

Vol. 15 - n. 2 - 2017

ISSN 2035-0678

# RIVISTA ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF

Gabriella Pozzobon

SENIOR EDITOR IN CHIEF

Vincenzo De Sanctis

**Endo-Thal**



Carlo Alfaro  
Franco Antoniazzi  
Claudia Banzato  
Attilio L. Boner  
Melissa Borrelli

Paolo Cavarzere  
Vincenzo De Sanctis  
Salvatore Di Maio  
Aldo Filosa  
Rossella Gaudino

**AUTORI**  
Virginia Murri  
Raimondo Maria Pavarin  
Michele Piazza  
Luigi Tarallo

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





*Attraverso la RIMA, la SIMA prosegue la sua mission di studio, approfondimento e diffusione della cultura adolescentologica, mettendo a disposizione le diverse esperienze in questo interessante ambito. Lo facciamo in questo numero innanzitutto occupandoci dell'abuso episodico di alcolici tra i giovani nella realtà dell'area metropolitana di Bologna, fenomeno che risulta trasversale e facilmente estensibile a tutto il territorio nazionale, dove si va sempre più affermando, sulla falsariga del modello nord-americano e nord-europeo, una nuova modalità di intenderne il consumo, basato non più, come nel modello tradizionale sulla consuetudine di assumere alcolici durante i pasti, ma sul vivere l'alcol come una "droga" di cui abusare occasionalmente, per lo più nel fine settimana e al di fuori dei pasti, in modo intenso e spesso intossicante, con finalità sociali e psicoattive. Gli Autori rivelano opportunamente anche l'uso concomitante di tabacco, cannabis, metilenediossimetanfetamina (MDMA), cocaina, speed/anfetamine, amplificandone effetti e rischi, e l'aumentata incidenza di comportamenti a rischio nei consumatori problematici.*

*Cambiando ambito, si parla di funzionalità respiratoria in adolescenti con pubertà precoce centrale idiopatica trattata con GnRHa, affrontando l'importante correlazione tra tale parametro cruciale per qualità della vita e una patologia endocrina cronica, con l'approfondimento dell'iter diagnostico-terapeutico.*

*Nel contributo sull'aderenza degli adolescenti celiaci alla dieta senza glutine, si focalizza la problematica, generalizzabile ad altre malattie croniche, della difficoltà di compliance/aderenza dell'adolescente, in virtù delle caratteristiche psicologiche proprie di questa età, a regole in questo caso finalizzate alla tutela della salute, e si discutono le opportune strategie per migliorarla. Infine nella storica sezione della rivista sulla talassemia si affronta un problema a noi molto caro, quello della transizione dalle cure pediatriche ai servizi dell'adulto, su cui più volte ci siamo espressi.*

*Concludo augurando come di consueto a tutti i colleghi una proficua lettura della rivista, nella speranza di esservi di aiuto nel migliorare la qualità delle cure dei giovani pazienti, e con l'obiettivo di intensificare il più possibile la rete di comunicazione tra quanti si occupano di adolescenti.*

**Gabriella Pozzobon**  
Direttore Scientifico

# Rivista Italiana MEDICINA di dell' Adolescenza

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

**DIRETTORE SCIENTIFICO****Gabriella Pozzobon** (Milano)**SENIOR EDITOR IN CHIEF  
E FONDATORE DELLA RIMA****Vincenzo De Sanctis** (Ferrara)**COMITATO EDITORIALE**

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

**INTERNATIONAL  
EDITORIAL BOARD**

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

**STAFF EDITORIALE**

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**  
 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  
 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 M. Gioia 41/A, 20124 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.  
 Edizioni Scripta Manent snc declina qualsiasi responsabilità per la pubblicazione di testi, immagini e tabelle forniti dagli Autori.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano

## Sommario

**Editoriale** pag. 29

Gabriella Pozzobon

**Abuso episodico di alcolici tra i giovani di età compresa tra 18 e 29 anni. Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna** pag. 35

Raimondo Maria Pavarin

**Funzionalità respiratoria in adolescenti con pubertà precoce centrale idiopatica** pag. 41

Virginia Murri, Franco Antoniazzi, Michele Piazza, Paolo Cavarzere, Claudia Banzato, Attilio L. Boner, Rossella Gaudino

**Adolescenti celiaci e aderenza alla dieta senza glutine** pag. 49

Melissa Borrelli, Carlo Alfaro, Luigi Tarallo

### Endo-Thal

**La transizione: una nuova sfida assistenziale nei soggetti con talassemia. La nostra esperienza** pag. 53

Vincenzo De Sanctis, Salvatore Di Maio, Aldo Filosa

**XVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMA****Errata Corrige** pag. 61

# Abuso episodico di alcolici tra i giovani di età compresa tra 18 e 29 anni. Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna

Raimondo Maria Pavarin

Osservatorio Epidemiologico Metropolitan Dipendenze Patologiche, DSM-DP, Ausl Bologna.

## RIASSUNTO

Questo studio riporta i dati relativi all'abuso episodico di alcol (*Heavy Episodic Drinking-HED*) tra i giovani di età compresa tra 18 e 29 anni nell'Area Metropolitana di Bologna, Regione Emilia-Romagna (Italia del Nord). Nel corso dell'ultimo anno l'80% ha usato tabacco, il 62% cannabis, il 12% metilenediossimetanfetamina (MDMA), l'11% cocaina, il 7% *Speed o Anfetamine*. Il consumo di Cannabis è più diffuso tra i maschi di 18-21 anni. L'84% ha avuto almeno un episodio di HED nel corso dell'ultimo anno, il 13% con una frequenza di almeno 3 episodi la settimana, il 39% nel week end. Relativamente all'ultimo episodio di HED, il 43% ha bevuto più di 4/5 unità alcoliche, il 29% le ha consumate entro due ore. Dai risultati dello studio emerge un processo di normalizzazione dell'abuso degli alcolici, fenomeno che sembra tollerato, accettato e condiviso da ampi strati della popolazione giovanile.

Parole chiave: *Heavy Episodic Drinking, Alcol, Cannabis.*

## Heavy episodic drinking among youngster aged 18-29. Preliminary results of a study performed in the Metropolitan Area of Bologna

## SUMMARY

*This study reports the data relating to Heavy Episodic Drinking (HED) for subjects aged between 18 and 29 years in the Metropolitan Area of Bologna, Emilia-Romagna region (northern Italy). During the last year 80% has used tobacco, 61% cannabis, 13% methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 11% cocaine, 9% Speed o Amphetamines. Cannabis consumption is more common between males aged 18-21 years. Eighty-four percent has had at least one episode of HED during the last year: 13% with at least 3 episodes every week, 39% during weekend. Regarding to the last episode of HED, 43% drank more than 4/5 alcohol units, 29% used it within two hours. The study results reveal a process of normalization of alcohol abuse, a phenomenon that seems tolerated, accepted and shared by large sections of the young population.*

Key words: *Heavy Episodic Drinking, Alcohol, Cannabis.*

## Introduzione

Nel nostro paese si osserva una lenta ma costante trasformazione nel modo in cui si consumano gli alcolici. Sino agli anni cinquanta l'alcol era considerato come un fattore nutrizionale positivo, quasi curativo, ma nel corso del tempo si sono verificati importanti cambiamenti. In particolare, il significato alimentare e nutrizionale è in diminuzione, e la pratica di bere alcolici con finalità sociali e psicoattive è in aumento (1, 2).

Il grande cambiamento in atto sembra essere legato al calo della regolarità con cui si beve, con una riduzione dell'uso giornaliero ed un aumento del consumo occasionale (3, 4).

Diminuisce infatti la percentuale dei consumatori regolari (uso quotidiano) ed aumenta la quota dei soggetti con consumo

occasionale e fuori dai pasti, consuetudine più frequente tra i maschi e tra i giovani di età compresa tra 18 e 34 anni (5). Tra i giovani sembra venire meno il processo dell'autoregolazione elaborato negli anni passati dagli adulti, che avevano esercitato un passaggio dalla quantità alla qualità, maturando il gusto per il buon bere (6).

Dalle ricerche qualitative emerge che chi beve all'interno di una tradizione e di regole sociali risulta essere più socialmente e psicologicamente protetto da stili di consumo problematici (7).

Da uno studio recente, si rileva che i minori con consumo problematico di alcolici sono ragazzi con un rapporto poco confidenziale con i genitori e che ne eludono il controllo, che ricercano par-

ticolari sensazioni ed usano anche altre sostanze psicoattive, in primis tabacco e cannabis (8).

Per quanto riguarda gli eccessi, il fenomeno del *binge drinking* è in aumento nella classe di età compresa tra 18 e 24 anni, in particolare tra le femmine (5). Da rilevare che, nell'area metropolitana di Bologna, tra i minorenni si stimano 6.6 accessi dovuti ad abuso di alcol ogni mille accessi al Pronto Soccorso con una incidenza di 1.6 su mille residenti, dati entrambi in aumento (9). In questo lavoro si riportano i dati preliminari dell'indagine sugli eccessi alcolici tra i giovani di Bologna, promossa a partire dal progetto ALLCOOL (10).

ALLCOOL è un progetto finanziato dalla commissione europea, di durata biennale, indirizzato al contrasto del fenomeno dell'*Heavy Episodic Drinking* (HED) tra i giovani con basso livello economico e tra i giovani laureati disoccupati, a cui collaborano Italia (Osservatorio Epidemiologico Dipendenze Asl Bologna), Spagna (SPORA Sinergies S.L. Barcellona) e Portogallo (APDES NGO).

## Materiali e metodi

Il *target* della ricerca sono i giovani (età 18-29 anni) che vivono nella città di Bologna. Sono stati somministrati 500 questionari a un campione per quote (zona di residenza, sesso, età) di abitanti con uso di alcol recente.

L'HED è definito come il consumo di 4 unità alcoliche per le donne e 5 per gli uomini in una sola occasione negli ultimi 30 giorni.

La posizione sociale è stata calcolata (elevata, media, bassa) utilizzando un algoritmo basato sul rapporto tra il titolo di studio dell'intervistato e l'occupazione del padre.

## Analisi statistiche

Le variabili continue e categoriche sono state analizzate rispettivamente con la T di Student e il test del chi-quadro.

Per individuare il profilo dei soggetti con consumi problematici di alcol, è stata effettuata una regressione logistica e sono stati calcolati l'odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (11).

Per le analisi statistiche è stato utilizzato Stata 14.1 (12).

## Risultati

Tra gli intervistati il 38% era laureato, il 66% abitava con altri, il 27% con la famiglia d'origine, il 7% da solo. Per quanto riguarda la posizione sociale, per il 49% è stata classificata come alta, per il 37% come media, per il 23% come bassa.

## Sostanze psicoattive

Per quanto riguarda le sostanze psicoattive, nel corso dell'ultimo anno l'80% ha usato tabacco, il 62% cannabis, il 12% metilenediossimetanfetamina (MDMA), l'11% cocaina, il 7% Speed o Anfetamine (Tabella 1). Da rilevare che la prevalenza "almeno una volta nella vita" è dell'88% per il tabacco, dell'81% per la can-

nabis, del 21% per l'MDMA, del 18% per la cocaina, del 14% per Speed o Anfetamine.

Escluso il tabacco, dove non si osservano differenze in base al sesso, tutte le sostanze risultano più diffuse tra i maschi. Da rilevare che i soggetti più giovani riportano un uso più elevato di cannabis (18/21 anni 68.9%, 22/25 anni 60.4%, 26/29 anni 51.8% P 0.006) e più basso di speed/amfetamine (18/21 anni 4.4%, 22/25 anni 10.7%, 26/29 anni 7.2% P 0.03).

Per quanto riguarda la frequenza d'uso di bevande alcoliche, il 47% ha un consumo sostenuto (beve mediamente ogni 2 o 3 giorni), il 28.2% beve tutti i giorni, il 24.8% beve saltuariamente (femmine 27.5%, maschi 21.8% P < 0.0001).

## HED

Dalle dichiarazioni degli intervistati emerge che l'84% ha avuto almeno un episodio di HED nel corso dell'ultimo anno (più i maschi), il 13% con una frequenza di almeno 3 episodi la settimana, il 39% nel week end (Tabella 1).

Relativamente all'ultimo episodio di HED, il 43% ha bevuto più di 4/5 unità alcoliche, il 29% le ha consumate entro due ore.

Questi eccessi riguardano in percentuale maggiore i maschi e, per quanto riguarda il consumo entro le due ore, anche i soggetti più giovani (18/21 anni 30.6%, 22/25 anni 18%, 26/29 anni 13.7% P < 0.001).

## Conseguenze negative

In seguito all'uso o all'abuso di alcolici, a quasi tutti gli intervistati è capitato almeno una volta di stare male o vomitare, la metà dichiara di aver fatto cose che non ricorda; uno su quattro si è vergognato di quello che ha fatto, si è pentito di aver perso il controllo di sé stesso o di essere arrivato tardi a lavoro o a scuola; uno su tre ha avuto rapporti sessuali non protetti; uno su quattro ha litigato con gli amici o con la famiglia; uno su cinque si è fatto del male o ho fatto del male ad un'altra persona (Tabella 2).

Tra i soggetti più giovani si osservano percentuali più elevate di chi è stato male o ha vomitato e di chi riporta di aver fatto cose che non ricorda. Tra i maschi invece si nota una prevalenza più elevata di comportamenti sessuali a rischio, di atti violenti e di incidenti.

