

Vol. 16 - n. 1 - 2018

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**



## AUTORI

Duran Canatan  
Serenella Castronuovo  
Vincenzo De Sanctis  
Marco Cesare Giussani  
Antonina Orlando

Gabriella Pozzobon  
Patrizia Tagliabue  
Rosalba Trabalzini  
Joan-Lluis Vives Corrons

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

ORGANO UFFICIALE

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

SCRIPTA  
MANENT  
EDIZIONI

# Istruzioni agli Autori

## Obiettivo della rivista

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

**Front line** accetta contributi, esperienze di medici e non medici che si occupano di adolescenti. Per questa rubrica non sono necessari l'abstract e la bibliografia.

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

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

## Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

## Articoli standard di riviste

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

## Articoli con organizzazioni come autore

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

## Articoli in supplementi al fascicolo

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

## Libri

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

## Capitolo di un libro

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

## Figure e Tabelle

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

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

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

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

## Come e dove inviare gli articoli

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

**Dott Gabriella Pozzobon**

**Presidente SIMA ed Editor in Chief**

**Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza**

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

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

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



Caro Lettore,

Questo primo numero della RIMA del 2018 è dedicato a tematiche inusuali e sovente sottovalutate in ambito adolescentologico.

Si è approfondita la problematica dell'ipercolesterolemia, cercata spesso solo nei soggetti obesi, ignorando l'aspetto familiare e poligenico, possibile fattore di rischio di dislipidemia anche in soggetti normopeso. L'intento è quello di proporre una guida pratica per la prevenzione, l'individuazione dei soggetti a rischio e la corretta diagnosi.

Un altro importante argomento affrontato - frequentemente non considerato da noi medici - è l'adeguato setting durante la visita di un adolescente.

La gestione dell'età adolescenziale presenta peculiarità caratteristiche che costituiscono una vera e propria sfida professionale. È un'epoca della vita durante la quale avvengono numerose e radicali trasformazioni sul piano biologico e sul piano psicologico, nonché psicosociale. Pertanto chiunque si occupi di adolescenti deve non solo possedere specifiche competenze professionali, ma essere sensibile all'ascolto, pronto ed efficace nell'intervento, offrendo solidi punti di riferimento per aiutare a realizzare, anche nell'avversità della malattia, un progetto di vita pieno e soddisfacente.

Altro tema, molto caro a SIMA, è la capacità da parte dei medici - non specialisti del settore - di saper riconoscere tempestivamente i disagi psichici nell'adolescente.

Si è provveduto, pertanto, ad attivare una survey a cui hanno partecipato numerosi pediatri italiani.

I risultati della survey confermano quanto sia necessario un aggiornamento costante sul disagio psichico, affinché il medico degli adolescenti sia messo in condizioni di cogliere i primi segnali di disagio per poter riferire il ragazzo allo Specialista.

Sembra altrettanto opportuno definire strategie che il professionista possa mettere in atto per aiutare il paziente e la famiglia a superare il timore di un giudizio sociale negativo e la conseguente resistenza ad affrontare questo genere di problematiche.

Ultima ed importante problematica affrontata, è il lavoro svolto dal pediatra di famiglia circa la salute sessuale in adolescenza.

Ideale sarebbe iniziare ad affrontare tali tematiche già in pubertà, spiegando ai ragazzi non solo i cambiamenti fisici, la fisiologia e la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse, ma introducendo anche l'importanza della sfera emotiva e sentimentale.

Buona lettura!

**Gabriella Pozzobon**  
Direttore Scientifico

# Rivista Italiana di dell' MEDICINA 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 Farello (L'Aquila)  
 Piernicola Garofalo (Palermo)  
 Rossella Gaudino (Verona)  
 Armando Grossi (Roma)  
 Sabino Pesce (Bari)  
 Carlo Pintor (Cagliari)  
 Giuseppe Raiola (Catanzaro)  
 Leopoldo Ruggiero (Lecce)  
 Giuseppe Saggese (Pisa)  
 Tito Livio Schwarzenberg (Roma)  
 Rosalba Trabalzini (Roma)  
 Maurizio Tucci (Milano)  
 Andrea Vania (Roma)

**INTERNATIONAL  
EDITORIAL BOARD**

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

**STAFF EDITORIALE**

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**  
 PR e Marketing **Donatella Tedeschi**  
 Comunicazione e Media **Ruben Cazzola**  
 Grafica e Impaginazione **Cinzia Levati**  
 Affari Legali **Avv. Loredana Talia**

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

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

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



Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.

Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a:  
 Edizioni Scripta Manent s.n.c., via M. Gioia 41/A, 20124 Milano

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

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli 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. 1

Gabriella Pozzobon

**Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale: fisiopatologia, epidemiologia e valori di riferimento (Prima parte)** pag. 3

Marco Cesare Giussani, Antonina Orlando

**ESPERIENZE SUL CAMPO**
**L'adolescente nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia: una gestione complessa** pag. 9

Patrizia Tagliabue

**LE INDAGINI DELLA SIMA**
**Adolescenza: l'importanza di riconoscere i primi segnali del disagio psichico. Risultati di un'indagine elaborata per capire il grado di conoscenza dei Pediatri relativamente al disagio psichico degli adolescenti** pag. 13

Rosalba Trabalzini, Gabriella Pozzobon

**FRONT LINE**
**Il pediatra di famiglia: adolescenza e salute sessuale** pag. 19

Serenella Castronuovo

### Endo-Thal

**Practical approach to endocrine and metabolic disorders in transfusion dependent thalassemia major patients (TDT) and indications for referral (Equality Educational Training Project - 2<sup>nd</sup> part)** pag. 21

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

# Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale: Fisiopatologia, epidemiologia e valori di riferimento (Prima parte)

Marco Cesare Giussani<sup>1</sup>, Antonina Orlando<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di Famiglia, Gruppo di Studio Iperensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare Società Italiana di Pediatria, Milano;

<sup>2</sup> Biologa Specialista in Scienza della Alimentazione, Università Milano Bicocca, Milano

## Riassunto

Valori elevati di colesterolo sono riscontrabili in una discreta quota di bambini e ragazzi. Anche se la familiarità per dislipidemia può essere un indicatore importante, l'unico modo per porre diagnosi di ipercolesterolemia è quello di dosare il profilo lipidico. L'ipercolesterolemia poligenica comune è la forma più frequente di dislipidemia in età pediatrica, tuttavia studi recenti hanno evidenziato che anche l'ipercolesterolemia familiare ha una prevalenza molto superiore a quanto ritenuto in precedenza. I soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare hanno un elevato rischio di andare incontro a malattie cardiovascolari precoci, se non vengono attivati degli opportuni trattamenti anche farmacologici. Non è stato definito se anche nell'ipercolesterolemia poligenica si configuri un rischio di precoci patologie cardiovascolari, tuttavia un aumento dei valori di colesterolemia deve essere considerato parte di una complessiva valutazione del rischio cardiovascolare e consigliare l'adozione di opportune misure dietetico-comportamentali a partire dall'età pediatrica. Lo scopo di questa breve review è di proporre una guida pratica per la prevenzione, l'individuazione dei soggetti a rischio, la diagnosi e il trattamento dell'ipercolesterolemia. In particolare, in questa prima parte verranno trattati i temi della fisiopatologia e dell'epidemiologia dell'ipercolesterolemia con descrizione delle forme cliniche di più frequente riscontro in età pediatrica e adolescenziale. Nel successivo lavoro verrà trattata la diagnosi e la terapia.

