

Rivista Italiana
MEDICINA
di dell'
Adolescenza

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

“La sindrome del pene piccolo”: dalla fisiologia alla patologia

Vincenzo De Sanctis, Giuseppe Millimaggi

Assessment of adolescent growth

Mohamed El Kholy

CASE REPORT

Ataxia telangiectasia with multiple endocrine failures

Mohammad Ehlayel, Ashraf Soliman, El-Said Bedair, Vincenzo De Sanctis

FRONTLINE

Le nuove problematiche adolescenziali e le prospettive d'intervento

Fabio Franchini

L'arte del maestro e l'educazione al bene

Alberto Scerbo

Endo-Thal

**Thalassemia:
The present and future management and status
in developed and developing countries**

Christos Kattamis

RILASTIL SMAGLIATURE

ANCHE LE PELLI PIÙ SENSIBILI
SI AFFIDANO AL NUMERO 1*

Ricerca
Prevenzione
Trattamento
Sicurezza
Tollerabilità
Eccellenza



* IMS DataView Multichannel View. Canale Farmacia. Mercato prodotti Rassodanti ed Antismagliature (82F2). Totale Italia. Vendite a Valore. MAT 06-2013
** Ognuno inferiore a una parte per milione. Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.

Adolescenza, gravidanza, variazioni di peso importanti o repentine favoriscono la comparsa delle smagliature. Da oltre 40 anni, Rilastil Smagliature rappresenta per milioni di donne la soluzione a questo problema. Oggi la linea si arricchisce di un nuovo prodotto, appositamente formulato per le pelli ipersensibili, intolleranti, reattive e soggette a pruriti o allergie, che previene e contrasta le smagliature, evitando ogni forma di sensibilizzazione cutanea. Efficace, testato, sicuro: Rilastil Smagliature.

IN FARMACIA



RILASTIL®
LABORATORI MILANO



Ludopatia: una malattia del comportamento

Il 29 Novembre si è tenuto a Roma, presso la Clinica Pediatrica - Policlinico Umberto I, il II Corso Nazionale della nostra Società. Sono stati trattati due temi di grande interesse ed attualità:

“Il gambling in età adolescenziale” e la “Sessualità ed affettività in adolescenza”.

Il primo modulo è stato condotto da S. Marucci, S. Chiavetta, V. Leone, L. Ruggiero, R. Trabalzini e M. Tucci. I Discussants e Relatori del secondo modulo sono stati: F. Bianchi di Castelbianco, J. Minniti, F. Marrazzo, A. Vania.

L'opportunità di entrare in contatto con il mondo del gioco sono cresciute, negli ultimi anni, in modo esponenziale, tanto da costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia stessa.

Etimologicamente in arabo az-zahr significa dado, perché il gioco con i dadi, antichissimo, nelle piazze, nelle strade, nei mercati, nelle bische, nelle case, ha rappresentato per secoli il prototipo del giocare d'azzardo, cioè di scommettere denaro o beni, con lo scopo finale di ricavare altro denaro o beni.

Tra i giochi più diffusi tra gli adolescenti troviamo le lotterie istantanee, gratta e vinci, win for life, (26,4%) seguono il lotto e superenalotto con il 13.7%.

Per quanto riguarda il gambling è stato stimato, che nell'anno 2013 circa 1.250.000 (Studio SPS-DPA 2013) studenti delle scuole superiori di secondo grado abbiano partecipato ad almeno un gioco d'azzardo, con frequenza rilevata di un episodio almeno una volta negli ultimi 12 mesi.

Parlare di gioco e di giocatori d'azzardo comporta la necessità di discutere dei diversi livelli di gioco, in termini di intensità e gravità dello stesso. Sono stati avanzati, per questo, alcuni esempi di classificazione dei giocatori d'azzardo: i giocatori sociali, i giocatori problematici e i giocatori patologici.

Si tratta di una **malattia del comportamento**, talmente severa, da essere inquadrata nella categoria “**delle dipendenze comportamentali**”, la stessa categoria in cui sono stati inseriti i disturbi da uso di alcool e droghe (DSM-V, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, V edizione, maggio 2013).

L'Arizona Council on Compulsive Gambling, ha definito il gioco d'azzardo patologico come un disturbo progressivo, caratterizzato dalla continua perdita di controllo in situazioni di gioco, dal pensiero fisso di giocare e di reperire denaro per continuare a farlo, dal pensiero irrazionale e dalla reiterazione del comportamento, nonostante le conseguenze negative che provocano sul soggetto,

Le cause della ludopatia non sono note ma potrebbero consistere in un insieme di fattori biologici, psicologici e ambientali che insieme concorrono a determinarla.

Vi sono alcune condizioni che possono facilitare la comparsa della dipendenza da gioco:



- La presenza nel soggetto di altri disturbi comportamentali (es. l'ADHD ossia la malattia da deficit di attenzione e iperattività), da disturbi dell'umore (es. depressione, sindrome bipolare) o abuso di sostanze.
- Anche l'età ed il sesso possono essere fattori predisponenti: infatti la ludopatia è in genere più frequente tra i giovani di sesso maschile; le donne si ammalano più tardi, spesso per sfuggire a pensieri di ansia o depressione, ma possono diventare dipendenti dal gioco d'azzardo più velocemente.
- La famiglia gioca un ruolo non indifferente: nelle nuclei familiari dediti al gioco d'azzardo è più facile che i figli arrivino a sviluppare questa patologia.

La prevenzione primaria della ludopatia, oggi ancora carente su tutto il territorio nazionale, è la base per combattere questa nuova dipendenza. La prevenzione si avvale di interventi educativi tramite campagne destinate alla popolazione in generale e scolastica in particolare. L'obiettivo è quello di creare una sana cultura del gioco, del divertimento e della socializzazione, tramite capillare informazione circa i rischi connessi all'abitudine prolungata e esagerata per il gioco.

I primi segnali di allarme indicativi che un comportamento da gioco sta diventando un problema sono i seguenti:

- Quando il giocatore si accorge di giocare più spesso, più tempo e più soldi.
- Quando è costretto a ricorrere a menzogne per i debiti e mentire per la necessità di procurarsi i soldi per scommettere.
- Quando il desiderio di giocare è forte e si avverte nervosismo per non poterlo fare.
- Quando si cerca di recuperare le perdite continuando a giocare sperando nella forte vincita risolutrice.
- Quando il comportamento inizia ad essere condizionato da convinzioni erronee (la fallacia del giocatore).

Il Gruppo di Studio della SIMA: "**Promozione alla Salute**, coordinato da G. De Luca ha lo scopo di promuovere "i comportamenti favorevoli al mantenimento di buone condizioni di salute, cercando di ridurre l'incidenza di possibili fattori di rischio per alcune specifiche condizioni patologiche".

In considerazione di ciò, il CD della nostra Società ha accolto positivamente la costituzione di un sottogruppo, che verrà coordinato da L. Ruggiero e V. Leone, sulla ludopatia. Tutti coloro che sono interessati a fare parte del gruppo possono contattare il dr. Leopoldo Ruggiero (leopoldoruggiero@libero.it) per dare la loro adesione.

Con l'augurio che il nuovo anno possa portare pace, serenità e solidarietà, in particolare per i più bisognosi, da parte nostra, del Consiglio Direttivo della SIMA e della Casa Editrice Scripta Manent di Milano i nostri più fervidi auguri di Buon Natale e Nuovo Anno.

Vincenzo De Sanctis
Leopoldo Ruggiero



Rivista Italiana MEDICINA di dell' Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Teresa De Toni (Genova)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Domenico Lombardi (Lucca)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)
Monica Borile (El Bolsón, Argentina)
Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Luana Tisci (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Generale Armando Mazzù
Direzione Marketing Antonio Di Maio
Consulenza Grafica Piero Merlini
Impaginazione Stefania Cacciaglia



Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

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

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

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.
Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 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.

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 Bassini, 41 - 20133 Milano

Sommario**Editoriale** pag. 73

Vincenzo De Sanctis

**“La sindrome del pene piccolo”:
dalla fisiologia alla patologia** pag. 77

Vincenzo De Sanctis, Giuseppe Millimaggi

Assessment of adolescent growth pag. 87

Mohamed El Kholy

CASE REPORT**Ataxia telangiectasia
with multiple endocrine failures** pag. 92

Mohammad Ehlayel, Ashraf Soliman,
El-Said Bedair, Vincenzo De Sanctis

FRONTLINE**Le nuove problematiche adolescenziali
e le prospettive d'intervento** pag. 96

Fabio Franchini

L'arte del maestro e l'educazione al bene pag. 98

Alberto Scerbo

Endo-Thal**Thalassemia: The present and future management
and status in developed and developing countries** pag. 101

Christos Kattamis



Gruppo di Studio
della Salute Integrale dell'Adolescenza
Emilia e Romagna (SGA-ER)
www.sga-er-sga.blogspot.com

Quisisana
OSPEDALE PRIVATO
ACCREDITATO

Ospedale Privato Accreditato Quisisana
Ferrara

6° Corso di formazione Summer School and Winter School in Medicina dell'Adolescenza

Ferrara, Marzo-Ottobre 2015



La promozione della salute nell'adolescente: L'appropriatezza prescrittiva

Con il supporto Educazionale
dell'Ospedale Privato Accreditato Quisisana di Ferrara

Direttore del Corso
Vincenzo de Sanctis (Ferrara)

Docenti

Paolo Azzolini (Ferrara), Ermete Altieri (Ferrara),
Vincenzo de Sanctis (Ferrara), Alberto Marsciani (Rimini),
Lamberto Reggiani (Imola), Giuseppe Timoncini (Forlì),
Andrea Zucchini (Faenza)

Informazioni ed iscrizioni

Sig.ra Luana Tisci
Ospedale Privato Accreditato Quisisana
Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara
Tel 0532 207622 (selezionare 1) - fax 0532 202646
E-mail: tiscil@quisisanafe.com

“La sindrome del pene piccolo”: dalla fisiologia alla patologia

Vincenzo De Sanctis¹, Giuseppe Millimaggi²

¹ Servizio di Endocrinologia dell'Età evolutiva e di Adolescentologia - ² Radiologia - Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara .

Riassunto

La “Sindrome del pene piccolo” è una vera e propria dismorfofobia. Il senso di diversità può essere accentuato da insuccessi in campo sentimentale e scolastico, a ciò si aggiunge un sentimento di mancanza di autostima. Una immagine corporea insoddisfacente può creare ansietà, in particolare modo se il ragazzo si confronta con i coetanei. Coloro che ne soffrono tendono ad evitare di fare la doccia insieme ad altri ragazzi, dopo l'attività sportiva, nel timore di essere sottoposto a giudizio per via delle dimensioni o della forma dei genitali. Non è facile in questi casi convincere un adolescente, portatore di questa condizione, che non esistono problemi, che è un maschio normale e che avrà un regolare comportamento sessuale. Quando gli interventi medici e psicologici falliscono possono essere prese in considerazione, in casi selezionati, alcune tecniche chirurgiche. In rari casi il pene presenta una lunghezza inferiore a 2,5 deviazione standard rispetto alla media per età e per epoca di sviluppo sessuale. Viene definito micropene un'asta la cui lunghezza, in stato di erezione, in un soggetto adulto è inferiore ai 7 centimetri. In questi casi è necessario inviare il paziente ad un centro specialistico.

Questa mini review descrive, partendo dalla fisiologia, alcuni quadri clinici fisiologici e patologici. Ne deriva che la conoscenza dei cambiamenti fisici alla pubertà, la valutazione dello sviluppo del pene, la conoscenza delle forme dismorfiche, genetiche ed endocrine responsabili della presenza dei genitali piccoli sono necessarie per un corretto inquadramento diagnostico ed eventualmente terapeutico.

Parole chiave: *Sindrome del pene piccolo, ritardo puberale, ipogonadismo.*

The “Small Penis Syndrome” (SPS): From physiology to pathology

Summary

The fear of not being adequately equipped usually begins in childhood or adolescence, which explains the nickname doctors sometimes use for small penis syndrome (SPS). Comparisons with others often lead young adolescents to believe that their own penises are too small. Because of the growing availability of pornography on the Internet, this could become even more of a problem in the future. The number of adolescents seeking a pediatric consultation for the problem of SPS is increasing. There are no average length figures for teenagers because people grow at different rates. During puberty, usually between the ages of 11 and 18, the penis and testicles develop more rapidly, although the penis doesn't stop growing until the age of 21. For adults, the average penis size is about 14-16 cm when erect. A penis would only be considered unusually small if it was less than 7 cm long when erect.

The aim of this review is to assist clinicians in the assessment process and to be able to accurately define the extent of the problem for adolescents and the impact the condition may have on his sexual life. Evidence on the effectiveness of vacuum devices, penile extenders and traction devices for small penis are limited, although some Authors noted that patients may experience psychological benefits from some of them. The results of surgery should be reserved to very severe cases in adult age.

Key words: *Locker room syndrome, small penis, delayed puberty, hypogonadism.*

Introduzione

Alcuni adolescenti ritengono di avere il pene più piccolo dalla norma, sebbene rientri negli standards della variabilità normale. È una condizione spesso immotivata, che causa senso di diversità, vergogna, isolamento, ansia e timore.

Si tratta della cosiddetta "sindrome del pene piccolo" o "sindrome dello spogliatoio" (1-3). Coloro che ne soffrono tendono ad evitare di fare la doccia insieme ad altri ragazzi, dopo l'attività sportiva, nel timore di essere sottoposti a giudizio per via delle dimensioni o della forma dei genitali.

La "sindrome dello spogliatoio" molto spesso è dovuta ad un ritardo della maturazione puberale, ad uno pseudogenitalismo o può essere idiopatica. In rari casi si tratta di una vera e propria patologia (4-6).

Ne deriva che la conoscenza dei cambiamenti fisici alla pubertà, la valutazione dello sviluppo del pene, la conoscenza delle forme dismorfiche, genetiche ed endocrine responsabili della presenza dei genitali piccoli sono necessarie per un corretto inquadramento diagnostico ed eventualmente terapeutico.

La maturazione puberale

La pubertà, dal punto di vista organico, può sinteticamente definirsi come un periodo caratterizzato da rilevanti modificazioni endocrine che culmina nel raggiungimento della maturità sessuale e della fertilità (7). Gli eventi ormonali preparatori sono rappresentati dall'adrenarca, che si verifica nel maschio verso i 6-9 anni, e dalla presenza di una secrezione di tipo pulsatile dell'LH, durante il sonno (Figura 1).

