

Vol. 14 - n. 3 - 2016

ISSN 2035-0678

# RIVISTA ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in **EMBASE/SCOPUS**

DIRETTORE SCIENTIFICO - EDITOR IN CHIEF

Vincenzo De Sanctis

**Endo-Thal**



## AUTHORS

Enzo Loner

Giuseppe Millimaggi

Francesca Sartori

Nada A. Soliman

Ashraf T. Soliman

Maurizio Tucci

Alaa Youssef Ahmed

Carlo Buzzi

Michele Contel

Vincenzo De Sanctis

Salvatore Di Maio

Rania Elalaily

Heba Elsedfy

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano  
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

ORGANO UFFICIALE

**sima**  
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

SCRIPTA  
MANENT  
EDIZIONI

# SKINIUS®

## THE DOCTOR IS IN

LINEA DERMOCOSMETICA ANTI-AGING

### FOSPID SERUM RIGENERANTE CUTANEO

per rughe, macchie,  
smagliature ed esiti cicatriziali  
*ad alto contenuto di Fospidin®*

in farmacia

[www.skinius.it](http://www.skinius.it)





Molto spesso il pediatra- endocrinologo viene chiamato ad esprimere una valutazione della crescita in un ragazzo/a con bassa statura e/o ridotta velocità di crescita staturale/ anno.

La crescita è un fenomeno dinamico che inizia al momento del concepimento e termina con la completa maturazione dell'individuo. È condizionata da vari fattori: genetici, nutrizionali e dallo stato di salute psichica ed emotiva di ciascun ragazzo/a. La bassa statura non è di per sé una malattia, ma una definizione statistica che include sia soggetti sani che individui con patologie, associate a ridotta statura, o condizioni morbose in grado di determinare una riduzione della crescita staturale, in quanto non tiene conto di eventuali variazioni della velocità di crescita e dei fattori genetici/familiari (target genetico). La durata della crescita di un ragazzo/a dipende molto dalla durata della pubertà, che è molto variabile da un individuo all'altro.

Il Dr. Salvatore Di Maio, con grande maestria clinica, in questo numero della RIMA ci presenta "una riflessione sul concetto clinico di riserva di crescita e ne discute il significato e i rapporti con il concetto di potenziale di crescita e di statura adulta predetta". Il Suo contributo scientifico, dal titolo: **La riserva di crescita - Un tempo di crescita solo temporaneamente perduto**, "non ha la pretesa di risolvere le questioni ancora aperte sui vari metodi di predizione della statura adulta, né di affrontare le difficoltà della valutazione dell'età ossea, ma vuole soltanto presentare una valutazione critica della letteratura scientifica sul ritardo di crescita, dopo un'esperienza maturata in oltre quarant'anni di attività clinica pediatrica".

Gli sono molto grato per il contributo che ha voluto inviare alla nostra rivista. Ho letto con grande interesse le Sue riflessioni, frutto di una grande esperienza clinica, ed ho trovato molto vero e saggio il concetto che "prendere una decisione clinica quasi sempre comporta un travaglio mentale ed etico perché essa è inscindibile dal dubbio metodico".

Il 25-26 novembre si terrà a Pisa il XVIII Congresso Nazionale Elettivo della nostra Società (SIMA), presieduto dal Prof. Giuseppe Saggese e dal Dr. Piernicola Garofalo. Questo numero della RIMA, pertanto, Vi raggiungerà ad elezioni già avvenute. Desidero ringraziare il Presidente ed il Consiglio Direttivo uscente per il lavoro svolto in questi anni e per aver voluto pubblicare in supplemento della rivista un tema molto attuale: la fase di transizione dall'adolescenza all'età adulta.

Al Consiglio neo-eletto i miei più fervidi auguri di buon lavoro, con l'auspicio che la Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza (RIMA) possa avere sempre la giusta visibilità ed attenzione nei programmi societari. Ricordiamoci che siamo stati i primi in Europa a pubblicare una rivista di adolescentologia, cerchiamo, quindi, di curare, proteggere e sostenere quanto di buono è stato fatto in tanti anni di intenso lavoro scientifico ed editoriale.

Circa un anno fa il Sig. Armando Mazzù, Editore di Scripta Manent, improvvisamente ci ha lasciati. Nonostante ciò, la nostra rivista ha continuato ad essere pubblicata regolarmente grazie all'impegno del Dr. Cazzola, Dr. Di Maio e della Signora Brambilla Mazzù. Tuttavia non possiamo lasciare, anche per i prossimi anni, a Scripta Manent tutto l'impegno economico per la pubblicazione della nostra rivista. Dovremo trovare, quanto prima, le necessarie risorse per continuare a dar vita alla Rivista ufficiale della Società, che viene regolarmente pubblicata da 14 anni.

In qualità di Editor in Chief della rivista un sincero ringraziamento a Scripta Manent per la competenza editoriale, passione e disponibilità, che non ci ha mai fatto mancare, anche nei momenti più difficili.

Molti auguri a tutti Voi ed allo staff di Scripta Manent per un sereno Natale ed Anno Nuovo. Che il Natale possa significare pace, amore ed armonia nelle nostre ed in tutte le Famiglie del mondo.

**Vincenzo De Sanctis**

# TONIMER lab:

DISPOSITIVO MEDICO CE0546.  
Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni per l'uso.  
Materiale destinato agli operatori sanitari.

## PANTHEXYL SPRAY

E FLUIDIFICAZIONE DEL MUCO DELLE FOSSE NASALI NELLE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO CON SOVRAINFEZIONE MICROBICA, NELLA PREVENZIONE DI OTITI MEDIE ACUTE DA STAZIONAMENTO DEL MUCO E NEL TRATTAMENTO POST CHIRURGICO RINOSINUSIALE.



**EROGAZIONE 360°**



**STERILE**

- Senza conservanti.
- Senza lattice.
- Senza gas propellente a contatto con il prodotto.



**PER ADULTI E BAMBINI**



**SOLUZIONE IPERTONICA**

- Decongestionante.
- Senza effetto rebound.

**OSMOLALITÀ**

- Maggiore di 800 mOsmol/Kg.

**CON XILITOLO 5%**

- Antimicrobico per azione antiadesiva.

**CON PANTENOLO 5%**

- Protettivo.
- Lenitivo.

# Rivista Italiana di dell' MEDICINA Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

**COMITATO DI REDAZIONE**

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

**COMITATO EDITORIALE**

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

**INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD**

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)  
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)  
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)  
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)  
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)  
Monica Borile (El 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**  
Direttore Scientifico **Donatella Tedeschi**  
Direzione Marketing **Antonio Di Maio**  
Direttore Amministrativo **Cristina Brambilla**  
Grafica e impaginazione **Cinzia Levati**  
Consulenza Grafica **Piero Merlini**  
Socio Fondatore **Armando Mazzù†**



Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano  
Tel. 0270608060 - 0266989411  
E-mail: scriman@tin.it

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

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

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 e delle immagini da loro utilizzate.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano

## Sommario

**Editoriale** pag. 73

Vincenzo De Sanctis

**An update of the genetic basis of pubertal timing:****A mini review** pag. 77

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Heba Elsedfy, Nada Soliman,  
Rania Elalaily, Salvatore Di Maio

**Precocità, fattori di rischio e di protezione alcol-correlati  
in un campione di pre-adolescenti italiani residenti in aree  
metropolitane** pag. 87

Michele Contel, Carlo Buzzi, Enzo Loner, Francesca Sartori, Maurizio Tucci

**La riserva di crescita****Un tempo di crescita solo temporaneamente perduto** pag. 95

Salvatore Di Maio

**CASE REPORT****Hematospermia in a young adolescent:****Clinical and diagnostic long-term follow-up** pag. 109

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Heba Elsedfy, Nada A Soliman,  
Rania Elalaily, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi, Alaa Youssef Ahmed

**EFFACLAR DUO (+)**  
Riduce le imperfezioni.  
Corregge i segni. Efficacia dopo 24h.\*

**n°1** Trattamenti per la pelle  
grassa a tendenza acneica  
**in Farmacia in Europa\*\***

\*\*IMS HEALTH, Pharmatrend International, brand di trattamenti per pelle grassa a tendenza acneica. Cumulato Marzo 2016, Dati a Valore, Farmacia, years 2013, 2014 and YTD March 2016, in value and volume.

\*Riduzione del rossore delle imperfezioni. Test cosmetologico, 38 soggetti.

## Formula completa per trattare la pelle a tendenza acneica. 6 benefici in 1 sola applicazione

### ATTIVI FUNZIONALI:

- 1 [Lipo-Idrossi-Acido®] Cheratolitico
- 2 [Niacimide] Anti-infiammatorio
- 3 [Procerad®] Anti-iperpigmentazione post infiammatoria
- 4 [Piroctone Olamina] Anti-batterico
- 5 [Zinco PCA] Sebo-regolatore
- 6 [Acido Linoleico] Sebo-normalizzante

1 applicazione mattina e/o sera  
• In mono-trattamento  
• In associazione al trattamento in uso

SENZA COMPROMESSI. TOLLERABILITÀ OTTIMALE.

# An update of the genetic basis of pubertal timing: A mini review

Vincenzo De Sanctis<sup>1</sup>, Ashraf T Soliman<sup>2</sup>, Heba Elsedfy<sup>3</sup>, Nada A Soliman<sup>4</sup>, Rania Elalaily<sup>5</sup>, Salvatore Di Maio<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt;

<sup>4</sup> Ministry of Health, Alexandria, Egypt;

<sup>5</sup> Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar;

<sup>6</sup> Emeritus Director in Pediatrics, Children's Hospital "Santobono-Pausilipon", Naples, Italy.

## Summary

Puberty remains an intriguing mystery because the factors that initiate and modulate its progression are still largely unknown. Hypogonadotropic hypogonadism (HH) has long served as a model to understand the intricacies of the reproductive endocrine system. Studies suggest that pubertal timing in the general population may be controlled by hundreds of genetic regulators, while loss-of-function mutations in one gene can produce the phenotypic features of complete gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency. A genetic link between delayed puberty and HH has been suggested. Mutations in genes underlying HH might contribute to the pathogenesis of constitutional delay of growth and puberty (CDGP), with incomplete penetrance and/or variable expressivity. Therefore, the common, self-limited CDGP and the rare, often permanent HH share underlying pathophysiologic mechanisms. The current understanding of the genetic basis of pubertal timing is reported in the present short review. A practical diagnostic approach to pubertal delay is also suggested.

**Key words:** Puberty, delayed puberty, hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropic hypogonadism, genetics, epigenetic.

## Update sulle basi genetiche dei tempi puberali: Una mini review

### Riassunto

La pubertà rimane un affascinante mistero in quanto i fattori che determinano l'inizio e la sua progressione rimangono ancora largamente non spiegati. Nella popolazione generale, numerosi geni controllano i tempi puberali, mentre la mutazione della funzione di un singolo gene può causare un quadro clinico compatibile con un deficit di Gn-RH (ipogonadismo-ipogonadotropo, HH). Un possibile link tra HH e ritardo puberale è stato recentemente riportato da alcuni Ricercatori. Questa breve review descrive le attuali conoscenze sulle basi genetiche della regolazione del timing puberale e riportata un pratico approccio alla diagnosi dei ritardi puberali.

**Parole chiave:** Pubertà, ritardo puberale, ipogonadismo ipogonadotropo, ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, genetica, epigenetica.

## Introduction

Regulation of onset of puberty remains a great mystery of human biology and it is thought that a combination of factors plays a role in its initiation.

While the timing of pubertal onset varies within and between different populations, it is a highly heritable trait, suggesting strong genetic determinants (1). Epidemiological studies have estimated

that 60-80 % of the variation in pubertal onset is under genetic regulation (2, 3). However, despite this strong heritability, little is known about the genetic control of human puberty (4-6). The current understanding of the genetic basis of pubertal timing is reported in the present short review. A practical diagnostic approach to pubertal delay is also suggested.

## Neuroendocrine regulation of Pubertal development

The onset of puberty is driven by the reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis after relative quiescence during childhood, with an increase in the pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). GnRH neurons originate from the neural crest and from the olfactory placode and then migrate to the hypothalamus along the axons of the developing olfactory nerves. An increased pulsatility of GnRH from hypothalamic neurosecretory neurons is required for both the initiation and progression of the pubertal process (Figure 1).

This increase is brought about by coordinated changes that occur in neuronal and glial networks associated with GnRH neurons. The two predominant excitatory inputs to the GnRH pulse generator are glutamatergic neurons and kisspeptin neurons. Glutamatergic neurons secrete the excitatory amino acid glutamate. This acts on N-methyl-D-aspartate receptors expressed by GnRH neurons. Opioidergic neurons have an inhibitory function, inhibiting GnRH release directly or indirectly through inhibition of excitatory neurons, such as kisspeptin neurons by the opioid peptide dynorphin A (7, 8). There is no single pathway that is solely responsible for the neuroendocrine control of pubertal development. Rather, it is a network of activators and repressors working in concert to regulate puberty (Figure 2).

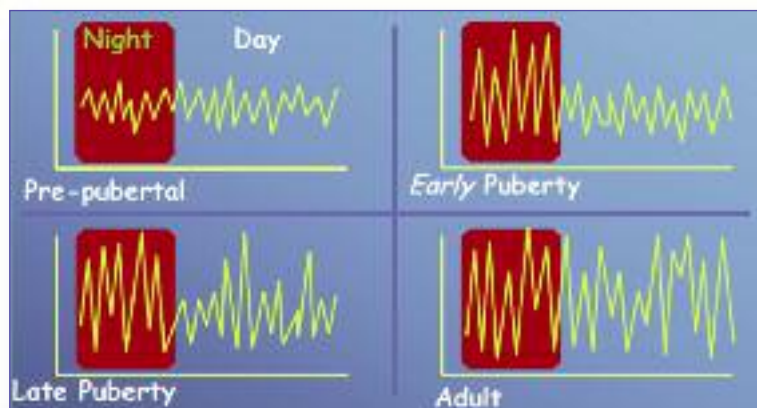
## Delayed puberty

Delayed puberty offers a unique opportunity to understand the still-elusive factors that initiate puberty. Constitutional delay of growth and puberty (CDGP) represents the extreme late end of the normal pubertal spectrum, and puberty eventually begins spontaneously.

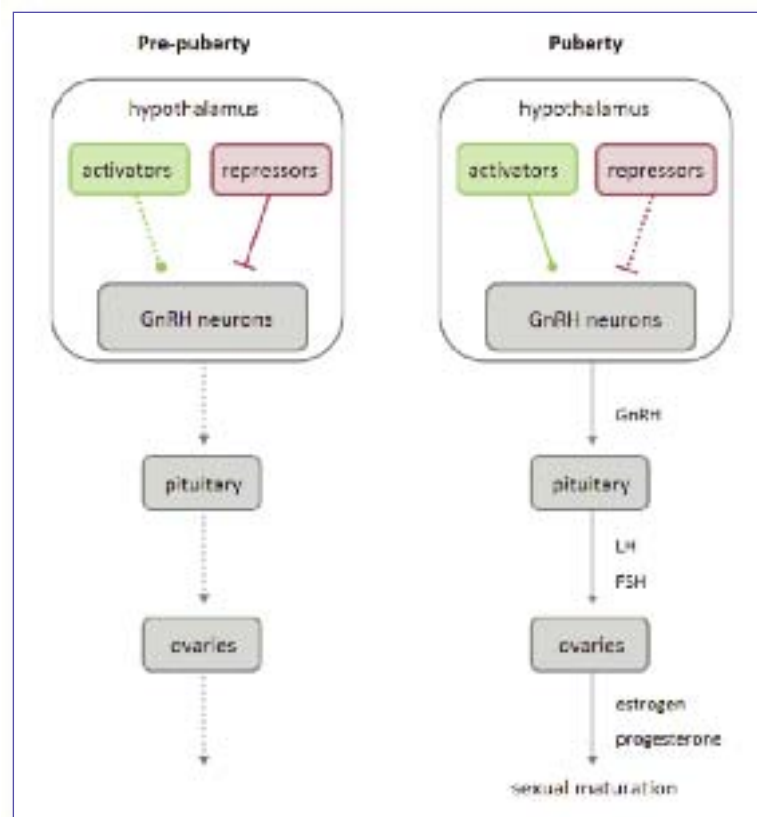
The condition is commonly defined as the lack of sexual maturation at an age greater than 2 SDs above the mean for a given population (Figure 3) (4).

In conventional clinical practice, this leads to evaluation of boys who have not achieved a testicular volume of 4 mL or greater by 14 years and girls who have not started breast development by 13 years. In the absence of underlying conditions, delayed

**Figure 1.**  
 Daily GnRH pulses across the pubertal period.



**Figure 2.**  
 Activity of hypothalamic activators and repressors on hypothalamic pituitary gonadal axis function during pre-puberty and puberty.

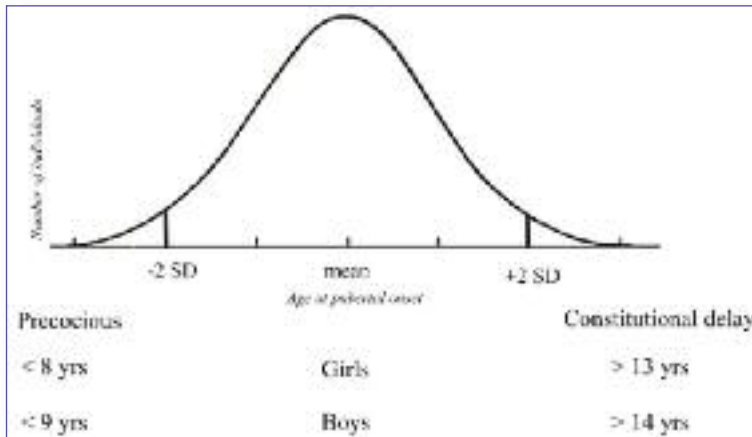


puberty is typically self limited, with individuals progressing through puberty spontaneously prior to reaching an adult age (commonly defined as 18 years) (Figure 4) (4).

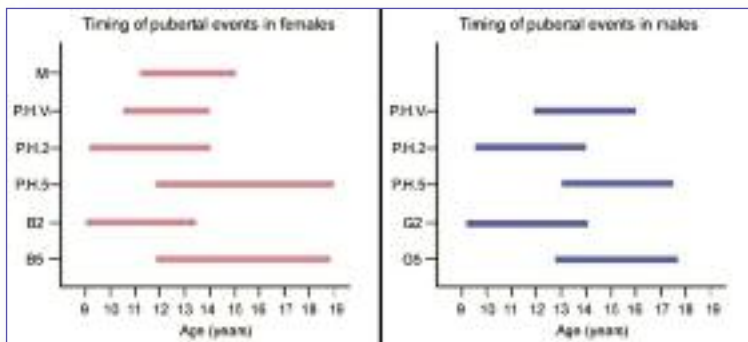
The differential diagnosis of delayed puberty is divided into three main categories: hypergonadotrophic hypogonadism (characterised by elevated gonadotropin levels due to lack of negative feedback from the gonads, congenital hypogonadotrophic hypogona-



**Figure 3.**  
Pubertal onset is a complex trait that is normally distributed in the population.



**Figure 4.**  
A scheme representing the timing of pubertal events in the majority of adolescents. M, menarche; PH.V., peak height velocity; PH.2, Tanner pubic hair stage 2; PH.5, Tanner pubic hair stage 5; B2, Tanner breast stage 2; B5, Tanner breast stage 5; G2, Tanner genital stage 2; G5, Tanner genital stage 5.



**Figure 5.**  
Underlying conditions associated with transient (or functional) hypogonadotropic hypogonadism (FHH) (59 female patients, personal observations- V.De Sanctis).

<b>Eating disorders</b>	8	<b>Renal disease</b>	
<b>Strenuous exercise</b>	4	<b>Chronic renal failure</b>	1
<b>Haematological diseases</b>		<b>Miscellaneous</b>	
<b>Thalassaemia intermedia</b>	10	<b>Congenital heart disease</b>	2
<b>Thalassaemia major</b>	7	<b>Rheumatoid arthritis</b>	2
<b>Drepanocytic anaemia</b>	4	<b>Mucopolysaccharidosis type I</b>	2
<b>Gastrointestinal diseases</b>		<b>Endocrinopathies</b>	
<b>Coeliac disease</b>	2	<b>Gli deficiency</b>	4
<b>Inflammatory bowel disease</b>	2	<b>Hypothyroidism</b>	3
		<b>Hyperthyroidism</b>	2
		<b>Cushing Syndrome</b>	2
		<b>Hyperprolactinoma</b>	2
		<b>Poorly controlled IDDM</b>	1

□ FHH is a condition that do not lead to permanent hyper- or hypogonadotropic hypogonadism.

dism (CHH-characterised by low gonadotropins (LH and FSH). LH and FSH levels due to organic, genetic or idiopathic hypothalamic or pituitary disorders) and transient (or functional) hypogonadotropic hypogonadism (FHH), where pubertal delay is due to maturational delay in the HPG axis secondary to an underlying non-reproductive condition (Figure 5) (3-5).

There are clinical features that can potentially distinguish CDGP from HH, although these are often not diagnostic.