## Comportamenti protettivi

Il comportamento protettivo più diffuso riguarda l'utilizzo di alcolici prima o durante i pasti, seguito dall'abitudine di uscire solo con persone fidate e conosciute. Poco più della metà degli intervistati non lascia mai incustodita la propria bevanda e si assicura di bere con persone che possano fornire supporto nel caso di eccessi con l'alcol. Il 50% non mischia alcol e cannabis e, nel bere, evita di tenere il passo con gli altri o di imitarli. Via via si osservano altre specifiche azioni finalizzate alla riduzione dei

**Tabella 1.**  
Soggetti intervistati.

		Totale (500)	Maschi (238)	Femmine (262)	P
Titolo di studio	Diploma Media Superiore	58.2	62.6	54.2	0.059
	Licenza	38.4	33.2	43.1	
Coniugato	Coniugato	65.6	67.6	63.7	0.395
	Da solo	7.0	8.0	6.1	
Posizione sociale	Alta	49.0	51.3	46.9	0.427
	Media	51.0	51.1	50.6	
	Bassa	15.8	16.4	15.3	
Ultimi 12 mesi	Heavy Episodic Drinking	84.1	88.7	80.5	0.012
	Tobacco	79.6	79.8	79.4	0.220
	Sostanze Illegali	52.0	69.3	55.3	0.001
	Cannabis	61.8	68.9	55.3	0.007
	MDDMA	11.8	15.1	7.6	<0.0001
	Cocaina	11.4	16.8	6.5	<0.0001
Ultimi 12 mesi Frequenza Heavy Episodic Drinking	Almeno 3 volte la settimana	13.2	14.3	12.2	0.058
	Tutte le settimane	79.2	49.8	57.8	
Ultimo episodio Heavy Episodic Drinking	Più di 4/5 drinks	43.4	54.2	33.6	<0.0001
	Da 1 a 4 drinks (alcol entro 2 ore)	28.6	28.6	33.9	<0.0001

**Tabella 2.**  
Eventi negativi conseguenti all'uso di alcol.

	Totale (500)	18-21 anni (183)	22-25 anni (178)	26-29 anni (139)	P	Maschi (238)	Femmine (262)	P
Mi è capitato di stare male o di vomitare	73.8	79.2	78.1	61.2	<0.0001	72.3	75.2	0.456
Ho fatto cose che non ricordo	54.6	39.6	57.3	44.6	0.019	35.0	54.2	0.850
Mi sono vergognato di quello che ho fatto	45.4	49.2	46.1	39.6	0.274	45.8	45.0	0.864
Mi sono sentito di aver perso il controllo di me stesso	41.6	45.9	39.3	38.8	0.332	39.9	43.1	0.367
Sono arrivato tardi a lavoro o a scuola	41.2	47.1	47.7	38.1	0.683	45.0	37.8	0.104
Ho avuto rapporti sessuali senza protezione	32.0	27.3	32.6	37.4	0.154	38.7	26.0	<0.0001
Ho litigato con i miei amici o con la mia famiglia	26.6	29.5	27.6	27.3	0.346	27.7	25.6	0.585
Mi sono fatto del male o ho fatto del male ad altra persona	19.8	22.4	21.3	14.4	0.164	27.7	12.6	<0.0001
Mi sono sentito di aver avuto rapporti sessuali occasionali	17.4	18.6	19.7	12.9	0.256	17.2	17.6	0.922
Sono stato vittima di un furto o di un incidente	13.4	15.3	15.2	8.6	0.152	19.7	7.6	<0.0001
Ho danneggiato beni pubblici o proprietà private	11.0	12.0	9.6	11.5	0.736	18.5	4.2	<0.0001
Ho avuto un incidente stradale	5.4	3.3	5.6	7.9	0.188	9.2	1.9	<0.0001
Sono stato molestato, aggredito, o abusato sessualmente	5.0	6.6	4.5	3.6	0.448	4.2	5.7	0.435

rischi, tra le quali si segnala il rifiuto di salire nell'auto di chi ha bevuto molto, decidere preventivamente chi guiderà l'auto, non bere più di un certo numero di bevande alcoliche, assicurarsi di poter tornare a casa accompagnati da amici, poter contare su amici in caso di eccessi. Esclusa l'abitudine di bere anche acqua quando si utilizzano alcolici, sono tutte azioni compiute maggiormente dalle femmine. Per quanto riguarda l'età, mentre i più grandi (26-29 anni) evitano maggiormente di partecipare a giochi alcolici, i più giovani cercano invece la presenza di persone/amici che possano affiancarli in caso di necessità e si

differenziano per percentuali più elevate di intervistati che decidono in anticipo chi guiderà l'auto, si assicurano di bere con persone che possano aiutarli in caso di eccessi, iniziano a bere a orari prefissati (Tabella 3).

## Analisi multivariata

Per individuare il profilo delle persone con abusi alcolici frequenti e ripetuti (almeno tre volte la settimana nel corso dell'ultimo anno), è stata effettuata una regressione logistica. Sono state uti-

**Tabella 3.**  
Azioni protettive.

	Totale (500)	18-21 anni (183)	22-25 anni (178)	26-29 anni (139)	P	Maschi (238)	Femmine (262)	P
Mangiare prima o durante l'uso di alcolici	67.8	66.7	65.7	71.9	0.461	67.6	67.9	0.944
Uscire solo con persone che ridono e sono sobrie	63.8	67.2	58.4	66.2	0.175	55.9	71.0	<0.0001
Non lasciare la propria bevanda inaccessibile	57.2	60.0	57.0	51.2	0.467	52.5	61.5	0.044
Assicurarsi di bere con la persona che possono prendersi cura di te	54.4	61.2	52.2	48.2	0.072	42.4	65.0	<0.0001
Evitare di mangiare alcol e carabbie	48.2	44.8	45.5	56.1	0.069	41.6	54.2	<0.0001
Nel bere, evitare di fare il passo con gli altri o invitati	48.0	49.7	45.5	48.9	0.701	39.5	55.7	<0.0001
Assicurarsi di tornare a casa con un amico/amica	46.6	35.2	39.9	43.9	0.011	33.2	38.8	<0.0001
Rifiutarsi di salire in macchina di qualcuno che ha bevuto	45.4	49.2	46.1	39.6	0.224	33.6	56.1	<0.0001
Decidere di non bere più di un certo numero di bevande alcoliche	44.6	46.4	41.0	46.8	0.486	35.3	51.1	<0.0001
Avere a fianco un amico che ricorda quando hai bevuto troppo	43.0	54.1	38.6	33.8	0.000	29.0	55.7	<0.0001
Mettere del ghiaccio nelle bibite alcoliche	42.8	41.5	45.5	41.0	0.659	37.0	48.1	0.012
Decidere chi guida la macchina	41.2	50.3	33.7	38.8	<0.0001	35.5	42.7	0.461
Bere lentamente invece che bere in fretta	38.2	32.8	30.9	43.2	0.140	32.8	43.1	0.017
Bere acqua quando si beve alcolici	37.3	36.6	30.9	36.7	0.274	35.5	36.3	0.456
Evitare di mescolare tipi diversi di alcolici	31.2	31.7	25.8	37.4	0.066	21.4	40.1	<0.0001
Evitare di bere grinta di uccello	31.2	33.9	25.3	35.3	0.101	29.6	36.3	0.010
Evitare di partecipare a giochi alcolici	28.4	24.6	27.2	38.1	0.024	26.1	32.4	0.117
Alternare bibite alcoliche e non alcoliche	19.4	21.9	18.0	18.0	0.575	18.5	21.8	0.162
Andare via dal bar/ festa ad un orario prefissato	17.8	22.4	16.3	13.7	0.105	13.9	21.4	0.038
Trattare a bere ad un orario prefissato	9.0	13.1	5.1	8.6	0.028	8.4	9.5	0.657

**Tabella 4.**  
Heavy Episodic Drinking almeno tre volte la settimana: Profilo a rischio.

		Binge every day *			
		OR	CI95%	P	
<b>Sesso</b>	Maschi	1		0.851	
	Femmine	1.06	0.58-1.94		
<b>Età</b>	18-21 anni	1		Referent	
	22-25 anni	21.72	0.81-3.69	0.161	
	26-29 anni	32.21	0.90-5.38	0.081	
<b>Posizione sociale</b>	Elevata	1		Referent	
	Media	1.44	0.76-2.75	0.264	
	Bassa	1.12	0.48-2.62	0.800	
<b>Titolo di studio</b>	Media Inferiore/Diploma	1		Referent	
	Media Superiore/Laurea	0.56	0.26-1.22		0.146
<b>Situazione abitativa</b>	Abita con altri	1		Referent	
	Abita con la famiglia di origine	21.17	0.60-2.30		0.646
	Abita da solo	3.75	0.23-2.47		0.632
<b>Sostanze psicoattive</b>	Uso recente Tabacco	7.50	1.67-33.65	0.009	
	Uso recente Cannabis	1.13	0.54-2.36	0.754	
	Uso recente MDMA	4.31	1.75-10.62	0.001	
	Uso recente Cocaina	0.84	0.32-2.20	0.725	
<b>Ultimo episodio HED</b>	Più di 4/5 drinks	1.49	0.82-2.71	0.196	
	Ha bevuto l'alcol entro 2 ore	2.57	1.32-4.91	0.004	

lizzate le variabili relative a sesso, età, posizione sociale, titolo di studio, situazione abitativa, sostanze psicoattive, aver bevuto più di 4/5 unità alcoliche nell'ultimo episodio di HED, aver bevuto gli alcolici in meno di due ore nel corso dell'ultimo episodio di HED. Dall'analisi multivariata, da cui non emergono differenze statisticamente significative relativamente a sesso, età, scolarità, situazione abitativa e posizione sociale, si osserva una probabilità più elevata per i giovani con uso recente di tabacco e di MDMA e che, nel corso dell'ultimo episodio di HED, avevano bevuto gli alcolici in meno di due ore (Tabella 4).

## Discussione

I risultati dello studio evidenziano una elevata diffusione dell'abuso di alcol tra i ragazzi bolognesi (almeno l'84%), cui si accompagna un uso frequente di tabacco e cannabis, sostanza provata almeno una volta dall'81% degli intervistati. I maschi si distinguono per la prevalenza più elevata di HED, le femmine per il maggior consumo saltuario di alcolici, i più giovani per l'uso elevato di cannabis.

Le principali conseguenze del bere eccessivo riguardano specifiche ripercussioni individuali, come l'ebbrezza e la rinuncia ad impegni sociali (saltare la scuola o il lavoro); i maschi si segnalano per condotte sessuali a rischio, atti violenti e incidenti.

Per quanto riguarda i comportamenti protettivi, sembra che si sia in larga parte perso l'effetto protettivo del bere ai pasti o per socialità tipico della cultura mediterranea, e tra le femmine si nota una maggiore attenzione nel mettere in atto specifiche azioni finalizzate alla riduzione dei rischi, in particolare cautela nell'uso dell'auto e scelta ponderata delle persone con cui uscire o rientrare. Dai profili dei soggetti con abusi alcolici frequenti e ripetuti, da cui non emergono variabili socio economiche o anagrafiche, si evidenziano i giovani che usano sostanze psicoattive legali (tabacco) e illegali (MDMA) e stili del bere ad alto rischio (bere elevate quantità di alcol in un lasso di tempo limitato).

## Conclusioni

Parallelamente al processo di normalizzazione della cannabis, nel quale il consumo sembra stia divenendo un fenomeno non solo tollerato, ma anche accettato e condiviso da ampi strati della popolazione (13), il processo in corso di deculturizzazione dell'alcol sta determinando una sorta di normalizzazione dell'abuso, interpretato dai giovani come parte integrante della loro vita, all'interno di una più ampia ricerca del piacere, dell'eccitazione e del divertimento.

L'abuso di alcolici si presenta infatti come una scelta razionale, pianificata e condivisa dalla maggior parte degli intervistati. La quantità di alcol è collegata alla quantità di denaro disponibile, i ragazzi programmano sia le attività che i relativi costi, i consumi vengono dosati in relazione agli impegni del giorno successivo. Il consumo di 4/5 unità alcoliche nel corso della stessa

serata non è un evento insolito, chi beve quantità maggiori lo fa consapevolmente per ubriacarsi.

Questo fenomeno va osservato con particolare attenzione, soprattutto in relazione all'aumento dell'uso di bevande alcoliche in alternativa o in concomitanza con altre sostanze psicoattive, ma con specifiche finalità di alterazione.

## Bibliografia

1. Tusini S. *The decrease in alcohol consumption in Italy: Sociological interpretations.* *Contemp Drug Probl.* 2007; 34:253-285.
2. Allamani A, Prina F. *Why the decrease in consumption of alcoholic beverages in Italy between the 1970s and the 2000s? Shedding light on an Italian mystery.* *Contemp Drug Probl.* 2007; 34:187-197.
3. Beccaria F, Rolando S. *L'evoluzione dei consumi alcolici e dei fenomeni alcolcorrelati in Italia.* *Rivista SIMG.* 2012; 4:20-6.
4. Guidoni OV. *Alcohol consumption patterns of two cohorts of Italian men today and at their moment of maximum consumption.* *Contemp Drug Probl.* 2007; 34:299-311.
5. ISTAT. *L'uso e l'abuso di alcol in Italia.* <https://www.istat.it/it/archivio/alcolismo>, 2016.
6. Contel M, Tempesta E. *Alcol e giovani. Cosa è cambiato in vent'anni.* Roma: Carocci, 2012.
7. Beccaria F, Petrilli E, Rolando S. *La socializzazione all'alcol in Italia.* *MDD.* 2012; 5:61-69.
8. Pavarin RM. *Minori, generazione di immigrazione, uso di sostanze e problemi di salute: Risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano.* *Riv Ital Med Adolesc.* 2014; 12:41-45.
9. Pavarin RM. *Accessi al pronto soccorso di minori per abuso di alcolici. Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna.* *Riv Ital Med Adolesc.* 2015; 13:80-84.
10. <https://allcool.ausl.bologna.it>  
<https://www.facebook.com/allcoolproject/>
11. Clayton D, Hills M. *Statistical models in Epidemiology.* New York: Oxford University Press, 1990.
12. Stata Corp Stata. *Release 14.1 Statistical Software, College Station: Stata Corp LP, 2017.*
13. Parker H, Aldridge J, Measham F, Haynes P. *Illegal Leisure: The Normalisation of Adolescent Recreational Drug Use.* London: Routledge, 1998.

## Ringraziamenti (Acknowledgments)

This report is part of the project '710063/ALLCOLL' which has received funding from the European Union's Health Program (2014-2020). ALLCOOL aims to tackle the growing trend of Heavy Episodic Drinking phenomenon (HED). The content of this report represents the views of the author only and is his/her sole responsibility; it cannot be considered to reflect the views of the European Commission and/or the Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency or any other body of the European Union. The European Commission and the Agency do not accept any responsibility for use that may be made of the information it contains.

Corrispondenza:

**Raimondo Maria Pavarin, MD**

Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche,  
DSM-DP, Ausl Bologna, Italy  
Tel: 0039 051/6584314  
E-mail: [raimondo.pavarin@ausl.bologna.it](mailto:raimondo.pavarin@ausl.bologna.it)

# Funzionalità respiratoria in adolescenti con pubertà precoce centrale idiopatica

Virginia Murri <sup>1</sup>, Franco Antoniazzi <sup>2</sup>, Michele Piazza <sup>1</sup>, Paolo Cavarzere <sup>2</sup>,  
Claudia Banzato <sup>1</sup>, Attilio L. Boner <sup>1</sup>, Rossella Gaudino <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatria, Dipartimento di Scienze chirurgiche Odontostomatologiche e Materno Infantili, Verona, Italia.

<sup>2</sup> Sezione di Auxologia, Endocrinologia e Adolescentologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze chirurgiche Odontostomatologiche e Materno Infantili, Verona, Italia.

## Riassunto

Recenti studi hanno dimostrato che donne con menarca precoce ( $\leq 10$  anni) hanno una peggiore funzionalità respiratoria.

**Scopo:** analizzare la funzionalità respiratoria di giovani donne con storia di pubertà precoce centrale idiopatica (ICPP) trattata durante l'infanzia con *gonadotropin-releasing hormone agonist* (GnRHa).

**Metodi:** Adolescenti con ICPP ( $n=23$ ) sono state confrontate con controlli sani della medesima età ( $n=23$ ). Le ragazze sono state esaminate mediante un questionario scritto, spirometria basale e dopo broncodilatatore beta2 agonista, oscillometria ad impulsi (metodica che misura le resistenze delle vie aeree) e misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNo).

**Risultati:** le pazienti hanno una minore funzionalità respiratoria rispetto ai controlli sani: volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) (media 97.90 vs 109.45,  $p=0.011$ ), FEV1 dopo beta2 agonista (100.80 vs 114.10,  $p=0.013$ ), picco di flusso espiratorio (PEF) (92.90 vs 97.95,  $p=0.03$ ) e flusso espiratorio medio massimo (MMEF) (80.80 vs 106.30,  $p=0.008$ ). Il FeNo è significativamente più basso nelle pazienti ( $p < 0.001$ ). Una significativa reversibilità del FEV1 dopo beta2 agonista è stata osservata nell'8.7% delle pazienti. L'indice di *Tiffenau* (FEV1/FVC) e il MMEF dopo beta2 agonista correlano negativamente con i valori di isterometria alla diagnosi ( $p = 0.009$  e  $p = 0.03$  rispettivamente). Esiste una correlazione negativa tra l'età alla diagnosi di ICPP e le resistenze delle vie aeree.