Ontogenesi della secrezione di LH e FSH (Figura 1)

A) Periodo fetale e neonatale

LH e FSH risultano dosabili nel siero fetale rispettivamente a 100 e 84 giorni dal concepimento. I livelli di LH raggiungono un valore massimo tra 130 e 150 giorni per poi scendere sino a livelli molto bassi nel feto a termine. Dopo la nascita, i livelli di FSH raggiungono un valore massimo a 120 giorni per poi scendere gra-

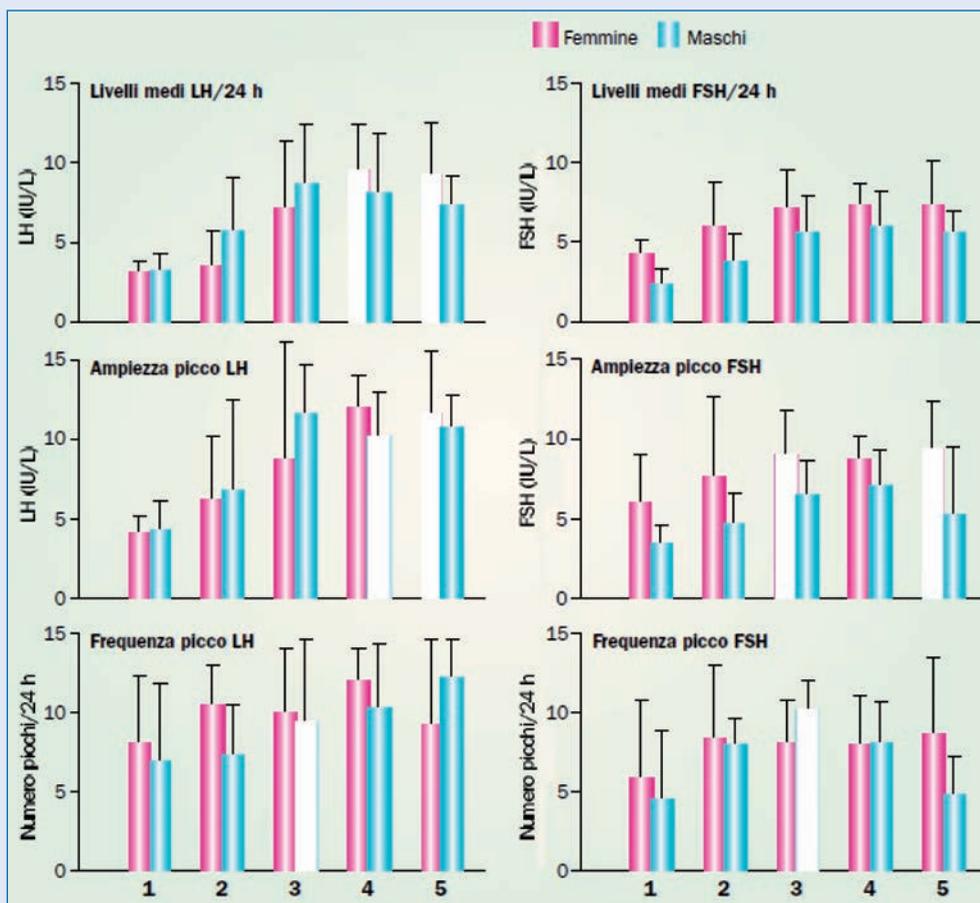
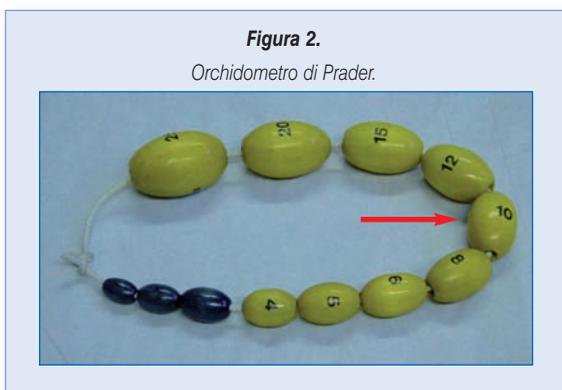


Figura 1.
Valori medi \pm DS nelle 24 ore delle gonadotropine in soggetti di sesso maschile e femminile.



dualmente a livelli più bassi. Nel neonato maschio i livelli di LH e FSH sono elevati nei primi 7-12 mesi di vita, mentre nelle femmine è più evidente l'aumento dell'FSH. I valori possono mantenersi elevati sino a 2-4 anni. Il meccanismo responsabile di questa differenza tra i sessi per quanto concerne i tassi di gonadotropine è, allo stato attuale, non conosciuto (7).

B) Periodo prepuberale precoce

Tra i 4 e gli 8 anni di età la concentrazione delle gonadotropine ipofisarie resta bassa, a causa di una elevata sensibilità dell'asse ipotalamo-ipofisario agli effetti inibitori degli steroidi gonadici (8).

C) Periodo prepuberale avanzato e secrezione spontanea delle gonadotropine durante la pubertà

In questa fase iniziano a prodursi picchi lenti ed a bassi livelli sia dell'LH che dell'FSH. Questo fenomeno è limitato alle ore notturne. L'intervallo tra i picchi è di 2.6 ± 0.5 ore, con la massima frequenza tra le ore 24 e le ore 2 di notte (0.53 ± 0.12 picchi/ora) (7, 8). Nella fase successiva (stadio 2 secondo Tanner) questi picchi, sporadici, aumentano di frequenza e di ampiezza con l'instaurarsi di un ritmo sonno-veglia soprattutto per l'LH, verosimilmente anche a causa della più breve emivita biologica dell'ormone (7, 8).

Allo stadio puberale 3, le pulses, soprattutto di LH, aumentano

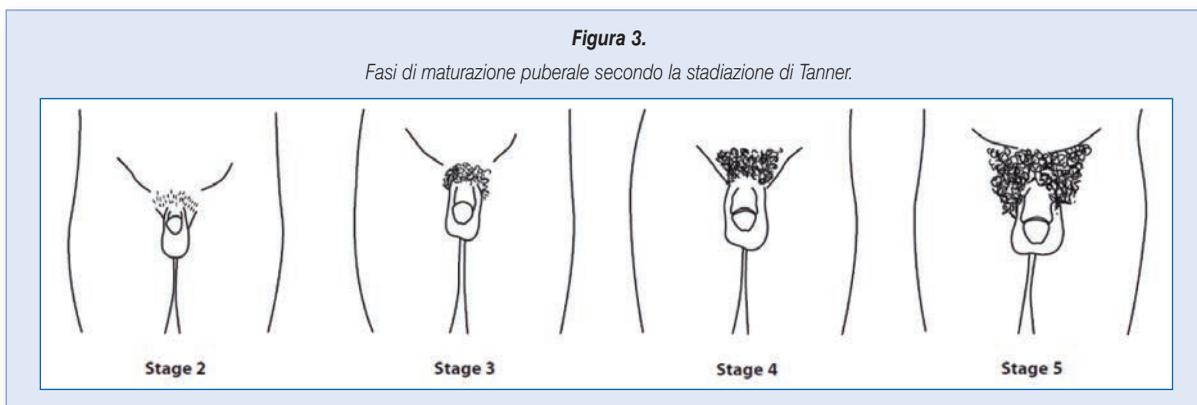
poco di ampiezza, ma si estendono gradualmente anche alle ore diurne (7, 8).

Cambiamenti fisici alla pubertà nel maschio

I primi cambiamenti fisici sono rappresentati dall'ingrandimento testicolare (4 ml), ispessimento e pigmentazione della cute scrotale (4-6). L'aumento del volume dei testicoli inizia mediamente verso gli 11-12 anni. Le dimensioni testicolari rimangono sostanzialmente invariate durante tutta la fase prepuberale (volume inferiore a 1.5-2 ml); la crescita si presenta rapida all'inizio della pubertà mentre successivamente rallenta protrandosi per circa 5 anni (4-6). Lo sviluppo testicolare risulta correlato ai livelli circolanti di testosterone, che aumenta parallelamente alla progressione puberale (7, 8). L'accrescimento del pene inizia 6-8 mesi dopo l'ingrandimento testicolare. Man mano che procede lo sviluppo genitale, inizia a comparire il pelo pubico. La comparsa del pelo ascellare indica approssimativamente il raggiungimento dello stadio intermedio dello sviluppo puberale. L'ulteriore sviluppo nei maschi comporta un accrescimento laringeo, un approfondimento del tono della voce e la comparsa di una peluria sottile sul labbro superiore. Lo sviluppo del pelo facciale e corporeo segnano il raggiungimento di una piena maturità fisica. Una ginecomastia, lieve o moderata, uni- o bilaterale si osserva in circa il 50% dei ragazzi durante la fase iniziale-intermedia di pubertà. La spinta accrescitiva puberale inizia non appena si è avviato lo sviluppo puberale e il pelo pubico ha fatto la sua comparsa e raggiunge lo spurt massimo quando il volume testicolare corrisponde a 10 ml (Figura 2).

Stadiazione dello sviluppo puberale nel maschio (Figura 3)

Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari si completa nell'arco di 3-6 anni ed è suddiviso in tappe maturative secondo vari



modelli di cui il più diffuso è quello di Tanner che prevede 5 stadi maturativi dallo stadio 1 prepubere allo stadio 5 adulto (9).

- **STADIO 1** – Genitali: il pene, i testicoli e lo scroto presentano caratteristiche infantili;
- **STADIO 2** – Genitali: vi è ingrossamento dello scroto e dei testicoli, la cute scrotale assume colorazione più intensa. Il pene ha caratteristiche infantili;
- **STADIO 3** – Genitali: vi è ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli, aumento di dimensione del pene principalmente in lunghezza;
- **STADIO 4** – Genitali: vi è ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli ed aumento del pene, soprattutto in spessore, con sviluppo del glande. La cute scrotale si iperpigmenta;
- **STADIO 5** – Genitali: i genitali sono adulti per dimensione e forma.

Valutazione dello sviluppo del pene

Il pene è formato da 3 cilindri paralleli: i due dorsali, che sono corpi cavernosi che determinano l'erezione del pene, quello verticale, che costituisce il supporto del canale uretrale. L'erezione si verifica con un meccanismo idraulico: il pene, riempiendosi di sangue ad alta pressione, si allunga ed ingrandisce grazie all'elasticità dei corpi cavernosi. Nello stato di flaccidità del pene ha una dimensione del tutto variabile e questo dipende essenzialmente dalla struttura anatomica costituzionale dell'individuo e da alcuni agenti ambientali come temperature troppo elevate oppure troppo fredde (il pene si "restringe").

Le dimensioni del pene possono essere valutate misurando la lunghezza e la circonferenza. La tecnica di misurazione più seguita è quella proposta da *Schonfeld* (10) che valuta la lunghezza dorsale, dalla base all'apice del glande, esercitando con una mano una modica trazio-

Figura 4.

Tecnica per la misurazione della lunghezza del pene.

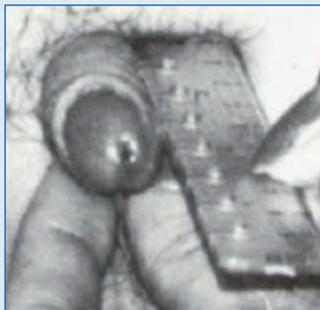


Figura 5.

Tecniche per la misurazione della circonferenza del pene.



ne sui corpi cavernosi tenuti tra pollice e indice premendo con l'altra mano il decimetro rigido contro il pube (Figura 4).

Questa manovra ovviamente presenta elementi di variabilità e non è standardizzabile ma sufficientemente valida per individuare i soggetti che necessitano di un approfondimento diagnostico. La larghezza del pene può essere misurata facendo ricorso ad una serie di anelli proposti da *Schonfeld* che consentono di misurare circonferenze da 3 a 14 mm² o con un nastro metrico (Figura 5). Per quanto riguarda il parametro principale, la lunghezza, il pene misura alla nascita 3.5 cm; nei successivi 6 anni cresce di 2.5 cm e fra i 6 e i 12 anni solo di 1 cm (Figura 6).

In base a studi sperimentali sul ratto e ad osservazioni sulla fisiologia e sulla fisiopatologia umana possono essere distinte 3 fasi (11) una fase precoce - stadio 1, le future dimensioni adulte del

Figura 6.

Modificazioni della lunghezza del pene dal periodo prenatale all'età adulta.

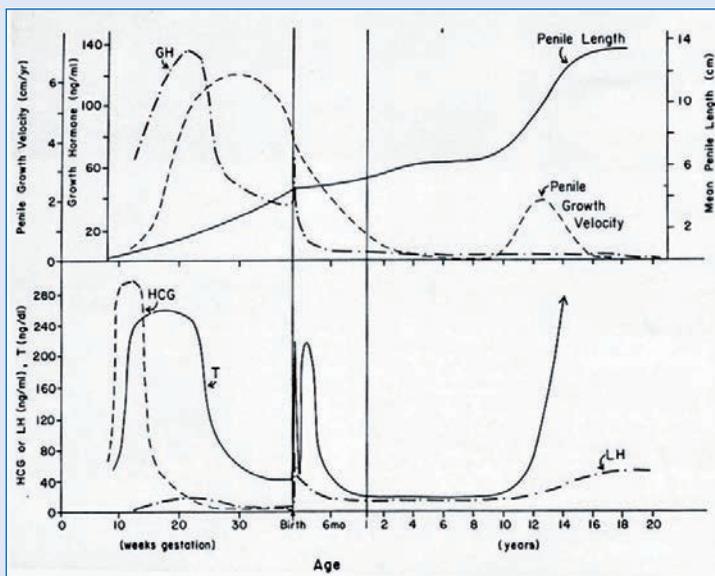
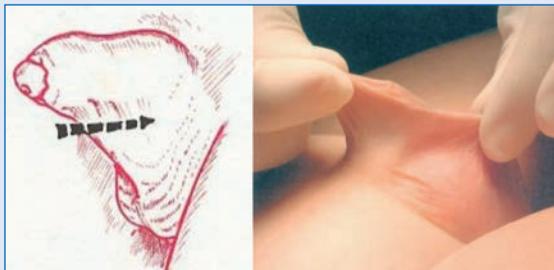


Figura 9.

Caratteristiche del pene palmato
(De Sanctis V, osservazione personale).



Pseudoipogenitalismo

Pene palmato: il difetto risiede in una brevità della cute della superficie ventrale del pene. Lo scroto si inserisce distalmente sul rafe, producendosi una palmatura ventrale. L'anomalia può essere corretta chirurgicamente con una incisione trasversale della palmatura (Figura 9).

Pene nascosto: è tipico degli adolescenti obesi. Si presenta generalmente come una condizione di falso pene piccolo, secondaria ad una esuberanza del grasso sovrapubico. Il pene, nascosto dall'adipe, diviene evidente soltanto quando si spingono i tessuti superficiali contro la sinfisi pubica (Figura 10A e B). Questa anomalia dovrà essere differenziata dall'ipogenitalismo che si associa alle obesità sindromi che (3).

In particolare:

- Sindrome di Prader-Willi:** caratterizzata da bassa statura, ritardo mentale, ipogonadismo-ipogonadotropo, dita piccole ed affusolate, obesità truncata, iperfagia, tratti somatici peculiari.
- Sindrome di Bardet-Biedle:** presenta alcuni aspetti clinici in comune con la Sindrome di Prader-Willi (obesità, ritardo mentale, ipogenitalismo e bassa statura), si differenzia, tuttavia, per la presenza di polidattilia, distrofia retinica, anomalie renali e cardiache. Il meccanismo di trasmissione è autosomico recessivo.

Figura 10 A e B.

Pene nascosto in un bambino prepubere
(A; De Sanctis V, osservazione personale) ed in adolescente obeso (B)



- Sindrome di Biemond II:** si differenzia dalla precedente per la presenza di coloboma dell'iride. L'ipogonadismo è ipogonadotropo.
- Sindrome di Cohen:** è caratterizzato da obesità, ipotonia, anomalie oculari, microcefalia, ritardo staturale e mentale di media gravità, facies dismorfica ed ipogonadismo-ipogonadotropo. La sindrome si trasmette con carattere autosomico recessivo.
- Sindrome di Alstrom:** le caratteristiche cliniche più salienti sono l'obesità, l'ipostaturalità, la distrofia retinica, la sordità neurosensoriale, la nefropatia cronica, il diabete mellito di tipo II e l'ipogonadismo-ipergonadotropo. La trasmissione è autosomica recessiva.
- Sindrome di Borjeson:** si caratterizza per il ritardo mentale particolarmente grave, obesità, epilessia difficilmente controllabile con i farmaci, ipoplasia delle falangi ed ipogonadismo-ipogonadotropo.
- Sindrome di Carpenter:** viene classificata nell'ambito delle acrocefalosindattilie. La sindrome si trasmette con meccanismo autosomico recessivo ed è caratterizzata da iposomia, lieve ritardo mentale, craniosinostosi, polidattilia-sindattilia-brachidattilia, cardiopatia congenita, obesità ed ipogonadismo-ipogonadotropo.

Molto spesso queste sindromi non vengono diagnosticate precocemente e, pertanto, il paziente giunge all'osservazione dell'adolescentologo senza una specifica diagnosi.

In questi casi il trattamento medico dell'ipogenitalismo non è consigliato poiché i pazienti diventano, molto spesso, più irrequieti, aggressivi e difficilmente controllabili per quanto riguarda il comportamento sessuale.

Cause dismorfogenetiche

In questo gruppo rientrano varie situazioni cliniche secondarie ad aberrazioni dei cromosomi sessuali, autosomiche numeriche o strutturali e sindromi dovute a forme genetiche non cromosomiche.