**Parole chiave:** *Ipercolesterolemia, bambini, adolescenti, rischio cardiovascolare.*

## Hypercholesterolemia and cardiovascular risk in children and adolescents: Physiopathology, epidemiology and reference values (First part)

## Summary

*A non-negligible percentage of children and adolescents has elevated plasma cholesterol levels. Although the familiarity for dyslipidemia may be an important factor, the only way to diagnose hypercholesterolemia is to measure the lipid profile. Polygenic hypercholesterolemia is the most common form of dyslipidaemia in children. However, recent studies have shown that familial hypercholesterolemia has a prevalence much higher than previously thought. Individuals with familial hypercholesterolemia have a high risk of developing early cardiovascular disease if not properly treated, also with drugs. Although it has not been established whether there is a risk of early cardiovascular disease in polygenic hypercholesterolemia, an increase in cholesterol levels should be considered a cardiovascular risk factor and suggest the use of appropriate dietary-behavioral measures starting from pediatric age. The purpose of this review is to propose a practical guide for the prevention, diagnosis and treatment of hypercholesterolemia and for the identification of at risk subjects. In particular, in this first part of the review will be discussed the pathophysiology and epidemiology of hypercholesterolemia and the most frequent clinical forms found in children and adolescents. In a subsequent article the diagnosis and treatment of hypercholesterolemia will be described.*

**Key words:** *Hypercholesterolemia, children, adolescents, cardiovascular risk.*

## Introduzione

Nel nostro Paese le malattie cardio-cerebro-vascolari sono la prima causa di morte e rappresentano una voce molto rilevante di spesa sanitaria (1). I processi aterosclerotici che ne sono alla base iniziano molto precocemente, in alcuni casi prima della nascita soprattutto se la madre segue stili di vita e di alimentazio-

ne scorretti. In numerosi bambini già nella prima decade di vita possono evidenziarsi delle lesioni della parete vascolare (strie lipidiche) che, con il tempo, potranno evolvere verso la placca aterosclerotica (2, 3). Sarebbe quindi fondamentale iniziare la prevenzione delle patologie cardiovascolari più presto possibile.

Purtroppo sia a livello di opinione pubblica che di classe medica pediatrica non si è ancora sviluppata una sensibilità per questa tematica e ci si limita a generici inviti a stili di vita più salutari rivolti indistintamente a tutta la popolazione. I processi di invecchiamento e di sclerosi delle arterie interessano tutti e iniziano presto, ma la velocità con cui evolvono, e quindi una più o meno precoce manifestazione clinica, dipende dalla presenza di alcuni fattori di rischio, alcuni dei quali modificabili.

L'ipercolesterolemia è un riconosciuto, importante e modificabile fattore di rischio indipendente per aterosclerosi. Valori elevati di colesterolo sono riscontrabili in una quota non irrilevante di bambini e ragazzi (4).

Lo scopo di questa breve review è di proporre una guida pratica per la prevenzione, l'individuazione dei soggetti a rischio, la diagnosi e il trattamento dell'ipercolesterolemia in età pediatrica e adolescenziale. Nella prima parte vengono trattati i temi della fisiopatologia e dell'epidemiologia dell'ipercolesterolemia con la descrizione delle forme cliniche di più frequente riscontro in età pediatrica e adolescenziale.

## Cenni di fisiopatologia

Il colesterolo è una sostanza organica che gli animali, tra cui ovviamente la nostra specie, sintetizzano ma non sono capaci di "smontare" per produrre energia. Vi è quindi un bilancio del colesterolo con entrate, rappresentate dalla sua produzione endogena e da quanto ne viene assunto attraverso l'alimentazione, e uscite cioè dal colesterolo che viene utilizzato per la sintesi in particolare di membrane cellulari, mielina, ormoni steroidei e vitamina D. Il colesterolo è anche uno dei principali costituenti degli acidi biliari che rappresentano la sola via di eliminazione di questa sostanza che in parte viene ricaptata attraverso il circolo entero-epatico. Il colesterolo è, quindi, fondamentale per la vita e per la crescita, pertanto solo in casi eccezionali deve essere limitato nei primissimi anni di vita. Di norma il colesterolo assunto con l'alimentazione è in quantità minore rispetto a quello di sintesi endogena, tuttavia se la dieta è ricca di colesterolo la sintesi tende a ridursi. In questo senso l'importanza della dieta nel controllo della colesterolemia sembrerebbe relativa, tuttavia bisogna ricordare che un eccesso alimentare di acidi grassi saturi stimola la produzione endogena di colesterolo. Una dieta corretta deve quindi tenere conto della quota di colesterolo ma anche di quella di acidi grassi saturi.

Il colesterolo, essendo una molecola lipidica, non può circolare libero nel torrente circolatorio. Viene pertanto trasportato in aggregati più o meno voluminosi detti apolipoproteine, che sono costituiti da una parte centrale composta di quantità e proporzioni variabili di colesterolo e trigliceridi, una parte esterna di fosfolipidi che ne garantiscono la idrosolubilità, e una componente proteica che, interagendo con specifici recettori, ne determina il destino metabolico.

Nella Tabella 1 vengono schematizzate le composizioni delle diverse apolipoproteine. Ai fini della successiva trattazione è importante il ruolo delle LDL e delle HDL che sono le principali trasportatrici di colesterolo seppur con direzioni differenti. Infatti il colesterolo legato alle LDL, se in eccesso, tende ad accumularsi nella parete dei vasi mentre le HDL lo rimuovono. L'LDL colesterolo è il parametro fondamentale per definire una ipercolesterolemia.

