

Rivista Italiana di dell' **MEDICINA** **Adolescenza**

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

General principles of good transition care: a short review of the literature

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Nada A. Soliman, Heba Elsedfy, Rania Elalaily, Piernicola Garofalo, Mohamed Yassin, Praveen Sobti, Saif A H Al Yaarubi, Shahina Daar, Yasser Wali, Bernadette Fiscina, Mohamed El Kholy, on behalf of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)

Le strategie e le misure di efficacia per sviluppare un efficace processo di transizione del soggetto in età adolescenziale

Claudia Piona, Paolo Caverzere, Sarah Dal Ben, Grazia Morandi, Franco Antoniazzi, Roberto Castello, Rossella Gaudino

Medical care and transition phase of thalassemia in different countries: the ICET-A experience

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Nada A. Soliman, Heba Elsedfy, Rania Elalaily, Piernicola Garofalo, Bernadette Fiscina, Mohamed El Kholy, Michael Angastiniotis (Cyprus), Duaa Khatter Yasseen (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti and Shruti Kakkar (India), Mehran Karimi and Nader Cohan (Iran), Adriana Ceci, Bonifazi Fedele and Felisi Maria Grazia (Italy), Su-Han Lum and Jameela Sathar (Malaysia), Mohamed Yassin (Qatar), Alice Albu and Carmen Gabriela Barbu (Romania), Soad Al Jaouni (Saudi Arabia), Duran Canatan and Yurdanur Kilinc (Turkey), Saif A H Al Yaarubi, Shahina Daar and Yasser Wali (Sultanate of Oman)

La transizione nel deficit dell'ormone della crescita

Gabriella Pozzobon, Roberta Pajno, Dario Gallo

Transizione e ipogonadismo

Rossella Gaudino

La transizione nei disturbi del comportamento alimentare

Simonetta Marucci

Rivista Italiana di MEDICINA Adolescenza

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

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 Bolson, 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: Lalitotipo 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. 1**

Piernicola Garofalo

General principles of good transition care: a short review of the literature pag. 3

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Nada A. Soliman, Heba Elsedfy, Rania Elalaily, Piernicola Garofalo, Mohamed Yassin, Praveen Sobti, Saif A H Al Yaarubi, Shahina Daar, Yasser Wali, Bernadette Fiscina, Mohamed El Kholy, on behalf of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICETA-A)

Le strategie e le misure di efficacia per sviluppare un efficace processo di transizione del soggetto in età adolescenziale pag. 9

Claudia Piona, Paolo Caverzere, Sarah Dal Ben, Grazia Morandi, Franco Antoniazzi, Roberto Castello, Rossella Gaudino

Medical care and transition phase of thalassemia in different countries: the ICETA experience pag. 14

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Nada A. Soliman, Heba Elsedfy, Rania Elalaily, Piernicola Garofalo, Bernadette Fiscina, Mohamed El Kholy
Michael Angastiniotis (Cyprus), Duaa Khatter Yasseen (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti and Shruti Kakkar (India), Mehran Karimi and Nader Cohan (Iran), Adriana Ceci, Bonifazi Fedele and Felisi Maria Grazia (Italy), Su-Han Lum and Jameela Sathar (Malaysia), Mohamed Yassin (Qatar), Alice Albu and Carmen Gabriela Barbu (Romania), Soad Al Jaouni (Saudi Arabia), Duran Canatan and Yurdanur Kilinc (Turkey), Saif A H Al Yaarubi, Shahina Daar and Yasser Wali (Sultanate of Oman)

La transizione nel deficit dell'ormone della crescita pag. 26

Gabriella Pozzobon, Roberta Pajno, Dario Gallo

Transizione e ipogonadismo pag. 30

Rossella Gaudino

La transizione nei disturbi del comportamento alimentare pag. 34

Simonetta Marucci



È con vivissimo piacere che mi accingo a presentare questa ulteriore monografia della RIMA che accompagna il III Corso Nazionale della SIMA.

Un corso monografico dedicato a "La Transizione nell'Adolescente".

Tema di grande attualità educativa e gestionale; un percorso assistenziale ancora largamente incompiuto nel nostro SSN e non solo.

Tema di lungo corso nell'impegno societario.

Basti ricordare che il primo Corso in assoluto su tale tema svolto in Italia si è tenuto nel 2002, a Palermo, sempre sotto l'egida della SIMA.

Un impegno culturale-formativo sull'età tardo adolescenziale, che rientra a pieno diritto nella mission istituzionale della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza.

Un impegno che vive di atti concreti: position statements, interrogazioni parlamentari, pubblicazioni, indagini epidemiologiche su stili e comportamenti, corsi orientati.

C'è ancora tanto bisogno di trattare con competenza i temi dell'adolescenza; lo conferma una recente indagine web congiunta SIMA-SICUPP che ribadisce come la domanda sia forte a fronte di momenti formativi ancora episodici e volontari.

Ma cos'è l'età di transizione?

"Un passaggio, programmato e finalizzato, di adolescenti e giovani adulti affetti da problemi fisici e medici di natura cronica, da un sistema centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto".

Society for Adolescent Health and Medicine "Position Paper" (2003).

Quando inizia e soprattutto quando termina?


Inizia con il completamento dello sviluppo puberale e somatico e termina con l'acquisizione definitiva di uno sviluppo psico-sociale, convenzionalmente posto all'età di 24 anni.

Quindi un grande periodo di vita assistenziale che interessa diversi milioni di giovani sia portatori di patologia cronica ma anche semplicemente custodi del bene salute personale.

"Bridging the gaps or passing the buck?"

Questo il quesito epistemologico profeticamente posto da Russell Viner in uno dei primi lavori pubblicati sulla transizione (1999).

Si tratta cioè semplicemente di operare un handover fra il pediatra ed il medico dell'adulto o non piuttosto di pensare a colmare un vuoto assistenziale drammaticamente presente in questa età di passaggio?



È infatti tempo di cambiare marcia, pensare l'età di transizione non come mera età di passaggio, rituale di consegna di giovani più o meno in buona salute o, peggio, burocratico adempimento sanitario.

Occorre uno slancio ideale e progettuale che riguarda non solo i care-giver, ma coinvolga con passione il mondo politico con risorse specifiche orientate.

Progettare servizi a misura di giovani: servizi che assicurino sì qualità di assistenza, ma con una attenzione alla salute globale che va oltre la gestione della cronicità.

Piernicola Garofalo
Presidente SIMA

General principles of good transition care: a short review of the literature

Vincenzo De Sanctis¹, Ashraf T. Soliman², Nada A. Soliman³, Heba Elsedfy⁴, Rania Elalaily⁵,
Piernicola Garofalo⁶, Mohamed Yassin⁷, Praveen Sobti⁸, Saif A H Al Yaarubi⁹, Shahina Daar¹⁰, Yasser Wali¹¹,
Bernadette Fiscina¹², Mohamed El Kholi⁴, on behalf of the International Network of Clinicians
for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)^{*}

¹ Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy; ² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³ Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ⁴ Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁵ Department of Primary Health Care (PHC), Doha, Qatar; ⁶ Endocrine Unit, Villa Sofia, Cervello Hospital, Palermo, Italy; ⁷ Department of Hematology, Hamad Medical Center, Doha, Qatar; ⁸ Pediatric Hematology and Oncology Christian Medical College and Hospital, Ludhiana (India); ⁹ Pediatric Endocrine Unit, Dept. of Child Health, Sultan Qaboos University Hospital, Al-Khoud, Sultanate of Oman; ¹⁰ Dept. of Hematology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Sultanate of Oman; ¹¹ HOD, Child Health Department, Sultan Qaboos University In-Charge of Pediatric Hematology Services SQUH Muscat, Sultanate of Oman; ¹² Department of Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, USA.

^{*} Christos Kattamis (Greece), Shruti Kakkar (India), Mehran Karimi (Iran), Su-Han Lum (Malaysia), Carmen Gabriela Barbu (Romania), Soad Al Jaouni (Saudi Arabia), Duran Canatan (Turkey), Michael Angastiniotis (Cyprus), Salvatore Anastasi (Italy), Sergio Bernasconi (Italy), Saveria Campisi (Italy), Maria Concetta Galati (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Elsaid Bedair (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey).

Summary

In many countries, the current options for transferring an adolescent to adult care services are: an abrupt transfer; staying in the care of children's services longer than is really appropriate or leaving medical supervision altogether, either voluntarily or by default; and in some countries, transferring prematurely at an early age. In recent years, several professional groups and international agencies have attempted to create recommendations and guidelines to improve the transition care of adolescents with CD and/or disabilities. This paper aims to review the available information in the literature on transition programs.

Key words: *Adolescents, chronic diseases (CD), transition.*

Indicazioni generali per favorire una efficace fase di transizione: Una breve revisione della letteratura

Riassunto

Gli Autori riportano una sintesi della letteratura sulla fase di transizione dei soggetti con patologie croniche e/o disabilità nella età adolescenziale. Prendono in considerazione i fattori che la favoriscono o la ostacolano e sottolineano l'importanza della salute integrale dell'adolescente.

Parole chiave: *Adolescenti, patologie croniche, disabilità, transizione.*

Introduction

The prevalence of chronic illness or disabilities in adolescence has increased in recent years due to medical advances, and adolescents are now more than ever able to survive longer and enter adulthood – at times, with a reasonably good prognosis, and often with newly developed complications (1-5).

The prevalence of chronic conditions among adolescents is difficult to assess due to the lack of quality data focusing specifically on this age group, as well as the diversity in methodology and definitions used (2, 5). Nevertheless, chronic conditions can

be defined as health disorders that have a long course, of more than three months, impose limitations on the functions of the individual in daily activities, and can cause hospitalization of at least one month per year (1). Using this definition, 15%-20% of children and adolescents have a significant ongoing health care need related to a chronic condition. (2, 5). Chronic illnesses and disabilities may interrupt identity explorations and intensify the sense of instability that young people experience while at the same time reduce opportunities to achieve vocational and aca-

demic success (1-4). The range of CD in childhood and adolescence differs greatly from that in adulthood. Among adults, CD include a large group of widespread illnesses (e.g., diseases of the circulatory system, hypertension, and diabetes mellitus) and a small number of rarer diseases. In contrast, chronic illnesses of infants, children and adolescents are characterized by low prevalence but large variety of different diseases (4, 5).

The list of CD that affect children can be divided as follows: organic chronic diseases (e.g.: chronic bronchitis/asthma, cystic fibrosis, diabetes type 1, congenital heart diseases, chronic renal failure, cirrhosis, cancer, haemoglobinopathies, hemophilia, AIDS); physical impairments (e.g.: deformity or absence of a body limb, cleft lip and palate, visual and hearing impairment); learning disabilities and neurological disorders (e.g.: epilepsy, cerebral palsy, attention deficit); mental illness (e.g.: depression and psychosomatic diseases (1, 2).

Continuity of care is of particular importance to adolescents with a chronic condition. The transition of young people with CD from pediatric to adult healthcare has recently received significant attention in the literature (6-11). Therefore, many healthcare organizations, including hospitals, have developed transition programs to help youth exit the pediatric service and adjust successfully to the adult health care system. Nevertheless, these programs are often disease and/or institution specific, not universally accessible and remain burdened with capacity and funding barriers (5, 6).

In recent years, several professional groups and international agencies have attempted to create recommendations and guidelines to improve the transition care of adolescents with CD and/or disabilities. This paper aims to review the relevant available information in the literature on transition programs.

Defining transition and general principles of transition planning

The term "*transition*" refers to a complex set of attitudes, skills and processes that facilitate this movement, while the term "*transfer*" refers to the change in service delivery from paediatric to adult services (9-11).

The *American Society for Adolescent Health and Medicine* describes transition as an active medical process, "*the purposeful, planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centred to adult-oriented health care systems*" (12). This definition points out that transition involves a change taking place in a continuum, rather than an administrative event in which the patient moves from the pediatric or adolescent clinic to the adult office. The goal of transition is to maximise lifelong functioning and potential through the provision of high quality, developmentally appropriate health care services that continue uninterrupted as the individual moves from adolescence to adulthood (12).

The practical approach to the care transition

The term "*transition of care*" connotes the scenario of a patient leaving one care setting and moving to another. The care transition frequently involves multiple persons, including the patient, family or other caregiver, nurses, social workers, pharmacists, physicians and other providers. An optimal transition should be well planned and adequately timed. This period and process comes with concerns and expectations and is a stressful time for patients, families and care takers because of the introduction of an unfamiliar environment, fear of change and the beginning of taking responsibility for one's own health (13, 14).

Age of transition

There is no definite age when transition should occur. Ideally, transition should be competency- based, and skills should be evident before transfer is complete. Most authors have reported that preparation for transition should commence early, sometimes at 12-13 years of age (Figure 1) so that the young person, their family and/or caregiver, as well as the practitioners, have sufficient time to prepare for the young person to leave paediatric care for adult care. Viner emphasised that there is "no right time" for transition, and a flexible approach is important in terms of deciding when transition should commence (15, 16). In type 1 diabetes mellitus there is some evidence that adolescents transferred later do better than those transferred in early adulthood (17, 18). The age of transfer should be individualized depending on local circumstances and the patient's maturity. Therefore, transition should be considered a process occurring over time and not a cross-sectional event.

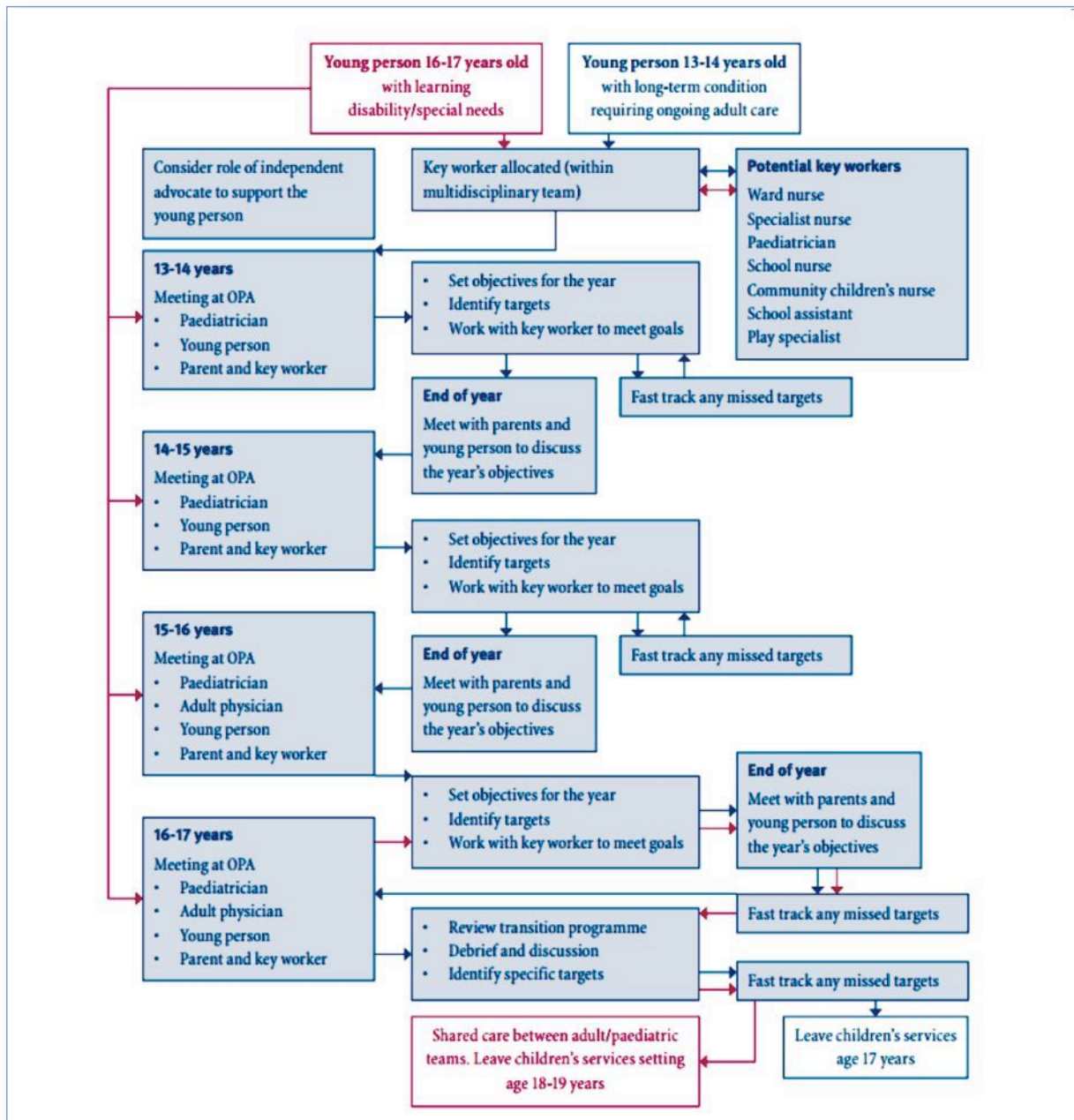
Models of transition

Several models have been proposed for transition but none can be clearly identified as the "*gold standard*". Substantially, there is no "one size fits all" and each region develops a different model that suits the needs of adolescents and healthcare users. (Figure 1) However, there is some evidence to show that adolescents transitioning with a structured plan did better than those without such a plan (19). Factors that can affect transition include: the level of preparation and planning for the transition; the individual's knowledge; the meaning of and expectations from the transition; the environment of the individual in transition and finally the emotional and physical well-being and maturation of the individual undergoing transition and his/her attitudes toward this change (20-25) (Figure 2).

The *United Kingdom's Department of Health* issued a good practice guide called, "*Transition: Getting it Right for Young People*",

Figure 1.

An example of clinical pathway for adolescent transition (From: https://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf)



which takes into consideration 14 issues when planning transition services (15).

Any effective transition plan must include the active involvement of interested and competent adult practitioners who may have to develop new skills to care for patients having what was previously called a "pediatric" disease. The ongoing evaluation of transition should occur at individual CD program sites to ensure the effective transfer of patients to the adult care setting.

National consensus statements recommend that providers should regularly assess the transition readiness skills of adolescent and young adults. The "Transition Readiness Assessment Questionnaire" (TRAQ) (18, 26) is a useful tool to assess transition readiness in adolescents, and to guide educational interventions by providers to support transition from pediatric to adult healthcare for youth with special health care needs (YSHCN). Transition readiness is defined as the specific decisions made,

Figure 2.

Important factors and best practice for transition from child to adult health services

(From: www.transitionstudy.co.uk/assets/benchmarksfortransitionfromchildtoadulthealthservicesfinal)

Factor	Best practice
Factor 1: Moving to manage a health condition as an adult.	Young people are offered advice and information in a clear and concise manner about how to manage their health condition as an adult.
Factor 2: Support for gradual transition.	The young person as they progress through the transition process is gradually prepared and provided with personally understandable information and support.
Factor 3: Co-ordinated child and adult teams.	The young person is supported through a smooth transition by knowledgeable and coordinated child and adult teams.
Factor 4: Services 'young people friendly'.	Young people are provided with care and in an environment that recognises and respects that they are a 'young person', not a child or adult.
Factor 5: Written documentation.	Concise, consistent and clear written document containing all relevant information about the young person's transition is provided to the teams involved in the transition process.
Factor 6: Parents.	Parents are included in the transition process gradually transferring responsibility for health to the young person.
Factor 7: Assessment of 'readiness'.	The young person's readiness for transition to adult care is assessed.
Factor 8: Involvement of the GP.	The young person's GP is informed of the plan for transition and is able to liaise with other relevant teams to facilitate services requested/needed by the young person.

and actions taken, in building the capacity of the adolescent and those in his/her primary medical microsystems (parental care-takers/family and providers) to prepare for, begin, continue, and finish the process of transition (27).