**Conclusioni:** Le adolescenti con ICPP sembrano avere una minore funzionalità respiratoria nonostante il trattamento in età infantile con GnRHa. Ulteriori studi sull'effetto degli ormoni sessuali sulle vie aeree dovrebbero tenere in considerazione le possibili interazioni con i fattori che influenzano l'inizio della pubertà.

**Parole chiave:** Pubertà Precoce Centrale Idiopatica, Adolescenti, Funzionalità respiratoria.

## Lung function and risk of asthma in adolescents with idiopathic central precocious puberty

### Summary

*Studies have reported that women with early menarche ( $\leq 10$  years) have lower lung function.*

**Aim:** To investigate lung function in women with a history of idiopathic central precocious puberty (ICPP) treated during childhood with gonadotropin-releasing hormone agonist (gnrha).

**Methods:** ICPP adolescents ( $n = 23$ ) were compared with healthy age-matched controls ( $n = 23$ ). subjects were clinically evaluated by means of a questionnaire, baseline and post- < sub > 2 < / sub > agonist spirometry, impulse oscillometry (a measure of airway resistance), and measurement of fractional exhaled nitric oxide (feno).

**Results:** Patients had lower lung function values than controls: forced expiratory volume in 1 s ( $fev < sub > 1 < / sub >$ ) (median 97.90 vs 109.45;  $p = 0.011$ ),  $fev < sub > 1 < / sub >$  after < sub > 2 < / sub > agonist (100.80 vs 114.10;  $p = 0.013$ ), peak expiratory flow (92.90 vs 97.95;  $p = 0.031$ ), and maximum mid-expiratory flow (mmef) (80.80 vs 106.30;  $p = 0.008$ ). Feno was significantly lower in the patients ( $p < 0.001$ ). significant reversibility of  $fev < sub > 1 < / sub >$  after < sub > 2 < / sub > agonist was observed in 8.7% of the patients.  $fev < sub > 1 < / sub >$  forced vital capacity and mmef after < sub > 2 < / sub > agonist correlated negatively with hysteroemetry at diagnosis ( $p = 0.009$  and  $p = 0.03$ , respectively). There was a negative correlation between age at diagnosis and airway resistance.

**Conclusions:** Adolescents with ICPP seem to have lower lung function despite treatment with gnrha. further research on the effects of sex hormones on the airways should take into account potential interplay with factors affecting the start of puberty.

**Key words:** Idiopathic Central Precocious Puberty (ICPP), Adolescents, Lung function.

## Introduzione

Il *timing* della pubertà ha numerosi effetti sulla salute umana (1). È stato accertato che donne che hanno avuto il menarca precocemente hanno un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (2), diabete mellito di tipo 2 (3), sindrome metabolica (4), sindrome dell'ovaio policistico (5, 6) e cancro della mammella (7). Recentemente è stata presa in considerazione una nuova correlazione tra menarca precoce e asma ed è stato studiato l'effetto di un precoce sviluppo con la persistenza, la gravità e l'incidenza di malattie polmonari (8-10). Le ragazze che presentano menarca ad una età più precoce sviluppano un rischio doppio di essere affette da asma bronchiale durante l'età giovane adulta rispetto alle ragazze che si sviluppano ad una età media per la popolazione generale (11), e quelle che presentano menarca precoce ( $\leq 10$  anni) sviluppano una minore funzionalità polmonare in età adulta in termini sia di asma bronchiale che di iperreattività bronchiale. Nei bambini l'asma è una patologia prevalente nei maschi, con il sopraggiungere della pubertà il rischio di asma aumenta e comincia ad essere maggiore nelle adolescenti femmine e nelle donne. Tale cambiamento di incidenza tra i generi a partire dalla pubertà può essere in parte attribuito al diverso pattern di crescita delle vie aeree e alla diversa dimensione del polmone (14-16), ed è molto probabile sia condizionato dagli ormoni sessuali e dal conseguente avvio della pubertà. La pubertà precoce centrale idiopatica (ICPP) nelle bambine è una malattia rara in pediatria (1:5000/10000) ed è caratterizzata dalla precoce attivazione del rilascio dell'ormone ipotalamico (GnRH) con frequenza e ampiezza tipiche della pubertà fisiologica provocando l'aumento della secrezione ipofisaria di tipo puberale di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), e di ormoni steroidei sessuali prodotti dalle gonadi che causano lo sviluppo dei caratteri secondari sessuali, prima degli 8 anni di età. Gli scopi della terapia con gli agonisti del GnRH (GnRH-a) alla diagnosi di ICPP sono: interrompere la progressione puberale, indurre la regressione dei caratteri sessuali secondari, normalizzare la velocità di crescita, rallentare la maturazione dell'osso e mantenere la potenzialità delle cartilagini di coniugazione per assicurare alla bambina un'altezza definitiva appropriata al target genetico e alleviare il disagio psicologico sia per la paziente che per i suoi genitori (18, 19). Lo scopo del presente studio è stato valutare la funzionalità respiratoria e l'eventuale sviluppo di asma e/o reversibilità bronchiale in giovani adulte con storia di pregressa ICPP diagnosticata e trattata in età infantile. Lo scopo del nostro studio pilota è valutare la funzionalità respiratoria di giovani adolescenti con storia di pregressa ICPP trattata con GnRH-a.

## Soggetti

Delle 154 bambine con una storia di pubertà precoce diagnosticata, trattata e seguita tra il 1992 e il 2007 presso la Sezione di

Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Universitario di Verona, 23 pazienti (età media 18,5 [14.83; 22.16] anni) hanno soddisfatto i seguenti criteri: (i) diagnosi di ICPP femminile secondo la definizione classica (17); (ii) trattamento con GnRHa (triptorelina depot 3.75 mg o leuprorelina acetate depot 3.75 mg mensile) (20); (iii) raggiungimento dell'altezza finale definita in base all'età cronologica (CA) e/o età ossea (BA)  $\geq 14$  anni e crescita durante l'anno precedente di  $< 1$  cm in una ragazza con ciclo mestruale. La terapia è stata avviata in una fase B della stadiazione di Tanner di  $2.54 \pm 0.48$  (media  $\pm$  SD) e a una CA media di 8,5 [7,7; 9] anni e una età ossea media di 10,5 [8,85; 11] anni. La terapia è stata interrotta in una fase B di Tanner di  $2.59 \pm 0,56$  (media  $\pm$  SD) ad una media di CA 11,27 [10,50; 12,10] anni e una BA media di 12 [11,5; 12,8] anni e/o quando la velocità di crescita è sceso a  $< 4$  cm/anno. Nessuna paziente era nata pretermine, piccola per l'età gestazionale, con anomalie cromosomiche o aveva avuto eventi notoriamente associati con la pubertà precoce centrale nei primi periodi di della vita (ad esempio, asfissia perinatale, meningite neonatale). Nessuno dei pazienti aveva malattie del sistema nervoso centrale, patologia surrenalica, o altre cause di pubertà precoce. Nessuna stava assumendo trattamento combinato con ormone ricombinante della crescita o altre terapie per malattie croniche. Le pazienti o i controlli con asma prima della pubertà o storia familiare di asma, febbre da fieno, o altre malattie atopiche, o che facevano uso di corticosteroidi per via inalatoria, sono state escluse dallo studio. Un gruppo di 23 controlli di sesso femminile sovrapponibili per età (età media [18,58; 25,23] anni), è stato reclutato in modo randomizzato ed è stato incluso nello studio. Il protocollo di studio era in conformità con la *Helsinki II Declaration* e il consenso informato è stato ottenuto al momento della reclutamento dai pazienti e/o genitori e dai sani controlli sani. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale di Verona.

## Metodi

Tutte le adolescenti sono state visitate per valutarne i parametri auxologici (peso, altezza, indice di massa corporea [BMI]) e sviluppo puberale che è stato valutato secondo la stadiazione di *Marshall e Tanner* (21). Tutti i parametri al momento della diagnosi e durante il trattamento per ICPP sono stati raccolti retrospettivamente: BA, CA, altezza, deviazione standard di altezza, peso, indice di massa corporea, stadio di *Tanner* alla diagnosi, *target* genetico di altezza ( $[\text{altezza del padre} + \text{altezza della madre}] / 2 \pm 6.5$  centimetri), e delta altezza finale - *target* genetico di altezza ( $\Delta$ TH, altezza finale - altezza media genitoriale) (22). Tutte le giovani donne hanno ricevuto un semplice questionario da compilare composto da 12 domande riguardanti tutti i sintomi correlati all'asma, fumo (sia attivo che passivo), eventuali pregresse gravidanze, uso di contraccettivi orali, e cicli mestruali. Le pazienti ed i controlli sono stati sottoposte a una spirometria

basale e post- $\beta 2$  agonista con valutazione del volume espiratorio forzato in 1 s (FEV1), capacità vitale forzata (FVC), FEV1/FVC, picco di flusso espiratorio (PEF) e il flusso medio espiratorio massimo (MMEF). I dati sono stati analizzati e standardizzati secondo età, sesso, razza, peso, ed altezza in modo che potessero essere confrontati con i valori predetti. Secondo i criteri dell'*American Thoracic society* (23), è stata presa in considerazione la migliore curva ottenuta dopo 3 tentativi a ragazza in piedi con posizionata una *clip* al naso e con un spirometro elettronico (*MasterScreen IOS, Jaeger, Germania*) calibrato prima dell'arrivo di ciascun soggetto, con un siringa da 3 litri (*Cardinal Health GmbH, Germania*).

La spirometria è stata ripetuta 10 minuti dopo la somministrazione di 400 mcg di salbutamolo da un inalatore predosato con distanziatore; un incremento del FEV1  $\geq 12\%$  è stata considerato indice di broncodilatazione significativa.

Per valutare la resistenza delle vie aeree, basali e post- $\beta 2$  agonista, è stata eseguita una oscillometria ad impulsi con lo stesso dispositivo utilizzato per eseguire la spirometria. Con questa tecnica, le oscillazioni di pressione vengono applicate a una frequenza fissa (onda quadra) di 5 Hz, da cui hanno origine tutte le altre frequenze. I segnali a bassa frequenza (5 Hz) giungono fino alla periferia del polmone, mentre i segnali ad alta frequenza (20 Hz) raggiungono solo le vie aeree prossimali. Un calo delle resistenze rispetto ai valori basali maggiore del 30% dopo somministrazione di un broncodilatatore è stato considerato come significativo. Il calcolo è stato fatto tenendo in considerazione il calo di resistenze con la frequenza più bassa (5 Hz) poiché questo è il valore con maggiore sensibilità (24). L'ossido nitrico (FENO), un *marker* del grado di infiammazione delle vie aeree, è stata misurata con un analizzatore a chemiluminescenza (*EcoMedics Exhalizer<sup>®</sup>, ECO FISICA, Dürnten, Svizzera*) utilizzando un metodo a singolo respiro secondo le Linee Guida della *American Thoracic Society/European Society Respiratory* (25, 26). I soggetti sono stati aiutati da un *feedback* visivo. L'analizzatore registra un primo picco di NO che proviene dalle alte vie respiratorie e poi, nell'ultima fase, il livello di NO tende a raggiungere un *plateau* che è indice della misurazione delle concentrazioni delle vie aeree più distali (valori di FeNO  $\leq 35$  ppb sono stati considerati normali) (27).

## Analisi dei risultati

I risultati sono stati espressi come media (IQR) e analizzati utilizzando il programma IBM SPSS per Windows versione 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Il confronto tra i 2 gruppi (pazienti con precedente ICPP trattate durante l'infanzia con GnRH $\alpha$  e controlli sani) è stata eseguita con il *test* di *Mann-Whitney*. Tutte le associazioni tra le variabili sono state trovate utilizzando correlazioni semplici di *Spearman*. Il livello di significatività statistica è stato fissato a  $p < 0.05$ .

## Risultati

**Caratteristiche auxologiche.** L'altezza media finale delle pazienti e dei controlli era 159.10 [157.10; 164.10] vs. 162.70 [160.13; 168.55] cm con una deviazione standard di altezza dello 0.42 [-0.94; 0.26] rispetto a 0.23 [-0.43; 1.02] ( $p < 0.05$ ). Inoltre, l'altezza media dei genitori era significativamente più bassa nei pazienti rispetto ai controlli (161.00 [158.00; 163.00] vs 164.00 [156.00; 172.00]). Dopo aver calcolato il  $\Delta$ TH, non vi era alcuna differenza nel raggiungimento del target genetico di altezza tra i 2 gruppi. L'attuale indice di massa corporea era significativamente maggiore nelle donne con pregressa ICPP rispetto alle adolescenti sane (23.60 [20.40; 25.00] vs 20.20 [19.05; 20.78]) ( $p < 0.01$ ). Di tutte le pazienti con pubertà precoce, 4 (17.4%) erano in sovrappeso ( $25 < \text{BMI} \leq 30$ ), e 1 (4.3%) era obesa ( $\text{BMI} > 30$ ). Il BMI delle pazienti non era statisticamente differente dal BMI per CA e per BA all'inizio del trattamento ( $p = 0.11$  e  $p = 0.73$  rispettivamente). Tutti i controlli sani erano di normopeso ( $18.5 < \text{BMI} \leq 25$ ).

**Età al menarca.** Come atteso, non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'età al menarca tra le pazienti e i controlli sani. L'età del menarca era, in media, 12.25 [11.26; 13.44] anni per il gruppo dei controlli e, in media, 12.30 [11.83; 13.00] anni per le pazienti. L'età media al menarca materno era significativamente più bassa nelle pazienti rispetto ai controlli (11.00 [10.50; 12.00] vs 13.00 [12.13; 13.75] anni) ( $p < 0.001$ ).

**Funzionalità respiratoria.** I risultati di funzione polmonare e FeNO sono riportati nelle Figure 1-3.

Tutti i valori dei *test* spirometrici dei controlli erano normali; al contrario, 2 (8,7%) delle 23 ragazze con ICPP hanno mostrato una reversibilità significativa di FEV1 dopo broncodilatatore, con un miglioramento rispettivamente del 17,6 e 16,3%, anche se nessuna delle due riferiva sintomi asmatici. I valori di FeNO erano significativamente più alti nel gruppo di controllo rispetto che nelle pazienti ( $p < 0.001$ ).

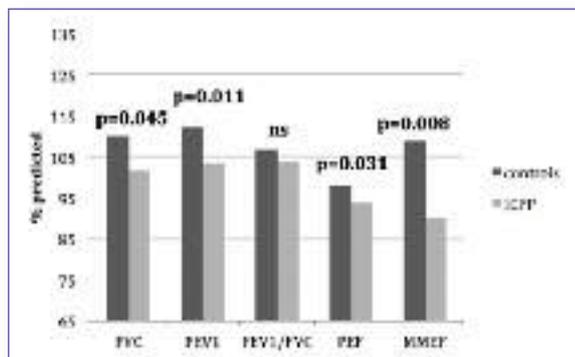
Il fumo è stato segnalato da 2 pazienti e 5 controlli. I soggetti fumatori sono stati esclusi per evitare l'effetto confondente del fumo sulla funzione polmonare e sui valori di FeNO.