Da un punto di vista clinico i fenotipi rilevanti per il rischio cardiovascolare sono: aumento isolato del colesterolo, aumento del colesterolo associato a un aumento dei trigliceridi, aumento isolato dei trigliceridi. Data la funzione protettiva dell'HDL colesterolo anche una sua diminuzione può essere associata a un aumentato rischio cardiovascolare.

In età pediatrica l'aumento dei trigliceridi, isolato o in combinazione con un aumento del colesterolo, non è frequente in quanto l'ipertrigliceridemia tende a manifestarsi solo dopo l'età adolescenziale anche nelle forme a più marcata componente genetica. Tra le poche eccezioni bisogna segnalare l'ipertrigliceridemia associata a diminuzione dell'HDL colesterolo tipica della sindrome metabolica che si può verificare in ragazzi con grave eccesso ponderale. Data la minore frequenza di ipertrigliceridemie, la varietà di dislipidemie nei bambini e nei ragazzi è più limitata rispetto all'adulto, tuttavia, per potersi orientare nella anamnesi familiare, bisogna avere una conoscenza anche delle forme più caratteristiche delle età successive.

Le dislipidemie si distinguono in primitive e secondarie. La Tabella 2 mostra le condizioni patologiche che si possono associare a dislipidemia che sono numerose, ma la maggior parte di queste non sono di frequente riscontro in età giovanile. Le ipercolesterolemie primitive invece sono discretamente frequenti e sono il risultato della combinazione di ambiente e genetica con diversa predominanza di uno di questi fattori a seconda dei casi. Bisogna comunque precisare che, anche quando prevalgono cattivi stili di vita e di alimentazione, è sempre necessaria una predisposizione genetica perché l'ipercolesterolemia si manifesti. Si distinguono quindi delle forme **poligeniche** in cui vi è una aggregazione di piccoli difetti genetici, ciascuno dei quali di importanza piccola o moderata, che combinandosi tra loro e associandosi a stili di vita e di alimentazione scorretti, possono determinare ipercolesterolemia. Al contrario nelle ipercolesterolemie **monogeniche** il difetto può essere limitato anche ad un solo gene che però ha un ruolo fondamentale nel metabolismo del colesterolo (5, 6). È ovvio che anche in queste forme lo stile di vita scorretto può avere un ruolo, ma un suo miglioramento, sempre comunque da ricercare, non potrà essere risolutivo. È anche intuitivo che le forme poligeniche saranno responsabili di un aumento della colesterolemia da modesto a moderato a seconda della aggregazione genetica e di quanto lo stile di vita è alterato, mentre in linea generale quelle monogeniche tenderanno a caratterizzarsi da un incremento più elevato dei valori. Tuttavia il solo valore della colesterolemia non è sufficiente per

**Tabella 1.**

Dimensioni e contenuto lipidico delle diverse apolipoproteine.

Apolipoproteina	Dimensioni nm	Contenuto in colesterolo	Contenuto in trigliceridi
Chilomicroni	100-500	↑	↑↑↑
VLDL	30-80	↑	↑↑↑
IDL	20-35	↑↑	↑↑
LDL	18-28	↑↑↑	↑
HDL	5-15	↑↑↑	↑

**Tabella 2.**

Principali dislipidemie secondarie.

Forma di dislipidemia	Cause
Ipercolesterolemia	Epatopatie ostruttive Farmaci: progestinici, ciclosporina, tiazidi Ipotiroidismo Porfiria acuta intermittente S. nefrosica
Ipertrigliceridemia	Alcool Diabete mellito Epatite acuta Farmaci: estrogeni, isotretinoina, beta-bloccanti, glucocorticoidi, resine chelanti gli acidi biliari, tiazidi Gammopatie monoclonali: mieloma multiplo, linfoma Glicogenosi Gravidanza Insufficienza renale cronica Interventi di bypass ileale Lipodistrofia Lupus eritematoso sistemico Obesità Sepsi Stress
HDL ridotte	Farmaci: beta-bloccanti, steroidi, anabolizzanti Fumo di tabacco Malnutrizione Obesità

**Tabella 3.**

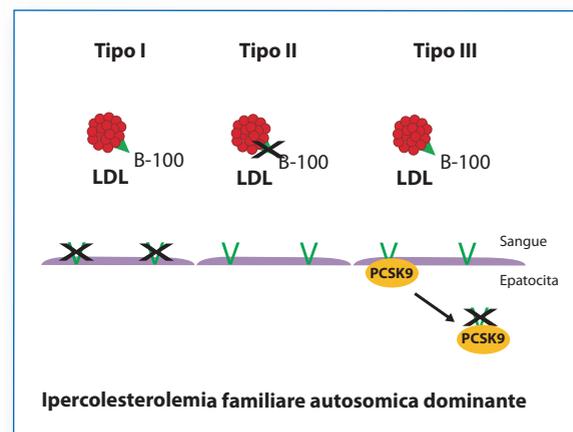
Dislipidemie primitive monogeniche.

Dislipidemie monogeniche
Ipercolesterolemia familiare autosomica dominante
• Tipo 1. Difetto del recettore LDL
• Tipo 2. Difetto del ligando ApoB
• Tipo 3. Aumento attività gene PCSK9
Ipercolesterolemia autosomica recessiva
Fitosterolemia/sitosterolemia
Iperlipemia familiare combinata
Ipertrigliceridemia familiare
Deficit protein lipasi
Deficit lipasi acida lisosomiale

distinguere le due condizioni, in quanto esistono delle forme poligeniche ben espresse che possono avere valori di colesterolemia sovrapponibili a quelli di forme monogeniche con una discreta attività recettoriale residua. Le forme di dislipidemia monogenica sono elencate nella Tabella 3. Alcune di queste sono eccezionalmente rare, mentre altre possono essere di relativamente frequente riscontro. Tra queste ultime si devono ricordare l'ipercolesterolemia familiare a trasmissione autosomica dominante, l'iperlipemia familiare combinata o a fenotipi multipli e l'ipertrigliceridemia familiare.

L'ipercolesterolemia familiare può essere dovuta a difetti di tre geni differenti e viene quindi distinta in tre tipi (Figura 1). Nel tipo 1, il più frequente, il difetto è nel gene che codifica la sintesi del recettore di membrana per le LDL. Questa alterazione compromette la captazione e la rimozione dal circolo del colesterolo veicolato dalle LDL con conseguente innalzamento della colesterolemia. Nella forma di tipo 2 si realizza una situazione analoga salvo che il difetto non è localizzato sul recettore per le LDL ma sul ligando delle stesse LDL. La più rara forma di terzo tipo, al contrario delle altre, non si caratterizza per un deficit ma per una eccessiva attività del gene PCSK9 che codifica la sintesi di una proteina che regola l'esposizione dei recettori delle LDL. Quando è presente questo difetto si verifica un aumento della clearance dei recettori per le LDL con un risultato finale sulla

Figura 1. Rappresentazione schematica dei difetti genetici dell'ipercolesterolemia familiare autosomica dominante.