Cause endocrine (4,6)

Le cause più frequenti di pubertà ritardata sono il ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP) ed il ritardo puberale semplice (RPS). La causa più frequente è il RCCP. Questa anomalia può essere sporadica o familiare. L'eziologia è sconosciuta.

Le caratteristiche del ritardo di pubertà sono le seguenti:

- ritardo staturale armonico, adrenarca ritardato
- età ossea ritardata (in genere corrisponde a quella staturale)
- usualmente la pubertà non è ritardata oltre il 16° anno di età
- l'inizio della pubertà correla con l'età ossea ma non con l'età cronologica
- lo sviluppo puberale, una volta iniziato, progredisce normalmente.

Il ritardo puberale semplice, in genere non è associato a ritardo staturale severo, ma ad un semplice rallentamento della velocità

di crescita in epoca peripuberale per cui la statura risulta meno ridotta rispetto all'età cronologica mentre si rileva comunque un ritardo della età ossea. Anche in questo caso in genere è presente una familiarità.

Le forme secondarie

Possono essere dovute a:

- malnutrizione
- malattie croniche
- intensa attività sportiva
- stress e disturbi nutrizionali
- patologia di altre ghiandole endocrine (deficit di GH, patologia tiroidea, surrenalica, diabete mal compensato, iperprolattinemia).

Ipogonadismo-ipogonadotropo: qualsiasi alterazione della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi può indurre un iposviluppo dei genitali.

Il deficit isolato di gonadotropine (parziale o completo) è caratterizzato da una statura normale, da una apertura delle braccia sproporzionatamente ampia rispetto alla statura e da una diminuzione del rapporto tra segmento superiore ed inferiore.

Nelle forme complete sarà presente, clinicamente, un ipogonadismo, mentre nelle forme parziali lo sviluppo dei genitali sarà in rapporto all'entità del difetto endocrino.

Ipogonadismo-ipergonadotropo: è caratterizzato dalla primitiva compromissione gonadica con insufficiente secrezione di testosterone. L'aspetto clinico può non differire soprattutto a livello genitale dagli ipogonadismi-ipogonadotropici.

In età adolescenziale dovranno essere considerate soprattutto due condizioni:

1. la sindrome di Klinefelter
2. le lesioni gonadiche da radioterapia e chemioterapia.

A causa della mancanza del feed-back negativo, si ha un eccessivo aumento delle concentrazioni sieriche delle gonadotropine ed un basso valore di androgeni.

Figura 11.
Sviluppo del pene in un adolescente con insensibilità parziale agli androgeni (De Sanctis V, osservazione personale).



Ipogonadismo da insensibilità parziale agli androgeni: i pazienti che appartengono a questo gruppo possono presentare un fenotipo variabile (11-13). I soggetti con **sindrome del maschio fertile** scarsamente virilizzato presentano ginecomastia, iposviluppo genitale, scarsa crescita dei peli androgeno-dipendenti, dopo la pubertà alcuni tubuli seminiferi vanno incontro ad atrofia (Figura 11).

Inquadramento diagnostico

Nella maggior parte dei casi il medico si troverà di fronte ad una falsa patologia (variabilità del normale sviluppo degli organi genitali, obesità, ritardo puberale).

Nei casi dubbi dovrà valutare la necessità di un approfondimento diagnostico per escludere la presenza di un ipogonadismo ed in casi selezionati dovrà richiedere una consulenza genetica per un più preciso inquadramento diagnostico e prognostico delle forme dismorfiche.

Un primo approccio diagnostico prevede la valutazione delle gonadotropine basali, se risultano elevate è possibile ipotizzare un ipogonadismo-ipergonadotropo (Tabella 1).

Il riscontro di un valore basso delle gonadotropine basali non permette una diagnosi differenziale certa tra ritardo puberale e ipogonadismo ipogonadotropo, per tale motivo è necessario eseguire un Gn-RH test.

Trattamento

A) Forma idiopatica

Non è facile in questi casi convincere un adolescente, portatore di questa condizione, che non esistono problemi, che è un maschio normale e che avrà un regolare comportamento sessuale.

Bisognerà fargli presente che diverse ricerche hanno dimostrato che i soggetti adulti sono in grado di svolgere una normale e soddisfacente vita eterosessuale e la maggior parte (60%) sono sposati o hanno, da lungo tempo, partner femminili (Tabella 2).

Nei casi in cui questo approccio dovesse risultare insoddisfacente per convincere il ragazzo della sua normalità sarà opportuno considerare un intervento psicologico utile a ridimensionare il vissuto della inadeguatezza fisica.

Nei casi di insuccesso sono state utilizzate tecniche di elongazione mediante l'uso di un estensore penieno esterno. L'estensore deve essere applicato quotidianamente per 6-8 ore, per alcuni mesi, con una trazione che aumenta gradualmente nel tempo, sotto controllo medico periodico, al fine di evitare complicanze (lesioni della cute, lesione delle fibre nervose). L'estensore può essere portato e del tutto occultato sotto i vestiti, anche durante la normale vita quotidiana (14-16).

Tabella 1.

Valori basali delle gonadotropine (LH ed FSH) e del testosterone sierico (T) nelle diverse patologie.

	LH	FSH	T
Ipogonadismo-ipogonadotropo	↓	↓	↓
Ipogonadismo-iperipogonadotropo	↑	↑	↓
Sindrome dell'eunuco fertile	↑	=↑	↓
Ipoplasia cellule di Leydig o deficit enzimatico della biosintesi T	=↑	=↑	=↑
Deficit 5 α reductasi	=↑	=↑	=↑
Resistenza androgeni	↑	=↑	↑

Tabella 2.

Attività sessuale in 92 soggetti adulti con pene piccolo (da Wood D, Woodhouse C. *Penile anomalies in adolescence. Scientific World Journal. 2011; 11:614-23.; modificata*)

Numero soggetti esaminati	92
Gender identity disorder	2%
Erections	95%
Heterosexual	—
Homosexual	—
Bisexual	—
Regular sexual intercourse	60%
Psychological problems	38%

Terapia chirurgica

Sezione del legamento sospensore

Quando questi provvedimenti falliscono è stato proposto, in casi selezionati, un intervento chirurgico tramite la sezione del legamento sospensore. L'intervento consiste nell'incisione parziale del legamento sospensore del pene, che porta ad una maggio-

re "esteriorizzazione" del pene, seppure al prezzo di una maggiore "orizzontalizzazione" del pene in erezione allorché il paziente è in ortostatismo (17-20).

La sezione del legamento sospensore è una procedura chirurgica che prevede il taglio del legamento sospensorio, che connette il pene con l'osso pubico. Il legamento sospensorio mantiene il pene più vicino al pube per sostenerlo durante l'erezione. Siccome una parte del pene si trova all'interno del corpo, questa procedura permette di estrarre parte del pene dal corpo, aumentando così la lunghezza esterna al corpo del pene (Figura 12). Per valutare la lunghezza del pene all'interno del corpo è necessaria, prima dell'intervento, un'ecografia allo scopo di valutare i tessuti interni.

L'entità dell'allungamento ottenibile dipende in buona parte dalla consistenza di questo legamento sospensore. L'esecuzione di una ecografia pubica consente di stadiare sia lo spessore del pannicolo adiposo pre-pene, quando presente, sia di misurare il legamento pube-pene (legamento sospensore) che tiene strettamente ancorato i corpi cavernosi all'osso pubico. Più il legamento è sviluppato, maggiore sarà il risultato in termini di aumento di lunghezza. In linea generale, l'incremento ottenibile con questa singola metodica è di circa 1.3 +/- 0.9 cm.

Tecnicamente la sezione del legamento sospensore del pene è piuttosto agevole, e non comporta particolari difficoltà. È tuttavia importante prestare la massima attenzione, in particolar modo nella sezione della porzione più profonda, in quanto a questo livello la vicinanza con le strutture vascolo-nervose dorsali del pene è molto stretta. Le possibili complicanze sono rappresentate da: dolore, tumefazione, infezione, formazione di una cicatrice retraente.

Nei soggetti adulti con micropene la chirurgia del pene ha avuto un incredibile sviluppo negli ultimi decenni e al giorno d'oggi esistono diverse procedure, per i casi più gravi, anche se la maggior parte di queste continua a presentare rischi o svantaggi (21, 22).

Gli effetti collaterali di queste tecniche, che vengono utilizzate nei casi più severi in soggetti adulti, includono: la perdita della sen-

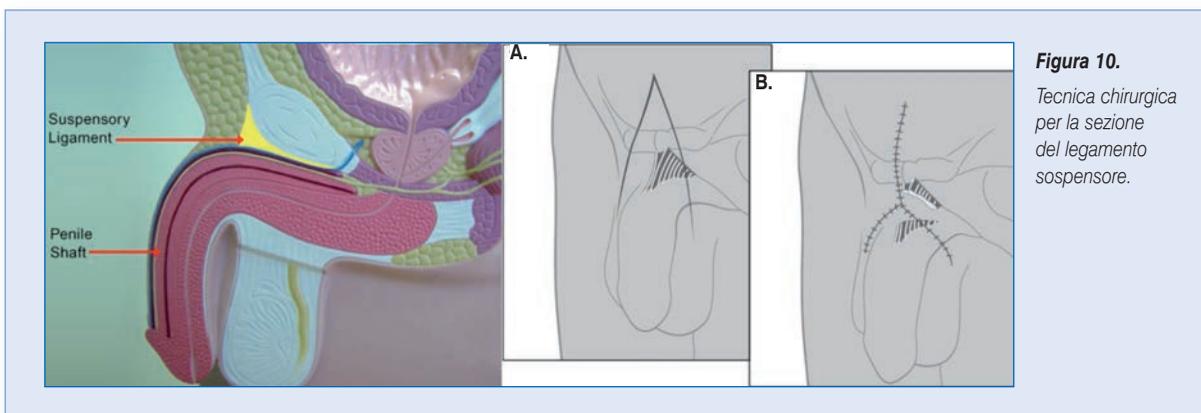


Figura 10.
Tecnica chirurgica per la sezione del legamento sospensore.

sibilità, l'incapacità di penetrazione sessuale, la presenza di cicatrici, deformazioni e, in alcuni casi, il restringimento del canale uretrale (21-22).

B) Ritardo costituzionale di crescita e pubertà e ritardo puberale semplice

La necessità di un intervento terapeutico dovrà essere valutata per ogni singolo adolescente dopo aver considerato: l'età del paziente, la richiesta di intervento per un'induzione della maturazione puberale e per migliorare la velocità di crescita staturale/anno, la presenza di problemi psicologici secondari al ritardo puberale:

- la terapia potrà essere effettuata con testosterone ritardo (50-100 mg/m²) per via i.m., ogni 4 settimane per 4-6 mesi. Dopo questo periodo si sospende la terapia e si rivaluta la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

La valutazione dell'età ossea può essere di aiuto nel giudicare la durata della terapia. La pubertà, infatti, dovrebbe continuare spontaneamente una volta che l'età ossea abbia raggiunto i 13 anni (23-25). Nelle altre forme di ritardo puberale la terapia dovrà essere mirata alla malattia o disturbo di base. Se ciò non è sufficiente, come accade per alcune malattie croniche, l'atteggiamento terapeutico prevede soprattutto un supporto psicologico.

C) Ipogonadismo permanente

- Per i primi 6 mesi la terapia potrà essere sovrapponibile a quella descritta per il ritardo puberale costituzionale. Successivamente la dose di testosterone ritardo dovrà essere gradualmente aumentata fino a 250 mg/ogni 3-4 settimane per via intramuscolare oppure frazionata (75 mg i.m. ogni 10 giorni).
- Nel deficit di gonadotropine da cause ipotalamo-ipofisarie bisognerà rassicurare il paziente sulle sue eventuali possibilità riproduttive (impiego Gn-RH pulsatile per via sottocutanea oppure somministrazione di gonadotropine per via intramuscolare).
- Per tutte le altre forme di ipogonadismo: da cause organiche, secondario a deficit di GH, a ipotiroidismo, a deficit di 17 idrossilasi, a iperprolattinemia, la terapia dovrà essere mirata alla patologia di base.

Nell'ipogonadismo-ipergonadotropo la produzione di steroidi sessuali è generalmente buona, mentre è compromessa la capacità riproduttiva. Non esistono terapie atte a migliorare la spermatogenesi di questi pazienti (26-28).

In conclusione

In un'epoca come quella in cui viviamo, le problematiche di natura psicologica legate alla sessualità nell'uomo, sono vissute in maniera più accentuata rispetto al passato, talvolta esasperate in

rapporto alla vera natura del problema. Il "pene piccolo", ossia un pene oggettivamente nei limiti della variabilità normale, molto spesso viene vissuto come un organo dalle dimensioni insufficienti ("sindrome del pene piccolo"). Coloro che ne soffrono tendono ad evitare di fare la doccia insieme ad altri ragazzi, dopo l'attività sportiva, nel timore di essere sottoposti a giudizio per via delle dimensioni o della forma dei genitali. La "sindrome dello spogliatoio" molto spesso è dovuta ad un ritardo della maturazione puberale, ad uno pseudogonadismo od a forme considerate idiopatiche. Non è facile, in questi casi, convincere un adolescente, portatore di questa condizione, che non esistono problemi, che è un maschio normale e che avrà un regolare comportamento sessuale. Quando gli interventi medici e psicologici falliscono possono essere prese in considerazione, in casi selezionati, alcune tecniche chirurgiche. In rari casi il pene in fase di erezione presenta, in un adolescente in fase avanzata di pubertà, una lunghezza inferiore ai 7 cm (micropene). In questi casi è necessario inviare il paziente ad un centro specialistico per un più preciso inquadramento diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

1. Lee PA, Reiter EO. Genital size: a common adolescent male concern. *Adolesc Med.* 2002; 13:171-80.
2. Rosso C, Ostacoli L, Garbolino S, Furlan MP. The 'small penis': considerations about subjective penis deficiency. *Arch It Urol.* 1998; LXX: 227-33.
3. Wylie KR, Eardley I. Penile size and the 'small penis syndrome'. *BJU Int.* 2007; 99:1449-55.
4. Bernasconi S, Livio L, Forese S, et al. Micropene: eziopatogenesi e terapia. In: *Andrologia endocrinologica dell'età evolutiva. A cura di V. De Sanctis e S. Bertelloni. Ed. Mediprint 2000, pag. 101.*
5. Giovannelli G, Balestrazzi P. Sindromi con criptorchidismo. *Prospettive in Pediatria* 1987; 67:225.
6. La Cauza C, Salti R, Galluzzi F, et al. I genitali piccoli. In: *Old problems ad new approaches about growth and pubertal development. Ed. San Marco 1994, pag. 141.*
7. Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: MM Grumbach, PC Sizonenko, ML Aubert Eds, *Control of the onset of puberty. Williams & Wilkins Ed., Baltimore, USA, 1990.*
8. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocr Metab.* 1990; 71:1251-1258.
9. Tanner JM, Whittehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51:170-9.
10. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol.* 1942; 48:759-77.
11. Welsh M, MacLeod DJ, Walker M, et al. Critical androgen-sensitive periods of rat penis and clitoris development. *Int J Androl.* 2010; 33:e144-e52.
12. Deeb A, Mason C, Lee YS, Hughes IA. Correlation between genotype,

- phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:56-62.
13. Wood D, Woodhouse C. *Penile anomalies in adolescence*. *Sc World J*. 2011; 11:614-23.
 14. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al. A pilot phase-II prospective study to test the 'efficacy' and tolerability of a penile extender device in the treatment of 'short penis'. *Br J Urol*. 2008; 103:793-7.
 15. Colpi GM, Martini P, Scropo FI, et al. Efficacy of daily penis stretching technique to elongate the 'small penis'. *Int J Impot Res*. 2002; 14(Suppl. 4):155.
 16. Nikoobakht M, Shahnazari A, Rezaeidanesh M, et al. Effect of penile-extender device in increasing penile size in men with shortened penis: preliminary results. *J Sex Med*. 2011; 8:3188-92.
 17. Shamloul R. Treatment of men complaining of short penis. *Urology*. 2005; 65:1183-5.
 18. Perovic SV, Djordjevic ML. Penile lengthening. *BJU Int*. 2000; 86:1028-33.
 19. Mondaini N, Ponchietti R, Gontero P, et al. Penile length is normal in most men seeking penile lengthening procedures. *Int J Impot Res*. 2002; 14:283-6 2.
 20. Wessells H, Lue TF, McAnich JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol*. 1996; 156:995-7.
 21. Lumen N, Monstrey S, Selvaggi G, et al. Phalloplasty: a valuable treatment for males with penile insufficiency. *Urology*. 2008; 71:272-6.
 22. Vardi Y, Harshai Y, Gil T, Gruenwald I. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. *Eur Urol*. 2008; 54:1042-50.
 23. Bergadá I, Bergadá C. Long term treatment with low dose testosterone in constitutional delay of growth and puberty: effect on bone age maturation and pubertal progression. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995; 8:117-22.
 24. De Luca F, Argente J, Cavallo L, et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 (Suppl 2):953-7..
 25. Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3:338-44.
 26. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170:R229-39.
 27. Rogol AD. Pubertal androgen therapy in boys. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005; 2:383-90.
 28. Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3:338-44.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano il dr. Salvatore Di Maio per i preziosi suggerimenti che hanno ricevuto nel corso della preparazione del manoscritto.