A family history of delayed puberty is strongly suggestive of CDGP (seen in 50-75 %), although individuals with CDGP are also seen among pedigrees with IHH. Adolescents with CDGP may have delayed adrenarche and pubarche along with delayed gonadal development, whereas individuals with HH are more likely to have delayed gonadal development alone, but this distinction is often blurred. Twenty to 40 % of patients with HH have evidence of initial but then stalled pubertal development, and 10 % may have sustained reversal of HH in adulthood (5, 6). Dismorphic features (Turner or Klinefelter syndrome), presence of cryptorchidism or undescended testes, micropenis, gynaecomastia, sense of smell and signs of acquired disease should be analyzed.

Delayed puberty can be difficult to distinguish from absent puberty due to a congenital lack of gonadotropins (hypogonadotropic hypogonadism) because adolescents with CHH or FHH are often prepubertal on examination and have low levels of LH and FSH. Gonadotropin levels are low in CDGP because the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis has not yet matured to secrete pubertal levels of GnRH; levels are low in HH because of a lack of GnRH secretion or action (9).

Testis quiescence during childhood is relative because, if in the interstitial compartment Leydig cells have been dormant, conversely Sertoli cells, in tubular compartment, are most active as revealed by the circulating levels of Anti-Müllerian Hormone (AMH) and inhibin B. Therefore, during childhood, hypogonadism can best be evidenced, without stimulation tests, if Sertoli cell function is assessed by measurement of serum AMH and inhibin B (10).

In prepubertal boys inhibin B > 35 pg/ml and AMH > 110 pmol/l are more frequent in CDP than in hypogonadism.

A limitation in its use may be in its sensitivity to identify those boys with HH who have a partial deficiency in gonadotropins, and therefore a partial deficiency in inhibin B.

The normal pattern of inhibin B secretion in females is similar to what is seen in males, but with lower prepubertal levels and a less significant rise at the time of puberty (11). Thus, in many cases, routine initial clinical evaluation cannot distinguish CDGP from HH with certainty. The presence of endogenous, progressive pubertal development by age 18 yr is the "gold standard" for differentiating CDGP from HH.

Self-limited delayed puberty has traditionally been described as occurring in the context of CDGP, with associated delays in childhood growth and skeletal maturation.

A bone age < 11 years in girls or < 13 years in boys with growth failure is encountered in constitutionally delayed puberty. Bone ages > 11 years in girls or 13 years in boys require further investigation to eliminate hypogonadism.

However, in one study, over 50 % of individuals with delayed puberty did not exhibit slow prepubertal growth (13).

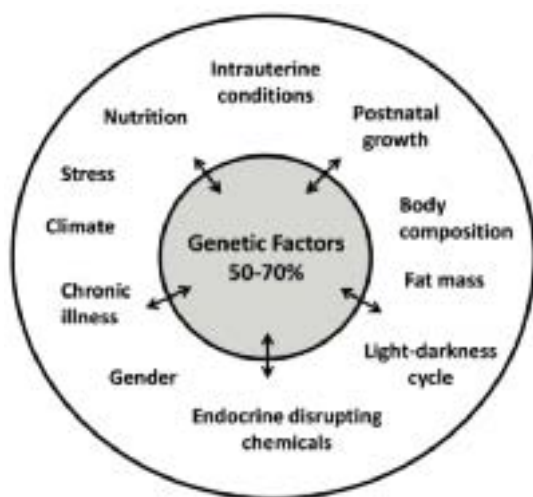
This observation suggests two distinct pathophysiological mechanisms for delayed puberty: one associated with delays in prepubertal growth and the other with only pubertal delay.

Bone age is always delayed compared to chronological age, height and growth velocity are usually in the normal range. Retardation of growth and bone age begins at a very early age, many years before the normal pubertal age while in boys with isolated HH and in subjects with primary hypogonadism the delay is not usually present.

Delayed puberty may also be secondary to endocrine, metabolic or systemic disorders, or simply undernutrition (Figure 6) (4, 5).

### Figure 6.

Timing of puberty is largely regulated by genetic factors, and influenced by environmental and individual factors.



## Variation in pubertal timing and mode of inheritance

From 50 % to 80 % of the variation in pubertal timing is determined by genetic factors. The role of genetic factors is illustrated by the strong correlation between age of menarche in mothers and daughters, among members of an ethnic group, and by a greater concordance of pubertal timing between monozygotic as compared to dizygotic twins (14-17). The onset of puberty, estimated from breast or genital development in 48 twin pairs, has been shown to be concordant, i.e. occur within 3 months, in as many as 88-100 % of monozygotic twins (MZ) compared with only 30-39 % of dizygotic twins (DZ) (18).

Environmental and physiologic effects also influence the timing of puberty. This is supported by the evidenced secular trends in the timing of puberty. It is possible that gene-environment interactions play an important role in regulating the timing of puberty. However, despite changing environmental and secular influences, genetic background still plays a significant role in regulating the variation of pubertal timing within a population at any particular point in time.

Two extended studies addressing the segregation of CDGP in families showed an inheritance pattern compatible with autosomal dominant inheritance with complete or incomplete penetrance. These studies suggested that CDGP can be caused by the effects of single-gene mutations (3,19). *Wehkalampi et al.* (19) identified 492 subjects with CDGP from hospital records of two pediatric clinics in Finland. The study included 95 male and 29 female subjects and their first-degree relatives. One third of the families were expanded to include also second-degree relatives with an interview-based assessment of pubertal timing.

Eighty percent of males, and 75 % of female probands, had first-degree relatives with CDGP. Of all probands, 45 % had one parent (unilineal families) and 32 % had two parents affected. In 2 % of the families, only siblings were affected. The prevalence of CDGP in male first-degree relatives was only slightly higher than in female relatives: 53 % vs.39 %, respectively ( $p < 0.01$ ). The male to female ratio was 1.2:1. In 74 % of extended unilineal pedigrees (17 of 23), the inheritance pattern of CDGP was consistent with autosomal dominant inheritance.

*Winter et al.* (20) reported 128 cases of CDGP, of whom 60 were affected girls and 68 affected boys. The male to female ratio for the probands was 32:14. It was 1:1.37 for the first degree relatives. Of the 48 probands, 46 (96 %, 14 girls and 32 boys) had at least one affected 1st degree relative and 2 (4 %) had only 2<sup>nd</sup> degree relatives affected. There was no family in whom only siblings were affected.

In girls, 11 families (79 %) exhibited exclusive maternal inheritance, 1 (7 %) paternal inheritance and 2 (14 %) presented both maternal and paternal inheritance. In boys, 14 families (41 %) exhibited exclusive maternal inheritance, 12 (35 %) paternal inheritance and 8 (24 %) presented both maternal and paternal inheritance.

Of the 36 unilineal families, CDGP was verified in three generations in only 3 of the patients. In boys with bilineal inheritance, the ages at onset of puberty and at evaluation were higher than in those with unilineal inheritance, but the difference was not significant.

They had similar plasma testosterone concentrations suggesting that these differences are not due to a difference in their pubertal development stages. The high frequency of dominant inheritance patterns and the large number of affected relatives of CDGP patients suggest that genetic effects also markedly contribute to their delay of puberty.

To facilitate the identification of genes influencing the timing of pubertal growth and maturation, *Wehkalampi et al.* (21) conducted a linkage mapping of CDGP, in 52 extended families.

The genome-wide scan detected linkage of CDGP to a pericentromeric region on chromosome 2p13-2q13 which does not harbor any previously known genes related to pubertal timing. However, a number of genes in the area have a potential connection to the control of pubertal onset. One of these is *GPR45*, a gene coding for a G protein coupled receptor, the family of which *GPR54*, *GnRHR*, and *PROKR2* are examples of. The present locus also contains *POU3F3*, a member of the family of POU homeodomain transcription factors, which are involved in the development of the anterior pituitary gland. Furthermore, the identified chromosomal region contains a neuronal PAS domain protein 2, *NPAS2* a central nervous system transcription factor functioning as a part of a timekeeping molecular clock mechanism that generates circadian rhythmic oscillations in gene expressions and physiologic functions.

In conclusion, the most common cause of delayed puberty is the entity known as CDGP, in which children have delayed longitudinal growth patterns in addition to pubertal delay (3, 4).

CDGP seems to be highly heritable, as 50-80 % of patients with CDGP have a family history of delayed puberty.

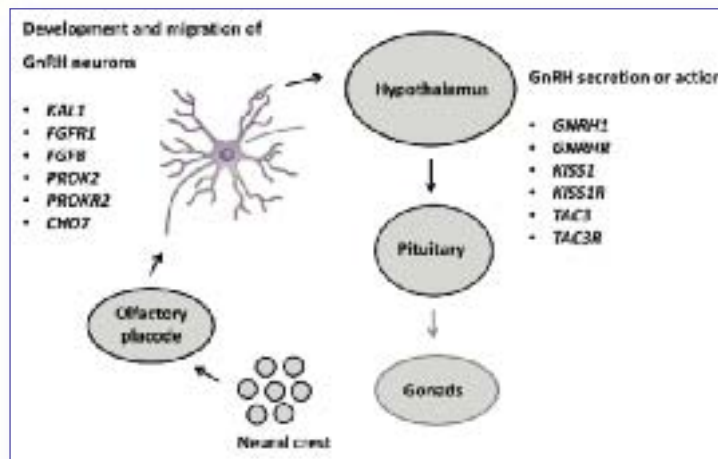
Many CDGP pedigrees show an autosomal-dominant pattern, suggesting that CDGP can be caused by the effects of single-gene mutations. The locus 2p132q13 potentially harbors a gene involved in the control of the onset of puberty. These results suggest that this locus may be a component of the internal clock controlling the timing of the onset of puberty. However, given the large size (~620 Mb) of the detected chromosomal region, further identification of the causative gene will be challenging.

## Genetic Regulation

Several observations suggest that there are common pathophysiologic mechanisms that link self-limited delayed puberty and other reproductive endocrine conditions, in which pubertal deve-

**Figure 7.**

The genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism (HH).



lopment is absent or stalled due to defects in the secretion or action of the master reproductive hormone GnRH (22).

Greater than 10 % of HH patients have relatives with a history of delayed puberty, compared with 2.5 % of the general population (23, 24). In addition, approximately 20 % of HH individuals undergo "reversal", with activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and normalization of reproductive endocrine function in adulthood (25-28). Greater than 30 genes have been implicated in the pathogenesis of HH, and these genes regulate the development, migration, and secretory function of GnRH neurons (29), or its downstream pathways (30, 31). Those that disrupt embryonic migration of GnRH-producing cells from the nasal placode also cause anosmia (Kallmann syndrome). Mutations in other genes that encode hypothalamic neurotransmitters or their receptors, rather than GnRH cell migration, typically cause normosmic hypogonadotropic hypogonadism. These include the genes for kisspeptin (*KISS1*), neurokinin B (*TAC3*) and GnRH (*GNRH1*), and their receptors (*KISSR*, *TACR3* and *GNRHR*) (Figure 7).

Other causes of HH include mutations in genes that are critical to HPG development. This category includes the genes for the orphan nuclear receptors *DAX1* and steroidogenic factor-1 (*SF-1*). Mutations in several pituitary transcription factors, including *HESX-1*, *LHX3*, and *PROP1*, can lead to combined pituitary hormone deficiencies that include HH as a phenotype (Table 1).

Finally, the gene for prohormone convertase-1 (*PC-1*) has been associated with obesity and HH, possibly as a result of defective processing of neuropeptides or prohormones that are components of GnRH secretion (32-42).

*Zhu et al.* (43) reported a significant genetic overlap between self-limited delayed puberty and IHH. These data highlight delayed puberty as an additional human disease model to decipher the intricacies of pubertal timing. Specifically, their study identified *TAC3*, *TACR3*, and *IL17RD* as candidate delayed puberty genes.

**Table 1.**  
Genes implicated in the etiology of hypogonadotropic hypogonadism (HH).

Gene	Locus	Pathogenic mechanism	Phenotype
<b>Hypothalamus</b>			
<i>KALI</i>	Xp22.3	abnormal GnRH neuron migration	HH with anosmia/hyposmia
<i>FGFR1 (KAL2)</i>	8p12	abnormal GnRH neuron migration	HH with/without anosmia/hyposmia, CDGP
<i>PROKR2 (KAL3)</i>	20p13	abnormal GnRH neuron migration	HH with anosmia/hyposmia
<i>PROKR2 (KAL4)</i>	3p13	abnormal GnRH neuron migration	HH with/without anosmia/hyposmia
<i>FGF8</i>	10q24	abnormal GnRH neuron migration	HH with/without anosmia/hyposmia, CDGP
<i>NELF</i>	9q34	abnormal GnRH neuron migration	HH with anosmia/hyposmia (?)
<i>CHD7</i>	8q12	abnormal GnRH neuron migration	CHARGE, HH with/without anosmia/hyposmia
<i>KISS1R (GPR54)</i>	19p13	abnormal GnRH neuron activation	HH, CDGP, IPP
<i>LEP</i>	7q11.33	abnormal appetite control and GnRH secretion	obesity, HH
<i>LEPR</i>	1q31.2	abnormal appetite control and GnRH secretion	obesity, HH
<b>Hypothalamus and pituitary</b>			
<i>DAX-1</i>	Xp21	abnormal development of the adrenal cortex, hypothalamus, pituitary gonadotropes, and gonads	congenital adrenal insufficiency, hypogonadism due to combined hypothalamic-pituitary-gonadal defect
<b>Pituitary</b>			
<i>HESX1</i>	3p21	abnormal development of the forebrain, midline, and the pituitary	septo-optic dysplasia, isolated or combined deficiency of pituitary hormones
<i>PROP1</i>	5q35	abnormal development of the pituitary, or specialization of its cells	combined deficiency of pituitary hormones
<i>LHX3</i>	9q34	abnormal development of the pituitary and extrapituitary structures	combined deficiency of pituitary hormones, rigid cervical spine
<i>LHX4</i>	1q25	abnormal development of the pituitary, or specialization of its cells	combined deficiency of pituitary hormones
<i>GNRHR</i>	4q13 q21	abnormal gonadotropes activation	HH, CDGP
<i>LHB</i>	10q13.32	abnormal Leydig cell stimulation in a male	infertility and delayed puberty in a male
<i>FSHB</i>	11p13	abnormal ovarian stimulation in females and Sertoli cell stimulation in males	infertility in both genders, delayed breast development and menarche in females, unaffected pubertal development in males

In brief, together these studies suggest that pubertal timing in the general population may be controlled by hundreds of genetic regulators. Loss-of-function mutations in one gene can produce the phenotypic features of complete GnRH deficiency. However, mutations in genes underlying IHH might contribute to the pathogenesis of CDGP, with incomplete penetrance and/or variable expressivity. The genetic link between delayed puberty and HH suggests that the common, self-limited condition of delayed puberty, and the rare often permanent disorder of HH, share some underlying pathophysiologic mechanisms in delayed puberty.

### Constitutional delay of growth and puberty: A grey area

The genetics of constitutional delay of growth and puberty likely represents a grey area between rare Mendelian alterations that

underlie severe pubertal delay or absence and more subtle variation underlying normal population variability in pubertal timing. Very little is known about the actual genes which cause pubertal delay. Nevertheless, many candidate genes were studied for a long time in CDGP patients, including a homozygous mutation in *GNRHR* (44), several heterozygous point mutations in the GH secretagogue receptor gene (*GHSR*) (45), and a non-synonymous variant in tachykinin receptor 3 (*TAC3R*) (46). Other genes known to underlie disorders of puberty (*FGFR1*, *GNRHR*, and *TAC3*) (47), and variation in genes strongly associated with pubertal timing (*LIN28B* and *FSH* receptor expression) (48,49), were not found to harbour mutations in CDGP patients (Table 2).

Howard *et al.* (50) using whole and candidate exome sequencing in a large cohort with familial delayed puberty have identified a novel gene, *IGSF10*, mutations. *IGSF10* guides GnRH neurons from their origin in the nasal placode toward the

**Table 2.**

Genetic regulators controlling the tempo of puberty.

Authors	Reference	Studied genetic regulators	Comments
Banerjee I et al.	Eur J Endocrinol. 2006; 155:121-6.	Leptin or leptin receptor polymorphism	No association of leptin or leptin receptor polymorphism with CDGP
Sedlmeyer IL et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:1091-9.	Genetic variation in GnRH and GnRHR	Not likely to be a modulator of pubertal timing in general population
Lin L et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:5117-21.	R262Q mutation of the GnRHR	Mutation in GnRHR in two boys with hypogonadotropic hypogonadism from one family.
Domene HM et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4444-50.	Mutation in the acid-labile subunit gene IGFALS	A 17-year-old boy with a heterozygous IGFALS and short stature and severe pubertal delay.
Banerjee I et al.	Eur J Endocrinol. 2008; 158:473-7.	Mutation in the acid-labile subunit gene IGFALS	IGFALS sequence variants are unlikely to be a common association with pubertal delay in children with CDGP.
Pugliese-Pires PN et al.	Eur J Endocrinol. 2011; 165: 233-41.	GHSR in idiopathic short stature (ISS) children including a subgroup of constitutional delay of growth and puberty (CDGP) patients	Mutations in patients with CDGP. In the presence of GHSR mutations, there is a decrease in ghrelin-mediated appetite, resulting in relatively low BMI, which contributes to the delayed onset of puberty.
Gajdos ZK et al. and Vaaralahti K et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4290-8. and Fertil Steril 2011; 95:2756-8.	LIN28B	The gene variants or defects found in hypogonadotropic hypogonadism are not related with CDGP.
Kang BH et al.	Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2013;18:71-5.	Polymorphisms in the estrogen receptor $\alpha$ (ESR1)	The genetic variation of ESR1 can be a contributing factor of tempo of growth and puberty.
Hagen CP et al.	Sci Rep. 2014; 4:6412.	FSHB and FSHR	Girls homozygous for FSHR -29AA (reduced FSH receptor expression) entered later in puberty than carriers of the common variants FSHR -29GG1GA, p50.003.
Day FR et al.	Neuroendocrinology. 2015;102:247-55.	ESR1	The frequency of G/G genotype was increased in CDGP patients.
Hagen CP et al.	Sci Rep. 2014; 4:6412.	FSHB and FSHR	Girls homozygous for FSHR -29AA (reduced FSH receptor expression) entered later in puberty than carriers of the common variants FSHR -29GG1GA, p50.003.
Joustra SD et al.	Eur J Pediatr. 2015; 174:687-92.	IGSF1 mutations	Unlikely that IGSF1 mutations are a prevalent cause of CDGP.
Abreu AP et al.	J Mol Endocrinol. 2015; 54: R131-9.	MKRN3 gene	MKRN3 plays an inhibitory role in the reproductive axis to represent a new pathway in pubertal regulation.
Zhu J et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E646-E654.	TAC3, TACR3, and IL17RD	Variants in IHH genes can contribute to the pathogenesis of self-limited DP.
Howard SR et al.	EMBO Mol Med. 2016;8:626-42.	Mutations in IGSF10	Mutations in IGSF10 cause delayed puberty in human beings.

hypothalamus during embryogenesis. Loss-of-function mutation *IGDF 10* were also identified in patients with hypothalamic amenorrhea.

Their evidences strongly suggest that mutations in IGSF10 cause DP in humans, and points to a common genetic basis for conditions of functional hypogonadotropic hypogonadism (HH). While dysregulation of GnRH neuronal migration is known to cause permanent HH, this is the first time that this has been demonstrated as a causal mechanism in DP.

## Epigenetic Mechanisms

Epigenetic mechanisms are a way in which the environment can impart alterations to phenotype without altering genotype. Classically, epigenetics refer to the mitotically heritable chemical modifications found on DNA or histones that can affect gene expression. Epigenetic marks include methylation of cytosine residues in cytosine-guanine dinucleotides and modifications to histone proteins such as acetylation of their N-terminal tails (51-53).

Epigenetic mechanisms have been shown to regulate the timing of puberty and reproductive function and this is another mechanism that could modulate the timing of puberty in humans and effect gene by environment interactions (51-53).

## Nutrition and onset of puberty

The modern diet, which includes many processed, high-fat foods, may be responsible for significant changes in pubertal onset. Being overweight or obese increases the likelihood that a girl will enter puberty earlier than average. Obesity may accelerate the onset of puberty in girls and may delay the onset of puberty in boys. In addition, nutrition affects the progression of puberty. On the other hand, puberty triggers a growth spurt, which increases daily caloric, protein, iron, calcium, zinc and folate needs. Severe malnutrition also can delay the onset of puberty. The higher incidence of physiological disorders like anorexia nervosa and bulimia impose another risk on the nutritional vulnerability during pubertal development (54). The evidence published to date suggests that obesity may be causally related to earlier puberty in girls. In contrast, few studies have found a link between body fat and earlier puberty in boys (55). It is interesting to note that at diagnosis of delayed puberty, the overweight boys had less delayed bone ages, greater height SDS for chronological age and greater height SDS for bone age. Predicted height for the overweight boys exceeded their mid-parental height (MPH) by  $5.0 \pm 7.2$  cm while non-overweight boys were predicted to fall below their MPH by  $2.8 \pm 6.3$  cm ( $p < 0.01$ ).

These observations suggest that in the context of delayed puberty, being overweight may modulate adult height and/or that the etiology of delayed puberty in overweight boys may differ from typical CDGP (56, 57).