Qualified personnel involved in the transition

1. Coordinator

Another common theme emerging regarding effective transition is that the transition should be a coordinated and continuous process with minimum disruption to health care provision. The coordinator would be responsible for reviewing, updating and evaluating the functioning of the unit. Having a nominated coordinator helps in facilitating and streamlining the the entire process. However, it is not clear which member of the multidisciplinary team would be most suitable in principle, depending upon available resources (17, 24-26).

2. Specialist nurse

Vulnerable young people with complex needs may benefit from the involvement of an adolescent specialist nurse, particularly where several services are involved, although this can be an expensive option. Creating such a role is a major investment, but could have a significant impact on transition (28).

3. Administrative support

It is important to have qualified personnel with administrative experience in dealing with adolescents. The relevant data from medical records should be transferred effectively and timely to the new physician and enough time should be provided to organize the various clinical activities.

4. Primary care physician role

The family physician or general practitioner (GP) should be an integral part of the treatment team. If the adolescent does not have a family physician, the team should facilitate a referral as soon as possible.

5. Multidisciplinary involvement

By definition, the transition unit should be involved, in addition to the patient and his family, medical specialists and family physicians, educators, social services, patient's associations and other people around the patient.

Legal and ethical issues

Legal and ethical issues are an important aspect of adolescent health care. Health care providers are encouraged to be knowledgeable about legal regulations in their local area. These aspects of adolescent health care include consent to treatment, confidentiality and competency (12, 29-31).

Discussion and comments

Transition has long been an area of concern not only for young adults and their parents and carers but also for professionals. For physicians, the opportunity to have an effect on the life of these adolescents with CD is invaluable, as are the lessons we learn from them. Unfortunately, for many adolescents with CD this transition to adult care is disorganized and results in both decreased access to care and impaired health and function.

The beginning phase refers to the decision to begin or prepare for the transition. The middle phase, "transition readiness", refers to logistical and other efforts of preparation for and implementation of the transition. The final or end stage occurs when the adolescent or young adult not only transfers to an adult care setting, but is actively participating in adult care activities (32). The issue of adult care must be developed slowly for both patient and family. Abrupt transfers are likely to work poorly. Furthermore,

although transitions of care have received much attention in the child health community, governments have paid little attention to this complex health system (33).

Regrettably, many young people with CD have scant involvement with their general practitioner. Furthermore, busy clinics full of elderly sick patients are often alienating for young patients, and particularly in diseases such as diabetes. Young people with few complications may seem to warrant less time from the adult physician who has many older patients with more complications. Therefore, adult physicians may have hardly any interest in "paediatric diseases" in adult life. In addition, adult services rarely engage with families in the same way as paediatric clinics, and parents may "sabotage" transition if they feel excluded from all decision-making in the new setting. Transition is a multifaceted active continuously evolving process that should be coordinated and gradual; it must involve professional caregivers, the young person and his/her family to cover all the medical, psychosocial, and educational/vocational needs of adolescents as they move from the child focused to the adult focused health care system. This transition process for each individual should culminate into successful transfer and full integration within the adult services, where appropriate high-quality care should continue to be delivered.

The general health care goals should include:

- Involvement of adolescent in the management of the condition;
- Assignment of a designated transition coordinator;
- Planning and preparation of smooth integration of transition into existing speciality clinical setting;
- Provision of developmentally appropriate care, including a stepwise plan of increasing responsibility for self-care;
- Education of adolescent and family of the condition and available resources, including clinics providing sexual health screening for young adults;
- Training the adolescent in communication and negotiation to enhance navigation in the adult care system;
- Applying good strategies for best communication;
- Completing the adolescent developmental tasks;
- Attaining adolescent self-esteem and self-confidence;
- Optimizing the transition program to reach an ultimate goal of improving the quality of life (QOL), life expectancy, and future productivity of young patients.

Provision of proper transition services may include: individual counseling; psychoeducational groups; posters and checklists for staff, patients and parents; joint transition clinics and Web-based tools (34).

Several obstacles to successful transition may arise from adolescents themselves, their parents, the professionals involved and from the receiving adult services. For young people, transition can be a life event, losing respected and loved carers and being forced to trust new and unknown caregivers. Moving to adult ser-

vices may also be seen as a step closer to disease complications and even death, particularly in cystic fibrosis, cancer and thalassaemia.

In conclusion

Transition has become an area of interest for many researchers and clinicians. Many adolescent patients with complex health conditions are responding to new treatments with an extended lifespan beyond what was ever imagined. The authors in the review of the literature noted that transition has so far been managed on a department-by-department basis, rather than being incorporated within any hospital or state-wide planning processes. The final goals of transition programs should be to assure smooth and effective continuity of care from childhood to adulthood and to adequately prepare the youth to navigate the adult world. Ideally, health care transition does not and should not occur in isolation, but rather is embedded within larger, developmentally appropriate processes that foster independence through education and job training.

References

1. Silva FM, Correa I. Doença crônica na infância: vivência do familiar na hospitalização da criança. *REME Rev Min Enferm.* 2006; 10:18-23.
2. Coupey SM, Neinstein LS, Aelter LK. Chronic illness in the adolescent. In: Neinstein LS, ed. *Adolescent Health Care: A Practical Guide.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 1511-2.
3. Blum RW. Overview of transition issues for youth with disabilities. *Pediatrician.* 1991; 18:101-4.
4. Gortmaker SL, Sappenfield W. Chronic childhood disorders: Prevalence and impact. *Pediatr Clin North Am.* 1984; 31:3-18.
5. Perrin JM, Bloom SR, Gortmaker SL. The increase of childhood chronic conditions in the United States. *JAMA* 2007; 297:2755-9.
6. Castro EK, Piccinini CA. Implicações da doença orgânica crônica na infância para as relações familiares: algumas questões teóricas. *Psicol Reflex Crit.* 2002; 15:625-35.
7. Westbrook LE, Silver EJ, Stein RE. Implications for estimates of disability in children: a comparison of definitional components. *Pediatrics.* 1998; 101:1025-30.
8. Mc Person M, Arango P, Fox HC, et al. A new definition of children with special health care needs. *Pediatrics.* 1998; 1:137-9.
9. Baines J. Promoting better care: transition from child to adult services. *Nurs Stand.* 2009; 23:35-40.
10. Grant C, Pan J. A comparison of five transition programmes for youth with chronic illness in Canada. *Child Care Health Dev.* 2011; 37:815-20.
11. Sawyer SM, Blair S, Bowes G. Chronic illness in adolescents - transfer or transition to adult services? *J Paediatr Child Health.* 1997; 33:88-90.

12. Rosen DS, Blum RW, et al. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2003; 33:309-11.
13. Betz CL. Adolescents with chronic conditions: linkages to adult service systems. *Paediatr Nurs*. 1999; 25:473-6.
14. Blum R, Garell D, Hodgman C. Transition from child-centred to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993; 14:570-6.
15. Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child*. 1999; 81:271-5.
16. Viner R. Barriers and good practice in transition from paediatric to adult care. *J Royal Soc Med*. 2001; 94 (Suppl. 40):2-4.
17. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care. *Diabetes Care* 2007; 30:2441-2446.
18. Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med*. 2002; 19:649-654.
19. Cadario F, Prodam F, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:346-50.
20. Betz CL. Facilitating the transition of adolescents with chronic conditions from pediatric to adult health care and community settings. *Issues Compr Paediatr Nurs*. 1998; 22:103-22.
21. Bennet DL, Towns SJ, Steinbech K. Smoothing the transition to adult care. *Med J Aust*. 2005; 182:373-5.
22. David T. Editorial: Transition from the paediatric clinic to the adult service. *J R Soc Med*. 2001; 94:373-4.
23. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: Youth, family and provider perspectives. *Pediatrics*. 2005; 115:112-20.
24. White PH, McManus MA, McAllister JW, et al. A primary care quality improvement approach to health care transition. *Pediatr Ann*. 2012; 41:e1-7.
25. Kaufmann Rauen K, Sawin KJ, Bartelt T, et al. Transitioning adolescents and young adults with a chronic health condition to adult healthcare - an exemplar program. *Rehabil Nurs*. 2013; 38:63-72.
26. Collis F, Finger E, Okerstrom E, Owens K. Review of transition of young adults clinics. FINAL REPORT – ATTACHMENT 6: LITERATURE REVIEW. Ipsos-Eureka Ref: F5042, 28 October 2008.
27. Telfair J, Myers J, Drezner S. Transfer as a component of the transition of adolescents with sickle cell disease to adult care: Adolescent, adult, and parent perspectives. *J Adolesc Health*. 1994; 15:558-65.
28. Wong DL. Transition from hospital to home for children with complex medical care. *J Pediatr Oncol Nurs*. 1991; 8:3-9.
29. Sufian B, Passamano J. Transitioning young adults face complex legal issues [abstract 561]. In: Program and abstracts of the Twentieth Annual North American Cystic Fibrosis Conference. *Pediatr Pulmonol*. 2006, Suppl 29:411.
30. Morton WJ, Westwood M. Informed consent in children and adolescents. *Paediatr Child Health*. 1997; 2:329-33.
31. Rosen D. Transition of young people with respiratory disease to adult health care. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5:124-31.
32. Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, et al. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. *Am J Hematol*. 2011; 86:116-20.
33. Moore Hepburn C, Cohen E, Bhawra, J et al. Health system strategies supporting transition to adult care. *Arch Dis Child*. 2015 Feb 16. pii: archdischild-2014-307320.
34. McPheeters M, Davis AM, Taylor JL, et al. Transition care for children with special health needs. Technical Brief No. 15. AHRQ Publication no. 14-EHC027-EF. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Correspondence:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Quisisana Private Accredited Hospital

Viale Cavour, 128 - Ferrara (Italy)

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesanctis@libero.it

Le strategie e le misure di efficacia per sviluppare un efficace processo di transizione del soggetto in età adolescenziale

Claudia Piona¹, Paolo Caverzere¹, Sarah Dal Ben¹, Grazia Morandi¹, Franco Antoniazzi¹, Roberto Castello², Rossella Gaudino¹

¹ Clinica Pediatrica, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di scienze della vita e Riproduzione, Università degli Studi di Verona

² Unità Operativa complessa di Medicina generale Endocrinologia, Dipartimento ad attività Integrate Medicina Generale. Ospedale Civile Maggiore, Verona.

Riassunto

La transizione è definita come “un passaggio, programmato e finalizzato, di adolescenti e giovani adulti affetti da problemi fisici e medici di natura cronica da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto”.

Negli ultimi decenni c'è stato un progresso nell'individuare i fattori che influenzano la transizione e nello sviluppo di programmi di transizione. Articoli e raccomandazioni sono stati sviluppati e promulgati da diverse società scientifiche dedicate alla medicina dell'adolescenza.

Nonostante l'utilizzo di numerosi interventi per migliorare l'assistenza sanitaria durante la transizione, i dati internazionali rivelano che la valutazione di questi interventi è ancora limitata e la maggior parte dei giovani non riceve le cure necessarie. In questo articolo descriviamo la nostra esperienza nello sviluppo un algoritmo clinico per la gestione della transizione dei nostri bambini affetti da malattie endocrine.

Il miglioramento della qualità e dell'efficacia di questo fenomeno complesso e dinamico è fondamentale per assicurare che questa transizione non rimanga un viaggio senza una meta.

Key words: *Adolescenza, transizione, qualità di vita, endocrinologia.*

Strategies and efficacy measures to develop an effective transition of the subject in adolescent age

Summary

Transition can be defined as “a purposeful, planned process of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions as they move from child-centred to adult-oriented health-care systems”.

During the last decades there was a progress in identifying the factors that impact transitioning and developing transition programs. Position papers and committee reports were developed and promulgated by different scientific societies dedicated to adolescent medicine. Despite a variety of intervention have been used to improve health-care transition support, international data reveal the evaluation of these interventions is limited and most youth do not receive needed care.

We describe our experience in developing a clinical algorithms for managing transition of our children affected by endocrine disease.

The improvement of the quality and effectiveness is this complex and dynamic phenomenon is crucial to ensure that this transition does not remain a journey without a clear destination.

Parole chiave: *Adolescence, transition, quality of life, endocrinology.*

Introduzione

La Società Americana di Medicina dell'adolescente ha definito “la transizione” come “un passaggio, programmato e finalizzato, di adolescenti e giovani adulti affetti da problemi fisici e medici di natura cronica da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto” (1).

La transizione clinica dalla pediatria alla medicina specialistica dell'adulto è un processo multidimensionale e multidisciplinare volto ad occuparsi del benessere globale di tutti i giovani, con particolare attenzione ai soggetti affetti da malattie croniche e con speciali esigenze/bisogni assistenziali sanitarie/i (2).

Si tratta di un delicato processo dinamico che dovrebbe essere incentrato sulle necessità cliniche e psicosociali del paziente, garantendo continuità, coordinazione, flessibilità e sensibilità in un momento di maturazione personale, educativa e sociale verso l'indipendenza (3).

Ai nostri giorni un processo di transizione ben pianificato ed eseguito secondo le raccomandazioni e i programmi indicati dalla più recente letteratura dovrebbe essere parte integrante del sistema sanitario nazionale (4), sia perché la maggior parte dei bambini con patologie croniche e disabilità oggi, grazie ai progressi della medicina, sopravvive fino all'età adulta (5) che per l'aumento negli ultimi decenni della prevalenza di molte comuni condizioni croniche, come diabete e asma (6-7). Inoltre, una transizione non ben programmata può essere associata a una prevenibile diminuzione di aderenza al trattamento e al follow-up con conseguenze misurabili in termini di morbilità, mortalità, outcomes sociali ed educativi (8). I danni derivanti da un inadeguato passaggio dal pediatra al medico dell'adulto sono descritti da diversi reports pubblicati in letteratura: perdita di trapianto di organi solidi (9), aumento della prevalenza di obesità (10), complicanze in pazienti con drepanocitosi omozigote (11) e in giovani adulti con cardiopatie congenite (12).

La crescente attenzione rivolta all'età di transizione ha portato alla nascita dagli anni '80' in poi di diverse Società Scientifiche dedicate alla medicina dell'Adolescenza che hanno tentato, attraverso la pubblicazione di articoli e raccomandazioni, di identificare i fattori che influenzano la transizione, le competenze professionali necessarie e i momenti chiave di questo delicato processo di crescita senza riuscire però a strutturare un modello efficace applicabile alla pratica clinica (1, 13-18).

Nel 2011 l'*Accademia Americana di Pediatria*, l'*Accademia Americana dei Medici di Famiglia* e il *Collegio Americano dei Medici* hanno sviluppato, sulla base dell'opinione degli esperti e sulle raccomandazioni derivanti dai diversi consensus, un algoritmo composto da una serie di attività volte a garantire un servizio sanitario di alta qualità a disposizione dei giovani pazienti con e senza particolari esigenze assistenziali (2). Tale algoritmo individua diversi step che guidano il personale sanitario in un protocollo che garantisce al giovane paziente e alla sua famiglia, da sempre coinvolta nella malattia del figlio, un processo di transizione portato a termine con preparazione, serenità e fiducia nel nuovo ambiente internistico. Una delle caratteristiche peculiari di questo algoritmo è l'individuazione di step di azione consequenziali necessari per accertare, con l'aiuto di "readiness checklist" e di un vero e proprio piano con specifici obiettivi da raggiungere per massimizzare le capacità di autogestione del paziente, il completamento della maturazione fondamentale per il passaggio a un sistema di cura per l'adulto. Particolare attenzione viene inoltre dedicata ai pazienti con bisogni speciali legati a malattie croniche, disabilità, problemi di salute mentale e disturbi del comportamento per i quali la pianificazione della transizione deve essere incorporata nel management globale del paziente

stesso con particolare attenzione al coinvolgimento dei genitori ed eventuali tutori, del Medico di Medicina Generale e degli Specialisti dell'adulto. Infine secondo gli autori prima di considerare completata l'interazione delle diversi componenti della transizione è necessario chiedersi se tutte le problematiche e i bisogni dell'adolescente sono state discusse e risolte; questo momento di riflessione finale è determinante nel garantire il successo del follow-up successivo.

La nostra esperienza: l'ambulatorio per la transizione delle patologie endocrine pediatriche all'endocrinologia dell'adulto

Da tali premesse e dalla nostra esperienza personale relativa a pazienti affetti da patologie endocrinologiche croniche, spesso rare, di difficile diagnosi e che richiedono faticose terapie quotidiane, è nato nel 2011 presso la nostra azienda ospedaliera integrata di Verona un Ambulatorio per la Transizione delle patologie endocrine pediatriche all'endocrinologia dell'adulto. Le caratteristiche organizzative più importanti del nostro ambulatorio possono essere riassunte in 4 punti fondamentali espressi anche con la Figura 1:

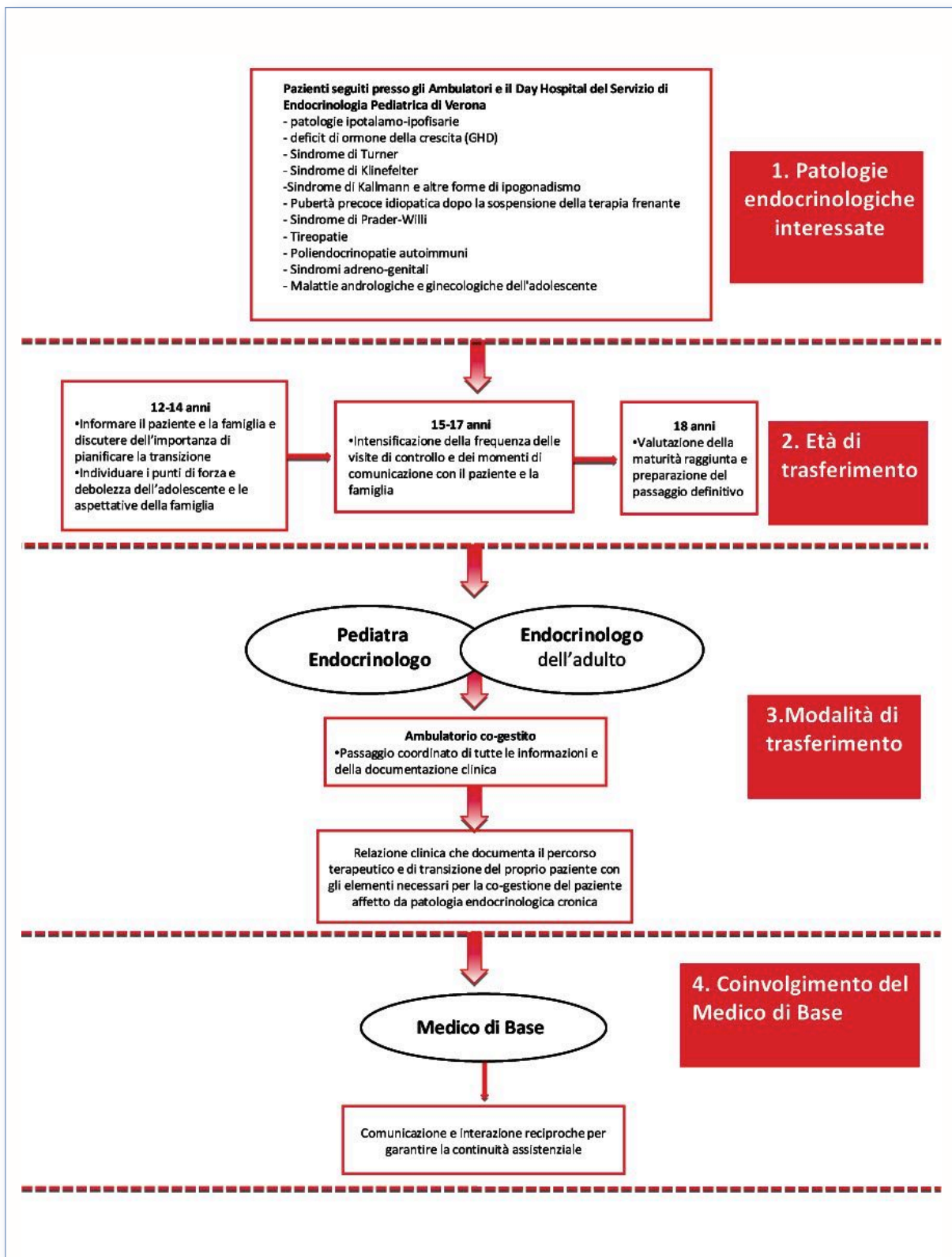
1. Chi transitiamo? Presso il nostro ambulatorio vengono effettuate rivalutazioni diagnostiche e terapeutiche della funzione ipofisaria e dell'asse GH/IGF-I dei soggetti già trattati con ormone somatotropo in età pediatrica nei quali venga riconfermato il grave deficit di GH; vengono inoltre seguiti pazienti affetti da numerose patologie croniche endocrinologiche.

