

Vol. 15 - n. 3 - 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



Michela Ambrosi
Annarita Antenucci
Duran Canatan
Giorgia Carlone
Francesco Chierigo

Joan-Lluis Vives Corrons
Giulia De Iaco
Vincenzo De Sanctis
Giovanni Farelli
Maria Laura Iezzi

AUTORI

Arianna Lesma
Simonetta Marucci
Chiara Mazzocchetti
Agnese Tamborino
Gaia Varriale

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





RILASTIL[®]
LABORATORI MILANO

Sana, elastica, fantastica.



PELLE SANA

- Senza SLES, SLS • Senza parabeni • Senza derivati del grano • Senza profumo • Senza coloranti • Ipoallergenici* • Non comedogenici
- Clinicamente testati • Testati per Nickel, Cobalto, Cromo, Palladio e Mercurio**

CON ATTIVI
ANTIMICROBICI

AZIONE
LENITIVA

AZIONE
SEBOREGOLATRICE

AZIONE
ESFOLIANTE



RILASTIL ACNESTIL

IMPERFEZIONI, PELLI GRASSE,
MISTE ED A TENDENZA ACNEICA

Innovativo trattamento combinato per pelli miste e grasse, attivo sulle quattro cause predisponenti l'acne. Riduce e previene le imperfezioni delle pelli impure.
IN FARMACIA.

* Prodotti formulati per ridurre al minimo il rischio di allergie.

** Ognuno inferiore a una parte per milione.

Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.





Anche attraverso questo numero della RIMA, la SIMA prosegue la sua mission di fornire strumenti di lavoro al Medico che voglia approfondire la sua cultura adolescentologica.

Si affronta il tema emergente dell'obesità in età evolutiva, sotto l'aspetto innovativo di individuare parametri antropometrici e metabolici predittivi ed in grado di differenziare precocemente il bambino obeso metabolicamente "sano", da quello metabolicamente "malato" e da quello con sindrome metabolica (SM). Quest'ultimo quadro, pericolosamente sempre più presente in età pediatrica, risulta l'estrema conseguenza dell'obesità con la presenza di alterazione del metabolismo glico-lipidico e la comparsa di ipertensione arteriosa con conseguente rischio cardio-vascolare.

Nel focus sulla sindrome dell'ovaio policistico, causa comune di irregolarità mestruali e irsutismo nelle adolescenti, si puntualizzano i più significativi aspetti diagnostici e gli aspetti fisiopatologici dei disordini metabolici associati, quali insulino-resistenza con iperinsulinemia, a sua volta responsabile di esacerbazione dell'iperandrogenismo, oltre a predisporre, a lungo termine, allo sviluppo del diabete mellito di tipo 2.

Di uguale interesse il focus sul varicocele nell'adolescente, patologia di cruciale influenza sul potenziale di fertilità, che rende essenziale la diagnosi precoce, al fine di prevenire danni riproduttivi.

L'invito mio e del Comitato Editoriale a tutti i lettori è, come di consueto, di partecipare attivamente con commenti, suggerimenti e contributi alla Rivista, che sarà tanto più vitale e utile quanto più è condivisa da tutti i Soci.

Anche a nome del Comitato Editoriale, colgo l'occasione di Augurare a voi e alla vostra famiglia un Sereno Natale e un Felice e produttivo 2018!

Vi aspettiamo sempre più numerosi in SIMA e attenti lettori della RIMA.

*Buona lettura e ancora auguri!
Buon 2018!*

Gabriella Pozzobon
Direttore Scientifico



Pietro Cazzola

Direttore
Responsabile

Cristina Brambilla

Direttore
Amministrativo

Donatella Tedeschi

Direttore
Scientifico

Antonio Di Maio

Direttore Marketing

Cinzia Levati

Stefania Cacciaglia

Grafica
e Impaginazione



Siamo nuovamente online!

Edizioni Scripta Manent è di nuovo presente nel web, dopo i lavori di restauro e l'aggiornamento su tutte le attività.

Visita il nostro ufficio virtuale, sei benvenuto!

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

www.edizioniscriptamanent.eu: scrivici!



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



Rivista Italiana di MEDICINA dell' Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Gabriella Pozzobon (Milano)

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

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO EDITORIALE

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

**INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

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

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**
 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: scripman@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 e delle immagini da loro utilizzate.

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

Sommario

Editoriale pag. 69

Gabriella Pozzobon

Parametri antropometrici e metabolici maggiormente significativi nel bambino obeso metabolicamente malato, nella sindrome metabolica e nel bambino obeso metabolicamente sano pag. 73

Annarita Antenucci, Giorgia Carlone, Chiara Mazzocchetti,
 Michela Ambrosi, Agnese Tamborino, Giovanni Farelo

Il varicocele nell'adolescente inquadramento clinico-strumentale ed opzioni terapeutiche pag. 79

Arianna Lesma, Francesco Chierigo

Sindrome dell'ovaio policistico nelle adolescenti, aspetti diagnostici e ruolo dell'insulino-resistenza nella fisiopatologia pag. 85

Maria Laura Iezzi, Giovanni Farelo, Gaia Varriale, Michela Ambrosi

FRONT LINE
Slow medicine e medicina narrativa nei disturbi del comportamento alimentare pag. 91

Simonetta Marucci, Giulia De Iaco

Endo-Thal

Growth disorders and endocrine complications in youth and adults with thalassemia: The highlights from the international Equality project (1st of 3 parts) pag. 95

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

TRATTATO ITALIANO DI NUTRACEUTICA CLINICA

a cura di

Arrigo F. G. Cicero

Società Italiana di Nutraceutica

coadiutori

Alessandro Colletti e Francesco Di Pierro

61 Autori e Co-Autori

616 Pagine, 38 Capitoli

Bibliografia ricca ed attuale

Immagini, tabelle e figure originali

Highlights riassuntivi

Prezzo: € 100,00 (IVA inclusa)



SINut
Società Italiana di Nutraceutica

**SCRIPTA
MANENT
EDITION**

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

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

Parametri antropometrici e metabolici maggiormente significativi nel bambino obeso metabolicamente malato, nella sindrome metabolica e nel bambino obeso metabolicamente sano

Annarita Antenucci, Giorgia Carlone, Chiara Mazzocchetti, Michela Ambrosi, Agnese Tamborino, Giovanni Farellò

Clinica Pediatrica – Università dell'Aquila.

Riassunto

Introduzione: L'obesità riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo della Sindrome Metabolica (SM), definita come un cluster di alterazioni metaboliche (obesità centrale, alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico ed ipertensione arteriosa) che determinano aumentato rischio cardio-vascolare. Con l'aumentare della prevalenza dell'obesità, si è assistito negli ultimi anni ad un aumento vertiginoso anche dei casi di SM in età pediatrica, con elevato rischio di aumentata morbilità e mortalità in età giovanile-adulta. Tuttavia, tra gli adulti così come in età evolutiva, sono descritti soggetti obesi che non presentano alterazioni metaboliche. L'obiettivo di questo studio è quello di identificare uno o più parametri in grado di distinguere precocemente i soggetti obesi metabolicamente sani da quelli a rischio di evoluzione verso un quadro di SM.

Pazienti e Metodi: Sono stati esaminati 125 pazienti di età compresa tra 10 e 16 anni (64M e 61F) di età compresa tra 10-16 anni (età media 12.09) con BMI > 85th percentile. In base alla valutazione dei parametri antropometrici e laboratoristici l'intera casistica è stata suddivisa in tre gruppi ragazzi con SM, ragazzi con una alterazione metabolica (MUO), ragazzi senza alterazioni metaboliche (MHO). **Risultati:** 15 ragazzi (12%), sono stati diagnosticati affetti da SM; 65 (52%) sono stati classificati MHO e 45 (36%) sono stati classificati MUO. Dal confronto i valori medi dei parametri studiati è emersa differenza statisticamente significativa relativamente ai valori medi di Pressione Arteriosa Sistolica (PAS), Pressione Arteriosa Diastolica (PAD) e Trigliceridemia (TG) tra tutti i tre gruppi considerati.

Conclusioni: Il riscontro di una prevalenza di SM nel 12% della nostra casistica di soggetti obesi è in linea con la maggior parte della letteratura. I valori di PAS, PAD e TG mostrano una differenza statisticamente significativa tra tutti e tre i gruppi esaminati (SM, MHO, MUO): pertinentato questi parametri sono quelli che meglio ci consentono di distinguere i bambini MHO da quelli con iniziali alterazioni metaboliche e con SM.

Parole chiave: *Obesità; Sindrome Metabolica; Bambino obeso metabolicamente sano.*

Anthropometric and metabolic parameters to identify metabolically unhealthy from metabolic syndrome and metabolically healthy obese children.

Summary

Background: Obesity plays a central role in the Metabolic Syndrome (MS), which is defined as a clustering of cardio-metabolic risk factors, including central obesity, abnormalities in glucose metabolism, hypertension and dyslipidaemia; so, with the increasing of obesity we also witnessed the increase of MS cases. As well as in adults, even in children has been described the metabolically healthy obese that identify all obese subjects without metabolic disorders.

Objective: The objective of this study was to evaluate one or more parameters able to distinguish obese children metabolically healthy and those potentially at risk of metabolic and cardio-vascular complications.

Methods: We evaluated anthropometric and metabolic parameters in 125 overweight and obese children and adolescents (64 M and 61 F) aged 10 – 16 years (mean age 12.09) with Body Mass Index > 85th C. Based on the values of anthropometrics and metabolic parameters we divided the whole casuistic in three categories: MetS, MHO, and MUO.

Results: 15 children (12%), were diagnosed as suffering from Metabolic Syndrome; 65 children (52%) could be considered Metabolically Healthy Obese, and 45 (36%) could be considered Metabolically Unhealthy Obese. Applying a multiple comparison procedure (ANOVA) to determine which means were significantly different between the three analysed groups, we found that the difference of means of, SBP, DBP and TG values was statistically significant between MetS, MHO and MUO subjects.

Conclusion: The prevalence of 12% of MetS in our subjects is in agreement with the most part of the literature; SBP and DBP values, as well as TG levels, have a difference statistically significant among the examined groups (MetS, MUO and MHO): therefore these parameters are the only ones able to discriminate healthy obese from unhealthy obese children, and children with MetS.

Key words: *Obesity; Metabolic syndrome; Metabolically Healthy Obese children.*

Introduzione

L'obesità in età evolutiva ha raggiunto proporzioni tali da essere ormai considerata dall'OMS come un'epidemia globale, difficile da gestire sia a livello terapeutico che preventivo, a causa della sua natura multifattoriale.

Nel 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha aggiornato la *fact sheet*, frutto di un'importante ricerca epidemiologica che mira a realizzare un'istantanea della situazione del sovrappeso e dell'obesità nel mondo, ed è emerso che nel 2013 42 milioni di bambini al di sotto dei 5 anni erano sovrappeso od obesi (1). In Italia i risultati delle indagini condotte dallo studio "OKKio alla SALUTE" nel 2014 rivelano che dal 2008 al 2012 la nostra nazione è ai primi posti in Europa per l'eccesso ponderale, soprattutto se si considera il centro-sud, e riportano una prevalenza del sovrappeso in età pediatrica del 20,9% e dell'obesità del 9,8%, compresi i bambini severamente obesi, che da soli rappresentano il 2,2% (2).

Si stima che più del 60% dei soggetti in sovrappeso prima della pubertà resterà obeso anche in età adulta, ed è dimostrato come l'obesità persistente in età pediatrica sia strettamente correlata con lo sviluppo di SM e patologia cardio-vascolare, comportando un aumento della morbilità e mortalità in età giovane-adulta, con elevatissimi costi di gestione (3).

A partire da *Reaven*, che nel 1988 per primo identificò la SM chiamandola Sindrome X, e definendola come un *cluster* di alterazioni metaboliche (insulina-resistenza, adiposità viscerale, dislipidemia, ipertensione arteriosa), associate ad un incrementato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (4, 5), negli anni sono state formulate numerose definizioni di SM, generando difficoltà nella corretta classificazione del paziente obeso; in età pediatrica, definire in modo chiaro la SM è ancora più complesso, poiché le definizioni proposte sono sempre state ricavate cercando di adattare le definizioni dell'adulto al bambino. Attualmente la definizione maggiormente utilizzata è quella proposta dall'IDF (*International Diabetes Federation*) nel 2007, secondo la quale si definisce affetto da SM un bambino tra i 10 ed i 16 anni che presenta obesità centrale (circonferenza vita > 90° percentile) più altri due criteri associati tra i seguenti: trigliceridi ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 85 mmHg, glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o diabete mellito tipo 2 (6).

La prevalenza di SM risulta quindi estremamente variabile a seconda dei criteri utilizzati e della popolazione studiata: in media si registra una prevalenza del 3,3% nella popolazione generale, dell'11,9% nei sovrappeso e del 29,2% nei ragazzi obesi, con tassi maggiori se vengono utilizzate definizioni che utilizzano percentili specifici di riferimento piuttosto che *cut-off* con valori assoluti (7).

Oltre che sulla definizione, esistono controversie anche sull'utilità della diagnosi di SM in età pediatrica: diversi studi dimostrano come molti casi di patologia diagnosticata in età adolescenziale

non persistano durante l'età adulta e pertanto la diagnosi in questa fascia d'età potrebbe essere non rilevante come fattore di rischio cardio-metabolico; d'altronde il suo mancato riscontro in soggetti con eccedenza ponderale lieve persistente potrebbe costituire una falsa rassicurazione, essendo stato dimostrato come una elevata stabilità sia delle singole componenti della sindrome che della loro associazione, costituisca fattore di rischio per patologia cardio-vascolare, anche nei soggetti che non rientrano nella definizione di obesità secondo il criterio del BMI.

D'altro canto, una discreta percentuale di adulti severamente obesi risulta essere "*metabolicamente sana*", definendo come "*sani*" i soggetti obesi che non presentano alterazioni metaboliche (diabete di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa); anche per la definizione di obeso metabolicamente sano (MHO) esiste notevole confusione, non essendo ancora stati completamente chiariti ad oggi quali siano i fattori predittivi di sviluppo di malattia metabolica e l'outcome del bambino metabolicamente sano (8-10).

I vari studi riportano prevalenze nell'adulto variabili dal 10% al 51%, e nel bambino dal 6 al 68% a seconda della definizione di MHO utilizzata e della popolazione studiata (11, 12).

Considerando l'entità del problema obesità, delle comorbidità ad esso correlate e della difficoltà di gestione del problema nel paziente pediatrico, risulta indispensabile classificare correttamente i pazienti affetti da sindrome metabolica e quelli metabolicamente sani, ed approfondire la conoscenza dei criteri utili per identificare i soggetti MHO da quelli potenzialmente a rischio di complicanze metaboliche e cardio-vascolari, individuando parametri antropometrici e metabolici predittivi di malattia.

Lo scopo di questo studio è quello di calcolare nella nostra popolazione di soggetti obesi la prevalenza di SM utilizzando i criteri IDF, determinare la prevalenza di soggetti MHO definendo come tali soggetti che pur essendo obesi non rientrino nella definizione IDF di SM, identificare i parametri antropometrici e/o di laboratorio che consentono di predire il passaggio da uno stato di salute metabolica allo sviluppo di complicanze.

Materiali e metodi

Pazienti

La nostra popolazione di studio è costituita da 125 ragazzi/e (64M, 61f) sovrappeso od obesi, di età compresa tra 10-16 anni (età media 12.09 anni) con BMI > 85° percentile, reclutati c/o l'ambulatorio di auxoendocrinologia della Clinica pediatrica dell'ospedale San Salvatore dell'Aquila tra Novembre 2014 ed Aprile 2016. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con obesità secondarie o già in trattamento farmacologico per ipertensione, dislipidemia, o alterazioni del metabolismo glucidico.

Misure antropometriche

Tutti i soggetti osservati sono stati sottoposti a valutazione dei principali parametri antropometrici e degli indici di maturazione

biologica. Sono stati rilevati: altezza e segmento superiore, mediante statimetro di precisione di *Harpender*; peso, mediante bilancia elettronica di precisione *Tanita*; SPAN; diametro bisacromiale e bisiliaco; plicometria cutanea nelle sedi sottoscapolare, tricipitale, bicipitale e sovrailiaca, utilizzando il plicometro di *Holtain*; circonferenza addominale misurata in cm a livello della linea di mezzo di mezzo tra l'ombelico e le creste iliache, dopo una inspirazione profonda e successiva espirazione del bambino; pressione arteriosa sistolica e diastolica, dopo 5 minuti di riposo in posizione distesa, utilizzando sfigmomanometro con bracciale adeguato al diametro del braccio del paziente; stadio puberale secondo i criteri di *Tanner* (13). L'altezza ed il peso sono stati inseriti nel sistema di calcolo "*SIEDP Growth Calculator*" per la determinazione del BMI, del percentile del BMI e dello *Standard Deviation Score* (SDS) del BMI, secondo le Tabelle specifiche per la popolazione pediatrica del centro Italia elaborate da *Cacciari et al.* nel 2006 (14).