## Conclusions

The timing of puberty varies greatly among healthy individuals in the general population and is influenced by cumulative effect of highly complex and intricate hypothalamic interactions that are markedly influenced by genetic factors and environmental signals. The genetic link between delayed puberty and HH suggests that the common CDGP and the permanent HH share underlying pathophysiologic mechanisms. CDGP and HH may share genes that regulate the *tempo of growth*, however, there is no evidence that they share genes that regulate *amplitude of growth*. Although genetic variation is known to influence the normal spectrum of pubertal timing, the specific genes involved remain largely unknown. Epigenetic mechanisms represent another mechanism that could modulate the timing of puberty in humans and effect gene by environment interactions especially nutrition. Current technologies that not only read out the DNA sequence,

but also determine how the DNA is modified in response to the environment, promise new insight into how puberty is regulated, including the identification and understanding of gene regulatory networks that control the biological pathways affecting pubertal timing. The identification of these genes is critical for advancing the understanding of the neuroendocrine regulation of puberty initiation. Basal inhibin B may offer a simple, discriminatory test if results from recent studies are replicated.

However, "current literature does not allow for recommendation of any diagnostic test for routine clinical use, making this an important area for future investigation" (9).

## References

1. Wehkalampi K, Silventoinen K, Kaprio J, et al. Genetic and environmental influences on pubertal timing assessed by height growth. *Am J Hum Biol.* 2008; 20:417-23.
2. Gajdos ZK, Hirschhorn JN, Palmert MR. What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16:16-24.
3. 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; 87:5581-86.
4. Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab.* 2003; 80:1-10.
5. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012; 366:443-53.
6. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2364-68.
7. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:1761-66.
8. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003; 349:1614-27.
9. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:3056-67.
10. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:81-92.
11. Bergadà I, Rojas G, Ropelato G, et al. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 455-60.
12. Zhu J, Choa RE, Guo MH, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:E646-54.
13. Wehkalampi K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 2007; 68:99-104.

14. Prader A. The constitutional delay of growth and puberty. In: Chiumello G and Laron Z editors *Recent Progress in Paediatric Endocrinology*. Academic Press, London 1977; 129-38.
15. Fischbein S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann Hum Biol* 1977; 4:417-30.
16. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24:668-93.
17. Sklad M. The rate of growth and maturing of twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1977; 26:221-37.
18. Sharma JC. The genetic contribution to pubertal growth and development studied by longitudinal growth data on twins. *Ann Hum Biol*.1983; 10:163-71.
19. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, et al. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:723-8.
20. Winter S, Ousidhoum A, McElreavey K, Brauner R. Constitutional delay of puberty: presentation and inheritance pattern in 48 familial cases. *BMC Pediatr*. 2016; 16:37.
21. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, et al. Association of the timing of puberty with a chromosome 2 locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4833-9.
22. Sykiotis GP, Pitteloud N, Seminara SB, et al. Deciphering genetic disease in the genomic era: The model of GnRH deficiency. *Sci Transl Med*. 2010; 2:32n2.
23. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:4388-95.
24. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, et al. Kallmann's syndrome: Is it always for life? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50:481-5.
25. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 2007; 357:863-73.
26. Gianetti E, Tusset C, Noel SD, et al. TAC3/TACR3 mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2857-67.
27. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:11524-9.
28. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:861-70.
29. Miraoui H, Dwyer AA, Sykiotis GP, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet*. 2013; 92:725-743.
30. Karges B, de Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev*. 2005; 8:67-80.
31. Beate K, Joseph N, de Nicolas R, Wolfram K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:9.
32. Ong KK, Elks CE, Li S, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet*. 2009; 41:729-33.
33. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*.2007; 117:457-63.
34. Elks CE, Perry JR, Sulem P, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet*.2010; 42:1077-85.
35. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Rev Endocrinol*.2009; 5:569-76.
36. Bouligand J, Ghevan C, Tello JA, et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2742-48.
37. Chan YM, de Guillebon A, Lang-Muritano M, et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:11703-8.
38. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:10972-76.
39. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 349:1614-27.
40. Pitteloud N, Meising A, Quinton R, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254-255:60-69.
41. Sarfati J, Dodé C, Young J. Kallmann syndrome caused by mutations in the PROKR2 and PROKR2 genes: pathophysiology and genotype-phenotype correlations. *Front Horm Res*. 2010; 39:121-32.
42. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2007; 117:457-63.
43. Zhu J, Choa RE, Guo MH, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:E646-54.
44. Lin L, Conway GS, Hill NR, et al. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:5117-21.
45. Pugliese-Pires PN, Fortin JP, Arthur T et al. Novel inactivating mutations in the GH secretagogue receptor gene in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol. Eur Fed Endocr Soc*. 20011; 165:233-41.
46. Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, et al. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56:646-652.
47. Vaaralahti K, Wehkalampi K, Tormmiska J, et al. The role of gene defects underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertil Steril*. 2011; 95:2756-8.
48. Tormmiska J, Wehkalampi K, Vaaralahti K, et al. LIN28B in constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3063-6.

49. Hagen CP, Sørensen K, Aksglaede L, et al. Pubertal onset in girls is strongly influenced by genetic variation affecting FSH action. *Sci Rep.* 2014; 4:6412.
50. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med.* 2016; 8:626-42.
51. Lomniczi A, Loche A, Castellano JM, et al. Epigenetic control of female puberty. *Nat Neurosci.* 2013; 16:281-9.
52. Wain LV, Armour JA, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet.* 2009; 374:340-50.
53. Cameron NM, Shahrokh D, Del Corpo A, et al. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20:795-801.
54. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18(Suppl 1):S39-47.
55. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008; 121(Suppl 3):S208-17.
56. Nathan BM, Sedlmeyer IL, Palmert MR. Impact of body mass index on growth in boys with delayed puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19:971-7.
57. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164:139-44.

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



# Precocità, fattori di rischio e di protezione alcol-correlati in un campione di pre-adolescenti italiani residenti in aree metropolitane

Michele Contel<sup>1</sup>, Carlo Buzzi<sup>2</sup>, Enzo Loner<sup>2</sup>, Francesca Sartori<sup>2</sup>, Maurizio Tucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Segretario Generale dell'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Sociologia, Università di Trento

<sup>3</sup> Presidente Associazione culturale "Laboratorio Adolescenza", Milano

## Risk and protection factors associated to early alcohol initiation in a sample of Italian adolescents living in metropolitan areas

### Summary

**Introduction.** Underage alcohol initiation is common in Italy. Children experiment under parental supervision their first sip of alcoholic beverages. Precocious alcohol tasting in a family is judged a factor of mitigation of unwanted consequences. Existing evidence does not provide solid conclusion about outcomes later in life.

**Methods.** A national sample of 1.180 lower secondary students (12-14 years) was interviewed in 2014 checking for first drinking experiences, subsequent drinking habits and alcohol-related attitudes.

**Results.** Three causally shaped models emerge: 1) high consumption are mediated by frequency and by peers. Positive attitude towards alcohol normalize the idea that alcohol in moderation is unproblematic; 2) girls are more exposed to drunkenness if their peers get drunk; 3) a positive appreciation of the substance at the first experience confirms higher consumption but not excess. **Conclusion.** Experimentations with alcohol seem relatively independent from the presence/absence of family figures. Peers mediate towards higher consumptions. This research was co-funded by Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza and Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool, a research institution partly funded by the Italian Brewers Association.

**Key words:** Underage drinking, early adolescence, parental factors, peer group.

### Riassunto

L'inizio al consumo di bevande alcoliche al di sotto dell'età minima legale è comune in Italia. Fin dall'infanzia si verificano assaggi, sia pure sotto sorveglianza dei genitori. Si sostiene che l'assaggio precoce di bevande alcoliche in famiglia sia un fattore di mitigazione delle conseguenze avverse dell'alcol. Allo stato delle conoscenze non esistono prove conclusive circa gli esiti di un esordio precoce.

Un campione nazionale di 1180 individui della scuola media (12 e 14 anni) è stato intervistato nel 2014 al fine di registrare le prime esperienze con le bevande alcoliche, le eventuali esperienze successive e vari atteggiamenti e opinioni associati al bere.

I risultati mostrano tre modelli causali stabili: 1) i consumi maggiori appaiono mediati dalla frequenza con cui si beve e dalla presenza del gruppo dei pari. Opinioni e atteggiamenti positivi verso l'alcol tendono a normalizzare l'idea che il bere con moderazione non sia problematico; 2) le ragazze sono più esposte all'ubriachezza nella misura in cui il gruppo dei pari si ubriaca; 3) un parere positivo sulla prima esperienza conferma consumi più alti ma non necessariamente consumi eccedentari. La ricerca è stata cofinanziata dalla Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza e dall'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool, un centro di ricerca parzialmente finanziato dall'Associazione Italiana della Birra e del Malto.

**Parole chiave:** Bere sotto età minima legale, adolescenza, influenze genitoriali, gruppo dei pari.

## Introduzione

Bere alcolici al di sotto dell'età minima legale (il cosiddetto *underage drinking*) è solitamente interpretato come un segnale allarmante (1). In letteratura si sottolinea come la prevalenza di uso di

alcol al di sotto dell'età legale sia frequentemente correlata con consumi più alti in fasi successive all'adolescenza. Coloro che hanno un esordio precoce – spesso anche il solo assaggio –

sarebbero più facilmente esposti a consumi più problematici di coloro che presentano un esordio tardivo (2-4). E tale tendenza si confermerebbe fin dentro l'età adulta (5, 6).

In Italia l'iniziazione familiare alle bevande alcoliche dei più giovani è ancora relativamente frequente, (7-10).

I ragazzi assaggiano per la prima volta una bevanda alcolica in famiglia sotto la supervisione dei genitori in occasione di ricorrenze, festività o altri eventi (11).

Un'indagine nazionale del 2012, condotta su un campione di studenti delle seconde e terze medie, mostra che il 29,9% dei rispondenti ha assaggiato per la prima volta una bevanda alcolica tra i 6 ed i 10 anni (12). Anche l'ubriachezza è presente, seppure poco diffusa. Ciò è in palese contrasto con quanto si registra in altre nazioni, ad esempio in Australia (13, 14).

Molte ricerche cercano di stabilire come l'uso e l'abuso di alcol (variabili dipendenti) riportino a fattori che potrebbero mostrare una significativa capacità predittiva. Il compito di esplicitare le relazioni causali che inducono o trattengono i giovanissimi dal consumare alcolici non può naturalmente essere concepito in isolamento da un'ipotesi robusta sui fattori psicologici e motivazionali che contraddistinguono l'adolescenza.

Un argomento "caldo" riguarda il ruolo dei genitori che autorizzano i propri figli ad assumere bevande alcoliche in modo "controllato", cioè sotto la supervisione dell'adulto (13-15). Alcuni genitori ritengono che se l'esperienza d'esordio dei figli avviene in una situazione da essi monitorata, si creano delle barriere a protezione di rischi limitando eventuali conseguenze negative. Il riscontro in letteratura fornisce evidenze miste e non conclusive. Alcuni studi mettono in luce aspetti positivi dell'influenza genitoriale, specie se concomitante con un sostegno ambientale ed emozionale verso gli adolescenti (11, 16, 17).

Altri sottolineano l'efficacia protettiva associata alla proibizione di bere precocemente (15). L'opinione che il bere dei ragazzi sia inevitabile, e che sia meglio che i genitori insegnino a bere con moderazione si aggiunge al timore che un divieto drastico al bere possa compromettere il dialogo e la relazione con la prole (18). Inoltre, le famiglie che presentano un tasso di alta coesione interna sembrano essere in grado di esercitare un influsso positivo con consumi più controllati da parte dei figli (16).

La presente indagine esplora il modo in cui le prime mosse dei pre-adolescenti nel campo dei consumi di bevande alcoliche sono condizionate da fattori *psicologici, sociali e contestuali*.

L'indagine studia:

- 1) se e quanto l'uso di alcol e l'eventuale abuso siano associati al ruolo rivestito dai genitori e dal gruppo dei pari (fattori sociali);
- 2) se e quanto l'uso di alcol e l'eventuale abuso siano associati alla facilità di procurarsi bevande alcoliche e alla partecipazione ad eventi sociali dove è possibile bere (fattori contestuali) e,
- 3) se e quanto l'uso di alcol e l'eventuale abuso siano associati alle opinioni sull'uso di alcol e alle sensazioni derivanti dal primo assaggio (fattori psicologici).

## Obiettivi e metodologia dell'indagine

L'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool ha promosso uno studio sul consumo e sull'abuso di bevande alcoliche tra i giovani italiani residenti in cinque città metropolitane (Napoli, Milano, Palermo, Roma, Torino) attraverso un'indagine sugli studenti iscritti alla terza classe delle scuole secondarie di I grado. L'indagine si inserisce nel rapporto di collaborazione tra l'Osservatorio, la Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA) e la società Laboratorio Adolescenza con l'assistenza tecnico-scientifica del Dipartimento di Sociologia e Ricerca Sociale dell'Università di Trento. A tal fine sono stati utilizzati modelli interpretativi multigruppo basati su equazioni strutturali (19).

Questo approfondimento è stato condotto e verrà pubblicato in una rivista scientifica internazionale. La ricerca, condotta nel 2014, è stata svolta in aree intensamente urbanizzate per un totale di 1180 soggetti. Il campione era costituito da studenti delle terze classi delle scuole secondarie di I grado ubicate nei cinque comuni. Nella Tabella 1 sono illustrate le caratteristiche strutturali del campione intervistato.

**Tabella 1.**  
Composizione del campione secondo le caratteristiche strutturali.

	n	%
<b>Comune metropolitano</b>		
Napoli	235	19,9
Milano	243	20,6
Palermo	219	18,6
Roma	231	19,6
Torino	251	21,3
<b>Sesso</b>		
Maschi	556	47,1
Femmine	609	51,6
Non indicato	15	1,3
<b>Età</b>		
12 anni	110	9,3
13 anni	784	66,4
14 anni	232	19,7
15 anni	31	2,6
16 anni	3	0,3
Non indicato	20	1,7
<b>Totale</b>	<b>1180</b>	<b>100,0</b>

## Uno sguardo sul fenomeno

### Il debutto alcolico

Poco meno di un giovane ogni otto non ha mai assaggiato una bevanda alcolica (13,1%, Tabella 2). L'alcol dunque, per la grande maggioranza di coloro che frequentano la terza media, è parte dell'esperienza personale. Per circa un terzo degli intervistati il fenomeno è relativamente recente (il 34,6% ci si è avvicinato per la prima volta oltre i 10 anni). Per altri la precocità è maggiore: il 29,9% ha avuto il suo debutto tra i 6 e i 10 anni e l'8,6% addirittura sotto i sei anni. Va rimarcato che questo dato esemplifica un semplice assaggio, magari non ripetuto.

**Tabella 2.**

Caratteristiche, comportamenti ed atteggiamenti relativi al debutto alcolico (%).

	Totale	Totale	Sesso		Comune metropolitana				
	2012	2014	Maschi	Femmine	Napoli	Milano	Palermo	Roma	Torino
<b>A che età ha bevuto la prima bevanda alcolica</b>									
Meno di 6 anni	8,2	8,6	10,1	7,1	7,2	9,1	7,3	11,3	8,0
Tra i 6 e i 10 anni	29,5	29,9	32,6	27,8	18,7	23,0	36,5	29,9	41,4
Oltre i 10 anni	41,6	34,6	34,9	34,5	46,4	28,4	35,6	33,3	29,9
Non ricorda l'età	11,1	13,6	9,9	16,7	16,2	14,0	11,9	15,2	10,8
Mai assaggiato bevande alcoliche	9,4	13,1	12,6	13,5	11,5	25,1	8,2	10,0	10,0
Non indica	0,2	0,3	0,0	0,5	0,0	0,4	0,5	0,4	0,0
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> :									
Sesso: df(10) = 37,2;									
P: 0,001 (***)									
Città: df(55) = 192,0;									
P: 0,001 (***)									
<b>Con chi ha bevuto la prima bevanda alcolica</b> (solo chi ha provato bevande alcoliche; 86,9% del campione)									
Senza la presenza di adulti	19,9	12,0	12,3	11,8	14,4	11,5	20,9	9,6	4,5
Con la presenza di adulti	73,0	76,7	75,1	78,1	78,9	73,1	60,2	78,4	91,2
Non ricorda, altro	7,1	11,3	12,6	10,1	6,8	15,3	18,9	12,0	4,4
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> :									
Sesso: df(4) = 2,2;									
P = 0,704 (n.s.)									
Città: df(22) = 104,7;									
P = 0,001 (***)									
<b>Dove ha bevuto la prima bevanda alcolica</b> (solo chi ha provato bevande alcoliche; 86,9% del campione)									
Durante un pasto a casa o al ristorante		39,0	46,0	32,9	44,2	35,7	36,8	38,5	39,4
In una occasione speciale		31,6	24,5	38,0	34,1	26,9	19,4	32,7	42,9
A una festa		9,3	8,6	9,9	8,2	9,9	13,9	9,1	5,8
A casa di amici o a casa con amici		6,9	6,6	7,4	4,8	8,8	13,0	4,4	4,5
In vacanza		3,6	4,1	3,0	3,4	5,5	3,5	4,3	1,8
In altre situazioni		3,3	3,5	2,2	1,0	3,8	5,0	3,8	1,3
Non ricorda, non indica		3,3	6,6	6,1	4,3	9,3	8,5	7,2	4,4
Totale		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> :									
Sesso: df(12) = 36,3;									
P : 0,001 (***)									
Città: df(66) = 190,2;									
P : 0,001 (***)									
<b>Sensazioni provate assaggiando la prima bevanda alcolica</b> (solo chi ha provato bevande alcoliche; 86,9% del campione; massimo due risposte)									
Niente di particolare		42,7	45,9	39,7	41,8	41,8	45,3	41,3	42,5
Una sensazione sgradevole		31,1	25,7	36,1	32,6	31,3	21,4	33,7	35,9
Un senso di piacere (per il sapore)		25,3	27,8	23,5	25,0	21,4	29,9	24,0	25,2
Mi sono sentito più adulto		12,4	13,0	12,0	11,6	9,3	17,9	13,5	9,7
Sensazione di fare una cosa proibita		6,8	6,6	7,0	7,2	6,6	10,5	6,7	3,6
Mi sono sentito male		3,0	2,7	3,4	4,8	4,9	2,0	1,9	1,8

Livello di significatività: \*\*\* = 0,001; \*\* = 0,01; \* = 0,1; n.s. = non significativo; d.f = gradi di libertà

Le ragazze sembrerebbero meno precoci dei loro coetanei (l'associazione con il genere risulta significativa) ma, giunti in terza media, i generi si equivalgono.

Il contesto nel quale si sviluppa la prima esperienza alcolica vede la presenza di adulti, per lo più genitori (55,3%), ma anche altri parenti (21,4%). Meno frequente è l'esperienza vissuta in compagnia di amici, coetanei (6,4%), ma anche più grandi (5,6%). La gran parte dei giovani si accosta alle bevande alcoliche in ambiente familiare.

La "normalità" dell'evento, che sembra essere sottolineato dalla presenza adulta, trova conferma nell'indicazione del luogo della prima esperienza: a casa durante i pasti è la situazione più ricorrente (che diventa il 39,0% considerando l'esordio al ristorante o in pizzeria, entrambe occasioni legate al pasto). Anche chi ha consumato la prima bevanda alcolica con gli amici lo ha fatto in casa (6,9%). Un'ampia quota di giovani ricorda l'evento associandolo ad una ricorrenza speciale (31,6%), una festa (9,3%), o una vacanza (3,6%). I maschi sono introdotti alle bevande alcoliche durante i pasti più frequentemente delle femmine le quali si avvicinano all'alcol durante ricorrenze o feste.

Passando alle percezioni soggettive provate alla prima assunzione di un alcolico, la maggioranza afferma di "non aver provato nulla di particolare" (42,7%). Per il gusto, i pareri negativi (sensazione "sgradevole": 31,1%,  $\chi^2: df(2) = 12,6; P = 0,002$  \*\* rispetto al genere, con i maschi a riferire in maggior misura tale sensazione) superano quelli positivi (sensazione "piacevole": 25,3%). Seguono le percezioni che collegano l'esperienza ad una tappa di crescita ("mi sono sentito più adulto": 12,4%,  $\chi^2: df(11) = 44,8; P = 0,001$  \*\*\*, significativo rispetto al centro urbano, riferito maggiormente dai giovani palermitani), o che richiamano alla trasgressività ("ho avuto la sensazione di fare una cosa proibita": 6,8%). Assai limitata la quota di chi "si è sentito male" (3,0%) (Figura 2).