I valori spirometrici basali e post-broncodilatatore, così come i valori del FeNO, sono risultati significativamente più bassi nel gruppo delle pazienti ( $p < 0.05$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente). Nelle pazienti con ICPP l'isterometria longitudinale alla diagnosi, calcolata come la lunghezza in cm del diametro longitudinale uterino, ha correlato negativamente con i valori percentuali di FEV1/FVC e MMEF dopo  $\beta 2$  agonista ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ ) ( $R = -0.57$ ,  $p = 0.009$ , e  $R = -0.46$ ,  $p = 0.03$  rispettivamente) (Figure 4, 5).

L'età alla diagnosi di ICPP ha correlato negativamente con i valori delle resistenze polmonari sia basali che post  $\beta 2$  agonista ottenute in età giovane adulta ( $p < 0.05$ ) ( $R = -0.53$ ,  $p = 0.014$ , e  $R = -0.45$ ,  $p = 0.042$ , rispettivamente) (Figura 6).

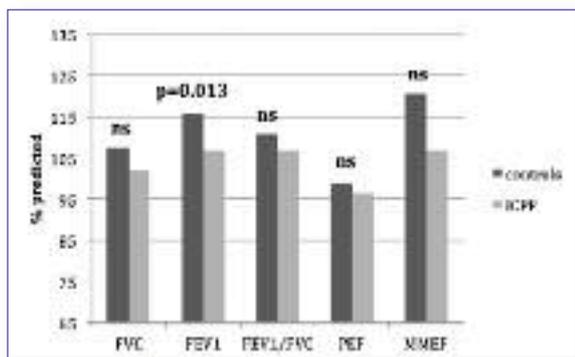
**Figura 1.**

Rappresentazione grafica dei parametri spirometrici a confronto tra i due gruppi.



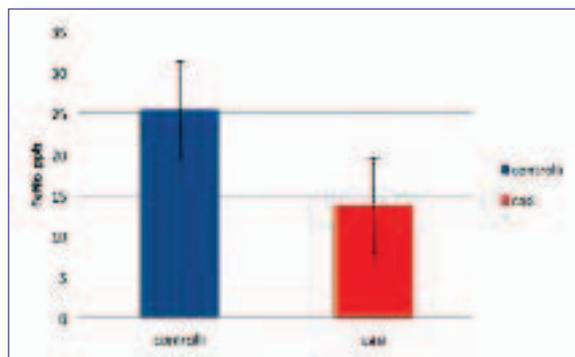
**Figura 2.**

Rappresentazione grafica dei parametri spirometrici post  $\beta$ 2-agonista a confronto tra i due gruppi.



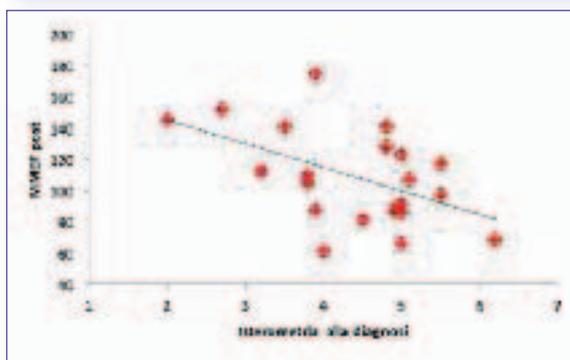
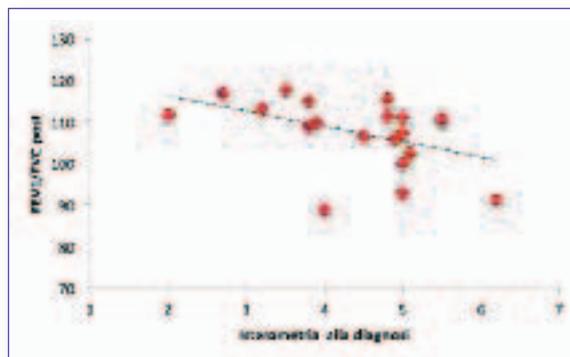
**Figura 3.**

Rappresentazione grafica dei livelli di FeNo a confronto tra i due gruppi.



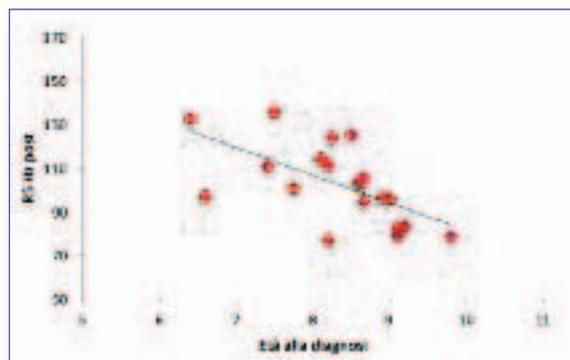
**Figura 4 e 5.**

Correlazione tra l'isterometria alla diagnosi, FEV1/FVC e MMEF post  $\beta$ 2 agonista attuale. Rispettivamente  $p=0,009$  e  $p=0,03$ .



**Figura 6.**

Correlazione tra l'età alla diagnosi e le resistenze polmonari basali.  $p=0,014$ .



## Discussione

I risultati del nostro studio, seppur su un numero limitato di pazienti, mostrano che la funzionalità respiratoria è più bassa nelle donne non fumatrici con una storia di pregressa ICPP trattata con GnRHa rispetto a controlli sani non fumatrici.

Inoltre, anche se le giovani donne non hanno segnalato alcun sintomo correlabile all'asma, alcune ragazze con ICPP presentano una significativa reversibilità del FEV1 dopo inalazione di  $\beta_2$  agonista.

Negli ultimi anni ci sono stati studi che hanno messo in correlazione l'età al menarca, la funzione polmonare, e i sintomi asmatici (8-12) ma, a nostra conoscenza, non ci sono studi riguardanti pazienti con ICPP. Guerra *et al.* (8) e Varraso *et al.* (9) hanno concentrato i loro studi sulla correlazione positiva tra menarca precoce e persistenza e severità di malattia asmatica in età adulta. Salam *et al.* (10) hanno riportato dati che confermano che il menarca prima dei 12 anni di età predispone a un rischio doppio di incidenza di asma, e questa constatazione è stata successivamente confermata dal lavoro di Al-Sahab *et al.* (11), che ha specificato che le ragazze con sviluppo puberale precoce (< 11,56 anni di età) hanno un rischio duplicato di sviluppare asma. Infine, Mac-sali *et al.* (12) ha mostrato come i livelli di FEV1 e FVC in donne adulte siano più bassi del predetto, sia in termini assoluti sia in percentuale, in quelle donne che hanno riferito menarca precoce ( $\leq 10$  anni), e che questi soggetti sono anche quelli che lamentano più frequentemente sintomi di asma bronchiale e/o iperreattività. La spiegazione riportata per spiegare questo risultato è che le donne con menarca precoce sono esposte più precocemente e per un periodo di tempo maggiore ad elevati livelli di estrogeni e di progesterone, in un periodo durante il quale lo sviluppo del polmone è massimo (30, 31).

Si è tentati di ipotizzare che questa precoce esposizione agli estrogeni sia responsabile di un difetto di sviluppo delle vie aeree, anche se tutte le giovani donne del nostro studio sono state sottoposte a terapia frenante raggiungendo quindi il menarca ad un'età paragonabile alla popolazione femminile generale (12,4 anni). Nelle femmine, gli ormoni sessuali agiscono direttamente sul tessuto polmonare, provocando la proliferazione epiteliale e l'ipertrofia della muscolatura liscia (13, 32). Non è stata osservata nessuna differenza significativa nella età al menarca tra pazienti e controlli perché tutte le nostre pazienti sono state trattate con GnRHa. Ciononostante, tutte le nostre pazienti avevano avuto un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi prima degli 8 anni e quindi sono stati esposti all'azione degli estrogeni prima e per un tempo legato alla tempestività di diagnosi di ICPP. A questo proposito è stato dimostrato, nei conigli, che un'esposizione cronica, anche a basse dosi, di estrogeni potrebbe indurre un rimodellamento delle vie aeree attraverso la stimolazione della proliferazione cellulare, con un conseguente peggioramento della funzione polmonare (33).

Per questo motivo, la nostra ipotesi è che una precoce esposizione cronica a basse dosi di estrogeni nelle nostre pazienti possa aver causato un'alterazione proliferativa patologica nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree. Questa proliferazione cellulare precoce potrebbe quindi rimanere in età adulta, nonostante la terapia con GnRHa. I risultati riportati nello studio di Macsali *et al.* (12) confermerebbero questa affermazione; infatti le donne

con menarca precoce ( $\leq 10$  anni) hanno funzionalità polmonare inferiore (inferiore FEV1 e FVC) e un maggior numero di sintomi di asma in età adulta. Il nostro studio supporta questo risultato e aggiunge che le giovani donne con precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ( $\leq 8$  anni) raggiungono una funzione polmonare inferiore nonostante il trattamento GnRHa.

A nostra conoscenza, l'associazione tra bassa funzionalità respiratoria e ICPP, sebbene trattata adeguatamente, è di nuova scoperta. È logico supporre che se le ragazze hanno un'attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e della pubertà, saranno sottoposte agli effetti degli estrogeni per una durata maggiore nell'arco della loro vita. Il volume uterino e lo spessore endometriale sono stati correlati positivamente con la fase puberale. L'estrogeno E2 circolante prodotto a livello dei follicoli ovarici è il principale stimolante la crescita dell'utero e dell'endometrio (34), e la lunghezza uterina sembra essere il miglior parametro per distinguere tra pazienti affette da pubertà precoce centrale e pazienti con telarca precoce (35).

La crescita uterina inizia all'età di circa 10 anni, strettamente in linea con l'inizio dello sviluppo del seno e lo sviluppo puberale precoce, e molto recentemente un modello normalizzato con valori di riferimento relativi all'età per volume uterino dalla nascita fino all'età di 40 anni ha avuto importanti applicazioni cliniche nella valutazione delle ragazze con pubertà precoce (36) e sostiene la validità della lunghezza uterina come indicatore di esposizione agli estrogeni. La correlazione negativa trovata nel nostro studio tra FEV1/FVC e MMEF dopo  $\beta_2$  agonisti e isterometria longitudinale al momento della diagnosi, un segno obiettivabile di un prolungato tempo di esposizione cronica agli estrogeni prima della terapia ( $R = -0.57$ ,  $p = 0.009$ , e  $R = -0.46$ ,  $p = 0.03$ , rispettivamente), presta ulteriore sostegno alla nostra ipotesi. Ciò è stato indirettamente confermato dalla nostra correlazione negativa ( $R = -0.53$ ,  $p = 0.014$ ) tra resistenze respiratorie e l'età al momento della diagnosi di ICPP.

La reversibilità bronchiale osservata in 2 delle nostri pazienti può essere spiegata dal fatto che, in vitro, alte dosi di estrogeni hanno un effetto broncodilatatore mediato dalla riduzione della concentrazione di  $Ca^{2+}$  nel muscolo liscio delle vie aeree (37, 38). L'analisi dei nostri risultati non ha mostrato alcuna correlazione tra funzionalità polmonare e gonadotropine sieriche e dosaggio dell'estradiolo alla diagnosi di ICPP, probabilmente perché i livelli di ormoni circolanti sono meno specifici e non riflettono necessariamente le concentrazioni sul tessuto locale.

Se non diagnosticata e trattata in una fase precoce, la pubertà precoce centrale può compromettere l'altezza finale adulta, causare incongruenza tra lo sviluppo psichico e fisico, e può anche innescare problemi psicologici derivanti dal menarca precoce. Tuttavia, anche se l'effetto del trattamento GnRHa sul guadagno in altezza finale è ben noto, il grado di guadagno varia tra gli studi. Questa variabilità nel guadagno in altezza può essere indotta da un inizio ritardato del trattamento dopo la diagnosi, dalla durata del trattamento, e dall'età all'inizio del trattamento.

Il GnRHa è noto per influenzare al massimo l'altezza finale adulta quando avviata prima dei 6 anni di età, dopo di che l'effetto è minore (39). Solo 1 delle nostre pazienti aveva un'età < 6 anni al momento del trattamento una funzione polmonare normale da giovane adulta. Con il limite della dimensione del campione, riteniamo che gli effetti protettivi sulla funzione polmonare adulta, così come una migliore altezza finale, dipendano dal precoce avvio del trattamento della ICPP. L'aumento di peso è un effetto collaterale riconosciuto del trattamento con GnRHa, e l'indice di massa corporea delle nostre ragazze con storia ICPP era superiore al BMI del gruppo di controllo (23.60 vs media 20.20). Dal momento che l'indice di massa corporea nelle nostre pazienti non era statisticamente differente dal BMI calcolato per CA e BA all'inizio del trattamento ed è rimasto all'interno del range di normalità, ci siamo chiesti se la differenza in termini di funzionalità polmonare potrebbe essere spiegata dal diverso indice di massa corporea tra le ragazze.

Tuttavia, nessuno dei parametri respiratori valutato da noi è risultato correlarsi con il BMI, sostenendo così gli studi di *Macsali et al.* (12) e *Salam et al.* (10), che hanno osservato un aumento del rischio di asma e parametri respiratori più bassi nelle donne con esordio precoce della pubertà e menarca precoce dopo aggiustamento dei parametri per indice di massa corporea.

Inoltre, *Guerra et al.* (8) ha dimostrato come l'obesità e l'insorgenza precoce della pubertà siano fattori di rischio indipendenti per la persistenza di asma durante l'adolescenza. È ben noto che l'incidenza di asma aumenta nelle femmine in età post puberale; questo può essere spiegato in relazione al ruolo atopico proinfiammatorio di estrogeni e progesterone sui linfociti Th2, sull'attivazione dei macrofagi, e sulla degranolazione di mastociti ed eosinofili (13, 40). Tuttavia, tutti le nostre pazienti erano non allergiche e non-fumatrici. I livelli di FeNO erano significativamente più bassi nei pazienti con ICPP rispetto ai controlli sani (13.4 vs 26.6 ppb,  $p < 0.001$ ). È stato dimostrato che recettori  $\alpha$  e  $\beta$  per gli estrogeni sono presenti a livello dell'epitelio bronchiale, e l'interazione degli estrogeni con i suoi recettori può, almeno in parte, regolare e indurre la produzione di NO attivando la NO sintasi (41). L'NO prodotto dall'epitelio bronchiale può agire come un potente broncodilatatore (42). Tuttavia, è noto che la produzione di NO nelle donne cambia durante le diverse fasi del ciclo mestruale a causa di fluttuazioni dei livelli ormonali estrogenici e progestinici (43). Durante la fase follicolare, quando i livelli di estrogeni sono piuttosto elevati, vi è una minor produzione di NO, probabilmente a causa di un fenomeno di *down-regulation* sul recettore stesso (44). Per questo motivo, si è tentati di ipotizzare che l'esposizione precoce agli estrogeni nell'infanzia possa cambiare in modo permanente la sensibilità dei recettori degli estrogeni a livello dell'epitelio bronchiale e conseguentemente possa influenzare la produzione di NO, riducendola. A conferma di questa affermazione controintuitiva, *Al-Shamkhi et al.* (45) recentemente hanno riportato per la prima volta che donne asmatiche con menarca precoce (tra i 9 e gli 11 anni di età) hanno livelli più bassi FeNO. Alla luce di questi

riscontri, sarebbe interessante ora valutare se ciò sia indice di un diverso fenotipo infiammatorio nelle donne con menarca precoce o ICPP, o se la ridotta capacità di produzione di NO sia dovuta alla precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

In conclusione, nonostante il trattamento con GnRHa durante l'infanzia, il nostro studio ha mostrato una differenza significativa in termini di funzionalità polmonare ridotta e aumentata incidenza di iperreattività bronchiale nelle pazienti non fumatrici con ICPP rispetto ai controlli sani. Per questo motivo, si consiglia di valutare sempre i parametri spirometrici nelle nuove diagnosi e durante il *follow-up* delle pazienti affette da ICPP. In accordo con *Macsali et al.* (12), riteniamo che sia importante stabilire programmi di prevenzione come campagne antifumo in queste pazienti.