Correspondence:

Vincenzo De Sanctis

Servizio di Endocrinologia dell'Età Evolutiva e di Adolescentologia

Ospedale Privato Accreditato Quisisana

Viale Cavour,128 – 44121 Ferrara

Tel.0532 207622

Fax 0532 202646

E-mail: vdesanctis@libero.it

Assessment of adolescent growth

Mohamed El Kholy

Paediatrics Department, Ain-Shams University, Cairo, Egypt.

Summary

During the teen years, adolescents experience changes in their physical development at a rate of speed unparalleled since infancy.

Physical growth assessment is generally evaluated by anthropometric measurements; they are an essential tool for growth assessment and in diagnosing growth disorders and short stature.

Tools for the assessment of adolescent physical growth are discussed thoroughly. Also, calculation of growth velocity, target height and predicted height are explained.

Key words: *Anthropometry, growth, adolescents.*

La valutazione auxologica nell'adolescente

Riassunto

Durante gli anni dell'adolescenza lo sviluppo fisico dei ragazzi segue un pattern molto diverso rispetto alla prepubertà. Una accurata valutazione auxologica è, pertanto, importante per un più preciso inquadramento diagnostico dei disturbi della crescita. Questo lavoro descrive le tecniche per effettuare una corretta valutazione della statura e delle proporzioni corporee. Viene, inoltre, riportata una descrizione della valutazione della velocità di crescita, del target genetico, della psicometria e della previsione della crescita staturale.

Parole chiave: *Antropometria, accrescimento, adolescenti.*

Adolescent growth

The beginning of biological growth and development during adolescence is signified by the onset of puberty, which is often defined as the physical transformation of a child into an adult. A myriad of biological changes occur during puberty including sexual maturation, increases in height and weight, completion of skeletal growth accompanied by a marked increase in skeletal mass, and changes in body composition.

Pubertal growth represents approximately 15–20% of adult height and precedes the fusion of growth plates. At this time in life, adult height prognoses are more accurate than in younger children. Also, pre- and early puberty are times when patients and families seek medical help to evaluate height prognosis and ultimately try to increase adult height if they see the estimate as unfavorable.

Short stature is a common cause of psychosocial upset among adolescents and their families. Among children presenting with short stature around the age of puberty, *constitutional delay of growth and puberty* (CDGP) remains the most common cause; it

represents the extreme end of normal growth and puberty (1). Other main causes of short stature in adolescents are chronic diseases, prepubertal slowing down, genetic/ familial short stature and idiopathic short stature. The WHO expert group has recommended that thinness as well as obesity should be evaluated by body ponderosity indices particularly body mass index (BMI) and skin fold thickness (triceps and subscapular) (2). An important condition affecting adolescent physical growth is obesity. Obese adolescents are at increased risk of developing obesity related co-morbidities before reaching adulthood (3).

Tools for the assessment of adolescent physical growth (4-14)

Physical growth assessment is generally evaluated by anthropometric measurements; these are inexpensive, noninvasive, and

are an essential tool for growth assessment and in diagnosing growth disorders and short stature. Anthropometric measurements include height, sitting height, weight, skinfold thickness, arm circumference and arm span. Growth measurements are compared with reference data (growth charts) for height/length, weight, weight for height, BMI for age and sex.

Growth charts are a standard part of any checkup as they show health care providers how kids are growing compared with other kids of the same age and gender. They also allow doctors and nurses to see the pattern of kids' height and weight gain over time. When an adolescent deviates from his or her previously established growth curve, investigation into the cause is generally warranted. For instance, a decrease in the growth velocity may indicate the onset of a chronic illness such as inflammatory bowel disease. Health care providers can use their own country growth chart or well-known international charts as *The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, the *World Health Organization (WHO)*, Tanner's and Sempé charts. Many growth charts are available electronically. Different measures are plotted on the corresponding curve; percentiles or *standard deviations (SD)* are recorded. *Standard Deviation Score (SDC)* can also be calculated from the corresponding data reference tables.

Height

Stature (standing height) is measured by using a stadiometer. The stadiometer should be mounted on a straight wall at 90° to

the floor. The subject must be able to stand erect, with heels, buttocks, shoulders, and head all simultaneously touching the measuring board; legs straight and knees together. The head erect and in the Frankfurt plane (the lowest point on the inferior orbital margin and the upper margin of the external auditory meatus form a horizontal line). Feet flat- heels together; barefoot or wearing thin socks. Regular calibration of the stadiometer is crucial. (Figure 1 a, b and c). Height is recorded to the nearest 1.00 mm. Have the participant step away from the stadiometer, then step back; take a second measurement. If the two measurements differ by more than 2 mm, take additional measurements.

Growth velocity

It is the most sensitive in detecting growth problems. GV is estimated by calculating the increase in height over a specific time interval (6 m to 1 year). It is important to calculate the exact interval between the two measurements.

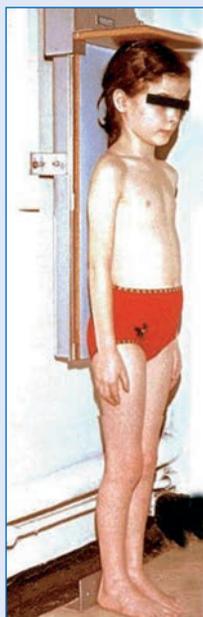
A "*decimal calendar*" is used where the year is divided into tenths, not twelfths (months). Each day is expressed as a fraction of the year in decimal format (thousandths of year). To calculate the exact time interval between two measurements, simply subtract previous measure decimal date from the actual decimal date. GV is plotted on the GV curve and SDS can also be calculated. Any deceleration in the GV necessitates thorough investigation.

Sitting height

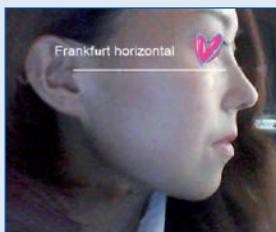
Sitting height gives a measure of the length of the trunk. It is a measurement of the distance from the highest point on the head to the base sitting surface.

A "*Sitting Height Table*" is used. Subtracting the sitting height (upper segment) measure from the standing height, gives the lower segment measure (Figure 2).

Figure 1.



a. Standing height position.



b. Standing height position.



c. Standing height position in a 18 years old child with thalassemia.

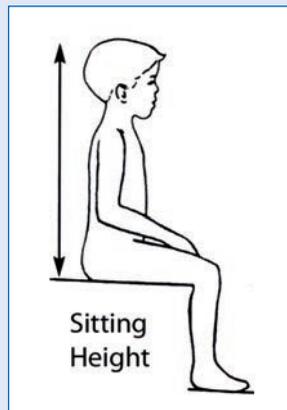


Figure 2.

Sitting height position.

Proportionality can be assessed by estimation of the Upper/Lower segment ratio. US/LS ratio is 1 after 7 years of age. U/L is decreased in hypogonadism and increased in achondroplasia.

Arm SPAN

Arm span is another helpful measurement in determining body proportions. To measure the arm span, the person must be standing up against the wall with arms extended sideways at a ninety degree angle. Arm span is measured by a tape from one end of the tip of the middle finger to the other (Figure 3). Arm span to height ratio is often used.

Normally the arm span is shorter than the height in boys before the age of 10-11 years and in girls before the age of 11-14 years, after which the arm span exceeds the height. The average adult male has an arm span about 5.3 cm greater than his height; the adult female arm span is 1.2 cm greater than her height. For monitoring the growth of children who cannot stand up properly, substitution of measurement of arm span or knee height, to height have been advocated, since quantitative relationships between them have been established. The use of a fixed ratio value of 1.06 between arm span and height has been suggested as allowing reasonable estimation of standing height from arm span, except at the extremes.

Figure 3.

Arm-span (fingertip to fingertip).



Mid parental height (MPH)

The calculation of the mid parental height and target range can give an indication of a child's genetic potential for growth.

MPH for a boy: $(\text{Father's Height} + \text{Mother's Height} + 13)/2$; for a girl $(\text{Father's Height} - 13 + \text{Mother's Height})/2$. The target range is $\text{MPH} \pm 1.5 \text{ SD}$ for specific growth chart.

Predicted adult height (PAH)

PAH predicts the expected final height more precisely. It is calculated from the height measure and the bone age calculation using

Bailey and Pinneau or Tanner and Whitehouse methods. Methods of prediction of adult height are mainly based on growth data from children of normal stature selected more or less at random and followed from infancy to adulthood. If treatment is given an accurate prediction of adult height is an important element in monitoring its influence on growth and skeletal maturation. The evaluation of the extent to which any given treatment has improved adult height is based on the difference between the predicted and attained adult height.

Weight

Subjects should be weighed without their shoes and outer clothing. Weight should be recorded to the nearest 0.1 kg for children. Electronic scales are mostly used and regular calibration is essential. Weights for height charts are better used especially if the patient is short or tall for his chronological age.

The *body mass index* (BMI) is also used as an alternative and is calculated from the formula: $\text{weight (kg)}/\text{height}^2 \text{ (meter)}$.

Weight for height and BMI are plotted on the corresponding charts. Percentiles or SDS are subsequently calculated.

Mid-upper arm circumference and waist circumference

Mid-Upper Arm Circumference (MUAC) is measured at the midpoint between the acromion and olecranon process. *Waist circumference* (WC) is measured horizontally at the level of the uppermost lateral border of the ilium. Early identification and treatment of children with central adiposity is crucial to detect the risks for future metabolic complications. WC is considered as the best indicator of abdominal obesity, but in circumstances where WC measurement is not feasible (skeletal deformities, intraabdominal disorders or change in abdominal circumference related with respiratory movements), measurement of MUAC may be an alternative and reliable index. Thus, anthropometric indicators such as BMI, WC and MUAC can be used as screening tools for obesity in children and adolescents. However, systematic monitoring of WC and MUAC is not a commonly performed method in pediatric studies in many countries and internationally accepted cut-off values are also not yet established. Increasingly, MUAC is also being used to assess nutritional status and determine eligibility for nutrition support among adolescents and adults in low-resource settings.

Skin folds thickness

Gently grasp the fold of skin and underlying subcutaneous adipose tissue between your left thumb and index finger. The amount grasped will depend upon the thickness of the subcutaneous adi-

pose tissue. Grasp enough skin and adipose tissue to form a distinct fold that separates from the underlying muscle. The sides of the fold should be roughly parallel. The skinfold should be grasped 2.0 cm above the place the measurement is to be taken, and gently held with the thumb and forefinger. Place the jaws of the calipers perpendicular to the length of the fold. Measure the skinfold thickness to the nearest 0.1 mm while the fingers continue to hold the skinfold. Read the actual measurement from the caliper about 3 seconds after the caliper tension is released.

Figure 4.

Triceps skin fold.



Triceps Skinfold

Triceps skinfold is measured on the posterior surface of the right mid upper arm (Figure 4).

Subscapular Skinfold

Subscapular skinfold is measured by grasping a fold of skin and subcutaneous adipose tissue

with the index finger directly above (1.0 cm) and medial to the inferior angle of the scapula, with the thumb reaching toward the spine. The skinfold should form a line about 45 degrees below the horizontal extending diagonally toward the right elbow. Place the tips of the caliper jaws perpendicular to the length of the fold about 2.0 cm lateral to the fingers with the top jaw of the caliper on the mark over the inferior angle of the scapula (Figure 5 a and b).

Figure 5

Subscapular skinfold: Correct placement of caliper jaws



Bone age

Bone age (BA) is determined by X-rays of the left hand using Greulich and Pyle or Tanner's methods. Bone age is used to

assess skeletal maturity as an indicator of tempo. A simple ratio as bone age/ chronological age is commonly used. BA is considered an important indicator of maturity and is the only size-independent indicator of biological maturity routinely used from birth to adulthood.

Many parameters correlate better with BA than with *chronological age* (CA) (e.g. height velocity, menarche, muscle mass and bone mineral mass). BA is delayed in children with constitutional delay of growth, GH deficiency, hypothyroidism, malnutrition and chronic illness. It is advanced when a child has had prolonged elevation of sex steroid levels, as in precocious puberty or congenital adrenal hyperplasia.

BA is often marginally advanced in children with tall stature, premature adrenarche or overweight. Genetic overgrowth syndromes, such as Sotos syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome and Marshall-Smith syndrome, are associated with significantly advanced BA.

Tips and conclusions

- Growth references describe how children grow.
- Growth standards describe how children should grow.
- Single height measurements are inadequate to provide clinically meaningful information on stature and growth. Series of height measurements are indispensable.
- Plotting individual measurements into percentiles or standard deviation score (SDS) scales is superior to immediately plotting the original measurements in centimeters.
- Almost half of the pubertal height variation consists of variation in tempo.
- As most height loss occurs in the morning, afternoon clinic appointments would be preferable.
- Weight measures are most consistent when obtained before breakfast.
- Assessment of developmental tempo is an integral part of assessing adolescent growth. This is done by assessing skeletal maturity and the state of pubertal maturity, and by plotting serial measures of height SDS and searching for characteristic SDS patterns such as percentile crossings and SDS peaks.
- Anthropometric measurements such as skinfolds and circumferences, combined with Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), will allow analysis of the relationship between obesity and risk of disease

In conclusion, it is very important that the doctor must interpret the anthropometric measurements and growth charts in the context of the adolescent's overall well-being, environment, and genetic background.

References

1. Elsedfy H, Amr NH, Hamza RT, Ghoneim I, Ghallab N, El Kholy M. Constitutional Delay of Growth and Puberty: the Patient's Perspective. *J Endocrinol Diabetes Mellit.* 2014;2: 26-32.
2. *Physical Status: The use and Interpretation of Anthropometry – Report of a WHO Expert Committee, Geneva World Health Organization 1995; pp 263-308.*
3. El Kholy M, Elsedfy H, Amr N. The epidemic of obesity in the Middle East and North Africa. *Rivista Italiana di Medicina dell' Adolescenza; Magam Notes* 2014;12:9-12
4. Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology. (3rd Ed) Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995.*
5. Cox LA. *A guide for measurement and assessment of growth in children. Castlemead Publications, 1st Edition, 1992.*
6. Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 1996.*
7. *National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry and Physical Activity Monitor Procedures Manual, January 2005. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_05_06/BM.pdf*
8. Hermanussen M. *Auxology: An Update. Horm Res Paediatr* 2010; 74:153–64.
9. Capderou A, Berkani M, Becquemin MH, Zelter M. Reconsidering the arm span-height relationship in patients referred for spirometry. *Eur Respir J.* 2011; 37:157-63.
10. Mazicio lu MM1, Hatipo lu N, Oztürk A, Çiçek B, Ustünba HB, Kurto lu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2:144-50.
11. Tang AM, Dong K, Deitchler M, Chung M, Maalouf-Manasseh Z, Tumilowicz A, Wanke C. Use of Cutoffs for Mid-Upper Arm Circumference (MUAC) as an Indicator or Predictor of Nutritional and Health-Related Outcomes in Adolescents and Adults: A Systematic Review. *Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA), November 2013.*
Available:http://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/MUAC%20Systematic%20Review%20_Nov%2019.pdf
12. Tanner JM, Whitehouse RH. Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Arch Dis Child.* 1975;50:142-5
13. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Säwendahl L, van Rijn RR, Fricke O, Cameron N, Caliebe J, Hertel T, Kiepe D, Albertsson-Wikland K, Thodberg HH, Binder G, Ranke MB. The Use of Bone Age in Clinical Practice – Part 1. *Hormone Res Paediatr.* 2011;76:1–9.
14. Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Arch Dis Child.* 1992;67:1357-62.