Tipo 1: il recettore di membrana per le LDL non è sintetizzato.  
 Tipo 2: il ligando delle LDL non è sintetizzato.  
 Tipo 3: aumento della clearance dei recettori per le LDL a seguito di eccessiva sintesi della proteina PCSK9.  
 LDL: Low Density Lipoprotein.  
 PCSK9: proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9.  
 B100: apoproteina.

colesterolemia analogo ai precedenti. In tutte le forme di ipercolesterolemia familiare oltre alla ridotta rimozione dell'LDL colesterolo dal circolo si viene a realizzare paradossalmente anche un aumento della sua produzione epatica, perché la carenza di colesterolo all'interno dell'epatocita ne stimola la sintesi. Nell'ipercolesterolemia familiare i valori di colesterolemia possono essere da moderatamente a molto elevati. Sono elevatissimi nella forma omozigote quando lo stesso difetto genetico viene trasmesso sia dal padre che dalla madre o di doppia eterozigosi con trasmissione di difetti diversi da ciascuno dei genitori che possono interessare parti differenti dello stesso gene oppure geni diversi come nel caso di una associazione di difetti della forma di tipo 1 con quelli di una di tipo 2. In queste situazioni le complicanze cardiovascolari sono molto precoci e possono manifestarsi già nel bambino. Fortunatamente queste condizioni sono piuttosto rare. Nelle ipercolesterolemie familiari eterozigoti, in cui comunque uno dei genitori trasmette un gene normale, i valori di colesterolo possono essere da elevati a molto elevati a seconda della residua attività del gene trasmesso dal genitore affetto. Infatti la mutazione può comportare la sostituzione di un amminoacido che consente una certa funzionalità al recettore oppure a una situazione in cui il recettore ha una attività residua vicino allo zero (7, 8).

L'**iperlipemia familiare combinata** è una condizione morbosa in cui non è ancora del tutto chiaro quale sia il difetto genetico. Si caratterizza per la presenza nello stesso soggetto e nel suo genitore di una alternanza di ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia oppure di entrambe le condizioni. Queste situazioni si manifestano solo con l'età adulta e, in genere nei soggetti più giovani tende a manifestarsi prima una ipertrigliceridemia.

L'**ipertrigliceridemia familiare** è anch'essa una dislipidemia geneticamente trasmessa che non presenta mai un aumento del colesterolo e si manifesta solo in età adulta (9, 10). Infine, per quanto raro (1/90.000-170.000), merita una citazione il **deficit di lipasi acida lisosomiale** (11) in quanto può essere confuso con l'ipercolesterolemia familiare. Si tratta di una tesaurismosi lisosomiale che si caratterizza per aumento dell'LDL colesterolo, variabilità dei trigliceridi, basso HDL colesterolo e alterazioni epatiche sempre presenti. Questa patologia dovrebbe essere riconosciuta in quanto si avvale di una specifica terapia.

## Valori di riferimento ed epidemiologia

Una valutazione del profilo lipidico deve tenere conto di colesterolo totale, trigliceridi, HDL colesterolo, mentre l'LDL colesterolo può essere dosato direttamente dal laboratorio oppure calcolato secondo la formula di Friedewald:

$$\text{LDL colesterolo} = \text{colesterolo totale} - \text{HDL colesterolo} - 1/5 \text{ trigliceridi.}$$

**Tabella 4.**

Valori di riferimento dei lipidi plasmatici in età pediatrica.

	Accettabile	Borderline	Alto	Basso
Colesterolo totale	<170	170-199	>200	
LDL-colesterolo	<110	110-129	>130	
Colesterolo non HDL	<123	123-143	>144	
Apo B	<90	90-109	>110	
Trigliceridi < 9-10 anni	<75	75-99	>100	
Trigliceridi > 10 anni	<90	90-129	>130	
HDL-colesterolo	>45	35-45		<35
Apo A1	>120	110-120		<110

**Tabella 5.**

Prevalenza delle principali dislipidemie.

Manifestazione Clinica	Forma	Prevalenza (nell'adulto)
↑ colesterolo	Ipercolesterolemia poligenica comune	1/50
	Ipercolesterolemia familiare eterozigote	1/200-500
	Ipercolesterolemia familiare omozigote	1/3-400.000
↑ trigliceridi	Ipertrigliceridemia familiare	1/1000
	Deficit protein lipasi	1/10 <sup>6</sup>
↑ entrambi	Iperlipemia familiare combinata	1/100

La Tabella 4 riporta i valori di riferimento per le lipoproteine e le apolipoproteine nel bambino e nell'adolescente. Le apoproteine B 100 rappresentano la parte proteica delle LDL, mentre le apoproteine A lo sono delle HDL. Il colesterolo non HDL è un indice poco utilizzato in Europa che si ottiene semplicemente sottraendo l'HDL colesterolo al colesterolo totale. Potrebbe essere comodo se entrasse nell'uso in quanto è attendibile anche se non è stato osservato il digiuno prima del prelievo poiché non viene influenzato dai valori dei trigliceridi. Durante l'età pediatrica i lipidi plasmatici sono soggetti a fisiologici cambiamenti e sono disponibili delle tabelle percentilate per la fascia di età 12-18 anni (12). Tuttavia, anche a fini mnemonici, appare più opportuno utilizzare dei riferimenti fissi come quelli riportati nella Tabella 4. Occorre tuttavia precisare che con l'inizio dello sviluppo puberale i valori di colesterolo tendono fisiologicamente a diminuire, per l'aumentato utilizzo dello stesso colesterolo per la sintesi degli ormoni sessuali. Poiché lo sviluppo puberale è più precoce nel sesso femminile, nelle ragazze questa diminuzione avviene prima. Al termine della pubertà la colesterolemia si ristabilizza nell'ambito dei valori prepuberali, il decremento è quindi solo transitorio e non va interpretato come un miglioramento acquisito. Ad eccezione di situazioni particolari, è meglio dosare i lipidi plasmatici dopo i due anni perché, anche nel caso di un riscontro di valori elevati, prima di tale età sarebbe comunque da evitarne una restrizione. Attualmente non sono disponibili dati nazionali sulla prevalenza di ipercolesterolemia in età pediatrica e adolescenziale. Un lavoro