La CV e l'altezza sono state utilizzate per il calcolo del rapporto CV/h (15). I valori della CV sono stati riportati come percentili secondo le Tabelle specifiche per età, sesso ed etnia fornite dall'IDF (6).

Bioimpedenziometria distrettuale

Ogni bambino è stato sottoposto, durante la visita, all'esecuzione di bioimpedenziometria distrettuale, attraverso "*Bioimpedenziometro Tanita BC-418*", al fine di valutare la percentuale totale di massa grassa, la percentuale di massa magra e la percentuale di acqua, nonché la percentuale di massa grassa del tronco.

Esami di laboratorio

In ogni bambino inserito nel nostro studio è stato eseguito, in occasione di un ricovero presso il *Day-Service Pediatrico*, previo consenso informato dei genitori, un prelievo ematico, eseguito dopo dodici ore di digiuno, attraverso il quale sono stati effettuati:

- dosaggio di glicemia ed insulinemia basali e dopo carico orale di glucosio (OGTT); glicemia ed insulinemia basali sono stati utilizzati per lo studio della sensibilità insulinica, mediante calcolo dell'HOMA -IR secondo la formula: $HOMA-IR = (\text{insulinemia a digiuno in mcU/mL} \times \text{glicemia a digiuno in mg/dl}) / 405$ (16);
- studio dell'assetto lipidico, attraverso il dosaggio di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, lipoproteina A;
- studio della funzionalità epatica, attraverso il dosaggio di AST, ALT, GGT, bilirubina;
- studio della funzionalità tiroidea, attraverso il dosaggio di TSH, FT3, FT4;
- dosaggio della vitamina D (Vit.D).

Indagini strumentali

Per quanto riguarda le indagini strumentali, i nostri piccoli pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecografica del parenchima epatico.

Elaborazione dei dati

Alla luce dei parametri antropometrici e metabolici valutati, i nostri pazienti sovrappeso ed obesi sono stati classificati in tre gruppi: ragazzi con SM, ragazzi con alterazioni metaboliche ma senza tutti i criteri necessari per diagnosticare la sindrome, ragazzi sovrappeso od obesi senza alterazioni metaboliche.

Definizione di SM: La presenza di SM è stata definita secondo i criteri IDF in base alla presenza di CV ≥ 90 th percentile età, sesso ed etnia, associata a due o più delle seguenti alterazioni:

- HDL-C < 40 mg/dl;
- TG ≥ 150 mg/dl;
- Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) ≥ 130 mmHg or Pressione Arteriosa Diastolica (PAD) ≥ 85 mmHg;
- Glicemia a digiuno (FPI) ≥ 100 mg/dl.

Definizione di MHO: Sono stati definiti obesi metabolicamente sani (MHO) i ragazzi sovrappeso od obesi che, pur avendo CV > 90 th percentile, non presentavano alterazioni metaboliche tra quelle segnalate dell'IDF e quindi con le seguenti caratteristiche:

- HDL-C ≥ 40 mg/dl;
- TG < 150 mg/dl;
- PAS < 130 mmHg e PAD < 85 mmHg;
- FPG < 100 mg/dl.

Definizione di obeso metabolicamente malato (MUO): In questo gruppo sono stati classificati i ragazzi senza SM ma con la presenza di una alterazione metabolica.

Statistica

Tutti i dati ottenuti sono stati elaborati mediante pacchetto statistico *Statgraphics-Centurion Ver XV*.

I dati ottenuti sono stati espressi come percentuali e valori medi con *Deviazione Standard*.

La differenza tra i valori medi delle variabili analizzate è stata studiata mediante *test* della varianza ANOVA. Le variabili a distribuzione normale sono state studiate mediante un'analisi "*post hoc*" *Fisher's LSD* utilizzando il "*t*" *test* indipendente.

La distribuzione è stata testata per normalità utilizzando il *test Shapiro - Wilk*.

È stato considerato statisticamente significativo un $p < 0,05$.

Risultati

Nel nostro gruppo di 125 ragazzi sovrappeso ed obesi, 15 (6M, 9F) (12%), età media 11.97 ± 1.59 anni, sono risultati affetti da SM secondo i criteri IDF; 45 soggetti (27M, 18F) (36%) aventi età media 12.22 ± 1.86 anni, sono stati classificati come MUO, presentando solo un parametro metabolico alterato; 65 ragazzi (31M, 34F) (52%), età media 12.02 ± 1.54 anni, sono invece risultati essere classificabili come metabolicamente sani (MHO).

Nel primo gruppo il valore medio di BMI è risultato essere pari a 31.2 ± 4.8 kg/m² con BMI-SDS pari a 2.3 ± 0.5 ; nel secondo gruppo il BMI è risultato 28.9 ± 3.9 kg/m² con BMI-SDS di 2.0 ± 0.4 ; nel

terzo gruppo abbiamo rilevato un BMI medio di 28.3 ± 3.8 kg/m² con BMI-SDS di 1.9 ± 0.4 . Dai dati risulta quindi che i ragazzi con SM sono più obesi di quelli senza SM.

Tutti i ragazzi oggetto dello studio presentavano CV ≥ 90 th percentile con una media di 93.9 ± 8.5 cm per il gruppo con SM, 88.2 ± 9.1 cm per il gruppo MUO e 85.5 ± 8.1 cm per i ragazzi MHO. Notiamo quindi come la CV aumenti progressivamente all'aumentare delle alterazioni metaboliche; i parametri di massa grassa totale e del tronco, valutati mediante bioimpedenziometria, mostrano lo stesso andamento (Tabella 1).

I valori medi di PAS, PAD, TG, HDL-C, AST, ALT, GGT, FPG, FPI (insulinemia a digiuno), glicemia a due ore da carico di glucosio, insulina a 2 ore da carico di glucosio e vitamina D, mostrano tutti un trend positivo (negativo per HDL-C e vitamina D) dai ragazzi MHO a quelli con SM (Tabella 1).

Dal confronto tra medie dei parametri analizzati è emerso che, relativamente ai parametri antropometrici (peso, BMI, BMI SDS, CV), ai parametri relativi alla composizione corporea (massa grassa totale, massa grassa tronco) e alla insulinemia a digiuno (FPI), esiste differenza statisticamente significativa tra i soggetti con SM rispetto agli altri gruppi ma non tra i soggetti MUO e MHO (Tabella 2).

La differenza tra i valori medi di ALT e GGT è significativa tra i ragazzi MHO e gli altri gruppi ma non tra ragazzi MUO e ragazzi con SM (Tabella 3).

La differenza tra le medie di PAS, PAD, TG, è statisticamente significativa tra tutti i tre i gruppi confrontati reciprocamente (Tabella 4).

L'insulina valutata dopo carico orale di glucosio mostra differenza statisticamente significativa tra il gruppo MS rispetto il gruppo MHO ma non con il gruppo MUO (Tabella 5).

La glicemia a digiuno (FPG), la glicemia a 2 ore dal carico di glucosio, i valori di vitamina D (25-OH Vit.D) ed i

Tabella 1.

Parametri antropometrici e metabolici (valori medi e DS).

	MS	MUO	MHO
Età	11.97 ± 1.59	12.22 ± 1.86	12.02 ± 1.54
Stadio puberale	2.8 ± 1.42	2.57 ± 1.55	2.95 ± 1.62
BMI (kg/m²)	31,2 ± 4,8	28,9 ± 3,9	28,3 ± 3,8
BMI-SDS	2,3 ± 0,5	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,4
CV (cm)	93,9 ± 8,5	88,2 ± 9,1	85,5 ± 8,1
Massa grassa tronco (kg)	12,8 ± 3,9	10,5 ± 2,9	10,2 ± 3,1
Massa grassa totale (kg)	31,7 ± 10,8	25,2 ± 7,7	23,8 ± 6,9
PAS (mmHg)	128,7 ± 9,7	121,9 ± 9,2	113,3 ± 9,9
PAD (mmHg)	80,3 ± 8,2	75,1 ± 9,2	70,8 ± 6,9
TG (mg/dl)	132,7 ± 61,0	93,6 ± 46,4	69,3 ± 26,9
HDL-C (mg/dl)	34,13 ± 4,1	40,4 ± 17,2	51,4 ± 19,9
AST (UI/L)	24,5 ± 4,0	23,1 ± 7,8	21,8 ± 3,8
ALT (UI/L)	27,7 ± 10,0	26,2 ± 16,5	20,1 ± 7,2
GGT (UI/L)	21,4 ± 6,8	19,0 ± 6,8	16,1 ± 5,9
FPG (mg/dl)	78,8 ± 7,6	77,5 ± 11,1	77,0 ± 9,1
FPI (mg/dl)	22,6 ± 19,0	15,8 ± 7,1	14,3 ± 7,9
Glicemia a 2 ore da OGTT (mg/dl)	112,0 ± 14,0	103,3 ± 17,6	104,6 ± 19,0
Insulinemia a 2 ore da OGTT (mg/dl)	113,0 ± 106,0	95,4 ± 87,4	68,2 ± 51,2
Vitamina D (ng/ml)	18,1 ± 12,0	16,6 ± 8,2	16,6 ± 6,8

Tabella 2.

Confronto tra medie: parametri significativamente differenti tra MS, MUO e MHO ma non tra MUO e MHO.

	MS	MUO	MHO	F - ratio	p - Value
Peso (kg)	75,6 ± 17,0	68,5 ± 14,5	65,5 ± 13,3	4,32	0,0154
BMI (kg/m²)	31,2 ± 4,8	28,9 ± 3,9	28,3 ± 3,8	5,17	0,0070
BMI SDS	2,3 ± 0,5	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,4	5,01	0,0081
CV (cm)	93,9 ± 8,5	88,2 ± 9,1	85,5 ± 8,1	6,97	0,0014
Massa grassa tronco (kg)	12,8 ± 3,9	10,5 ± 2,9	10,2 ± 3,1	3,89	0,0232
Massa grassa totale (kg)	31,7 ± 10,8	25,2 ± 7,7	23,8 ± 6,9	6,06	0,0031
FPI (mcU/ml)	22,6 ± 19,0	15,8 ± 7,1	14,3 ± 7,9	5,34	0,0060

MS vs MUO p < 0,05
MS vs MHO p < 0,05
MUO vs MHO ns

Tabella 3.

Confronto tra medie: parametri significativamente differenti tra MHO, MUO e MS ma non tra MUO e MS.

	MS	MUO	MHO	F - ratio	p - Value
ALT (UI/L)	27,7 ± 10,0	26,2 ± 16,5	20,1 ± 7,2	4,43	0,0141
GGT (UI/L)	21,4 ± 6,8	19,0 ± 6,8	16,1 ± 5,9	6,55	0,0021
HDL-C (mg/dl)	34,13 ± 4,1	40,4 ± 17,2	51,4 ± 19,9	8,08	0,0005

MS vs MUO ns
MS vs MHO p < 0,05
MUO vs MHO p < 0,05

Tabella 4.

Confronto tra medie: parametri significativamente differenti tra MS, MUO e MHO reciprocamente.

	MS	MUO	MHO	F - ratio	
PAS (mmHg)	128,7 ± 9,7	121,9 ± 9,2	113,3 ± 9,9	18,46	0,0000
PAD (mmHg)	80,3 ± 8,2	75,1 ± 9,2	70,8 ± 6,9	10,26	0,0001
TG (mg/dl)	132,7 ± 61,0	93,6 ± 46,4	69,3 ± 26,9	14,74	0,0000

MS vs MUO p < 0,05
MS vs MHO p < 0,05
MUO vs MHO p < 0,05

Tabella 5.

Confronto tra medie: parametri significativamente differenti solo tra MS e MHO.

	MS	MUO	MHO	F - ratio	p - Value
Insulina a 2 ore da OGTT (mg/dl)	113,0 ± 106,0	95,4 ± 87,4	68,2 ± 51,2	3,02	0,0529

MS vs MUO ns
MS vs MHO p < 0,05
MUO vs MHO ns

Tabella 6.

Confronto tra medie: parametri non differenti significativamente.

	MS	MUO	MHO	F - ratio	p - Value
FPG (mg/dl)	78,8 ± 7,6	77,5 ± 11,1	77,0 ± 9,1	0,13	0,8807
Glicemia a 2 ore da OGTT (mg/dl)	112,0 ± 14,0	103,3 ± 17,6	104,6 ± 19,0	1,34	0,2673
25-OH vit. D (ng/ml)	18,1 ± 12,0	16,6 ± 8,2	16,6 ± 6,8	0,39	0,6825
AST (UI/L)	24,5 ± 4,0	23,1 ± 7,8	21,8 ± 3,8	0,83	0,4382

MS vs MUO ns
MS vs MHO ns
MUO vs MHO ns

valori di AST non differiscono significativamente tra i tre gruppi (Tabella 6).

Discussione

La prevalenza di SM tra i ragazzi del nostro studio, valutata secondo i criteri IDF, è risultata essere del 12%, in accordo con la maggior parte dei lavori analoghi presenti in letteratura (7). Riguardo la valutazione dei soggetti metabolicamente sani (MHO), la prevalenza è risultata essere del 52%, tra le prevalenze più alte riportate dalla letteratura, comunque concorde con i dati rilevati valutando i pazienti mediante cut-off assoluti e non con l'utilizzo di percentili di riferimento, senza peraltro valutare la presenza o meno di insulino-resistenza, ma facendo solo riferimento ai criteri IDF (12).

Esaminando i parametri predittivi di rischio cardio-metabolico,

abbiamo notato, come già precedentemente dimostrato (10, 17, 18), che i parametri antropometrici (peso, BMI, CV), così come la quantità di grasso corporeo (massa grassa totale e massa grassa tronco) e l'insulinemia a digiuno, sono cruciali per distinguere i pazienti con SM dagli altri due gruppi, ma non sono utili per distinguere i ragazzi con una sola alterazione metabolica (MUO) da quelli completamente sani (MHO).

Gli indici di sofferenza epatica (ALT e GGT) e HDL-C presentano invece differenze statisticamente significative tra ragazzi MUO e MHO ma non tra soggetti MUO e con SM: questo significa che tali parametri sono ugualmente alterati tra i gruppi MUO e SM, quindi si tratta di alterazioni che si sviluppano precocemente ma non consentono di stabilire la gravità della malattia metabolica.

PAS, PAD, e TG sono parametri che mostrano differenze statisticamente significative tra tutti e tre i gruppi considerati e possono essere quindi ritenuti utili per distinguere precocemente i ragazzi sani da quelli con iniziali alterazioni, fino a quelli con malattia metabolica conclamata.

La presenza di una differenza statisticamente significativa tra i valori di insulina a 2 ore da carico orale di glucosio tra i soggetti con SM rispetto a quelli MUO e MHO indica che tale parametro risulta alterato nelle fasi

conclamate e non precoci di malattia metabolica.

Infine, gli altri parametri esaminati, in particolare la glicemia a digiuno, non mostrano differenze statisticamente significative tra i tre gruppi e non sembrano quindi utili per consentire di diagnosticare la presenza di SM né di uno stato di salute metabolica.

Conclusioni

Il presente studio evidenzia come un semplice prelievo venoso con la valutazione dell'assetto lipidico e della funzionalità epatica, unitamente al monitoraggio corretto della pressione arteriosa sistemica, possa consentire di distinguere, nell'ambito dei soggetti sovrappeso ed obesi, quelli ad incipiente inizio di malattia metabolica, mostrando tali parametri un trend in continuum con il progredire della malattia metabolica. Dal nostro studio si evince che anche la presenza di valori apparentemente normali di tali

parametri, ma che mostrano un trend in ascesa, deve porre il sospetto di evoluzione di un'obesità semplice verso un'obesità con complicanze metaboliche. Ulteriori studi saranno necessari per comprendere se lo stato di obeso metabolicamente sano sia una condizione stabile nel tempo e se, al di là delle alterazioni metaboliche, tali pazienti "sani" siano protetti o meno dal rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. WHO, Regional Office for Europe. *Country profiles on nutrition. Physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States: Methodology and summary*. 2013.
2. *Okkio alla Salute*, 2014.
3. WHO headquarters: *Global Status Report on Noncommunicable Disease 2014*.
4. Reaven GM. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*. 1988; 37:1595-1607.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. *The metabolic syndrome*. *Lancet*. 2005; 365:1415-1428.
6. Zimmet P, Alberti JG, Kaufman F, et al. *IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:299-306.
7. Friend A, Craig L, Turber S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: A systematic review of the literature*. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013; 11:71-80.
8. Sims EA. *Are there person who are obese, but metabolically healthy?* *Metabolism*. 2001; 50(12):1499-504.
9. Bluher M. *The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals*. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(1):38-43.
10. Bluher S, Schwarz P. *Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter?* *Metabolism*. 2014; 63:1084-1092.
11. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, et al. *The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used*. *Obes Rev*. 2014; 15(10):781-90.
12. Bervoets L, Massa G. *Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents*. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016.
13. Tanner J. *Normal growth and techniques of growth assessment*. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15:411-51.
14. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, SIEDP Directive Council 2002-03. *Italian cross sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr)*. *Endocrinol Invest*. 2006; 29:581-93.
15. Maffei C, Banzato C, Talamini G. *Waist-to- Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight children*. *J Pediatr*. 2008; 152:207-13.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-19.
17. Prince R, Kuk J, Ambler K, et al. *Predictors of metabolically healthy obesity in children*. *Diabetes Care*. 2014; 37(5):1462-8.
18. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, et al. *Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile*. *Eur J Pediatr*. 2013; 172:201-6.