Correspondence:

Mohamed El Kholy

Pediatrics Department, Ain Shams University, Cairo, Egypt

Mobile phone: 201005838888

E-mail: elkholym@link.net

Ataxia telangiectasia with multiple endocrine failures

Mohammad Ehlayel^{1,2}, Ashraf Soliman^{1,3},
El-Said Bedair^{1,4}, Vincenzo De Sanctis⁵

¹Weill Cornell Medical College, State of Qatar;

²Section of Pediatric Allergy-Immunology, Department of Pediatrics, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar;

³Section of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar;

⁴Department of Radiology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

⁵Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic – Private Accredited Hospital Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Introduction

AT develops when there are alterations in a specific gene known as ATM, located on chromosome 11 at position q22.3. The ATM gene has the ability to produce an enzyme "serine/threonine kinase" that has several important functions. It acts as a tumor suppressor and coordinates DNA repair by activating other proteins that are essential for the repair process to occur. Primary immunodeficiency diseases encompass a rare, genetically diverse, group of disorders that affect distinct components of the innate and adaptive immune system resulting in defective differentiation, function, or both of the components (1). They make affect individuals quite susceptible to infections, malignancies, and autoimmune disorders (2-4). These include autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia (5), systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis (6). Among them, AT which is characterized by cellular immunodeficiency and cerebellar neurodegenerative changes [OMIM ATM: 208900] (7).

Although growth retardation and abnormal puberty are common manifestations of AT, endocrine testing performed on a number of patients in two reports gives no evidence of hypothyroidism or hypopituitarism (8, 9). However, *Schubert et al.* reported insulin like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP3) deficiency in 56 % and 83% respectively of their patients with AT.(10) Kieslich et al. reported pronounced deficiency of the GH/IGF-1 axis accompanied by markedly reduced body weight and high ataxia scores especially in patients with central cerebral white matter affection, spinal atrophy, and extrapyramidal symptoms. Recent data suggest that ATM is a modulator of IGF-1 signaling downstream of insulin receptor substrate 1 in skeletal muscle (11, 12). Three AT autopsy pituitaries and showed adenohypophyseal cells with cyto- and nucleomegaly, as well as pleomorphism. However these cells synthesize and store adenohypophyseal hormones, mainly GH or ACTH within normal. The pituicytes were nonproliferative and are aneuploidy (13). In girls with AT delayed onset or

Summary

Ataxia telangiectasia (AT) is a rare, genetic, primary immune deficiency disease characterized by immunodeficiency and neurological manifestations, with increased tendency to infection, malignancy, and autoimmune diseases. Endocrine studies performed on a number of patients give no evidence of hypothyroidism or hypopituitarism. However delayed growth and/or pubertal abnormalities are common. This case illustrates that endocrine abnormalities including hypothyroidism and hypergonadotropic hypogonadism may contribute to the clinical picture of these patients. Physicians should be aware of this possibility for early diagnosis and proper treatment.

Key words: Ataxia telangiectasia, hypergonadotropic hypogonadism, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism.

Ataxia telangiectasia con complicanze endocrine multiple

Riassunto

Le femmine AT hanno spesso un ritardo nel menarca e nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari (AT) è una malattia rara caratterizzata dall'associazione tra un'immunodeficienza combinata grave e un'ataxia cerebellare progressiva. È caratterizzata da segni neurologici, telangiectasie, suscettibilità alle infezioni e rischio elevato di sviluppare un tumore. La prevalenza media è stimata in 1/100.000 bambini. Le femmine AT hanno spesso un ritardo nel menarca e dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Viene riportata una ragazza di 13 anni è mezzo affetta dalla malattia che ha manifestato un ipotiroidismo secondario ad una tiroidite autoimmune ed un ipogonadismo ipergonadotropo, che sono stati trattati con L-tiroxina ed inizialmente con estrogeni. Gli Autori sottolineano l'importanza di una precoce diagnosi e trattamento delle complicanze endocrine.

Parole chiave: Ataxia telangiectasia, ipogonadismo ipergonadotropo, tiroidite autoimmune, ipotiroidismo.

incomplete pubertal development, and very early menopause is common. The absence of ATM causes defects in folliculogenesis in defective mouse mutant and can explain the premature ovarian failure/ or atrophy (hypergonadotropic hypogonadism) in girls with AT. On the other hand neurodegeneration affecting the brain may theoretically affect the hypothalamic-pituitary axis to cause hypogonadotropic hypogonadism (14-17). Other associated factors that may contribute to growth and pubertal delay in these patients include malnutrition, chronic catabolic state due to recurrent infections and pulmonary complications, as well as the severity of neurological affection (18).

In this case we report the growth and gonadal function and MRI changes in the pituitary gland, as a complication of AT in order to increase awareness about it possibility so that early diagnosis and prompt treatment would avoid undue delayed puberty in affected subjects.

Case report

A 13.6-year-old female patient presented at our *Pediatric Allergy-Immunology Clinics (of M.E)* in *Hamad General Hospital, Doha, Qatar*, with history of progressively increasing difficulty in walking and hand movements since age of 8 years. She was born at full-term as the first child of healthy first-degree consanguineous parents. Her 10-year old brother was diagnosed with AT month before her presentation to the Clinic. She received all her immunizations.

On physical examination, the patient had typical features of AT including an expressionless face and dysarthria. Her weight was below the 5 centile and height at 95 centile with BMI of 12.2%. She had telangiectasia on the bulbar conjunctivae. Her neurological examination revealed dysarthric speech, diminished reflexes, dystonia and ataxic gait. Her neck examination revealed a small goiter with smooth surface and soft consistency. She was pre-pubertal (Tanner I breast development and pubic hair).

Laboratory investigations revealed normal hemoglobin, white blood cell count, platelets, but absolute lymphocyte counts between 1,000-1,400 cells/ μ l. The fetoprotein was 246 IU/ml. Serum albumin and total proteins were normal. Serum immunoglobulin (Ig) G was high (2,940 mg/dL, normal limits: 700-1,600), IgA was undetectable (< 6.6 mg/dL, normal limits: 70-140 mg/dL), IgM was normal (135 mg/dL, normal limits: 40-230), Serum IgG subclasses and antibody titers against diphtheria, tetanus, H. influenza and pneumococcal vaccines were normal. Lymphocyte subsets showed slightly low CD3, CD4, and CD19. Endocrine tests showed low free thyroxine (7.8 pmol/L), high thyroid-stimulating hormone (TSH) (>100 mIU/L) and high anti-thyroid peroxidase titer (>1000 U) and normal cortisol level at 8 AM. Circulating IGF-1 level was normal at 310 ng/ml. Eight weeks after treatment with L-thyroxine 75 microgram orally daily thyroid function was normal. Serum follicle-stimulating hormone (FSH) was high (53 IU/L), luteinizing hormone (LH) was high (32 IU/L), and estradiol was undetectable (< 37 pmol/mL) denoting hypergonadotropic hypogonadism.

Trans-abdominal pelvic ultrasound demonstrated small hypoplastic uterus (1.8 x 0.8 cm) and rudimentary ovaries. Cranial MRI revealed scattered lesions of hemosiderin deposits in the centrum semiovale, occipital lobes, and pituitary (Figure 1A, B and C) and marked cerebellar atrophy (Figure 1D).

She was started on ethinyl estradiol therapy 5 microgram daily for 6 months and had vaginal spotting after 12 weeks.

Discussion

Ataxia-telangiectasia (AT) syndrome (cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasias, immunodeficiency, susceptibility to infections, and neoplasia) is associated with cyto- and nucleomegaly in several organ systems. Various types of autoimmune

disorders were described with AT including interstitial lung diseases (19), and hemolytic anemia (20). Less commonly, also endocrine abnormalities such as Hashimoto's thyroiditis (21), adrenal gland dysfunction (22), primary gonadal failure and ovarian failure (23-26) and pituitary changes may occur (27). In 1970, Ammann et al. described one patient with AT (16 year old) who had extremely irregular vaginal bleeding and delayed sexual characteristics (8). In the study by Zadik et al. on 5 patients (2 males and 3 females) all had elevated basal levels of FSH and 3 (of 5) patients had high LH. All showed high response of FSH to LHRH indicating gonadal failure (26).

In our patient, the low estradiol levels and high levels of FSH and LH (supported by pelvic ultrasonography) indicate an ovarian failure, and confirm the previous reports (23, 24). The cause of this gonadal failure in AT remains speculative. It could be due to autoantibodies against ovaries themselves, FSH receptors, or LH receptors. In our patient thyroid antibodies were high in the presence of low free T4 and high TSH denoting an autoimmune aggression against the thyroid gland. Autoantibodies against ovarian cells were not assayed.

However, the co-existence of autoimmune thyroiditis may suggest a similar etiology to explain this ovarian failure. In addition, the absence of ATM gene is shown to deleteriously affects folliculogenesis in mouse mutant and can explain the premature ovarian failure/ or atrophy (hypergonadotropic hypogonadism) in girls with AT.

The occurrence of hypothyroidism secondary to Hashimoto's thyroiditis in our patient, with smooth non-nodular soft goiter, supports the tendency of these patients to have autoimmune aggression. Only two previous cases of Hashimoto thyroiditis with nodular goiter have been previously reported in patients with AT (21).

Although the pituitary MRI changes suggest old bleeding episodes and deposition of hemosiderin in the pituitary, the high LH, FSH and TSH levels as well as normal height and IGF-I level support normal anterior pituitary functions. Initiation of hormonal therapy in this patient resulted in beginning of her breast development and menses.

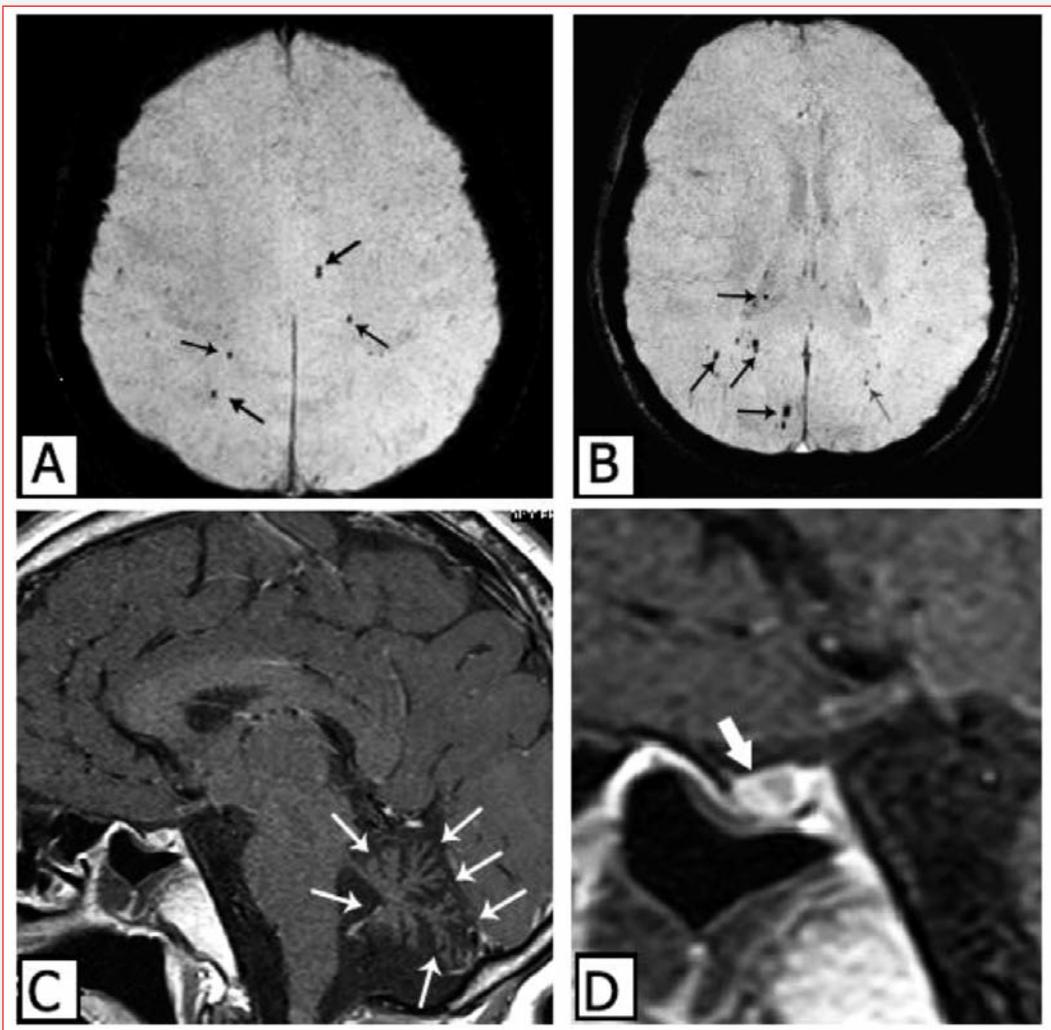
In conclusion, patients of AT presenting with delayed puberty should be investigated for the possibility of gonadal and/or thyroid failure. Early diagnosis and management of these endocrinopathies is emphasized interdisciplinary supervision of these patients appears mandatory.

Acknowledgements

The authors would like to thank Hamad Medical Corporation for their support and ethical approval (HMC Research Protocol No. 10078/10).

Figure 1.

MRI demonstrating multiple high susceptibility foci (black narrow arrows) within the centrum semiovale (A) and occipital lobes (B) denoting iron deposition. Magnified post-contrast MRI (C) demonstrating normal volume and configuration of pituitary with heterogeneous intensity (white large arrow) due to multiple small hypointense foci. Sagittal cuts (D) demonstrating marked atrophic changes of the vermis, cerebellar peduncles, and cerebellar hemispheres (white arrows).



References

1. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, et al. Chapter 1. An Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases. In: Nima Rezaei, Asghar Aghamohammadi, Luigi D Notarangelo, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases, definition diagnosis and management*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008; p. 1-38.
2. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, KE N. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1329-41.e1322.
3. Leechawengwongs E, Shearer WT. Lymphoma complicating primary immunodeficiency syndromes. *Curr Opin Hematol* 2012; 19:305-12.
4. Goyal R, Bulua A, Nikolov N, et al. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 78-84.
5. Milošević B, Stojanović V, Nikolić M, et al. Common variable immunodeficiency complicated with hemolytic uremic syndrome. *Ups J Med Sci* 2012; 117:67-71.

6. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010; 71: 317-28.
7. OMIM ATM: 208900. Last visited Oct 2013. <http://www.omim.org/entry/208900>.
8. Ammann AJ, Duquesnoy RJ, Good RA. Endocrinological studies in ataxia-telangiectasia and other immunological deficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1970; 587-95.
9. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, et al. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000; 7:657-65.
10. Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Growth factor deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:517-19.
11. Kieslich M, Hoche F, Reichenbach J, et al. Extracerebellar MRI-lesions in ataxia telangiectasia go along with deficiency of the GH/IGF-1 axis, markedly reduced body weight, high ataxia scores and advanced age. *Cerebellum* 2010; 9:190-7.
12. Ching JK, Luebbert SH, Collins RL 4th, et al. Ataxia telangiectasia mutated impacts insulin-like growth factor 1 signaling in skeletal muscle. *Exp Physiol* 2013; 98:526-35.
13. Kovacs K GC, Scheithauer BW, Stefanescu L, et al. Pituitary changes in ataxia-telangiectasia syndrome: an immunocytochemical, in situ hybridization, and DNA cytometric study of three cases. *Endocrine Pathology* 1997; 8:195-203.
14. Miller ME, Chatten J. Ovarian changes in ataxia telangiectasia. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1967; 559-61.
15. Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145:75-80.
16. Di Giacomo M, Barchi M, Baudat F, et al. Distinct DNA-damage-dependent and -independent responses drive the loss of oocytes in recombination-defective mouse mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:737-42.
17. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell* 1996; 86:159-71.
18. Geenen V. The thymic insulin-like growth factor axis: involvement in physiology and disease. *Horm Metab Res* 2003; 35:656-63.
19. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:537-43.
20. Kutukculer N, Aksu G. Is there an association between autoimmune hemolytic anemia and ataxia-telangiectasia? *Autoimmunity* 2000; 32:145-47.
21. Patisroglu T, Gungor HE, Unal E, et al. Hashimoto thyroiditis associated with ataxia telangiectasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25:349-52.
22. Rubchak NV. Study of the function of the adrenal cortex in ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Pediatrics* 1974; 11:52-55.
23. Boder E. Ataxia-telangiectasia: some historic, clinical and pathologic observations. *Birth Defects Original Article Series* 1975; 11:255-70.
24. Sedgwick RP, Boder E. Ataxia-telangiectasia. In *Handbook of Clinical Neurology*. pp 347-423. Eds P Vinken, G Bruyn & H Klawans. New York: Elsevier. 1991.
25. Miller ME, Chatten J. Ovarian changes in ataxia telangiectasia. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1967; 56:559-61
26. Zadik Z, Levin S, Prager-Lewin R, Laron Z. Gonadal dysfunction in patients with ataxia telangiectasia. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:477-9.
27. Kovacs K, Giannini C, Scheithauer BW, et al. Pituitary changes in ataxia-telangiectasia syndrome: an immunocytochemical, in situ hybridization, and DNA cytometric study of three cases. *Endocr Pathol* 1997; 8:195-203

Corrispondenza:

Mohammad S. Ehlayel, MD, FACAAl, FAAAAI, FAAP

Assoc Prof of Ped, Weill-Cornell Medical College-Qatar

Senior Consultant, Section of Allergy-Immunology

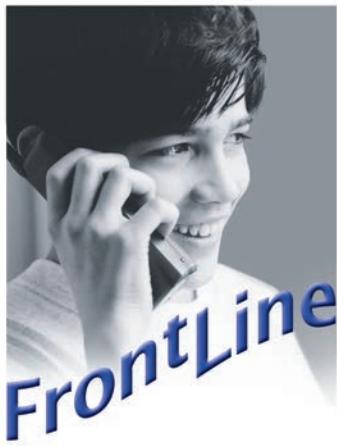
Department of Pediatrics, Hamad Medical Corporation

PO Box 3050, Doha –State of Qatar

Office Tel: 974- 4439 2834 - 974- 4439 2321

Fax: 974-4443 9571

E-mail: mehlaye@gmail.com , e-mail: mehlayel@hmc.org.qa



Le nuove problematiche adolescenziali e le prospettive d'intervento

Corinna Onori, Fabio Franchini

AOU Meyer Firenze - Terapia Pediatrica Speciale - Università degli Studi di Firenze, Firenze.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il periodo dell'adolescenza come il "periodo della vita dell'individuo il cui inizio coincide con la comparsa dei primi segni morfo-funzionali e/o psicosociali di maturazione puberale e il cui termine sopravanza la conclusione di quella che comunemente viene definita: l'età evolutiva" (approssimativamente dal 100 al 200 anno di età). Questo periodo dell'età è caratterizzato, nei giovani di oggi come quelli di ieri, dall'attraversamento di una crisi di passaggio, all'interno della quale l'adolescente si sente bloccato nel tempo, senza vie di uscita: è in lutto per l'abbandono dell'appoggio e della protezione dell'infanzia, allo stesso tempo non è ancora soddisfatto della sua nuova identità in costruzione. L'adolescente dimostra contraddizione nei comportamenti: è in ribellione per il carico di attese date da genitori e insegnanti, dalle quali si sente oppresso, mentre, allo stesso tempo, chiede conferme e attenzioni dagli stessi. In questa delicata fase della vita, oltre al supporto familiare, è importante che il medico pediatra abbia un contatto con l'adolescente. La consulenza del pediatra può essere importante in caso di problemi "acuti", potenzialmente gravi per l'adolescente, che richiedono un qualche tipo di intervento rapido, come l'indirizzamento alla figura professionale competente; ma, più frequentemente, nella pratica ambulatoriale quotidiana, è richiesto al pediatra di individuare comportamenti a "rischio" e di proporre valide e tempestive strategie di prevenzione ai primi campanelli d'allarme.

Il pediatra deve conoscere le problematiche di questa fase della vita, non solo per quanto riguarda l'aspetto propriamente medico, ma anche per quanto attiene alle problematiche comportamentali e relazionali dell'adolescente.

Tra le problematiche più diffuse vi sono gli abbandoni scolastici, anche in assenza di disturbi cognitivi. I comportamenti e le condotte possono ritorcersi contro lo stesso giovane, e ad alcuni insuccessi personali, nella scuola o nello sport, può seguire quello sentimentale. Non rare sono le inibizioni, che possono significare difficoltà a relazionarsi con il sesso opposto, e incapacità a esprimersi, e a elaborare un pensiero efficace. Tante volte nei giovani compare una sorta di depressione, caratterizzata da malinconia, irritazione, mancanza di interessi, accidia, inconcludenza; se poi si passa all'azione, ci potrebbe essere il pericolo della fuga dalla famiglia, di atti delinquentziali, di droga, fino addirittura ad arrivare, in casi estremi, al suicidio.

Altri disagi riguardano invece la sfera corporale. L'adolescente mette al centro dell'attenzione il suo corpo, talvolta, volendo sfidare la sua resistenza fisica, il giovane arriva a voler provare il dolore, sfidando aghi e piercing per marchiare la sua pelle, sanando così per sempre, con questo rito, il passaggio alla vita adulta. Così facendo però, l'adolescente rischia anche ripercussioni psicologiche future, dai rimorsi, fino ad arrivare ad avere un giorno, nel prossimo futuro, ostacoli sul lavoro. Alcuni adolescenti invece esercitano il controllo sul loro corpo modificando l'equilibrio della loro alimentazione, con eccessi, privazioni oppure alternando entrambe le fasi.

Per quanto riguarda in particolare l'insuccesso scolastico, articoli e reviews scientifiche mostrano l'esistenza di un legame tra questo e altre problematiche adolescenziali, comportamentali e relazionali. Test scientifici, strutturati in modo tale da permettere scarsa interferenza casuale e buona interpretazione dei risultati stessi, consistevano in misurazioni concettuali circa la relazione tra problemi comportamentali adolescenziali e rendimento scolastico, ed hanno determinato una specifica e profonda correlazione tra questi fattori. Nell'infanzia, più che all'aggressività, i problemi scolastici sono legati a disattenzione e iperattività; nell'a-



dolescenza, invece, il comportamento antisociale e la delinquenza sembrano associarsi a risultati scolastici insoddisfacenti. Inoltre, basso status socio-economico, aversità famigliari, IQ sotto della media, deficit del linguaggio, e il ritardo dello sviluppo neurologico sono considerati come possibili fattori influenti, sovrapponibili ai risultati dei test.

Per quanto riguarda invece le problematiche relazionali dell'adolescente, studi scientifici dimostrano che ragazzi provenienti da famiglie con alta frequenza di conflitti hanno maggior probabilità di mostrare comportamenti o atteggiamenti "a rischio".

In conclusione, vediamo che le problematiche dei giovani sono aumentate, non riguardano più soltanto atteggiamenti trasgressivi, ma ciò che crea ansia nei giovanissimi e nelle loro famiglie è dovuto all'incertezza del futuro professionale e al difficile raggiungimento dell'indipendenza. Li hanno chiamati "bamboccioni", ma sta di fatto che la realizzazione personale è sempre più difficile, le ambizioni che i genitori ripongono nei figli, permettendo loro di studiare fino ai massimi livelli della formazione scolastica e universitaria, rimangono sempre più spesso disattese. È sotto gli occhi di tutti la sottoccupazione intellettuale: tantissimi giovani non hanno un lavoro o si accontentano di un'occupazione inadeguata al loro livello formativo, con conseguenti frustrazioni sia sul piano economico che su quelli dell'autostima e delle relazioni familiari e sociali. Il pediatra si trova spesso di fron-

te a genitori che, idealizzando la persona e i comportamenti dei loro figli adolescenti, ne alimentano irrealistiche prospettive di successo sociale.

Saper perdere è più difficile che saper vincere; ma è una cosa che si deve imparare, e si deve imparare presto.

Ma il pediatra in tutto questo che c'entra?

Il pediatra accanto ai genitori, alla scuola, alle amicizie e alle aggregazioni sociali, è una figura di riferimento per l'adolescente. Possiede una solida esperienza umana, professionale e una visione realistica dei giovani d'oggi. Esperienza che può quindi trasmettere un consiglio, contribuendo così ad orientare lo sviluppo del giovane verso una maggiore maturità personale e verso obiettivi pratici realistici, fonti di soddisfazione.

Il difficile compito di aiutare gli adolescenti a diventare uomini e donne maturi è nelle mani di molte persone: noi riteniamo che il pediatra abbia qualcosa di importante da dire.

Riferimento bibliografico

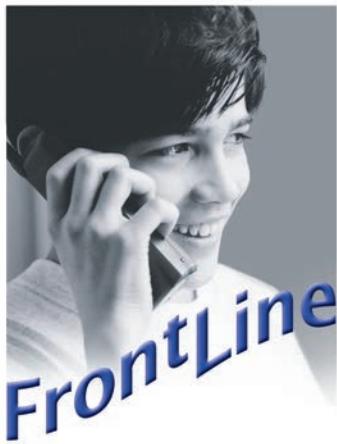
Hinshaw SP. Externalizing behavior problems and academic underachievement in childhood and adolescence: causal relationships and underlying mechanisms.. *Psychological Bulletin*, 1992; 111:

Corrispondenza:

Fabio Franchini

Professore Associato di Pediatria – Università di Firenze

E-mail: prof.f.franchini@virgilio.it



L'arte del maestro e l'educazione al bene

Alberto Scerbo

Ordinario di Filosofia del Diritto, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro.

In un'opera del 1762, *Emile ou de l'éducation*, Jean Jacques Rousseau traccia le linee di un percorso educativo che conduce ad un autentico dispotismo. La visione antropologica che si pone a fondamento dello scritto di Rousseau poggia sulla naturale bontà dell'uomo, che va incontro ad un processo di degenerazione in dipendenza dell'influenza esercitata dalla società. Per tale ragione il filosofo ginevrino sostiene la necessità di un'educazione "secondo natura", capace cioè di consentire il naturale sviluppo dei caratteri costitutivi dell'individuo, seguendo il percorso dettato dai diversi stadi di crescita offerti dalla natura stessa. Pertanto l'educazione deve avvenire nel rispetto dell'ordine della natura e con il fine essenziale di procedere alla trasformazione dell'essere "fisico" in essere "morale". Questo compito non può essere affidato sicuramente alla società, da cui si origina la degenerazione dell'uomo, ma neppure alla famiglia.

L'educazione è quindi, ad avviso di Rousseau, privata, non pubblica; ma affidata ad un precettore, chiamato a proteggere e aiutare lo sviluppo "naturale" dell'individuo. Ricostruire nello stato di società le medesime condizioni presenti in natura richiede, però, lo sforzo di riprodurre la stessa idea di libertà. E a questo punto si ripropone l'identico schema che caratterizza il suo pensiero politico. Il passaggio dell'uomo dallo stato di natura allo stato di società avviene attraverso il contratto sociale, con il quale si intende stabilire una situazione nella quale "ognuno, unendosi a tutti, non obbedisce che a se stesso e resta libero come prima". In questo gioco di illusioni l'individuo dello stato di natura ha, in realtà, perso la presunta libertà per rimanere definitivamente vincolato alle catene del potere.

Questa è l'illusione che spesso avvolge la struttura della democrazia formulata da Rousseau, che si manifesta in tutta evidenza attraverso la raffigurazione del Legislatore, a cui viene chiesto di svolgere, per il tramite delle leggi, una funzione educativa, al fine di rendere gli individui "quali si ha bisogno che siano", di modo che "i popoli alla lunga sono come i governanti li hanno fatti".

Il medesimo meccanismo di finzioni governa anche l'operato dell'educatore. L'arte del maestro consiste nel nascondere il peso della costrizione "col velo del piacere o dell'interesse, di modo che gli allievi pensino di volere ciò che li obbliga a fare". Il modello pedagogico profilato dal filosofo illuminista si indirizza, così, verso l'affermazione di una libertà apparente. Agli educatori Rousseau

raccomanda: "Creda l'allievo d'essere il maestro ma siatelo sempre solo voi. Non v'è assoggettamento più perfetto di quello che conserva le apparenze della libertà (...). Non v'è dubbio, egli deve fare solo ciò che vuole; ma non deve volere se non ciò che voi volete fargli fare". All'individuo è alienata, in tal modo, ogni autonomia di scelta, è negata ogni indipendenza di pensiero.

La naturale relazionalità sociale dell'uomo spinge in verità in una direzione opposta a quella indicata da Rousseau, poiché l'educazione si sviluppa in maniera graduale, e continua, nel dialettico confronto con gli altri. All'educatore si richiede di accompagnare ogni essere nel processo di autosviluppo completo ed armonico della personalità, nella convinzione che si devono offrire aiuto ed orientamenti per trarre da sé le potenzialità e le ricchezze nascoste nell'intimo di ogni individualità. In questo senso una sintesi mirabile del valore dell'azione educativa è fornita dal filosofo cattolico Antonio Rosmini, per il quale educare significa "rendere l'uomo autore del proprio bene".

La realizzazione di questo processo avviene, pertanto, attraverso l'intreccio di pubblico e privato, che si affiancano in un'opera di emersione del sé e di scoperta dell'alterità con modalità di intervento diverse, ma con i medesimi valori di riferimento.

Mauro Corona, in uno dei suoi racconti in forma di fiaba, ammonisce sul fatto che i genitori insegnano "non a parole – ma – coi fatti. Un genitore si comporta, il figlio spia, assimila e fa uguale. I figli sono lo specchio dei genitori". L'educazione si forma, quin-



di, mediante l'esempio, la trasmissione silenziosa di principi e valori che devono alimentare la personalità dell'individuo. S. Giovanni Bosco era solito ripetere che "quello che più conta è la predica del buon esempio". Non è importante, pertanto, ciò che si dice. È fondamentale quello che si fa, come si agisce, quali concetti presiedono alle scelte che sono compiute, al tipo di vita che si conduce.

Il modello che si prefigura trova sviluppo a partire dallo sguardo critico dell'anima, ma necessita di un ulteriore fattore, assolutamente decisivo nel processo di formazione e di crescita, che è costituito dall'amore. L'amore consente all'educatore di comprendere che ognuno è persona unica e irripetibile, perché, con le parole di Martin Buber, "con ogni uomo viene al mondo qualcosa di nuovo che non è mai esistito, qualcosa di primo e unico". Pertanto il buon maestro non deve, e non può, svolgere un'azione indifferenziata, perché ognuno è diverso dall'altro e ha bisogno di attenzione specifica, di un accompagnamento mirato, di aiuto individualizzato. Ciascuno deve essere avviato su un cammino particolare, perché "in ognuno c'è qualcosa di prezioso che non c'è in nessun altro".

In queste condizioni l'amore si trasforma in azione ragionata e ragionevole, che elude gli estremismi dell'iperesigenza o dell'iperindulgenza, per privilegiare la pratica aristotelica della ricerca incessante della giusta misura, di ciò che Platone definisce "ciò che è conveniente, che è opportuno, che è dovuto, ciò che sta tra il troppo e il troppo poco". Dalla parte del discepolo l'amore si configura come disposizione e disponibilità a cogliere il senso intimo degli insegnamenti, ma anche come fiducia nell'educatore e spirito di collaborazione. Dalla parte del maestro si traduce nel dono di sé, che si estrinseca nella testimonianza del bene compiuta con il sigillo dell'amore.