eseguito nell'ambito di una area calabrese riportava una prevalenza di valori elevati di colesterolo pari a circa il 5% in una popolazione di età compresa tra 6 e 14 anni (13). Negli Stati Uniti, dove però vi sono abitudini alimentari diverse rispetto alle nostre, è stata descritta una prevalenza complessiva di ipercolesterolemia in bambini e ragazzi pari al 7.4%. La distribuzione era diversa nelle differenti fasce di età: 6% tra 6 e 8 anni, 7.3% tra 9 e 11, 6.8% tra 12 e 15 e 8.9% tra i 16 e i 19 anni, con dei valori superiori nelle femmine rispetto ai maschi, mentre nei soggetti obesi la prevalenza era quasi doppia rispetto ai normopeso e sovrappeso (14). Lo stesso lavoro riportava una prevalenza complessiva di una qualsiasi anomalia della colesterolemia (aumento del colesterolo totale, aumento del non HDL colesterolo, diminuzione dell'HDL colesterolo) pari al 21%.

In linea generale quindi le dislipidemie sono abbastanza frequenti nella popolazione pediatrica (15) e maggiormente rappresentate nei soggetti in eccesso ponderale (16). Per quanto attiene alle singole forme la Tabella 5 riporta la prevalenza delle principali dislipidemie nell'adulto.

Anche in età pediatrica e adolescenziale l'ipercolesterolemia poligenica è di gran lunga la principale causa di ipercolesterolemia, anche se la sua frequenza è inferiore a quella dell'adulto in quanto occorre tempo perché si manifesti appieno. Al contrario l'ipercolesterolemia familiare ha una frequenza del tutto sovrapponibile a quella dell'età adulta perché il difetto genetico si manifesta immediatamente e l'aumento del colesterolo è molto precoce. Tra tutte le patologie a trasmissione monogenica autosomica dominante l'ipercolesterolemia familiare è senza dubbio la più frequente e questo è spiegabile dal fatto che, anche se può causare gravi manifestazioni cliniche cardiovascolari in età giovanile, queste comunque non sono così precoci da impedire la trasmissione del difetto genetico alla discendenza. Fino a non molto tempo fa la prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote era stimata in 1 caso su 500 soggetti, studi più recenti hanno rivisto questi valori collocandoli a 1 su 200-300, mentre si stima che la forma monozigote si manifesti in 1 caso su 3-400.000 persone (17, 18). L'iperlipemia familiare combinata, che nell'adulto è una causa frequente di ipercolesterolemia, come già detto, in generale non si manifesta se non dopo l'adolescenza e anche nei casi più precoci inizia come una ipertrigliceridemia.

## Bibliografia

1. *Dati Istat Anno 2012: le principali cause di mortalità in Italia.* [http://www.istat.it/centro\\_diffusione\\_dati](http://www.istat.it/centro_diffusione_dati).
2. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. *Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study.* *Lancet.* 1999; 354:1234-41.
3. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, et al. *Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions.* *Can J Cardiol.* 2008; 24:137-41.
4. Berenson GS, Srinivasan. *Consideration of serum cholesterol in risk factor profiling for all young individuals.* *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001; 11(Suppl5):1-9.
5. Brown MS, Goldstein JL. *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.* *Science.* 1986; 232:34-47.
6. Schekman R. *Discovery of the cellular and molecular basis of cholesterol control.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110:14833-6.
7. Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. *Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia.* *Curr Cardiol Rep.* 2017; 19(5):44.
8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment.* *Eur Heart J.* 2015; 36:2425-37.
9. Kwiterovich PO Jr. *Diagnosis and Management of Familial Dyslipoproteinemias.* *Curr Cardiol Rep.* 2013; 15(6):371.
10. Kwiterovich PO Jr. *Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4200-9.
11. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, et al. *Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia?* *Journal of Clinical Lipidology.* 2017; 11:477-84.
12. Courtney J, Jolliffe MS, Janssen I. *Distribution of Lipoproteins by Age and Gender in Adolescents.* *Circulation.* 2006; 114:1056-62.
13. Martino F, Puddu PE, Pannarale G, et al. *Arterial blood pressure and serum lipids in a population of children and adolescents from Southern Italy: The Calabrian Sierras Community Study (CSCS).* *International Journal of Cardiology.* 2013; 168:1108-14.
14. Nguyen D, Kit B, Carroll M. *Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011-2014.* *NCHS Data Brief.* 2015; (228):1-8.
15. Kit B, Kuklina E, Carroll MD, et al. *Prevalence of and Trends in Dyslipidemia and Blood Pressure Among US Children and Adolescents, 1999-2012.* *JAMA Pediatr.* 2015; 169:272-9.
16. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, et al. *Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents.* *BMC Pediatrics.* 2017; 17:116.
17. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. *Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome.* *Eur Heart J.* 2015; 36:560-5.
18. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. *Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis.* *BMJ Open.* 2017; 7:e016461.

Corrispondenza:

**Marco Cesare Giussani**

Pediatra di Famiglia,  
Gruppo di Studio Ipertensione Arteriosa  
e Rischio Cardiovascolare  
Società Italiana di Pediatria, Milano  
Tel. 3478258943  
e-mail: abrigj@tin.it

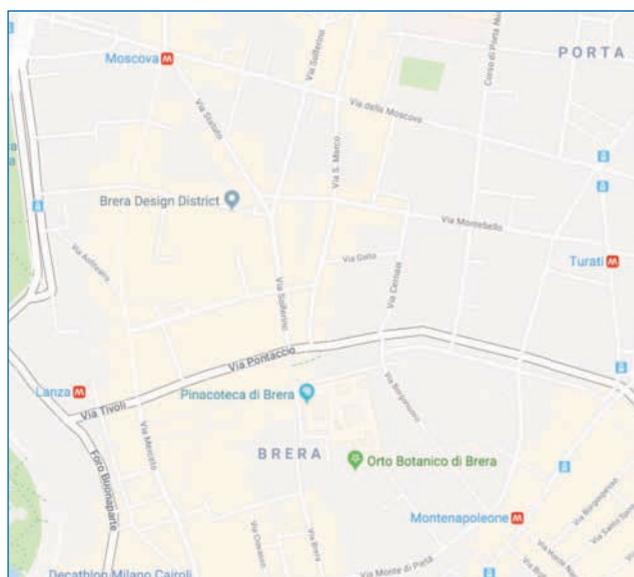


## AVVIATISSIMO STUDIO MEDICO ELEGANTEMENTE ARREDATO ZONA SAN MARCO (Brera) MILANO

CON SERVIZIO DI PORTINERIA

### CERCA MEDICO

INTERESSATO A SVOLGERE  
PROPRIA ATTIVITÀ PROFESSIONALE,  
A TEMPO PARZIALE  
IN ORARI DA CONCORDARE,  
PER CONDIVISIONE SPESE GESTIONE  
SI PREGA **CONTATTARE SEGRETERIA**  
[renata.brambilla@fastwbnet.it](mailto:renata.brambilla@fastwbnet.it)  
**PRECISANDO QUALIFICA**  
**E NUMERO TELEFONICO**