I nostri risultati, supportati da precedenti osservazioni che la salute delle vie respiratorie in età adulta è in parte determinata nella prima infanzia (12), confermano e prestano ulteriore supporto al fatto che fattori metabolici e ormonali giocano un ruolo importante nello sviluppo precoce di alcune malattie.

## Bibliografia

1. Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008; 121(suppl 3):S218-S230.
2. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4953-4960.
3. Lakshman R, Forouhi N, Luben R, et al. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Diabetologia*. 2008; 51:781-786.
4. Stockl D, Meisinger C, Peters A, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS One*. 2011; 6:e26076.
5. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254-255:146-153.
6. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*. 2010; 93:1185-1191.
7. Orgeas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008; 10:R107.
8. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:78-85.
9. Varraso R, Siroux V, Maccario J, et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:334-339.
10. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1001-1007.
11. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *Am J Epidemiol*. 2011; 173:64-70.

12. Macsali F, Real FG, Plana E, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:8-14.
13. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev.* 2012; 33:1-47.
14. Hibbert M, Lannigan A, Raven J, et al. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 19:129-134.
15. Carey MA, Card JW, Voltz JW, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18:308-313.
16. de Benedictis FM, Baraldi E, Boner A. Gender differences in the effectiveness of asthma treatment. *Pediatrics.* 2008; 121:1289-1290.
17. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358:2366-2377.
18. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009; 123:752-762.
19. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004; 10:135-147.
20. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004; 6:211-231.
21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
22. van Dommelen P, Schonbeck Y, van Buuren S. A simple calculation of the target height. *Arch Dis Child.* 2012; 97:182.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26:319-338.
24. Petak F, Czovek D, Novak Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47:956-965.
25. American Thoracic Society; European Respiratory Society: ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:912-930.
26. Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Respir J.* 2002; 20:223-237.
27. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184:602-615.
28. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127:724-734.
29. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 113:587-600.
30. Jeffrey PK. The development of large and small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(5 Pt 2):S174-S180.
31. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:186-191.
32. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90:284-291.
33. Stamatiou R, Paraskeva E, Papagianni M, et al. The mitogenic effect of testosterone and 17 $\beta$ -estradiol on airway smooth muscle cells. *Steroids.* 2011; 76:400-408.
34. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, et al. Uterine volume and endometrial thickness in healthy girls evaluated by ultrasound (3 dimensional) and magnetic resonance imaging. *Fertil Steril.* 2015; 104:452-459.

Corrispondenza:

**Rossella Gaudino, MD**

Sezione di Endocrinologia Pediatrica, Auxologia e Adolescentologia

Ricercatore Universitario

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche

e Materno Infantili

Tel 00390458124387

Fax: 00390458124302

e-mail: rossella.gaudino@univr.it

# Adolescenti celiaci e aderenza alla dieta senza glutine

Melissa Borrelli, Carlo Alfaro, Luigi Tarallo

U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Area Stabiese. Castellammare di Stabia, Napoli

## Riassunto

La Celiachia è una malattia sistemica immuno-mediata, indotta dal glutine in individui geneticamente suscettibili (principalmente HLA), caratterizzata dalla presenza di una variabile combinazione di manifestazioni cliniche, anticorpi malattia-specifici, aplotipo HLA DQ2 e DQ8 ed enteropatia glutine-dipendente. L'unica terapia a disposizione è la dieta senza glutine, provvedimento solo all'apparenza "semplice". L'adolescenza è l'età in cui più spesso la dieta senza glutine viene disattesa. Una ridotta incidenza di trasgressione alla dieta può essere conseguita attraverso un adeguato supporto psicologico del paziente, una implementazione della conoscenza della malattia e del suo trattamento, in particolare negli ambiti frequentati dagli adolescenti, e una migliore disponibilità di alternative senza glutine fuori casa.

**Parole chiave:** Malattia celiaca, Adolescenza, Trasgressione alla dieta, Strategie.

## Celiac adolescents and adherence to the gluten-free diet

### Summary

*Coeliac disease is an immune-mediated systemic disorder elicited by gluten in genetically (mainly HLA) susceptible individuals, characterized by the presence of a variable combination of gluten-dependent clinical manifestations, specific antibodies, HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and enteropathy. The "simple" gluten-free diet is the only available treatment for celiac disease. Teenagers often do not comply to gluten-free diet. A reduced incidence of the gluten-free diet transgression can be achieved through an appropriate psychological support of the patient, an improved level of knowledge of the disease and its treatment in different environments and more widely in places frequented by teenagers, and with better availability of gluten-free alternatives outside home.*

**Key words:** Coeliac disease, Adolescence, Dietary transgressions, Coping strategies.

La Celiachia è una malattia sistemica immuno-mediata, indotta dal glutine in individui geneticamente suscettibili (principalmente HLA), caratterizzata dalla presenza di una variabile combinazione di manifestazioni cliniche, anticorpi malattia-specifici, aplotipo HLA DQ2 e DQ8 ed enteropatia glutine-dipendente (1). Si tratta di una patologia di rilevanza sociale che colpisce almeno l'1% della popolazione generale (2). La prevalenza è aumentata costantemente negli ultimi decenni, grazie anche allo sviluppo di migliori test sierologici (3, 4), e alla tipizzazione HLA, sempre più utilizzata nella pratica clinica (5). In conseguenza di ciò c'è stata una rivalutazione dei criteri diagnostici, passando dall'indicazione di dimostrare la presenza di atrofia dei villi intestinali a dieta con glutine e la sua completa remissione dopo la sua sottrazione, con l'esecuzione di almeno due biopsie (6), alla omissione della valutazione istologica nei casi che presentano le seguenti

condizioni: sintomi clinici, alti livelli di IgA anti-Transglutaminasi (10 volte superiori al limite normale), positività per anticorpi anti-Endomisio e positività per HLA DQ2 e/o DQ8 (1).

L'unica terapia attualmente a disposizione è la "semplice" dieta senza glutine, la cui adozione non è così scontata come può apparire, poiché richiede di imparare a rispettare delle regole alimentari fondamentali per la propria salute, ridefinire stile di vita, abitudini e comportamenti: basti pensare al bisogno di chiedere informazioni su qualunque cosa si mangi, alla necessità di fornire spiegazioni sulle proprie abitudini alimentari, all'imbarazzo e al disagio provati trovandosi spesso al centro dell'attenzione per la propria condizione di celiaci.

La compliance alla dieta può essere difficile se non si ha una forte motivazione a seguirla, cosa che accade più sovente in età adolescenziale, fase della vita fortemente caratterizzata dalla

voglia di imporsi e di trasgredire senza dare importanza alle conseguenze. Trasgredire le regole imposte dagli adulti fa sentire un adolescente più autonomo ed emancipato: ribellandosi conferma la propria identità, si mette alla prova, comunica un disagio o un'insoddisfazione, esplora sensazioni e condivide emozioni.

Atteggiamenti negativi degli adolescenti celiaci possono essere rifiuto della diagnosi, negazione della gravità della malattia, e trasgressione dalla dieta. L'adolescenza è l'età in cui più spesso la dieta senza glutine viene abbandonata (7). La mancata aderenza alla dieta dipende da numerosi fattori (8), in primis il momento in cui è stata fatta la diagnosi: quanto più è precoce, tanto più l'alimentazione senza glutine diventa parte della propria identità e del proprio gusto, ed è, quindi, più facile gestirla. Al contrario, una diagnosi in età adolescenziale, quando già si sono consolidate "le valenze psichiche dell'alimentazione", ponendo il ragazzo dinanzi alla sua diversità alimentare rispetto ai compagni, può essere dura da tollerare se non è adeguatamente preparato. Se poi la diagnosi viene fatta in soggetti asintomatici, come oggi sempre più di frequente avviene grazie ai nuovi metodi diagnostici, l'aderenza alla dieta diventa ancora più difficile: mentre infatti c'è un miglioramento significativo della qualità di vita dopo l'inizio della dieta senza glutine in pazienti sintomatici, nessun cambiamento viene registrato in quelli asintomatici, per cui il tasso di aderenza nel tempo alla dieta in ragazzi celiaci diagnosticati tramite *screening*, è significativamente più basso (9). Abitualmente, solo la presenza di sintomi quasi immediati dopo l'assunzione di glutine si configura come una forte motivazione alla decisione di seguire con attenzione la dieta, mentre la loro assenza viene percepita come una giustificazione alla mancata compliance. I soggetti non aderenti alla dieta sovente negano esperienza di sintomi immediati o li percepiscono come più sopportabili rispetto al sacrificio di evitare di assaggiare i cibi "normali", soprattutto in situazioni sociali e quando non ci sia disponibilità di alternative senza glutine. Certamente ha un ruolo nella compliance anche il carattere individuale: esisterebbero importanti differenze caratteriali tra i ragazzi celiaci che aderiscono alla dieta e i "trasgressori", in quanto questi ultimi sembrano avere maggiore impulsività e maggiore propensione verso le novità e la insubordinazione alle regole (10).

Per aumentare la compliance alla dieta è cruciale implementare il livello di conoscenza della malattia e del suo trattamento, oltre che nel paziente stesso, nella sua famiglia, nella sua rete sociale e nei diversi ambiti e luoghi frequentati. Purtroppo ancora la malattia e le sue problematiche sono misconosciute e sottovalutate dai più.

Il ruolo della famiglia è fondamentale perché rappresenta il modello primario di riferimento per il giovane. È importante prestare attenzione alla comunicazione con il ragazzo, e come sempre un buon dialogo si fonda su un valido legame affettivo. È consigliabile che i genitori abbiano un atteggiamento rilassato e ragionino della malattia come fosse una condizione "normale", per evitare che l'adolescente veda la dieta come un obbligo

imposto dall'alto. Sono altresì da evitare atteggiamenti allarmistici e/o di isolamento al fine di tutelare il proprio figlio. È bene che i familiari non si assumano la piena responsabilità della gestione della dieta, in quanto la voglia di ribellione propria dell'adolescenza potrebbe produrre l'effetto contrario come reazione alla "ipercura" parentale. Del resto lo stress può essere elevato anche per i genitori ed è stata descritta frequente depressione nei genitori di celiaci (11). Parlare in famiglia della celiachia, con naturalezza e senza eccessiva ansietà, anche riguardo alle aree di criticità della compliance fuori casa, può far accettare meglio ai ragazzi la propria condizione. I genitori devono riuscire a trasmettere al figlio il concetto che seguire la dieta senza glutine deve diventare una sua scelta, consapevole e responsabile, e al tempo stesso dargli fiducia. L'adolescente deve convincersi di poter scegliere se stare bene ed in salute e godere della propria libertà, oppure avere una ricaduta e perdere la propria indipendenza o un futuro di salute.

Una volta consolidato questo proposito, è importante capire come adattarsi alle nuove abitudini, senza che questo ostacoli la sua necessità e voglia di socializzazione. Per i genitori, è necessario riconoscere che non è semplice neanche per un adulto gestire la dieta senza glutine, quindi a maggior ragione per un ragazzo nel momento in cui si affaccia fuori dal nido protettivo dell'infanzia. Bisogna armarsi di pazienza, costanza, dolcezza, accompagnate alla fermezza.

Poiché gli adolescenti sono fortemente condizionati dalle influenze del gruppo, un ruolo parimenti significativo spetta all'ambiente sociale. L'adolescente vive l'esigenza di staccarsi dal nido familiare, di creare confini tra ciò che desidera e ciò che gli viene imposto dall'esterno, ovvero da genitori o insegnanti.

Questa necessità di costituirsi una identità passa attraverso una vita sociale sempre più autonoma, dove gli amici e il gruppo sono importantissimi, in quanto ci si confronta ed identifica soprattutto con loro, e da loro si ha la necessità di sentirsi accettati. Proprio perché la relazione coi pari è tanto importante, diventa complicato per i ragazzi celiaci gestire il disagio della sensazione di diversità connessa alla loro condizione. Sentirsi diversi o inferiori, così come la paura di essere esclusi, sono elementi che fanno sì che la dieta non venga rispettata. Diventa cruciale, quindi, per l'aderenza alla dieta il grado di difficoltà che il ragazzo celiaco incontra nella sua gestione in ambito comunitario. È importante informare gli amici e renderli partecipi/complici della situazione, sempre con tatto e delicatezza per essere troppo intrusivi nella sfera privata del giovane. È necessario fare un capillare lavoro di informazione sulla celiachia negli ambienti frequentati, poiché nonostante ormai si conosca il marchio "senza glutine", non tutti sanno esattamente cosa sia la malattia e cosa comporti in termini di scelte alimentari e di attenzione verso la contaminazione. Tutte le persone di riferimento per il ragazzo, genitori, familiari, amici, professori, devono capire come gestire questa condizione cronica e cercare di aiutarlo a rispettare la sua dieta/cura, in una efficace "alleanza terapeutica" (12).

Punto fondamentale dell'intervento sulla compliance resta il rinforzo dell'autonomia del paziente. Si deve puntare a far diventare, come per altre malattie croniche, il ragazzo protagonista della sua malattia, capace di assumere in prima persona il compito di fare informazione sulla propria condizione sia ai coetanei che agli adulti, e svolgere un ruolo attivo nella gestione della dieta. Il ragazzo deve interiorizzare l'idea che la celiachia, alla fine, è un po' complicata da gestire, ma non estremamente limitante: potrebbe essere addirittura percepibile come una sfida con se stesso e con gli altri per sentirsi più grande, capace e istruito (10).

Quando parliamo di celiachia con i giovani pazienti, dobbiamo tentare di abbandonare le parole con valenza negativa come "malattia" o "problema", e favorire i concetti di "sfida", "opportunità", "risorsa". Questo è un nodo fondamentale per superare e accettare la celiachia, poiché le sfide per tutti, e in particolare gli adolescenti, sono accattivanti, stimolano a migliorarsi, progredire, superarsi. Peraltro, è stato trovato che seguire correttamente la dieta aiuta i ragazzi a sentirsi meno depressi per la diagnosi di celiachia (13). Anche insegnare ai ragazzi a prepararsi da soli pasti senza glutine può favorire la compliance, così come istruirli sulla composizione dei cibi e gli ingredienti dei piatti, o sul riconoscimento delle pietanze dove insospettabilmente si potrebbe nascondere il glutine, come ad esempio nelle salse. In questo modo li si rende in grado di scegliere in un menù i piatti meno a rischio di contaminazione (14).

