	Perniola	2000
10		13	Psihogios	2002
1		1	Beck	2003
32		50	Ansari	2006
14		17	De Sanctis	2006
Total 306	258			

SA, and 34 had normal menstrual function (NM), as did all the patients with TI. Overall the Authors had 62 women who were able to achieve 90 pregnancies and give birth to 87 healthy babies. Most of their patients became pregnant around the age of 25 years. Associated endocrine complications were rare except in the group of patients with PA, as expected. In all patients with PA and SA, the 17 pregnancies were induced (intercourse 10, insemination 3, IVF 4). In the patients with NM and TI, 66 pregnancies were achieved spontaneously and 7 following induction. There were four twin and one triple pregnancies, which all resulted in premature deliveries. Among the seven couples in which both partners had thalassemia major, sperm donation was used in 5 cases, ovum donation in one case, and one pregnancy was achieved spontaneously. These 90 pregnancies resulted in 69 full-term, 12 pre-term, 7 abortions and 2 stillbirths. No severe obstetric complication was observed except for two patients with preeclampsia. One patient with

PA who carried the triple pregnancy developed severe cardiac failure, which was successfully treated. Transfusion requirements were increased during pregnancy. Discontinuation of desferrioxamine (DFX) resulted in elevation of ferritin levels during the second and third trimesters of pregnancy and after delivery. Labor was performed by Caesarian section in 26 births (26%) out of the 81 successful pregnancies.

An update of authors' experience is reported in the Figure 11.

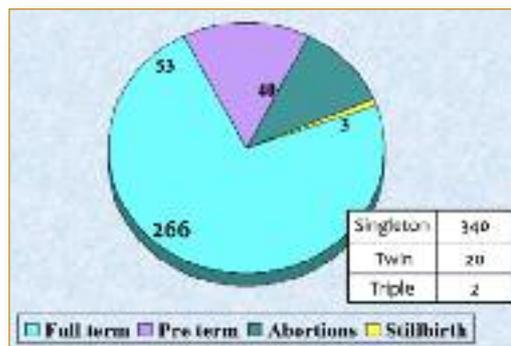


Figure 11. Outcome of 362 pregnancies in 316 women (by courtesy of N Skordis).

Origa *et al.* (49) described the methods of conception and delivery, as well as the course and outcome of pregnancy including transfusions, iron overload and chelation in 46 women with β -thal (58 pregnancies) and in 11 women with TI (17 pregnancies). Conception was achieved after gonadotrophin-induced ovulation in 33 of the women with β -thal and spontaneously in all of those with TI. Among the women with β -thal, 91% of the pregnancies resulted in successful delivery of 45 singletons live-born neonates, five sets of twins and one set of triplets. No secondary complications of iron overload developed or worsened during pregnancy. When considering only the singleton pregnancies, the proportion of babies with intrauterine growth retardation did not differ from that reported in the general Italian population. The high prevalence of pre-term births (32.7%) was mostly related to multiple pregnancies and precautionary reasons. Pregnancy was safe in most women with β -thal or TI. However, women with TI who had never previously been transfused or who had received only minimal transfusion therapy were at risk of severe hemolytic anemia if blood transfusions were required during pregnancy.

Cassinerio *et al.* (50) analyzed the hematological parameters before, during, and after pregnancies in 30 patients with β -thal who had 37 pregnancies. In 19 patients a cardiovascular magnetic resonance (CMR) T2* was also performed.

The mean age at first pregnancy was 30 ± 4 years. Twenty-four patients (80%) had a single pregnancy, five patients (17%) had two pregnancies, and one patient (3%) became pregnant three times. Seventeen pregnancies (46%) were spontaneous, 20 (64%) needed gonadotrophin-induced ovulation and/or reproductive technologies. All pregnancies resulted in live births. Seven were twin pregnancies (19%). The mean gestational hemoglobin was 9.2 ± 0.5 g/dl, lower than pre- and postpregnancy (9.8 ± 1 g/dl, $p = \text{ns}$ and 9.6 ± 1 g/dl, $p = 0.02$, respectively). Median ferritin levels increased progressively (1071, range 409-5724 ng/ml, before pregnancy vs 2231, range 836-6918 ng/ml, after pregnancy, $p < 0.0001$). CMR before pregnancy showed a normal cardiac T2* (mean 35.34 ± 8.90 ms) and a mean liver iron concentration (LIC) of 3.37 ± 2.11 mg/g dry weight (dw). After pregnancy, the mean cardiac T2* was 31.06 ± 13.26 ms and the mean LIC was significantly increased (9.06 ± 5.75 mg/g dw, $p = 0.0001$). A prompt resumption of chelation after delivery was suggested.