Corrispondenza:

Antenucci A, MD

Clinica Pediatrica – Università dell'Aquila

Tel. 3474841086

Fax: 0862368564

e-mail: annarita.antenucci@virgilio.it

Il varicocele nell'adolescente inquadramento clinico-strumentale ed opzioni terapeutiche

Arianna Lesma, Francesco Chierigo

IRCCS San Raffaele.

RIASSUNTO

Attualmente la diagnosi e il trattamento del varicocele, per la possibile influenza sulla futura fertilità del paziente, costituisce uno degli argomenti più interessanti e dibattuti in ambito andrologico pediatrico. La valutazione del varicocele è finalizzata alla conservazione del potenziale di fertilità. Ecco perché, anche nelle sue forme di minore entità, dovrebbe essere diagnosticato precocemente quando ancora non ha avuto il tempo di determinare un danno riproduttivo. L'età in cui il varicocele si manifesta più frequentemente è quella dello sviluppo puberale, cioè tra gli 11 e i 16 anni. Per questo motivo, portare i propri figli da un andrologo per una visita di controllo in questa fascia di età è molto importante, ci permette di fare diagnosi precoce e di evitare conseguenze negative per la salute riproduttiva futura.

Parole chiave: Varicocele, Diagnosi, Adolescente, Fertilità, Prevenzione, Trattamento.

Adolescent varicocele clinical-instrumental evaluation and treatment options

SUMMARY

Currently diagnosis and treatment of varicocele is one of the most interesting and debated topics in the field of andrology pediatric due to the possible influence on patient's future fertility. Varicocele evaluation is aimed at preservation of fertility potential. That's why, even in its minor forms, it should be diagnosed early when it has not yet determined a reproductive damage. The age at which varicocele occurs more frequently is that of pubertal development, between 11 and 16 years. For this reason, a pediatric urological / andrological evaluation in this age group is very important. It allows to perform an early detection and to avoid negative consequences for future reproductive health.

Key words: Varicocele, Diagnosis, Adolescence, Fertility, Prevention, Treatment.

Introduzione

Il varicocele è la patologia più discussa in urologia pediatrica ed in andrologia. In letteratura sono presenti oltre 1000 articoli, più di 250 negli ultimi 10 anni. I progressi ottenuti dalla comprensione della fisiologia e dall'evoluzione delle tecniche correttive non consentono ancora di chiarire alcuni aspetti controversi riguardanti l'opzione terapeutica ottimale nonché il timing chirurgico in età adolescenziale.

Anatomia e definizione

Il varicocele è una malattia delle vene del testicolo che determina la comparsa di una anomala dilatazione delle vene del plesso pampiniforme (varici) per la presenza di un reflusso venoso (Figura 1).

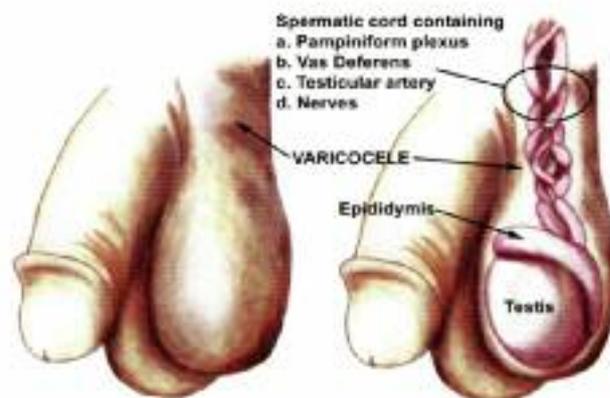
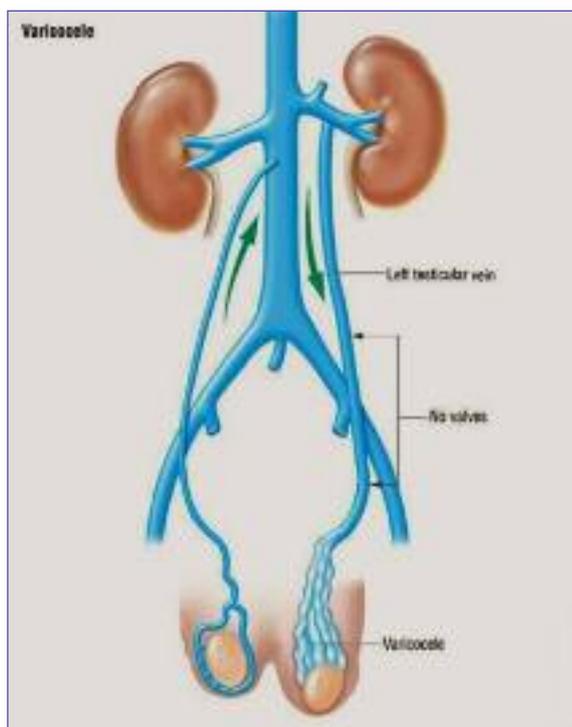


Figura 1.
Varici del plesso pampiniforme nel varicocele.

Il varicocele si verifica più frequentemente sul lato sinistro perché a destra la vena spermatica interna confluisce nella vena cava inferiore in modo graduale (come una strada che si immette gradualmente in un'altra), mentre a sinistra la vena spermatica interna entra nella vena renale sinistra in maniera perpendicolare (come una strada secondaria che incrocia ad angolo retto una strada ad alto traffico senza semafori) (Figura 2).

Figura 2.

Anatomia delle vene spermatiche di destra e di sinistra. Notare come la vena spermatica interna di destra confluisca nella vena cava inferiore in modo graduale, mentre la vena spermatica interna di sinistra entri nella vena renale sinistra in maniera perpendicolare.



Epidemiologia

Il varicocele è presente (1-3)

- sporadicamente nei bambini di età inferiore ai 10 anni
- nel 2-7% dei bambini tra gli 11-14 anni di età
- nel 14% - 20% dei ragazzi tra i 15 e 19 anni di età
- nel 20% della popolazione maschile adulta
- a sinistra nel 78-93% dei casi
- in entrambi i lati nel 2-20% dei casi
- solo a destra in casi isolati
- in circa il 40% degli uomini infertili
- colpisce con maggior frequenza i soggetti longilinei e di statura elevata.

Cause

In oltre il 95% dei casi di varicocele la causa non è realmente conosciuta (varicocele idiopatico o primario) ed è possibile solo formulare alcune ipotesi:

- fattori costituzionali che condizionano una debolezza delle pareti venose con progressivo sfiancamento delle stesse (come si verifica per le vene degli arti inferiori nelle donne);
- la confluenza anatomica ad angolo retto tra la vena spermatica interna sinistra (distretto venoso a bassa pressione) e la vena renale (distretto venoso ad alta pressione);
- la pressione del sangue determinata dalla posizione eretta (il varicocele è più frequente nei soggetti longilinei e di statura elevata);
- l'ipotrofia del muscolo cremastere e la conseguente perdita della funzione di pompa muscolare e di spremitura sul plesso venoso pampiniforme che esso esercita;

Non è tuttavia da dimenticare l'esistenza anche del varicocele secondario (10%), ossia dovuto a compressioni della vena renale da parte di:

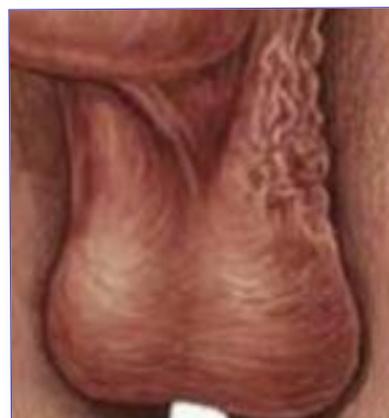
- vene a decorso anomalo;
- masse occupanti spazio nel retroperitoneo o nello scavo pelvico (in caso di comparsa di varicocele sinistro in bambini di età inferiore ai 12 anni occorre sempre escludere l'eventualità di un tumore di Wilms).

Come si esegue la diagnosi

Nella maggior parte dei casi (95%) il varicocele è asintomatico e la diagnosi viene posta dal Pediatra (o dal Medico di base) durante una visita di routine. In alcuni casi è il ragazzo stesso che vede un gonfiore o sente con le dita la presenza di un groviglio subito sopra al testicolo (in genere il sinistro): sono le vene dilatate che formano una specie di matassa o gomitolo, ma non creano alcun dolore (Figura 3).

Figura 3.

Sulla superficie dello scroto, sopra al testicolo di sinistra, si noti la presenza di un groviglio: sono le vene dilatate che formano una specie di matassa o gomitolo, caratteristica del varicocele.



Solo raramente (< 5% dei casi) il varicocele è sintomatico, ossia il ragazzo riferisce senso di peso o dolori scrotali. Il dolore associato al varicocele è dovuto all'eccessiva pressione del sangue all'interno delle vene dilatate. Tale aumento pressorio così come il dolore aumentano quando si sta in piedi per lunghi periodi di tempo, durante o al termine di attività sportiva prolungata, e tende a regredire con il riposo o la posizione distesa.

Anamnesi:

- indagare l'eventuale presenza di un senso di peso a livello testicolare (soprattutto dopo un'attività sportiva).

All'esame obiettivo è necessario:

- valutare stadio di sviluppo puberale sec. *Tanner* e *Whitehouse* e volume testicolare (Tabella 2);
- classificare il grado del varicocele. La valutazione visiva e la palpazione manuale dello scroto secondo i criteri proposti da *Dubin* e *Amelar* (1, 4) oltre 40 anni fa rimangono il *gold standard* per la stadiazione clinica del varicocele in 3 gradi (Tabella 1).

Tabella 1.

Stadiazione clinica del varicocele secondo i criteri proposti da *Dubin* e *Amelar* (1970).

Stadi clinici (<i>Dubin</i> e <i>Amelar</i> , 1970)	
Grado	Descrizione
I	Varicocele palpabile solo durante l'esecuzione della manovra di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa)
II	Varicocele palpabile in posizione eretta (senza la necessità della manovra di Valsalva)
III	Varicocele visibile e palpabile in posizione eretta

Tabella 2.

Volume testicolare in adolescenza: valori di normalità in rapporto agli stadi puberali ed alla misurazione mediante orchidometro di *Prader* (da *Kass et al.*, 2001; *Kass*, 2002, mod.).

Orchidometro di <i>Prader</i>		
Stadio puberale ^o	Testicolo dx, ml	Testicolo sx, ml
1	7.0±1.4	7.4±1.9
2	11.3±1.9	11.5±2.1
3	15.4±0.5	16.1±1.3
4	21.3±1.8	21.4±1.9
5	25*	25*

^oValutato in rapporto allo sviluppo della peluria pubica (da *Tanner* e *Whitehouse*, 1976, mod.)

*Volume massimo misurabile con orchidometro di *Prader*

La stadiazione di *Dubin* e *Amelar* è il metodo più comunemente utilizzato nella pratica clinica e in ampi studi multicentrici, è priva di costi, efficace per i varicoceci di III grado sebbene non per quelli di grado inferiore (elevata variabilità inter-osservatore)

- valutare l'eventuale presenza di un'ipotrofia del testicolo sinistro.

Una diminuzione di volume del testicolo sinistro è stata riportata nel 70% dei pazienti con varicocele di II e III grado (5).

Nell'adolescente, la rapida crescita volumetrica dei testicoli in età compresa tra gli 11 e i 16 anni, può essere influenzata negativamente dalla presenza del varicocele determinando un'asimmetria tra le due gonadi.

Cosa fare dopo la diagnosi clinica

La sola visita medica non è sufficiente. È indispensabile una conferma della valutazione clinica, una approfondita valutazione delle cause, una precisa definizione dell'entità del varicocele e delle dimensioni testicolari. È pertanto necessario eseguire:

1. una ecografia dell'addome e della pelvi in tutti i bambini con varicocele che abbiano meno di 12 anni di età ed in tutti i pazienti con varicocele bilaterale o soltanto destro per escludere la presenza di un varicocele secondario (Livello di evidenza 4);
2. un'ecografia dei testicoli: È fondamentale per misurare con precisione la dimensione dei testicoli. La valutazione palpatoria con orchidometro può infatti sovrastimare il reale volume testicolare e può non permettere di individuare dismetrie significative tra le due gonadi, in particolare da parte di esaminatori poco esperti (6). La valutazione ecografica permette una più accurata misurazione della volumetria testicolare con una maggiore precisazione della dismetria tra le due gonadi, se presente (7). Negli adolescenti un testicolo con una differenza dimensionale rispetto all'altro testicolo maggiore di 2 ml o del 20% è considerato un testicolo ipotrofico (8) (Tabella 3).

Tabella 3.

Volume testicolare in adolescenza: valori di normalità in rapporto agli stadi puberali ed alla misurazione mediante ecografia (da *Kass et al.*, 2001; *Kass*, 2002, mod.).

Ecografia		
Stadio puberale ^o	Testicolo dx, ml	Testicolo sx, ml
1	4.7±2.7	5.2±3.9
2	6.4±3.2	7.1±3.9
3	14.6±6.5	14.8±6.1
4	18.8±6.2	20.5±6.8
5	28.3±8.5	30.2±9.6

^oValutato in rapporto allo sviluppo della peluria pubica (da *Tanner* e *Whitehouse*, 1976, mod.)

Spesso, l'ecografia è viene utilizzata per valutare l'entità del varicocele. Si considera predittivo di varicocele la presenza una dilatazione della vena spermatica interna con diametro ≥ 3 mm in clinostatismo, in quanto:

- 1) un varicocele diventa palpabile in presenza di vene con diametro di 3 - 3.5 mm;
- 2) un reflusso è sempre documentabile nelle vene con diametro > 3.5 mm, mentre non lo è mai nelle vene < 2.5 mm;
- 3) quando le vene sono tra 2.5 e 3.5 mm vi è scarsa correlazione con palpazione e reflusso venoso.

La valutazione ecografica del varicocele ha tuttavia lo svantaggio di una "zona d'ombra" troppo ampia (vene con diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm), pertanto per una corretta classificazione del varicocele è necessario utilizzare l'eco-colorDoppler

3. un'eco-colorDoppler dei vasi spermatici. Sono stati proposti diversi grading del varicocele all' eco-colorDoppler. In Italia è molto utilizzato quello proposto da Sarteschi (9) (Tabella 4).

Tabella 4.

Grading del varicocele all'ecodoppler secondo la classificazione di Sarteschi (1993).

Stadi ecografici (Sarteschi, 1993)	
Grado	Descrizione
I	Reflusso all'emergenza scrotale solo dopo Valsalva, ipertrofia della parete venosa senza stasi.
II	Reflusso sopratesticolare solo dopo Valsalva, stasi venosa senza varicosità.
III	Reflusso peritesticolare con la manovra di Valsalva, varicocele manifesto con varici cremasteriche iniziali.
IV	Reflusso spontaneo basale, incremento in Valsalva, eventuale ipotrofia testicolare; varicocele manifesto, varicosità del plesso pampiniforme.
V	Reflusso spontaneo basale non incrementabile in Valsalva, testicolo ipotrofico; varicocele manifesto, varicosità del plesso pampiniforme.

Una maggiore correlazione tra *grading* del varicocele all' eco-colorDoppler e entità clinica del varicocele, dilatazione della vena spermatica interna e riduzione della concentrazione di testosterone nella vena spermatica interna (che indica una diluizione del testosterone determinata dal reflusso venoso), si ha tuttavia con il grading eco-Doppler di *Hirsh* (10) (Tabella 5):

- Grado I: assenza di attività venosa spontanea
- Grado II: reflusso venoso intermittente, presente solo durante manovra di Valsalva
- Grado III: reflusso venoso continuo

Tabella 5.

Grading del varicocele all'ecodoppler secondo la classificazione di *Hirsh* (1970).

Stadi ecografici (Hirsh, 1970)	
Grado	Descrizione
I	Assenza di attività venosa spontanea.
II	Reflusso venoso intermittente, presente solo durante la manovra di Valsalva.
III	Reflusso venoso continuo.

Nel *report* di valutazione eco-Doppler è indispensabile indicare a quale metodo di classificazione ci si riferisce.

4. Dosaggio FSH, LH, LHRH *test*: anomalie istopatologiche del tessuto testicolare sono state riscontrate in pazienti con eccessivi livelli di FSH ed LH dopo LHRH *test* (11,12).
5. spermioγραμμα: da eseguire in tutti i ragazzi maggiori di 16 anni consenzienti all'esame. L'esame deve essere sempre eseguito 2 volte a distanza di 3 mesi (13).