La questione educativa si deve rappresentare con questi caratteri nella dimensione privata come in quella pubblica, nel luogo deputato allo scambio di amore "naturale" come nei diversi ambiti della vita collettiva. L'acquisizione delle nozioni del sapere e lo sviluppo dello spirito critico effettuato dalla scuola, la tensione verso la ricerca dell'essenza della vita e del significato dell'esistenza e delle cose ultime alimentata dal mondo della Chiesa, l'apprendimento e l'attuazione dei principi di relazione con gli altri, attraverso la scoperta della diversità e, di conseguenza, la valorizzazione della propria identità indotti dalla pratica sportiva, contribuiscono a formare individui responsabili, che abbiano il senso dell'autentica libertà e siano in grado di rispondere a se stessi e agli altri solamente se filtrati da un amore espresso, vissuto e trasmesso.

In questo arduo percorso può essere utile l'insegnamento di Quintiliano: il buon maestro "assuma (...) sentimenti paterni nei confronti dei suoi scolari (...). Sia egli austero, ma non rigido, sia benevolo ma non privo di energia (...). Il suo discorso verba spessissimo su ciò che è buono ed onesto (...). Egli dica ogni giorno qualcosa, anzi molte che, dopo averle udite, ripetano fra sé". Questi consigli pratici di comportamento acquistano, però, di

significato se sono sorretti da un'impostazione di fondo, del tutto essenziale.

Nel dialogo del Protagora di Platone, Socrate precisa che il maestro non è colui che sa e trasmette un sapere, ma piuttosto colui che aiuta a saper fare, tanto all'interno della casa, quanto nell'ambito della comunità, perché si propone il compito di guidare al possesso dell'areté, della virtù. Educare l'uomo alla virtù significa condurlo sulla via del sapere, insegnargli ad apprendere da sé, traendo fuori da se stesso quanto è nascosto nell'interiorità della coscienza. Riprendendo Buber "ciò che è dentro di sé, l'uomo può scoprirlo solo se coglie veramente il proprio sentimento più profondo, il proprio desiderio fondamentale, ciò che muove l'aspetto più intimo del suo essere", attraverso una via personale, ritagliata su ciascuno e che tenga conto delle singolari qualità e delle specifiche inclinazioni.

Con le parole della semplicità Giovanni Paolo II ha sintetizzato la complessità del processo educativo, chiarendo che in fondo "l'educazione consiste in sostanza nel fatto che l'uomo divenga sempre più umano", e che, attraverso tutto quello che possiede, "sappia sempre più pienamente 'essere' uomo". Questa piccola, modesta, ma grandiosa verità è ciò che consente ad ognuno di diventare una persona dabbene e al contempo un buon cittadino, migliore per sé e anche per gli altri.

Bibliografia

Platone. Protagora.

Quintiliano. Institutionis oratoriae libri XII.

Rousseau JJ. Emile ou de l'éducation, 1762.

Rosmini A. Saggio sull'unità dell'educazione. In Opuscoli filosofici 1826;2: 1827-28.

Giovanni Paolo II. Discorso all'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura (UNESCO). Parigi, 2 giugno 1980.

Buber M. Il cammino dell'uomo, Magnano 1999.

Corrispondenza:

Prof. Alberto Scerbo

Ordinario di Filosofia del Diritto

Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Tel. 327-9577841

E-mail: scerbo@unicz.it

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatropina* (corrispondenti a 20 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 10 mg di somatropina* (30 UI). *prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 10. La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche **Lattanti, bambini e adolescenti** - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da specifiche analisi genetiche appropriate. **Adulti** - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.

- **Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. **Posologia Popolazione pediatrica** La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. **Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici** In genere è consigliata una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. **Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici** In genere è consigliata una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi. **Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner** In genere è consigliata una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die. **Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica** In genere è consigliata una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). **Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)** In genere è consigliata una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'SDS di velocità di

crescita fosse inferiore a +1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi consigliate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m ² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose consigliata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I. In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta. **Popolazioni particolari Anziani** Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die. **Disfunzione renale** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. **Modo di somministrazione** L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipotrofia. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** - Ipsensibilità alla somatropina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. - La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. - La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi. - Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Sensibilità all'insulina** La somatropina può indurre una condizione di insulino-resistenza. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina. **Funzione tiroidea** L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle



Endo-Thal

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



Thalassemia: The present and future management and status in developed and developing countries

Christos Kattamis

Emeritus Professor of Pediatrics, University of Athens; First Department of Pediatrics, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Abstract

The health burden posed by thalassemia is directly related to the prevalence of thalassemia trait in a population. In few developed countries, during the last decades, national programs for the prevention and treatment of thalassemia were implemented. In these countries, longstanding programs resulted in a considerable change of the epidemiology and of the health burden of thalassemia, modifying a fatal disease of childhood to a chronic adulthood disease, with a reasonable quality of life. Data on status and health burden of thalassemias in developing countries are scanty. In many countries of Asia, even with the higher prevalence of thalassemia, facilities for diagnosis and much more of treatment are limited. Patients with thalassemia are neglected, the health burden increases and the thalassemia status and epidemiology change continuously.

Key words: Thalassemia; present and future management; present status; developed-developing countries.

Endo-Thal

Editor-in-Chief

Vincenzo De Sanctis Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)
Email: vdesantctis@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

Thalassemias and generally hemoglobinopathies are the commonest inherited monogenic disease with a worldwide uneven distribution. Their importance as a public health problem is directly related to the incidence of thalassemia trait and the feasibility of health system to confront the problem. In developed countries with high frequencies of thalassemia trait, the importance of thalassemia as a serious public health problem was recognized in the second half of the 20th century. Based on epidemiological studies, effective programs for the prevention and treatment of thalassemia were organized. In a number of developed countries these programs have been implemented at a national level for nearly 50 years, changing the profile of epidemiology and the burden of thalassemias in these countries. In developing countries the health burden posed by thalassemia has not yet been evaluated and programs for prevention and treatment are extremely limited.

This brief review will cover:

- I) The epidemiology of thalassemias.
- II) The evolution of management programs: prevention and treatment.
- III) The recent schedules and efficacy of national prevention and treatment programs, basically of Greece.
- IV) The perspectives of management and thalassemia status worldwide.

Epidemiology of thalassemia

For the evaluation of the magnitude of thalassemia as a health problem, detailed epidemiological studies are needed.

Studies on the geographical distribution of hemoglobinopathies showed that hemoglobinopathies and particularly thalassemias, have a worldwide uneven distribution. Individuals with β -thalassemia trait are to be found in high frequencies in a geographic band stretching from the Mediterranean basin and Middle East to India, and South and SouthEast Asia. In addition to β -thal, α -thal and HbE prevail in South and South East Asia, while Sickle cell disease affects basically populations in Africa and Middle East. In contrast Western, Central and Northern European populations are free of hemoglobinopathies (1-4).

A WHO report (2) estimated that: 7% of the world population carry a hemoglobinopathy gene; about 500,000 patients are annually born with hemo-

globinopathy, of whom 300,000 with thalassemia; 90% of heterozygotes affect populations of Africa, Middle East and Asia while β -thal trait exists in high frequencies in Mediterranean and Middle East countries and both α -th and β -th in Asia.

In 1996 WHO evaluated the worldwide distribution of the incidence of the annual births of hemoglobin disorders, based on the available data on the prevalence of hemoglobinopathies' trait and the annual rate of births, provided by the countries. The distribution was extremely uneven ranging from < 0.1 to more than 19 per 1000 live births. In European countries, with few exceptions, the annual rate of hemoglobinopathies was very low (< 0.1 per 1000 live births). The annual rate was high (1 to 2.5 per 1000 births) in Italy, Greece, and Cyprus. In the three countries β -thalassemia constitute a major health problem.

Prior to conventional therapy survival of patients with thalassemia major was short (2-6 years). During this period the number of patients in Italy were estimated around 4,000, in Greece lower than 1,000 and in Cyprus ~ 300.

In the 70's prior to prevention program, several hundreds of infants with thalassemia were annually born in Italy (mainly in South Italy, Sardinia and Sicily) above 250 in Greece and ~ 70 in Cyprus.

Implementation of conventional treatment in the three countries increased the prevalence and the pool of patients with thalassemia and changed the age distribution of patients to older ages. Supplementation of treatment with longitudinal prevention, resulted in a considerable gradual reduction of the annual input of patients, in a delay of the rate of increase of thalassemia cohort, and an amelioration in disease burden. Table 1 summarizes the changes of epidemiology of thalassemia in relation to management during the period 1965 to 2009 in the three countries.

Table 1.

Changes of epidemiology of thalassemia in relation to management in Greece, Italy and Cyprus, during 1965-2009.

Period	Management	Thalassemia Cohorts		
		Greece n.	Italy n.	Cyprus n.
Prior 1965	None	< 1000	~ 4000	~ 250 *
1965-1979	Transfusion + chelation	~ 4.500	?	~1000**
1980-2009	Prevention + treatment programs	3.241	6.000	681***

*Approximate. ** Estimated on expected annual births of patients and survival. ***Registered patient

In developing countries the health burden pose by thalassemia is expected to be extremely severe because of the high prevalence of thalassemia trait; however precise evaluations are generally lacking (4, 5).

Evolution of the management of thalassemia

The second half of the 20th century was the starting point of intensive research and advance in the management of thalassemia. New hematological and biochemical methods permitted accurate diagnosis, characterization of hematological phenotypes of α -, and β -thal and their relation to the clinical phenotypes (6). Globin chain synthesis and analysis of the proteins of hemoglobin clarified the pathophysiology of thalassemia and facilitated studies of effective programs for management (1, 7).

Two are the main programs of management of thalassemia: the program of prevention and the program of treatment. Both programs started in a preliminary form and were gradually supplemented and upgraded to their recent schedules. Molecular techniques implemented in the 80's, contributed greatly to upgrade both programs. Characterization of patient's genotype facilitated the clarification of the relation of genotype to the hematological and clinical phenotypes and the understanding of the heterogeneity of clinical phenotypes within a population and among various populations. Furthermore, characterization of genotype at an early age assisted prognosis and defined the optimum type of treatment (1, 7).

The contribution of molecular studies was most important in the prevention program. They increased accuracy and rapidity of prenatal diagnosis, minimized the risk of fetal DNA sampling and facilitated termination of pregnancy in the 1st trimester of gestation.

Molecular studies characterized more than 200 β -thal mutations, nearly 100 α -thal, more than 30 $\delta\beta$ -thal and a number of genetic modifiers of clinical phenotypes (Table 2).

During the evolution of management, the disturbances of iron metabolism in thalassemia were evaluated, the mechanism of toxic effects of iron clarified and the toxic element of free iron (the Non Transferrin Bound Iron, NTBI) was identified and assessed (8).

Recently MRI techniques for the accurate assess-

Table 2.
Types and number of mutations of α -, β - and $\delta\beta$ Thalassemia.

Thal type	Number	Mutations	
		Point	Deletion
β -	> 200	+++++	very few
α thal ($\alpha+$ or $\alpha\alpha$)	> 100	++	+++
($\delta\beta$) thal	~ 30	+	++++

ment of the iron content, were explored and implemented for precise evaluation of iron overload of various organs, (basically heart and liver) to monitor iron chelation treatment.

Management and status of thalassemia

The present status of health burden posed by thalassemia varies widely. The variation is related to the frequencies of thalassemia genes in the population on the one hand and the structure and feasibility of national health system (NHS) to implement the advanced programs for prevention and treatment. That is why the present status of thalassemia differs considerably between developed and developing countries and between developed countries with longstanding implementation of both prevention and treatment programs versus those implementing only treatment programs (4, 5).

The present status of thalassemia in relation to management will be discussed briefly for: a) Developed countries with combined prevention and treatment programs, b) developed countries with treatment program alone and c) developing countries with deficient management.

a) Countries with longstanding national prevention and treatment programs

The prototypes of this group of countries are Italy, Greece and Cyprus. The prevention and treatment programs are homogeneous and comparable for the period of implementation. Here the Greek national programs will be briefly discussed.

Greek national treatment program

The systematic treatment of Thalassemia major started with frequent transfusions in 1964. Since then, conventional treatment was gradually sup-

Table 3.

Milestones of treatment of patients with thalassemia major.

- 1964: Frequent transfusions (Wolman, 1964)
- 1974: Chelation (Desferioxamine, EDTA) IM (1972-76); SC,IV (1976-)
- 1982: Bone marrow transplantation
- 1998: Oral chelators
 - Deferiprone (1998)
 - Deferasirox (2002)

plemented by internationally accepted therapeutic procedures. The most important milestones of the evolution of the treatment program are summarized in Table 3. To cover the specialized and increasing demands of treatment special units for treatment and follow of patients were soon established; initially, in 1975, in Children Hospitals and later, with improvement of survival, within adult Hematology Departments (9).

The recent schedule of treatment consists of two parts; the one for complete cure and the other for conventional treatment. Complete cure is achieved by restoring the ineffective patient's erythropoiesis to normal, via bone marrow or stem cell transplantation in selected patients with a compatible HLA relative donor. Conventional treatment is followed by the majority of patients and is composed of: i) Frequent transfusions to preserve hemoglobin levels above 9-10g/dl, ii) chelation by old and new oral drugs, either as monotherapy, with Desferioxamine (DFO), Deferiprone (DFP), Deferasirox (DFX), or combined therapy with DFO and DFP, iii) splenectomy when indicated and iv) prevention and treatment of complications caused by disease and or treatment. The most relevant beneficial results of the treatment program are: (a) for complete cure; around 90% of transplanted patients are cured and disease free (10). (b) for conventional treatment: amelioration of main clinical findings of thalassemia (anemia, bone changes ,growth retardation, muscles wasting, hypogonadism and splenomegaly), considerable improvement in prevention and treatment of complications, (mainly those related to transfusions) and most important improvement of survival and quality of life (11). The main factors contributed in minimizing the incidence and severity of transfusional complications are due to the astonishing advances of Transfusion Medicine (Table 4). These factors minimized febrile, immune and hemolytic reactions, controlled the transmission of infectious diseases and reduced the iron input in the case of neocytes. The more serious transfusional compli-

Table 4.

Advances in transfusion medicine: Factors contributing in prevention of transfusional complications.

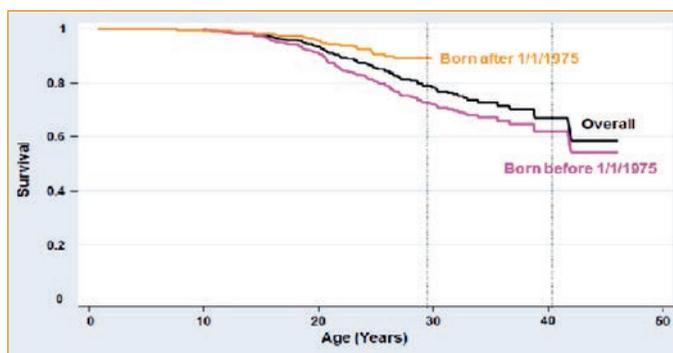
- Advances in Quality Control and elaboration of blood
- Improved equipments for transfusions
- Special blood products for thalasseemics
 - Pure packed red cells (leucocytes free)
 - Compatible blood to rare blood groups
- Neocytes
- Comment:

These factors minimized febrile, hemolytic and immune reactions, transmission of infectious diseases and iron overload (neocytes).