Our personal experience is summarized in Figure 12.

Induction of ovulation with gonadotrophin replacement

Before considering ovulation induction, sonohysterosalpingography or hysterosalpingography

should be performed to evaluate the integrity of the uterine cavity and fallopian tubes. One must also ensure regular sexual intercourse takes place and rule-out an associated male factor in infertility by semen analysis (51).

The goal of ovulation induction therapy in female patients with HH is to obtain a single ovulation and to avoid multiple pregnancies.

Ovulation can be achieved with FSH treatment followed by hCG or LH to trigger ovulation. Gonadotrophins are administered subcutaneously, and ovarian response is monitored with serum oestradiol and/or by follicular tracking with transvaginal ultrasounds. Typically, subcutaneous FSH doses of 75–150 IU per day are sufficient (52, 53).

The usual time required to obtain a dominant mature follicle (>18 mm) is ~12 days (52, 53). The starting dose of FSH is often increased or decreased depending on the ovarian response, as assessed by repeated serum estradiol measurements or by counting maturing follicles (using ultra-sonography) performed approximately every 3–4 days. This regimen helps to minimize multiple pregnancies and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (54).

Once a dominant follicle is noted (18 mm in diameter or greater) an injection of human chorionic gonadotropin (hCG: 5.000-10.000 IU) is given to trigger ovulation and the couple advised to have sexual intercourse within 36 hours (Figure 13).

After ovulation, progesterone production can be stimulated by repeated hCG injections or direct administration of progesterone during the postovulatory phase, until embryonic endogenous hCG secretion takes over.

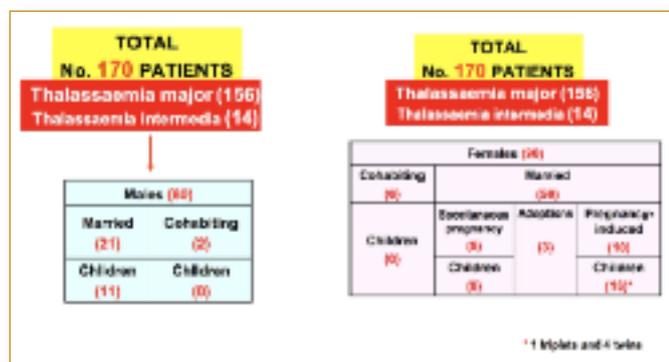


Figure 12. Paternity and maternity in 170 patients with thalassemia regularly followed in Ferrara (De Sanctis V, personal experience).

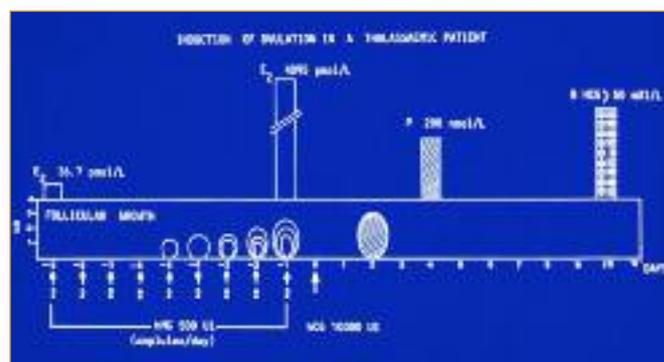


Figure 13. Induction of ovulation in a thalassemia major patient with secondary amenorrhoea (De Sanctis V, personal observation).

Table 4.

Pre-pregnancy counseling for the evaluation of eligibility in thalassemia.