L'aderenza alla dieta dei giovani celiaci dovrebbe diventare simile a quella, in genere forte e motivata, dei soggetti affetti da "ipersensibilità al glutine", condizione ancora maldefinita che ha diagnosi solo clinica: test per celiachia e allergia negativi, e un significativo miglioramento "soggettivo" nel giro di pochi giorni dall'inizio della dieta, cosa che favorisce la compliance dei pazienti, che appaiono quanto mai determinati ed informati (15).

Motivo della cattiva compliance alla dieta è spesso la scarsa disponibilità materiale di alternative al glutine. Infatti, un alto grado di deroga alla dieta è più frequentemente rilevato fuori casa, specie in ambito scolastico, allorché non sia immediatamente disponibile, o gradita, un'alternativa priva di glutine. Non trovare facilmente alimenti privi di glutine, quando i ragazzi sono in compagnia di amici, fa sì che la soluzione immediata sia accettare qualsiasi cibo pur di rimanere nel gruppo. Maggiori saranno le alternative a disposizione nella vita di tutti i giorni, minore sarà per i giovani celiaci lo stress causato dalla malattia, e meglio riusciranno ad accettare malattia e dieta. Un suggerimento pratico è avere sempre con se qualche *snack* o merendina senza glutine, da offrire anche agli amici, che così possono condividere lo stesso cibo e sfatare il mito che i cibi senza glutine siano insipidi e cattivi. È anche importante che il ragazzo impari a scegliere un'alternativa naturale più facile da reperire di un alimento speciale. In Italia il consumo di cibi speciali "senza glutine" è estremamente diffuso: nel 2015 gli acquisti di alimenti senza glutine hanno fatto registrare un aumento record del 50%, il mag-

gior tasso di crescita dei consumi alimentari nell'anno, per un fatturato di oltre 100 milioni di euro, complice anche il falso mito che una dieta senza glutine faccia dimagrire o sia più salutare (16). La scelta di alimenti alternativi a quelli speciali "senza glutine" è più economica e sicuramente pone meno problemi organizzativi e psicologici.

Un discorso a parte ha il ruolo delle associazioni dei pazienti celiaci, importante, come per le altre associazioni per malattie croniche, nel mettere i pazienti (e i familiari) al centro dei processi sanitari, creando un filo diretto dei malati con i medici e aumentando la loro "alfabetizzazione scientifica". È necessario, tuttavia che le associazioni dei pazienti siano abili nel fare correttamente informazione e fornire supporto senza cadere nel tranello degli interessi commerciali di chi ne finanzia le attività e senza diventare giustificata al bisogno di socialità e convivialità dei genitori (17). L'adolescente con malattia celiaca dovrebbe avere un ruolo principe e attivo nelle associazioni di malati di celiachia.

In conclusione, la diagnosi di malattia celiaca e il suo trattamento dietetico prevedono, innanzitutto, l'accettazione della sua natura di cronicità sia dal paziente che dalla sua famiglia. Quindi, nel bambino, prima, e nell'adolescente, poi, bisogna costruire giorno dopo giorno la consapevolezza che seguire la dieta sia un investimento a lungo termine sulla propria salute a dispetto delle "scomodità" sociali e l'insoddisfazione per la diversità alimentare che comporta la dieta senza glutine.

## Bibliografia

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:136-60.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of coeliac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42:587-95.
3. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005; 128:38-46.
4. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in coeliac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:2520-4.
5. Sacchetti L, Tinto N, Calcagno G, et al. Multiplex PCR typing of the three most frequent HLA alleles in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2001; 310:205-7.
6. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990; 65:909-11.
7. Mayer M, Greco L, Rroncone R, et al. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet. *GUT.* 1991; 32:881-5.
8. Olsson C, Homell A, Ivarsson A, et al. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2008; 21:359.

9. Ukkola A, Maki M, Kurppa K, et al. Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:118-23.
10. Wagner G, Zeiler M, Grylli V, et al. Coeliac disease in adolescence: coping strategies and personality factors affecting compliance with gluten-free diet. *Appetite.* 2016; 101:55-61.
11. Ludvigsson JF, Roy A, Lebwohl B, et al. Anxiety and depression in caregivers of individuals with coeliac disease - A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(3):273-279.
12. White LE, Bannerman E, Gillett PM. Coeliac disease and the gluten-free diet: a review of the burdens; factors associated with adherence and impact on health-related quality of life, with specific focus on adolescence. *J Hum Nutr Diet.* 2016, 29(5):593-606.
13. Simsek S1, Baysog G, Gencoglan S, et al. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(3):303-6.
14. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, et al Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(2):342-9.
15. Mitsinikos FT, Pietzak M. Coeliac Disease, Wheat Allergy, and Non-Celiac Gluten Sensitivity: What's the Difference? *Adolesc Med State Art Rev.* 2016; 27(1):19-33.
16. Aziz I, Dwivedi K, Sanders DS. From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free? *Curr Opin Gastroenterol.* 2016; 32(2):120-7.
17. Didsbury MS, Kim S. Socio-economic status and quality of life in children with chronic disease: A systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52(12):1062-1069.

Corrispondenza:

**Borrelli Melissa, MD**

U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Area Stabiese.

Castellammare di Stabia, Napoli

Tel. 3388577689

Fax: 0818729341

e-mail: melissaborrelli@libero.it



# Endo-Thal

International Network of Clinicians for Endocrinopathies  
in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICETA)



## La transizione: una nuova sfida assistenziale nei soggetti con talassemia. La nostra esperienza

Vincenzo De Sanctis <sup>1</sup>, Salvatore Di Maio <sup>2</sup>, Aldo Filosa <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ambulatorio di Pediatria ed Adolescentologia, Ospedale Privato Quisisana, Ferrara,

<sup>2</sup> Primario Emerito della AORN Santobono - Pausilipon di Napoli,

<sup>3</sup> UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso dell'Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli" , Napoli.

### Riassunto

L'evoluzione della terapia ha trasformato la talassemia da patologia rapidamente fatale ad una condizione compatibile con una lunga sopravvivenza, con conseguente aumento della età media dei soggetti assistiti, che da una parte ha comportato nuovi problemi, quali il ritardo di accrescimento e le turbe della maturazione sessuale, dall'altra ha sollevato la questione della fertilità e la gestione della gravidanza, aspetti bene al di fuori delle competenze del pediatra. Particolarmente complesso è allora il processo di transizione dell'adolescente dai servizi sanitari pediatrici a quelli dell'adulto. Non esistono soluzioni ben codificate per raccomandare un'adeguata fase di transizione nei soggetti con emoglobinopatie. Sono qui presentate due diverse esperienze italiane, una sviluppata presso l'Azienda Cardarelli di Napoli, in Regione Campania, e un'altra che interessa tutta la Regione Emilia e Romagna. La prima è fondata sulla fusione, funzionale e strutturale, delle due preesistenti Unità assistenziali, rispettivamente del bambino e dell'adulto talassemico; in tal modo i pazienti continuano a frequentare gli stessi ambienti dove incontrano personale infermieristico e medici già a loro noti da piccoli, anche se internisti o specialisti d'organo o infermieri per adulti. In aggiunta, è prevista una flessibilità organizzativa, modulabile a seconda delle necessità assistenziali e della prevalenza delle diverse età. In Regione Emilia e Romagna, invece, per l'esistenza di una più matura organizzazione sanitaria e di una rete regionale, è stato possibile individuare tre livelli di assistenza, comprendenti Unità operative distribuite sul territorio regionale, Centri Spoke e Centro Hub.

**Key words:** Talassemia; Transizione; Malattie croniche.

## The transition care: A new challenge for subjects with thalassemia. Our experience

### Abstract

The constant evolution of thalassemia treatment has transformed a rapidly fatal pathology into a long survival condition. Thus transition of adolescents from pediatrics to adult medicine is a central and very complex process. Appropriate timing and tools for successful transition may vary by the severity or type of complications. We report the experience of two Italian Centres in Campania Region and Emilia e Romagna Region. The former is organized on structural and functional fusion of the two preexistent Units for Thalassaemic children and adults. A multidisciplinary team, including Pediatric Hematologist and Internist, has been instituted and the Unit is governed by a Pediatric Hematologist. Flexibility of organization and human resources, according to patients' age, are essential characteristics of the Thalassemia Unit. In Emilia e Romagna Region three levels of assistance have been identified: territorial operative Units, Centers Spoke and Center Hub. The final goals of transition programs should be to assure an effective continuity of care from childhood to adulthood and to adequately prepare the youth to navigate the adult world.

**Key words:** Thalassemia; Transition phase; Chronic diseases.

# Endo-Thal

### Editor-in-Chief

Vincenzo De Sanctis - Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)

Email: vdesanctis@libero.it

### Associate Editor

Ashraf T Soliman - Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar)

Email: atsoliman@yahoo.com

### Editorial Board

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

## Introduzione

L'evoluzione della terapia della talassemia ha completamente trasformato, nel tempo, la storia di questa malattia, portandola da una patologia rapidamente fatale ad una condizione compatibile con una lunga sopravvivenza ed una buona qualità di vita (1). Oggi nei pazienti talassemici, come in altri pazienti affetti da malattie croniche, dobbiamo affrontare problematiche cliniche inesistenti 20-25 anni fa. Questa è la nuova sfida per i medici e per i malati affetti da malattie croniche: rinnovare continuamente l'approccio clinico per una specifica malattia cronica e migliorare la qualità di vita del paziente.

## Il Pediatra e gli adolescenti con emoglobinopatie: cosa è cambiato nel corso degli anni

I pazienti affetti da talassemia sono spesso i primi adolescenti che frequentano regolarmente un reparto pediatrico. Ciò accade perché durante gli anni dell'infanzia si sono stabiliti tra curanti e pazienti dei legami profondi che nessuna delle due parti desidera o vuole recidere.

Un aspetto che ha reso l'assistenza ai pazienti talassemici diversa da quella prestata ad altri pazienti, in particolare quelli affetti da malattie acute, è costituito dal progressivo aumento della loro età media, cosicché nel gruppo di talassemici che vengono seguiti in DH in molte pediatrie vi sono numerosi adulti. Certamente, questo è un aspetto peculiare della talassemia, in quanto si tratta di una problematica tipica delle strutture pediatriche nelle quali vengono curati pazienti affetti da malattie croniche che, in passato raggiungevano raramente l'età adulta.

Questi pazienti tendono a restare nella stessa struttura per una serie di motivi: da un lato, il desiderio di non cambiare medici e personale di assistenza; dall'altro la mancanza di strutture, sul territorio nazionale, ad essi dedicate in sedi diverse dai reparti pediatrici.

Medici e personale di assistenza hanno dovuto cambiare il loro bagaglio culturale, il modo di rapportarsi con i pazienti ed hanno dovuto affrontare problemi completamente nuovi. Si pensi, ad esempio, ad alcuni problemi che abbiamo dovuto affrontare: fertilità e gravidanza, che sono bene al di fuori delle competenze del

pediatra. Crediamo che sia possibile affermare che lavorare con i talassemici ha cambiato il nostro modo di essere specialisti: in passato, eravamo soltanto degli specialisti trasversali, in quanto la nostra specialità riguardava non tanto un campo dello scibile ma una fascia d'età; ora, alla specializzazione trasversale, ne abbiamo aggiunta una longitudinale, quella che riguarda l'assistenza ai pazienti adulti talassemici.

## La terapia

Le talassemie richiedono spesso l'attuazione di programmi di terapia complessi. Le probabilità che questi programmi vengano attuati è maggiore quando le famiglie ed i ragazzi sono stati coinvolti nella loro pianificazione, hanno avuto modo di comprenderne gli scopi e i vantaggi, hanno partecipato a trovare le soluzioni pratiche per metterle in atto. Tutto ciò è possibile solo quando tra curanti e pazienti si è stabilito un rapporto di reciproca fiducia, che viene rinsaldato in occasione degli incontri che la cura della malattia rende necessari. L'esistenza di buoni rapporti con le famiglie e gli adolescenti è essenziale anche nel caso in cui si debbano sperimentare nuovi farmaci, perché favorisce la comprensione delle problematiche da parte dei pazienti e consente che il consenso informato sia tale anche sul piano sostanziale, non solo su quello formale.

È ovvio che lo stabilire e mantenere buoni rapporti con i pazienti e i loro familiari richiede l'impiego di importanti quantità di tempo e grande disponibilità da parte dei curanti, ma gli esempi che abbiamo fatto permettono di vedere come il tempo impiegato e gli sforzi fatti siano stati ben ripagati.

## La compliance alla terapia

L'adolescenza è il periodo della vita caratterizzato dall'insofferenza alle regole e, pertanto, è possibile che l'adesione alla terapia sia particolarmente bassa in questa fascia di età. L'adesione alla terapia può essere migliorata dall'illustrazione delle conoscenze che sono alla sua base, dalla semplificazione dei programmi, dal rinforzo periodico del messaggio, dal controllo della quantità di farmaci consumata, dal "self management", cioè dall'educare l'adolescente a gestire autonomamente la sua malattia. Il *self management* può

essere favorito dalla frequentazione, da parte dell'adolescente, ad appositi campi di vacanza.

## L'importanza della comunicazione e della privacy

Nell'età adolescenziale la comunicazione assume, quindi, un particolare valore ed ha un'importanza che può essere determinante ai fini del controllo della malattia in quanto solo essa permette di avere ragione, nel tempo, degli atteggiamenti di rifiuto che primo o dopo compaiono durante l'adolescenza. L'adolescente richiede ai curanti una disponibilità molto maggiore di quella richiesta in età preadolescenziale. È importante:

- stabilire un protocollo di comunicazione e proseguire l'intervento nel tempo,
- parlare separatamente con l'adolescente,
- sollecitare le domande dei genitori e del ragazzo/a,
- comunicare considerando le differenze culturali,
- fornire informazioni sulla diagnosi ed il piano di cure,
- fornire informazioni sullo stile di vita e su argomenti psicosociali,
- incoraggiare tutta la famiglia a discutere e parlare della malattia.

La filosofia dell'approccio all'adolescente e ai suoi problemi deve essere uguale da parte di tutto il personale di assistenza perché l'adolescente sarebbe molto disturbato dal ricevere messaggi non coerenti.

Il programma di assistenza deve essere discusso con l'adolescente e formulato tenendo conto delle sue esigenze. In ogni caso deve tendere alla riduzione dei tempi di ricovero e del numero di accessi in ospedale e deve essere flessibile, in modo da poter essere adattato alle esigenze dell'adolescente, man mano che esse cambiano con il trascorrere degli anni.

Riservatezza e rispetto della persona. Anche questi fabbisogni non sono esclusivi dell'adolescente affetto da malattia cronica, ma sono comuni a tutti i pazienti e, in definitiva, a tutti gli individui. Ma certamente questo ordine di esigenze è sentito in maniera particolare dagli adolescenti, il cui corpo va incontro a rapidi ed importanti mutamenti.