2. Quando Transitiamo? A partire dall'età di 12-14 anni nell'ambito delle visite ambulatoriali di follow-up iniziamo ad informare il paziente e la sua famiglia riguardo la possibilità di intraprendere insieme un processo di transizione che verrà progressivamente pianificato e modificato in maniera dinamica rispecchiando così i numerosi e decisivi cambiamenti che si verificheranno durante l'adolescenza. Di fondamentale importanza è individuare i punti di forza e di debolezza dell'adolescente e le aspettative della sua famiglia, con particolare attenzione ai pazienti con disabilità, patologie rare e bisogni assistenziali speciali.

Se necessario tra i 15 e i 17 anni la frequenza delle visite di controllo e i momenti di comunicazione, anche per via telefonica o via e-mail, con il paziente vengono intensificati per seguire meglio questo delicato periodo di tempo che precede l'effettivo trasferimento al medico dell'adulto. La valutazione della maturità raggiunta dall'adolescente e dalla sua famiglia nella gestione della malattia ci guida nella scelta del momento preciso di trasferimento, che nella maggior parte dei casi avviene intorno ai 18 anni di età. Molti studi hanno infatti identificato questa come l'età a cui fare riferimento come la più appropriata per completare il trasferimento in quanto associata a una maggiore probabilità di successo (19-21).

Figura 1.

Strategia per una transizione efficace: chi, quando e come transitare.



3. Come transitare? Il nostro ambulatorio di transizione è un ambulatorio co-gestito da uno specialista endocrinologo pediatra e da un medico specialista endocrinologo dell'adulto. Ci siamo infatti basati sul modello dell'ambulatorio diabetologico condiviso (joint-clinic). Nell'ambito della prima visita il Pediatra, che ha conosciuto e curato fin dai primi anni il paziente garantendo continuità e sicurezza ai genitori, ha modo di presentare personalmente il Medico dell'Adulto che prenderà in carico il ragazzo. La co-presenza di entrambi gli specialisti permette un passaggio coordinato di tutte le informazioni, della documentazione clinica necessaria e di un riassunto dettagliato della storia clinica e terapeutica necessari alla piena conoscenza della patologia del giovane paziente, agevolando la compliance al cambiamento per il giovane paziente.

Per i bambini con disabilità, malattie rare e complesse, problemi neuro-psichiatrici cerchiamo di includere nella documentazione di trasferimento quali valutazioni neurologica e dello stato cognitivo, interventi e cure mediche necessarie in caso di emergenza o fasi di riabilitazione, elenco delle informazioni fornite e discusse con il paziente e i genitori riguardo la patologia, le terapie attuate e le ulteriori possibili opzioni terapeutiche, la prognosi con particolare attenzione alla salute riproduttiva e alle possibilità di trasmissione genetica.

4. Coinvolgimento del medico di base. Il medico delle cure di base rappresenta una figura professionale indispensabile che riteniamo dovrebbe essere intensamente coinvolta nell'intero processo di transizione. Le capacità di comunicazione tra medici specialisti delle strutture ospedaliere ed i medici del territorio si ripercuotono positivamente sul paziente, sulla continuità assistenziale e sul personale rapporto di fiducia medico/paziente. Al termine della valutazione ambulatoriale viene sempre fornita una relazione clinica che documenta il percorso terapeutico e di transizione del proprio paziente e fornisce al medico di famiglia gli elementi necessari per la co-gestione del paziente affetto da patologia endocrinologica cronica. Sia l'endocrinologo Pediatra che l'Endocrinologo dell'adulto sono a disposizione per comunicazioni dirette, via telefonica e via e-mail, con il medico di base di riferimento.

Conclusioni

Le Società Scientifiche dedicate alla medicina dell'Adolescenza che si sono impegnate nella pubblicazione di articoli, raccomandazioni e protocolli riguardanti la programmazione di un processo di transizione efficace hanno incoraggiato tutti i Pediatri, i Medici di Medicina Generale e gli Specialisti dell'Adulto ad utilizzare tali strumenti e personalizzarli in base ai bisogni dei propri pazienti.

Nonostante tale incoraggiamento i dati pubblicati nel 2013 (22) hanno confermato che la maggior parte dei giovani non ricevono ancora un'adeguata e strutturata fase di transizione, come era

già stato evidenziato da indagini condotte nel 2008 e 2009 in Europa (23-24).

Una varietà di interventi sono stati utilizzati per migliorare l'assistenza sanitaria durante la transizione, è difficile però valutare la loro efficacia e il loro impatto per la mancanza di strategie globali di misurazione. Una revisione pubblicata nel 2013 ha utilizzato il modello concettuale "Triple aim", sviluppato dall'Istituto per il miglioramento del Cure Sanitarie per guidare la pratica clinica, per valutare 33 studi condotti tra il 1995 e il 2013 riguardo alla transizione. Tale modello concettuale si basa sulla valutazione di tre parametri indipendenti: interventi specifici per migliorare la percezione individuale delle cure, interventi per migliorare la salute generale della popolazione, interventi per ridurre la spesa sanitaria pro-capite. Da quest'analisi emerge che nessuno dei 33 studi ha valutato in contemporanea questi 3 parametri, inoltre la maggior parte si è concentrata su strategie "disease-specific" omettendo l'importanza della valutazione globale della qualità di vita degli adolescenti. Secondo gli autori solo sviluppando un sistema condiviso di valutazione dell'impatto dei programmi di transizione potremo individuare le strategie di maggiore successo e le criticità ancora presenti (25).

Il nostro impegno nel sviluppare l'Ambulatorio per la Transizione è nato dalla convinzione che solo dalla conoscenza e dalla collaborazione di vari "attori" (personale sanitario e amministrativo, società scientifiche, responsabili di strutture sanitarie, associazioni di genitori ecc.) si possa elaborare un percorso comune e completo volto a migliorare la qualità assistenziale del nostro giovane paziente affetto da patologia endocrinologica cronica. Dal 2011 in poi la gestione di tale Ambulatorio e l'attività clinica quotidiana rivolta alla salute degli adolescenti ci sta aiutando nel migliorare il processo di transizione offerto ai nostri pazienti.

Il miglioramento della sua qualità ed efficacia è di fondamentale importanza per garantire che tale passaggio non rimanga un viaggio senza una destinazione conosciuta.

Bibliografia

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993; 14:570-6.
2. Cooley WC, Sagerman PJ. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 28:182-200.
3. Viner RM. Transition of care from paediatric to adult services: one part of improved health services for adolescents. *Arch Dis Child* 2008; 93:160-3.
4. Viner RM. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child* 1999; 81:271-5.
5. Newacheck PW, Strickland B, Shonkoff JP, et al. An epidemiologic

- profile of children with special health care needs. *Pediatrics*. 1998; 102:117-23.
6. Kaur B, Anderson HR, Austin J, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK. *BMJ* 1998; 316:118-24.
 7. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355:873-6.
 8. Department of Health/Child Health and Maternity Services Branch. *Transition: getting it right for young people. Improving the transition of young people with long term conditions from children's to adult health services*. London, Department of Health, 2006.
 9. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, et al. Age-related kidney transplant outcomes: health disparities amplified in adolescence. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1524-32.
 10. Lee H, Lee D, Guo G, Harris KM. Trends in body mass index in adolescence and young adulthood in the united states: 1959. *J Adolesc Health*. 2011; 49:601-8.
 11. Blinder MA, Vekeman F, Sasane M, et al. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:828-35.
 12. Sommerville J. Near misses and disasters in the treatment of grown-up congenital heart patients. *J R Soc Med* 1997; 90:124-7.
 13. Cystic Fibrosis Foundation. *Guidelines for the Implementation of Adult CF Programs*. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1998.
 14. Institute for Child Health Policy. *Federal CSHCN/SSI Workgroup Minutes—December 2–3, 1993*; Baltimore, MD. Available at: <http://www.ichp.edu/ssi/materials/workgroup/893776908.html>. Accessed February 21, 2002.
 15. American Academy of Pediatrics, Committee on Children With Disabilities and Committee on Adolescence. *Transition of care provided for adolescents with special health care needs*. *Pediatrics*. 1996; 98:1203-6.
 16. American Academy of Pediatrics, Committee on Children With Disabilities. *General principals in the care of children and adolescents with genetic disorders and other chronic health conditions*. *Pediatrics*. 1997; 99:643-644.
 17. American Medical Association, Council on Scientific Affairs. *Proceedings of American Medical Association House of Delegates—Report J-91. Children and Youth With Disabilities*. Chicago, IL: American Medical Association; 1991.
 18. Maternal and Child Health Bureau, Division of Services for Children With Special Health Care Needs. *Achieving Success for All Children With Special Health Care Needs: A 10-Year Action Plan to Accompany Healthy People 2010 (Draft)*. Washington, DC: Maternal and Child Health Bureau, Division of Services for Children With Special Health Care Needs; 2001.
 19. Wolf-Branigin M, Schuyler V, White PH. Improving quality of life and career attitudes of youth with disabilities: experience from the Adolescent Employment Readiness Center. *Res Soc Work Pract*. 2007; 17:324-33.
 20. McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:161-8.
 21. Geenen S, Powers LE, Sells W. Understanding the role of health care providers during the transition of adolescents with health conditions and disabilities. *J Adolesc Health*. 2003; 32:225-33.
 22. McManus MA, Pollack LR, Cooley WC, et al. Current status of transition preparation among youth with special needs in the united states. *Pediatrics*. 2013; 131:1090-7.
 23. Ercan O, Alikasifoglu M, Erginoz E, et al. Demography of adolescent health care delivery and training in Europe. *Eur J Pediatr* 2008. doi:10.1007/s00431-008-0759-1.
 24. Bertelloni S, Castellano Barca G, Panza E. Adolescence medicine in Europe: integration and cooperation are needed. *Eur J Pediatr* 2009; 168:885-7.
 25. Prior M, Mc Manus M, White, et al. Measuring the "Triple Aim" in Transition Care: A Systematic Review. *Pediatrics* 2014; 6:e1648-1661.

Corrispondenza:

Dr.ssa Rossella Gaudino

Clinica Pediatrica, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Vita e Riproduzione, Università degli Studi di Verona

P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona

Tel 045-8124469 fax 045-8124790

E-mail :Rossella.Gaudino@univr.it

Medical care and transition phase of thalassemia in different countries: the ICET-A experience

Vincenzo De Sanctis¹, Ashraf T. Soliman², Nada A. Soliman³, Heba Elsedfy⁴, Rania Elalaily⁵, Piernicola Garofalo⁶, Bernadette Fiscina⁷, Mohamed El Kholy⁴

Michael Angastiniotis (Cyprus), Duaa Khatter Yasseen (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti and Shruti Kakkar (India), Mehran Karimi and Nader Cohan (Iran), Adriana Ceci, Bonifazi Fedele and Felisi Maria Grazia (Italy), Su-Han Lum and Jameela Sathar (Malaysia), Mohamed Yassin (Qatar), Alice Albu and Carmen Gabriela Barbu (Romania), Soad Al Jaouni (Saudi Arabia), Duran Canatan and Yurdanur Kilinc (Turkey), Saif A H Al Yaarubi, Shahina Daar and Yasser Wali (Sultanate of Oman)

¹Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy; ²Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ⁴Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁵Department of Primary Health Care (PHC), Doha, Qatar; ⁶Endocrine Unit, Villa Sofia, Cervello Hospital, Palermo, Italy; ⁷Department of Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, USA..

Summary

In May 2015, the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) proposed a review of the literature and a survey on thalassemia care and the transition phase in different countries; the results are reported in this article. Considering that the management of thalassemia patients requires multidisciplinary and collaborative interventions, it is urgent to identify the appropriate dimensions of Centres of Expertise (CEs), based both on the number and age of patients, and on their specific clinical and therapeutic and research needs. Legislation is required to endorse and organise the individual units and CEs. An efficient schedule for medical care and transition phase for patients with thalassemia should be carefully adjusted to the national health system structure and capabilities as well as to the socio-economic status and epidemiology of thalassemia of the individual country.

Key words: *Thalassaemia, medical care, transition phase, health organization, thalassaemia unit, centres of expertise.*

La cura per la talassemia e la fase di transizione nei diversi Paesi: L'esperienza dell' International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)

Riassunto

Nel maggio del 2015, il gruppo ICET-A ha promosso uno studio per la valutazione dell'assistenza medica e della fase di transizione nei soggetti con talassemia. In questo articolo vengono riportati i risultati della studio ed una revisione della letteratura. Inoltre, vengono brevemente analizzati gli aspetti organizzativi, assistenziali, economici e legislativi.

Parole chiave: *Talassemia, cure mediche, fase di transizione, organizzazione sanitaria, unità di cura per le talassemie, centri d'eccellenza.*

Introduction

β -Thalassemia (BT) results from a complete or partial deficiency of synthesis of β -globin chains, leading to excess chains in hemoglobin. β -globin synthesis is controlled by one gene on each chromosome 11. BT usually occurs from the combination of two mutated β -globin genes of more than 200 point mutations and of few deletion mutations. The β -thalassemias are characterized by deficient ($\beta +$) or absent ($\beta 0$) synthesis of the β -globin of the

hemoglobin molecule (1-3). Patients with thalassemia inherit the disorder as a Mendelian recessive. Heterozygous individuals have mild anemia and microcytosis and are classified as having thalassemia minor or trait, and homozygous individuals have severe anemia of varying degrees and are characterized as having homozygous β -thalassemia with severe clinical phenotype (β -thalassaemia major) or an intermediate phenotype (thalasse-

mia intermedia). The geographic distribution and prevalence of thalassaemia is found mostly in developing countries in the Mediterranean, Middle East and South East Asia, where over 90% of thalassaemia patients are born. More than 100,000 thalassaemia infants are estimated to be born annually and there are 100 million thalassaemia heterozygote asymptomatic carriers worldwide (2). The prevalence of β -thalassaemia is highest in areas where malaria is (or was) endemic (1-4).

Population migration and intermarriage between different ethnic groups has introduced thalassaemia in almost every country of the world, especially in northern and western Europe where thalassaemia did not previously exist in the native populations and now is becoming a major public health problem (1-4).

The treatment schedule for thalassaemia major is comprised of regular lifelong transfusions of red blood cells, iron chelation therapy, and prevention and treatment of complications. Although repetitive transfusions are a palliative therapy, they enable patients to develop normally and improve their quality of life and life span (1-4). Severe complications such as heart failure, cardiac arrhythmia, liver disease, endocrine complications and infections are common among thalassaemia patients (5, 6).

Global public health efforts, alongside with advances in medical management, have resulted in prolonged survival and reduced morbidity and mortality of patients with β -thalassaemia major (7, 8). Despite well-outlined international recommendations and guidelines to facilitate transition of patients with chronic diseases (9-13), the use of organized and structured transition programs for adolescents with thalassaemia from pediatric to adult care remains sporadic (14-16). The term "transition" refers to a complex set of attitudes, skills and processes that facilitate this process, while the term "transfer" refers to the change in service delivery from paediatric to adult services (10, 11). In 2015, the *International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassaemia and Adolescent Medicine* (ICETA) (17, 18) proposed a review of the literature and a preliminary survey on thalassaemia care and the transition phase in a number of countries where thalassaemia is present. The results are provided in this article.

The status of thalassaemia in Turkey

Duran Canatan¹, Yurdanur Kılınc²

¹ Thalassaemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya and ² Department of Pediatric Hematology, University of Çukurova, Adana

There are about 1.5 million persons with thalassaemia trait and about 5500 patients with thalassaemia and other hemoglobinopathies, mainly SCD, in Turkey (19). A 90.0% reduction in the number of affected newborns has been achieved as a result of educational and prevention studies. All the patients are under the umbrella of social security. Transfusion and chelation regimens are supplied free of charge. In the transition phase from childhood to ado-

lescence, most of the patients are under the care of pediatricians. In accordance with a special declaration by the Ministry of Health (MOH), patients are treated in pediatric hematology/pediatric follow up clinics until the age of 22 years. The patients are supported by the government financially if they are unemployed, and they are helped to find suitable jobs (20).

Transition phase

Most patients go through the transition phase in pediatric hematology/pediatric clinics in Turkey. If the patient is registered in childhood, the patient is cared for in the pediatric hematology clinics. If the patient is referred to the institution for the first time after 18 years of age, he/she should go to the adult hematology clinics. The pediatrician and/or pediatric hematologist follows the patients from birth to 22 years and sometimes longer if no adult follow up clinic is available. During the transition phase, patients mature and form their personalities. In this period, family and physicians must be attentive because mature thalasseemics, like many adolescents, are more sensitive and easily hurt, especially in the development of their emotional life. All advisors (doctors, family, educators if they are in school) must be prepared to give information openly and clearly on the topic of their illness. Most of the patients are in high school or universities. They will have friends who are not aware of the patients' medical problem. We must educate them to be prepared to speak of their inherited disorder to partners before marriage. Otherwise, the relationship will deteriorate. Patients graduate from high school or universities and have possibilities for employment. In accordance with laws, every institutions and workplace must fill 5% of their positions with persons with special needs.