# L'adolescente nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia: una gestione complessa

Patrizia Tagliabue

Pediatra di Famiglia, Milano

## Riassunto

La complessità dell'approccio all'adolescente impone al Pediatra di Famiglia una revisione sostanziale del proprio modo di pensare e di esercitare la pratica professionale, dal "setting" ambulatoriale alle modalità di effettuare la visita medica. In questo breve articolo vengono riportati alcuni concetti essenziali per l'assistenza agli adolescenti e viene sottolineata l'importanza della fase di transizione.

**Parole chiave:** Adolescente, pediatra, transizione.

## Family Pediatrician and teenagers: a complex management

### Summary

*Family Pediatric complex approach towards teenagers is based on having come to terms with the thinking and action, starting from Teen Clinic up to the real clinic examination.*

*This paper points out some basic concepts of assistance to adolescents and stressing the importance of the transitional phase.*

**Key words:** Adolescence, pediatrician, transition phase.

## Introduzione

La gestione dell'età adolescenziale presenta peculiarità caratteristiche che costituiscono una vera e propria sfida professionale per il Pediatra di Famiglia. È un'epoca della vita durante la quale avvengono numerose e radicali trasformazioni sul piano biologico (dovute alla pubertà e al fisiologico aumento degli ormoni sessuali) e sul piano psicologico nonché, più tardivamente, anche sul piano psico/sociale (Tabella 1).

Nei tre grandi periodi, in cui viene suddivisa per comodità classificativa, l'epoca adolescenziale, avviene una impressionante accelerazione dei processi di crescita che riguardano corpo, mente, comportamento e ridefinizione del senso e della attribuzione di significato ai valori personali e sociali dell'individuo (1). Proprio per questi motivi l'adolescenza è una fase particolarmente instabile dello sviluppo e in questo senso, può e deve essere considerata una età "a rischio", meritevole di attenzione e gestione dedicata. Chiunque se ne occupi deve poter essere abile nelle cure, sensibile nell'ascolto, pronto ed efficace nell'intervento. Deve inoltre possedere competenze professionali specifiche e abilità comunicative, nella duplice componente di ascolto e verbalizzazione (2).

### Tabella 1.

Suddivisione cronologica delle fasi adolescenziali.

#### PRIMA ADOLESCENZA

(femmine 11-13 anni; maschi 12,5-14,5 anni)

- Accrescimento somatico e sviluppo sessuale rapidi
- Preoccupazioni riguardanti le modifiche somatiche e sessuali e le loro conseguenze
- A livello cognitivo appaiono le capacità di astrazione e la profondità di pensiero
- Ricerca iniziale di indipendenza dai genitori
- Ricerca iniziale della propria identità
- L'importanza del gruppo dei pari

#### SECONDA ADOLESCENZA

(femmine 13-15 anni; maschi 14,5-16,5 anni)

- Accrescimento somatico e sessuale più lenti e regolari
- Riduzione delle ansie maggiori che persistono però per aspetti concreti della salute (acne, irregolarità mestruali) e della scuola
- Ricerca di figure parentali valide come modelli di riferimento, intensificazione del conflitto con i familiari
- Ricerca di un più intenso rapporto con "il gruppo"
- Comparsa delle condotte a rischio (fumo, alcol, droghe, disturbi del comportamento alimentare, attività sessuale)

### TERZA ADOLESCENZA

(femmine 15-18 anni; maschi 16.5-19 anni)

- Riduzione delle problematiche relative all'accrescimento ed allo sviluppo sessuale
- Aumento delle problematiche sociali e scolastiche (differenza tra quelli che continuano gli studi e quelli che li hanno interrotti)
- Maturazione comportamentale e maggior senso di responsabilità
- Ripresa del dialogo intra-familiare
- Consolidamento affettivo tramite il rapporto di coppia

## L'importanza della comunicazione

L'importanza del saper modulare la comunicazione, durante il colloquio con l'adolescente emerge anche dalle sensibili differenze nell'approccio relazionale con i ragazzi, a seconda dell'età alla quale essi appartengono. È, infatti, diverso dialogare con un ragazzo di 12 anni, rispetto alle più ampie possibilità comunicative che si potranno utilizzare, ad esempio, con un ragazzo o una ragazza di 16 anni, o con un giovane o una giovane di circa 20 anni.

La progressiva maturazione del pensiero, delle capacità cognitive e di controllo emozionale, nel soggetto in epoca adolescenziale, giustifica e anzi sollecita da parte nostra una attenta riflessione su cosa comunicare, come farlo, quando e quanto sia giusto coinvolgere il ragazzo nella presa in carico di se stesso e del proprio benessere psico-fisico (Tabella 2).

Le neuroscienze, oggi, ci offrono molte informazioni sul perché l'approccio all'adolescente necessiti di gradualità, pazienza e ascolto partecipe (Tabella 2) (3).

### Tabella 2.

Rimodellamento cerebrale durante l'adolescenza.

- La "potatura" (*pruning*) dei neuroni e delle connessioni sinaptiche meno utilizzate
- Il rafforzamento dei circuiti sinaptici più usati e la formazione di nuove connessioni sulla base dell'esperienza e dell'esercizio costante
- La maturazione progressiva della guaina mielinica
- La maturazione della corteccia prefrontale ed il perfezionamento dell'integrazione fra questa e le strutture sotto-corticali

È, peraltro, irrinunciabile, durante l'età di transizione, trasmettere, alla famiglia e ai ragazzi stessi, l'importanza di acquisire, progressiva autonomia nella gestione delle proprie cure e della propria salute.

Per poterlo fare, chi ha in carico l'assistenza del ragazzo ha bisogno di strumenti per monitorarne il grado di maturità: primo fra tutti è proprio l'ascolto, con osservazione discreta, ma molto attenta, di tutto ciò che il ragazzo dice e di ciò che non dice, ma ugualmente comunica con atteggiamento, postura e gestualità (2).