Eligibility evaluation includes the following elements:
- An echocardiogram and an electrocardiogram (ECG) should be performed as well as T2* cardiac MRI.
- Iron status (serum ferritin level/monthly).
- Liver function tests, FerriScan or liver T2*. Ideally the liver iron should be < 7 mg/g (dry weight).
- Liver and gall bladder ultrasound should be used to detect cholelithiasis.
- Risk of thromboembolism; thrombophilia screen.
- Endocrine: Glucose Tolerance test, Thyroid function (FT4 and TSH), Calcium homeostasis, Vitamin D levels.
- DEXA scan should be obtained to document pre-existing osteoporosis.
- The woman's immunisation status should be checked and updated.
- Women who have been splenectomised should be up to date with pneumococcal, Haemophilus influenzae type B and meningococcal C immunisations. Immunisation against hepatitis B is recommended for all women with thalassemia.
- Review the woman's medications to minimise teratogenic risk and optimise health.
- Genetic screening of the couple to assess and minimise the likelihood of an affected baby.
- Optimize life style issues (e.g. smoking, alcohol).

If there are additional factors that contribute to infertility or if the patient does not conceive despite satisfactory ovarian stimulation with gonadotrophin treatment, assisted reproductive technologies including In Vitro Fertilisation (IVF) should be considered.

Before embarking on fertility treatment, it is important that patients and their partners attend pre-pregnancy counseling for the evaluation of eligibility (Table 4) and the discussion of potential risks associated with induced fertility and pregnancy.

It is necessary that all pregnant women with β -thal be followed up very closely.

Apart from the routine pregnancy follow-up, the thalassemic pregnant woman needs additional medical care. Haemoglobin levels should be maintained at 10 g/dL and careful monitoring of vital signs during transfusion is required. Careful monitoring of the transfusion regime and regular evaluation of cardiac function should be done in all pregnant thalassemic women to prevent fluid overload. Cardiac function should be evaluated periodically by a cardiologist (48).

Iron chelation therapy, due to its possible teratogenic effects, is withheld as soon as the pregnancy is planned or identified. It has been assumed that pregnancy is an efficient chelator of iron due to its haemodilution effect and the fetal consumption of free iron. Although desferrioxamine (DFX) therapy has not been implicated for any deleterious effect on the fetus the current recommendation is its discontinuation, both

once pregnancy is identified and during the induction period.

Chronic maternal anaemia in the thalassemic pregnant woman may result in fetal hypoxia, which predisposes to premature labour (55), intrauterine growth retardation (IUGR) and death (56).

During pregnancy there are a number of issues that need to be taken into consideration. Accumulated knowledge over the years has helped to formulate a document regarding the management of the pregnant thalassemia patient, that is available on internet (Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK) (57). The pregnancy outcomes are reported in Table 5.

Table 5.

Pregnancy outcomes in thalassemia.

- Intrauterine growth restriction (4-8 %)
- Increased preterm labor (17 %)
- Increased twin pregnancies (2 %)
- Increased rates of cesarean section (85 %)

Conclusions

Endocrine monitoring of growth, pubertal development, reproductive ability and endocrine function in general are essential to achieve a good quality of life. Such comprehensive care is

best provided by coordinated, multidisciplinary teams working in expert centres. The multidisciplinary team must include an endocrinologist, preferably someone experienced in the management of hormonal deficiencies caused by transfusion-induced iron overload.

Infertility is defined by the *World Health Organization* (WHO) as a failure to conceive a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse (58), and is based on observing that 84% of couples will conceive after 1 year, 92% after 2 years and 93% after 3 years (59).

Human chorionic gonadotrophin (hCG), human menopausal gonadotrophin (hMG), and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) can be offered to males with spermatogenesis problems to assist in attaining pregnancy in the partner.

In females with chronic anovulation, stimulation with gonadotrophins can still increase estradiol and produce ova, but global assessment of the patient is necessary before induction of pregnancy. While ovulation induction in β -thal women can result in successful pregnancies and births, successful paternity seems to occur less often in β -thal men (60), a discrepancy that is not well understood. It is estimated that more than one half of men with TM are affected by oligospermia, asthenospermia, and possibly compromised sperm quality. Infertility in β -thal men appears to have multiple causes, including HH, late-onset hypogonadism, abnormal spermatogenesis, and possibly nutrient deficiencies combined with an increase in oxidative stress that affects sperm qualities, as discussed above. Those who fail to achieve fertility, spontaneously, require ART.

Therefore, international research consortia should be established to allow investigation of these important questions, and to allow clinicians to make the best possible health care treatment decisions.