Thalassaemia in Iran

Mehran Karimi, Nader Cohan

Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Iran is a Middle Eastern country bordering the Caspian Sea to the north and the Persian Gulf to the south and southwest. It is located in the region where the prevalence of β -thalassaemia carriers is high (thalassaemia-belt region). The disorder is more prevalent in the north (near the Caspian Sea) and south (near the Persian Gulf) at about 10-12%, and the prevalence in other parts of Iran may reach 8% (21,22). Thalassaemia is an endemic and chronic disease in Iran. According to the Iranian Ministry of Health, about 20,000 patients with β -thalassaemia major and intermedia were registered in over 221 thalassaemia centres throughout the country. All of these centres are governmental with trained physicians and nurses who are educated by the Iranian Universities of Medical Sciences. Fortunately, prenatal diagnosis is available in Iran and abortion is legal before 16th weeks of gestational age (23).

Transition phase:

In the transition phase from adolescence to adulthood, patients

have additional needs. Therefore, psychosocial support by expert psychologists and endocrine evaluation, especially for premarital fertility issues, by expert endocrinologists are critical in this phase. Also, improving patient knowledge by having educational meetings in these stages is very important. All of these methods have been used in Iran.

Thalassemia syndromes in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA)

Soad Khalil Al Jaouni

Hematology Department, Hematology Research Lab, King Fahd Medical Research Center, King Abdul Aziz Medical Center, Faculty of Medicine, King Abdul Aziz University, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia

Thalassemia genes occur with variable frequency in different regions of KSA and both β^+ and β^0 thalassemia have been reported (24,25). After a Royal Decree in December 2003, the pre-marital screening program was implemented in February 2004 in all health care regions by the Saudi Ministry of Health. (25) A screening program for hemoglobinopathies was implemented first by Aramco Hospital at 1980 followed by university and military hospitals in 1996. Six years of pre-marital screening in Saudi Arabia markedly reduced the number of at risk marriages which may considerably reduce the genetic disease burden in the Kingdom in the next decades.

Transition phase:

Transition care from childhood and adolescence to adulthood is critical in thalassemia and hemoglobin disorders. Recently there has been an increased awareness of the importance of adolescent health in the Kingdom of Saudi Arabia. (26) However, premature transfer from paediatric to adult care at the age of 12 years still occurs in some health centres. At most of the tertiary health care and inherited blood diseases centers in the Kingdom, both children and adolescents are cared for by the pediatric hematologist and multi-disciplinary pediatricians up to the age of 18, allowing for a smooth transfer to adult care in the same health center. Comprehensive care with early detection and recognition of disease complications and proper transfusion, chelation therapy and stem cell transplant are the keys to manage, prevent and control disease morbidity, mortality and improve the quality of life in thalassemia (27).

Thalassaemia care in Malaysia

Su Han Lum¹, Jameela Sathar²

¹ Department of Paediatrics, University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ² Department of Haematology, Ampang Hospital, Selangor, Malaysia

Introduction:

Malaysia is located in Southeast Asia, has a total land mass of 329,847 square kilometres, and an estimated population in 2015

of 30 million consisting of three main ethnic groups, i.e. Malays, Chinese and Indians. (28). In Malaysia, a total of 6006 patients with transfusion-dependent thalassemia were registered in 2014. Of 6006 patients, 2015 (40.2%) had beta thalassaemia major, 1961 (32.7%) HbE/ β -thalassaemia, 580 (9.8%) β -thalassaemia intermedia and 359 (6.0%) HbH disease (29).

Transition phase:

With this program, the survival of thalassemia patients in Malaysia has improved in recent years due to advances in medical management in the prevention and treatment of complications. The improved survival of patients with thalassaemia major has been attributed to improvement of transfusion therapy, more efficient chelation and the availability of monitoring tools in Malaysia. The prolongation of lifespan necessitates a transition from paediatric care to adult care.

The complexity of thalassaemia creates a number of barriers to transitional care. There are 11 centres with paediatric haematology services and 12 centres with an adult haematology service in Malaysia. The major barriers to the transitional care are patients' fear and resistance, difficulty in identifying dedicated adult physicians in district hospitals and lack of transitional clinics. A structured transitional care plan is required in order to allow young adults with thalassaemia to have comprehensive care.

Thalassemia care in Italy

Adriana Ceci, Fedele Bonifazi, Maria Grazia Felisi on behalf of the HTA-THAL-Multiregional Thalassemia Registry¹

¹ Consorzio Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia, Italy

A survey has been conducted in order to identify thalassemia patients and centres operating in Italy with the aim of assessing the impact of the services, multispecialty care availability and organisation, on the management of the disease and on the patients' wellbeing. A total of 261 thalassaemia centres were identified, of which 182 centres provided the requested information and were considered in the analysis. Of these, 69 were located in a transfusion service and 113 in a clinical department. When located in clinical departments, they included 53 paediatric and 60 adult units. Dedicated thalassaemia units were 34 (9 paediatric and 25 adult) (30). In general, the sizes of the centres were very variable, from small centres with less than 10 patients to large centres with \geq 80-100 patients. Three centres registered only one patient, while the largest one registered 150 patients. With reference to patient distribution according to the size of the centre, data demonstrated that the majority of patients (almost 50%) are referred to large centres, but that the majority of centres (66.3%) have fewer than 30 patients (30). Table 1 reports the distribution of centres by size and patient enrollment.

Of a total of 1,873 patients with a confirmed diagnosis of β -thalassaemia major, 259 (13.8%) are in the paediatric age group (0-17 years). It is noteworthy that 68% of adult patients with β -tha-

lassaemia major are followed in paediatric units (30). The age distribution of the patient population in the adult and paediatric units was not homogeneous. Of a total of 407 patients referred from paediatric units only 120 (29.5%) are paediatric while the remaining 279 (70.5%) are adults. In contrast, the majority of paediatric patients (n° 139 = 53.7 %) are treated in adult units. The mean age is 30.21 ± 11.04 years, with the youngest patient being 50 days old and the oldest 65 years old (30). A detailed patients' distribution by age in paediatric and adult centres is provided in Figure 1.

Transition phase:

The presence of both paediatric and adults patients in the same settings, and the lack of centres that exclusively manage paediatric patients further emphasize that in Italy, as in other countries, the transition of paediatric patients to adults care is still an unsolved issue. In terms of services, patients report an insufficient level of satisfaction with integration at the local level (social, home care, psychological care), with a highly variable regional situation. The involvement of patients' associations in the centres' activities has been judged in general "positive".

The Romanian model of transition of care in beta-thalassaemia major

Alice Albu^{1,2}, Carmen Barbu^{1,1} Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; ²Elias University Hospital, Endocrinology and Diabetes Department, Bucharest, Romania,

Romania has around 200 patients with β-thalassaemia major as reported by the patients' society.

There is a high prevalence of endocrine diseases in these patients, with aggregation of the cases in the southern part of the country. In addition, Romanian endocrinologists are taking care of both children and adults.

According to previous reports, 80% of patients with β-thalassaemia major (at least the oldest ones) need continuous endocrinological care (31, 32).

In the last 12 years we have made special efforts to offer endocrinological evaluation and follow-up for all patients with β-thalassaemia major in Romania in a single center.

This has been facilitated by the fact that most patients live in the southern part of our country. At present almost 150 patients with β-thalassaemia major are periodically followed up in the Endocrinology and Diabetes Department of Elias Hospital, a University Hospital of Bucharest which offers outpatient consul-

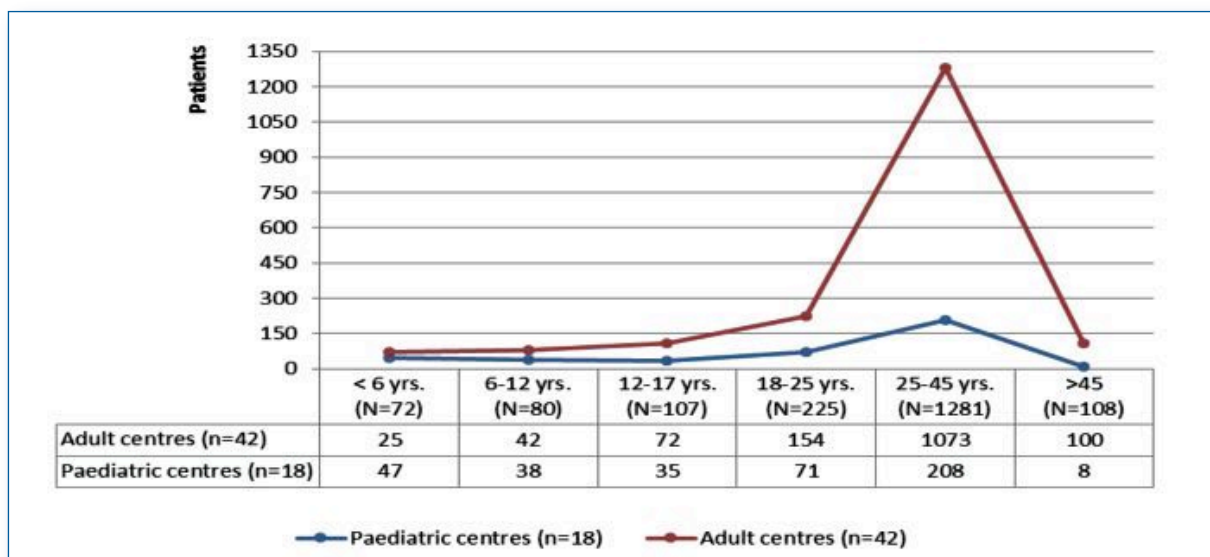
Table 1.

Distributions of centres by size and patient enrollment.

Centres size by number of patients	Small (1-9 patients)	Medium (10-29 patients)	Large (30-79 patients)	Very large (≥ 80 patients)	Total
Number of centres	20 (33.3%)	18 (30%)	17 (28.3%)	5 (8.3%)	60
Number of patients	73 (3.8%)	315 (16.6%)	906 (47.7%)	605 (31.8%)	1899
Mean number of patients ± SD	3.7 ± 2.4	18 ± 6.6	53.3 ± 15.8	121 ± 28.2	31.7 ± 35.7

Figure 1.

Patient distribution in paediatric/adult centres (Ceci et al.; From: Ref. 30)



tation, day care or prolonged hospitalisation, depending on the needs of the patient.

Transition phase:

The transition from pediatric to adult care can be a stressful situation for any patient, especially for chronic patients with special needs, such as the β -thalassaemia major patients. The majority of the patients with β -thalassaemia major from the southern part of Romania are regularly transfused in three centres in Bucharest; therefore they do not have to travel for the endocrinological evaluation. A particularity of our country is that pediatric and adult endocrinology are not separate specialities, so the endocrinologists take care of both children and adults. This may be an advantage during the transition from pediatric to adult care, by avoiding stressful situations such as changing the doctor and the system of appointments with difficult coordination between the professionals of different specialities. In our experience, when all information comes from the same doctor, patients can avoid any differences in opinion and/or approach between pediatricians and adult physicians. Moreover, patients sometimes meet in the waiting room or in the hospital wards, where the information can be transferred smoothly from older to younger patients. We have noticed this to be beneficial in terms of confidence and adherence to therapeutic plans.

Transition phase in chronic diseases: the example of thalassemia: the Greek experience

Christos Kattamis

Emeritus Professor of Pediatrics, Choremis Research Laboratory, First Department of Pediatrics, University of Athens, Athens, Greece

The Greek experience covers the total population of thalassaemic patients which is followed in the national program of management that has been running for more than 40 years.

Thalassemia was recognized as a severe public health problem in the 60's considering the high prevalence of heterozygotes (8%) and the expected annual birth of 250-280 affected infants. Introduction of frequent transfusions in 1965 considerably increased the needs for health services, while the improvement in survival resulted in a continuous growth in the patient cohorts, further aggravating the burden of treatment. To alleviate the management load, the first Thalassemia Expertise Center was established in Aghia Sophia Children's Hospital in 1975 (40); soon thereafter thalassemia units for children and adolescents were established in other children's hospitals and in general hospitals, joined to the pediatric departments. During this period more than 90% of patients were below the age of 10 years. A similar situation exists today in a number of developing countries with a high prevalence of thalassemia. In the 80's parallel to the improvement of survival and the increasing cohort of adult patients, thalassemia units were organized for adults in the departments of hematology and

internal or transfusion medicine of general hospitals. During the last 35 years the effective implementation of the two national programs of treatment and prevention has resulted in a dramatic improvement in the epidemiology of thalassemia in Greece. The annual increase of patients from 160 in 1980 has been reduced gradually in the last 15 years, to 5-8 per 100,000 births. This has been associated with a parallel and gradual reduction of the entire thalassemia population and an increase in median age of 9 years in 1980 to 39 years in 2010 (33, 34).

Transition phase:

The problems that may occur during the Transition Phase (TPh) of management of patients with thalassemia are basically related to the organization and the effectiveness of the program of management. To coincide with the changing pattern of the epidemiology of thalassemia, the units for children and adolescents modified their function to cover all patients in the units, irrespective of age. Thus the existing units as regards to TPh are classified into two types: Type 1, follow patients of all ages and Type 2, follow adult patients > 18-20 years. The relevant characteristics of the 30 thalassemia units, operating within the NHS are summarized in Table 2.

From the entire cohort of 3251 patients, 2470 (90%) are followed in the 20 Type 1 units, in which the issue of the TPh has been nullified. The remaining 781 (21%) adult patients (comprising 28% of the whole adult population) are followed in 10 Type 2 units. In these units, the transition phase occurs after the age of 18-20 years; the patients are transferred from a neighboring Type 1 center with identical setting, function and trained staff. Under these conditions, problems relating to TPh are ameliorated. At present, the major concern, related to the massive changes in the epidemiology of thalassemia in Greece, is the future of the thalassemia units. The successful prevention programs reduced the prevalence of patients below 20 years from ~ 160 in 1980 to fewer than 10 per 100,000 children and adolescents.

In 2010, the total cohort of patients < 20 years was 365, compared to 2886 for adults. Thus, for Greece the crucial question waiting an urgent answer is: What will be the perspectives for the Thalassemia Expertise Units in Greece especially of Type 1?

Table 2.

Relevant data of the thalassemia units of NHS covering 3251 patients with thalassemia.

Variables	Type 1					Total
	> 300	201-300	101-200	51-100	< 50	
Capacity (pts)	> 300	201-300	101-200	51-100	< 50	
Units (n)	2	2	5	5	6	20
Patients (n)	906	460	565	369	170	2470
		Type 2		Total		
Capacity (pts)	101-200	< 50				
Units (n)	4	6	10			
Patients (n)	584	197	781			

Clinical care and transition phase in thalassemia and sickle cell disease: The Qatar Model

Mohamed Yassin

National Center for Cancer and Research, HMC- Doha

Hemoglobinopathies are the most common monogenic disorders worldwide and Qatar is not an exception, since the gene is prevalent and consanguineous marriages among Qatari tribes occur. Among Qataris, sickle cell disease (around 550 Qatari patients) is more prevalent than β -thalassaemia major (around 150 Qatari patients). Most of the cases are distributed in the Northern Province and in Doha, the capital of Qatar (35). β -thalassaemia major and sickle cell disease patients are treated comprehensively in *Hamad Medical Corporation* (HMC) where the Pediatric Department takes care of these patients up to the age of 14 years. After the age of 14 year patients are treated in the *National Centre for Cancer Care and Research in the Hematology Sections*.

Transition phase:

Qatar has a comprehensive model for treatment of hemoglobinopathies combining early detection, proper blood transfusion, and chelation with monitoring for possible complications as well as running multi-disciplinary team (MTD) combined clinics for smooth transition of these patients from pediatric to adult care.

Transition care in Thalassemia: Status in India

Praveen C. Sobti, Shruti Kakkar

¹ Professor, Pediatric Hemato-Oncology, Christian Medical College, Ludhiana; ² Assistant Professor, Department of Pediatrics, Dayanand Medical College, Ludhiana

More and more thalassemics are now living longer and up to 44% of thalassemics in the United States and 89% in Greece (34) are now adolescents or adults (36). Increasing longevity and continued health care needs of these patients have made transition to adult care an absolute necessity. There is a paucity of literature on the number of adolescents and adult thalassemics in India. Hence we set forth to collect data on the status of transition care across various centres in India.

A survey questionnaire consisting of 14 questions was sent to members of the Pediatric Hematology and Oncology Chapter of Indian Academy of Pediatrics via e-mail. The survey questionnaire contained questions related to patient characteristics, primary care taker of adult thalassemics and perception of treating physicians towards transition care.

Transition care:

Ten centres out of 22 catering to 4768 thalassemics responded to the questionnaire. An average of 20% of patients being treated

in these centres are > 18 years old (range: 0-45%). The thalassemia care units are mostly attached to pediatric units of teaching hospitals. The primary care providers for 60% of adult thalassemics are pediatricians followed by hematologists and internists in 20% each. The most common difficulties encountered by pediatricians in the management of adult thalassemics are problems such as cardiac complications and endocrinopathies followed by bone disease, pulmonary hypertension and psychosocial issues including non-adherence. All centers except one have facilities for an endocrinologist, gastroenterologist, orthopedist and gynecologist to manage these complications.

Psychologists and fertility specialists are available in 70% and 50% respectively, of centres.

There is no organized transition care plan in eight out of ten centres and one centre is in the process of setting up such a clinic. Only one centre reported that they have a comprehensive care clinic for thalassemics which is well equipped in managing all issues related to pediatrics as well as adults.

Sixty percent of respondents felt that an adult hematologist/internist should be the primary care taker of adult thalassemics, whereas 20% felt that the pediatrician who has been managing the patient since childhood is the right person to look after them even when they have attained adulthood. The remaining 20% felt that the adult thalassemics should be managed by a physician who has an interest in thalassemia care regardless of being a pediatrician or adult physician. The cut off age for transition care suggested by all respondents is between 16-18 years. In one of the centres, patients are shifted to adult hematology unit once they are above 12. Eight out of ten respondents felt that the adult thalassemics would prefer to continue following with the pediatrician rather than being shifted to adult hematologist whereas the other 2 respondents felt that these patients would prefer a comprehensive care center for all their needs from childhood to adulthood.

The lack of availability of adult physicians who are interested in thalassemia care is the most common barrier to transition care as cited by all respondents. There is a general feeling that the adult hematologists lack interest in hemoglobinopathies, as they are too busy managing malignancies and doing bone marrow transplants. Some respondents have also raised concerns about the inadequate knowledge and support services on the adult side for management of "childhood" disorders. Another factor is the trust which the patient has developed with his pediatrician and the nursing staff. Some feel that most patients are comfortable with their pediatricians and would not be able to adjust to the adult hematologist. One of the respondents felt that the lack of emotional connection with the treating team could result in breaking continuity of care.

Conclusions:

Our study shows that India has a growing population of adult thalassemics with 20-45% of patients over 18 years of age. Transition care is virtually nonexistent in our country as of today.