### Le abitudini alle bevande alcoliche

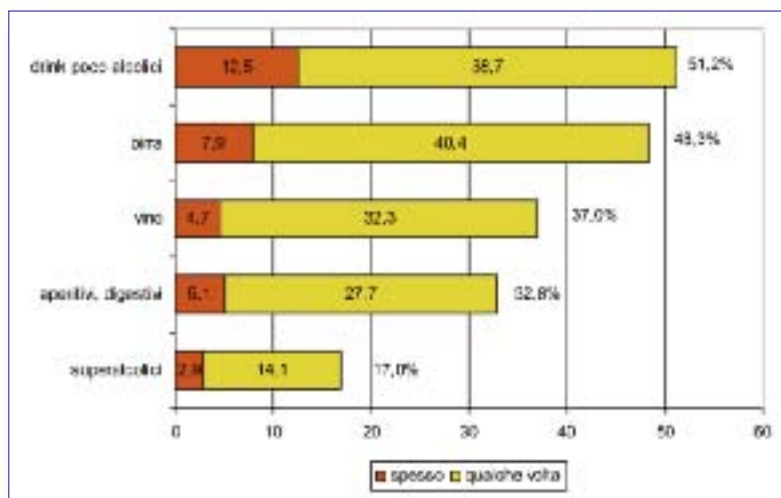
Il fatto di aver provato alcol, anche in giovanissima età, non implica contrarre un'abitudine al consumo. Poiché sono tuttavia fenomeni correlati, è utile analizzare i livelli di fruizione al momento dell'intervista. In una ideale classifica di consumo, i *drink* a basso con-

tento alcolico, indicati dal 51,2% degli studenti (Figura 1), si pongono al primo posto, seguiti a poca distanza dalla birra (48,3%). Il vino (37,0%) e gli aperitivi-digestivi-amari (32,8%) vengono consumati da circa un terzo degli studenti. I superalcolici mostrano una incidenza inferiore coinvolgendo meno di un giovane ogni cinque (17,0%). Tranne che per i *drink* poco alcolici, tutte le altre bevande sono maggiormente consumate dai maschi.

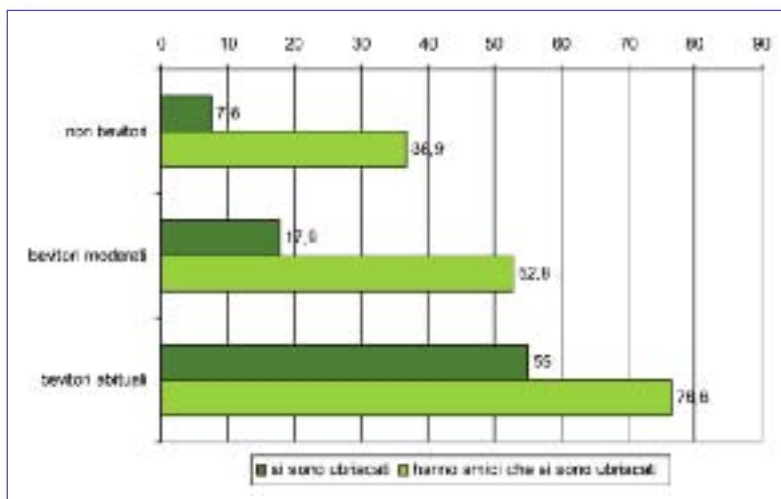
### La tipologia del giovane bevitore

Con i dati è possibile costruire una tipologia della frequenza di consumo di alcolici individuando i *non bevitori* tra i giovani che non hanno mai assaggiato dell'alcol oppure che, pur avendo

**Figura 1.** Frequenza di consumo di bevande alcoliche per tipo (solo chi ha già provato bevande alcoliche: 86,9% del campione; valori percentuali).



**Figura 2.** Si sono ubriacati personalmente o hanno amici del gruppo che si sono ubriacati almeno una volta per tipologia del giovane bevitore (%).



avuto un'esperienza passata, dichiaravano di non bere alcuna bevanda alcolica. Un terzo (33,7%, Tabella 3) rientra nella categoria degli astemi. I bevitori occasionali sono stati identificati per il fatto che il consumo di uno o più tipi di bevande avvenga solo "qualche volta", questi sono quasi la metà (48,4%) degli intervistati. Il 17,9%, invece, è costituito da coloro che bevono "spesso" almeno una bevanda alcolica, e che dunque sono stati classificati come bevitori abituali. Tutte e tre le tipologie sono associate in modo significativo con il genere (con i maschi che rientrano in misura maggiore delle femmine fra i bevitori abituali) e con l'appartenenza al Comune urbano.

La tipologia sembra anche in relazione con il modo con cui si è verificato il debutto al bere. In altre parole, "la prima volta" sembra avere la sua importanza.

La Tabella 4, che incrocia la tipologia del bevitore con le persone presenti all'esordio, evidenzia come i non bevitori (solo ovviamente quelli che hanno comunque assaggiato almeno una volta una bevanda alcolica) e i bevitori occasionali abbiano avuto la loro iniziazione in famiglia rispettivamente per l'84,5% e il 79,3%; tra i bevitori abituali questa percentuale scende invece al 64,8%.

Pochi sono invece i non bevitori (6,3%) e i bevitori occasionali (10,7%) che si sono accostati all'alcol la prima volta con gli amici, a differenza di quanto succede tra i bevitori abituali (22,4%). È come dire che chi debutta con i genitori ha meno probabilità di bere abitualmente in seguito, mentre chi inizia con i pari ha una buona probabilità di diventare un consumato-

re abituale. Il primo bicchiere offerto in famiglia avrebbe quindi una funzione (tendenzialmente) protettiva.

### Episodi di abuso

Il 19,9% dei giovani intervistati si è ubriacato almeno una volta. Per circa i due terzi (13,1%) l'accadimento è stato unico, per il rimanente terzo (6,8%) è capitato più volte (Tabella 5).

L'abuso di alcol fa quindi parte del vissuto di una minoranza di adolescenti. Tra chi si è ubriacato, il 29,8% ha volutamente ricercato tale esperienza mentre al 62,3% è capitato per caso (dati non presenti in Tabella). Le differenze tra maschi e femmine sono modeste [ $\chi^2(4) = 4,2$ ;  $P = 0,379$  (n.s)].

Guardando al gruppo dei pari, l'incidenza del fenomeno si amplia vistosamente riguardando il 51,0% dei casi. Nel 7,9% dei gruppi l'eccesso coinvolge la gran parte dei membri, nel 43,1% solo qualcuno di essi (Tabella 5). L'essersi ubriacati o avere amici che l'hanno fatto risultano fenomeni ampiamente associati con la tipologia del giovane bevitore (il test  $\chi^2$  è significativo per tutte e tre le tipologie di consumatori). Se prendiamo l'esperienza personale (Tabella 6) tra i non bevitori attuali l'abuso assume valori limitati (7,6%, sommando una volta e più volte), tra i bevitori occasionali l'incidenza arriva al 17,7%, ma ben più della metà dei bevitori abituali hanno ecceduto almeno una volta (55,0%). Se puntiamo l'attenzione sul gruppo dei pari (Tabella 6), le distanze rimangono elevate: 37,0% di amici che si sono ubriacati per i non bevitori, 52,8% per quelli occasionali e ben il 76,6% per quelli abituali (per una rappresentazione complessiva cfr. Figura 2).

**Tabella 3.**

Tipologia del giovane bevitore (campione complessivo  $N=1180$ ; valori percentuali).

Tipologia	Totale	Totale	Sesso		Comune metropolitana				
	2012	2014	Maschi	Femmine	Napoli	Milano	Palermo	Roma	Torino
Non bevitore	23,3	33,7	30,3	36,9	37,0	46,7	20,7	28,5	34,0
Bevitore occasionale	53,6	48,4	47,8	48,7	44,7	42,9	46,1	53,5	54,4
Bevitore abituale	23,1	17,9	21,9	14,4	18,3	10,4	33,2	18,0	11,6
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**Pearson  $\chi^2$ : Sesso:  $df(4) = 13,4$ ;  $P = 0,010$  (\*\*). Città:  $df(22) = 143,2$ ;  $P = 0,001$  (\*\*\*)**

	Tipologia del giovane bevitore (%)		
	Non bevitore	Bevitore occasionale	Bevitore abituale
<b>Con chi ha bevuto la prima volta</b>			
Senza la presenza di adulti	6,3	10,7	22,4
Con la presenza di adulti	84,5	79,3	64,8
Non ricorda, altro	9,2	10,0	12,9
Totale	100,0	100,0	100,0

**Pearson  $\chi^2$ :  $df(4) = 33,7$ ;  $P = 0,001$  (\*\*\*)**

**Tabella 4.**

Con chi ha bevuto la prima volta alcolici per tipologia del giovane bevitore (solo chi ha già provato bevande alcoliche: 86,9%; valori percentuali).

**Tabella 5.**

L'abuso di bevande alcoliche (%).

	Totale		Sesso		Comune metropolitano				
	2012	2014	Maschi	Femmine	Napoli	Milano	Palermo	Roma	Torino
<b>Si sono ubriacati</b>									
Si una volta		13,1	14,9	11,7	17,3	11,5	19,9	11,1	15,5
Si più volte		6,8	7,6	6,1	4,8	6,0	12,1	9,1	6,2
Non indica		1,4	0,9	1,5	1,0	1,1	1,5	1,9	2,2
No mai		78,6	76,6	80,8	76,9	81,3	65,7	77,9	76,1
Totale		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> : Sesso: df(6) = 41,7; P: 0,001 (***) Città: df(33) = 89,0; P : 0,001 (***)									
<b>Amici del gruppo che si sono ubriacati almeno una volta</b>									
Tutti o quasi	8,7	7,9	7,6	8,4	6,8	7,0	11,4	10,0	4,8
Qualcuno	46,1	43,1	45,3	41,2	39,6	39,5	48,4	41,1	47,4
Nessuno	44,1	47,4	46,2	48,3	53,6	51,9	38,4	47,2	45,4
Non indica	1,1	1,6	0,9	2,1	0,0	1,6	1,8	1,7	2,4
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> : Sesso: df(6) = 8,2; P = 0,227 (n.s.) Città: df(33) = 61,7; P = 0,002 (**)									

	Tipologia del giovane bevitore (%)		
	Non bevitore	Bevitore occasionale	Bevitore abituale
<b>Si sono ubriacati</b>			
Si una volta	6,3	13,6	30,1
Si più volte	1,3	4,3	24,9
No mai	92,4	82,1	45,0
Totale	100,0	100,0	100,0
<b>Amici che si sono ubriacati</b>			
Tutti o quasi	2,3	5,5	24,9
Qualcuno	34,7	47,3	51,7
Nessuno	63,0	47,1	23,4
Totale	100,0	100,0	100,0
Pearson chi <sup>2</sup> : df(4) = 241,5; P = 0,001 (***)			

**Tabella 6.**

L'abuso per tipologia del giovane bevitore (%).

## Discussione

Questo studio ha analizzato i comportamenti alcol relati di una popolazione di adolescenti nei principali centri urbani italiani. Si è ipotizzato che le circostanze di inizio ed eventuale consolidamento dell'uso e dell'abuso di bevande alcoliche nell'adolescenza dipendono da una varietà di fattori psicologici, sociali e contestuali. I risultati indicano che l'insieme di questi fattori ha un'influenza e che essa si esercita con forza e direzione variabili in funzione di diverse determinanti.

L'età, il genere, i genitori e gli amici hanno un ruolo nell'evoluzione dei comportamenti alcol correlati. Si conferma la distinzione

del momento dell'assaggio da quello del vero e proprio consumo (20). Il primo è quasi sempre mediato da circostanze speciali (feste, celebrazioni) in cui la bevanda alcolica assume la valenza di un elemento "battesimale" che in Italia include anche i più piccoli. Ciò spiega come gli assaggi (diversamente da altre culture nord ed extraeuropee) siano precoci e diffusi. I consumi sono invece appannaggio di una fase successiva. Quanto al ruolo dei genitori e del gruppo dei pari, il modello analizzato mostra che gli amici hanno un'influenza prevalente sia sul consumo sia sul bere a rischio. I genitori, se associati alla prima occasione di assaggio, possono avere un ruolo di moderazione rispetto al consumo e in qualche misura rispetto all'ubriachezza.

Le variabili psicologiche giocano un ruolo sul bere, in particolare le memorie sensoriali positive associate alla prima degustazione mediano il consumo regolare. L'esame del campione condotto con tecniche di analisi multivariata (non presentata in questa sintesi), consente di generalizzare alcuni risultati, che ricapitoliamo, senza giustificazione statistica in quanto segue.

I fattori sociali, centrati sul comportamento del gruppo dei pari, hanno un ruolo verosimilmente determinante, in modo particolare per i maschi. Le ragazze che bevono regolarmente sono in qualche modo incoraggiate dai loro amici. Per i maschi vale anche la circostanza di essere, in molti casi, facilitati dalla presenza di minori barriere nel rifornirsi di bevande alcoliche, nonché dal ricordo positivo del primo assaggio. Ciò vale anche per le ragazze esposte al bere immoderato. Eventi speciali (celebrazioni e ricorrenze famigliari) sono correlati in modo inverso con la probabilità che le ragazze scelgano di bere.

Un ricordo positivo del primo assaggio corrobora la correlazione con un uso regolare, ma non con comportamenti a rischio. Le cose sono diverse per quanto riguarda i fattori sociali: i giovani che hanno avuto la presenza dei genitori ai primi assaggi sono più esposti al rischio del bere abusante mediato però dal gruppo dei pari.

Per quanto riguarda le sensazioni al primo assaggio la differenza si instaura se la sensazione iniziale è di tipo piacevole. E ciò avviene spesso in concomitanza alla presenza di amici che si sono già ubriacati mostrando così una doppia influenza che dipende da sensibilità al gusto e influenza del gruppo dei pari.

## Conclusioni

Tutte e tre le ipotesi di lavoro hanno ricevuto una conferma, almeno parziale. I fattori di tipo sociale sono i più influenti.

Gli interpellati mediano le proprie attitudini verso le bevande alcoliche dall'esempio che incontrano nei contesti familiari ed amicali. Non è però del tutto chiaro se tale influenza "scatena" la decisione di iniziare a consumare, oppure se agisce come semplice rinforzo di una decisione magari latente.

Il gruppo dei pari ha verosimilmente un'influenza marcata nella spinta verso un uso immoderato di bevande alcoliche, benché l'indagine non riesca ad entrare nel merito delle circostanze del bere incontrollato.

La presenza dei genitori in occasione del primo assaggio può tradursi in una specie di autorizzazione, almeno implicita, a bere successivamente, ma essi possono anche prevenire (o ridurre) comportamenti a rischio. Si può dire quindi che i genitori da un lato sono potenzialmente all'origine dell'iniziazione alcolica e dall'altro lato esercitano una funzione moderatrice, soprattutto rispetto ad esiti di bere problematico precoce. Si può concludere che i genitori non sono in maniera marcata un fattore di induzione al bere alcolici, ma nemmeno una barriera a protezione dei rischi di abuso.

L'analisi di genere conferma quanto già noto riguardo alla prevalenza del bere maschile, benché alcune ragazze manifestino già un orientamento verso consumi a rischio, soprattutto mediati dalla vicinanza con maschi più grandi.

Le sensazioni e gli eventi sono ugualmente importanti fattori alcol-relati (particolarmente le prime), forse legati ad abitudini sociali che privilegiano il piacere ed il gusto in contiguità con una certa approvazione delle bevande alcoliche nel contesto del pasto famigliare.

L'indagine non riesce però a gettare nuova luce sulla domanda se un inizio di consumo sotto la supervisione genitoriale correli o meno con consumi e abusi successivi dei figli. Ciò si spiega in parte con la limitazione intrinseca al gruppo investigato (ragazzi di 12-14 anni). Una relazione causale solida con comportamenti attesi più avanti resta quindi problematica. Poiché comportamenti più strutturati di consumo e di abuso tendono ad instaurarsi a partire dai 15-16 anni, non è possibile in questa indagine confermare il valore predittivo dell'esordio precoce.

I modelli hanno inoltre sottolineato un aspetto poco indagato: la sensazione iniziale. L'effetto sensoriale sembra protrarsi nel tempo qualora l'evento sia stato associato al piacere, mentre avrebbe un ruolo dissuasivo se la prima sensazione è stata sgradevole. Infine, nelle future ricerche sarà necessario cogliere meglio i meccanismi innescati dalla relazione con i pari: quanto le dinamiche del gruppo si sovrappongono alle convinzioni personali? Quali sono i messaggi o gli "slogan" veicolati dal gruppo? Quali altri comportamenti trasgressivi sono favoriti dal gruppo? È possibile immaginare di non bere, ma continuare a fare parte del gruppo che beve? Queste domande dovrebbero essere indagate più a fondo ricorrendo anche a strumenti "qualitativi" di indagine.

## Bibliografia

1. Patrick, ME, Schulenberg, JE. Prevalence and Predictors of Adolescent Alcohol Use and Binge Drinking in the United States. *Alcohol Res.* 2014; 193-200.
2. Grant, BF, Dawson, DA. Age of Onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol use dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiological Survey. *J Subst Abuse.* 1997; 9:103-110.
3. Sobock J, Abbey A, Agius E, et al. Predicting Early Adolescent Substance Use: Do risk Factors Differ Depending on Age of Onset? *J Subst Abuse.* 2000; 1:89-102.
4. Adolfsen F, Kyrrestad Strøm H, Martinusse M, et al. Early drinking onset: A study of the prevalence and determinants among 13 year-old adolescents in Norway. *Scand J Psychol.* 2014; 55:505-512.
5. Donovan JE, Molina BSG. Types of Alcohol use experiences from childhood through adolescence. *J Adolesc.* 2013; 1-7.
6. Liang W, Chickritzhs T. Age at first use of alcohol predicts the risk of heavy alcohol use in early adulthood: a longitudinal study in the United States. *Int J Drug Policy.* 2015; 26:131-134.

7. Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool. *Gli Italiani e l'Alcool. Consumi, Tendenze e atteggiamenti. V Indagine nazionale Doxa.* Roma, Casa Editrice Litos. 2005; 37-40.
8. Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool. *Gli Italiani e l'Alcool. Consumi, Tendenze e atteggiamenti. VI Indagine nazionale Doxa.* 2011; (disponibile a: [http://www.alcol.net/images/italianiealcol/commento\\_doxa\\_2010.pdf](http://www.alcol.net/images/italianiealcol/commento_doxa_2010.pdf)).
9. Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool. *Indagine Nazionale Adolescenti e alcol.* 2012; (disponibile a: [http://www.alcol.net/images/rapporti\\_ricerca/rapporto%20alcol%20finale.pdf](http://www.alcol.net/images/rapporti_ricerca/rapporto%20alcol%20finale.pdf)).
10. Beccaria F, Vidoni Guidoni O. *Traiettorie di vita e mutamenti nei consumi di bevande alcoliche*, in: Allamani A., Cipriani F, Prina F. (eds.) *I cambiamenti nei consumi di bevande alcoliche in Italia. Uno studio esplorativo sul decremento dei consumi negli anni 1970-2000.* Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool, Roma, Casa Editrice Litos. 2006; 17:171-179.
11. Strunin L, Lindeman K, Tempesta, et al. *Familial drinking in Italy: Harmful or protective factors?* *Addiction Research & Theory.* 2010;18:344-358.
12. Tucci M, Tempesta E, Contel, M et al. *Il problematico rapporto tra adolescenti e alcol.* *Riv Ital Medic Adolesc.* 2013; 11;1-5.
13. Gilligan C, Kypry K, Johnson N, et al. *Parental supply of alcohol and adolescent risky drinking.* *Drug Alcohol Rev.* 2012; 31:754-762.
14. Davenport G, Midford R, Ramsden R et al. *Starting to Drink: The experiences of Australian Lower secondary students with alcohol.* *J Drug Educ.* 2012; 42:87-98.
15. Ryan SM, Jorm AF, Lubman ID. *Parenting factors associated with reduced adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies* *Aust N Z J Psychiatry.* 2010; 44:774-783.
16. Habib C, Santoro J, Kremer, et al. *The Importance of family management, closeness with father and family structure in early adolescent alcohol use.* *Addiction.* 2010; 105:1750-1758.
17. Kelly A, Chan GCK, O'Flaherty M. *How Important Is the Context of an Adolescent's First Alcoholic Drink? Evidence that Parental Provision May Reduce Later Heavy Episodic Drinking.* *Eur Addict Res.* 2012; 18:140-148.
18. Friese B, Grube JV, Moore RS, et al. *Parents' Rules about underage drinking: A qualitative study of why parents let teens drink.* *J Drug Educ.* 2012; 42:379-391.
19. Jöreskog K, Sörbom D. *LISREL 8: Structural Equation Modeling with the SIMPLIS Command Language.* Chicago, IL: Scientific Software International Inc. 1993; 1-223.
20. Wadolowski M, Bruno R, Aiken A, et al. *Sipping, Drinking and Early Adolescent Alcohol Consumption: A Cautionary Note.* *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39:350-354.

Corrispondenza:

**Michele Contel**

C/o Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool

Via G. Pisanelli - 00196 ROMA

tel.: 06 92592965 fax: 06 92592964

E-mail: [m.contel@alcol.net](mailto:m.contel@alcol.net)



# La riserva di crescita

## Un tempo di crescita solo temporaneamente perduto

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'A.O.P. "Santobono-Pausilipon" di Napoli

### “Reserve” of growth: A time interval temporarily lost for growing

#### Summary

Growth is increase of size over time. Individuals differ in the tempo at which they mature, and their biological age does not parallel calendar age. Physical size, i.e. amplitude of growth, is immediately measurable, but there is not apparent metric scale for developmental tempo. Assessing skeletal maturity is a technique to assess physical aspect of tempo of growth. Children at different chronological age differ in growth potential even though they share the same bone age. Growth potential depends on both bone age and the difference between chronological age and bone age. Reserve of growth is a potentiality of growth and catch-up growth is actualization of this potential, stored in bone age delay, and represents a catch-up in tempo and has little or no effect on amplitude. The more delayed the bone age, the greater the length of time before epiphyseal fusion prevents further growth. Reserve of growth is a reserve of tempo of growth.