References

1. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42:581-586.
2. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:8-18.
3. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Late-onset male hypogonadism and fertility potential in thalassemia major patients: two emerging issues. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015; 7(1):e2015047.
4. Skordis N, Petrikkos L, Toumba M, et al. Update on fertility in thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2 (Suppl 2):296-302.
5. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Biomed*. 2018; 89(2-5):6-15.
6. Fibach E, Rachmilewitz EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update. *F1000Res*. 2017; 6:2156.
7. Shargian-Alon L, Pasvolsky O, Raanani P. Thalassemia Major and Intermedia in Patients Older than 35 Years: A Single Center Experience. *Isr Med Assoc J*. 2017; 19:767-771.
8. Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta thalassemia major: a single-center study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011; 54:761-763.
9. De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, et al. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1): Demographic, Clinical and Laboratory Data in 120 Consecutive Adult Patients with Thalassaemia Major. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1):e2014074.
10. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2012; 87:167-171.
11. Hekmatnia A, Radmard AR, Rahmani AA, et al. Magnetic resonance imaging signal reduction may precede volume loss in the pituitary gland of transfusion-dependent beta-thalassaemic patients. *Acta Radiol*. 2010; 51:71-77.
12. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassaemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:311-315.
13. Safarinejad MR. Reproductive hormones and hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female patients with homozygous beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32:259-266.
14. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *J Clin Pathol*. 1988; 41:133-137.
15. Costin G, Kogut MD, Hyman CB, et al. Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1979; 133:497-502.
16. De Sanctis V, Giovannini M. Endocrine histology findings in a prepubertal thalassaemic girl with multiple endocrine complications secondary to iron overload. *Georgian Med News*. 2011; 193:51-55.
17. Chatterjee R, Katz M, Cox TF, et al. Prospective Study of the Hypothalamic Pituitary Axis in the Thalassaemic Patients Who Developed Secondary Amenorrhoea. *Clin Endocrinol*. 1993; 39:287-296.
18. Soliman AT, elZalabany MM, Ragab M, et al. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major and delayed puberty. *J Trop Pediatr*. 2000; 46:79-85.
19. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Pubertal development in thalassaemic patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr*. 1993; 152:993-997.

20. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Gonadal function after allogenic bone marrow transplantation for thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1991; 66:517-520.
21. Manenti F, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation for thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 309:273-280.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: RCOG Press; 2004.
23. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:231-245.
24. Barratt CL, Aitken RJ, Bjorndahl L, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications-a position report. *Hum Reprod*. 2010; 25:824-838.
25. Simon L, Brunborg G, Stevenson M, WT, et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Hum Reprod*. 2010; 25:1594-608.
26. Lewis SE, Simon L. Clinical implications of sperm DNA damage. *Hum Fertil (Camb)*. 2010; 13:201-207.
27. Karavolos S, Stewart J, Evbuomwan I, et al. Assessment of the infertile male. *Obstet Gynaecol*. 2013; 15:1-9.
28. Chen YG, Lin TY, Lin CL, et al. Risk of Erectile Dysfunction in Transfusion-naïve Thalassaemia Men A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 13:1-6.
29. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassaemia. *Hematology /the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2008*; 177-185.
30. Safarinejad MR. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous beta-thalassaemia major. *J Urol*. 2008; 179:2327-2332.
31. De Sanctis V, Katz M, Wonke B, et al. Semen parameters in patients with homozygous β -thalassaemia. *Infertility*. 1989; 12:167-174.
32. De Sanctis V, Borsari G, Brachi S, et al. Spermatogenesis in young adult patients with beta-thalassaemia major long-term treated with desferrioxamine. *Georgian Med News*. 2008; 156: 74-77.
33. Carpino A, De Sanctis V, Siciliano L, et al. Epididymal and sex accessory gland secretions in transfusion-dependent beta-thalassaemic patients: evidence of an impaired prostatic function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 105:169-174.
34. Carpino A, Tarantino P, Rago V, et al. Antioxidant capacity in seminal plasma of transfusion-dependent beta-thalassaemic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112:131-133.
35. De Sanctis V, Perera D, Katz M, et al. Spermatozoal DNA damage in patients with B thalassaemia syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6 (Suppl 1):185-189.
36. Soliman A, Yassin M, El-Awwa A, et al. Acute effects of blood transfusion on pituitary gonadal axis and sperm parameters in adolescents and young men with thalassaemia major: a pilot study. *Fertil Steril*. 2012; 98:638-643.
37. Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008; 90:737-743.
38. Fréour T, Mirallié S, Colombel A, et al. Anti-mullerian hormone: clinical relevance in assisted reproductive therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006; 67:567-574.
39. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, et al. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassaemia major. *Blood*. 2011; 118:2878-2881.
40. Chang H, Chen M, Lu M, et al. Iron overload is associated with low anti-mullerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia. *BJOG*. 2011; 118:825-831.
41. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Nannetti C, Bagni B. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril*. 1988; 50:969-975.
42. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E1790-E1795.
43. Raivio T, Wikström AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:105-111.
44. Perera D, Pizzey A, Campbell A, et al. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous β -thalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod*. 2002; 17:1820-1825.
45. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res*. 2009; 129:357-367.
46. Aitken RJ, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl*. 2011; 13:36-42.
47. Chen SJ, Allam JP, Duan YG, et al. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288:191-199.
48. Toumba M, Kanaris C, Simamonian K, et al. Outcome and management of pregnancy in women with thalassaemia in Cyprus. *East Mediterr Health J*. 2008; 14:628-635.
49. Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica*. 2010; 95:376-381.
50. Cassinerio E, Baldini IM, Alameddine RS, et al. Pregnancy in patients with thalassaemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Ann Hematol*. 2017; 96:1015-1021.
51. Anawalt, B. D. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98:3532-3542.
52. Li RH, Ng E H. Management of anovulatory infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2012; 26:757-768.
53. Messimis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005; 20:2688-2697.
54. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, et al. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 8, Art. No.: CD005289 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005289.pub3>.
55. Bajoria R, Chatterjee R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassaemia. *Hemoglobin*. 2009; 33(Suppl 1):S131-135.
56. Skordis N, Petrikkos L, Toumba M, et al. Update on fertility in Thalassaemia major. *Pediatr Endocr Rev*. 2004; 2:296-302.
57. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK 3rd Edition. 2016; ISBN (print edition): 978-1-900254-20-5: pp 85-89.
58. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproduc-

59. *ive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. Fertil Steril. 2009; 92:1520-1524.*
60. *Bajoria R, Chatterjee R. Hypogonadotropic hypogonadism and diminished gonadal reserve accounts for dysfunctional gametogenesis in thalassaemia patients with iron overload presenting with infertility. Hemoglobin. 2011; 35:636-642.*

Acknowledgement: This project was supported and Co-Funded by the Erasmus and Programme of the European Union.



Conflict of interest

Nothing to declare

Correspondence:

Prof. Dr. Duran Canatan

Project Coordinator

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı (AKHAV)

President of Mediterranean Blood Diseases Foundation

Güllük Cd. Antelsan İş Merkezi 8/3

Muratpaşa-Antalya-Turkey

Tel&Fax: +90.242.2432020-21

E-mail: durancanatan@gmail.com

www.equalityproject.eu

V Corso Nazionale Società Italiana Medicina dell'Adolescenza



Sabato 20 Ottobre 2018
L'Aquila | Canadian Hotel

Informazioni

Sede

Canadian Hotel
Strada Statale 17
67100 Località Casermette
L'Aquila

Poster

I Posters dovranno pervenire alla Segreteria Organizzativa DueCi Promotion esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo mail:
rcantatore@duecipromotion.com
entro il **20 Settembre 2018**.

Il modulo in Word è scaricabile dal sito:
www.duecipromotion.com > Corsi
> Calendario congressi
selezionando l'evento di interesse.

La selezione degli elaborati avverrà entro il 4 Ottobre 2018 e la comunicazione dell'avvenuta accettazione sarà inviata esclusivamente via e-mail all'indirizzo segnalato dall'autore.