Gli errori più frequentemente fatti da coloro che assistono gli adolescenti con malattia cronica sono:

- chiamare l'adolescente con il nome della malattia. Questa abitudine può creare una immagine distorta della personalità dell'adolescente,

facendola discendere non dalle sue peculiari caratteristiche ma dalla sua malattia,

- dimenticare che l'adolescente con malattia cronica può avere gli stessi problemi medici e non medici, presentati dagli adolescenti in genere, che richiedono soluzioni non diverse da quelle adottate in assenza di malattia cronica,
- non aiutare l'adolescente a raggiungere gli obiettivi propri della sua età,
- non avere un atteggiamento di responsabile e convinto ottimismo nei riguardi della malattia.

## Problemi psicologici

Gli effetti psicologici delle malattie croniche sono abbastanza ben noti. Nei primi anni, lo stato di benessere psichico del bambino nella fase prescolare è minato soprattutto dalla ospedalizzazione (frequenti accessi in DH) e dalle cure invasive (trasfusioni e terapia ferrochelante per via sottocutanea). Quando il bambino cresce (fase scolare), la malattia fa sentire il suo peso soprattutto perché costringe i bambini a frequenti assenze a scuola e perché la terapia impone continui sacrifici. I bambini e, ancora più, i ragazzi vengono aiutati programmando le trasfusioni negli orari pomeridiani (dopo le ore 14.00) in modo da consentire una normale frequenza scolastica e riducendo in modo significativo le assenze a scuola e consentendo una "normale" livello di apprendimento scolastico. Allo stesso tempo, i genitori vengono aiutati dagli psicologi a gestire il senso di colpa di aver messo al mondo un figlio con una patologia cronica al fine di contenere nei limiti dell'accettabilità l'atteggiamento di "iperprotezione" che si manifesta nei confronti del o dei figli malati. Questo "aiuto" serve a ridurre lo stato di dipendenza che disturberà la vita di relazione del bambino, quando egli sarà cresciuto.

È importante sottolineare che nel passato, dall'epoca dell'adolescenza in poi, il ritardo dell'accrescimento e le turbe della maturazione sessuale costituivano motivi di preoccupazione e/o di tristezza e/o di isolamento per i pazienti. In particolare modo, le ragazze sembravano disturbate dalle anomalie del flusso mestruale, che sentivano come una grave menomazione, e come il più importante segno della malattia, anche se non conosciuto da coloro che le frequentavano. Oggi, tutto ciò è un ricordo in quanto i nuovi chelanti del ferro e in particolar modo la possibilità di associare più farmaci chelanti hanno deter-

minato una riduzione significativa dei danni del ferro a livello ipofisario consentendo uno sviluppo normale e il raggiungimento della maturità sessuale nella maggioranza dei pazienti. Sempre più ragazze diventano mamme e il “peso” della malattia viene sostituito dal “peso” della genitorialità.

## Effetti psicologici sulla famiglia

Gli effetti psicologici delle malattie croniche sulle famiglie sono ben conosciuti. L'atteggiamento dei genitori verso la malattia è spesso discorde e questo genera divergenze di vedute sul piano educativo. La madre ha più spesso un atteggiamento iperprotettivo, mentre il padre ha un atteggiamento di fuga sottovalutando i problemi della malattia e la necessità delle cure. La vita sessuale delle coppie, per l'aspetto procreativo, è raramente vissuta normalmente, soprattutto perché alcune decidono di non avere più figli, mentre altre decidono di avere un secondo o terzo figlio senza avvalersi della villocentesi per conoscere in anticipo la condizione “genetica” del nascituro (2, 3). Si manifesta spesso la volontà di conservare il sangue cordonale per un eventuale trapianto qualora il nascituro fosse portatore o sano e compatibile con il figlio affetto.

## Problemi sociali della famiglia

Un rilevante effetto sociale della malattia è costituito dal peso economico che grava sulla famiglia. La necessità o almeno il desiderio di abitare in un luogo vicino all'ospedale nel quale l'adolescente viene curato limita, in alcuni casi, la scelta di residenza e quindi del lavoro per i membri della famiglia e tutta la vita di relazione è condizionata dalla malattia. Questo è tanto più vero quando i familiari desiderino curare il proprio ragazzo/a e risiedono in una zona dove non è agevole avere cure qualificate. Il fenomeno del pendolarismo assistenziale trova nelle patologie croniche una frequente riscontro (4).

## Problemi sociali del malato

I problemi di relazione sociale della malattia sono diversi a seconda dell'età del malato. Nella prima infanzia e nella prima adolescenza le limitazioni imposte dalla malattia sono relativa-

mente modeste. Di solito, infatti, la malattia non impedisce una frequenza della scuola abbastanza regolare da consentire un normale progresso degli studi. Dall'adolescenza in poi, il paziente trova alcuni ostacoli nell'integrazione nella società. Sebbene, la difficoltà a trovare un partner disposto ad unirsi stabilmente non è più così difficile come nel passato. C'è una maggiore conoscenza dei problemi e delle difficoltà e molto spesso i ragazzi sono molto più maturi nell'affrontare la realtà di quanto si possa aspettare. Oggi molti sono sposati, laureati e con uno o più figli e con un partner molto disponibile ad aiutare a risolvere i problemi.

È interessante notare il cambiamento che c'è stato in questi ultimi anni nei confronti del mondo del lavoro.

Le difficoltà derivavano da tre ordini di fattori:

- a) molto spesso l'adolescente con patologia cronica non era preparato alla prospettiva di un lavoro, in quanto i genitori ritenevano che un simile traguardo fosse al di fuori dello sperabile,
- b) la malattia, a causa delle limitazioni che imponeva, riduceva le possibilità di scelta,
- c) la malattia rendeva il soggetto portatore di una malattia cronica meno gradito al datore di lavoro (4).

Tutto ciò ora, nella maggior parte dei casi, è solo un ricordo del passato.

## Il passaggio dell'assistenza dal pediatra al medico dell'adulto (Transition care)

Con “transition care” viene definito “il passaggio di cura, intenzionale e programmato, di adolescenti e giovani adulti con malattia cronica dai servizi sanitari pediatrici a quelli dell'adulto” (5).

In questa definizione è esplicito il concetto che il paziente non sia un oggetto da spostare passivamente ma un essere umano, e sottolinea come la programmazione sia fondamentale per rendere proattivo il percorso, ed evitare l'interruzione delle cure.

Le Società Scientifiche, dedicate alle varie patologie, negli anni più recenti hanno iniziato a interessarsi al problema e quindi a come affrontare il processo della transizione del paziente cronico dal pediatra alla medicina dell'adulto.

Indipendentemente dalle specificità, emergono molti punti comuni, propri della cronicità e della

fragilità che essa comporta più o meno inevitabilmente.

Le problematiche della transizione non sono state affrontate in modo organico e strutturato in quanto spesso è mancato, o è stato superficiale e fugace, il dialogo e l'interazione tra equipe dell'ambito pediatrico e quelle dell'adulto, il coinvolgimento consapevole del paziente durante l'adolescenza o dei suoi tutori, la promozione della maggiore autonomia personale, l'identificazione di spazi adeguati, la disponibilità all'assistenza globale continua. Inoltre, esistono numerose problematiche, correlate a tutti i protagonisti della transizione, che in generale possono rendere difficoltoso e complicare questo processo; tra queste sono particolarmente frequenti:

- l'insufficiente preparazione culturale del medico nell'affrontare e nel gestire la patologia cronica con un approccio multisistemico ed interdisciplinare,
- la complessità della gestione del giovane paziente e del rapporto con i genitori in un periodo delicato della fase adolescenziale,
- la difficoltà da parte di alcuni pazienti nell'adattarsi al meccanismo organizzativo dei reparti per adulti.

Ne consegue che non esistono soluzioni ben codificate per raccomandare una adeguata fase di transizione nei soggetti con emoglobinopatie (6, 7).

In via schematica è ipotizzabile che:

- a) il pediatra continui a trattare indefinitamente il paziente senza tenere conto della sua età. Evidentemente, questa soluzione non può essere svolta esclusivamente dal pediatra, tuttavia, essa può avere i suoi lati positivi perché garantisce la continuità dell'assistenza,
- b) l'assistenza venga erogata in un primo tempo in tandem, dall'equipe pediatrica e da quella internistica, poi esclusivamente dalla seconda,
- c) si costituisca una equipe multispecialistica nella quale è inserito il pediatra e l'internista come figure di coordinamento delle attività cliniche per coprire l'intero arco di vita di un paziente. Strutture mediche flessibili e che rispondano alle esigenze del malato cronico e non un adattamento del malato a quella che è la rigidità degli schemi assistenziali attuali.

Nel caso del passaggio, questo dovrà essere accurato e senza traumi attraverso la trasmissione della cartella clinica completa e la discussione comune dei problemi clinici passati e presenti del paziente. Un'adeguata assistenza non potrà prescindere dal considerare l'importanza di individuare un'unità dedicata alla cura della talassemia (Figura 1) e degli aspetti legati alla malattia: ad esempio le problematiche psicologico-sociali e l'organizzazione con le strutture extra-ospedaliere.

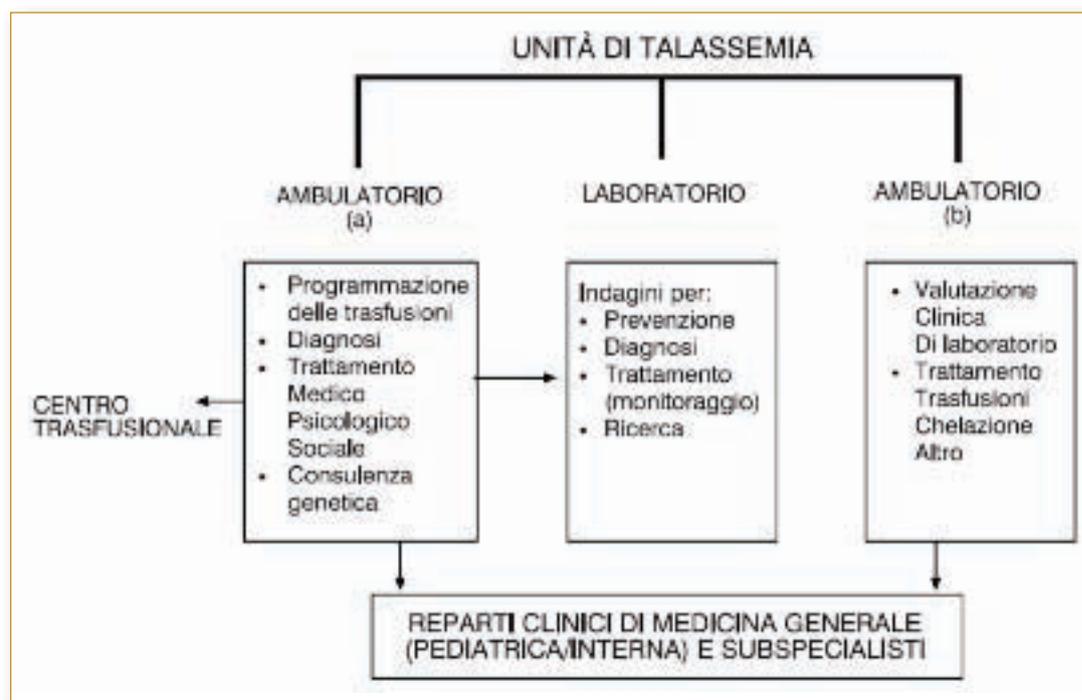


Figura 1.  
Esempio di interazione organizzativa dell'unità di talassemia con gli altri reparti specialistici.

## L'importanza dell'Unità dedicata alla talassemia

A meno che il numero di pazienti sia minimo, l'organizzazione di un'unità di cura per le talassemie è utile sia in termini di funzionalità che di costi. I tentativi di trattare molti pazienti con talassemia in grandi unità pluridisciplinari (Pediatria, Oncoematologia, Centro Trasfusionale) senza spazi e personale dedicati, è spesso controproducente, poiché la maggior parte delle risorse sono utilizzate per l'attività principale ordinaria dell'unità (pazienti acuti, pazienti oncologici, attività trasfusionale).

Le unità che accolgono adolescenti affetti da talassemia devono rispondere alle loro esigenze, per quanto riguarda l'aspetto fisico delle strutture, gli orari di funzionamento e le libertà connesse. Particolare attenzione dovrà essere posta al momento in cui avviene l'accoglimento in reparto.

Il medico dell'unità di talassemia deve programmare riunioni regolari del gruppo allo scopo di consentire a tutti gli aggiornamenti sui nuovi aspetti della talassemia e del suo trattamento, discutere e risolvere gli aspetti organizzativi delle attività dell'unità, incrementare la motivazione di tutto il gruppo di lavoro nel settore della talassemia per prevenire il logoramento professionale.

Con questa organizzazione è auspicabile che il paziente venga pienamente supportato per l'autogestione e considerato un partner nelle decisioni che riguardano la cura della malattia. In questo modo l'aderenza del paziente ai protocolli di trattamento a lungo termine verrebbe ulteriormente facilitata.

Fino a quando non verrà raggiunto l'obiettivo finale della completa guarigione della talassemia, è d'obbligo per le autorità sanitarie nazionali e per gli operatori sanitari trovare le soluzioni più idonee per garantire una adeguata assistenza ai pazienti con emoglobinopatia.

L'Unione Europea ha stabilito alcuni criteri per i centri specialistici (*Task Force* – criteri per le malattie rare), che potrebbero essere adoperati nella organizzazione o nella diffusione di centri di riferimento per le emoglobinopatie, come ad esempio:

1. Capacità di diagnosi specialistica;
2. Gestione clinica specialistica;
3. Adozione di misure di controllo e di qualità dei risultati, compresa la sopravvivenza e l'incidenza di complicanze;
4. La qualità della vita e altri provvedimenti di

interesse per il paziente;

5. Attività minima indispensabile – che significa assicurare ad un numero minimo di pazienti un'equipe medica con esperienza adeguata per la qualità della cura;
6. Livello elevato di competenza ed esperienza;
7. Sorveglianza epidemiologica con la costituzione di appositi registri per ogni paziente;
8. Collaborazione con centri nazionali ed internazionali;
9. Contatti frequenti con le associazioni dei pazienti.

Una adeguata assistenza non può prescindere dal considerare altri aspetti legati alla malattia: i problemi psicologico-sociali e l'organizzazione con le strutture extra-ospedaliere. Le diverse soluzioni dipendono in gran parte dalle diversità organizzative e di risorse tra le varie Regioni del territorio nazionale, in particolare dalla capacità e possibilità di organizzarsi in rete o meno. Pertanto, risulta interessante presentare e discutere due diverse esperienze italiane.

### 1. L'assistenza al talassemico presso uno dei Centri per la talassemia della Regione Campania (UOSD Malattie rare del globulo rosso dell'Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli" di Napoli)

Il modello assistenziale implementato presso l'Azienda Cardarelli di Napoli è caratterizzato da due aspetti innovativi: una transizione che avviene conservando le stesse relazioni umane e gli stessi ambienti per l'assistenza, e una soluzione flessibile, modulabile a seconda delle esigenze dei singoli e della numerosità dei soggetti nelle diverse età.

Attualmente il Centro segue 470 pazienti affetti da emoglobinopatie, malattie rare del globulo rosso ed emocromatosi genetica o metabolica in DH dalle ore 8.15 alle ore 18.45 (Tabella 1).