Wherever it is happening, it is too abrupt and there is no policy on transition care. The most common reason for a transition is the hospital policy of admitting patients in adult side after a certain age (between 12-18 years). Lack of adult hematologists with interest in thalassemia seems to be the most common barrier to transition care in our set up. Similar findings have been documented by Wang *et al.* in their survey of pediatric hemoglobinopathy centres in New York (37). Other barriers they described are adolescent resistance, differences in adult and pediatric providers and financial difficulties, such as lack of insurance.

This is first report on transition care in a developing country. It reveals that steps need to be taken to put a transition care program in place in a slow stepwise manner. A comprehensive care centre that caters to all needs from pediatric to adulthood can be the initial solution followed by a gradual transition to adult care. Adult hematologists need to be trained and sensitized towards pediatric disorders. The major drawbacks of our studies are small number of respondents and lack of involvement of patients and parents.

Medical care and transition phase of β -thalassemia in the Sultanate of Oman

Saif A H Al Yaarubi¹, Shahina Daar², Yasser Wali^{1,3}

¹Child Health Department, ²Haematology Department, Sultan Qaboos University, Oman and ³Department of Paediatrics, Alexandria University, Egypt.

The Sultanate of Oman is situated in the south-east corner of the Arabian Peninsula. The prevalence of haemoglobinopathies in Oman is similar to other countries in the region, with prevalence of HbS at 5.7%, β -thalassaemia at 2.7% and alpha thalassaemia at 50% (45, 46). The Oman database includes more than 450 patients with thalassaemia major (up to 2014), with more than 50% being <18 years of age. There is a yearly estimated birth rate of 20-25 new patients with homozygous beta thalassaemia. In addition we have a sizable number of moderately severe patients with thalassaemia intermedia, mainly in the southern province (Dhofar Region) where Hb Dhofar is prevalent (38-40).

There are 3 major centers treating hemoglobinopathies in Oman, the largest being in Sultan Qaboos University Hospital (SQUH), which was opened in 1990. The second centre is in the Royal Hospital (both centers are in Muscat) and the third one is in Sohar Hospital up north in Batna Region. These three centers treat the majority of patients with thalassaemia.

All health treatments, including blood transfusions, drug therapy, admission to hospital and all radiological and laboratory tests, are freely available. This includes bone marrow transplantation.

Transition phase:

At SQUH, pediatricians follow the patients until the age of 16 years after which they are referred to adult care. Since we have both pediatric and adult services looking after thalassaemia

patients in the same institution, the transition is reasonably smooth. Medical and nursing teams are familiar with the disease and well trained, so in general these patients are well looked after from the medical point of view. We have

recently started a transition clinic for improved transfer of patients. The clinic is attended by both pediatric and adult hematologists and a social worker. All patients are discussed, allowing the adult physicians to familiarize themselves with individual patients and their needs well before the age of transition. Prior to transfer, the patients meet their new medical team. They have a chance to ask questions and raise their concerns. These clinics are also important to address complicated patients and compliance issues.

However, the main problems of transition are either psychological or related to compliance with iron chelation. Patients with thalassaemia major (as with any other chronic disorder) prefer to be taken care of by the same medical and nursing staff and they face a lot of stress during this transition. We hope our new transition clinic will go some way towards easing this phase.

Within the Ministry of Health (MOH), there currently remains a strict age cutoff of 12 years, after which patients are transferred to the adult side. This has created a few problems, but all MOH thalassaemia centres now have identified specific doctors as focal points. This has helped in transition. The MOH is considering raising the paediatric care age cut off to 16 years; this will also benefit transition from paediatric to adult care.

Transition in Egypt: the Alexandria experience

Duaa Khatter Yasseen

Pediatric Department, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Thalassaemia is the commonest hereditary hemolytic anemia in Egypt. There are around 10,000 registered thalassaemia cases and more than 20,000 non-registered cases; 60% of the patients are less than 10 years of age, 30% from 10-18 years and 10% > 18 years. Almost 95% have beta thalassaemia major; 5% have thalassaemia intermedia or hemoglobin H disease (41).

Alexandria is one of the main governorates in Egypt. It has a big thalassaemia center located in Alexandria University Children Hospital (AUCH). It serves thalassaemic children from Alexandria with many others coming from nearby governorates, namely, Matrooh, Kafr Shikh and Behera. These governorates do not have any specialized center that serves thalassaemia patients. Alexandria Thalassaemia Center receives more than 20 patients per day for a thorough clinical examination and laboratory investigations to assess their current status and screen for new complications.

Transition phase:

Thalassaemic children feel familiar to the hospital because they start coming in infancy and early childhood and grow up year

after year visiting the same place and more or less the same doctors. Children have many memories of happiness from many entertainment activities and sadness from concurrent illness and hospital admission. That is why many children and their parents resist the transition from pediatric to adult care.

In the thalassaemia center in the AUCH, the policy is to transfer thalassaemic children to adult care at the age of 16 years. The transition is usually met with great resistance from both children and parents, mainly because of the fore-mentioned psychological bonds with the hospital and doctors and also the feeling of rejection. They struggle to stay longer in the children's center to avoid going to an unknown place and personnel. Secondly, in Alexandria blood is given freely for any thalassaemic child from the blood bank, while in adult thalassaemia clinics they need a donor in exchange for blood donation as per the blood bank regulations for adults. To overcome such issues we developed communication channels with the adult thalassaemia clinics, forwarding the patients with comprehensive reports containing the detailed medical history, current status regarding frequency of blood transfusion, type of iron chelators used, compliance, and the presence of complications. In the near future, we plan to start a transition clinic conjoining pediatric and adult physicians to meet the children a few months before the switch to adult care, familiarizing them with what will happen and their new doctors. We are aiming to minimize the trauma of transition and to optimize the clinical service offered to our patients.

Transition in Cyprus

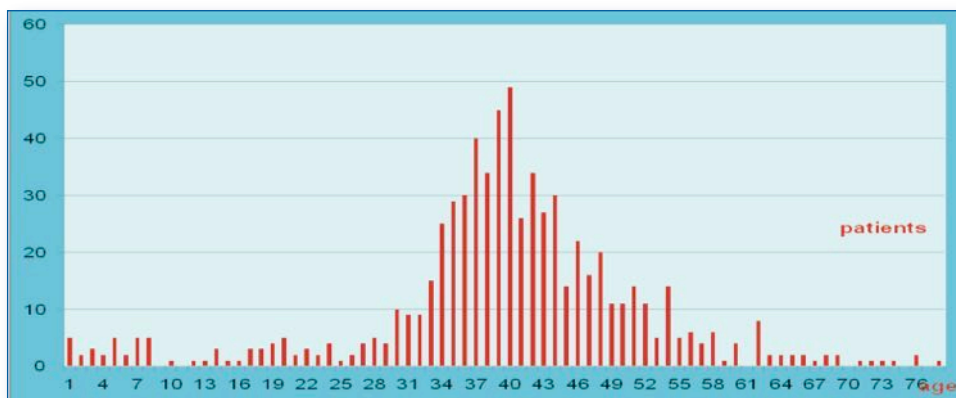
Michael Angastiniotis

Medical Advisor, Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus

Cyprus is a small island state with a high prevalence of thalassaemia syndromes. The carriers of beta thalassaemia are 1 in 7 of the indigenous population, while 1 in 1000 are homozygotes.

Figure 2.

Age distribution of homozygous patients with beta thalassaemia in 2013 (From the patient registry - Dr. Christou S.).



In addition there are a few patients with sickle cell beta thalassaemia (the carrier rate is 1 in 500) and numerous patients with HbH disease. This heavy burden of disease became apparent to health authorities in the 1960s when the demand for blood transfusion was increasing and even more in the 1970s when iron chelation was increasingly on demand.

Parents of patients, especially those with thalassaemia major, paediatricians and health authorities, joined forces from the late 1960s, requested WHO advice and other international support and formulated a plan for tackling the situation which was put into effect from 1972. Effective implementation was interrupted due to political turmoil, and re-established by 1976. The national plan was implemented by paediatricians since only intermedia patients survived after adolescence in that period. The plan was comprehensive and included a prevention programme aiming at reducing new affected births but at the same time ensuring uniform and free treatment for patients, including a programme (1978) to increase voluntary blood donation.

The programme for prevention was greatly enhanced by prenatal diagnosis since the population rejected marriage avoidance. This comprehensive programme gave results early and by 1984 the new affected births were reduced by over 90% and the survival of patients showed a steady increase (Figure 2). A specialised thalassaemia centre was opened in 1984, housing both prevention and treatment services, attached to the new Mother and Child Hospital in Nicosia.

From the figure it is clear that new births were effectively reduced in the last 30 years and so paediatric patients are really few, especially those under the age of 16 years. Since already there was a dedicated centre, it was not felt practical to build another dedicated centre for adults, nor could the already crowded haematology wards and departments be a good environment for our chronic patients. The paediatricians therefore, who were the protagonists of the programme, suggested that adult physicians be employed in the centre, including the smaller peripheral centres in other cities of the island. These physicians worked initially under the paediatricians and no patient was transferred to a new environment. Transfer of responsibility to the adult physicians

was gradual, starting in the mid-1990s, and was completed when the last dedicated paediatrician of the original group retired in 2001. This was made possible since continuity of care was recognised as a principle early in the programme and there were dedicated paediatricians who were succeeded by dedicated adult physicians.

This made transition to adult care a painless process for patients. Currently there are 5 internists and one haematologist staffing the centres. For the young children, now few, the paediatric department is nearby for any procedure or any need for inpatient care. Adult patients in need of inpatient care are admitted to adult wards according to the speciality that has to deal with their case. For example, in cardiology a cardiologist dedicated to these patients is attached to the adult cardiology department. Haematologists and other specialities will admit a patient accordingly. In all these admissions the thalassaemia clinic doctor is involved.

This arrangement may not be possible in all centres or in all countries. It is an economical approach; however, the principle of sharing care for a period, with paediatricians and adult physicians co-existing, can be imitated and be successful. Concerning the environment of the centre, some transfusion rooms are more child oriented and others not, but no problem was ever reported.

Discussion

In developed countries, over the years, significant advances in medical technology, including assessment, monitoring and therapy for thalassaemia have been achieved. These developments, along with better knowledge, supportive care and self-care, have allowed children and adolescents with thalassaemia to participate fully in school and other activities with their peers. Many young adult patients have been able to complete their educational goals, including advanced degrees, and to lead full, productive lives with careers and families (42).

The two major components of treatment are frequent blood transfusions to replace the defective haemoglobin synthesis, and iron chelation to remove the excess transfusional iron. Moreover, patients with thalassaemia major may suffer from a number of different medical problems due to the disease itself or the treatment, mainly the frequent blood transfusions and inadequate or irregular chelation. The main complications that might arise are cardiac, hepatic, endocrine and infections. Overall, the multi-organ involvement seen in thalassaemia dictates the need for multidisciplinary care and organization to cover these complex disease manifestations (14,43, 45-47).

The present survey has shown that there is heterogeneity in the service organisation that exists with anticipated effects on patients' expectancies and wellbeing. Only a few countries have dedicated transition phase programmes and specialised centers for thalassaemia care.

In order to assess the health care status of children with hemoglobinopathies and identify plans and barriers in transition from pediatric to adult care, Wang *et al.* (17) conducted a state-wide survey among hemoglobinopathy specialty care centers. The survey containing 16 questions regarding transition to adult care was sent to 33 hemoglobinopathy specialty care centers in New York State.

Overall, 28 (85%) of 33 centers completed the survey. Adult care was provided in all responding centers; 39% had transition plans/programs in place and 50% were in the process of developing a transition program. Current patient census figures ranged from 4 to 550 for sickle cell disease, and 1 to 130 for thalassaemia. The maximum age of pediatric admission was from 18 to 28 years, and the transition occurred between 18 and 25 years of age.

With regard to the mode of transition, 75% of the transfers were initiated because of age or pregnancy and 57% of the transfers were based on an individualized transition plan. Financial difficulty, adolescent or family resistance, and differences between pediatric and adult centers were cited as the barriers to transition by more than 50% of the centers (17).

A pilot study done by Verhovsek *et al.* at McMaster Hemoglobinopathy Clinic showed that transition care is best done under one roof with clinic visits attended jointly by the pediatrician and haematologist.(43) Steps should be taken to ensure that transition is a continuous process and not a sudden event (44).

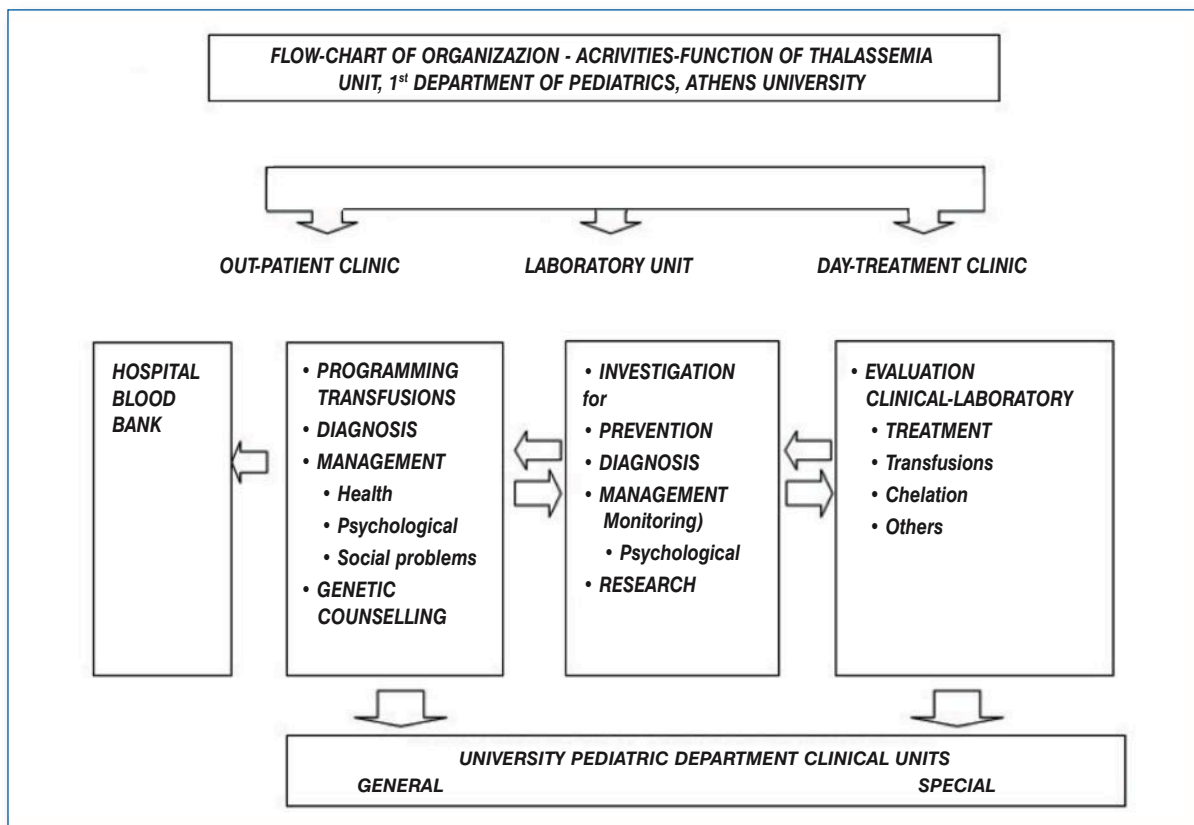
Since thalassaemia is a childhood illness, 21% of Italian adults with thalassaemia are seen in pediatric hospitals. The presence of both paediatric and adult patients in the same setting, and the lack of centres that exclusively manage paediatric patients further emphasize that in Italy, as in other countries, the transition of paediatric patients to adults care is still an unsolved issue (30). In Greece, as regards transition phase, centers have been classified into two types: Type 1, with patients of all ages and Type 2, for adult patients >18-20 years. The results of this thalassaemia care system are encouraging although there are some concerns due to economic circumstances.

Some models have been proposed for the care of thalassaemia patient, such as a "Local Centre" and a "Centre of Expertise" (CE). A "Local Centre" is a centre that offers health care in a defined catchment area. Local Centres should be bonded to a Centre of Expertise. Substantially, a "Centre of Expertise" (CE) is a centre with an appropriate capacity to address the complex and diverse conditions of rare anemias (RAs), such as thalassaemia, within a multidisciplinary approach. A centre of expertise provides expert advice, produces guidelines and has links with other centres of expertise building an International Reference Network. A Centre of Expertise (CE) should also include facilities for screening of carriers, genetic counselling, prenatal diagnosis and drive local (regional, national) prevention programs within the health system.

The CEs should contribute to, and generate: 1. an agreed registry between CEs and local centres; 2. indicators of outcomes; 3. relevant services with efficient activity and high level expertise and experience at a sustained level of quality; 4. close links and collaboration with other expert national and international centres; 5. quality control procedures, taking patients' opinion into account; and 6. a well-balanced interaction with any specific patients' and parents' association (46).

Table 3.

An example of organisational interaction of the thalassaemia unit with other hospital facilities (Kattamis et al. 2013; From: Ref. 33)



A treating physician specially trained in haemoglobinopathies can oversee all aspects of treatment (high quality blood products, iron chelators, and tests for monitoring and supportive care), referring to specialists when indicated (cardiologist, endocrinologist, reproduction endocrinologist, andrologist or gynaecologist, dental team, dietician, hepatologist, transplant specialist, psychiatrist or clinical psychologist and/or social worker). (45) The thalassemia unit should operate on an outpatient basis, ideally with facilities for evening and night transfusion to minimize interference with the patient's economic and social life. A minimum number of patients [≈ 50] is critical to allocate resources and develop specific services. (45) The need for adequate and motivated health professional staff (doctors and nurses) to cover the care of the patients is of extreme value (Table 3). Continuing medical education is also essential to provide constant update on medical issues (45).

In summary

The transition of young people with chronic diseases, rare diseases and disabilities from pediatric to adult healthcare has recently received significant attention in the literature. Transition has

been defined as a multi-faceted, active process that attends to the medical, psychosocial, and educational needs of adolescents as they move from child to adult-centered care. Considering that the management of these complex patients requires multidisciplinary and collaborative interventions, it is urgent to identify the appropriate dimensions of specialized centres based both on the number of patients and on the specific clinical and therapeutic needs they require.

A greater concentration of competencies in a limited number of centres (CEs) together with the implementation of a networking process among reference and peripheral centres could represent an interesting solution. This kind of organization is ongoing in the UK following the NHS "Specialized Services for Haemoglobinopathy Care" plan (46) and in the Emilia and Romagna Region (Italy).

A treating physician specially trained in haemoglobinopathies oversees all aspects of treatment, and can refer patients in a timely manner to specialists when indicated. Although the medical background (pediatrics, hematology, and internal medicine) is extremely important, the interest of the managing staff in the development of optimal care and research in chronic diseases and transitional medicine appears to be more essential. The optimisation and delivery of a high standard of care and the close working of both pediatricians and their adult counterparts is, and

should remain, the main focus for managing this life-long disease (45-48). Application of an organizational structure in the public health system is necessary to cover the needs of patients with hemoglobinopathies. In this respect, we need legislation to regulate the organization and link between the individual units and CEs. The recent EU resolution on developing reference centres for rare diseases can be taken into account. (46,48) This aim can be achieved only if there is full coverage of medical expenses. Thalassaemia care is costly and there will be pressure to reduce expenditure that may impact on the delivery of a high standard of care.