Crediti Formativi ECM

DueCi Promotion Srl, Provider ECM n.1463, ha accreditato l'evento 235165 assegnando **n. 7** crediti ECM alle seguenti figure professionali:

- **Medico chirurgo specializzato in:**
Endocrinologia
Malattie metaboliche e Diabetologia
Medicina generale (Medici di famiglia)
Neuropsichiatria infantile
Pediatria
Pediatria (pediatra di libera scelta)
Psichiatria
Scienza dell'Alimentazione e Dietetica
- **Psicologo specializzato in:**
Psicoterapia
Psicologia

Modalità di iscrizione

Deadline dell'iscrizione: **15 Ottobre 2018**
L'iscrizione è gratuita e si effettua on line:
www.duecipromotion.com > Corsi (in alto a dx)



Segreteria Organizzativa e Provider
DueCi Promotion S.r.l.
Via C. Farini 28 - 40124 Bologna
Fax 051.247165
rcantatore@duecipromotion.com
www.duecipromotion.com

Programma

08.30 **Presentazione del Corso**
Saluti delle Autorità

SESSIONE 1

Presidente: Francesco Chiarelli
Moderatore: Graziano Barera,
Gabriella Bottone, Salvatore Chiavetta

09.15 **Le malattie croniche e rare in adolescenza: approccio assistenziale**
*Francesco Brancati, Piernicola Garofalo,
Lorenzo Iughetti*

10.15 **Discussione**

SESSIONE 2

Presidente: Giuseppe Chiumello
Moderatore: G. Collacciani,
Marisa D'Andrea, Mario Di Pietro

10.30 **L'attività sportiva nell'adolescente con malattia cronica e con disabilità**
*Giulia Cafiero, Ugo Giordano,
Armando Grossi, Antonello Passacantando*

11.30 **Discussione**

11.50 **L'adolescente in Pronto Soccorso**
Rossella Gaudino

12.15 **Discussione**

SESSIONE POSTER

Moderatori: Carlo Alfaro,
Graziano Cesaretti, Grazia Maria Ubertini

13.30 **Lunch break**

SESSIONE III

Presidente: Stefano Cianfarani
Moderatori: Vito Albano,
Serenella Castronuovo, Sandra Di Fabio

14.30 **L'evoluzione del timing dello sviluppo puberale**
Giovanni Farello

14.55 **Deficit di GH nell'età di transizione**
Gabriella Pozzobon

15.20 **Discussione**

SESSIONE IV

Presidente: Alberto Verrotti
Moderatori: Antonino Crinò, Sabino Pesce,
Barbara Predieri

15.30 **Alimentazione e Adolescenti: dalla magrezza patologica all'obesità grave**
*Graziano Grugni, Simonetta Marucci,
Andrea Vania*

16.30 **Discussione**

V Corso Nazionale Società Italiana Medicina dell'Adolescenza

SESSIONE V

Presidente: Enzo Sechi
Moderatore: Luca de Franciscis,
Michele De Simone, Maurizio Tucci

16.45 **Percezione di sé e autostima nell'adolescente**
Rosalba Trabalzini

17.15 **Profili di responsabilità legale nel Cyberbullismo**
Eleonora Nocito

17.45 **Discussione**

18.00 **Premiazione Poster**

18.15 **Compilazione questionario ECM**

18.30 **Consegna del Questionario ECM e chiusura del Corso**

18.30

19.00 **Assemblea S.I.M.A. (riservata ai Soci)**

Informazioni scientifiche

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Prof. Giovanni Farello

Responsabile C.R.R. auxologia e disturbi della crescita, Clinica Pediatrica Università dell'Aquila L'Aquila

Dott.ssa Gabriella Pozzobon

Pediatra Dipartimento Materno-Infantile Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza IRCCS Ospedale San Raffaele Università Vita-Salute San Raffaele Milano

FACULTY

Albano Vito (L'Aquila)
Alfaro Carlo (Salerno)
Barera Graziano (Milano)
Bottone Gabriella (L'Aquila)
Brancati Francesco (L'Aquila)
Cafiero Giulia (Roma)
Castronuovo Serenella (Nettuno)
Cesaretti Graziano (Pisa)
Cianfarani Stefano (Roma)
Chiarelli Francesco (Chieti)
Chiavetta Salvatore (Palermo)
Chiumello Giuseppe (Milano)
Collacciani Giuseppe (L'Aquila)
Crinò Antonino (Roma)
D'Andrea Marisa (L'Aquila)
De Simone Michele (L'Aquila)
Di Fabio Sandra (L'Aquila)
Di Pietro Mario (Teramo)