Quando si decide di operare

Secondo le Linee Guida della Società di Urologia Pediatrica Europea (5) non vi è evidenza scientifica che il trattamento del varicocele in età pediatrica offra un miglior risultato andrologico rispetto ad una correzione eseguita negli anni successivi. Pertanto non tutti i bambini/ragazzi portatori di varicocele debbono essere operati.

In mancanza di parametri oggettivi per valutare la fertilità (esame del liquido seminale) esistono criteri precisi, che vengono valutati per stabilire se il varicocele stia creando una sofferenza testicolare e stabilire a chi il trattamento chirurgico debba essere riservato.

Secondo le Linee Guida della Società di Urologia Pediatrica Europea (5) il trattamento del varicocele in età pediatrica ed adolescenziale è da eseguirsi solo in caso di (Tabella 6):

- Riduzione del volume testicolare (ipoplasia/ipotrofia): una differenza nella volumetria tra i due testicoli superiore al 20% raddoppia il rischio di una bassa motilità spermatica totale e un volume testicolare totale (destra + sinistra) minore a 30 cc quadruplica tale rischio (6).
- Aggiuntive cause testicolari di infertilità (es. pregresso criptorchidismo)
- Varicocele bilaterale clinicamente evidente
- Varicocele sintomatico
- Alterazioni dello spermioγραμμα (negli adolescenti più grandi)

In tutte le altre situazioni il varicocele andrebbe semplicemente monitorato attraverso controlli annuali, con una ecografia testicolare, un eco-colorDoppler testicolare e, quando l'età lo consente, uno spermioγραμμα.

Tabella 6.

Raccomandazioni ESPU 2015,

LE = livello di evidenza, GR = grado di evidenza.

Raccomandazioni ESPU 2015		
Raccomandazioni	LE	GR
Non c'è evidenza scientifica che il trattamento del varicocele in età pediatrica comporti un migliore outcome andrologico rispetto ad un intervento eseguito successivamente		
L'intervento chirurgico è indicato per: - Varicocele associato a testicoli ipotrofici; - Altre patologie testicolari che possano compromettere la fertilità; - Qualità spermatica patologica (negli adolescenti di età più avanzata) - Varicocele palpabile bilaterale - Varicocele sintomatico	2	B
Mezzi di ingrandimento ottico (ingrandimento microscopico o laparoscopico) dovrebbero essere utilizzati per la legatura chirurgica	2	B
La varicelectomia con risparmio delle strutture linfatiche è da preferirsi per prevenire l'insorgenza di idrocele ed ipertrofia testicolare	2	A

Metodiche di trattamento

Lo scopo del trattamento è di preservare la fertilità del paziente bloccando il reflusso venoso tramite l'occlusione delle radici della vena spermatica interna o della vena spermatica interna stessa. Attualmente esistono diversi trattamenti per il varicocele:

- intervento chirurgico;
- intervento radiologico di scleroembolizzazione percutanea.

Il trattamento chirurgico può essere eseguito tramite (14):

- *Legatura alta della vena spermatica interna di sinistra mediante una incisione addominale (tecnica di Palomo)*. Prevede una piccola incisione a livello addominale, con apertura della stessa per legare la vena gonadica in sede alta retroperitoneale. Tale tecnica, quando eseguita con preservazione dell'arteria spermatica, è gravata da un rischio di recidiva del varicocele del 13.6% e di idrocele reattivo del 7%;
- *Legatura della vena spermatica interna di sinistra mediante una incisione inguinale (tecnica di Ivanishevich)*. Prevede un approccio al funicolo spermatico attraverso una incisione simile a quella per il trattamento dell'ernia inguinale con isolamento del funicolo e, quindi, della vena spermatica interna che viene sezionata tra legature (15). Tale tecnica è gravata da un rischio di recidiva del varicocele del 16% e di idrocele reattivo del 3-8.6%;
- *Legatura della vena spermatica interna di sinistra con tecnica laparoscopica mini-invasiva* (16). La tecnica prevede il posizionamento di un trocar ombelicale attraverso il quale verrà

inserita l'ottica (telecamera) dopo cui saranno praticate 2 piccole incisioni di 5 mm di lunghezza attraverso cui saranno inseriti i 2 trocar operatori. L'intervento laparoscopico dura dai 30 ai 45 minuti con risultati estetici e funzionali ottimi.

- *Legatura selettiva delle vene del plesso pampiniforme con tecnica microchirurgica mediante incisione subinguinale* (17, 18). Questa tecnica prevede l'utilizzo di lenti di ingrandimento (*loupes*) o meglio del microscopio operatorio. L'accesso avviene mediante incisione a livello sub-inguinale (anello inguinale esterno) o scrotale alto. Si individuano e si proteggono il deferente con i suoi vasi, l'arteria gonadica, i vasi linfatici ed i nervi del funicolo. Si legano e sezionano le vene del plesso pampiniforme e del plesso cremasterico. La microchirurgia consente, quindi, di avere il miglior controllo visivo di tutte le strutture anatomiche e di ridurre al minimo le complicanze postoperatorie. Lo svantaggio principale è che si tratta di una tecnica più complessa che richiede una maggiore esperienza professionale. In mani esperte è mini invasiva e fornisce ottimi risultati.

L'intervento di sclero-embolizzazione (19, 20) della vena spermatica interna viene eseguito dal Radiologo Interventista in sala angiografica. La procedura viene eseguita in anestesia locale. Si distingue:

- scleroembolizzazione della vena spermatica interna percutanea per via anterograda sec. *Tauber*
- scleroembolizzazione della vena spermatica interna percutanea per via retrograda tramite cateterismo venoso sec. *Seldinger* con accesso femorale o brachiale dx
- *Scleroembolizzazione della vena spermatica interna percutanea per via anterograda sec. Tauber*
Prevede una piccola incisione nella parte alta dello scroto. Si isola il funicolo spermatico. Si isola una vena dilatata del plesso pampiniforme. Si esegue una flebografia per verificare la continuità con la vena gonadica. Si inietta il liquido sclerosante che determinerà una retrazione fibrotica andando a chiudere la vena incannulata, i rami collaterali del plesso pampiniforme e della vena gonadica a valle.
- *Scleroembolizzazione della vena spermatica interna percutanea per via retrograda tramite cateterismo venoso sec. Seldinger con accesso femorale o brachiale dx.*
 - accesso femorale: un catetere viene inserito nella vena femorale a livello dell'inguine e sotto la guida delle radiazioni X viene fatto progredire attraverso la vena femorale, la vena cava inferiore e la vena renale sinistra fino alla vena spermatica interna,
 - accesso brachiale: un catetere viene inserito nella vena brachiale del braccio e sotto la guida delle radiazioni X viene fatto progredire attraverso la vena cava superiore, le cavità cardiache, la vena renale sinistra fino alla vena spermatica interna.

Si esegue un esame flebografico diagnostico con mezzo di contrasto per visualizzare l'anatomia del sistema venoso spermatico del Paziente. Successivamente si procede ad infusione attraverso lo stesso catetere di un agente sclerosante. Una flebografia al termine della procedura consente di controllare l'esito del trattamento. Con le tecniche di scleroembolizzazione il rischio di recidiva del varicocele è compreso tra il 5-20% e la comparsa di idrocele (14% circa) risulta essere più alta rispetto all'approccio chirurgico.

Follow-up post trattamento

Dopo l'intervento chirurgico, il paziente può essere dimesso a distanza di 6 ore oppure la mattina successiva, valutando individualmente le condizioni del paziente. Successivamente sono previsti i seguenti controlli:

- ad 1 mese di distanza dall'intervento una visita ambulatoriale per valutare gli esiti chirurgici locali;
- a 6-8 mesi di distanza dall'intervento:
 - Ecografia testicolare: molti autori hanno riportato un recupero della crescita testicolare dopo correzione del varicocele negli adolescenti (21, 22). Il testicolo recupera le dimensioni in media nel 76.4% dei casi (range 52.6-93.8%) (23),
 - ecocolordoppler testicolare per valutare la risoluzione del varicocele,
 - spermogramma (in caso di ragazzi > di 16 anni) da comparare con quello eventualmente eseguito prima dell'intervento;
- a 16-18 anni il paziente operato in età pubere o prepubere deve eseguire uno spermogramma, quale controllo qualitativo e quantitativo della funzione dei testicoli. Dopo la cura del varicocele (che sia chirurgica o radiologica) la funzionalità e il numero degli spermatozoi mostra un miglioramento (11, 24, 25).

Bibliografia

1. Akbay E, Cayan S, Doruk E, et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* [Internet]. 2000;c86(4):490-3.
2. Kogan SJ. The pediatric varicocele. In: Gearhart JP, Rink RC MP, editor. *Pediatric urology*. WB Saunders. 2001; 763-73.
3. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1971; 5(1):27-32.
4. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* [Internet]. 1970 Aug [cited 2017 Mar 15];21(8):606-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5433164>
5. Tekgöl S, Riedmiller H, Dogan HS, Hoebke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Guidelines on Paediatric Urology.
6. Kurtz MP, Migliozi M, Rosoklija I, et al. Accuracy of orchidometry in boys with varicocele. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2015; 11(4):185.e1-5.
7. Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ, Lipshultz LI. The varicocele: diagnostic dilemmas, therapeutic challenges and future

- perspectives. *Asian J Androl* [Internet]. 2016; 18(2):276-81.
8. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Relationship of Varicocele Grade and Testicular Hypotrophy to Semen Parameters in Adolescents. *J Urol* [Internet]. 2007; 178(4):1584-8.
 9. Sarteschi LM. Lo studio del varicocele con eco color doppler. *G Ital Ultrason*. 1993; 4(43e9).
 10. Hirsh AV, Cameron KM, Tyler JP, et al. The Doppler assessment of varicoceles and internal spermatic vein reflux in infertile men. *Br J Urol* [Internet]. 1980; 52(1):50-6.
 11. Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol* [Internet]. 1988; 139(3):562-4.
 12. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol* [Internet]. 1994; 26(1):61-6.
 13. Kocvara R, Dolezal J, Hampl R, et al. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. *Eur Urol* [Internet]. 2003; 43(4):430-5.
 14. Riccabona M, Oswald J, Koen M, et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J Urol* [Internet]. 2003; 169(2):666-8.
 15. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J Urol* [Internet]. 1998; 159(3):1022-4.
 16. Kocvara R, Dvoráček J, Sedláček J, et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol* [Internet]. 2005; 173(5):1751-4.
 17. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* [Internet]. 1992; 148(6):1808-11.
 18. Mirilas P, Mentessidou A. Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy in Children, Adolescents, and Adults: Surgical Anatomy and Anatomically Justified Technique. *J Androl* [Internet]. 2012; 33(3):338-49.
 19. Fayad F, Sellier N, Chabaud M, et al. Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2011; 46(3):525-9.
 20. Thon WF, Gall H, Danz B, et al. Percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. *J Urol* [Internet]. 1989; 141(4):913-5.
 21. Kass EJ, Belman AB. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. *J Urol* [Internet]. 1987; 137(3):475-6.
 22. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* [Internet]. 1997; 158(3 Pt 2):1128-32.
 23. Li F, Chiba K, Yamaguchi K, et al. Effect of Varicocelectomy on Testicular Volume in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Urology* [Internet]. 2012; 79(6):1340-5.
 24. Laven JS, Haans LC, Mali WP, et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* [Internet]. 1992;58(4):756-62.
 25. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol* [Internet]. 1994; 152(2 Pt 2):788-90.

Edizioni Scripta Manent s.n.c. declina qualsiasi responsabilità per la pubblicazione delle foto, figure e tabelle che sono state fornite dagli Autori.

Corrispondenza:

Arianna Lesma, MD

IRCCS San Raffaele

Tel. 335.6846206 - Fax: 02.2643.2375

e-mail: ariannalesma@gmail.com

Sindrome dell'ovaio policistico nelle adolescenti, aspetti diagnostici e ruolo dell'insulino-resistenza nella fisiopatologia

Maria Laura Iezzi, Giovanni Farello, Gaia Varriale, Michela Ambrosi

Università di L'Aquila - Ospedale Civile S. Salvatore. Dipartimento di Pediatria.

Riassunto

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) rappresenta il più comune disordine endocrinologico nelle donne in età riproduttiva ed è caratterizzato da iperandrogenismo clinico e/o biochimico, oligoanovulazione, e/o aspetto ecografico di ovaie policistiche. Le classiche manifestazioni in adolescenza includono: irregolarità mestruali, anovulazione cronica, morfologia policistica ovarica e irsutismo. PCOS è inoltre associata a disordini metabolici, quali insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria, dislipidemia ed obesità; l'iperinsulinemia è responsabile dell'esacerbazione dell'iperandrogenismo e delle altre manifestazioni metaboliche tra cui l'acanthosis nigricans, sia nei soggetti obesi che magri. Inoltre, le donne con PCOS presentano un aumentato rischio di Diabete di Tipo 2 e di infertilità. Il deficit di Inositolo a livello ovarico, alla base del meccanismo etiopatogenico dell'insulino-resistenza, sembra essere responsabile di gran parte delle manifestazioni cliniche.

Parole chiave: Sindrome dell'ovaio Policistico; Adolescenti; Iperandrogenismo; Iperinsulinismo; Inositolo.

Polycystic Ovary Syndrome in adolescents: diagnostic issues and role of insuline-resistance

Summary

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women of reproductive age, and it is characterized by clinical and/or biochemical hyperandrogenism, oligo-anovulation and/or ultrasound finding of polycystic ovaries. Its classic clinical manifestations, in adolescents may include: menstrual irregularities, chronic anovulation, polycystic ovarian morphology, hirsutism.

PCOS is also accompanied by a number of metabolic disorders, such as insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, dyslipidemia and obesity; the high prevalence of insulin resistance and hyperinsulinemia among lean or obese adolescent girls with PCOS are well recognized aspects. They may exacerbate the hyperandrogenism and the reproductive and metabolic manifestations of PCOS as well as acanthosis nigricans, the cutaneous manifestation of insulin resistance. In adult women there is an increased risk of type 2 diabetes and infertility.

Insulin-resistance represents the etiopathogenetic key of PCOS: a deficit of Inositol's tissue availability seems to be responsible for this clinical picture; these recent beliefs have opened a new horizon in the clinical management of PCOS.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome; Adolescents; Hyperandrogenism; Hyperinsulinism; Inositol.

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una complessa condizione endocrino-metabolica di difficile inquadramento sia etiologicalo che clinico; prevale nel 4-12% delle donne in età riproduttiva (1). Rappresenta la più comune causa di iperandrogenismo e oligo-anovulazione, mostra una particolare incidenza nelle aree del mediterraneo ed è la più frequente causa di infertilità. Non esiste di essa una definizione uniforme, a causa della natura estremamente eterogenea e della costellazione di sintomi che accompagna tale patologia, motivo per cui è preferibile considerarla una sindrome, più che una malattia (2).

Definizione

La definizione di PCOS è stata a lungo dibattuta fin dal 1935, quando Stein e Leventhal (3) inquadrono tale condizione come l'associazione di amenorrea, iperandrogenismo e infertilità. Nel 1990, si è svolta la prima conferenza internazionale sulla sindrome dell'ovaio policistico, presso il *National Institutes of Health* (NIH) in Bethesda, Maryland, durante la quale sono stati identificati i seguenti criteri diagnostici (4):

- Evidenza clinica o biochimica di iperandrogenismo;
- Oligo-anovulazione cronica;
- Esclusione di altri disordini noti.

Da questo importante primo passo verso la standardizzazione della diagnosi, durante le successive conferenze internazionali, è aumentata la consapevolezza che le manifestazioni cliniche di PCOS, fossero molto più vaste di quanto emerso fino ad allora. Nel 2003, "Rotterdam Consensus on Diagnostic Criteria for PCOS" (5) e ESHRE/ASRM (European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine), hanno stabilito che PCOS è una sindrome di disfunzione ovarica caratterizzata dalla presenza di almeno due dei seguenti sintomi:

- Oligo e/o anovulatorietà;
- Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo;
- Morfologia policistica delle ovaie.

Questa nuova definizione permetteva di includere nella diagnosi pazienti altrimenti escluse secondo i vecchi criteri del NIH, come donne iperandrogeniche ma con cicli ovulatori. È stato inoltre possibile suddividere le pazienti in 4 gruppi:

- **Fenotipo A o PCOS classica:** iperandrogenismo clinico e/o biochimico; oligo/anovulazione; evidenza ecografica di ovaio policistico.
- **Fenotipo B:** evidenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico; oligo-anovulazione.
- **Fenotipo C o PCOS Ovulatoria:** evidenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico; evidenza ecografica di ovaio policistico.
- **Fenotipo D o PCOS senza iperandrogenismo:** evidenza di oligo-anovulazione e riscontro ecografico di ovaio policistico.