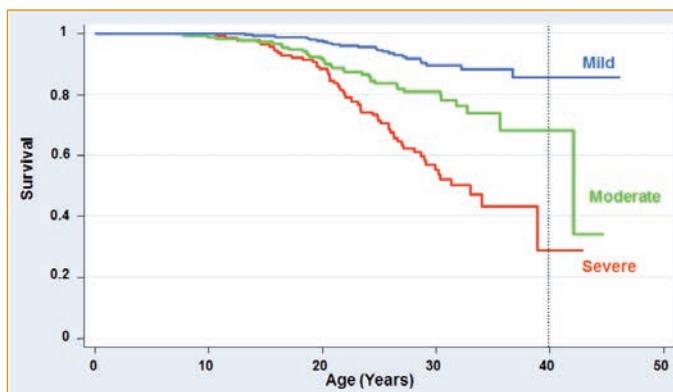
cation is severe hemosiderosis and its complications; the major cause of death in patients with thalassemia are the myocardiopathies covering more than 70% of deaths (12, 13). The more important achievement is the consider-

Figure 1.

Overall survival in 647 patients with thalassemia major and estimation according to birth cohort (13).

**Figure 2.**

Effect of severity of iron load on survival of thalassemic patients based on serum ferritin levels; (mild: SF < 2,000 µg/l; moderate: SF 2,000-4,000 µg/l ; severe: > 4,000 µg/l) (13).



able improvement of survival. The data on survival are comparable for Italy, Greece and Cyprus (12-14). The data from our unit on 674 patients, showed an overall 67% probability for survival at the age of 40 years. Survival was better for the young cohort of patients compared to the old one. (Figure 1). Impressive differences were related to the degree of hemosiderosis as estimated by ferritin levels. Figure 2. The probability of survival at the age of 40 years was 86% for patients with mild hemosiderosis, 68% for moderate and only 29% for patients with severe hemosiderosis (13).

National prevention program

In Greece prevention of thalassemia started parallel to the implementation of prenatal diagnosis (PND) for hemoglobinopathies. In the evolution of PND and prevention programs a number of milestones proved crucial (Table 5).

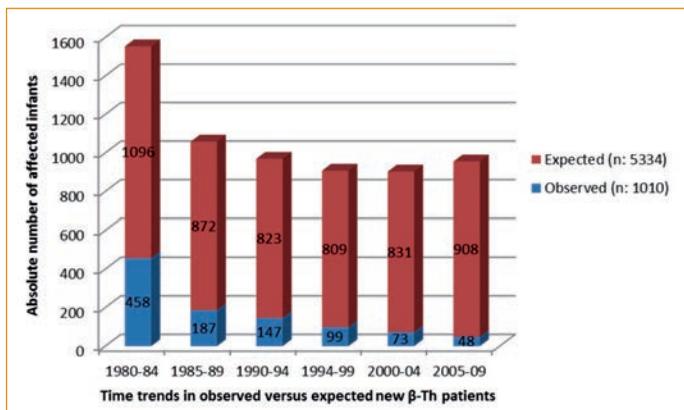
Table 5.

Landmarks of prevention program and prenatal diagnosis in thalassemias.

- 1974: – Fetal blood (end 2nd trimester)
– Chain synthesis
- 1979: DNA – Amniotic cells (ACs, 2nd trimester)
– Southern blotting (HbS, α and $\delta\beta$ thal)
- 1982: – DNA trophoblast (chorionic villi) (1st trimester)
– Southern blotting, oligonucleotide hybridization
- 1989: – DNA (CVS, ACs, Fetal blood)
– PCR based techniques
- 1998: Preimplantation genetic diagnosis (PGD)
– Selection of normal embryos for implantation
– Avoidance of abortion

Figure 3.

Effectiveness of the Greek national prevention program of thalassemia during the period 1980-2009 (15). Modified.



At the first stage of PND (1976), fetal blood obtained at the 15-17th week of gestation was studied by chain synthesis. The procedure was time consuming, had diagnostic errors and termination was performed in advanced pregnancy (2nd trimester). PND was gradually improved involving methods of DNA analysis and using DNA from chorionic villi for molecular analysis, obtained in the 1st trimester of gestation. The recent procedure started in 1989 utilizing reliable direct and indirect PCR based techniques. These techniques are continuously upgraded. The most recent evolution in thalassemia prevention is the preimplantation genetic diagnosis (PGD); it is indicated for selected couples with main advantages: the selection of healthy embryos for implantation, the avoidance of pregnancy termination and the option for simultaneous selection of HLA compatible embryos for the cure of an affected sibling.

Data comparing the longitudinal efficacy of prevention program of thalassemias for Sardinia, Greece, Cyprus and United Kingdom were published in 1995. With the exception of U.K, results were promising. In the final period of the program the reduction in the annual number of affected infants ranged between 90-100% in the three countries.

Recent evaluation of the Greek national prevention program for the period 1980-2009 confirmed the gradual reduction in absolute numbers of affected infants versus expected and absolute versus expected rates of β -thal births per 100,000 births (15). During the period 2005-09 the annual reduction in the number of patients was 95% (8 patients versus 160 expected). It was also estimated that within 30 years a total of 4,329 births of affected fetuses were prevented versus 1,010 born, basically at the initial period of prevention program (Figure 3).

b) Thalassemia status in developed countries implementing only the recent treatment program

No data on the changing pattern of thalassemia status in developed countries implementing only treatment programs are available. Based on the beneficial results of conventional treatment in ameliorating the clinical symptoms of the disease and mainly in the considerable improvement of quality of life and survival, could be anticipated that improvement of survival will lead to a progressive increase of the pool of patients with tha-

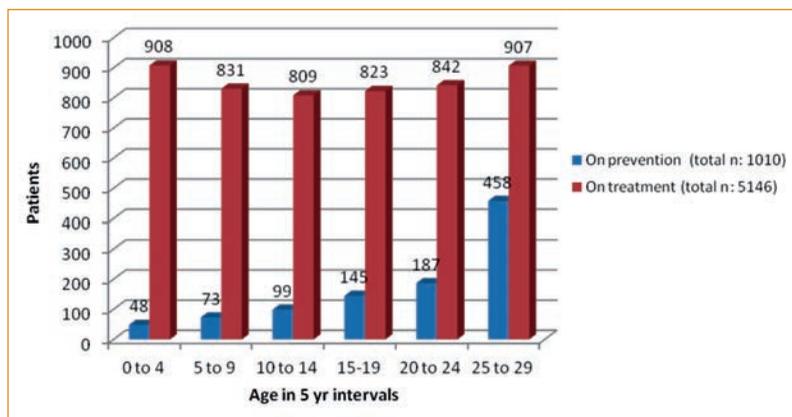
lassemia. The annual input of new patients is expected to be relative to the prevalence of thalassemia trait in the population. The continued input of new patients combined with increased survival will lead to an increase of the prevalence of thalassemia and a continued change of the age distribution towards older ages. This increase in prevalence of the disease along with the change of age towards older ages, with more frequent and severe complications, are expected to aggravate greatly the burden for health services posed by thalassemia. The expected differences in the epidemiology between countries implementing combined programs of prevention and treatment versus those on treatment program alone were evaluated recently in Greece, in a study of age distribution of the observed thalassemia cohort born between 1980 to 2009, versus the age distribution of the estimated expected cohort on conventional treatment alone (Figure 4). With combined programs there was a considerable reduction of young ages, due to the rapid reduction in the annual input of patients and a minimum total cohort of 1,010 patients; only 121 (12%) of the patients belonged to the young ages of 0-9 yrs versus 845 (63%) of the older ages of 20-29 yrs. On conventional treatment alone the estimated annual input was constant, the age distribution homogeneous and the estimated total cohort of more than 5,300 patients considerably high (unpublished data).

c) Thalassemia status in developing countries

The thalassemias occur in higher frequencies in developing countries mainly of Asia (1-5). Most of these countries have extremely limited facilities to control hemoglobinopathies and particularly thalassemias. The health burden caused by thalassemia is difficult to evaluate as there is lack of adequate data on the frequencies of thalassemia genes in these populations. Data collected recently on the availability of diagnostic and therapeutic facilities for the control and management of the severe forms of thalassemia were disappointing. In some countries there are virtually no facilities for diagnosis and management of thalassemia. In other there are facilities, but in most countries these are only available to the few patients for whom families can afford the cost. The poorest population have access to very limited diagnostic facilities together with blood transfusions (deficient, as a rule, in quantity and quality), while supply of chelating agents is low

Figure 4.

The age distribution (in 5 yrs intervals) of the Greek thalassemia cohort born between 1980-2009 on prevention and treatment programs versus the age distribution on an expected cohort on hypothetical treatment program.



or nonexistent (4, 5). These data simply reflect the inability of governments and non government organizations to deal with the problem, mainly because of the low economic conditions and the co-existence of other common serious diseases that have to be controlled. While the more common diseases are not controlled and resources are limited the management of thalassemia is unlikely to improve rapidly and adequately in developing countries.

Future perspectives

The recent schedule of treatment with transfusions, chelation and stem cell transplantation is advancing rapidly. It is expected that in the near future complete cure with bone marrow transplantation will be extended to an increasing proportion of patients and improvement in survival, health status and quality of life is expected for the surviving cohort of patients with thalassemia. New oral chelation agents and precise monitoring of chelation on an individual basis, will minimize the complications of transfusional hemosiderosis, especially the myocardiopathies and endocrinopathies. It is also expected that studies on gene replacement therapy will proceed rapidly and successful clinical trials will start in the near future.

The more important future issue for thalassemia is the implementation of the existing facilities for prevention and management of thalassemia in the developing countries, where 90% of thalassemia patients live.

Conclusions

Longstanding implementation of national programs for prevention and treatment of thalassemia in developed countries achieved:

- i) The conventional treatment: Considerable improvement of survival and quality of life of patients with severe types of thalassemia. The possibility of survival of compliant to conventional treatment patients at the age of 40 years is ~ 90%. In parallel the total cohort of patients is progressively increased.
- ii) The effective prevention programs: reduced annual birth rate of affected infants by 95%. In Greece an estimated number of more than 4,300 births of affected fetuses were prevented during the last 30 years.
- iii) Both programs contributed to:
 - a) a continuous change of the epidemiology of thalassemia with a progressive reduction of the total thalassaemic population, despite the increase in survival. This is more evident in the last decade when the number of annual input of new patients is lower than the number of deaths (16).
 - b) Continuous change of the age distribution towards older ages. In the last decade less than 4% of the Greek cohort of patients with thalassemia is below the age of 10 years.
 - c) additional beneficial results: the continuous reduction of the cohort of thalassemia, the amelioration of clinical symptoms of the disease and the overall amelioration of disease burden.
 - d) Modification of the commonest fatal monogenic disease of childhood to a chronic disease of adults and a very rare disease for childhood and adolescence.

Acknowledgment

The study was partially supported by *The National Kapodistrian University of Athens* (Grant number: 3958).

References

1. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. Blackwell Science. Oxford. 2001.
2. World Health Organization. *Report on the community con-*

trol of hereditary anemias. Memorandum of WHO meeting. Bull. WHO. 1983; 63-80.

3. Weatherall DJ, Clegg JB. *Inherited hemoglobin disorders. An increasing global problem*. Bull. World Health. Org. 2001; 79:704-12.
4. Weatherall DJ. *The challenge of thalassemia in developing countries*. Am NY Acad Sci. 2005; 1045:11-7.
5. Facharoen S, Winichagoen P. *Prevention and control of thalassemia in Asia*. Biomedicine 2007; 1:1-6.
6. Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Ladis V, et al. *The clinical phenotype of beta and delta thalassemias in Greece*. Eur J Pediatr. 1982; 135-38
7. Nathan DG. *Thalassemias: the continued challenge*. Am NY Acad Sci. 2005; 1054:1-10.
8. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. *Non-specific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity*. Br J Haematol. 1978; 40:255-63.
9. Kattamis C. *The child with thalassemia*. Bull Int Paediat Ass. 1982; 4:19-23.
10. Lucarelli G, Galimberti C, Giardini, et al. *Bone marrow transplantation in thalassemia*. Blood. 1996; 87:2082-88
11. Kattamis C, Ladis V. *Conventional Treatment of β -Thalassemia Syndromes. A personal experience*. Inter Jour Pediatric Hematol-Oncology. 1996; 8:847-51.
12. Borgna-Pignati C, Rugolotto P, et al. *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine*. Haematologica. 2004; 89:1187-93.
13. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi E, et al. *Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece*. Am NY Acad Sci. 2005; 1054:445-50.
14. Tefler P, Coen PG, Christou S. *Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004*. Haematologica. 2006; 91:1187-92
15. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsiatra J, Chouliaras G. *Thirty years' experience in preventing hemoglobinopathies in Greece. Achievements and potentials of optimization*. Eur Jour Hematology. 2013; 90:313-22.
16. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al. *A national registry of haemoglobinopathies in Greece. Deducted demographic trends in mortality and affected infants*. Ann Haemat Published on line. 19 April 2012.

Correspondence:

Christos Kattamis, MD

First Department of Pediatrics, Medical School, University of Athens, "Aghia Sophia" Children Hospital, 115 27, Goudi, Athens, Greece
Tel: +30 -210 9823639 - Fax: +30-210 7467772

E-mail: katamis@otenet.gr; ckatamis@med.uoa.gr

concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si consiglia di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute** Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovasse in situazioni cliniche critiche similari. La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). **Popolazione pediatrica** **Sindrome di Prader-Willi** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si consiglia di misu-

rare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si consiglia di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto è sconsigliato iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Pancreatiti nei bambini** I bambini trattati con somatropina presentano un aumentato rischio di sviluppare pancreatiti rispetto agli adulti trattati con somatropina. Anche se rari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Il trattamento congiunto con glicocorticoidi può inibire l'effetto favorevole la crescita dei medicinali contenenti somatropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glicocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glicocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento** Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. **Fertilità** Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. **Elenco tabellare delle reazioni avverse** Durante il trattamento con Omnitrope sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse, con le seguenti frequenze di comparsa: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). **Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)** Molto raro: leucemia* **Disturbi del sistema immunitario** Comune: formazione di anticorpi **Patologie endocrine** Raro: diabete mellito di tipo II **Patologie del sistema nervoso** Comune: negli adulti: parestesia Non comune: negli adulti: sindrome del tunnel carpale. Nei bambini: parestesia Raro: ipertensione endocranica benigna **Patologie gastrointestinali** Raro: nei bambini: pancreatite **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Comune: nei bambini: reazioni cutanee locali transitorie **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** Comune: negli adulti: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia Non comune: nei bambini: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** Comune: negli adulti: edema periferico Non comune: nei bambini: edema periferico **Descrizione di reazioni avverse selezionate** È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere otti-

mizzata prima di iniziare il trattamento. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatotropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. *Casi molto rari di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con Omnitrope, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita, vedere paragrafo 4.4. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu> **Meccanismo d'azione** La somatotropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatotropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatotropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatotropina. La somatotropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatotropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici** **Metabolismo dei lipidi** La somatotropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatotropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati** La somatotropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatotropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatotropina. La somatotropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo** La somatotropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatotropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatotropina. La somatotropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** La biodisponibilità della somatotropina somministrata per via sottocutanea assomma approssimativamente all'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ e $3,9 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. **Eliminazione** L'emi-vita media terminale della somatotropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emi-vita di 3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari** La biodisponibilità assoluta della somatotropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatotropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati

osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatotropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatotropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatotropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatotropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti sodio fosfato dibasico eptaidrato - sodio fosfato monobasico diidrata - glicina - poloxamer 188 - fenolo - acqua per preparazioni iniettabili **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** 18 mesi. **Periodo di validità dopo il primo uso** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** **Cartuccia chiusa** Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5, 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 10, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 10 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna.

1. Lavare le mani.
2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore.
3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante.
4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal 10 seguendo le istruzioni fornite con la penna.
5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - A-6250 Kundl - Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- EU/1/06/332/016 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 1 cartuccia - AIC n. 037106162/E
- EU/1/06/332/017 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 5 cartucce - AIC n. 037106174/E
- EU/1/06/332/018 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 10 cartucce - AIC n. 037106186/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006 - Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 06/2014

OMNITROPE "10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml" 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106162/E Classe S.S.N.: A nota 39 - Regime di Fornitura: RRL
Prezzo al pubblico: 266,54 € (non comprensivo delle riduzioni di cui alle determinazioni AIFA del 3.7.'06 e del 29.9.'06)

Realizza

il loro

potenziale