Mantenere apertura al dialogo è essenziale per chi si occupa di

adolescenti ed è indispensabile coinvolgerli sempre, durante il colloquio e la visita, catturando il loro sguardo ogni volta che sia possibile farlo, per testarne la capacità empatica.

È in questo modo che si possono cogliere con tempestività segnali comportamentali sospetti, come: ritiro sociale, sbalzi d'umore troppo repentini o tristezza, tendenza all'impulsività, chiusura al dialogo e/o scarsa empatia.

Venire inoltre a conoscenza, tramite il colloquio con i genitori (risorsa comunque indispensabile per la migliore comprensione del quadro generale del ragazzo/a) di cali improvvisi del rendimento scolastico o recenti e drastici cambiamenti del tono umorale del ragazzo/a, con alterazione, associata o meno, dei ritmi sonno-veglia e/o fame-sazietà, richiede un attento monitoraggio nel tempo, per attivare rapidamente percorsi dedicati e specifici di accompagnamento di tutto il nucleo familiare alla presa di coscienza di un problema importante che va affrontato presto e in modo adeguato (2, 6).

Tutto ciò richiede sensibilità, spazi, tempi adeguati e una revisione sistematica del modo di pensare e di organizzare l'attività professionale, cominciando proprio dall'organizzazione ambulatoriale (4, 5).

## L'ambulatorio per adolescenti

In sala d'attesa, ad esempio, potrebbe essere interessante e utile avere a disposizione materiale cartaceo o video informativi, su argomenti di educazione sanitaria, rivolti a ragazzi di età compresa fra i 10 e i 20 anni. La Tabella 3 ne fornisce un elenco esemplificativo.

### Tabella 3.

Argomenti d'informazione ed educazione sanitaria.

- Malattie a trasmissione sessuale
- AIDS
- Contraccezione e gravidanze indesiderate
- Violenza e abuso
- Rischi del *cyberworld*
- Alcool e droga
- Difficoltà scolastiche
- Alimentazione
- Vaccinazioni
- Sport

Potrebbe essere utile, inoltre, dedicare agli adolescenti fasce orarie preferenziali per gli appuntamenti di colloquio o di visita medica: come sappiamo, infatti, i ragazzi di questa età non hanno, per la maggioranza dei casi, lezioni scolastiche nel pomeriggio e potrebbero più facilmente accedere ai nostri ambulatori proprio nelle fasce orarie pomeridiane più precoci. In questo modo si eviterebbero loro attese interminabili, insieme con mamme e bambini piccoli, che costituiscono, comunque, una utenza piuttosto caotica e che li potrebbe far sentire a disagio.

Indispensabile è inoltre la facilitazione dell'accesso all'ambulatorio medico (che dovrebbe avere una ubicazione raggiungibile con i mezzi pubblici) offrendo ampia disponibilità alla ricezione delle telefonate, qualche volta anche al di fuori dei limiti di orario generalmente stabiliti (5).

L'accesso ambulatoriale deve poter essere consentito in assenza dei genitori, nonostante sia indispensabile precisare ai ragazzi che, trattandosi di minorenni, non sempre sarà possibile evitare di informare la famiglia o chi si occupa della loro tutela di ciò che accade loro (se non in casi di emergenza estrema o in situazioni molto delicate dove, almeno temporaneamente, la garanzia della *privacy* sia irrinunciabile).

Qualsiasi atto medico sul soggetto minore (la visita e/o ogni terapia consigliata o effettuata contestualmente alla visita stessa) non può prescindere dal consenso del genitore o del tutore legale (4). Il patto di alleanza terapeutica con i ragazzi, in questo senso, deve essere molto esplicito, soprattutto per situazioni comportamentali di particolare gravità, che vanno discusse con l'adolescente, avvertendolo della necessità di informarne la famiglia (6). Inizialmente si proverà a convincerlo a parlarne in prima persona, ma se questo non dovesse avvenire entro un tempo sufficientemente rapido, bisognerà valutare, di volta in volta e caso per caso, quali strategie adottare.

## La visita medica

La visita medica costituisce un momento molto delicato e deve essere condotta con tatto e sensibilità, completa nella anamnesi, semeiotica e con accurata misurazione dei parametri di crescita somatica, calcolo della *body mass index* (BMI), misurazione della pressione arteriosa, nonché valutazione del grado di sviluppo puberale (con stadiazione secondo le tabelle di Tanner) (4, 5). Particolare attenzione dovrà essere riservata anche ad eventuale presenza di:

- a. ingrandimenti della tiroide (gozzo),
- b. patologie ortopediche,
- c. affezioni dermatologiche (acne e/o dermatiti),
- d. presenza di varicocele o patologie del contenuto scrotale.

La Tabella 4 riassume alcune delle principali affezioni riscontrabili in epoca adolescenziale: approfondire il proprio bagaglio culturale in merito è evidentemente essenziale, ma non basta.

La valutazione generale dello stato di benessere psico-fisico dei ragazzi tra i 10 e i 20 anni, non può prescindere dalla conoscenza dei loro stili di vita, dei loro comportamenti e degli aspetti psico-emotivi che connotano la loro interiorità e la peculiare reattività agli stimoli ambientali.

Esistono almeno due tests di comprovata validità, per una buona valutazione psico-comportamentale del soggetto in età adolescenziale, agevolmente utilizzabili nella pratica ambulatoriale:

- l'**HBSC** test identifica cinque indicatori di stato (salute, umore,

**Tabella 4.**

Principali affezioni riscontrabili in epoca adolescenziale.

<b>PATOLOGIE CRONICHE CHE DERIVANO DALL'ETÀ INFANTILE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie ed asma</li> <li>• Obesità</li> <li>• Diabete</li> <li>• Epilessia</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Artrite reumatoide</li> <li>• Tumori</li> <li>• Malattie rare</li> </ul>
<b>PATOLOGIE PROPRIE DELL'ETÀ ADOLESCENZIALE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie ortopediche (scoliosi, osteocondrosi, paramorfismi/dismorfismi)</li> <li>• Malattie dermatologiche (acne polimorfa)</li> <li>• Anomalie dello sviluppo sessuale (ritardi puberali costituzionali o ipogonadismi)</li> <li>• Varicocele, fimosi</li> <li>• Disturbi collegati con l'inizio dell'attività sessuale (problematiche sessuologiche, MST)</li> <li>• Problemi ginecologici (disordini mestruali, infezioni vaginali, irsutismi)</li> <li>• Disturbi del comportamento alimentare</li> <li>• Psicopatologie</li> </ul>

sentirsi giù, stanchezza e senso di solitudine) che individuano tre categorie di ragazzi (dai 12 ai 14 anni) in benessere o a rischio di disagio psico-fisico lieve o importante (7).