**Key words:** *Growth potential, height prediction, tempo of growth, amplitude of growth, reserve of growth, catch-up growth, height projection.*

#### Riassunto

La crescita è un ampliamento nel tempo delle dimensioni fisiche di un soggetto, non separabile dallo sviluppo. Gli individui differiscono nel tempo di maturazione, e la loro età biologica non coincide sempre con quella anagrafica. Se la dimensione fisica, o ampiezza, di un soggetto è facilmente misurabile, più difficile è la misurazione del tempo di crescita. L'età ossea è il metodo più usato per misurare il tempo dello sviluppo e, nella buona pratica clinica, cercare di separare il tempo dall'ampiezza di crescita è un criterio molto utile. Bambini con differenti età cronologiche hanno un differente potenziale di crescita anche nel caso abbiano la stessa età ossea: infatti il potenziale di crescita non dipende soltanto dall'età ossea ma anche dalla differenza tra essa e l'età cronologica e su essa possono influire sia processi patologici che semplicemente specifici modelli fisiologici di crescita, quale il ritardo costituzionale di crescita e pubertà. La riserva di crescita è una potenzialità di crescita e la crescita di recupero è l'attualizzazione del potenziale insito nella riserva di crescita e biologicamente conservato nel ritardo dell'età ossea; è un recupero di tempo per crescere e non aggiunge nulla all'ampiezza di crescita, perché con essa viene guadagnato in breve tempo quanto sarebbe stato raggiunto in un tempo più lungo. Allora la riserva di crescita è una riserva di tempo per crescere, indipendente dall'ampiezza.

**Parole chiave:** *Potenziale di crescita, predizione dell'altezza adulta, tempo di crescita, ampiezza di crescita, riserva di crescita, crescita di recupero, altezza proiettata.*

## Introduzione

Questo lavoro nasce da una riflessione sul concetto clinico di *riserva di crescita* e ne discute il significato e i rapporti con il concetto di *potenziale di crescita* e di *statura adulta predetta*. Esso non ha la pretesa di risolvere le questioni ancora aperte sui vari metodi di predizione della statura adulta, né di affrontare le difficoltà della valutazione dell'età ossea, ma vuole soltanto presentare una valutazione critica della letteratura scientifica sul ritardo di crescita, dopo un'esperienza maturata in oltre quarant'anni di attività clinica pediatrica; questa riflessione focalizza alcuni

aspetti metodologici nell'assistenza ai bambini con disordini della crescita. Prendere una decisione clinica quasi sempre comporta un travaglio mentale ed etico perché essa è inscindibile dal dubbio metodico.

La visita di un bambino di bassa statura, accompagnato da genitori preoccupati per il riscontro di un'età ossea ritardata, frequentemente si conclude con l'invito del Pediatra endocrinologo a stare tranquilli perché il ritardo dell'età ossea rappresenta una "*riserva di crescita*"(1). Questa espressione conclude evidente-

mente un ragionamento clinico, basato sia sulla classica metodologia clinica che sulla semeiotica auxologica che comprende, tra l'altro, il calcolo della *altezza finale predetta*. La predizione dell'*altezza finale* o adulta, infatti, è una procedura usata molto frequentemente negli ambulatori di Auxologia e di Endocrinologia pediatrica, perché il Pediatra endocrinologo, in base ad essa, prende importanti decisioni sulla gestione e sull'eventuale trattamento di varie condizioni quali la bassa statura, il ritardo puberale e la precocità sessuale; meno frequentemente giungono alla sua osservazione anche casi di alta statura non associati a precocità sessuale. D'altra parte, la conoscenza di quale sarà l'altezza finale di un bambino è richiesta non solo in caso di sospetta patologia, ma anche nella valutazione di ragazze e ragazzi impegnati in attività sportive o nella danza; né si può negare la non infrequente curiosità di conoscere la propria altezza futura da parte di ragazzi e ragazze che pure crescono normalmente, curiosità condivisa dagli stessi genitori (2).

L'espressione "*riserva di crescita*" è generalmente bene accolta dai genitori ed è percepita come un valore positivo dagli stessi pediatri. La parola "*riserva*" indica "*l'effetto del mettere da parte, di conservare qualcosa per utilizzarla successivamente, in determinate occasioni e per fini specifici*" (3); in auxologia, con "*riserva di crescita*" si indica una potenzialità di crescita mantenuta nel programma di sviluppo del "*piatto di crescita metafisario*" dove svolgono un ruolo fondamentale i condrociti. Ne segue che il concetto di riserva di crescita è strettamente connesso con quello di "*crescita di recupero*" o *catch-up growth*, definita come "*un'elevata velocità di crescita, superiore ai limiti normali per l'età e/o per il grado di maturazione, durante un definito periodo di tempo che viene dopo un transitorio periodo di inibizione della crescita*" (4, 5). In prospettiva auxologica questo fenomeno significa riguadagnare, sulle curve dei percentili di altezza e peso, una posizione regolata geneticamente ma temporaneamente perduta. Secondo la concezione tradizionale questa potenzialità di recupero di crescita è biologicamente conservata nel ritardo di ossificazione delle epifisi che, nella pratica clinica, è espresso morfologicamente dalle immagini radiografiche di età ossea ritardata.

Una perdita di posizione sulle curve di crescita si realizza attraverso una decelerazione della velocità di crescita che può avvenire sia secondo un modello fisiologico di crescita, come si osserva nella variante normale della "*canalizzazione*", che per una malattia. In fisiologia sono in gioco fattori genetici che regolano l'ampiezza e il tempo della crescita; nei casi patologici, ad inibire la crescita, oltre alla malattia stessa, giocano un ruolo diversi fattori tra cui ricordiamo la malnutrizione, che può anche essere primitiva, le citochine infiammatorie, si pensi all'artrite idiopatica giovanile, alla malattia infiammatoria cronica intestinale o alla fibrosi cistica, e l'aumento di cortisolo da stress indotto dalla patologia stessa (5). Due sono le ipotesi suggerite per spiegare la crescita di recupero (6). La prima prevede un non ancora identificato "*fattore neuroendocrino*" centrale in grado di paragonare le dimensioni attuali del soggetto con quelle "*cronologicamente attese*" e di aggiu-

stare coerentemente la velocità di crescita. La seconda ipotesi, ora comunemente accettata, è basata sul normale *processo di invecchiamento* del "*piatto di crescita*" conseguente alla progressiva diminuzione della sua altezza totale tra diafisi e epifisi, causata da una riduzione del numero dei condrociti nella varie fasi maturative. L'ipotesi suggerisce che la malattia possa rallentare la senescenza del "*piatto di crescita*", bloccandolo in una fase più giovane, per cui esso, rimasto meno maturo rispetto alla normale evoluzione, crescerà più rapidamente quando si risolverà la condizione inibente determinando il recupero (7). Va sottolineato che il processo di senescenza del piatto di crescita non è una funzione del tempo *per sé* ma dipende piuttosto da proprietà intrinseche dei condrociti, attraverso un processo di attivazione e repressione di geni (5) la cui analisi è al di fuori dello scopo di questa riflessione. Ricordiamo soltanto che i meccanismi molecolari, che accompagnano la decelerazione della crescita e la successiva crescita di recupero, comprendono sia fattori sistemici che meccanismi locali. Tra i primi ci sono insulina, ormone della crescita, IGF-1, vitamina D, FGF 21, ormoni sessuali, leptina e cortisolo. I meccanismi locali sono associati alla proliferazione dei condrociti, alla loro disposizione in colonne e successiva ipertrofia e alla comparsa di matrice extracellulare, e sono rappresentati da autofagia, regolazione della trascrizione e della sintesi proteica, microRNAs e regolazione epigenetica (5).

## Il periodo della canalizzazione della crescita

Variazioni della velocità di crescita limitate nel tempo si osservano nelle varianti normali della crescita (8-10), in particolare nella canalizzazione della crescita della prima infanzia o "*crossing linear percentiles of infancy*" o "*shifting linear growth*", che comprende sia accelerazione che decelerazione, e nel Ritardo Costituzionale di Crescita e Pubertà (RCCP).

Questi fenomeni auxologici sono in gran parte conseguenti alle differenze tra i fattori che regolano la crescita fetale e quelli attivi in età postnatale. I primi determinano le dimensioni alla nascita mentre i fattori attivi in età postnatale influiscono sull'altezza adulta; di queste differenze sono una conferma sia il fatto che la lunghezza alla nascita è meglio correlata con l'altezza nella terza infanzia che con l'altezza adulta, sia che la correlazione con l'altezza dei genitori diventa significativa non prima dell'età di circa due anni.

Per questi motivi è molto frequente nel corso dei primi 18 mesi di vita osservare il suddetto fenomeno della canalizzazione della crescita, cioè che la curva di crescita individuale dei lattanti sani incroci fino a due linee dei percentili maggiori sulle curve di crescita, verso percentili inferiori o superiori; infatti in questa fase di crescita *la costanza di crescita lungo un singolo percentile riguarda solo un terzo dei bambini sani*, mentre circa un terzo incrocia verso il basso e un altro terzo verso l'alto, indirizzati tutti verso la loro posizione genetica che si può desumere dall'altezza dei genitori.

Nel caso del RCCP, una bassa statura è raggiunta generalmente nel corso del terzo anno di vita, costituendo quindi una caratteristica precoce di questa variante normale di crescita, quando, contestualmente, si realizza un ritardo della età ossea; la rimonta spontanea del soggetto con RCCP verso la propria posizione genetica avverrà più tardi, in epoca puberale. È sempre in questi primi anni di vita che, al contrario, nei soggetti che crescono più rapidamente si osserva un'accelerazione della maturazione scheletrica. Sia il ritardo che l'accelerazione dell'età ossea sono generalmente contenute entro le due deviazioni standard dalla media. Contrariamente a quanto osservato nelle varianti normali, le variazioni di velocità causate da malattie croniche sono persistenti nel tempo. È appena il caso di ricordare che le modifiche dell'età ossea sono strettamente legate alla maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade (11).

Infatti, condizioni che ritardano la maturazione scheletrica, come la malnutrizione cronica, la malattia infiammatoria cronica intestinale, la celiachia, l'ipotiroidismo, il deficit di ormone della crescita (GH), e in modo idiopatico lo stesso RCCP, ritardano l'inizio della pubertà. Al contrario, condizioni che accelerano la maturazione ossea, quali la pubertà precoce periferica e l'obesità, anticipano l'inizio della pubertà centrale: questi fenomeni clinico-auxologici, acquisiti da decenni dalla letteratura pediatrica (12, 13) sono alla base del classico concetto clinico di "età ossea puberogena" secondo cui l'età ossea rispecchia la maturazione ipotalamica raggiunta.

## La difficoltà di misurare il processo di maturazione

L'elaborazione del concetto di "tempo dello sviluppo" rappresenta, secondo Hermanussen (14), una "costruzione mentale ausiliare alla comprensione del tempo di crescita".

Nel valutare la crescita di un bambino, infatti, è bene distinguere tra *ampiezza* di crescita e *tempo* di crescita: come tutti i fenomeni biologici anche la crescita è soggetta a variabilità; ci sono bambini più alti e bambini più bassi, come ci sono bambini che maturano più velocemente e altri più lenti, ma tutti ancora rientranti nei limiti della norma; in altre parole, nel realizzare il potenziale genetico ereditato dai genitori, che può essere nella parte bassa o alta della distribuzione dei valori normali (ampiezza di crescita), i bambini seguono tempi diversi "come nel suonare uno spartito musicale in modo andante o allegro oppure lentissimo", il tempo di crescita secondo Franz Boas (15).

Il problema pratico è che, mentre la *ampiezza* di crescita è immediatamente misurabile, per esempio l'altezza in centimetri, il BMI in Kg/m<sup>2</sup>, il volume testicolare in ml, etc., non c'è alcuna scala metrica semplice per misurare lo sviluppo e la progressione della maturazione, per le cui dinamiche interne il tempo fisico, definito dal calendario, non è direttamente rilevante. Infatti l'età biologica non è necessariamente uguale a quella anagrafica, e i soggetti che maturano più tardi necessitano di più tempo mentre quelli

che lo fanno più presto hanno bisogno di meno tempo per raggiungere uno stesso grado di maturazione. Al contrario del soggetto con RCCP sopra ricordato, il soggetto con bassa statura familiare, che è una variante normale della ampiezza di crescita, ha un'età ossea corrispondente a quella anagrafica: egli nasce di normali dimensioni come il soggetto con RCCP, incrocia poi in basso i percentili di lunghezza all'epoca della canalizzazione per posizionarsi sulle curve secondo il potenziale genetico trasmessogli dai genitori, posizione che seguirà fino all'età adulta: la mancanza di ritardo dell'età ossea significa che per lui non è previsto alcun recupero. Queste ultime considerazioni introducono il concetto che il ritardo di età ossea sia in qualche modo legato alla riserva di crescita e al tempo di crescita.

In clinica sono disponibili attualmente tre metodi per valutare gli aspetti fisici del *tempo di crescita*: la valutazione della maturazione scheletrica, la definizione degli stadi di maturazione puberale, e l'espressione in score della DS di una serie di misurazioni dell'altezza. Infatti, da quando Tim Cole (16) sintetizzò le analisi statistiche e gli aspetti pratici delle variazioni degli score della DS dell'altezza (HSDS) e dimostrò che le misurazioni seriali dell'altezza espresse in HSDS sono preferibili alle tradizionali misure di altezza poste sulle curve di velocità, per l'analisi della crescita e dello sviluppo viene sempre più raccomandato dagli auxologi (17) di trasformare i dati di crescita in *score della deviazioni standard* (SDS). Al fine di analizzare i cambiamenti degli HSDS di anno in anno sono disponibili delle tabelle di percentili di riferimento elaborate sia sulla base dello Studio Longitudinale di Zurigo, Poznan, Praga e Parigi, che del Berkeley Growth Study (17). Deve essere chiaro che la variazione nel tempo, ad esempio in un anno, dello SDS dell'altezza del bambino, contiene una valenza sia di tempo che di velocità di crescita. Infatti lo HSDS si calcola dividendo la *differenza* tra l'altezza misurata e la altezza media per l'età e per il sesso del soggetto in esame per la *corrispondente deviazione standard*, e pertanto nel calcolo dello SDS viene inclusa anche l'influenza del *tempo di crescita* oltre che della *ampiezza di crescita*.

## I metodi per predire l'altezza adulta

Un aiuto nel differenziare gli aspetti tempo-dipendenti della crescita dall'ampiezza di crescita può venire dall'analisi dei metodi auxologici, via via proposti negli anni, per predire l'altezza adulta di un bambino, traguardo finale della crescita in altezza.

Negli studi retrospettivi, disegnati per validare i diversi metodi di predizione, si dispone della misura dell'altezza raggiunta dal soggetto una volta diventato adulto. Al contrario, in studi prospettici e, soprattutto, nella pratica clinica giornaliera, si potrà disporre soltanto di una *previsione o predizione dell'altezza finale*. D'altra parte la conoscenza del traguardo, nel caso nostro l'altezza adulta predetta, come vedremo è indispensabile per calcolare il *potenziale di crescita* di un bambino di una certa età.

La fortuna dell'età ossea in clinica è originata proprio dal fatto che dello scheletro di un soggetto in crescita si conosce *a priori* il traguardo finale, rappresentato dallo scheletro adulto che è simile in tutti i soggetti dello stesso sesso: in pratica si conosce la morfologia finale radiografica dello scheletro adulto. Una prima indicazione di quella che sarà l'altezza da adulto di un bambino può venire dall'analisi delle *altezze dei genitori*.

Infatti il controllo genetico della crescita staturale è molto forte (18, 19) per cui esiste una stretta correlazione tra l'altezza dei genitori e quella dei figli.

Questo metodo, pertanto, consiste nell'usare la misura delle altezze dei genitori, espressa in centimetri oppure in HSDS. Per calcolarla in centimetri, rispettivamente per maschio e femmina, si aggiungono o sottraggono 6,5 cm alla media delle due altezze, e si ottiene una misura che si può ritenere molto vicina all'altezza che da adulto, in condizioni di normale nutrizione e di salute, sarà raggiunta dal soggetto in esame. È stato anche proposto di incrementare di 3,8 cm la altezza così calcolata per tener conto del *trend secolare* dell'altezza (20).

L'altezza media dei genitori può essere concepita come una misura del potenziale accrescitivo trasmesso dai genitori ai figli, e perciò è anche chiamata *potenziale genetico*. Una volta conosciuto il *potenziale genetico* sarà utile confrontarlo con la predizione della altezza adulta ottenuta con metodi basati su caratteristiche proprie del bambino come l'età anagrafica, la altezza e l'età ossea.

Proprio per questa prospettiva di confronto l'altezza media corretta dei genitori, o *potenziale genetico*, è chiamata anche *altezza bersaglio (target height)*. Nella tabella 1 vengono riportate le caratteristiche di alcuni metodi di predizione dell'altezza adulta. Il metodo per predire l'altezza finale più usato, a partire dagli anni '50 del secolo scorso, è stato ed è quello di Bayley e Pinneau (21), fondato sul postulato secondo cui *il grado di maturazione dello scheletro, cioè l'età ossea, correla con la percentuale di altezza adulta raggiunta dalla altezza del soggetto al momento della osservazione*. Sulla base di questo postulato, Bayley e Pinneau elaborarono due tabelle, una per ogni sesso, ognuna contenente, ordinati in colonne, tre coefficienti per ogni età ossea valutata

secondo l'Atlante di Greulich e Pyle (GP): dei tre viene scelto il coefficiente corrispondente al grado di maturazione raggiunto dal soggetto in esame, se cioè la sua età ossea è corrispondente oppure è ritardata o avanzata di più di 1 anno rispetto alla sua età cronologica.

Il razionale dei tre coefficienti poggia sulla nota variabilità del *tempo di maturazione* che può essere diverso per bambini della stessa età cronologica, per cui un'età ossea di 10 anni può osservarsi proprio in un ragazzino di 10 anni d'età anagrafica, ma può anche appartenere ad un ragazzo che matura lentamente di 12 anni come ad un altro di 8 anni e mezzo che matura più presto. È necessario mettere in rilievo che, *a parità di età ossea e di statura, nei soggetti che maturano più presto (cioè, ripetiamo, con età ossea avanzata di oltre un anno rispetto a quella cronologica) sorprendentemente l'altezza adulta predetta è superiore a quella predetta per i soggetti in media e per quelli in ritardo*. Di fronte a questo risultato Bayley e Pinneau affermarono che i bambini con età ossea avanzata *"tendono a crescere con eccezionale vigore"*, e conclusero che soggetti con la stessa età ossea non hanno necessariamente lo stesso potenziale di crescita, perché questo è funzione del tempo di crescita individuale.

Per una bambina con età ossea di 8 anni ad un'età cronologica di 8 anni e 6 mesi, quindi *"in media"* perché con una differenza tra età ossea e età cronologica inferiore ad un anno, sulle tabelle specifiche il coefficiente per la crescita in media corrispondente all'età ossea di 8 anni è 0,790, valore per cui va divisa la misura dell'altezza attuale per calcolare l'altezza adulta predetta; quest'ultimo valore significa che la bambina in esame ha raggiunto una percentuale del 79% dell'altezza adulta per cui il suo potenziale di crescita è del 21%, in altre parole il potenziale di crescita è espresso dalla frazione complementare della percentuale di altezza adulta raggiunta indicata dalle tabelle del metodo.