Thus, the medical community needs to work in a non-dogmatic way with the providers to find the best solution for reaching an undisputable common goal: to provide optimal treatment for all patients.

References

- Weatherall DJ. The thalassaemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *Am J Hum Genet.* 2004; 74:385-92
- World Health Organization. Report on the community control of hereditary anemias. Memorandum of WHO Meeting. *Bull. WHO.* 1983; 63-80.
- Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. Thalassaemia syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al., editors. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008. p. 535-563
- Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:251-69.
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of thalassaemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34-9.
- Crowther M, Ginsberg J, Schunemann H, et al. Evidence-based treatment of thalassaemia major. In: Crowther M, Ginsberg J, Schunemann H, Meyer R, Lottenberg R, editors. *Evidence-Based Hematology.* Boston, MA: Blackwell; 2008. p. 251-9
- Rund D, Rachmilewitz E. -thalassaemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135-46.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous thalassaemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-8.
- Grant C, Pan J. A comparison of five transition programmes for youth with chronic illness in Canada. *Child Care Health Dev* 2011; 37:815-20.
- Sawyer SM, Blair S, Bowes G. Chronic illness in adolescents - transfer or transition to adult services? *J Paediatr Child Health* 1997; 33:88-90.
- Rosen DS, Blum RW, et al. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33:309-11.
- Betz CL. Adolescents with chronic conditions: linkages to adult service systems. *Paediatr Nurs* 1999; 25:473-6.
- Peter NG, Forke CM, Ginsburg KR, Schwarz DF. Transition from pediatric to adult care: internists' perspectives. *Pediatrics* 2009; 123:417-23.
- Levine L, Levine M. Health care transition in thalassaemia: pediatric to adult-oriented care. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1202:244-7.
- Musallam K, Cappellini MD, Taher A. Challenges associated with prolonged survival of patients with thalassaemia: transitioning from childhood to adulthood. *Pediatrics* 2008; 121(5):e1426-9. doi: 10.1542/peds.2007-1944.
- Telfer P, Constantinidou G, Andreou P, et al. Quality of life in thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:273-82.
- www.endothalassaemia.org
- De Sanctis V, Soliman AT. ICETA an opportunity for improving thalassaemia management. *J Blood Disord* 2014; 1:2-3.
- Canatan D. Thalassaemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin* 2014; 38:305 -7.
- Ministry of Health of Turkey. Hemoglobinopathy Control Program. (Canatan D Ed.) *Türkiye Klinikleri J Hem Onc Special Topics* 2010; 3:5-8.
- Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, et al. Thalassaemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:233-8.
- Karimi M, Johari S, Cohan N. Attitude toward prenatal diagnosis for thalassaemia major and medical abortion in Southern Iran. *Hemoglobin* 2010; 34:49-54
- Haghpanah S, Zarei T, Zahedi Z, Karimi M. Compliance and satisfaction with deferasirox (Exjade®) compared with deferoxamine in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Hematology* 2014; 19:187-91.
- Al Suliman A. Prevalence of B-thalassaemia trait in pre-marital screening in Al Hassa. *Ann Saudi Med* 2006; 26:14-6.
- Al Jaouni SK. Prevalence of thalassaemia disorders and hemoglobinopathies in Jeddah, Western Saudi Arabia. *J Appl Hematol* 2010; 1:43-6.
- AlBuhairan FS, Olsson TM. Advancing adolescent health and health services in Saudi Arabia: exploring health-care providers' training, interest, and perceptions of the health-care needs of young people. *Adv Med Educ Pract* 2014; 5:281-7
- Al-Agha A, Shabakah SA, Ocheiltee A, Abdullatif DE, Al Jaouni, S. Endocrinopathies in children and adolescents with B-thalassaemia major. *J Appl Hematol* 2011; 2:20-4.
- World Population Review. Malaysia Population in 2015. Available online: <http://worldpopulationreview.com/countries/malaysia-population> (accessed on 1 April 2015).
- Report on Management of Thalassaemia by Minister of Health Malaysia. Available on line: <http://www.moh.gov.my/attachments/727.pdf> (accessed on 25 March 2015).
- Ceci A, Mangiarini L, Bonifazi F, et al. on behalf of the HTA-THAL Multiregional Registry. Multidisciplinary care in haemoglobinopathies. *Thalassaemia Reports* 2014; 4:487568-74 doi:10.4081/thal.2014.4875.
- Albu A, Barbu CG, Antonie L, et al. Risk factors associated with hypogonadism in -thalassaemia major patients: predictors for a frequent complication of a rare disease. *Postgrad Med* 2014; 126:121-7.
- Fica SV, Albu A, Vladareanu F, et al. Endocrine disorders in B thalassaemia major: cross-sectional data. *Acta Endocrinol (Buc)* 2005; 1:201-12.
- Kattamis C, Sofocleus Ch, Ladis R, Kattamis A. Athens University Thalassaemia expertise unit: evolution, structure, perspectives and patients expectations. *Georgian Med News* 2013; 222:94-8.

34. Kattamis C. *Thalassemia: the present and future management and status in developed and developing countries*. *Endo-Thal RIMA*. 2014; 12:1-7.
35. Fawzi ZO, Al Hilali A, Fakhroo N, et al. *Distribution of hemoglobinopathies and thalassemias in Qatari nationals seen at Hamad Hospital in Qatar*. *Qatar Med J*. 2003; 12:1-9.
36. Compagno LM. *Caring for adults with thalassemia in a pediatric world*. *Ann NY Acad Sc*. 2005; 1054:266-72.
37. Wang Y, Kim K, Harris K et al. *Transition to adult care: A statewide survey among pediatric hemoglobinopathy specialty centers in New York*. *J Blood Disorders Transf* 2013; 4:169.
38. Rajab AG, Patton MA, Modell B. *Study of hemoglobinopathies in Oman through a national register*. *Saudi Med J* 2000; 21:1168-72.
39. Al-Riyami A, Ebrahim GJ. *Genetic blood disorders survey in the Sultanate of Oman*. *J Trop Pediatr* 2003; 49(Suppl 1):i1-i20.
40. Daar S, Gravell D, Hussein HM et al. *Haematological and clinical features of -thalassaemia associated with Hb Dhofar*. *Eur J Hematol* 2008; 80:67-70.
41. Elgawhary S, Elbaradie Sahar MY, Rashad WM et al. *Prenatal diagnosis of beta-thalassemia in Egypt: implementing accurate high-tech methods did not reflect much on the outcome*. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25:541-8.
42. Wong-Rieger D. *Guidelines for the clinical care of patients with thalassemia in Canada*. www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines_LR.p.
43. Verhovsek MM, Delahunty-Pike A, Uma Athale UH. *Transition care under one roof at the McMaster Hemoglobinopathy Clinic*. 56th ASH Annual meeting and exposition. San Francisco, CA. December 6-9. 2014. Oral and poster abstracts. Session 901. Poster III.
44. Martinez PA, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. *Haemoglobinopathies in Europe: health and migration policy perspectives*. *Orphan J Rare Dis* 2014; 9:9.
45. Piga A, Rossi R, Roggero S. *The ideal centre for haemoglobinopathies*. *Thalassemia Reports* 2011; 1:10.
46. Vives Corrons JL, Mañú Pereira M, Romeo-Casabona C et al. *Recommendations for centres of expertise in rare anaemias*. *The ENERCA White Book*. *Thalassemia Reports* 2014; 4:4878 doi:10.4081/thal.2014.4878.
47. Kattamis A. *Are we united enough to come down with common charter of demands: the health professionals' perspective*. *Thalassemia Reports* 2014; 4:4883 doi:10.4081/thal.2014.4883.
48. Commissioning Board. *B08/S/a 2013/14 NHS Standard Contract for Specialised Services for Haemoglobinopathy Care (All Ages)*. 2013 Available: <http://webcache.googleusercontent.com/search>.

Correspondence:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Quisisana Private Accredited Hospital

Viale Cavour, 128 - Ferrara (Italy)

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesanctis@libero.it

La transizione nel deficit dell'ormone della crescita

Gabriella Pozzobon, Roberta Pajno, Dario Gallo

Ospedale San Raffaele, Clinica Pediatrica, Milano

Riassunto

In età pediatrica il trattamento sostitutivo con GH nei GHD ha il compito principale di promuovere l'accrescimento staturale, permettendo il raggiungimento della statura definitiva. A questo punto, tuttavia, l'accrescimento somatico non è ancora terminato. Inizia l'età di transizione, una delicata fase di evoluzione biologica, psicologica e sociale che segna il passaggio dall'infanzia all'età adulta. L'ormone della crescita ha un ruolo di primo piano in questo periodo. La prosecuzione della terapia sostitutiva durante la transizione si è difatti dimostrata in grado di apportare importanti benefici sulla qualità della composizione corporea, con sviluppo preferenziale della massa magra, sull'acquisizione del picco di massa ossea, importante fattore di prevenzione dell'osteoporosi, sul profilo cardiovascolare e non ultimo sulla qualità di vita dei pazienti con GHD. I rischi legati alla terapia con GH sono da considerarsi altresì esigui. L'articolo offre una revisione delle ultime evidenze scientifiche sulla gestione del GHD in età di transizione, con discussione dell'ultima modifica alla nota AIFA 39.

Parole chiave: *Ormone della crescita, deficit di ormone della crescita (GHD), età di transizione, gestione del GHD, benefici della terapia.*

The transition in subjects with growth hormone deficiency

Summary

During childhood the replacement therapy with GH in GHD promotes longitudinal growth. GH is administered until final height has been attained. However, the body maturation isn't yet complete. At this point the transition phase starts, a fine phase of biological, psychological and social development, arbitrarily ending with complete adult maturation. In this period of life GH has a critical role. Early studies show as GH treatment is continued during transition, it leads to benefits in body composition, preferentially with lean body mass growth, skeletal integrity trough bone mass peak achievement, adequate cardiovascular profile and improvement of quality of life. Additionally the risks associated with GH treatment are low. This article reviews the management of the GH-treated adolescents during transition according to recent scientific evidences and discusses latest AIFA 39 note revision.

Key words: *Growth hormone, growth hormone deficiency (GHD), transition age, benefits of GH replacement therapy, GHD management.*

Il trattamento sostitutivo con GH nei pazienti affetti da GHD promuove come noto l'accrescimento staturale, riportando l'altezza definitiva nel range di normalità. L'accrescimento staturale si completa quando la velocità di crescita si riduce al di sotto dei 2 cm/anno e la maturazione ossea è pressoché terminata (il che corrisponde ad un'età ossea di circa 16 anni nel maschio e 14 anni nella donna). Il beneficio del trattamento sostitutivo con GH tuttavia non termina qui. Il GH infatti ha un ruolo chiave nei processi metabolici e in particolare nello sviluppo somatico che segue quello staturale. Gli effetti di tipo metabolico si mantengono in tutte le età, seppur particolarmente evidenti nell'età di transizione. Per questo motivo nei soggetti con deficit di GH la terapia sostitutiva è indicata per tutta la vita.

Fino a dieci anni fa non vi erano tuttavia sufficienti evidenze per proseguire la terapia sostitutiva dopo il raggiungimento della statura definitiva senza incorrere in rischi per il paziente e non vi erano inoltre indicazioni in merito alla dose da utilizzare. Successivamente, grazie a numerosi lavori di ricerca, l'utilizzo della terapia con ormone biosintetico della crescita in età transizionale e in età adulta è stato inserito nelle linee guida della *Società Europea di Endocrinologia Pediatrica*, con successivi aggiornamenti negli anni (1).

L'età di transizione rappresenta un ampio gruppo di cambiamenti fisici, psicologici e sociali che arbitrariamente si considera iniziare nella tarda pubertà e finire con la completa maturazione adulta; questo abitualmente indica un periodo tra la media-tarda

adolescenza fino a 6-7 anni dopo il raggiungimento dell'età staturale (2). Nello specifico, per quanto concerne la terapia con ormone biosintetico della crescita, l'età di transizione viene definita quella compresa tra il raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e i 25 anni d'età (3).

Durante l'età di transizione la gestione dei pazienti affetti da GHD prevede:

- la rivalutazione dell'eziologia del deficit di GH
- la modifica dello schema di trattamento, che mimi la ridotta secrezione di GH presente in età adulta
- il completamento dello sviluppo somatico e della mineralizzazione ossea
- il completamento dello sviluppo puberale, sessuale e riproduttivo
- la riduzione del rischio cardiovascolare e metabolico
- il raggiungimento di uno sviluppo psicosociale adeguato all'età adulta
- la rivalutazione della conoscenza del paziente sulla propria patologia e delle sue capacità di gestione autonoma della terapia (2).

La secrezione di GH ed il livello di IGF1 raggiungono il loro massimo tra la media e la tarda pubertà e successivamente si riducono con un rapido declino fino ai 25 anni circa. Modificandosi la secrezione dell'ormone, risultano diverse anche le indicazioni alla terapia sostitutiva così come la dose utilizzata. Mentre in età evolutiva la terapia sostitutiva è indicata in tutti i gradi di deficit di GH (definito come una risposta di GH < 8 g/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti), in età transazionale e adulta il trattamento è indicato esclusivamente nei deficit severi. Pertanto in alcuni pazienti che hanno raggiunto l'età di transizione è necessario effettuare una rivalutazione della funzione pituitaria (2) e l'intervallo tra la rivalutazione ormonale e la sospensione della terapia sostitutiva deve essere di almeno un mese (1-3). L'indicazione alla prosecuzione del trattamento non è presente per tutte le patologie per cui è prescrivibile il GH.

In particolare in Italia, la nuova nota AIFA 39 prevede che al raggiungimento della statura definitiva (3):

- non è indicata la prosecuzione della terapia con GH in: sindrome di Turner, insufficienza renale cronica, soggetti nati piccoli per età gestazionale, soggetti con alterata funzione del gene SHOX.
- la terapia con GH può essere invece proseguita senza ulteriori rivalutazioni nei deficit di GH causati da mutazione genetica documentata, nei pazienti affetti da panipopituitarismo congenito o acquisito da causa organica e nei pazienti affetti da sindrome di Prader Willi che presentino tre deficit ipofisari associati o risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina < 4.1 g/L dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.
- negli altri soggetti con deficit di GH deve essere effettuata rivalutazione ormonale con uno dei seguenti test dopo alme-

no un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- a) test da stimolo con insulina: indicazione alla ripresa della terapia se picco GH < 6 g/l
- b) test da stimolo con GHRH+arginina: indicazione alla ripresa della terapia se picco GH < 19 g/l

Da segnalare tuttavia che i dati della letteratura indicano che il test da stimolo con GHRH+arginina non è completamente affidabile per i pazienti con sospetta patologia ipotalamica (1, 2).

Il test da stimolo con Glucagone rappresenta una valida alternativa e andrebbe utilizzato come terza scelta, nei casi in cui il test con GHRH o dell'ipoglicemia insulinica non sono praticabili.

Con l'esecuzione della rivalutazione ormonale, alcuni pazienti possono presentare un deficit di GH non severo senza tuttavia raggiungere una normale produzione di GH (all'ITT picco < 10 ma \geq 5 ng/L); in questi pazienti è importante comunque effettuare un follow-up nel tempo, pur in assenza di terapia, per la possibilità che sviluppino un'endocrinopatia nel tempo (2).

Alla ripresa della terapia con GH in età transazionale non è inoltre necessaria la ripetizione della RMN encefalo (1, 2).

Il razionale della terapia con ormone biosintetico della crescita in età transazionale è come detto legato all'attività metabolica di questo ormone.

Infatti è ormai riconosciuto che la normale maturazione delle masse muscolari ed il raggiungimento del picco di massa ossea, che avvengono durante l'età transazionale, sono GH-dipendenti (2). In particolare la terapia con GH permette il raggiungimento del normale picco di massa ossea (4-7), definito come T score > -1 (1,2). In particolare il GH agisce attraverso il recettore attivante il fattore nucleare kappaB (RANK), il suo ligando (RANK-L) ed il sistema dell'osteoprotegerina stimolandone così la produzione e l'accumulo nella matrice ossea (8). L'IGF1 ed il GH giocano quindi un ruolo chiave nella regolazione del rimodellamento osseo durante tutta la vita, infatti gli effetti anabolici del GH mantengono il picco di massa ossea e permettono la formazione della microarchitettura ossea trabecolare nel tardo adolescente e giovane adulto (8). Il picco di massa ossea abitualmente si raggiunge a 25 anni negli uomini e a 30 nella donna, quindi dopo il raggiungimento della statura definitiva (1), e rappresenta il maggiore determinante di rischio di osteoporosi nell'adulto. Diversi studi hanno mostrato che la prosecuzione della terapia con GH dopo il raggiungimento della statura definitiva, determina un maggior incremento della densità minerale ossea rispetto a quanto osservato in pazienti con egual GHD severo ma che non hanno ricevuto terapia (1, 4, 5).

Oltre all'attività sul metabolismo dell'osso, l'ormone della crescita svolge un ruolo su numerosi fattori di rischio cardiovascolari tra cui alterazione della composizione corporea con aumento del grasso viscerale, dislipidemia, ipertensione arteriosa, compromissione della performance cardiaca (9,10). Diversi studi su adolescenti e giovani adulti con GHD severo hanno dimostrato gli

effetti positivi della prosecuzione del trattamento sulla distribuzione della massa grassa, sulla massa e funzione muscolare e sulla struttura e funzione cardiaca (2). È stato evidenziato come la sospensione della terapia è associata a una alterazione della composizione corporea con aumento della massa grassa (1, 11). Infatti il GH determina fisiologicamente una diminuzione della lipogenesi e un aumento della lipolisi (10, 12, 13), influenzando, inoltre, il metabolismo lipidico attraverso la regolazione dell'espressione epatica dei recettori delle LDL (13).

Molti studi hanno documentato, negli adulti con deficit di GH non trattato, un profilo lipidico sfavorevole con aumento del colesterolo totale, della quota di LDL e trigliceridi, rispetto all'HDL e un aumento degli indici di rischio cardiovascolare (1, 12, 14-18), mentre una recente metanalisi ha dimostrato l'effetto positivo della terapia con GH sul valore totale di colesterolo, di colesterolo LDL ed HDL (16). Questi dati suggerirebbero una stretta associazione tra i livelli lipidici presenti in adolescenza e i fattori di rischio cardiovascolari nel giovane adulto.

Inoltre il GH ha un fisiologico ruolo nel mantenimento della glicemia, soprattutto durante il digiuno, stimolando la gluconeogenesi epatica e sopprimendo l'uptake glucidico, insulino-mediato, dai tessuti periferici. Paradossalmente, sembrerebbe che sia il deficit di GH che il trattamento sostitutivo con GH siano associati a sviluppo di insulino-resistenza. È stato suggerito che il meccanismo attraverso il quale il deficit di GH determini iperinsulinismo sia mediato da un'anormale distribuzione del grasso, mentre il GH esogeno potrebbe determinare insulino-resistenza per un aumento della produzione endogena di glucosio (1, 20). Studi su popolazione adulta in trattamento con GH sostitutivo, hanno documentato un incremento dell'incidenza di diabete in soggetti con BMI elevato e livelli patologici di pressione arteriosa e trigliceridi suggerendo che un'attenta valutazione dell'omeostasi insulinica e glucidica sia indispensabile durante trattamento con GH in pazienti con uno sfavorevole profilo metabolico. Gli effetti del deficit di GH e della terapia sostitutiva sono controversi nei soggetti in età di transizione. Dopo l'interruzione della terapia con GH, infatti, alcuni studi mostrano miglioramenti e altri peggioramenti dell'omeostasi glucidica (19-21).