Il team multidisciplinare è composto da 2 ematologi, 1 oncologo, 1 medico internista con specia-

**Tabella 1.**

Distribuzione dei pazienti seguiti presso la UOSD Malattie rare del globulo rosso dell'Azienda "A. Cardarelli" di Napoli.

Anni	Totale	Maschi	Femmine	Età media
0-14	34	15	19	9.4
14.1-18	20	11	9	16.4
18.1-50	307	155	152	37.5
50.1-70	91	49	42	59.4
>70.1	20	9	11	74.8

lizzazione in endocrinologia, un Pediatra specializzato in Ematologia. Il personale infermieristico è composto da 3 vigilatrici d'infanzia, 4 infermiere generiche. Tutto ciò consente di avere un personale e un caposala in grado di assistere tutte le fasce d'età. La nuova allocazione del reparto e le sue articolazioni sono state pensate in funzione delle tipologie di assistenza da erogare ogni giorno, attraverso un approfondito esame delle tipologie dei pazienti, delle prestazioni da erogare, dei tempi di esecuzione di ogni procedura, con l'obiettivo di ottimizzare le risorse e gli spazi.

Le consulenze specialistiche hanno in prima istanza richiesto la "formazione" degli specialisti sulle peculiari alterazioni nella malattia talassemica dell'organo o apparato di loro competenza. Per la "formazione" è stata costituita una rete di specialisti creata sulla base delle criticità. In particolare, per la gestione delle complicanze, sono stati coinvolti singoli medici (cardiologo, epatologo, endocrinologo, pneumologo) con i quali è stata indispensabile una collaborazione-formazione su specifici percorsi diagnostico-terapeutici. Un'agenda elettronica per prenotare le diverse consulenze è stata elaborata sulla base delle disponibilità e i giorni dedicati ai talassemici. Per le altre consulenze occasionali, gli specialisti vengono contattati e viene programmata la data della visita, possibilmente nella stessa giornata della trasfusione. Sulle schede vengono riportati i dati significativi, la o le patologie già riscontrate in modo da facilitare il compito del consulente e fornire una sintesi storica. Per tutti gli eventi che richiedono un'osservazione per più di 12 ore i pazienti adulti vengono trasferiti nel nostro PS e successivamente in OBI mentre i pazienti pediatrici presso il PS dell'Ospedale Pediatrico Santobono Pausilipon con il quale è stato condiviso un percorso per il trasferimento nella UOC Pediatria d'urgenza.

Il prossimo obiettivo sarà mettere in rete tutti gli specialisti in modo da potersi collegare sul nostro sistema e consultare il database nel quale ormai sono archiviati milioni di dati.

## 2. La struttura della rete assistenziale per le emoglobinopatie nella regione Emilia-Romagna

Nella Regione Emilia e Romagna, per l'assistenza ai pazienti con emoglobinopatie sono stati individuati 3 livelli:

- Unità operative distribuite sul territorio regionale (Unità Satelliti),

- Centri Spoke,
- Centro Hub,

che svolgono funzioni diverse in rapporto al numero dei pazienti seguiti, alla specificità e globalità assistenziale. Al Centro HUB di Ferrara spetta il compito, tramite il Referente, di collaborare con le Unità Satellite e i centri Spoke al fine di individuare le esigenze complessive, organizzative, procedurali e tecnologiche nell'ambito delle singole realtà della rete regionale (8).

L'organizzazione dell'unità per la cura della talassemia, in questo modo, ottimizza il trattamento e assicura il livello di soddisfazione più grande possibile e di vantaggio per i pazienti e le loro famiglie.

Il concetto di salute deve essere inteso non soltanto come guarigione della malattia, ma anche come mantenimento di uno stato di benessere fisico, psichico e sociale, tale da garantire il corretto svolgimento del percorso di crescita. Da queste considerazioni ne scaturisce il concetto di "assistenza globale" che deve coinvolgere tutte le risorse delle strutture preposte all'accoglienza dell'adolescente affetto da patologia cronica (9).

## Conclusioni

La soluzione per un ottimale processo di transizione può essere diversa da Regione a Regione in funzione sia della composizione per età della popolazione seguita che della realtà organizzativa e delle risorse delle Strutture intra ed extra-ospedaliere. L'obiettivo finale della transizione è quello di assicurare la continuità delle cure dall'adolescenza all'età adulta e di preparare adeguatamente i giovani a "navigare" con senso di responsabilità nel mondo degli adulti.

## Bibliografia

1. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT et al. Endocrine profile of  $\beta$ -thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center Indian J Endocrinol Metab. 2016; 20:451-9.
2. Di Palma A, Vullo C, Zani B, et al. Psychosocial integration of adolescents and young adults with thalassemia major. Ann N Y Acad Sci. 1998; 850:355-60.
3. Zani B, Prati G. Psychosocial functioning in adults with beta-thalassaemia major: evidence for resilience. J Health Psychol. 2015; 20:380-92.
4. De Sanctis V, Basile D, Barbieri U, et al. Come vincere la

- sfida della talassemia – Resilienza e qualità della vita. Persiani Ed. Bologna. 2014.
5. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from childcentered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993; 14:570-6.
  6. De Sanctis V, Soliman AT, Soliman NA, et al. Medical care and transition phase of thalassemia in different countries: the ICET-A experience. *Riv Ital Med Adolesc*. 2015; 13 (Suppl.2):14-25.
  7. Yacovich J, Tamary H. Thalassemia major and sickle cell disease in adolescents and young adults. *Acta Haematol*. 2014; 132:340-7.
  8. REGIONE EMILIA-ROMAGNA DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 24 ottobre 2005, n. 1682. Approvazione dell'atto di conferimento di incarico di livello dirigenziale nella Direzione generale Cultura, Formazione e Lavoro. *BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA - PARTE SECONDA - N. 154; 23-11-2005*.
  9. Eleftheriou A. The role of the Thalassaemia International Federation in health professionals' education. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2 (Suppl.1):242-4.

Corrispondenza:

**Aldo Filosa, MD**

Direttore UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso  
dell'Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli" - Napoli  
e-mail: aldo.filosa@aocardarelli.it



**Errata corrige**

## **XVIII Congresso Nazionale SIMA**

**Pisa, Hotel Galilei**

**25-26 Novembre 2016**

**ABSTRACTS**

**La seguente rettifica si è resa necessaria in quanto nel documento originale ricevuto erano stati omessi i nominativi di tutti gli Autori degli abstracts sottoelencati:**

### **Pubarca precoce in una paziente con tetrasomia X**

**Ramaroli Diego Alberto, Morandi Grazia, Maines Evelina, Rodella Giulia, Cavarzere Paolo, Antoniazzi Franco, Gaudino Rossella**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Odontostomatologiche e Materno Infantili, UO. Pediatria, Università di Verona.

**Introduzione:** ad ora sono stati riportati in letteratura solo circa 40 casi di 48, XXXX. Il numero di cromosoma X sembra essere essenziale per una normale crescita staturale, funzione ovarica e sviluppo mentale sebbene il fenotipo si presenti molto eterogeneo.

**Caso clinico:** una bambina di 8,4 anni con un cariotipo 48, XXXX è giunta alla nostra osservazione per comparsa di pubarca da circa 8 mesi. Presentava altezza e peso superiori alle +3SD, importanti eminenze frontali, esoftalmo, orecchie a basso impianto e sella nasale piatta, torace a scudo, lassità articolare, valgismo delle ginocchia ed un ritardo mentale.

L'età ossea (BA) era avanzata velocemente: da 8 a 9 anni e 9 mesi dopo meno di un anno.

Il test all'ACTH è risultato negativo; il test con analogo dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH $\alpha$ ) ha dimostrato livelli di FSH ed LH basali di 13,3 e 1,3 U/l rispettivamente e dopo stimolo i livelli di FSH e LH si sono elevati a 91,6 e 74,4 U/L. L'estradiolo dopo lo stimolo era 21,9 pg/mL.

All'ecografia pelvica il diametro longitudinale uterino era di 33 mm. L'RMN non è stata eseguita per decisione dei genitori della paziente. Per la risposta in senso puberale al test con GnRH $\alpha$ , l'accelerazione della BA e il ritardo mentale, si è deciso di iniziare il trattamento per pubertà precoce centrale (CPP) con l'arresto

completo della progressione dello sviluppo puberale. Il trattamento GnRH $\alpha$  è stato sospeso a 12 anni di BA e dopo 6 mesi è stato effettuato un nuovo test GnRH $\alpha$  che ha rivelato un chiaro quadro di ipogonadismo ipergonadotropo (LH 14,8 U/L prima e 173,0 U/L dopo stimolo, FSH 40, 7 U/L prima e 110,0 U/L dopo stimolo con livelli di estradiolo < 0,20 pg/ml). La paziente, ora di 16 anni, ha svolto trattamento inducente lo sviluppo ed attualmente presenta una statura di 181,4 cm ed un peso di 87,3 Kg; assume terapia estroprogestinica.

**Conclusione:** i pazienti con un cromosoma X aggiuntivo o deficitario richiedono uno stretto *follow-up* in quanto possono presentare disgenesia gonadica, con il solo riscontro di un FSH aumentato. Una questione rimane irrisolta: *"il pubarca e l'attivazione precoce dell'asse ipotalamo-ipofisi hanno inizialmente celato l'ipogonadismo ipergonadotropo?"*.

### **Età del menarca (AAM) in pazienti affette da malattie respiratorie croniche: fibrosi cistica ed asma. Confronto con un'ampia coorte di ragazze sane che vivono a Verona**

**Rossella Gaudino, Sonia Volpi, Sarah Dal Ben, Diego Alberto Ramaroli, Claudia Piona, Paolo Cavarzere, Attilio Boner, Franco Antoniazzi**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Odontostomatologiche e Materno Infantili, UO. Pediatria, Università di Verona.

**Introduzione:** il menarca è un evento peculiare dello sviluppo sessuale femminile che denota il raggiungimento della fertilità. Pochi studi hanno valutato l'AAM in pazienti affette malattie respiratorie croniche.

**Scopo:** lo scopo principale di questo studio è quello di indagare l'AAM e i determinanti del menarca nelle ragazze affette da fibrosi cistica o asma e confrontare il loro AAM con quello di ragazze in buono stato di salute.

**Soggetti e Metodi:** lo studio è stato condotto su 1207 ragazze che vivono a Verona di età compresa tra 11-24 anni: 1062 ragazze sane, 47 ragazze affette da fibrosi cistica e 98 ragazze asmatiche. La raccolta dei dati è stata effettuata utilizzando questionari auto-somministrati riguardanti l' AAM.

I questionari utilizzati sono stati 2: uno per le ragazze sane e asmatiche, l'altro per le ragazze affette da fibrosi cistica.

Alle ragazze con asma è stato anche somministrato un test di controllo dell'asma (ACT).

**Risultati:** l'AAM media tra le ragazze affette da fibrosi cistica (n. 36) è stata di  $13,24 \pm 1,44$ , significativamente più elevata ( $p < 0,0001$ ) rispetto alle ragazze sane (AAM media  $12,49 \pm 1,2$  anni).

Anche le ragazze asmatiche (n 86) hanno raggiunto il menarca in ritardo rispetto a quelle sane ( $p < 0,05$ ): l'AAM media tra le ragazze affette da asma è stata di  $12,79 \pm 3,0$  anni.

**Conclusione:** la base del ritardo del menarca tra le pazienti affette da malattie croniche è multifattoriale.

Abbiamo analizzato molte variabili come la gravità della patologia asmatica, il tipo di mutazione nelle pazienti affette da fibrosi cistica, l'infezione cronica e insufficienza pancreatica. Nessuno di questi spiega il ritardato menarca in ragazze affette da malattie respiratorie croniche. L'infiammazione cronica e la malnutrizione sembrano essere le principali cause di ritardo dell'inizio del menarca.

La questione della crescita e del raggiungimento della pubertà nelle bambine affette da malattie respiratorie croniche richiede ulteriori indagini.

## Età del menarca in pazienti affette da malattie croniche: malattia celiaca, diabete insulino-dipendente (diabete tipo I) e deficit dell'ormone della crescita (GHD)

Diego Alberto Ramaroli , Sarah Dal Ben, Silvia Sordelli, Claudia Banzato, Paolo Cavarzere, Claudia Piona, Orsiol Pepay, Luigi Benini, Franco Antoniazzi, Claudio Maffei, Rossella Gaudino

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Odontostomatologiche e Materno Infantili, UO. Pediatria, Università di Verona.

**Introduzione:** l'età del menarca è un importante indicatore di sviluppo fisiologico nelle donne e se ritardata è stata associata alla malattia cronica.

**Scopo:** indagare i fattori che influenzano l'età del menarca in

pazienti affette da malattie croniche al momento della diagnosi.

**Metodi:** è stata valutata una coorte di 391 ragazze italiane di età compresa tra 11-24 anni affette da malattie croniche.

Sono state incluse 245 ragazze (107 con diabete di tipo 1, 75 con malattia celiaca, 12 sia con diabete di tipo 1 che malattia celiaca, 51 con GDH). Abbiamo valutato i loro dati antropometrici, lo stato metabolico, i parametri di diagnosi, la presenza di mestruazioni irregolari e abbiamo confrontato la loro età del menarca con quella di ragazze italiane sane.

**Risultati:** l'età media del menarca per tutte le ragazze reclutate è stata di  $12,7 \pm 1,2$  anni.

Nei diversi gruppi è stata di: 12,52 anni per le ragazze con diabete tipo 1, 12,27 anni per le ragazze con malattia celiaca, 13,52 anni nelle ragazze sia con diabete tipo 1 e malattia celiaca, 13,38 anni nelle ragazze con GHD.

Nel gruppo con diabete tipo 1 si è trovata una forte correlazione positiva tra l'emoglobina glicata al momento del menarca (HbA1c) e l'HbA1c media ( $p < 0,0001$ ,  $R 0,54$ ).

Il 36,2% delle pazienti con diabete di tipo 1 o con MC o affette da entrambi i disturbi hanno presentato anomalie del ciclo mestruale. Le ragazze con mestruazioni irregolari hanno mostrato un'età del raggiungimento del menarca significativamente ritardata rispetto alle ragazze con cicli regolari.

**Conclusioni:** non sono state osservate differenze nel menarca delle ragazze italiane con malattia celiaca e diabete tipo 1 rispetto alla popolazione sana italiana. Invece, nelle pazienti con GHD e ragazze con entrambi malattia celiaca e diabete tipo 1 hanno mostrato un ritardo rispetto alla popolazione sana ed i gruppi di ragazze affette da solo malattia celiaca o diabete tipo 1.

I nostri dati sulle HbA1c al menarca e l'HbA1c media hanno mostrato che il raggiungimento di un buono stato metabolico permette, alle ragazze affette da diabete tipo 1, di progredire attraverso gli stadi puberali come le coetanee sane.

I dati relativi alle anomalie del ciclo mestruale mostrano che le malattie croniche possono predisporre le giovani di età adulta ad una pubertà ritardata anche se resta da capire l'esatto meccanismo fisiopatologico.

# 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 (salvato in file di Word) e le immagini (File JPG o TIFF) devono essere spediti al seguente indirizzo e-mail:

**Dott Gabriella Pozzobon**

**Presidente SIMA ed Editor in Chief**

**Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza**

**e-mail: [gabriella.pozzobon@hsr.it](mailto:gabriella.pozzobon@hsr.it)**

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

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