Per una bambina di poco meno di 7 anni di età cronologica con la stessa età ossea di 8 anni, che nel suo caso è *"avanzata"* superando un anno di differenza, il coefficiente è 0,750, quindi con un potenziale di crescita del 25% maggiore di quello della prima bambina. E così ancora, il potenziale di crescita di un ragazzo di 12 anni con età ossea di 10 anni è circa il 18%, quel-

**Tabella 1.**  
Caratteristiche di alcuni metodi di predizione.

METODI di PREDIZIONE	USO di CARATTERISTICHE DEL BAMBINO	RAZIONALE
Altezza dei genitori corretta per sesso	NO	Stretta correlazione tra altezza dei genitori e altezza del figlio per il forte controllo genetico della crescita staturale
Tabelle di Bayley e Pinneau	SI, età cronologica, altezza in cm, età ossea secondo l'Atlante di Greulich e Pyle	L'età ossea correla con la percentuale di statura adulta raggiunta dall'altezza del soggetto quando esaminato
Altezza adulta proiettata (canalisation approach): per età cronologica oppure per età ossea (metodo modificato)	SI, posizione sulla curva di distanza della misura dell'altezza per l'età cronologica o per l'età ossea	Il soggetto stà crescendo lungo una curva di percentile che seguirà fino al raggiungimento dell'altezza adulta

lo di un ragazzo di 10 anni con la stessa età ossea di 10 anni è del 22%, e, infine, quello di un ragazzo di 8 anni e 10 mesi, a parità di età ossea di 10 anni, sarà del 24 % circa. D'altra parte, se consideriamo più maturo il soggetto più vicino al traguardo finale, in questo caso l'altezza adulta, è il soggetto con età ossea ritardata ad essere più vicino al traguardo secondo i coefficienti di Bayley e Pinneau, per cui è lui a dover essere considerato più maturo almeno rispetto alla dimensione spaziale della crescita! Recentemente Liang et al. (22), nell'ambito di uno studio svolto in 9 città cinesi, hanno definito per quella popolazione la percentuale dell'altezza finale raggiunta alle diverse età ossee "secondo la teoria di Bayley e Pinneau"; purtroppo non si dispone di dati specifici in quanto è accessibile solo il riassunto in inglese, mentre il lavoro in extenso è scritto in lingua cinese; comunque questo lavoro appare importante perché valida nella popolazione cinese il postulato della correlazione tra età ossea e percentuale dell'altezza finale. Hermanussen M (23), infine, ha richiamato l'attenzione sul fatto che tale correlazione non è lineare ma è meglio descritta da una curva, per il variare della velocità di crescita da un anno all'altro. Per completezza di seguito accenniamo ad altri metodi di predizione basati anche essi sull'età ossea ma con l'integrazione di altri fattori:

- il metodo di Tanner-Whitehouse TW2, che prevede l'uso di diverse equazioni a seconda del sesso, dell'età cronologica, dell'altezza dei genitori, dell'età ossea, della disponibilità di misure precedenti e, nelle femmine, della comparsa o meno del menarca (24).
- il metodo di Roche et al. che usa la combinazione di altezza, età ossea, età cronologica, altezza media dei genitori e peso (25).
- il metodo "Growth potential II" (GP II) di Tanaka et al. (26), per soggetti puberi e con bassa statura. In età prepuberale la predizione è resa difficile dalla mancanza di conoscenza in questa epoca del timing di inizio puberale molto importante sull'altezza finale. Il "GP II" si calcola con una formula di regressione multipla per età cronologica, età ossea, altezza e peso alla osservazione e, infine, età cronologica e altezza all'inizio della pubertà.
- il metodo "Hraw" di Thodberg et al. (27, 28), che, come il metodo di Bayley e Pinneau, è fondato su altezza, età cronologica e età ossea, ma è modificato usando le altezze dei genitori, o gli standard della popolazione di appartenenza, il peso e il BMI; secondo gli autori il suo uso sarebbe da preferire nei casi di bassa statura idiopatica, incluse le forme di bassa statura familiare e di RCCP.

In aggiunta alla *target height*, al metodo di Bayley e Pinneau e a questi ultimi, un terzo metodo per predire l'altezza adulta, apparentemente di uso più semplice soprattutto in ambulatorio, è quello della proiezione sulle curve di crescita di distanza: l'altezza finale proiettata (PFH) è definita come l'altezza finale che sarebbe raggiunta se il soggetto continuasse a crescere sulla curva di percentile propria del momento dell'osservazione: l'altezza è "proiet-

tata" graficamente verso l'estremo destro della curva, dove è indicata l'altezza finale, sulle curve dei percentili di distanza.

Questo calcolo è anche esso fondato su un postulato in quanto presuppone che il soggetto abbia raggiunto un percentile di crescita staturale che egli seguirà costantemente, anche dopo la fase puberale, fino all'altezza definitiva, cioè che la sua crescita sia strettamente "canalizzata" lungo una definita linea o canale di percentile (*canalisation approach*).

È stato anche proposto di segnare la posizione della misura dell'altezza raggiunta sulle tabelle dei percentili *in base all'età ossea del soggetto* piuttosto che all'età cronologica (*metodo dell'altezza proiettata modificato*) (29). Tuttavia, anche con questo accorgimento, alla luce di quanto visto sopra a proposito del metodo di Bayley e Pinneau, che cioè soggetti con la stessa età ossea non hanno necessariamente lo stesso potenziale di crescita, tale metodo ha l'evidente limite di attribuire lo stesso potenziale di crescita a tutti i soggetti con la stessa età ossea, indipendentemente dal fatto se essa sia ritardata, corrispondente oppure avanzata rispetto a quella cronologica. Nella tabella 2 viene presentato un confronto tra altezze predette con metodi diversi.

Il metodo della proiezione è stato usato nella ricerca clinica prevalentemente nella sindrome di Turner (30-33) per valutare l'efficacia della terapia con rhGH nel migliorare l'altezza finale, e nella sindrome di Marfan per studiare l'efficacia e la sicurezza dell'estradiolo nel controllo dell'eccessiva altezza delle ragazze (34), usando curve sindrome-specifiche coreane (35).

Intanto nei lavori che prevedono un gruppo di controllo, per esempio quello di Hochberg et al. (36), si trova qualche dato utile a validare il metodo della proiezione sulle curve speciali: vengono infatti riportate le altezze finali di giovani donne con sindrome di Turner lasciate senza alcun trattamento appunto per uno studio controllato: di 24 ragazze, in 21, pari al 87,5%, l'altezza proiettata all'età di circa 10 anni e mezzo rientrava nel *range* dell'altezza finale  $\pm 2,5$  cm, mentre nelle altre 3 la differenza variava tra 3,5 e 6 cm. Si può speculare che l'efficacia di questo metodo nelle sindromi, specialmente se non ci siano altre patologie d'organo, sia dovuto a una maggiore uniformità dei singoli modelli di crescita e da un costante ritardo dell'età ossea nelle varie età.

Recentemente Tarim (29) ha paragonato il metodo di Bayley e Pinneau con quello della proiezione nella popolazione turca, evidenziando i limiti di entrambi e la frequente discordanza tra essi. L'autore, in particolare, conferma che il metodo classico di Bayley e Pinneau non è accurato perché sovrastima l'altezza finale dei soggetti con un'età ossea in media o accelerata, e sottostima l'altezza finale di soggetti con un'età ossea ritardata; inoltre dimostra che esso è spesso discorde dal metodo della proiezione. Infine, in ragazze con pubertà precoce centrale idiopatica e in ragazze con pubertà anticipata, è stato visto (37, 38) che il metodo di Bayley e Pinneau si mostra valido se vengono scelti i coefficienti della colonna "advanced".

Una simile scelta è stata fatta da altri autori (39, 40) mentre altri ancora (41, 42), soprattutto nell'analisi del trattamento delle

**Tabella 2.**

Confronto tra le altezze predette con metodi diversi attraverso l'esempio di tre ipotetici ragazzi di età anagrafica diversa ma con la stessa altezza di 135 cm, e la stessa età ossea di 9 anni e mezzo. Nella seconda colonna la stessa età ossea, in relazione alle differenti età cronologiche, è, rispettivamente per i soggetti A, B e C, in media, ritardata e accelerata. In colonna III, gli SDS della stessa altezza sono anche essi diversi per le differenti età cronologiche. Le altezze proiettate in base all'età cronologica, in IV colonna, sono molto vicine a quelle calcolate secondo le tabelle di Bayley e Pinneau indicate nella colonna VII, mentre le altezze proiettate per l'età ossea, in colonna V, indicano la stessa prognosi staturale non distinguendo i diversi tempi di crescita; al contrario, in colonna VI, i differenti coefficienti rispecchiano il differente tempo di crescita: il soggetto in media, cioè con età ossea differente da quella cronologica di meno di un anno, ha percorso 769 millesimi della sua altezza finale, mentre quello con età ossea ritardata ne ha percorso 800 millesimi, e, infine, il soggetto con età ossea accelerata ha coperto solo 734 millesimi della sua altezza adulta e, quindi, ha un maggiore potenziale di crescita pari a 26,6 % rispetto al 23,1 % e al 20 % del soggetto in media e di quello ritardato, rispettivamente.

I età cronologica	II età ossea secondo G&P	III altezza di 135 cm in tutti	IV altezza proiettata per età cronologica	V altezza proiettata per età ossea	VI coefficienti secondo le tabelle di Bayley & Pinneau	VII altezza predetta secondo Bayley & Pinneau
	9 anni e 6 mesi, in tutti	HSDS			(in parentesi il potenziale di crescita)	cm (HSDS)
<b>Soggetto A</b> 9,5 anni	in media	- 0,16	175,5 cm	174 cm	0,769 (23,1 %)	175,5 cm (- 0,08)
<b>Soggetto B</b>	ritardata	- 1,5	168,8 cm	174 cm	0,800 (20 %)	168,8 cm (- 1,2)
<b>Soggetto C</b>	accelerata	0,91	182,0 cm	174 cm	0,734 (26,6 %)	183,9 cm (1,31)

pubertà precoci con analogo, hanno preferito l'uso del coefficiente "average" per evitare una sovrastima dell'altezza predetta.

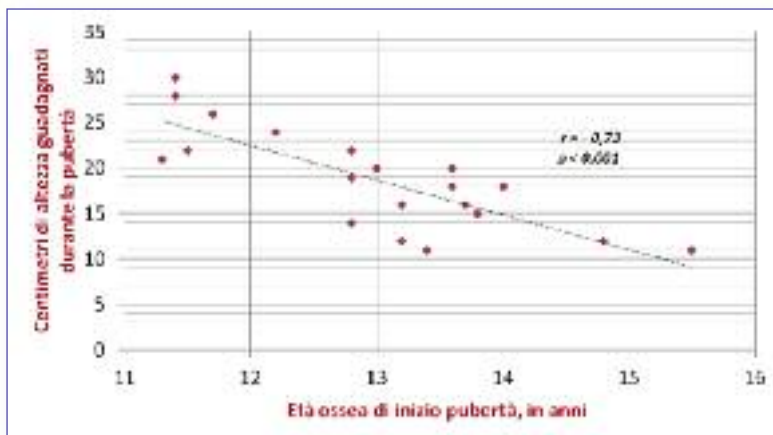
**L'importanza della durata delle fasi di crescita**

Il raggiungimento di una normale altezza adulta, appropriata a quella dei genitori senza l'impiego di alcuna terapia, da parte di ragazze con pubertà anticipata, indica che la crescita puberale può compensare quella prepuberale nel caso che questa duri di meno. Se scomponiamo l'intera crescita di un individuo in diversi periodi, l'altezza finale sarà costituita dalla somma dei prodotti delle velocità per la durata dei corrispondenti periodi di crescita. Semplificando, possiamo limitarci alla durata di due fasi di crescita, quella prepuberale e quella puberale. Per la fase puberale, *Marti-Henneberg et al.* (43) hanno dimostrato che c'è una correlazione inversa tra età di inizio e durata della pubertà, quest'ultima definita come tempo trascorso tra stadio B2 e menarca. A loro volta *Rosenfield et al.* hanno riportato un'età del menarca anticipata di soli 6 mesi rispetto alla media, in ragazze il cui telarca era comparso 1,3 anni prima della età media (44); e ancora, tre gruppi di soggetti maschi normali, anche se entravano in pubertà (stadio G2) ad età medie diverse, di 11, 13 e 15 anni, raggiungevano simili altezze medie finali (45). Le bambine con forme progressive di pubertà precoce centrale trattate con analogo raggiungono un'altezza adulta superiore all'altezza predetta prima del trattamento oppure all'altezza dei controlli storici (46). Tuttavia, in questi casi il guadagno in centimetri è molto variabi-

le, nella maggioranza dei casi per una relativamente alta età di inizio del trattamento, cioè sopra i 6 anni, anche se non si può escludere la scarsa accuratezza dei metodi di predizione. Nelle ragazze con pubertà con inizio tra 7,5 e 8,5 anni i tentativi di terapia con analoghi non hanno mostrato alcun beneficio sull'altezza finale (47-49), anche se hanno "normalizzato" il tempo del menarca: nel gruppo non trattato la crescita puberale compensava quella prepuberale. A conferma dell'importanza della durata della pubertà sulla altezza finale, in gruppi di soggetti maschi che presentavano anomalie del tempo di crescita, dal ritardo puberale alla precocità sessuale, oppure soggetti normali ma con differente *tempo di crescita*, è stato osservato (50) che la durata della crescita puberale correla inversamente con l'età ossea all'inizio della pubertà diminuendo da circa 5 anni, se l'inizio avviene all'età ossea di 11 anni, a circa 2 anni, se esso avviene all'età ossea di 15 anni. Con inizio della pubertà ad un'età ossea maggiore, insieme con la durata della pubertà, diminuiscono anche il picco di velocità di crescita puberale (PHV), come già noto (15, 51), e il "guadagno puberale totale in altezza" (*Total Pubertal Height Gain*, TPHG) (Figura 1); tuttavia mentre il primo si riduce del 22%, il TPHG del 57%. Pertanto, quest'ultimo parametro è un indice più sensibile del picco per giudicare l'entità della ampiezza di crescita in pubertà che dipende fondamentalmente dalla durata della pubertà. A conferma dell'importanza della durata, la velocità media in centimetri/anno resta sostanzialmente invariata in relazione alle diverse età ossee. Pertanto esiste un *meccanismo compensatorio* in virtù del quale i soggetti con inizio anticipato della pubertà, e quindi con fase

**Figura 1.**

Crescita in altezza durante la pubertà in base all'età ossea all'inizio della pubertà.  
Elaborata sui dati di Bourguignon et al. (50).



prepuberale più breve, crescono di più durante la pubertà per una sua maggiore durata, mentre accade l'inverso nei soggetti con inizio tardivo della pubertà: ne consegue che *l'ampiezza del compenso è tempo-dipendente*.

Quale sia l'età limite per un compenso ottimale non è del tutto chiaro, tuttavia una indicazione può venire dalla esperienza clinica con le anomalie del tempo di crescita.

Si è già visto che l'età all'inizio della terapia della pubertà precoce centrale con LHRH-analoghi è un fattore molto importante per la prognosi staturale. Infatti la letteratura è concorde nel riconoscere una chiara e indiscussa efficacia degli analoghi dell'LHRH nei casi diagnosticati e trattati entro l'età cronologica di 5-6 anni (52-54) o, al massimo, entro l'età di 7 anni (55).

Se confrontiamo i risultati di queste osservazioni con quelli ottenuti in soggetti di età superiore a 7 anni, che evidenziano l'inefficacia sulla altezza finale degli analoghi (47, 48), e con i risultati lusinghieri della storia naturale dei casi di pubertà anticipata, si può ragionevolmente concludere che *la crescita puberale sia in grado di compensare spontaneamente una più breve durata della fase prepuberale di crescita se la pubertà inizia dopo i 7 anni, cioè nel corso dell'ottavo anno di età*.

## Età ossea e spurt di crescita puberale

Dei fenomeni auxologici finora descritti, i più complessi e interessanti sono il maggiore potenziale di crescita dei soggetti con età ossea avanzata, la riduzione progressiva del picco di velocità con l'aumentare dell'età di inizio della crescita puberale, e la durata della pubertà quale fattore più importante del guadagno staturale in pubertà. Un'interpretazione unitaria potrebbe trovarsi nella analisi della *relazione tra spurt di crescita puberale ed età ossea*. La questione è controversa: se per alcuni Autori (56) essi

sono processi altamente integrati, per altri (57) l'inizio dello *spurt* puberale avverrebbe in un ampio range di età ossea, mentre il PHV si verificherebbe in uno stretto range di età ossea che, nella popolazione attuale, corrisponde a circa 13,5 anni nei maschi e a circa 11,5 anni nelle femmine (23).

In accordo alla seconda ipotesi, avvenendo il picco ad un'età ossea costante, una fase di crescita variabile nella durata può essere quella che va dal *take-off*, inizio dello *spurt* cui corrisponderebbe un ampio range di età ossea, al PHV. È interessante ricordare che *San Roman et al.* (58), focalizzando la *valutazione della maturazione dell'individuo piuttosto che i valori medi della maturazione scheletrica*, hanno associato singole fasi della curva di velocità di crescita a specifici indicatori di maturità ossea, e, nel loro modello, il PHV corrisponde alla comparsa dell'*incappucciamento* delle epifisi della falange media del 3° dito, della falange prossimale del pollice e di quella del radio (per maggiori dettagli e per una discussione si rimanda alla referenza 59). La crescita puberale rappresenta il 15-20% circa dell'altezza adulta e, nella popolazione attuale, l'ampiezza dello *spurt* è 30-35 cm nei ragazzi e 25-30 cm nelle ragazze; il picco di velocità è più grande nel maschio che nella femmina, nella quale la curva del picco più precoce è più larga che alta, dura cioè di più e porta al guadagno di più centimetri pur non raggiungendo valori di velocità istantanea maggiori (60).

Pertanto, se l'ampiezza totale dello *spurt* puberale, cioè la crescita totale in centimetri nel periodo puberale, non è un valore fisso, si deve concludere che è la relazione tra maturazione ossea (ossificazione dell'epifisi) e intensità della crescita (cioè *magnitudo* della ampiezza di crescita) a non essere fissa. In aggiunta, niente vieta di pensare che un simile fenomeno sia in atto anche nella precedente età della fanciullezza, quando, come si è visto nel modello elaborato da Bayley e Pinneau (21), a parità di età ossea il *potenziale di crescita* è maggiore nei soggetti anagraficamente più giovani con età ossea *"accelerata"* rispetto alla cronologica, cioè l'allungamento dell'osso (moltiplicazione dei condrociti del piatto di crescita) può essere differente tra due soggetti anche se la loro maturazione (calcificazione dell'osso epifisario) è uguale. Si deve ammettere con Bayley e Pinneau che nei soggetti con età ossea accelerata la moltiplicazione dei condrociti del piatto di crescita è stata e sarà più vigorosa.

## Modelli sindromici di fasi di crescita di durata diversa

L'impatto della durata delle diverse fasi di crescita sull'ampiezza della crescita totale viene confermato dall'analisi dei modelli di

crescita di due sindromi rare, quella di Williams e quella di Marfan. Esse sono, infatti, esempi di *anomalie della durata dello spurt puberale*, rispettivamente di *accorciamento e di allungamento della durata della pubertà*.

I lavori scientifici in merito sono in verità pochi, perché è difficile avere ampie e omogenee casistiche di soggetti seguiti sin dall'infanzia per sindromi rare che spesso sono diagnosticate in età puberale o più tardi. In soggetti con sindrome di Williams, *Partsch et al.* hanno dimostrato uno spurt puberale precoce e di più grande intensità rispetto alla popolazione generale, ma di durata minore che, in particolare, era nelle femmine di 2,5 anni vs 3,5 anni dei controlli, e nei maschi 3,5 anni vs 4,5 anni dei controlli (61). La maggiore ampiezza del picco puberale permetteva un recupero del 18,4 % nei maschi e del 19% nelle femmine, incremento, tuttavia, insufficiente a compensarne la più breve durata. L'età ossea, che era ritardata nella seconda infanzia, successivamente accelerava in modo anomalo, e dall'inizio della pubertà progrediva rapidamente in modo da superare decisamente l'età cronologica. Questa anomala accelerazione dell'età ossea dei soggetti con sindrome di Williams, in età immediatamente prepuberale e in pubertà, è stata per la prima volta descritta nel 1993 da *Boscherini et al.* (62).

Al contrario, l'alta statura dei soggetti con sindrome di Marfan è raggiunta sia attraverso una crescita accelerata in tutte le età pediatriche che mediante un aumento della durata della fase puberale (63, 64). In particolare, già alla nascita la loro lunghezza media è al 90° percentile della popolazione generale, e all'età di 3 anni la loro altezza media è superiore al 95° percentile della popolazione generale; in fanciullezza si osservano multipli transitori picchi di accelerazione della velocità prepuberale.

Nello stesso studio l'età del picco puberale è anticipata in media 2,4 anni nei maschi e 2,2 anni nelle femmine mentre il menarca avviene all'età media di 11,7 anni, anche esso in anticipo rispetto all'età media della popolazione di riferimento tedesca di 12,4 anni, ma di soli 0,7 anni rispetto all'anticipo di 2,2 anni del picco di crescita puberale. Questo significa che *nella sindrome di Marfan l'intervallo di tempo tra picco e menarca è aumentato*.

L'analisi dell'età ossea (valutata con il metodo di Risser su radiografie di colonna e bacino in quanto esse erano più numerose, per la frequente scoliosi osservata in questa sindrome, e poiché mancava un sufficiente numero di radiografie del polso e della mano) mostra uno stadio Risser 4 raggiunto in media a circa sedici anni nei maschi (tra 14,5 e 18,5 anni), e a circa 15 anni (tra 15 e 18 anni) nelle femmine.

Quindi nella sindrome di Marfan la velocità di maturazione dell'età ossea non accelera nonostante l'alta e persistente velocità di crescita staturale (65). D'altra parte una transitoria accelerazione prepuberale non si può considerare un fenomeno esclusivo della Marfan in quanto un *"mid-growth spurt"* a sette anni di età è stato descritto anche negli individui sani dalla Scuola di Prader (66, 67). Nello studio di *Erkula et al.*, il 75% dell'altezza finale viene raggiunto dai soggetti maschi a 9 anni d'età crono-

logica e dalle femmine a 6,5 anni (65). È curioso che queste due età cronologiche coincidano con le età ossee cui, nei soggetti normali, rispettivamente maschi e femmine, corrisponde il coefficiente "average" di 0,750 sulle tabelle di Bayley e Pinneau, che vale a dire il 75% dell'altezza finale.

Si può pensare che la loro maturazione scheletrica sia *in media*, sulla base indiretta dell'età ossea adolescenziale, ma non disponendo di informazioni sull'età ossea su mano e polso dei soggetti con Marfan nell'età prepuberale, resta solo un'ipotesi.

In conclusione, nella sindrome di Marfan l'aumentata ampiezza dello spurt puberale è strettamente connessa con un allungamento della durata della crescita puberale, in continuità con la fase prepuberale.