I soggetti GHD non trattati presentano infine un aumento del rischio di mortalità, presente in particolare in adulti affetti da ipopituitarismo, legata principalmente a patologie cerebro- e cardiovascolari. Attualmente non ci sono dati definitivi che dimostrino che la terapia con GH riduca la mortalità cardiovascolare in adulti con ipopituitarismo (18, 22). Ciò che è attualmente riconosciuto è che la terapia sostitutiva con GH si associa ad un miglioramento della funzionalità cardiovascolare (23) e come detto ad una riduzione del rischio cardiovascolare (1).

Oltre agli effetti metabolici sopra illustrati, la terapia sostitutiva con GH si è dimostrata in grado di ridurre la concentrazione di proteine infiammatorie quali PCR, TNF α e IL6, con effetti positivi su diverse adipochine (adiponectina, leptina, PAPP-A), il che potrebbe aiutare a spiegare la connessione tra GHD, infiamma-

zione ed aterosclerosi. È importante sottolineare come, allo stato attuale delle evidenze scientifiche, si può affermare che la terapia sostitutiva con ormone della crescita non determini un aumento di mortalità per patologie tumorali e non influenzi il rischio di ricorrenza di tumori ipofisari o craniofaringiomi e di ricrescita di tumori di altro tipo. Rimane tuttavia controindicata in pazienti con tumori maligni allo stato attivo.

Durante l'età di transizione il dosaggio di GH utilizzato è differente: i pazienti dovrebbero riprendere con la dose di 0.2-0.5mg/die secondo alcuni studi (2) o di 0.8-1mg/die secondo altri (1) successivamente modificata in base ai controlli di IGF1. Una valida alternativa è considerata iniziare con metà della dose utilizzata nell'infanzia (0.1 mg/kg/settimana).

È riconosciuto, tuttavia, che ci sono pazienti con GHD che non normalizzano i livelli di IGF1 nonostante una buona risposta clinica: in questo caso non è necessario aumentare la dose di GH (2). Tuttavia, il livello di IGF1 rimane il miglior marker biochimico della risposta alla terapia con GH ed è mandatorio come marker di sicurezza: la dose di GH deve essere aggiustata in modo da raggiungere un livello normale di IGF1 senza che superi il limite superiore di normalità (obiettivo: IGF1 compreso tra 0 e +2 SDS). La misurazione del livello di IGFBP-3 non fornisce informazioni aggiuntive. Il livello sierico di IGF1 deve quindi essere controllato ogni 6 mesi (2).

In considerazione dei noti effetti del GH sul metabolismo glucidico, è importante monitorare glicemia ed insulinemia a digiuno ed emoglobina glicata; il test da carico orale con glucosio va riservato ai pazienti obesi o con familiarità per diabete. Inoltre, alla luce del razionale per cui la terapia con GH in età transizionale viene utilizzata, durante la terapia sono fondamentali il monitoraggio della densitometria ossea e dell'assetto lipidico, da effettuarsi all'inizio della terapia, dopo 2 e 5 anni (1, 2).

Da un punto di vista clinico è importante valutare almeno una volta all'anno il peso, l'altezza, BMI, circonferenza di polso e caviglia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e una valutazione della qualità di vita mediante appositi questionari (1, 2).

Bibliografia

1. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary*. 2012; 15:301-10.
2. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152:165-70.
3. Nota AIFA 39. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-39 -
4. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:4124-9.
5. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone

- mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:899-907.
6. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, et al. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 (Suppl 2):327-35
 7. Bex M, Abs R, Maiter D, et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:1081-94.
 8. Kužma M, Kužmová Z, Zelinková Z, et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2014; 24:22-8.
 9. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1587-609.
 10. Ramistella V, Wasniewska M, Arasi S, et al. Cross-sectional and prospective study of the effects of GH therapy on metabolic panel in children with GH deficiency. *Pediatr Med Chir.* 2014; 36:104.
 11. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4857-62.
 12. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4516-24.
 13. Twickler TB, Cramer MJ, Dallinga-Thie GM, et al. Adult-onset growth hormone deficiency: Relation of postprandial dyslipidemia to premature atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2479-88.
 14. Colao A, Di Somma C, Salerno M, et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3650-5.
 15. Gola M, Bonadonna S, Doga M, et al. Clinical review: Growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1864-70.
 16. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, et al. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:745-53.
 17. Vahl N, Juul A, Jørgensen JO, et al. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1874-81.
 18. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:18-29.
 19. Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, et al. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80:856-62.
 20. Yuen KC, Dunger DB. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9:11-22.
 21. Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Häggström M, et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care.* 2012; 35:57-62.
 22. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010; 31:301-42.

Corrispondenza:

Dott.ssa Gabriella Pozzobon

Ospedale San Raffaele

Via Olgettina 60

E-mail: pozzobon.gabriella@hsr.it

Transizione e ipogonadismo

Rossella Gaudino

Clinica Pediatrica, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di scienze della vita e Riproduzione, Università degli Studi di Verona, Verona

Riassunto

La pubertà è un periodo della vita di fondamentale importanza che inizia con l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi e si conclude con l'acquisizione della capacità riproduttiva. Esso è accompagnato da cambiamenti cognitivi, psicologici, emotivi e socioculturali. Vi è un'ampia variabilità nel tempo d'insorgenza puberale per l'influenza di svariati fattori genetici e ambientali. Il ritardo puberale che conduce a ipogonadismo può essere causato da eziologie congenite o acquisite e può avere un impatto significativo sul benessere sia fisico e psico-sociale del ragazzo. Mentre l'adolescenza è un momento di crescente autonomia e indipendenza, è anche un momento di estrema vulnerabilità e, quindi, l'ipogonadismo può avere effetti estremamente negativi e duraturi. Questa sezione tratta brevemente le varie forme di ipogonadismo in adolescenza e le sfide cliniche al fine di differenziare le normali varianti della pubertà da stati patologici. Una transizione alle cure adulte si rende necessaria per promuovere l'aderenza al corretto trattamento ormonale, per il supporto emotivo alle preoccupazioni riguardanti la fertilità futura e per il miglioramento globale della qualità di vita del nostro adolescente.

Parole chiave: *Ritardo puberale, ipogonadismo, transizione.*

Hypogonadism and transition

Summary

Puberty is a remarkable developmental process with the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis culminating in reproductive capacity. It is accompanied by cognitive, psychological, emotional, and sociocultural changes. There is wide variation in the timing of pubertal onset, and this process is affected by genetic and environmental influences. Disrupted puberty (delayed or absent) leading to hypogonadism may be caused by congenital or acquired etiologies and can have significant impact on both physical and psychosocial well-being. While adolescence is a time of growing autonomy and independence, it is also a time of vulnerability and thus, the impact of hypogonadism can have lasting effects. This review highlights the various forms of hypogonadism in adolescence and the clinical challenges in differentiating normal variants of puberty from pathological states. In addition, hormonal treatment, concerns regarding fertility, emotional support, and effective transition to adult care are discussed.

Key words: *Delayed puberty, hypogonadism, transition.*

Introduzione

L'adolescenza è definita come la fase di transizione tra l'infanzia e la vita adulta, che comprende una vasta gamma di adattamenti cognitivi, psicologici e socioculturali in parallelo con i cambiamenti biologici della pubertà. La pubertà inizia nei ragazzi come nelle ragazze con la secrezione pulsatile dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che stimola il rilascio di gonadotropine dell'ipofisi (ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH)) (1, 2). Queste modificazioni ormonali determinano la maturazione delle gonadi con conseguente produzione di steroidi sessuali, fattori non-steroidi e gameti. I cambiamenti fisici della pubertà e il corrispondente sviluppo neurocognitivo culminano nella maturità sessuale e la capacità riproduttiva. Questa trasformazione, riconosciuta attraverso riti puberali di passaggio in molte culture (3, 4), si conclude con il singolo esse-

re socialmente accettato come adulto. Pertanto, la pubertà assente o ritardata può portare ad un significativo disagio emotivo e psico-sociale per l'adolescente (5-9).

Il tempo di inizio dello sviluppo puberale varia da etnie ed è fortemente influenzato da fattori sia genetici che ambientali (10-12). Un certo numero di studi hanno dimostrato un anticipo nell'età di insorgenza puberale forse influenzato dalla nutrizione e tassi crescenti di obesità (13-15). Clinicamente, esordio puberale è definito dalla comparsa del bottoncino mammario nelle ragazze Tanner II e la crescita testicolare (volume > 3 ml) nei ragazzi. Timing della pubertà è fisiologico se il passaggio allo stadio II di Tanner si verifica entro due SDS dalla media della popolazione di riferimento, che si traduce in 8-13 anni nelle femmine, e 9-14 anni nei maschi per le popolazioni europee. Normalmente, la pubertà è

completata entro 2,5-3 anni dall'inizio. Pubertà ritardata è quindi definita mediante assente esordio puberale a 13 (ragazze) o 14 (ragazzi) anni di età. In alternativa, può essere diagnosticata con menarca assente da 15 anni nelle ragazze adolescenti o assente scatto di crescita nei ragazzi dai 16 anni di età (15). Si rimanda alla recente ed esauriente revisione di AA Dwyer (16) per approfondimenti sulle varie forme di pubertà ritardata o ipogonadismo di ipogonadismo che illustrerò brevemente.

Ritardo costituzionale di crescita e pubertà

Ritardo costituzionale di crescita e pubertà (CDGP) può essere considerato come la fine estremo dello spettro di normale tempestiva puberale ed è caratterizzato da un inizio spontaneo molto ritardato della pubertà (15). È la causa più comune di ritardo della pubertà nei ragazzi (~65% dei casi) e femmine (circa il 30% dei casi) (17). CDGP è una diagnosi di esclusione rispetto alle cause patologiche della pubertà ritardata.

Forme di ipogonadismo in adolescenza

Ipogonadismo ipogonadotropo

Pubertà Assente o parzialmente assente in associazione con bassi steroidi sessuali e livelli bassi o normali di gonadotropine si definisce ipogonadismo ipogonadotropo e può essere congenito (CHH) o acquisito.

• **Ipogonadismo ipogonadotropo congenito**

Quando CHH è associato anosmia o iposmia è definito sindrome di Kallmann (18). In genere la diagnosi viene fatta in epoca puberale per mancata comparsa spontanea dei segni di sviluppo puberale. In alcuni casi, alterazioni dello sviluppo genitale (micropene e criptorchidismo) possono far sospettare precocemente CHH (19). In tali casi, una diagnosi neonatale di CHH può essere effettuata tramite misurazione dei livelli sierici di ormone circa 2-3 mesi di vita (livelli di picco durante mini-pubertà) (12). In contrasto al CDGP, il CHH è tipicamente permanente e causato da un difetto congenito della secrezione o azione del GNRH (20). Tuttavia è documentata la possibilità di recupero della funzionalità dell'asse HPG e la crescita dei testicoli in trattamento con testosterone (21).

Pertanto, è necessario un attento monitoraggio (con l'interruzione periodica del trattamento) per valutare l'eventuale recupero della funzione dell'asse HPG. Gli obiettivi per il trattamento negli adolescenti CHH includono l'induzione dei caratteri sessuali secondari e di crescita, ottimizzare la possibile fertilità futura, diminuire la morbilità a lungo termine, e migliorare il benessere psicologico.

• **Deficit di ormone ipofisario combinato**

Ipogonadismo ipogonadotropo può presentarsi come parte di un più ampio deficit dell'ipofisi - CPHD. CPHD è definita dalla presenza di due o più anomalie di produzione di ormoni ipofisari.

• **Ipogonadismo ipogonadotropo acquisito**

Il tumore intra-cranico è una causa comune di ipogonadismo acquisito durante l'adolescenza (craniofaringioma e adenomi ipofisari compreso prolattinoma) (22). L'ipogonadismo ipogonadotropo derivante da prolattinoma può beneficiare di terapia medica (23), mentre l'intervento chirurgico è il trattamento di prima linea per altri tumori (24). In alcuni casi, la resezione chirurgica può essere audiuvata con la radioterapia e/o chemioterapia. Questi trattamenti di per sé possono portare a ipogonadismo permanente (25).

• **Cause funzionali di ipogonadismo ipogonadotropo**

L'ipogonadismo ipogonadotropo Funzionale (FHH) denota una vasta gamma di eziologie che possono inibire l'asse gonadotropico. I disturbi del comportamento alimentare sono una causa nota di FHH tra le giovani donne (26). Amenorrea ipotalamica, definita come HH nella cornice di eccessivo esercizio fisico, stress psicologico o la perdita di peso, è una causa comune di FHH nelle femmine ed è generalmente reversibile con la correzione dei fattori predisponenti (27). Al contrario, anche l'obesità o la sindrome metabolica sono associate a FHH (28). Tra i maschi adolescenti obesi, le concentrazioni sieriche di testosterone sono inferiori del 40-50% rispetto ai coetanei con BMI normale. Inoltre, anche le malattie croniche, sistemiche possono causare FHH per deficit dell'apporto nutrizionale, creando un bilancio energetico negativo o per gli stati infiammatori cronici derivanti da disordini immunologici (ad esempio, la malattia infiammatoria cronica intestinale e celiachia) o stress psicologico. Farmaci come gli oppiacei e gli steroidi possono inoltre sopprimere l'asse HPG ma questo è visto di rado negli adolescenti.

Ipogonadismo Ipergonadotropo

L'insorgenza ritardata della pubertà può essere causata anche da difetti gonadici che potrebbero evidenziarsi durante l'adolescenza. In questi casi, le gonadi "difezzose" non rispondono e determinano l'aumento dei livelli di gonadotropine sieriche che caratterizza l'ipogonadismo ipergonadotropo. Forme congenite e forme acquisite devono essere considerate. Tra i maschi, la causa più comune è la sindrome di Klinefelter (KS), risultante da uno (o più) cromosomi X aggiuntivi (ad esempio, 47, XXY cariotipo o forme a mosaico). In questi pazienti, l'insorgenza della pubertà è tipicamente normale ma può progredire lentamente ed il volume testicolare rimane piccolo. Colpisce ~1-2 ogni 1000 maschi e spesso rimane non diagnosticata (29). La sindrome di Turner (TS) è tra le forme più frequenti di ipogonadismo ipergonadotropo nelle femmine. TS colpisce 1/2500 femmine ed è causata dalla perdita di un cromosoma X (totale o parziale nelle forme a mosaico) (30).

Gestione dell'ipogonadismo

In generale, gli obiettivi del trattamento dell'ipogonadismo negli adolescenti sono lo sviluppo di caratteri sessuali secondari e la crescita, l'induzione della maturazione delle gonadi per la fertilità futura e inoltre, il benessere e la limitazione delle co-morbidità psicologiche devono essere considerate.

Benessere psicologico

Lo sviluppo fisico della pubertà è accompagnato da cambiamenti psicosociali ed emotivi, e la pubertà ritardata o assente può interferire sul benessere psicologico. I giovani uomini con CHH e KS hanno aumentato i livelli di ansia e sintomi depressivi rispetto ai coetanei sani e questo impatto psicosociale può determinare la persistenza di sentimenti persistenti di vergogna e portare all'isolamento (31). Inoltre, studi in pazienti con TS e KS suggeriscono che iniziare il trattamento in età fisiologicamente appropriato (e continuare il trattamento attraverso la transizione verso l'età adulta) può avere effetti benefici sulla autostima e i risultati sociali. Questi pazienti hanno anche bisogni connessi al loro sviluppo psicosessuale e dell'identità. La discussione aperta e sincera con il paziente stesso sulle sue preoccupazioni e il supporto emotivo dovrebbero essere parte integrante della loro cura. Per i sopravvissuti di cancro infantile, lo sviluppo anormale e preoccupazioni per quanto riguarda la sessualità e la fertilità possono avere effetti negativi sulla qualità della vita (32). Pertanto, un approccio collaborativo multidisciplinare che comprenda la consulenza psicologica è una componente chiave della gestione ipogonadismo in adolescenza.

Transizione degli adolescenti a cura adulta

Il passaggio da pediatria a cura degli adulti è una sfida per i pazienti con patologie endocrine croniche con diverse malattie che hanno esigenze specifiche (33). Troppo spesso il processo di transizione è caratterizzato da crepe e lacune nella cura, come riportato per i pazienti con TS (34) e CHH. Tale cura non coordinata può influire negativamente sulla salute e sulla qualità della vita degli adolescenti con ipogonadismo con periodi di mancato trattamento, riduzione della funzione sessuale, dell'energia, riduzione del contenuto minerale osseo (35) e alterata tolleranza al glucosio. Cliniche dove endocrinologi adulti e pediatrici lavorano insieme con programmi di transizione strutturati possono essere efficaci nel sopperire le lacune di cura in questa fase complessa. Tuttavia, è importante sottolineare che la transizione è un processo piuttosto che un evento e coinvolge le esigenze e le aspettative dei pazienti, genitori e operatori (36). Transizioni efficaci devono includere la collaborazione tra i medici, infermieri pediatrici e adulti, nonché una comunicazione aperta con gli adolescenti e le famiglie. Lo sviluppo emotivo del teen e la disponibilità per la transizione devono essere presi in considerazione tenendo conto sia le esigenze di salute fisica e gli aspetti psicologici ed emotivi.

Conclusioni e prospettive future

Ipogonadismo è determinato in adolescenza da una varietà di cause, tra cui forme congenite ed acquisite. Discernere CHH da CDGP rimane difficile per la mancanza di un test gold-standard in grado di fare diagnosi differenziale accurata. La diagnosi precoce è importante per iniziare un trattamento e indurre la comparsa dei caratteri sessuali secondari e la crescita, nonché per indurre la maturazione delle gonadi per la fertilità futura. Inoltre, il trattamento precoce può aiutare a ridurre alcuni degli effetti psico-sociali di ipogonadismo sugli adolescenti. Questo è un momento delicato per gli adolescenti con malattie croniche che devono sviluppare simultaneamente autonomia e cura di sé e le competenze per gestire la loro salute in età adulta. Ciò richiede un approccio integrato. Prospettive future includono la ricerca di biomarcatori (e test genetici potenzialmente) in grado di migliorare la diagnosi tempestiva e accurata. Inoltre, per le forme progressive di insufficienza gonadica, come TS e KS, la diagnosi precoce può essere sempre più importante per la preservazione della fertilità futura. La crescente efficacia dei trattamenti oncologici pediatrici ha portato a un numero crescente di sopravvissuti con ramificazioni sulla fertilità, metabolismo e salute delle ossa che richiedono monitoraggio a lungo termine.

Indipendentemente dall'etiologia dell'ipogonadismo, transizione e continuità delle cure sono componenti importanti per la promozione della salute e il benessere dei nostri adolescenti.