Nel 2006, l'AES (Androgen Excess Society) ha enfatizzato il ruolo dell'iperandrogenismo come elemento cardine, escludendo il fenotipo D dalla definizione per la mancanza di esso; per porre diagnosi è necessaria presenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico, associato ad almeno uno dei seguenti parametri: Oligo-anovulazione (oligo-amenorrea) e /o ovaie policistiche (6). Tali criteri sono stati confermati e consolidati nel 2009 dall'AES e dalla PCOS Society task force statement; pertanto oggi, la PCOS può essere definita come un disordine dovuto a eccessiva produzione di androgeni conseguente a un'alterazione della loro sintesi, azione e/o metabolismo (7).

Diagnosi

Oggi è chiaro che in donne con cicli regolari ma con presenza di iperandrogenismo e/o ovaio policistico (PCO) all'ecografia, come pure in pazienti senza evidenza clinica di eccesso di androgeni, ma con manifestazioni chiare di disfunzione ovarica e alterazioni laboratoristiche può essere posta diagnosi di PCOS. Nelle adolescenti l'inquadramento risulta maggiormente difficoltoso a causa di un certo iperandrogenismo transitorio e fisiologiche irregolarità mestruali unite ad una morfologia ovarica che spesso

evidenzia un aspetto multifollicolare come naturale processo evolutivo. I più recenti lavori rivolti a questa particolare fascia di età concordano nel seguire la classificazione più recente, ma comunque invitano a sospettare la sindrome in presenza di:

- Oligo-amenorrea dopo due anni di vita ginecologica;
- Quadri persistenti di iperandrogenismo clinico con acne persistente, seborrea, perdita di capelli, ipertricosi o irsutismo;
- Associazione con sovrappeso-obesità e segni di iperinsulinismo.

Le irregolarità mestruali in adolescenti con PCOS sono dovute alla presenza di anovulatorietà e i disturbi si presentano usualmente sotto forma di oligo-amenorrea (meno di 6-8 episodi di sanguinamenti mestruali all'anno oppure cicli intervallati più di 35 giorni dopo 2 anni dal menarca). La definizione medica di anovulazione cronica nella PCOS è basata sull'esclusione di altre cause (p.e. iperprolattinemia, ipertiroidismo) e sul dosaggio dei livelli di progesterone, negli 8-10 giorni precedenti al sanguinamento e/o l'assenza di corpo luteo, ecograficamente evidenziato, per 3 cicli consecutivi (8).

L'iperandrogenismo, che deve essere valutato clinicamente con metodi di punteggio standardizzati, come il Ferriman e Gallway Score, e laboratoristicamente, evidenzia i livelli di androgeni circolanti; vanno inoltre escluse eventuali patologie tumorali androgeno-secerenti, iperandrogenismo di origine surrenalica, alterazioni della secrezione di SHBG, indotte da cause metaboliche o endocrine, sindrome di Cushing (9).

Nelle adolescenti, vanno tenuti in considerazione quadri gravi e persistenti di acne soprattutto se accompagnato da iperseborrea, *acanthosis nigricans* (10).

Oltre a ciò, gli esami iniziali da richiedere, includono la valutazione sierica dell'Ormone Follicolostimolante (FSH) e dell'Estradiolo (E_2) per escludere un ipogonadismo ipogonadotropo o una prematura insufficienza ovarica, caratterizzata da bassi livelli di E_2 e alte concentrazioni di FSH (11). PCOS è parte dello spettro delle anovulazioni normogonadotrope normoestrogeniche, anche se le concentrazioni sieriche di Ormone Luteinizzante (LH) sono frequentemente elevate in queste pazienti. I livelli di LH assoluto circolante, così come il suo rapporto con la concentrazione di FSH, risultano aumentati, in maniera significativa, se confrontate con i gruppi di controllo e tali alterazioni si riscontrano nel 60% (LH aumentato) e 95% ($LH/FSH > 2$) dei casi (12). Questo fenomeno è dovuto a un incremento dell'ampiezza e della frequenza di rilascio di LH (13); l'assenza dell'ovulazione, e quindi della formazione del corpo luteo, porta a mancata produzione di progesterone che a sua volta manca di svolgere la sua azione inibitoria sulla secrezione pulsatile dell'LH; inoltre l'iperandrogenismo di base può contribuire all'ipertono dell'LH.

Diagnosi ecografica

In accordo con la letteratura disponibile (14), si definisce Ovaio

Policistico (PCO) la dimostrazione ecografica di 12 o più follicoli, del diametro di 2-9 mm, in ciascun ovaio, con un netto aumento del volume ovarico (superiore a 10 ml) e aumento del volume stromale (15).

Tale definizione non è applicabile alle donne, sane e non, che facciano uso di pillola contraccettiva, dato che la sua assunzione modifica la morfologia dell'ovaio (16).

Ragazze con policistosi dimostrata ecograficamente ma senza disordini ovulatori o iperandrogenismo (PCO asintomatico), non dovrebbero essere considerate, tra le pazienti con PCOS (17). In riferimento all'applicazione degli ultrasuoni è bene sottolineare che nelle adolescenti non è quasi mai possibile effettuare, un esame transvaginale, da preferirsi per la più alta sensibilità, soprattutto nei soggetti obesi.

Le pazienti con regolari mestruazioni devono essere esaminate, a partire dalla fase follicolare (III-V giorno di ciclo), mentre quelle affette da oligomenorrea, devono essere controllate random oppure 3-5 giorni dopo un'emorragia indotta da progestinici; il calcolo del volume ovarico deve essere effettuato mediante una formula semplificata ($0.5 \times \text{lunghezza} \times \text{larghezza} \times \text{spessore}$) ed è possibile stimare il numero dei follicoli, mediante sezioni longitudinali e antero-posteriori delle ovaie e le dimensioni dei follicoli, se inferiori a 10 mm, devono essere considerate come la media dei diametri misurati, nelle due sezioni (16).

Aspetti fisiopatologici

La fisiopatologia della PCOS è tutt'ora poco compresa, avendo una genesi multifattoriale, risultato di complesse alterazioni funzionali del sistema riproduttivo e non la conseguenza di un semplice malfunzionamento ovarico o ipotalamico-ipofisario. Lo stile di vita e le abitudini alimentari della donna geneticamente predisposta possono contribuire notevolmente allo sviluppo della patologia stessa, così come l'esposizione a un clima iperandrogenico durante lo sviluppo fetale (18).

La predisposizione genetica è legata a geni trasmessi con modalità di tipo autosomico dominante con penetranza incompleta, che sono coinvolti nella biosintesi e nell'attività androgenica, responsabili dell'insulino-resistenza, nonché geni attivanti e modulanti le citochine pro-infiammatorie (19).

Negli ultimi anni si è posta una particolare attenzione alle problematiche metaboliche connesse all'iperinsulinemia e all'insulino-resistenza intesa come una riduzione insulino-mediata, dell'utilizzo del glucosio. Queste sono condizioni piuttosto comuni, con una percentuale superiore al 50% nelle donne, obese e non, affette da policistosi ovarica (20); secondo l'AES i due capisaldi imprescindibili nella fisiopatologia della PCOS sono proprio l'iperandrogenismo e l'insulino-resistenza, anche se quest'ultima ancora non viene fatta rientrare nei criteri diagnostici (21).

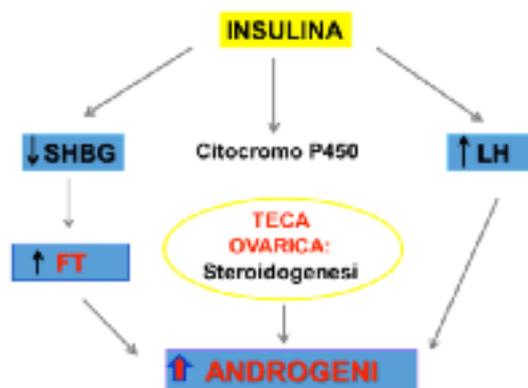
Inoltre è oggi largamente accettato il ruolo dell'obesità nello sviluppo e peggioramento di tale condizione, con maggiore fre-

quenza di insulino-resistenza in particolare nei casi di obesità centrale di tipo androide (22).

Il legame tra disturbi del metabolismo degli zuccheri e iperandrogenismo fu descritto, per la prima volta, nel 1921, da *Achard e Thiers*, con il nome di "*Diabete delle Donne Barbute*" (*Diabete des femmes a barbe*).

Nello studio della patogenesi della PCOS, nel 1980, *Burghen et al.* hanno associato l'iperinsulinemia alla sindrome dell'ovaio policistico (23) e da quel momento in poi, sono stati promossi una serie di studi volti a chiarire il legame tra insulina e funzione gonadica. In seguito, i ricercatori hanno dimostrato correlazioni lineari e positive tra i livelli di insulina basali, e dopo carico con glucosio, e gli androgeni, come prova di un probabile significato eziologico. Inoltre, le donne affette da PCOS mostrano una maggiore ipertecosi stromale ovarica, responsabile dell'eccesso di ormoni androgeni circolanti; tale sovertimento strutturale delle ovaie è risultato più marcato nelle donne insulino-resistenti, suggerendo come l'iperinsulinemia possa, in qualche modo, influire sulla morfologia e sulla funzione ovarica. L'insulina stimola, in maniera diretta, e attraverso l'ipertono di LH, la produzione di elevate quantità di androgeni, da parte delle cellule della teca ovarica e inibisce la sintesi epatica di SHBG, favorendo l'aumento, in maniera indiretta, dei livelli di androgeni liberi circolanti (24, 25). Sembra che le cellule della teca, in pazienti affette da PCOS, presentino una maggiore sensibilità all'azione dell'insulina sulla secrezione degli androgeni. L'importanza dell'insulino-resistenza nella patogenesi della PCOS, è ulteriormente sottolineata dal fatto che, composti insulino-sensibilizzanti quali la metformina, il pioglitazone, il troglitazone, siano stati proposti come trattamento nelle pazienti con policistosi associata ad iperinsulinemia e dall'evidenza di come la metformina possa antagonizzare alcuni sintomi dell'iperandrogenismo, riducendo, le concentrazioni totali di testosterone libero (26, 27) (Figura 1).

Figura 1.
Meccanismi di iperandrogenismo legati all'insulino-resistenza.



Tale insulino-resistenza, predispone, a lungo termine, allo sviluppo del diabete mellito di tipo 2, soprattutto in presenza di storia familiare di diabete mellito e se le pazienti sono obese.

In condizioni di euglicemia, l'insulina agisce sulle cellule, legandosi al proprio recettore, un eterodimero, costituito da due subunità extracellulari e 2 β trans-membrana; il legame con il ligando induce, attraverso cambiamenti conformazionali di avvicinamento delle 2 subunità, un'autofosforilazione su uno specifico residuo di tirosina e un'ulteriore attivazione della sua attività chinasi intrinseca, con successiva trasduzione del segnale che passa attraverso la fosforilazione della proteina *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS-1) che a sua volta attiva la Fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3-K), chinasi inositolo dipendente, la cui azione più importante è quella di favorire la traslocazione dei canali di trasporto del glucosio, chiamati GLUT4, sulla membrana e quindi l'assorbimento cellulare di tale carboidrato (Figura 2).

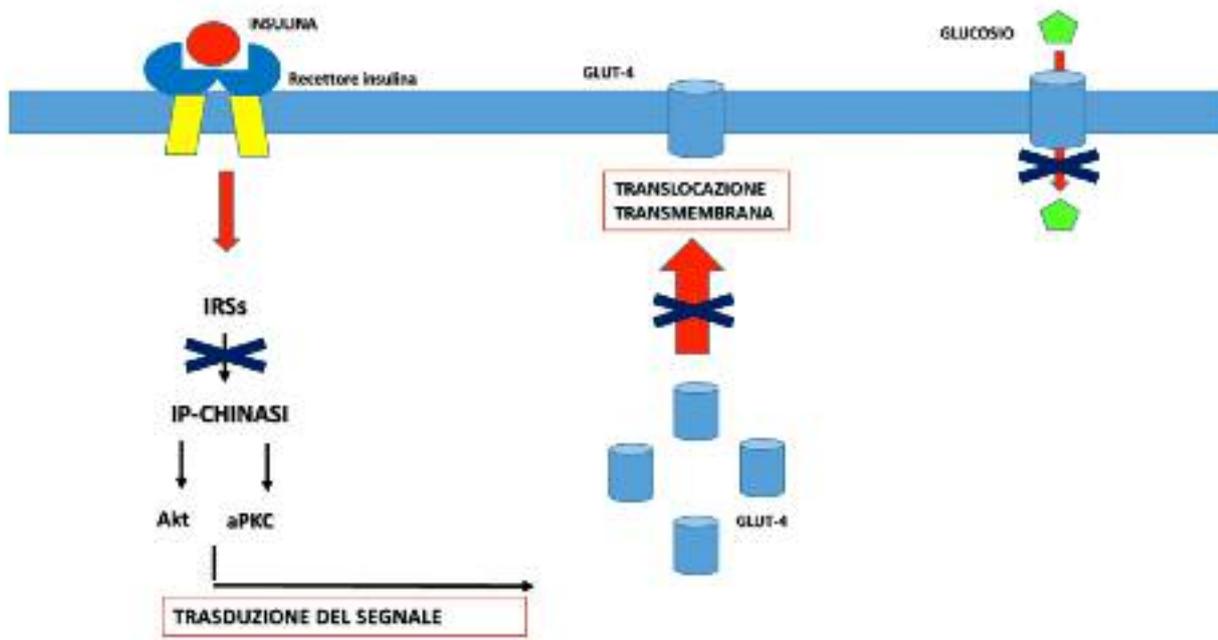
Studi effettuati sugli adipociti di donne con PCOS, hanno documentato una significativa riduzione del trasporto del glucosio, insulino-mediato, secondario a una diminuzione dei trasportatori GLUT4 (24).

Nell'ultima decade, vari lavori hanno altresì evidenziato che l'insulino-resistenza, in queste pazienti, è legata a un difetto della disponibilità tissutale di Inositolo, con successivo blocco dell'attività di secondi messaggeri Inositolo dipendenti; ne deriva un difetto dell'attivazione di enzimi che controllano il metabolismo del glucosio, con comparsa di insulino-resistenza.

Attualmente, non esiste una terapia risolutiva della PCOS; non esiste un unico farmaco in grado di correggere tutti i sintomi e spesso si rende necessario l'impiego di più interventi contemporaneamente. L'intervallo libero dalla sintomatologia può essere più o meno lungo, ma presuppone sempre la comparsa di recidive. Considerando il ruolo centrale dell'insulina nell'eziologia della PCOS, gli agenti sensibilizzanti dell'insulina, come la Metformina, possono affiancare le terapie classiche come gli estrogeni-progestinici, migliorare l'insulino-resistenza e alleviare lo spettro di alterazioni endocrine, metaboliche e riproduttive, nelle donne con PCOS. Ormai è dimostrato che Metformina migliora la ciclicità mestruale, aumenta la frequenza di ovulazione e migliora la fertilità (29, 30).

Oggi comunque, grazie alle nuove acquisizioni fisiopatogenetiche, si ritiene che il primo, importante momento terapeutico sia rappresentato dalle modifiche dello stile di vita e dalla perdita di peso: un regime alimentare corretto e l'attività fisica regolare, sono in grado di migliorare il quadro clinico ed ematochimico nella maggioranza dei casi; tali interventi devono essere sostenuti con maggior forza quando si tratti di ragazze molto giovani. Inoltre, l'evidenza di un difetto della disponibilità tissutale di Inositolo alla base dell'insulinoreistenza, ha fornito il razionale per l'introduzione, nel trattamento di queste pazienti, di nuovi farmaci insulino-sensibilizzanti alternativi, quali l'Inositolo, come prima scelta terapeutica soprattutto nelle adolescenti che non vogliono assumere insulinosensibilizzanti classici o estrogeni-progestinici.

Figura 2.
Alterata trasduzione del segnale insulinico, in presenza di deficit di Inositolo.