## La riserva di crescita e la crescita di recupero: il tempo ritrovato

La rappresentazione sulle curve di crescita del recupero di una posizione precedentemente perduta viene sul momento percepita come un aumento dell'*ampiezza di crescita*, tuttavia si tratta di una percezione fallace perché, se si considera che le curve sono costruite con l'indicazione dell'età anagrafica e che nella crescita di recupero (*catch-up growth*) sulle curve di distanza viene raggiunta in tempo rapido una posizione che avrebbe richiesto un tempo più lungo per realizzarsi (14), si comprende che *la crescita di recupero è un recupero del tempo di crescita e ha poco o nessun effetto sulla ampiezza della crescita*.

Questo fenomeno si può osservare sia in popolazioni, tipicamente durante prolungate calamità, che in singoli individui: i malati cronici spesso sono bassi, ma ciò non dipende dall'ampiezza della crescita; infatti, una volta curati, *i soggetti recuperano la posizione che avrebbero raggiunto in un tempo più lungo se non fosse intervenuta la malattia*.

La malattia cronica determina un rallentamento della velocità di crescita e nel contempo rallenta l'ossificazione dell'epifisi, vale a dire l'età ossea. Anche la storia naturale della variante normale del tempo di crescita comprende una fase di rallentamento dell'età ossea che si risolverà solo al termine della crescita. Pertanto, visto nella prospettiva di una futura guarigione nel caso di una malattia, o del raggiungimento ritardato di una dimensione adulta appropriata geneticamente nella variante normale, il ritardo dell'età ossea si può concepire come un modo di conservare una potenzialità di crescita, e la immagine radiografica di mano e polso può intendersi come segno del tempo che è stato solo temporaneamente perduto, in altre parole è segno di una *riserva di crescita*. È appena il caso di accennare al rapporto tra rischio di un recupero incompleto e durata di una malattia.

Studi sull'ipotiroidismo giovanile acquisito (68, 69) dimostrano che, nonostante il trattamento prolungato, si determina un deficit permanente di statura correlato alla durata della malattia prima del trattamento per un ritardo nella diagnosi che, nel lavoro di



Rivkees et al. (68) raggiunge i 5-6 anni; nelle ragazze poi, nonostante un trattamento adeguato, si perde l'armonia tra accrescimento e maturazione sessuale in quanto la loro crescita in altezza dopo il menarca continua per più tempo rispetto alle ragazze normali (69). Diverso è il meccanismo dell'incompleta crescita di recupero che si osserva in alcuni casi di malattia celiaca nonostante una rigorosa dieta priva di glutine, dove è in gioco un associato deficit di GH che potrebbe essere causato da una ipofisite autoimmune (70, 71).

## Conclusioni

La determinazione dell'età ossea è un modo di misurare la *progressione della ossificazione* all'interno delle epifisi delle ossa. Più ritardata è l'età ossea rispetto all'età cronologica *più lungo è il tempo che precede la fusione epifisaria* per esaurimento della cartilagine di accrescimento che costituisce il "piatto di crescita". Un soggetto con un'età ossea anticipata rispetto alla sua età cronologica, per esempio di 9 anni all'età di 7 anni, è per definizione fino a quel momento *creciuto più rapidamente* della media della popolazione generale, presentando all'età cronologica di 7 anni una immagine radiografica di mano e polso che viene riscontrata nella maggioranza dei soggetti di 9 anni anagrafici. Generalmente in un soggetto sano a tale anticipo si associa anche un'altezza maggiore. Abbiamo visto, tuttavia, che a parità di età ossea non c'è necessariamente lo stesso potenziale di crescita, cioè *l'allungamento dell'osso non è uguale tra i soggetti con la stessa età ossea*, perché non c'è un rapporto fisso tra quest'ultima e il guadagno di crescita in centimetri a livello del piatto di crescita metafisario.

Alcune sindromi ben esemplificano questo aspetto, con bassa o alta statura già alla nascita: oltre alla sindrome di Williams e a quella di Marfan sopra discusse, resta interessante la sindrome di Turner in cui si osserva in tutte le età una marcata bassa statura ma soltanto un lieve ritardo di maturazione ossea.

Pertanto, se in un soggetto aumenta il grado di calcificazione delle epifisi e concordemente aumenta l'intensità della crescita metafisaria per accelerata moltiplicazione cellulare, il risultato sarà che il soggetto è non soltanto più alto, ma la elevata magnitudine della crescita, appropriata al processo di calcificazione, gli garantisce una statura superiore a chi ha avuto la stessa progressione di età ossea (in termini di calcificazione) ma una minore proliferazione condrocitaria.

Questo è molto probabilmente quanto Bayley e Pinneau intendevano dire con l'espressione *"crescono con eccezionale vigore"* riguardo ai bambini con questo modello di crescita.

Questo fenomeno spiega come sia possibile che in questi soggetti, nonostante l'accelerazione dell'età ossea, la posizione *"spaziale"*, cioè la distanza della loro statura dall'altezza finale, sia più favorevole, avendo *"percorso"* una più bassa percentuale di altezza adulta programmata: infatti, i coefficienti per i sog-

getti *"advanced"* sono più bassi; per esempio, per una ragazzina con età ossea di 9 anni, se il coefficiente di maturazione *"average"* è 0,827 e il *"retarded"* è 0,841, quello *"advanced"* è 0,790. D'altra parte, il fatto che *avere una stessa età ossea non significa avere lo stesso potenziale di crescita* mette in crisi il *metodo della proiezione modificato* per predire l'altezza da adulto di un bambino. Infatti un'età ossea avanzata pone il soggetto su un canale di crescita più a destra sulle curve dei percentili e quindi, per effetto di posizione, su una curva con dimensione finale più bassa.

Al contrario, il ritardo di età ossea pone il soggetto a sinistra, quindi su canali di crescita di maggiore dimensione.

La discordanza allora tra questo metodo e quello di Bayley e Pinneau nasce proprio dall'uso *aspecifico* dell'età ossea nel primo metodo che non ne considera il differente potenziale di crescita.

D'altra parte si può speculare che la sovrastima dell'altezza adulta evidenziata nei soggetti *"advanced"* (29) sia dovuta probabilmente all'assunzione che il ritmo vigoroso di crescita continui indistintamente in tutti i soggetti sino al raggiungimento dell'altezza finale, in quanto nelle tabelle di Bayley e Pinneau i coefficienti *"advanced"* restano più bassi di quelli *"average"* e di quelli *"retarded"* per tutti gli anni puberali.

Probabilmente il criterio della *differenza di oltre un anno* tra età ossea e età cronologica, adottato da Bayley e Pinneau per definire il tempo di crescita, non significa necessariamente che tale differenza possa essere superiore a due deviazioni standard, ma la discussione del criterio non rientra negli obiettivi di questa riflessione. Il decisivo impatto della durata delle varie fasi di crescita sull'ampiezza della crescita, in modo paradigmatico della durata della crescita puberale, indica che l'età ossea è legata al *tempo della crescita*: il ritardo dell'età ossea, sia se determinato da fattori genetici che se causato da una malattia, rappresenta una riserva di tempo per crescere, è il segno di un tempo che sarà ritrovato, dopo essere stato solo temporaneamente perduto, alla risoluzione della malattia oppure spontaneamente nella storia naturale delle varianti normali. Ecco perché diciamo all'adolescente con età ossea ritardata, o ai genitori nel caso di bambini più piccoli, che *"non si tratta di un problema di altezza ma è solo una questione di tempo, si cura aspettando e non facendo altro"* (14).

## Bibliografia

1. Colle Michel. Mio figlio è troppo basso. Armando Editore, Roma 2009; 53-54.
2. Sherar LB, Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Thomis M. Prediction of adult height using maturity-based cumulative velocity curves. *J Pediatr*. 2005;147:508-514.
3. Nuovissimo Dardano-Dizionario della Lingua Italiana. Armando Curcio Editore. Roma, 1989.
4. Boersma B, Houwen RH, Blum WF, et al. Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. *Endocrine changes during catch-up growth. Horm Res*. 2002; 58:57-65.

5. Gat-Yablonski G, Phillip M. Nutritional-induced catch-up growth. *Nutrients*. 2015; 7:517-551.
6. Lui JC, Nilsson O, Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth. *Endocr Dev*. 2011; 21:23-29.
7. Marino R, Hegde A, Barnes KM, et al. Catch-up growth after hypothyroidism is caused by delayed growth plate senescence. *Endocrinology*. 2008; 149:1820-1828.
8. Cooke DW, DiVall SA, Radovick S. Normal and aberrant growth in children. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology 13<sup>o</sup> edition*, Elsevier Philadelphia 2016; 970.
9. Smith DW, Truog W, Rogers JE, et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr*. 1976; 89:225-230.
10. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from California Child Health and Development Study. *Pediatrics*. 2004; 113:e617-e627.
11. Flor-Cisneros A, Roemmich JN, Rogol AD, Baron J. Bone age and onset of puberty in normal boys. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254-255:202-206.
12. Wilkins L, Blizzard RM, Migeon JM. Diagnosi e trattamento delle malattie endocrine dell'infanzia e dell'adolescenza, traduzione italiana sulla terza edizione di Ulivi B. Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali, Roma, 1967, 36-44.
13. Prader A. Sviluppo delle ossa (prognosi della pubertà e dell'accrescimento) in: G.Fanconi – A.Wallgren, *Trattato di Pediatria, Volume primo, edizione italiana a cura di G.R.Burgio, Casa Editrice Dr Francesco Vallardi-Società Editrice Libreria, Milano 1976-77*; 440-443.
14. Hermanussen M. (Ed) *Auxology, Studying Human Growth and Development*. E. Schweizerbart, Stuttgart, Germany, 2013; (2.2):9.
15. Tanner J M *Auxologia dal feto all'uomo: la crescita fisica dal concepimento alla maturità*. Edizione Italiana a cura di Ludovico Benso, UTET, Torino, 1981.
16. Cole TJ Presenting information on growth distance and conditional velocity in one chart: practical issues of chart design. *Stat Med* 1998; 17:2697-2707.
17. Hermanussen M. (Ed) *Auxology, Studying Human Growth and Development*. E. Schweizerbart, Stuttgart, Germany, 2013; (11.4):256-257.
18. Cooke DW, DiVall SA, Radovick S. Normal and aberrant growth in children in: Melmed, S., Polonsky, K.S., Larsen, P.R., Kronenberg, H.M. *Williams Textbook of Endocrinology, 13<sup>o</sup> edition*, Elsevier, Philadelphia, 2016; 967.
19. Backeljauw PE, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of Growth hormone / Insulin- like Growth Factor- secretion and action. In: Sperlina MA. *Pediatric Endocrinology, fourth edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2014; 304.
20. Molinari L, Largo RH, Prader A. Target height and secular trend in Swiss population. In: Borms J, Hauspie R, Sand A, Susanne C, Hebbelinck M (eds). *Human Growth and Development*. Plenum Press. New York, London 1984
21. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952; 40:432-441.
22. Liang Y, Wei H, Yu X, et al. A new method for adult height prediction in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone agonist. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015; 53:840-844.
23. Hermanussen M. (Ed) *Auxology, Studying Human Growth and Development*. E. Schweizerbart, Stuttgart, Germany, 2013; (5.4):82-83.
24. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BSC. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 14-16 with allowance for mid-parent height. *Arch Dis Child*. 1975; 50:14-26.
25. Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics*. 1975; 56:1027-1033.
26. [Tanaka T, Ogawa M, Nose O, et al. Reevaluation of Growth Potential II method in pubertal short children. *Jpn Ass Hum Auxo* 2014], citato da: Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015; 24:143-152.
27. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, et al. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4868-4874.
28. Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R, et al. Automation of bone age reading and a new prediction model improve adult height prediction in child with short stature. *Horm Res Paediatr*. 2012; 78:312-319.
29. Tarim Ö. Height prediction by Bayley – Pinneau method may misguide pediatric endocrinologists. *Turk J Pediatr*. 2013; 55:485-492.
30. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141:218-224.
31. Bramswig JH. Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome. *Endocrine*. 2001; 15:5-13.
32. Pasquino AM, Passeri F, Municchi G, et al. Final height in Turner Syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res*. 1996; 46:269-272.
33. SasThCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen TH, et al. Final height in girls with Turner's syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Arch Dis Child*. 1999; 80:36-41.
34. Lee D-J, Hyun HS, Huh R et al. Estrogen – mediated height control in girls with Marfan Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2016; 31:275-279.
35. Kwun Y, Kim SJ, Lee J, et al. Disease-specific growth charts of Marfan Syndrome patients in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015; 30:911-916.
36. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141:218-224.
37. Lemaire P, Pierre D, Bertrand J-B, Brauner R. A mathematical model for predicting the adult height of girls with advanced puberty after the spontaneous growth. *BMC Pediatrics*. 2014; 14:172, I-VII.
38. Giabicani E, Lemaire P, Brauner R. Models for predicting the adult height and age at first menstruation of girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE* doi: 10.1371/journal.pone.0120588
39. Lazar L, Leibel Y, Shalitin S, Phillip M. Natural history of idiopathic advanced bone age diagnosed in childhood: pattern of growth and puberty. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75:49-55.
40. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, et al. Long-term observations of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with

- gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, BMI, Bone Mineral Content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:190-195.
41. Kauli R, Galatzer A, Komreich L, et al. Final height of girls with Central Precocious Puberty untreated versus treated with cyproterone acetate or gonadotropin-releasing hormone analogue. A comparative study with re-evaluation of prediction by the Bayley and Pinneau method. *Horm Res.* 1997; 47:57-61.
  42. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res.* 2002; 58:1-7.
  43. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr.* 1997; 131:618-621.
  44. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche and menarche attainment in children with normal and elevated Body Mass Index. *Pediatrics.* 2009; 123:84-88.
  45. Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Cliville R, et al. Age at pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Human Biol.* 2001; 13:409-416.
  46. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004; 10:135-147.
  47. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, et al. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7,5-8,5 years. *Arch Dis Child.* 1999; 81:329-332.
  48. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increase risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163:55-62.
  49. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. and ESPE-LWPES. GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus Statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009; 123:752-762.
  50. Bourguignon JP in collaboration with Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. Variations in duration of pubertal growth: a mechanism compensating for differences in timing of puberty and minimizing their effects on final height. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 347:16-24.
  51. Coste J, Ecosse E, Lesage C, et al. Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurement series and development of an automated algorithm. *Horm Res.* 2002; 58:105-114.
  52. Kletter GB, Kelch RP. Clinical Review 50: effects of Gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:331-334.
  53. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:546-551.
  54. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3483-3489.
  55. Glab E, Wikiera B, Bieniasz J, Barg E. The influence of GnRH Analog therapy on growth in central precocious puberty. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(1):27-32.
  56. Loesch DZ, Hopper JL, Rogucka E et al. Timing and genetic rapport between growth and skeletal maturity and height around puberty: similarities and differences between girls and boys. *Am J Hum Genet* 1995; 56:753-759.
  57. Hauspie R, Bieliki T, Koniarek J. Skeletal maturity at onset of the adolescent growth spurt and at peak velocity for growth in height: a threshold effect? *Ann Hum Biol.* 1991; 18:23-29.
  58. San Roman P, Palma JC, Oteo MD et al. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. *Eur J Orthod.* 2002; 24:303-311.
  59. Di Maio S. L'importanza del concetto di maturazione in Clinica: un'introduzione. *Ital J Adolesc Med.* 2013; 11:79-83.
  60. Hermanussen M. (Ed) *Auxology, Studying Human Growth and Development.* E. Schweizerbart, Stuttgart, Germany, 2013; 4.11:64-65.
  61. Patsch C-J, Dreyer G, Gosch A, et al. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr.* 1999; 134:82-89.
  62. Boscherini B, Cappa M, Colabucci F, et al. Growth and pubertal spurt in Williams syndrome. *Acta Med Auxol.* 1993; 25:185-189.
  63. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, et al. Growth and maturation in Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109:100-115.
  64. Kwun Y, Kim SJ, Lee J, et al. Disease-specific growth charts of Marfan Syndrome patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015; 30:911-916.
  65. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, et al. Growth and maturation in Marfan Syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 109:100-115.
  66. Molinari L, Largo RH, Prader A. Analysis of the growth spurt at age seven (mid-growth spurt) *Helv Paediatr Acta.* 1980; 35:325-334.
  67. Gasser T, Müller HG, Köhler W, et al. Analysis of the mid-growth and adolescent spurts of height based on acceleration. *Ann Hum Biol.* 1985; 12:129-148.
  68. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med.* 1988; 318:599-602.
  69. Pantiotou S, Stanhope R, Uruena M, et al. Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1991; 66:838-840.
  70. Salarci S, Cacciari E, Volta U, et al. Growth and adult height in atypical coeliac patients, with or without growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:769-775.
  71. Iughetti L, De Bellis A, Predieri B, et al. Growth hormone impaired secretion and antipituitary antibodies in patients with coeliac disease and poor catch-up growth after a long gluten-free diet period: a causal association? *Eur J Pediatr.* 2006; 165:897-903.

Corrispondenza:

**Salvatore Di Maio**

Via degli Aranci, 59

80067- Sorrento (Napoli)

E-mail: dimaiosalvatore@tin.it

# Omnitrope 15 mg/1,5 ml per SurePal

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatropina\* (corrispondenti a 30 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatropina\* (45 UI). \*Prodotto da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 15. La soluzione è limpida e incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** **Lattanti, bambini e adolescenti.** - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency, GHD*). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard [SDS] dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a 2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate. **Adulti.** - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-1 e un test di stimolazione dell'ormone della crescita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. **Posologia. Popolazione pediatrica.** La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. **Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > 1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. **Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi. **Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/die. **Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). **Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'IGF-1 di velocità di crescita fosse inferiore a +1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie. **Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici.**

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

**Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti.** Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-1. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-1. In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-1 normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato ormone della crescita fino a un livello di IGF-1 entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-1 non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-1. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta. **Popolazioni particolari. Anziani.** Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzato la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die. **Modo di somministrazione.** L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipatrofia. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi. Pazienti in terapia intensiva che presentano complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). **Sensibilità all'insulina.** La somatropina può ridurre la sensibilità

all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina. **Funzione tiroidea.** L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna.** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia.** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi.** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi antisomatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani.** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute.** Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 riportati adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto ad addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche similari. **Popolazione pediatrica. Pancreatite.** Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali. **Sindrome di Prader-Willi.** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di riferiti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisomnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale.** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-1 prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-1 superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-1/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Insufficienza renale cronica.** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidità, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Il trattamento congiunto con glucocorticoidi può inibire l'effetto favorevole la crescita dei medicinali contenenti somatropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glucocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glucocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclospolina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o non sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento.** Non sono stati



condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. **Fertilità.** Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono

spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. **Tabella delle reazioni avverse.** Le Tabelle 1-6 riportano le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per ognuna delle condizioni indicate.

**Studi clinici in bambini con GHD**

**Tabella 1. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a secrezione insufficiente di ormone della crescita**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia <sup>1</sup>			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia <sup>4</sup> , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia <sup>2</sup>			Mialgia <sup>3</sup> , Rigidità muscoloscheletrica <sup>3</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede d'iniezione <sup>5</sup>					Edema periferico <sup>6</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>4</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. <sup>2</sup> Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. <sup>3</sup> Il significato clinico non è noto. <sup>4</sup> Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

**Studi clinici in bambine con sindrome di Turner.**

**Tabella 2. Trattamento a lungo termine di bambine con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Turner**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia <sup>1</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia <sup>4</sup> , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia <sup>2</sup>					Mialgia <sup>3</sup> , Rigidità muscoloscheletrica <sup>3</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico <sup>6</sup> , Reazione in sede d'iniezione <sup>5</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>4</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età delle pazienti e può essere inversamente correlata all'età delle pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. <sup>5</sup> Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nelle bambine. <sup>6</sup> Il significato clinico non è noto. <sup>1</sup> Segnalato in bambine con deficit di ormone della crescita trattate con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella delle bambine senza deficit di ormone della crescita.

**Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica.**

**Tabella 3. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a insufficienza renale cronica**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia <sup>1</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia <sup>4</sup> , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Artralgia <sup>2</sup> , Mialgia <sup>3</sup> , Rigidità muscoloscheletrica <sup>3</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione <sup>5</sup>				Edema periferico <sup>6</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>4</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. <sup>5</sup> Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. <sup>6</sup> Il significato clinico non è noto. <sup>1</sup> Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita..

**Studi clinici in bambini SGA.**

**Tabella 4. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento perché nati piccoli per l'età gestazionale**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia <sup>1</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia <sup>4</sup> , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia <sup>2</sup>			Mialgia <sup>3</sup> , Rigidità muscoloscheletrica <sup>3</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione <sup>5</sup>				Edema periferico <sup>6</sup>



Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>†</sup>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia <sup>†</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, Iperensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia*, Mialgia*				Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico*				Reazione in sede d'iniezione <sup>‡</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>†</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ‡ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. † Il significato clinico non è noto. † Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

**Studi clinici nella PWS.**

**Tabella 5. Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Prader-Willi**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, Sindrome del tunnel carpale				Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*	Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico*					Reazione in sede d'iniezione <sup>‡</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>†</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ‡ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. † Il significato clinico non è noto.