Bibliografia

- 1 Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, et al. Human puberty. Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J Clin Invest.* 1974; 54:609-18.
- 2 Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002; 57:(Suppl 2)2-14.
- 3 Weisfeld GE. An ethological view of human adolescence. *J Nerv Ment Dis.* 1979; 167:38-55.
- 4 Waylen A, Wolke D. Sex 'n' drugs 'n' rock 'n' roll: the meaning and social consequences of pubertal timing. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:(Suppl 3) U151-U159.
- 5 Michaud PA, Suris JC, Deppen A. Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-255 172-178.
- 6 Golub MS, Collman GW, Foster PM et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 3): S218-S230.
- 7 Mrug S, Elliott MN, Davies S, et al. Early puberty, negative peer

- influence, and problem behaviors in adolescent girls. *Pediatrics*. 2014; 133:7-14.
8. Weingarden H, Renshaw KD. Early and late perceived pubertal timing as risk factors for anxiety disorders in adult women. *J Psychiatr.Res.* 2012; 46:1524-9.
9. Benoit A, Lacourse E, Claes M. Pubertal timing and depressive symptoms in late adolescence: the moderating role of individual, peer, and parental factors. *Devand Psychopathol.* 2013; 25: 455-71.
10. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2364-8.
11. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5581-6.
12. Ramnitz MS, Lodish MB. Racial disparities in pubertal development. *Sem Repr Med.* 2013; 31:333-9.
13. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010; 126:e583-e590.
14. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al.. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 2012; 130: e1058-e1068.
15. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012; 366:443-53.
16. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, et al.. Hypogonadism in adolescent. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R15-R24.
17. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1613-20.
18. Lewkowicz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L, et al. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 E136-E144.
19. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, et al.. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genetics. Part A* 2010; 152: A 2796-2801.
20. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5:569-76.
21. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A. et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007; 357:863-73.
22. Jackman S, Diamond F. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10:450-9.
23. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:267-78.
24. Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37:51-66.
25. Muller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16:91-103.
26. Munoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147:275-86.
27. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010; 363:365-71.
28. Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2643-51.
29. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and agespecific recommendations for medical management. *Am J Med Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.* 2013; 163:C 55-63.
30. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:657-87.
31. Dwyer AA, Quinton R, Morin D, et al. Identifying the unmet health needs of patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism using a web-based needs assessment: implications for online interventions and peer-to-peer support. *Orph J Rare Dis.* 2014; 9:83. (doi:10.1186/1750-1172-9-83)
32. Kinahan KE, Sharp LK, Seidel K, et al. Scarring, disfigurement, and quality of life in long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2466-74.
33. Godbout A, Tejedor I, Malivoir S, et al.. Transition from pediatric to adult healthcare: assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78: 247-55.
34. Devernay M, Ecosse E, Coste J, et al. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3408-13.
36. Rutishauser C, Akre C, Suris JC. Transition from pediatric to adult health care: expectations of adolescents with chronic disorders and their parents. *Eur J Pediatr.* 2011; 170:865-71.

Corrispondenza:

Dr.ssa Rossella Gaudino

Clinica Pediatrica, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Vita e Riproduzione, Università degli Studi di Verona

P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona

Tel 045-8124469 - fax 045-8124790

E-mail: Rossella.Gaudino@univr.it

La transizione nei disturbi del comportamento alimentare

Simonetta Marucci

Endocrinologa – Centro DCA Palazzo Francisci- Todi, ASL 1 Umbria

Riassunto

La crescente diffusione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) tra le fasce più giovani della popolazione e la loro complessità hanno attirato sempre di più l'attenzione del mondo scientifico e clinico, e lo stesso Ministero della Salute si è impegnato nel promuovere conoscenze ed approfondimenti finalizzati ad una sistematizzazione di interventi, volti a razionalizzare percorsi diagnostici e terapeutici. Il monitoraggio della situazione italiana ha evidenziato una serie di problematiche legate alla carenza di dati epidemiologici relativi alla diffusione del fenomeno ed all'accesso ai servizi sanitari, con grande disomogeneità di interventi sul piano clinico, organizzativo e gestionale, con ricadute importanti anche sul piano economico. Per avviare un processo di promozione di Buone Pratiche di Cura nei DCA, nel 2012 l'Istituto Superiore di Sanità ha realizzato una Consensus Conference che ha analizzato le evidenze scientifiche relative a diagnosi e trattamento dei DCA. (Giovanni De Virgilio, Daniela Coclite, Antonello Napoletano, et al. A cura di: Conferenza di consenso DCA negli adolescenti e nei giovani adulti, Istituto Superiore di Sanità Roma, 24-25 ottobre 2012,; ISSN 1123-3117 Rapporti ISTISAN 13/6). In questo documento sono state delineate, per la prima volta, le criticità, i campi di competenza delle varie figure professionali e le sinergie tra operatori e livelli di assistenza, allo scopo di ottimizzare ed uniformare gli interventi e migliorare la prognosi. In una patologia che vede il suo esordio in età adolescenziale, ed il cui follow up deve proseguire a lungo nel tempo, si rivela di importanza strategica la gestione della transizione tra il Pediatra ed il Medico di Medicina Generale.

Parole chiave: *Disturbi Alimentari, adolescenti, Pediatra, Medico di Medicina Generale, transizione.*

The transition phase of adolescents with eating disorders

Summary

The spread of eating disorders (ED) among young population, as well as their complexity, have increasingly raised the scientific community's attention –as well as that of the Ministry of Health and of clinical researchers- to the importance of diagnosis and of appropriate therapeutic approaches for ED. The monitoring of the Italian situation has highlighted a number of issues related to the lack of epidemiological data, to the diffusion of the phenomenon and to the access to health services. In order to promote a good care practice for ED, the Italian National Health Institute has organized in 2012 a Consensus Conference with the aim of analyzing the evidences related to ED diagnosis and treatment. The document has outlined for the first time the criticalities and the necessity to standardize the interventions in order to improve prognosis, while pointing out the different areas of intervention that require a multidisciplinary integrated treatment to optimize the synergies between operators. The transition through the pediatrician and the general practitioner is crucial to improve the medical care of adolescents with ED.

Key words: *Eating Disorders, teenagers, pediatrician, general practitioner, transition.*

Premessa

Per la conoscenza e la corretta gestione dei Todi, (DCA) in ogni fascia di età, sarebbe utile avere dati epidemiologici chiarificatori che, purtroppo, mancano o sono molto scarsi e disomogenei nel nostro Paese, sia a causa della ancora non del tutto chiara nosografia, sia per la caratteristica stessa del disturbo, la cui prevalenza può essere bassa nella popolazione generale ma raggiunge tassi molto alti in determinate fasce d'età, e per la tendenza dei pazienti ad occultare a lungo il loro problema.

In questo contesto, anche il monitoraggio della offerta assistenziale in termini quantitativi e qualitativi, si presenta molto difficoltoso.

In Italia abbiamo dei dati di incidenza legati alla ospedalizzazione che, in una fascia di età tra i 10 e i 19 anni, nel periodo 2004-2005, è pari a 22,8 per 100.000 fra le donne e 2,0 per 100.000 fra gli uomini, per l'Anoressia Nervosa (AN) (1).

La prevalenza per l'AN nella vita, per età superiore ai 18 anni, è

dello 0,93% e per la Bulimia Nervosa (BN) è dello 0,29%, mentre si aggira intorno al 3,3% se si considerano tutti i DCA (2). I DCA sono malattie gravi ed invalidanti con un tasso di mortalità non trascurabile, che va dal 4% per AN e 3,9% per BN (3), con una comorbidità psichiatrica, che è più frequente nella Bulimia rispetto alla AN, e con una tendenza alla migrazione dei sintomi da una manifestazione clinica all'altra, ed alla cronicizzazione che si aggira intorno al 23% per la BN (4), mentre l'AN è quella che, se affrontata precocemente ed in maniera appropriata, offre la maggiore percentuale di guarigione (66,8%) (5).

Fattori di rischio e strategie di intervento

Fondamentale è la distinzione tra i fattori di rischio ed i sintomi iniziali dei DCA. Le diete, ad esempio, cui molte adolescenti si sottopongono, sono considerate un fattore di rischio ma, in alcuni casi, si delineano già come un primo sintomo di un'ansia, spesso ingiustificata, rispetto al proprio peso corporeo (6).

Tali considerazioni sono molto importanti, soprattutto allo scopo di pianificare interventi di prevenzione appropriati, che devono essere rivolti ai principali fattori di rischio sui quali esistano maggiori evidenze supportate da studi, quali la pressione verso la magrezza con la conseguente interiorizzazione di tale ideale e la insoddisfazione per le forme corporee.

E' importante integrare questi modelli indagando sulle situazioni familiari e psico-sociali per avere una visione dinamica del problema (7).

Una accurata anamnesi può valutare l'esposizione ai fattori di rischio per i quali risulta una potenziale associazione con i DCA, quali la familiarità, eventi avversi e traumi, tra cui spicca l'abuso, le malattie croniche dell'infanzia e le difficoltà alimentari precoci, la comorbidità psichiatrica, la pressione socio-culturale verso la magrezza (modelle, danzatrici, atleti). Il dieting è considerato un importante correlato dei DCA, soprattutto della BN, dove una dieta precede spesso l'esordio del disturbo, ed anche l'adozione di una dieta vegetariana in età precoce, sembra associarsi a un aumentato rischio di comportamenti bulimici (8). Anche su questo aspetto i dati non sono del tutto concordi, poiché una revisione di Stice (9) sul dieting in adolescenza, sottolinea la difficoltà nel trovare un nesso causale con i DCA, dato che quasi la metà delle adolescenti si sottopone a diete.

Una anamnesi positiva per obesità infantile è un fattore fortemente associato a BN e DA in studi trasversali, ma sulle variabili legate al peso, come fattore di rischio, non vi è attualmente chiarezza (10). Uno studio longitudinale (Stice *et al.*, 2011a) ha stabilito una correlazione fra pica, problemi della digestione dell'infanzia e sintomi bulimici, mentre problemi digestivi e tendenza alla alimentazione selettiva ed al "piluccamento", sono stati collegati a disturbi alimentari restrittivi (11).

L'evidenza che i DCA si sviluppano tipicamente in età adole-

scenziale, impone il coinvolgimento dei Pediatri e dei Medici di Medicina Generale nelle attività di aggiornamento e nella collaborazione con la Rete dei Servizi.

La grande sfida del futuro sarà quella di individuare modelli di prevenzione integrati per DCA e obesità individuando i fattori di rischio comuni.

Programmi di prevenzione e percorsi terapeutici

Una delle principali criticità è rappresentata dal rapporto tra DCA e obesità e dal fatto che i programmi di prevenzione per ciascuna delle due condizioni tendono spesso a dare indicazioni incongrue tra loro, al punto che può succedere che interventi nei confronti di una patologia, come ad esempio il controllo del peso e della assunzione di cibo, possano rischiare di favorire l'altra (12). L'approccio corretto ai disturbi legati alla obesità, che necessitano comunque di interventi sul controllo del cibo, è quello che cerca di favorire tutti i sani comportamenti di regolazione del peso, associando alimentazione adeguata ed attività fisica regolare.

Occorre certamente continuare a migliorare la metodologia degli interventi di efficacia sperimentale e valutarne la validità nella pratica, integrando i vari approcci che, ad oggi, hanno dimostrato maggiore efficacia, anche nella fascia di età adolescenziale. Uno studio interessante di Stice (13) basato sulla gestione salutare del peso, mirato ad affrontare sia i sintomi del disturbo alimentare, sia l'aumento di peso nelle giovani donne con forte preoccupazione per il peso e le forme corporee, è riuscito a dimostrare una significativa riduzione dell'insoddisfazione per l'immagine corporea, dei sintomi del DCA, un maggiore incremento dei livelli di attività fisica e una riduzione significativa dell'indice di massa corporea e della restrizione dietetica auto riferita, a sei mesi di follow-up. Questo studio conferma, la possibilità di ottenere effetti contemporaneamente positivi sia sullo sviluppo dei sintomi del disturbo dell'alimentazione sia sull'incremento ponderale, facendo convergere gli interventi per la prevenzione di DCA e obesità.

Il percorso diagnostico-terapeutico-riabilitativo dei pazienti con DCA deve sempre includere sia gli aspetti psicologici che quelli clinico-nutrizionali, in misura diversa a seconda dello specifico DCA dal quale il paziente è affetto, del decorso, della gravità e complessità del quadro clinico e delle diverse fasi del percorso. La presa in carico deve garantire, oltre alla presenza di operatori con formazione ed esperienza specifica sui DCA, anche il coinvolgimento attivo degli utenti e/o dei familiari e, naturalmente, del Medico di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera scelta, il cui ruolo è fondamentale nella gestione del paziente e nel mantenere i contatti con l'equipe dedicata ai DCA. Molto delicato è il momento del passaggio, sia tra i vari livelli terapeutici poiché è più alto il rischio di drop-out, sia nel momento in cui l'adolescente passa dal PLS al MMG.

Passaggio di consegne: la transizione tra PLS e MMG

La valutazione diagnostica delle persone con DCA deve comprendere l'esame delle condizioni di salute fisica e nutrizionale, dei bisogni psicologici, comportamentali, familiari e sociali (NICE 2004 grado C) (14). L'attenta valutazione della storia clinica, è il primo passo fondamentale per la diagnosi di DCA. Una valutazione completa richiede tempo e prevede, oltre ad un'accurata anamnesi fisiologica, familiare e psicopatologica, la valutazione della storia del peso del paziente, degli eventuali comportamenti di restrizione alimentare, di comportamenti disfunzionali o altri comportamenti compensatori inappropriati (vomito autoindotto, uso di lassativi e/o diuretici, iperattività fisica), delle condizioni psichiatriche associate e dei disturbi da abuso di sostanze, di eventuali disturbi del ciclo mestruale, della storia familiare relativamente ai DCA ed all'obesità.

L'esordio dei DCA è generalmente in età pre-adolescenziale ed adolescenziale, ed il PLS è chiamato ad intercettare il più precocemente possibile tale problematica, inviando tempestivamente il paziente ai percorsi di cura appropriati (NICE 2004 grado C). Il suo ruolo è fondamentale nel fornire alla equipe multidisciplinare tutte le informazioni utili all'inquadramento completo del caso clinico.

Quando il trattamento è offerto da un team interdisciplinare, è essenziale una costante comunicazione tra i professionisti in modo che tutti i membri del team abbiano una chiara comprensione delle reciproche competenze e approcci e che siano garantiti momenti di discussione e confronto stabili (APA 2006 livello I) (15). La continuità del percorso del paziente è organizzata su cinque livelli:

- medici di medicina generale (MMG) e pediatri di famiglia (PdF)
- servizi ambulatoriali specialistici, ospedalieri e non, in rete interdisciplinare
- diverse tipologie di servizi diurni
- residenzialità terapeutico-riabilitativa
- ricoveri ordinari e d'urgenza

Nel momento in cui il paziente conclude il percorso terapeutico specifico, il PLS si occupa del follow up che, per pazienti in età evolutiva, non dovrà trascurare la valutazione della ripresa dell'accrescimento osseo, oltre allo stato nutrizionale. Nella valutazione dell'andamento psicopatologico è importante il rendimento scolastico e la socialità, e vede come partners la famiglia ed i referenti scolastici.

I DCA sono patologie che richiedono tempi prolungati di terapia e di follow up per cui, ad un certo punto, il paziente transita dal PLS al MMG. Questa fase di transizione è molto delicata poiché, per il follow up, è fondamentale un passaggio di informazioni e di un mandato terapeutico preciso da parte del PLS al MMG. Il medico di medicina generale e il pediatra di famiglia devono quindi avere un ruolo importante sia nella prima valutazione cli-

nica e nell'invio ai servizi specialistici che nel monitoraggio nel tempo delle condizioni generali (NICE 2004 grado C). È necessario formulare un accordo chiaro fra i clinici coinvolti su chi ha la responsabilità di monitorare i diversi aspetti della cura del paziente nel tempo (NICE 2004 grado C). Tale accordo dovrebbe possibilmente essere in forma scritta, condiviso in modo partecipato con il paziente e, ove appropriato o necessario, con i familiari (NICE 2004 grado C).

Bibliografia

1. Gigantesco A, Masocco M, Picardi A, et al. Hospitalization for anorexia nervosa in Italy. *Riv Psichiatr.* 2010; 45:154-62.
2. Preti A, Girolamo Gd, Vilagut G, et al. ESEMeD-WMH Investigators. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res.* 2009; 43:1125-32.
3. Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, et al. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *Am J Psychiatr.* 2009; 166:1342-6.
4. Steinhausen HC, Weber S. The outcome of bulimia nervosa: findings from one quarter century of research. *Am J Psychiatr.* 2009; 166:1331-41.
5. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatr.* 2007; 164:1259-65.
6. Cuzzolaro M. In: Il coraggio di guardare. Prospettive e incontri per la prevenzione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA). *Atti del Seminario "I Giorni Dispari - The Odd Days - Ripensare la prevenzione nei Disturbi del Comportamento Alimentare"*, Todi, 16-17 ottobre 2009. Roma: Ministero della Salute, Dipartimento della Gioventù, Istituto Superiore di Sanità; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/publicazioni/il-coraggio-di-guardare-DCA.pdf; ultima consultazione 04/02/2013. p. 137-164.
7. Stice E, Rhode P, Shaw H, et al. An effectiveness trial of a select dissonance-based eating disorder prevention program for female high school students: long-term effects. *J Consult Clin Psychol.* 2011b; 79:500-8.
8. Robinson-O'Brien R, Perry CL, Wall MM, et al. Adolescent and young adult vegetarianism: better dietary intake and weight outcomes but increased risk of disordered eating behaviors. *J Am Diet Ass.* 2009; 109:648-55.
9. Stice E, Ng J, Shaw H. Risk factors and prodromal eating pathology. *J Child Psychol Psychiatr.* 2010; 51:518-25.
10. Pratt BM, Woolfenden SR. Interventions for preventing eating disorders in children and adolescent. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD002891
11. Stice E, Marti CN, Durant S. Risk factors for onset of eating disorders: evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behav Res Ther.* 2011a; 49:622-7
12. Austin SB, Kim J, Wiecha J, et al. School-based overweight preventive intervention lowers incidence of disordered weight-control behaviors in early adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161:865-9.
13. Stice E, Rohde P, Shaw H, et al. Efficacy trial of a selective prevention

- program targeting both eating disorder symptoms and unhealthy weight gain among female college students. *J Consult Clin Psychol*. 2012; 80:164-70.
14. Expert Consensus Document. *Eat Weight Disord* 2010; 15(1-2 Suppl):1-31. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2004. Ultima consultazione 31.01.2013, disponibile all'indirizzo: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG9FullGuideline.pdf.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Disponibile all'indirizzo: <http://dsm.psychiatryonline.org>; ultima consultazione 15/02/2013. Traduzione Italiana DSM-IV-TR. *Manuale diagnostico e statistic dei disturbi mentali. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela*. Milano: Elsevier Srl; 2007.

Corrispondenza:

Dr.ssa Simonetta Marucci

Endocrinologa – Centro DCA Palazzo Francisci ,ASL 1 Umbria

Todi (Perugia)

Tel 075/ 8943302

www.uslumbria1.it