Bibliografia

1. NectariaXita, AgathoclesTsatsoulis. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 91,5.
2. Enrico Carmina, Rogerio A. Lobo. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Arguably the Most Common Endocrinopathy Is Associated with Significant Morbidity in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 84,6.
3. Stein IF, Leventhal ML. *Am J ObstetGynecol*. 1935; 29:181-91.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. *Disgnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach*. Boston: Blackwell Scientific. 1992; 377-84.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*. 2004; 81:19-25.
6. Ricardo Azziz Enrico Carmina Didier Dewailly Evanthia Diamanti-Kandarakis Hector F. Escobar-Morreale Walter Futterweit Onno E. Janssen Richard S. Legro Robert J. Norman Ann E. Taylor Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *ICEM*. 2006; 91(11): 4237-4245.
7. R Azziz, ECarmina, et al. (Task Force on thePhenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society) The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *FertilSteril*. 2009; 91(2):457-488.
8. M Hickey, A Balen Menstrual disorders in adolescence: investigation and management *Hum Reprod Update*. 2003; 9(5):493-504.
9. Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic states *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical management*. 2004; 597-632.
10. Slayden SM, Moran C, Sams WM jr, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *FertilSteril*. 2001; 75:889-92.
11. Rowe PJ, Cornhaire FH, Hargreave TB. Female partner. In: *World Health Organization manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge University Press. 2000; 40-67.
12. Taylor AE, McCourt B, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J ClinEndocrinolMetab*. 1997; 82:2248-56.
13. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66:165-72.
14. Jonard S, Robert Y, Cortet C, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod*. 2003; 18:598-603.
15. Bucket WM, Bouzayen R, Watkin KL, et al. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2003; 18:598-603.
16. Christensen JT, Boldsoen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using contraception or usingIUD. *ActaObstetGynecolScand*. 1997; 76:784-9.
17. Dewailly D. Definition and significance of polycystic ovaries: In: *Hyperandrogenic states and hirsutism*. *Ball Clin Obstet Gynaecol*. 1997; 11:349-68.
18. Bili H, Laven J, Imani B, et al. Age related differences in features associated with PCOS in normogonadotrophic oligo-amenorrheic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145:749-55.
19. M Urbanek, RS Legro, DA Driscoll, R Azziz, et al Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *The National Academy of Sciences*. 1999; 96(15):8573-8578.
20. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycysticovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38:1165-74.
21. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other form of anovulation. *ObstetGynecolSurv*. 2002; 57:755-67.
22. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;30:1166-73.
23. GA Burghen, JR Givens, AE Kitabchi. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *ICEM*. 1980; 50(1):113-116.
24. Andrea Dunaif. Insulin resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 2013; 18,6.
25. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, et al. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*. 2004; 81:114-119.
26. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23:146-152.
27. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:763-775.
28. Hotamisligil, Gokhan S; Peraldi, Pascal; Budavari, Adriane; Ellis, Ramsey IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271:5249, 665.
29. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2001; 265,124-127.
30. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2002; 77,101-106.

Edizioni Scripta Manent s.n.c. declina qualsiasi responsabilità per la pubblicazione delle figure che sono state fornite dagli Autori.

Corrispondenza:

Maria Laura Iezzi, MD

Università di L'Aquila - Ospedale Civile S.Salvatore.

Dipartimento di Pediatria

Tel: 0862368607

Fax: 0862368651

e-mail: marialaura.iezzi@libero.it



Le app in iTunes!®



La medicina è un firmamento in cui le varie specializzazioni rappresentano i pianeti.

Queste app di Edizioni Scripta Manent permettono di esplorare le principali specializzazioni mediche e chirurgiche e trovare le risposte ai propri quesiti.

Il medico può soddisfare la necessità di un continuo aggiornamento, il grande pubblico l'esigenza di una maggiore conoscenza delle problematiche legate alla salute.



DERMATOLOGY PLANET

<https://itunes.apple.com/it/app/dermatology-planet/id499547735?mt=8>



MEDICINE PLANET

<https://itunes.apple.com/it/app/medicine-planet/id515382423?mt=8>



ADOLESCENT PLANET

<http://www.edizioniscriptamanent.it/it/contenuti-per-app/58/adolescent%20planet>



UROLOGY PLANET

<https://itunes.apple.com/it/app/urology-planet/id499556486?l=it&mt=8>



PLASTIC SURGERY PLANET

<https://itunes.apple.com/it/app/plastic-surgery-planet/id452548409?mt=8>



Slow medicine e medicina narrativa nei disturbi del comportamento alimentare

Simonetta Marucci ¹, Giulia De Iaco ²

¹ Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Costituzionale ed Endocrinologia - Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare ASL n 1 dell'Umbria - Todi (PG);

² Biologa nutrizionista, Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare - ASL n 1 dell'Umbria - Todi (PG).

Il mondo medico si trova a vivere, oggi, un momento di grande sviluppo in termini scientifici e tecnologici e mai come in questo momento si sono avuti a disposizione strumenti di cura e protocolli sempre più efficienti, sulla base del paradigma della *Evidence Based Medicine*.

A fronte di questi innegabili progressi, però, mai come in questo tempo si è vissuta una insoddisfazione per le risposte che la stessa medicina fornisce, un allargarsi progressivo della frattura tra medici e pazienti, che culmina con il dilagare del fenomeno della Medicina "difensiva".

Il paziente, letteralmente "*colui che patisce*", la cui diagnosi è sempre più spesso affidata a sofisticate strumentazioni e sempre meno al colloquio clinico ed alla lettura e interpretazione dei segni e sintomi, si sente tradito, non ascoltato nella sua complessità di persona sofferente, come esprime molto efficacemente *Tiziano Terzani* in "*Un altro giro di giostra*": "...*ma l'esperto di turno non veniva a toccarmi o ad auscultarmi. La sua attenzione era rivolta esclusivamente ai pezzi e neppure ai pezzi in sé, ma alla loro rappresentazione, all'immagine che di questi vari pezzi compariva sullo schermo del suo computer... Ma io, io-tutto, io-anche-solo-l'insieme-di-quei-vari-pezzi non c'ero mai. Non venivo neppure consultato*".

Il medico, dall'altra parte, che riconosce il proprio ruolo nel fatto di avere qualcuno da curare, è oggi in piena crisi d'identità, l'armamentario tecnologico e farmacologico lo ha sempre più allontanato dal paziente, la burocrazia gli sottrae tempo ed energie, va spesso in *burn out*, perde la motivazione e l'idealità, e finisce a volte per trovarsi in situazioni di vero e proprio conflitto con i pazienti.

Da diversi anni si è cominciato a parlare di "*umanizzazione della medicina*", termine coniato nel 1948 nella Dichiarazione di Ginevra ed adottata dalla *World Medical Association*, dopo i crimini medici del nazifascismo.

L'evoluzione successiva delle "*Medical Humanities*", disciplina nata in America intorno agli anni '60 del secolo scorso, è andata verso una integrazione delle scienze mediche con le discipline umanistiche, cambiando l'immagine stessa della medicina mediante la sintesi di diversi saperi.

Negli anni '80 essa si sviluppa anche in relazione alla Bioetica, focalizzandosi su questioni legate a decisioni politiche ed amministrative della Sanità, reinterpretando la tutela della salute in chiave collettiva, affrontando temi antropologici relativi alla cura,

e si propone di attivare un dialogo con le Scienze sociali, la Filosofia morale, non disdegnando l'apporto delle Arti espressive quali la letteratura, la musica, il teatro.

Nel 2011 nasce il Movimento *Slow Medicine*, che coinvolge società scientifiche, associazioni di pazienti, cittadini, mezzi di informazione, con progetti finalizzati a modificare e migliorare la pratica clinica quotidiana, valorizzando il tempo dell'accudimento e la qualità della relazione medico-paziente (1).

Questo approccio crea un nuovo paradigma, secondo il quale, attraverso un giusto equilibrio tra le indicazioni della EBM, l'attenzione per la persona e la valutazione delle risorse economiche, si evita una eccessiva medicalizzazione ed uno spreco di denaro, che si traduce in un risparmio anche in termini economici.

Il paziente, in questa nuova visione, assume sempre di più un ruolo attivo nel proprio percorso di cura e, in un processo volto ad integrare punti di vista diversi, assume un ruolo fondamentale lo strumento della narrazione.

La "*Medicina Narrativa*" (NBM: *Narrative Based Medicine*) si integra così con la EBM nel favorire il processo decisionale rispetto alle terapie, soprattutto in patologie croniche, rendendole il più possibile personalizzate ed appropriate.

Rita Charon, della *Columbia University*, conia questo termine in un articolo pubblicato nel 2001 precisandone il tentativo di colmare la mancanza di attenzione, da parte della EBM, di aspetti personali del malato: "*La Medicina Narrativa fortifica la pratica clinica con la competenza narrativa per riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare ed essere sensibilizzati dalle storie della malattia: aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapisti a migliorare l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo della capacità di attenzione, riflessioni, rappresentazione e affiliazione con i pazienti e i colleghi*" (2).

In questa prospettiva il medico ed il paziente si scambiano delle "*storie*", all'interno delle quali emergono significati la cui interpretazione permetterà di costruire un percorso di cura individualizzato, sempre nel rispetto della EBM.

Nel 2014 l'Istituto Superiore di Sanità organizza una *Consensus Conference* allo scopo di fissare le linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in campo clinico-assistenziale, facendo chiarezza rispetto all'ambito ed agli obiettivi (3). Essa si rivolge, quindi, al paziente ma anche al personale sanitario, coinvolto nel processo di cura e spesso troppo condizionato da una visione

esclusivamente biologica, vincolata anche alla concezione "aziendale" delle strutture sanitarie, che porta inevitabilmente ad una freddezza nei rapporti reciproci.

La Medicina Narrativa, che non vuole contrapporsi alla medicina convenzionale, basata sulla EBM, propone un approccio "olistico", attento alla soggettività del paziente, ai suoi bisogni non solo fisici ma anche esistenziali, e le "storie" permettono di reinterpretare l'esperienza della malattia, contestualizzandola nel vissuto del soggetto, e permettendone la lettura in una prospettiva diversa, che spesso ne condiziona, in maniera più vantaggiosa, il decorso.

La narrazione può esprimersi attraverso diversi strumenti, dalla scrittura, alla pittura o al disegno e la fotografia, alla musica o alla danza e al teatro, a seconda dell'età o delle abilità e predisposizioni del soggetto. Queste facoltà non sono necessariamente innate, ma possono essere apprese dal paziente e richiedono, però, anche un percorso di formazione negli operatori sanitari, allo scopo di acquisire gli strumenti utili a decodificare i messaggi impliciti nella narrazione, permettendo di utilizzare i racconti in fase di cura, soprattutto in quelle patologie in cui le risorse terapeutiche a disposizione sono insufficienti o inefficaci.

La malattia non è un "accidente" di tipo biologico, non è separabile dall'esperienza e dalla soggettività di colui che la vive e, con i sintomi che la caratterizzano, acquista un valore metaforico di linguaggio del corpo, il quale diventa spesso lo strumento di scrittura del disagio.

Ci si ammala quando non è possibile comunicare verbalmente, o quando il messaggio è troppo doloroso e supera la capacità di riceverlo: il corpo diventa allora il teatro della rappresentazione della sofferenza interiore, attraverso un sintomo.

Questa dinamica psicosomatica è molto presente nei Disturbi del Comportamento alimentare che, lungi dall'essere semplicemente patologie legate al cibo, rappresentano una modalità di risposta adattativa nel tentativo di risolvere il difficile problema della strutturazione dell'identità.

Esiste spesso, in questi pazienti, la percezione di un mancato riconoscimento come persone, e l'ossessiva ricerca di una identità fondata sul peso e le forme corporee, racchiude in sé una domanda di essere visti, come "oggetti del desiderio e non come corpi da sfamare" (4).

La narrazione favorisce la costruzione della identità della persona poiché, attraverso il racconto che si fa agli altri, il sé prende forma, la realtà viene reinterpretata e, in questo senso, la scrittura acquista valenza clinica (5).

Da qui il progetto terapeutico portato avanti a Palazzo Francisci, prima struttura residenziale pubblica, extraospedaliera, dedicata ai Disturbi del Comportamento alimentare.

La ristrutturazione dell'identità, in cui si innesta il nucleo centrale del disturbo, è l'obiettivo del percorso di cura e, a tale scopo, accanto alla Terapia Cognitivo-Comportamentale, sono state introdotte attività espressive quali Danzaterapia, Musicoterapia, Teatrotterapia e gruppo di scrittura autobiografica attraverso la *Poesia Haiku*.

In una patologia in cui il corpo è fortemente idealizzato e non vissuto e percepito realisticamente, la poesia *Haiku* si rivela uno strumento prezioso per entrare in contatto con il mondo delle emozioni.

L'*Haiku*, che affonda le sue radici nella cultura giapponese del XVII sec., è una poesia semplice, nella struttura e nei toni, ed è strutturata in 17 sillabe, suddivise in 3 versi, 5-7-5, in cui si esprime l'emozione del momento, attraverso una metafora della natura.

Lo scopo è quello di portare l'attenzione del paziente alle proprie sensazioni, al proprio mondo interiore, all'ascolto delle proprie emozioni per le quali si cercherà una espressione simbolico-metaforica, tipica del linguaggio poetico.

La brevità e lapidarietà della composizione *Haiku*, permette di valorizzare e dare un significato profondo ad ogni parola, e lo schema rigido delle 17 sillabe costringe i pazienti ad eliminare il superfluo dai propri processi mentali, spesso vittima della ipertrofia ed amplificazione tipici del pensiero ossessivo, riducendoli all'essenziale.

La contestualizzazione in un'immagine della natura, permette di cogliere le proprie sensazioni in un "qui ed ora" che le fisserà in un quadro indelebile di struggente bellezza e semplicità, impossibile da esprimere attraverso la mediazione del pensiero razionale (6). Nel gruppo terapeutico di poesia *Haiku*, condotto da una Psicologa, ognuno è, contemporaneamente, autore e lettore, e si realizza una condivisione di emozioni che appartengono a tutti, indipendentemente da chi le abbia evocate.

Il valore terapeutico attribuito all'*Haiku*, è legato al fatto che, nella sua composizione, si parte dall'ascolto delle proprie sensazioni, legate semplicemente alla percezione dei sensi, attraverso i quali si entra in relazione col mondo (vista-olfatto-gusto-tatto-udito), passando poi al contenuto emozionale legato ad esse, ed alla espressione scritta di questo vissuto.

Nel DCA esiste una sorta di interruzione della comunicazione tra il corpo, il quale non è autorizzato ad esprimere i propri bisogni, ma diventa oggetto di un ipercontrollo su tutte le funzioni (mangiare, vomitare, utilizzare lassativi, fare iperattività), e la mente razionale, sede di questo controllo ossessivo.

Il sistema emozionale, schiacciato in questo conflitto Mente-Corpo, esprime il suo disagio con un grande senso di sofferenza, che culmina in disturbi comportamentali di diversa gravità.

Nell'*Haiku* si parte dall'ascolto delle sensazioni del corpo, delle emozioni che evocano e, nel doverle poi esprimere in una forma scritta, occorre connettere la parte razionale e cognitiva in una modalità espressiva e metaforica e non interpretativo-giudicante, riconnettendo corpo-emozione-pensiero.

Le conoscenze attuali che ci fornisce la Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia e gli studi sulla plasticità neuronale, cioè sulla capacità del cervello di plasmarsi sulla base della esperienza e sugli stimoli che vengono forniti, confermano che la materia cerebrale è influenzata dalla attività mentale allo stesso modo in cui l'attività mentale è condizionata dalla materia.

Il ritrovato dialogo tra emozioni e pensiero, permette una nuova

modalità espressiva che impedisce che esse si riversino sul corpo.

Lo esprime L., raccontando il suo incontro con l'Haiku: "...un giorno presa dalla disperazione, con tanta spontaneità ho buttato giù ciò che il mio stomaco voleva dire perché è lì che si bloccano tutte le emozioni, ed è tanto liberatorio, seguita da una fase più razionale perché non è come una tela dove i colori possono spargersi, diluirsi liberamente, per definirlo Haiku bisogna scegliere le sillabe giuste e quindi modificare, riformulare, ristrutturare con sinonimi, tagli e cucì le parole scritte tutte d'un fiato... La rabbia che sfoghi con l'Haiku non fa male come pugni contro le pareti, tagli e incisioni sulle braccia, anzi ha poi un effetto rilassante e ti permette di capire cosa stai provando. Se adesso rilegessi tutti gli Haiku scritti in ordine cronologico potrei tracciare una sorta di biografia emozionale oscillante vissuta all'interno della residenza, da rabbia furibonda verso me stessa e il mondo esterno, dalla sfiducia nel trattamento ai primi segni di resa e affidamento..."

Di fronte a me
querce e sassi, mentre
piccola guardo.
Corpo gonfiato
e animo irrequieto
avvolgono l'ira.

Bibliografia

1. Venero S, Domenighetti G, Bonaldi A. Italy's "Doing more does not mean doing better". *BMJ* 2014; 349:g4703.
2. Charon R, Narrative Medicine. A model for empathy, reflection, profession and trust. *JAMA*. 2001; 286:1897-1902.
3. Istituto Superiore di Sanità ISS, Centro Nazionale Malattie Rare CNMR; Conferenza di Consenso. Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. *Il Sole 24 Ore Sanità, All. al n.7, 24 febb-2 mar 2015*.
4. Recalcati M. *Ritratti del desiderio*, Raffaello Cortina ed. Milano. 2012.
5. Demetrio D. *La scrittura clinica. Consulenza autobiografica e fragilità esistenziali*. Raffaello Cortina ed. Milano. 2008.
6. Marucci S, Tiberi S. *Haiku nei Disturbi del Comportamento Alimentare*. Edizioni Sì. Forlì. 2013.