Farello Giovanni (L'Aquila)
Garofalo Piernicola (Palermo)
Gaudino Rossella (Verona)
Giordano Ugo (Roma)
Grossi Armando (Roma)
Grugni Graziano (Verbania)
Iughetti Lorenzo (Modena)
Marucci Simonetta (Perugia)
Nocito Eleonora (Urbino)
Passacantando Antonello (L'Aquila)
Pesce Sabino (Bari)
Pozzobon Gabriella (Milano)
Predieri Barbara (Modena)
Sechi Enzo (L'Aquila)
Trabalzini Rosalba (Roma)
Tucci Maurizio (Milano)
Ubertini Grazia Maria (Roma)
Vania Andrea (Roma)
Verrotti Alberto (L'Aquila)

MODULO PER LA STESURA DELL'ABSTRACT

Si prega di utilizzare il riquadro preimpostato, riportato nell'ultima pagina,

Il presente modulo dovrà essere inviato a rcantatore@duecipromotion.com

**VERRANNO ACCETTATI ELABORATI
ESCLUSIVAMENTE IN FORMATO ELETTRONICO**

Scadenza: Giovedì 20 Settembre

Nome e cognome dell'autore che presenta il contributo:

Ente di appartenenza:

Indirizzo postale:

Cellulare:

E-mail (necessaria per invio comunicazione d'accettazione del lavoro):

Per l'inoltro del lavoro, è richiesta la compilazione per intero dei campi sopra riportati.

La selezione degli elaborati sarà realizzata entro **Giovedì 04 Ottobre 2018**

L'accettazione del contributo scientifico sarà inviata esclusivamente via mail all'indirizzo elettronico segnalato dall'autore.

Stesura dell'abstract per accettazione:

I manoscritti devono categoricamente rispettare i seguenti parametri:

- ✓ carattere di scrittura: Times New Roman, corpo 10
- ✓ lingua italiana
- ✓ margini di pagina: 2 cm per lato
- ✓ in alto, si dovranno riportare: il titolo, l'autore che presenterà il contributo, l'istituto di appartenenza, la società scientifica a cui si rivolge il contributo
- ✓ massimo 2000 caratteri (inclusi spazi)
- ✓ sviluppo: introduzione, scopi, metodi, risultati, conclusioni
- ✓ grassetto solo per il titolo; interlinea singola

Si garantisce la massima riservatezza e tutela dei dati personali (in ottemperanza con la nuova informativa), utilizzati solo per finalità strettamente funzionali alla gestione dei rapporti.

RISERVATO ALLA SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:

Data di ricevimento: _____

Numero contributo pervenuto: _____

Poster

Il poster, delle dimensioni 70 cm di base e 100 cm di altezza, sarà affisso dall'autore (regolarmente iscritto al congresso) entro le ore 12.00 e rimosso entro le ore 19.00 di sabato 20 Ottobre.

Il giro poster da parte dei docenti è previsto dalle ore 12.25 alle ore 13.30.

La premiazione avverrà alle ore 18:00 del 20 Ottobre 2018.

TITOLO:

AUTORE CHE PRESENTA IL CONTRIBUTO:

AFFILIAZIONE DELL'AUTORE:

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'Association of Clinical Endocrinologists for Thalassaemia and Adolescent Medicine (A-CET-A).

Magam 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.



+39 02 70 00 00 00

HOME CHI SIAMO PUBBLICAZIONI APP FANTASMI NEWS GALERIA CONTATTI



Dott. Pietro Cazzola

Legale Rappresentante

Dott. Donatella Tedeschi

PR e Marketing

Dott. Ruben Cazzola

Comunicazione e Media

Stefania Cacciaglia

Cinzia Levati

Grafica
e Impaginazione

Avv. Loredana Talia

Affari Legali

**Visita il nostro ufficio virtuale, sei benvenuto!
Se vuoi essere nostro partner e se hai scritto
un articolo o un testo scientifico che vorresti
pubblicare, approfitta della tecnologia:
entra in contatto con Edizioni Scripta Manent
attraverso il suo sito**

www.edizioniscriptamanent.eu



SEGUICI ANCHE su FACEBOOK alla PAGINA
@edizioniscriptamanent e metti "Mi Piace"