**Studi clinici in adulti con GHD.**

**Tabella 6. Terapia sostitutiva in adulti con deficit di ormone della crescita**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, Sindrome del tunnel carpale				Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*	Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico*					Reazione in sede d'iniezione <sup>‡</sup>
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue <sup>†</sup>

\* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ‡ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. † Il significato clinico non è noto.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate.** Riduzione dei livelli sierici di cortisolo. È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento. **Sindrome di Prader-Willi.** Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. Leucemia. Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza post-marketing. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come una radioterapia del cervello o del collo. **Sviluppo dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes.** Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con fastidio o dolore all'anca o al ginocchio. Altre reazioni avverse al farmaco. Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come una possibile iperglicemia dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina libera e ipertensione endocranica benigna. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). **4.9 Sovradosaggio. Sintomi.** Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. **Meccanismo d'azione.** La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici. Metabolismo dei lipidi.** La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati.** La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali.** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo.** La somatropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica.** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica.** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di +1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo,

suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di  $C_{max}$  pari a  $52 \pm 19 \mu\text{g}/1,5 \text{ ml}$  a 1,2 ore, rispettivamente. **Eliminazione.** L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 2,76 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari.** La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'umentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radionuclideo come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **Periodo di validità dopo il primo uso.** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Cartuccia chiusa. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo e un anello blu su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con ago per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna. 1. Lavare le mani. 2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore. 3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante. 4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal 15 seguendo le istruzioni fornite con la penna. 5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool. 6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - A-6250 Kundl - Austria. **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/06/332/010. EU/1/06/332/011. EU/1/06/332/012. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006. Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 02/2015.

## Hemospermia in a young adolescent: Clinical and diagnostic long-term follow-up

Vincenzo De Sanctis<sup>1</sup>, Ashraf T Soliman<sup>2</sup>, Heba Elsedfy<sup>3</sup>,  
Nada A Soliman<sup>4</sup>, Rania Elalaily<sup>5</sup>, Salvatore Di Maio<sup>6</sup>,  
Giuseppe Millimaggi<sup>7</sup>, Alaa Youssef Ahmed<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt;

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

<sup>4</sup> Ministry of Health, Alexandria, Egypt;

<sup>5</sup> Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar;

<sup>6</sup> Emeritus Director in Pediatrics, "Santobono - Pausilipon" Hospital, Naples, Italy;

<sup>7</sup> Radiology Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

### Introduction

Hemospermia is the presence of blood in the ejaculate which is usually a painless, benign, isolated, and self-limiting symptom. However it provokes great concern and anxiety (1-4). Haemospermia may affect men of any age after puberty with its peak incidence in men aged 30 to 40 years. The age range varies from 14 to 74 years. In adults, it may result from many causes including infectious and inflammatory disorders (39% to 55% of cases), malignancies and trauma (4-13% of cases). However, for many of the patients, the exact cause of hemospermia remains undefined, while their symptoms persist or recur. Predisposing diseases are prostatitis, epididymitis, urinary stones, tuberculosis, arterial hypertension and hematologic diseases (1-4). Newer imaging modalities have improved the diagnosis of hemospermia (5). We herein report a case of hemospermia in an adolescent triggered by hemorrhage in the right seminal vesicle.

### Case presentation

A 12.5 years old white boy who was brought to medical attention by his mother because she noted blood stains on his underpants interpreted as "sleep nocturnal ejaculation" (wet dream) twice. He was not sexually active and he denied having masturbation. No history of dysuria was reported. He was treated at the age of 9 years, with leuprolide for precocious puberty associated with pineal cyst which was stopped at the age of 11 years. There was no family history of hemorrhagic disease. No medication or drug used in the last year.

His physical and genital examinations were unremarkable. The blood pressure was within the normal range (110/60 mmHg), and body weight was 51.7 kg with a height of 171.5 cm.

### Summary

*Hemospermia may affect men of any age after puberty. The age range varies from 14 to 74 years, with its peak incidence in men aged 30 to 40 years old. Urogenital inflammation and infection are the most common causes of hemospermia. We report a case of recurrent hemospermia in a 12.5 years old white boy caused by hemorrhage in the right seminal vesicle diagnosed by MRI. Some authors have speculated that obstruction or stricture at the level of the verumontanum orifice or stenosis of the ejaculatory duct in adults may be the basic pathophysiology of persistent or recurrent hemospermia. Our patient was not treated with anti inflammatory drugs or antibiotics and the transurethral seminal vesiculoscopy was not required due to infrequent recurrence of hemospermia (4 episodes in 2 years). Hemospermia disappeared spontaneously within 2 years and did not recur for the following year of follow-up.*

**Key words:** Hemospermia, adolescent, etiology, diagnosis, follow-up.

### Ematospermia in un giovane adolescente: follow-up clinico e diagnostico a lungo termine

### Riassunto

L'ematospermia è una patologia che usualmente si presenta dopo la pubertà. L'età di insorgenza varia dai 14 ai 74 anni, con un picco di incidenza fra i 30 ed i 40 anni. Le cause più comuni responsabili della ematospermia sono le infiammazioni ed infezioni dell'apparato urogenitale. Gli Autori riportano un caso di ematospermia ricorrente in un ragazzo di 12 anni e 6 mesi, secondaria ad emorragia della vescichetta seminale di destra, documentata con la risonanza magnetica. Alcuni Autori hanno ipotizzato che l'ostruzione o la stenosi a livello del collicolo seminale (colliculus seminalis) dell'uretra prostatica o la stenosi dei dotti eiaculatori possano rappresentare la base fisiopatologica dell'ematospermia ricorrente, nei soggetti adulti. Il ragazzo non è stato trattato con antinfiammatori od antibiotici e la scopia transuretrale delle vescichette seminali non è stata richiesta per la non frequente ricorrenza dell'ematospermia (4 episodi in 2 anni). La sintomatologia è scomparsa spontaneamente dopo 2 anni di osservazione. A distanza di 3 anni dal primo episodio clinico, il ragazzo sta bene e non ha più presentato episodi di ematospermia.

**Parole chiave:** Ematospermia, adolescente, eziologia, diagnosi, follow-up.

He was fully sexually mature (pubic hair: Tanner's stage 4; testicular volume 15 ml, bilaterally).

Urine analysis and culture, serum prostate specific antigen (PSA) (0.6 ng/ml), renal and bladder ultrasound were normal. Therefore, the family was reassured and a clinical follow-up every 3 months was advised. Hemospermia occurred also with an incomplete penile tumescence during a medical examination. The seminal fluid was brown in color with an apparent normal viscosity.

The urine strip test of seminal fluid was positive for blood (+++). Trans-rectal ultrasound (TRUS), which is considered as the first-line modality for genitourinary tract imaging in adults was excluded because of its unpleasant implementation. Therefore, due to recurrence of hemospermia, a magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic region was requested.

MRI showed high-intensity signals on T1-weighted images suggesting hemorrhagic focus in the right seminal vesicle. In the absence of relevant symptoms and because of the small size of the lesion a conservative approach was taken with periodic clinical follow-up. MRI was repeated after 10 months due to the persistence of hemospermia. The high signal intensity on T1-weighted right vesicle images was confirmed. Unfortunately the medical description of T2-weighted images was not reported.

Our patient was not treated with anti-inflammatory drugs or antibiotics and the transurethral seminal vesiculoscopy was not required due to infrequent recurrence of hemospermia (4 episodes in 2 years). Hemospermia disappeared spontaneously within 2 years, and did not recur during the following year of follow-up.

## Discussion

Doctors have been diagnosing hemospermia for centuries — even the Greek physician Hippocrates, who lived from around 460 to 377 B.C., described it. The true prevalence of the condition is unknown. Review of the literatures concerning hemospermia indicates its extreme rarity in adolescents (6-8). This condition was believed to be "benign and self-limited" but, thanks to improved imaging techniques, the number of idiopathic cases are going to be less.

In adults, cases of primary and solitary hemospermia can be adequately assessed by proper genital and rectal examination, blood pressure measurement, urinalysis, and, PSA-test.

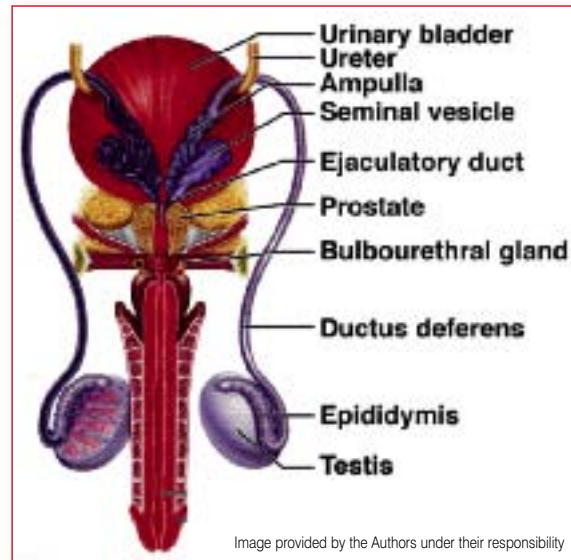
A urinalysis should be performed on all patients with hemospermia to exclude infection; bacterial cultures are obtained as indicated by the results of the urinalysis. Pyuria without bacteriuria may be a clue to chlamydial infection, one of the reported (though uncommon) causes of hemospermia. Men with hemospermia and symptoms of urethritis should be tested for chlamydia and gonorrhea. In men with hemospermia who are otherwise asymptomatic, some authors suggest testing for sexually transmitted infections (1-3).

Persistent and recurrent cases of hemospermia are best evaluated by trans-rectal ultrasound examination, cystoscopy, computer tomography and magnetic resonance imaging. Treatment depends on the diagnostic findings but often simply involves reassurance (9).

Seminal vesicles (SVs) are paired hollow sacculated structures located posterior to the bladder, in front of the rectum in the rectovesical pouch. They are located immediately lateral and inferior to the ureter and lateral to the vas deferens (Figure 1) (9).

**Figure 1.**

Anatomy of the seminal vesicles.



SVs produce and secrete the seminal fluid, which contributes 50%-80% of the ejaculate volume (9). The normal SV measures  $3.0 \text{ cm} \pm 0.8$  in length and  $1.5 \text{ cm} \pm 0.4$  in diameter (9).

The normal volume of the SV is  $13.7 \text{ mL} \pm 3.7$  (9-11). The wall of the SV normally measures 1-2 mm in thickness at MR imaging. The size of the SV increases with age and then decreases with advancing age (9, 10). The SVs are seen as elongated fluid-containing structures with thin septa.

Non-invasive imaging, such as trans-rectal ultrasonography (TRUS) (11) and magnetic resonance imaging (MRI) may play an important role in the diagnostic workup of men with hemospermia, particularly in those who are > 40 years old, have other associated symptoms or signs of disease, or have persistence of hemospermia (12).

Recent data suggest that SVs and ejaculatory duct cysts or hemorrhagic lesions account for most of the identifiable causes of hemospermia. Fifty-two of 86 men in a recent study were found to have lesions in association with hemospermia. Of these men, 51 had benign or hemorrhagic lesion involving the seminal vesicle, ejaculatory duct, or prostate. Only one case of prostate cancer was identified (13).

Ninety adult patients aged between 23 and 71 years (mean age 41 years) presenting with hemospermia underwent evaluation with endorectal coil MRI at 1.5 T. Duration of hemospermia ranged between 5 days and 4 years (mean 15 months). MRI examination including T1-weighted spin-echo (SE) and T2-weighted fast SE MR images were obtained in the sagittal, coronal, and axial planes. Abnormalities were observed on endorectal-coil MR images in 49 of 90 patients (54%). Blood within the seminal vesicle or the ejaculatory duct was recognized in 23 of 90 patients (25%).

Dilatation of the seminal vesicles or the ejaculatory duct was



observed in 31 of 90 patients (34%). Cystic lesions were identified in 14 cases, eight of which involved the utricles and six the ejaculatory duct. Calculi within the seminal vesicles were depicted in seven patients. No malignant disease was demonstrated (14).

*Furuya et al.* (15) studied 26 patients with hemospermia who showed high-intensity signals on T1-weighted images with or without low-intensity signals on T2-weighted images, suggesting seminal vesicle hemorrhage. They aspirated the seminal vesicles to confirm hemorrhage. Bloody fluid was aspirated from all seminal vesicles confirming the pattern suggestive of bleeding on MRI. The morphologic analysis of red blood cells in the fluid differentiated two types of haemorrhage. Fresh hemorrhage in the seminal vesicles was represented by presence of high-intensity signals on T1-weighted images and low-intensity signals on T2-weighted images (group A). Whereas old hemorrhage was identified by finding of high-intensity signals on T1-weighted images as well as T2-weighted images (group B). In 3 patients of group A, who did not receive aspiration, repeated MRI during follow-up showed that signal intensity changed from low to high on T2-weighted images. On the other hand, in 2 patients in group B who received aspiration, repeated MRI performed 12 and 7 days after aspiration showed low signal intensity on T2-weighted images. Accordingly, hemorrhage is present in the seminal vesicles if high signal intensity is observed on T1-weighted images. Low and high signal intensities on T2-weighted images suggest relatively fresh and old bleeding, respectively (15).

In our patient the etiology of the abnormal hyper-intensity of the right SV remains unknown. In a 15-year-old male adolescent, a relationship was postulated between hemospermia and "some vascular phenomena accompanying the pubertal reproductive development" (7).

To address this complex condition in adult patients, *Liu et al.* (16) attempted to use a transurethral seminal vesiculoscopy.

They investigated 72 patients (age ranged between 21 and 76 years, with a mean age of 48.8 years) for a mean follow-up period of 21.7 months. In 67 patients, significant inflammatory mucosal edema, congestion and inflammatory hemorrhages were found. These symptoms were seen in only one SV in 58.3% (42/72) of patients and in both vesicles in 34.7% (25/72) of patients. Stricture or obstruction at the level of the verumontanum orifice or stenosis of the ejaculatory duct was also found in those patients. Calculi were present in one or both seminal vesicles and in the verumontanum lumen in 24 patients (33.3%). Biopsy specimens from the 67 patients revealed inflammation with no evidence of malignancy or hypertrophy. Postoperative complications, such as epididymitis, retrograde ejaculation, urinary incontinence or rectal injury, were not reported (16). The authors speculated that obstruction or stricture at the level of the verumontanum orifice or stenosis of the ejaculatory duct may be the basic pathophysiology of persistent or recurrent hemospermia (Figure 1).

The largest case series from a *University Urology Departmental in*

*Guangzhou*, China involved 270 patients aged 15 to 75 years. Patients had experienced hemospermia for a mean of 3.4 months (range: one day to eight years). All patients underwent trans-rectal ultrasound and a variety of minor abnormalities were found in the seminal vesicles, ejaculatory ducts, and prostate. No cancers were found in patients less than 40 years. Eight of 126 patients (6.3%) over 40 had cancer (prostate in 5, seminal vesicles in 2 and bladder cancer in one patient) (17).

The largest case series with the longest follow-up involved 150 with hemospermia, who were followed for 5 to 23 years. Age ranged from 20 to 74; most were between ages 40 and 70. Approximately 85 % of men had multiple episodes of hemospermia. Most underwent a urological work up that was standard at the time, including digital rectal examination (DRE), cystoscopy, and kidney, ureter, and bladder (KUB) radiographs.

These studies were negative in 63%. In the remainder, a variety of minor abnormalities were detected, including benign prostatic hypertrophy (17%), prostatic calculi (7%), and abnormal veins (8%). It was not certain whether any of these abnormalities caused the bleeding or if they were simply coincidental problems.

Prostate cancer developed in only 4% and bladder cancer in one man. It is possible that these few cases of cancer were related to the initial complaint of hemospermia, but they may also have been incidental cases related to the expected rate of such cancers among men as they age (18).

The pathophysiologic explanation proposed that infection first stimulates thickening of the wall which leads to a stricture that aggravates the infection due to impaired drainage. In some cases, infection and stricture also contribute to the formation of calculi, and conversely the calculi also cause obstruction and frequent recurrence of infection (16). In brief, stricture, infection and calculi create a vicious cycle that induces an infection that cannot be improved or eradicated despite the use of antibiotics and finally results in persistence or recurrent hemospermia.

In conclusion, hemospermia has been attributed to a variety of pathologic processes, such as: inflammation and infections, ductal obstruction and cysts, tumors, vascular abnormalities, systemic and iatrogenic factors. Non-invasive imaging may play an important role in the diagnostic workup, particularly in subjects who have persistence of hemospermia.

Trans-rectal ultrasonography (TRUS) may help in the diagnosis of prostatic and seminal vesicle pathology, but the procedure may be stressful for adolescents. MRI may be helpful in assessing the level at which hemorrhage occurs and in defining the cause of the disease. In experienced hand and selected cases, transurethral seminal vesiculoscopy may prove feasible and effective method in the diagnosis and treatment of persistent hemospermia, with minimal reported complications (19).

Treatment should be tailored to the cause. Primary or isolated hemospermia is often self-limiting. Infection and inflammatory pathology of the lower seminal tract, which is often the most frequent underlying pathology, should be treated with appropriate

antibiotics. Where radiological imaging reveals structural abnormality surgical correction should be performed especially in cases of persistent and or recurrent hemospermia. In the rare event of a systemic cause for haematospermia, appropriate speciality referral will have to be made.

## References

1. Szlauer R, Jungwirth A. Haemospermia: diagnosis and treatment. *Andrologia*. 2008; 40:120-4.
2. Magoha GA, Magoha OB. Aetiology, diagnosis and management of haemospermia: a review. *East Afr Med J*. 2007; 84:589-94.
3. Ahmad I, Krishna NS. Hemospermia. *J Urol*. 2007; 177:1613-8.
4. Ng YH, Seeley JP, Smith G. Haemospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. *Surgeon* 2013; 11:35-8.
5. Furuya S, Furuya R, Masumori N et al. Magnetic resonance imaging is accurate to detect bleeding in the seminal vesicles in patients with hemospermia. *Urology*. 2008; 72:838-42.
6. Silber TJ, Kastinakis M. Hemospermia in adolescents and young adults. *Pediatrics*. 1986; 78:708-10.
7. Chipkevitch E. Hemospermia in an adolescent. *J Adolesc Health Care*. 1989; 10:554-6.
8. Ferrari ND <sup>3rd</sup>. Hemospermia in the adolescent. *J Adolesc Health Care*. 1989; 10:561-3.
9. Kim ED, Lipshultz LI, Howards SS. Male infertility. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, eds. *Adult and pediatric urology*. 4th ed, vol 2. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 1683-758.
10. Aboul-Azm TE. Anatomy of the human seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Arch Androl* 1979; 3:287-92.
11. Littrup P, Lee F, McLeary RD, et al. Transrectal US of the seminal vesicles and ejaculatory ducts: clinical correlation. *Radiology* 1988; 168:625-8.
12. Maeda E, Katsura M, Gonoji W, et al. Abnormal signal intensities of the seminal vesicles in a screening population. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 39:1426-30.
13. Prando A. Endorectal magnetic resonance imaging in persistent hemospermia. *Int Braz J Urol*. 2008; 34:171-7; discussion 177-9.
14. Lencioni R, Ortori S, Cioni D, et al. Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. *AGMA*. 1999; 8:91-7.
15. Furuya S, Furuya R, Masumori N, et al. Magnetic resonance imaging is accurate to detect bleeding in the seminal vesicles in patients with hemospermia. *Urology*. 2008; 72:838-42.
16. Liu ZY, Sun YH, Xu CL, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of persistent or recurrent hemospermia: a single-institution experience. *Asian J Androl*. 2009; 11:566-70.
17. Zhao H, Luo J, Wang D, et al. The value of transrectal ultrasound in the diagnosis of hemospermia in a large cohort of patients. *J Androl*. 2012; 33:897-903.
18. Leary FJ. Hemospermia. *J Fam Pract*. 1975; 2:185-6.
19. Guo S, Xie D, He X, et al. The Application of Pediatric Ureteroscope for Seminal Vesiculoscopy. *Minim Invasive Surg*. 2015; 2015:946147. doi: 10.1155/2015/946147. Epub 2015 Oct 20.

## Disclosure of conflict of interest

None to declare

Corrispondence:  
**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

# Istruzioni agli Autori

## Obiettivo della rivista

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

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

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

**Endothal** è l'organo ufficiale dell'Association of Clinical Endocrinologists for Thalassaemia and Adolescent Medicine (A-CET-A).

**Magam news** pubblica i contributi scientifici del Mediterranean and Middle East Action Group for Adolescent Medicine.

## Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

## Articoli standard di riviste

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

## Articoli con organizzazioni come autore

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

## Articoli in supplementi al fascicolo

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

## Libri

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

## Capitolo di un libro

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

## Figure e Tabelle

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

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

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

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

## Come e dove inviare gli articoli

Il testo dattiloscritto, il materiale iconografico ed il dischetto magnetico (formato PC o Mac) contenente il file con il testo e le tabelle devono essere spediti al seguente indirizzo:

**Dott. Vincenzo De Sanctis**  
Editor in Chief

**Rivista Italiana di Medicina della Adolescenza**  
Ospedale Privato Accreditato Quisisana  
Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara

e-mail: [vdesantcis@libero.it](mailto:vdesantcis@libero.it)

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

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



Realizza



il loro



potenziale