Corrispondenza:

Simonetta Marucci
Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare
ASL n 1 dell'Umbria
Palazzo Francisci - Via Cesia 1 - Todi (PG)
Tel: 075-8943302



EndoThal è lieta di accogliere il primo contributo scientifico "Growth disorders and endocrine complications in youth and adults with thalassemia: The highlights from the International Equality project (1st of 3 parts)".

Il progetto Equality, approvato e sostenuto da fondi dell'Unione Europea, ha lo scopo di formare, per il 2017 e 2018, specialisti in ematologia, pediatria ed endocrinologia nel campo della diagnosi e terapia dei disordini della crescita e delle complicanze endocrine degli adolescenti e giovani adulti con talassemia.

Il principale Coordinatore del progetto è il Prof. Dr. Duran Canatan, Pediatra e Genetista di Antalya (Turchia) e Presidente dell'AKHAV (Mediterranean Blood Diseases Foundation).

L'Italia partecipa attivamente alla realizzazione di questo progetto con il Dr. Vincenzo de Sanctis, Specialista in Pediatria ed Endocrinologia dell'Ospedale Privato Accreditato Quisisana di Ferrara. La Spagna è rappresentata dal Prof. Joan Lluís Vives Corrons della "Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit-Institute for Leukaemia Research Josep Carreras" della University of Barcelona (Spain) e Presidente dell'ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anemias).

Gli altri Partners sono il "Center for EU Projects of Governorship of Antalya (CEUPA)", la "Adem Tolunay Thalassemia Center of Antalya Training", la "Research Hospital e l'Antalya Thalassemia Association".

Dal 4 all'8 marzo del prossimo anno si terrà a Ferrara il Corso di Formazione:

"Train the Trainers", che vedrà la partecipazione di Esperti dei Paesi che partecipano al progetto.

Tutti coloro che si occupano di adolescenti ed in particolare di patologie croniche potranno trovare, nel sito web di Equality, filmati, E-magazine, flow-charts e periodici aggiornamenti in lingua turca, italiano e spagnolo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha identificato le malattie ereditarie del globulo rosso, quali l'Anemia Falciforme o Sickle Cell Disease tra le patologie emergenti del nuovo millennio. Per far fronte a questa nuova emergenza, sempre più frequente nel nostro Paese a causa dei flussi migratori, bisognerà sviluppare politiche sanitarie dedicate alla cura ed alla ricerca di questa malattia.

La RIMA da molti anni dedica una particolare attenzione alle pubblicazioni scientifiche nel campo delle emoglobinopatie, nelle sezioni EmoThal e successivamente EndoThal. Sostanzialmente vorremmo contribuire, con le Vostre esperienze e ricerche, ad assicurare agli adolescenti con drepanocitosi un'adeguata prevenzione delle complicanze ed un efficace trattamento delle crisi vaso-occlusive che possono interessare vari organi, come osso, distretto addominale (milza, rene, fegato), polmone o cervello.

Mi associo agli auguri della Dr.ssa Pozzobon, Presidente della SIMA, per un 2018 con tanta pace e solidarietà per tutti coloro che soffrono a causa delle guerre e della miseria.

Vincenzo de Sanctis
Editor in Chief EndoThal



Endo-Thal

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



Growth disorders and endocrine complications in youth and adults with thalassemia: The highlights from the international Equality project (1st of 3 parts)

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

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

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

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

Abstract

More than five decades ago, thalassemia major (TM) was fatal in the first decade of life. This poor prognosis changed since the survival rates started to increase progressively thanks to the implementation of continuous and significant improvement of diagnostic and therapeutic methods, consisting mainly of an intensive transfusion program combined with iron chelation therapy and imaging methods.

Nevertheless, there are still challenges with diagnosis and treatment of some clinical complications of thalassemias, including endocrinopathies. An early recognition and prevention of these complications, by early and regular chelation therapy, is mandatory for the improvement of the quality of life of TM patients. Major difficulties reported by endocrinologists/pediatricians/hematologists in the care of thalassemic patients with endocrine complications are: lack of facilities, correct interpretation of tests, unfamiliarity with medical treatment and the cost of diagnostics and therapeutics. Therefore, there is a felt need to educate and train more endocrinologists/ pediatricians/ hematologists in this field in order to optimise growth and prevent endocrine complications. Furthermore, to encourage and guide endocrinological follow up of patients with TM. Equality project aims to train doctors and nurses, taking care of youth and young adult TM patients, in the prevention, diagnosis, and management of endocrine disorders.

Key words: Thalassemia major, Iron overload, Endocrine complications, Equality project.

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

Introduction

Thalassemia is one of the most common genetic diseases worldwide, with nearly 68,000 affected children born with various forms of thalassemia each year (1).

There are two main classes of thalassemia, α and β , in which the α - and β -globin genes are involved respectively, and more rare forms caused by abnormalities of other globin genes. These conditions all have in common an imbalanced rate of production of the globin chains of adult hemoglobin (HbA), excess α chains in β -thalassemia and excess β chains in α -thalassemia. Several hundred different mutations at the α - and β -globin loci have been defined as the cause of the reduced or absent output of α or β chains.

The thalassemia syndrome is classified according to which of the globin chains, α or β , is affected. These 2 major groups, α - and β -thalassemia, are sub classified according to absent (α^0 and β^0) or reduced (α^+ or β^+) globin chain synthesis (1-3). Approximately 200 different β -thalassemia mutations have been reported and yet, population studies indicate that probably only 20 β -thalassemia alleles account for more than 80% of the β -thalassemia mutations in the world.

The degree of reduction in synthesis and the genotype, including modifying factors, determine the corresponding clinical picture. Although the anemia in β -thalassemia is primarily due to ineffective erythropoiesis, there is also a hemolytic component, which is related to the destruction of mature erythrocytes containing α -globin chain inclusions in the circulation (1-3).

Most patients with thalassemia are from South and Southeast Asian, African, Mediterranean or Middle Eastern origin (2, 3). Immigration has made the disorder more common in many other regions of the world (2, 3) (Figure 1).



Figure 1. The world distribution of thalassemias. In orange the areas after immigrations.

The basic management plan has not changed over the years and includes blood transfusion, iron chelation, folic acid and splenectomy if necessary. The effectiveness and efficiency of the regimens has greatly increased and the quality of life and survival rates of patients have made impressive progress (Figure 2). In fact, β -thalassemia major (TM) has evolved from a fatal paediatric disease to a chronic, well-managed disease for many patients (4, 5).

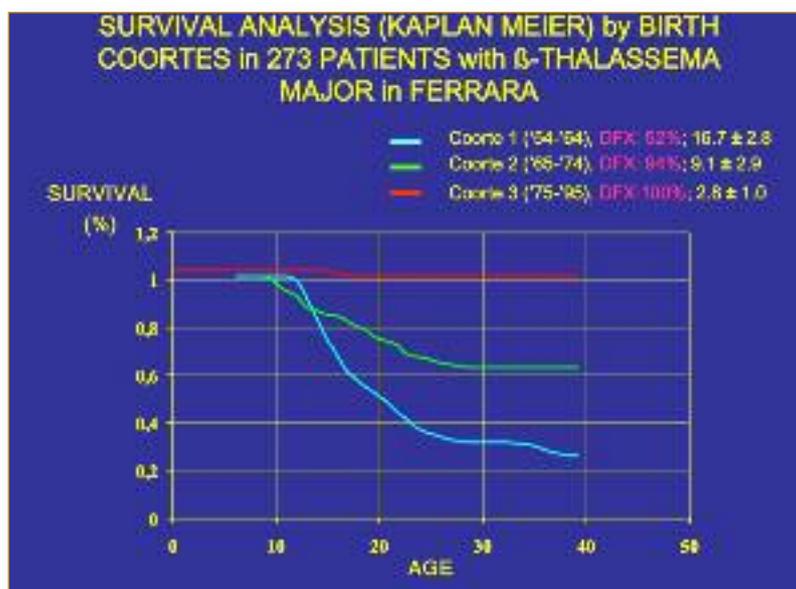


Figure 2. Survival curves in 3 different cohorts of patients with thalassemia major receiving subcutaneous chelation therapy with desferrioxamine (DFX) at different ages.

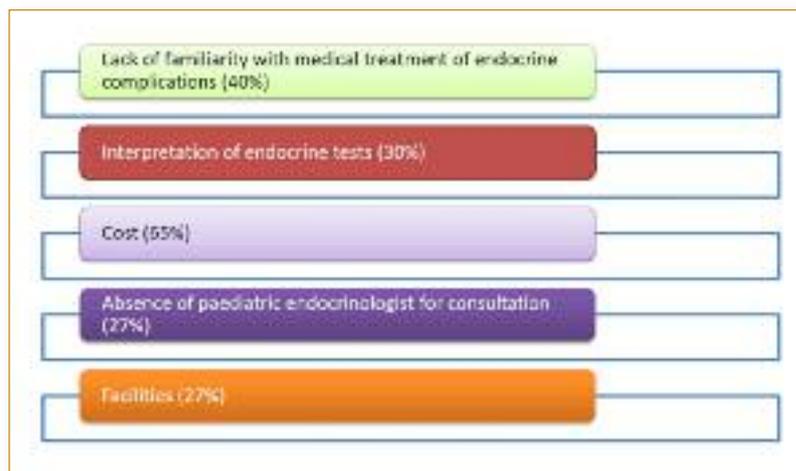


Figure 3. The major difficulties reported in Italy by hematologists or pediatricians experienced in thalassaemias or thalassaemia syndromes.

Nevertheless, survival and quality of life is still poor in many parts of the world and there are still challenges with diagnosis and treatment of some clinical complications of thalassaemias, including endocrinopathies (6-10).

The major difficulties reported by hematologists or pediatric endocrinologists experienced in thalassaemias or thalassemia syndromes (6) in following growth disorders and endocrine complications are reported in Figure 3.

Therefore, the main challenges that remain unsolved are the under recognition and understimulation of the morbidity of such complications as well as the absence of affordable worldwide-established treatment protocols. Understandably there is a felt need to educate and train more endocrinologists/pediatricians/hematologists in this field in order to optimise growth and prevent endocrine complications.

The Equality project

Because an early recognition of the associated complications, institution of appropriate treatment including transfusion regimen and chelation therapy, and specific treatment of each complication are the keys to successful management, in 2015, a project called **Equality** was submitted by 3 countries (Turkey, Spain and Italy) and approved by the European Union (EU) with the aim to train doctors and nurses, taking care of

youth and young adults thalassemia major (TM) patients, in the prevention, diagnosis, and management of endocrine disorders (Figure 4).

The training program is unique and diverse; though holds to a common goal to provide a better quality of life of TM patients with growth disorders and endocrine complications.

To achieve this goal, the training programs hold to the following main objectives: to provide the clinical experiences and educational opportunities necessary to build a solid foundation of medical knowledge, critical thinking abilities, diagnostic acumen and technical skills, and to create specialists able to practice the culturally competent medical care necessary in our increasingly diverse population.

In order to offer to the participants material that can be easily used and applied to practical clinical situations encountered by paediatricians or haematologists, training materials is going to be developed, such as: guideline, leaflets, video and medical publications.

Equality project will be developed in the course of 2 years (up to 2018). The project is carried out under the coordination of *Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı* (Mediterranean Blood Diseases Foundation, (AKHAV) with three local partners and two European partners (Spain and Italy).

The main coordinator is *Prof. Dr. Duran Canatan*, pediatric hematologist and geneticist and President of AKHAV. As local partners were selected the *Center for EU Projects of Governorship of Antalya* (CEUPA), the *Adem Tolunay Thalassemia Center of Antalya Training and Research Hospital* and *Antalya Thalassemia Association*.

The associated partners are the *Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit. Institute for Leukemia Research Josep Carreras* (IJC) and *University of Barcelona* (J.L. Vives Corrons, Spain) and the *Paediatric and Endocrine Outpatient Clinic, Quisisana Hospital of Ferrara* (V. De Sanctis, Italy).

Frequency of endocrine complications in thalassemia

Multi-transfused thalassemia major (TM) patients frequently develop severe endocrine complications mainly due to anemia, iron overload, and chronic liver disease, which require prompt diagnosis, treatment and close follow-up by specialists (Table 1) (6).

The most common endocrine complication

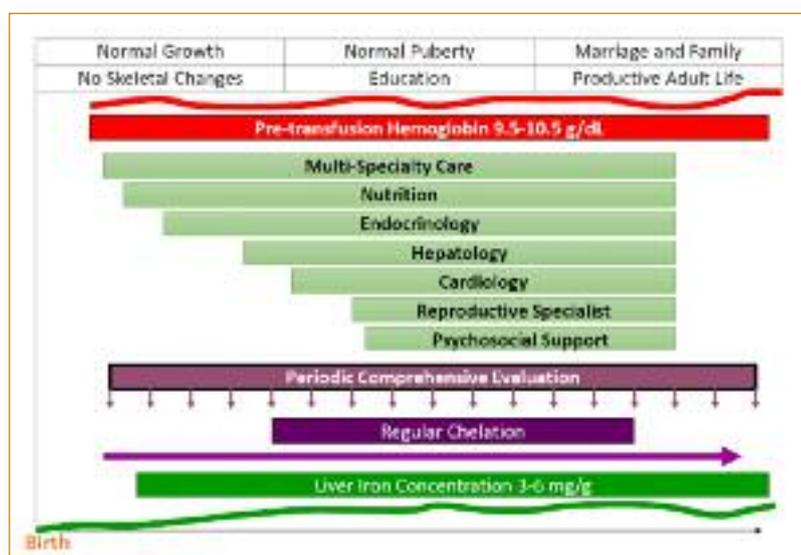


Figure 4. β -thalassemia major: Natural history in transfused and chelated patients.

(From: Lal A. *The thalassaemias in clinical practice*.

https://www.chinesehospital-sf.org/.../default/files/pdfs/Lal_PPT3.pdf)

Table 1.

Incidence/prevalence of endocrinopathies in iron overloaded β -thalassemia major patients in different countries.

Endocrine complications (% in both sexes)	Cyprus (n=436)	Greece (n=262)	Italy (n=1,861)	North America (n=262)	Iran (n=220)	Turkey (n=252)
Hypogonadism	35.2	42	49	42	35	50
Diabetes mellitus/IGT	9.4	5/27	4.9	5	8.7	9.3/6.6
Short stature/GHD	35	32	-/12.4	32/3	39.3	-/10
Primary hypothyroidism	5.9	4	6.2	4	7.7	29
Hypoparathyroidism	1.2	4	3.6	4	7.6	4

Legend: GHD: growth hormone deficiency, IGT: impaired glucose tolerance. More than 1 endocrinopathy: 13%, 2 endocrinopathies: 6%, 3 endocrinopathies: 1% (From: Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld, EJ, et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004; 104:34-39).

documented in TM patients is hypogonadotropic hypogonadism which increases with age (7-10). The incidence rate of hypogonadism, in both sexes, varies considerably between countries and centres, ranging from 30 to 50% (Table 1).

The anterior pituitary gland is particularly sensitive to the free radicals produced by oxidative stresses and exposure to these radicals injures the gland (11). Magnetic resonance imaging (MRI) shows that even a modest amount of iron deposition within the anterior pituitary can interfere with its function. Excess iron deposition in the anterior pituitary leads to degranulation of the adenohypophysis and decreases hormone storage along with hypo-responsiveness to hypothalamic releasing hormones (Figure 5).

Histologically, a reduced number of cells and moderate siderosis of the parenchymal cells of the anterior pituitary have been found.

Testicular biopsies display various degrees of interstitial fibrosis and hyperpigmentation of undifferentiated seminiferous tubules and a decreased number of Leydig cells (Figure 6).

Therefore, it is important that physicians be aware that endocrine abnormalities frequently develop mainly in those patients with significant iron overload due to poor compliance to treatment, particularly after the age of 10 years.

For the same reason, older generation of adult TM patients have higher morbidities and comorbidities such as heart disease, chronic hepatitis, endocrine disorders (hypogonadism, hypothyroidism, diabetes, hypoparathyroidism), stunted growth and osteoporosis that limit the quality of their life.

A literature review of 593 TM patients showed that the prevalence of multiple endocrine complications (MEC) varied between 1% to 10%.

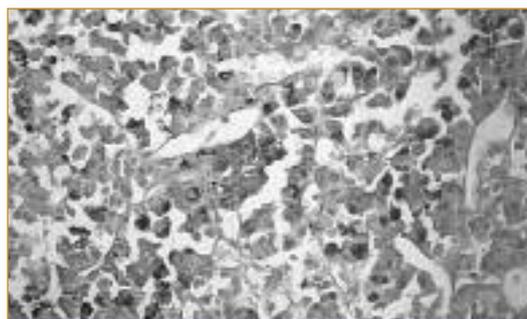


Figure 5.

Iron deposition in anterior pituitary in a young adult TM patient with severe iron overload. (From: Ref. 11, with the Editor permission).

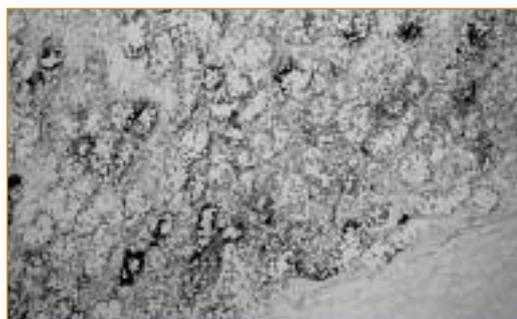


Figure 6. Histology of testicular tissue in a young adult TM patient showing testicular interstitial fibrosis with small, heavily pigmented, undifferentiated seminiferous tubules and absence of Leydig cells (From: Ref. 11, with the Editor permission).

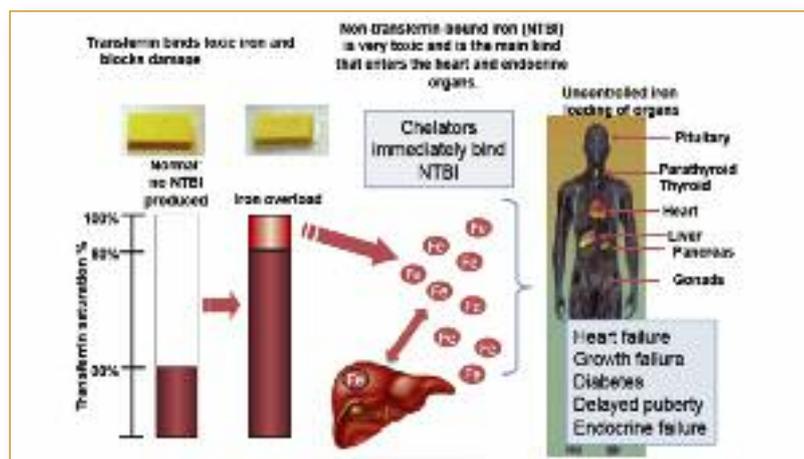


Figure 7. Pathological mechanisms and consequences of iron overload. (From Coates TD. Standards of Care in Thalassemia. www.helphthals.org/blog/wp-content/uploads/2015/03/TSE)

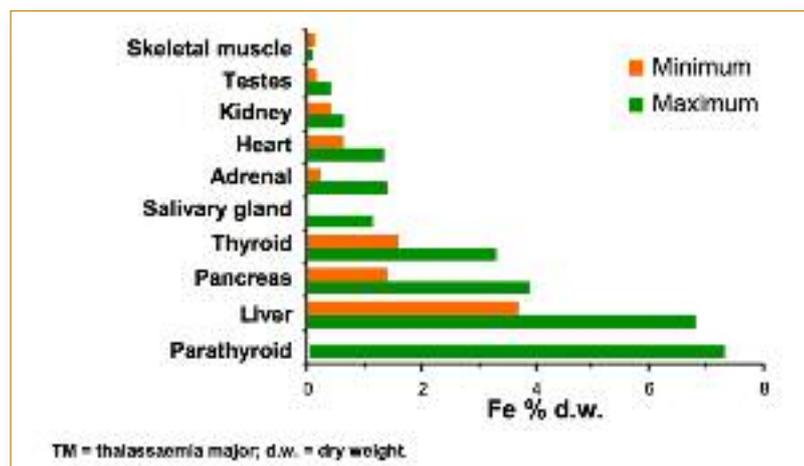


Figure 8. Iron overload in different organs (Adapted from Modell B, Mathews R. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976; 12:13).

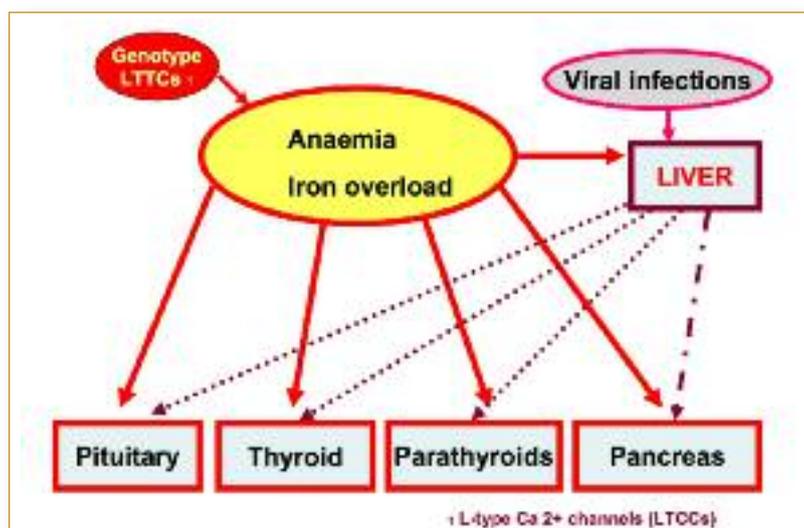


Figure 9. Causes of endocrine complications in thalassemia.

Those with more endocrinopathies (≥ 3) had a longer duration of transfusion therapy compared with those with fewer endocrinopathies (7-9).

In our experience the prevalence of multiple endocrine complications (MEC) in adult TM patients was 7.5% (10). The first and the most frequent endocrine complications were hypogonadotropic hypogonadism and insulin-dependent diabetes mellitus; diagnosed at a mean age of 18 and 22.5 years, followed by hypothyroidism and hypoparathyroidism (at a mean age of 20.2 and 21.7 years) (10).

Pathogenesis of organs damage

The most serious disadvantage of life-saving transfusions is the inexorable accumulation of iron within tissues. To prevent organ complications due to iron overload the patient must be chelated, as the human body has many mechanisms for absorbing, transferring, and storing iron, but none for its excretion.

Iron toxicity appears when the iron load, in a particular tissue and blood, exceeds the binding capacity of iron and consequently free non-transferrin iron appears.

Iron is normally stored intracellular under the form of ferritin, a protein whose synthesis is induced upon influx of iron. When the storage capacity is exceeded, the iron that is not linked to naturally occurring molecules, such as transferrin (blood), ferritin (tissues), or to therapeutic iron chelators, generates a variety of reactive oxygen species (ROS), mostly, hydroxyl radicals. This occurs in cells where labile plasma iron is accumulated (especially liver, endocrine tissues and myocardium) thereby increasing levels of both storage and labile cellular iron. ROS increase lipid peroxidation and organelle damage, leading to cell death and fibrogenesis mediated by transforming growth factor, TGF β 1.

Certain tissues are particularly susceptible to excess iron incorporation when NTBI is present. Apart from iron overload, other factors responsible for organ damage have been previously pointed out, including chronic hypoxia due to anaemia that may potentiate the toxicity of iron deposition in endocrine glands (7-10). Also, viral infections as well as individual susceptibility have been implicated in causing endocrine dysfunction (Figures 7-9).

An additional factor is the effect of L-Type Ca^{2+}

Channels (LTCCs). These channels play a role in the excitation-secretion coupling properties of osteoblasts, pancreatic β -cells, thyrotrophs, corticotrophs and parathyroid hormone producing cells. LTCCs cause a membrane depolarization, thereby mediating the opening of LTCCs which allow iron to pass in the cell membrane of endocrine glands (11) (Figure 9).

Other factors contributing to the variability of cellular iron overload are cell surface transferring receptors and, the capacity of the cells to deploy defence mechanisms against inorganic iron may be additional factors (12).

Thus, iron overload constitutes the most important complication in TM and is the major focus of clinical management. To date, there are 3 major classes of iron chelators: hexadentate (deferioxamine - DFO), in which 1 atom of iron is bound to 1 DFO molecule; bidentate (deferiprone - DFP), in which 1 atom of iron is bound

to 3 DFP molecules; and tridentate (deferasirox - DFX), in which 1 atom of iron is bound to 2 DFX molecules. The goals of iron chelation therapy and the properties of different iron chelating agents are reported in Tables 2 and 3.

Effective chelation reduces or prevents iron accumulation and iron-mediated organ damage, resulting in a consistent decrease of morbidity and mortality (4, 5). Combined therapy (use of two chelators on the same day), may induce negative iron balance and may reverse hypogonadism and endocrine complications in severe iron overloaded TM subjects.

Long-term studies have shown that deferiprone and deferioxamine (DFO) accelerate iron chelation by rapidly reducing liver iron, serum ferritin, and myocardial siderosis. Combination chelation therapy with deferasirox and DFO has also been shown to be beneficial (4, 5, 13-15).

Table 2.

Goals of iron chelation therapy.

■ Maintain iron balance with "safe" tissue iron levels	
Prevention	- match transfused iron with chelated (excreted) iron - prevent iron from reaching levels at which tissue damage occurs
Rescue	- remove excess iron - slow process - finite pools - reverse dysfunction
■ Detoxification of labile iron - 24 hour protection	
Extracellular (NTBI, LPI)	
Intracellular (LIP)	
■ Wide therapeutic safety margin of regimen	

LIP = labile iron pool; NTBI = non-transferrin-bound iron.

Table 3.

Comparison of iron chelating agents.

Property	Deferoxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox
Usual dose	25-60 mg/kg/day	75 mg/kg/day	20-40 mg/kg/day
Route	s.c., i.v. 8-12 h, 5 days/week	p.o. 3 times daily	p.o. once daily
Half-life	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Excretion	Urinary, fecal	Urinary	Fecal
Adverse effects	Local reactions, ophthalmological, auditory, growth retardation, allergic	GI disturbances, agranulocytosis/neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	GI disturbances, rash, mild non-progressive creatinine increase, ophthalmological, auditory, elevated liver enzymes
Status	Licensed	Licensed	Licensed
Approved indications	Treatment of chronic iron overload due to transfusion-dependent anaemias	Thalassemia major	Treatment of chronic iron overload due to frequent blood transfusions

Conclusions

In conclusion, TM is a complex disease. It is unrealistic to expect that a practitioner visiting a small number of patients with thalassemia, could become expert in their care and follow up. care of patients with this disease. Major difficulties reported by haematologists/ paediatricians in the care of thalassaemic patients are the lack of facilities a correct interpretation of tests, unfamiliarity with medical treatment and the cost of diagnostics and treatment. Understandably there is a felt need to educate and train more clinicians in this field in order to optimise growth and prevent endocrine complications.

We hope that the **Equality project** will be useful to paediatricians, hematologists, pathologists and endocrinologists dealing with thalassemia patients and to MDs fellows in Pediatric Haemato-Oncology for prevention, diagnosis, and management of endocrine disorders.

References

1. Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009; 80:339-44.
2. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115:4331-6.
3. Taher AT, Cappellini MD, Musallam KM. Recent advances and treatment challenges in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*. 2012; 26S:S1-2.
4. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001; 115:239-52.
5. Telfer PT, Warburton F, Christou S, et al. Improved survival in thalassemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica*. 2009; 94:1777-8.
6. De Sanctis V, Soliman AT. ICET-A an Opportunity for Improving Thalassaemia Management. *J Blood Disord*. 2014; 1(1):2.
7. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord*. 2003; 3(1):4.
8. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004; 104:34-9.
9. Mula-Abed WA, Al Hashmi H, Al Muslahi M, et al. Prevalence of endocrinopathies in patients with Beta-thalassaemia major - a cross-sectional study in Oman. *Oman Med J*. 2008; 23:257-62.
10. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Clinical and biochemical data of adult thalassemia major patients (TM) with multiple endocrine complications (MED) versus TM patients with normal endocrine functions: a long-term retrospective study (40 years) in a tertiary care center in Italy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2016022.
11. Cianciulli P, Del Poeta G. Reperti istopatologici gonadici ed ipofisari nell'anemia di Cooley. In: *La maturazione sessuale nella β -Talassemia major*. De Sanctis V Ed. Tipografia Artigiana F.lli Dasi, Ferrara. 1986; 107-116.
12. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:8-18.
13. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Chalumeau M, Karim Z. Management of iron overload in hemoglobinopathies. *Transfus Clin Biol*. 2017; 24:223-6.
14. Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10:493-503.
15. Di Maggio R, Maggio A. The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2017; 178:676-88.

Edizioni Scripta Manent s.n.c. declines any responsibility for the publication of photos, figures and tables that have been provided by the Authors.

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



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Correspondence:

Prof. Dr. Duran Canatan

Project Coordinator

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı (AKHAV)

President of Mediterranean Blood Diseases Foundation

Güllük Cd. Antelsan İş Merkezi 8/3

Muratpaşa-Antalya-Turkey

Tel&Fax: +90.242.2432020-21

E-mail: durancanatan@gmail.com

www.equalityproject.eu





Un esempio di villa: villa tipo "B"

MAURITIUS: il tuo sogno chiavi in mano

La tua villa...
Il tuo appartamento...

"La vivace crescita economica, la stabilità, i vantaggi fiscali e le opportunità professionali offerte ne fanno una meta ambita per un investimento... e non solo!"



Vincenzo Marchesini
AD Kogem
International Real Estate



AVENTURINE è un programma immobiliare
situato a nord dell'isola Mauritius

www.investire-mauritius.it
www.aventurine-mauritius.com

MAURITIUS. UN SOLIDO INVESTIMENTO

KOGEN

INTERNATIONAL REAL ESTATE

Via Marigi, 27 • 29121 PIACENZA
www.kogemonline.com • kogemonline@gmail.com

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

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

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

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

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

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

Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. L'articolo verrà sottoposto al giudizio di due Referee ed eventualmente dell'Editor in Chief.

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

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

Articoli con organizzazioni come autore

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

Articoli in supplementi al fascicolo

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

Libri

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

Capitolo di un libro

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

Figure e Tabelle

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

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

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

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

Come e dove inviare gli articoli

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

Dott Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA ed Editor in Chief

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

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

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

Omnitrope 15 mg/1,5 ml per SurePal

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatropina* (corrispondenti a 30 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatropina* (45 UI).

*prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA.

Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 15. La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche. Lattanti, bambini e adolescenti. - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard [SDS] dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate. Adulti. - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. - *Esordio in età adulta:* pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - *Esordio in età infantile:* pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < 2 del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. Posologia. Popolazione pediatrica. La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. *Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici.* In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > 1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. *Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici.* In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita

inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi. *Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner.* In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die. *Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica.* In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). *Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).* In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'SDS di velocità di crescita fosse inferiore a + 1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici.

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

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

trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi. Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). **Sensibilità all'insulina.** La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina. **Funzione tiroidea.** L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna.** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia.** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi.** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi antisomatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani.** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute.** Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche

critiche similari. **Popolazione pediatrica. Pancreatite.** Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali. **Sindrome di Prader-Willi.** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale.** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-1 prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-1 superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-1/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Insufficienza renale cronica.** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Il trattamento congiunto con glicocorticoidi può inibire l'effetto favorente la crescita dei medicinali contenenti somatropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glicocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glicocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la

somministrazione di somatotropina può aumentare la *clearance* dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La *clearance* di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza. I dati relativi all'uso di somatotropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatotropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Allattamento. Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatotropina in donne che allattano. Non è noto se somatotropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. Fertilità. Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti**

indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza. Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatotropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. Tabella delle reazioni avverse. Le Tabelle 1-6 riportano le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per ognuna delle condizioni indicate.

Studi clinici in bambini con GHD

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

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

*In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

[§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [‡] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambine con sindrome di Turner.

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

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

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

Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

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

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

*In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

[§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [‡] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambini SGA

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

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

*In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

[§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [‡] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici nella PWS.

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]

Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia* Ipertensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico*				Reazione in sede d'iniezione [§]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

*In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

[§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [‡] Il significato clinico non è noto [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in adulti con GHD

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

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

*In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

[§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [‡] Il significato clinico non è noto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Riduzione dei livelli sierici di cortisolo. È stato osservato che la somatotropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento. Sindrome di Prader-Willi. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatotropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. Leucemia. Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina e inclusi nell'esperienza post-marketing. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come una radioterapia del cervello o del capo. Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatotropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con fastidio o dolore all'anca o al ginocchio. Altre reazioni avverse al farmaco. Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatotropina, come una

possibile iperglicemia dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina libera e ipertensione endocranica benigna. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio.** Sintomi. Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. **Meccanismo d'azione.** La somatotropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatotropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatotropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo

scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici.** **Metabolismo dei lipidi.** La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati.** La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali.** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo.** La somatropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica.** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica.** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** **Assorbimento.** La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $52 \pm 19 \mu\text{g/l}$ e $3,7 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. **Eliminazione.** L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 2,76 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari.** La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttività non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico

di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti. Sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **Periodo di validità dopo il primo uso.** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** **Cartuccia chiusa.** Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo e un anello blu su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna. 1. Lavare le mani. 2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore. 3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante. 4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal 15 seguendo le istruzioni fornite con la penna. 5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool. 6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

EU/1/06/332/010.

EU/1/06/332/011.

EU/1/06/332/012.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006.

Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

02/2015.

Realizza



il loro



potenziale