- l'**HEADSS** che indaga sei ambiti psicosociali (famiglia e comportamento alimentare; ambito scolastico ed educativo; amicizie, sport ed eventuali comportamenti a rischio; tendenza suicidaria; ambito della sessualità) ed è evidentemente più adatto ad essere somministrato a ragazzi tra i 14 e i 18 anni (8).

Tenuto conto che tra i 14 e i 16 anni il Pediatra di Famiglia affiderà il suo paziente al Medico dell'adulto, può essere importante effettuare un ultimo bilancio generale (2) proprio in questa epoca della vita e redigere contestualmente una Scheda Sanitaria riassuntiva dei dati anamnestici, clinici e di valutazione psico-comportamentale rilevati al momento.

La Scheda Sanitaria dell'Adolescente avrebbe lo scopo di creare un ponte fra la Pediatria territoriale e la Medicina Generale, lungo il quale effettuare un graduale processo di accompagnamento del ragazzo, dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto e potrebbe in tal modo evitare "*buchi assistenziali*" e garantire una buona continuità di presa in carico.

Particolare importanza assume questa raccomandazione, nei casi di adolescenti affetti da patologia cronica, che presentano anche problematiche psicologiche molto particolari (7) legate proprio allo stato di malattia (Tabella 5), con un rischio di "*drop out*" elevatissimo, una aderenza alla terapia insufficiente, quando non totalmente assente e potenziali gravi rischi di aggravamento e/o di *exitus*).

### Tabella 5.

Problematiche psico-evolutive generali nell'adolescente affetto da patologie croniche.

- Convivere con un corpo "deturpato"
- Il rapporto con i coetanei e la socialità
- La famiglia: desiderio di autonomia e dipendenza necessaria
- La questione dell'aderenza alla terapia
- Quale progetto di vita

Ne deriva che la necessità di un dialogo fra Professionisti si faccia, qui, addirittura indispensabile e la multi disciplinarietà, necessaria per assistere con efficacia questi pazienti, va, da parte nostra, sostenuta e facilitata con una buona conoscenza, oltre che della patologia specifica di ogni singolo paziente, anche dei centri di riferimento di II e III livello, a cui far capo per il *follow-up* e per eventuali complicanze subentranti, non gestibili in ambulatorio.

## Conclusioni

Un'età complessa come quella adolescenziale richiede, come abbiamo visto, attenzione dedicata e partecipe, voglia di mettersi in discussione professionalmente, ma anche tenacia e apertura ad un confronto costruttivo e collaborativo fra tutti gli operatori sanitari del territorio.

La sfida sta proprio nella disponibilità al dialogo, ma è da considerare comunque con attenzione per offrire la migliore assistenza possibile, sia al ragazzo sano che a quello affetto da patologia. Solo così si potrà riuscire nell'intento di creare una Rete di supporto che offra, in ogni momento, solidi punti di riferimento per aiuta-

re i nostri adolescenti a realizzare, anche nell'avversità della malattia, un progetto di vita pieno e soddisfacente.

## Bibliografia

1. Fasano O. *Identità in transizione. Note, appunti e riflessioni sull'adolescenza*. Aracne Editrice s.r.l. Roma. 2011; pag. 7-22; 47-76.
2. Garofalo N. *Impariamo a guardarli. Come comprendere gli adolescenti attraverso il linguaggio del loro corpo*. Ed. Sperling Paperback – stili di vita, prima edizione. 2004; pag.16-29; 114-125.
3. Siegel DJ. *La mente adolescente*. Raffaello Cortina Editore-Milano, prima edizione. 2014; pag 88-96; 105-114.
4. *Supervisione: Di Mauro G, et al., coordinamento: Fiore M, et al. "Adolescenza e transizione. Guida pratica intersocietaria. Dal Pediatra al medico dell'adulto. Sintesi Informedica s.r.l. 2017; pag 19-33; 121-229.*
5. Marinello R, Tagliabue P. *Approccio clinico e relazionale all'adolescente per il pediatra di famiglia: aspetti pratici. Il Pediatra Ed. Tecniche nuove. 2017; pag 54-58.*
6. Maggolini A. *Senza paura, senza pietà. Valutazione e trattamento degli adolescenti antisociali" Raffaello Cortina Editore – Milano, 2014; pag. 93-96.*
7. Natascia Bobbo Ad ali legate. *Adolescenza e malattia cronica. Tra compliance e desiderio d'essere. Ed. CLEUP, Collana Scienze dell'educazione, edizione 2010; pag.51-90.*
8. *HBSC-Italia 2014 tratto dal progetto. Sistema di indagini sui rischi comportamentali dai 6 ai 17 anni. promosso da Ministero della salute/CCM ( cap 4393/2013-CCM).*
9. Cohen E, Mackenzie RG, Yates GL. *HEADSS, a psychosocial risk assessment instrument: implications for designing effective intervention programs for runaway youth. J Adolesc Health. 1991; 12:539-44.*

Corrispondenza:

**Patrizia Tagliabue**

Pediatra di Libera Scelta

Tel. 3343843466

e-mail: tagliabuepat@tiscali.it

## Adolescenza: l'importanza di riconoscere i primi segnali del disagio psichico

### Risultati di un'indagine elaborata per capire il grado di conoscenza dei Pediatri relativamente al disagio psichico degli adolescenti

Rosalba Trabalzini <sup>1</sup>, Gabriella Pozzobon <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico, Psichiatra, Psicologo clinico, Psicoterapeuta, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento Materno-infantile - IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita e Salute, Milano.

#### Riassunto

Sempre più di frequente giungono da parte dei genitori domande o richieste di secondi pareri circa le problematiche psichiche dei propri figli ai medici di GuidaGenitori.it. Il più delle volte la richiesta nasce dal non trovare risposte dai pediatri di riferimento. Da qui è nata l'esigenza di comprendere quale è il grado di conoscenza dei primi segni psichici alterati da parte dei pediatri. I risultati confermano quanto ipotizzato, ovvero: è necessario un aggiornamento costante della sfera psichica affinché il medico degli adolescenti sia messo in condizioni di cogliere i primi segnali del disagio per effettuare l'invio allo specialista psichiatra.

**Parole chiave:** Adolescenti, disagio psichico, pediatri.

#### Adolescence: the importance of recognizing the first signs of psychological distress Results of an investigation designed to understand the level of knowledge of Pediatricians regarding adolescent psychic distress

#### Summary

*More and more frequently, questions from parents are coming to the doctor asking for a second opinion for the psychic problems of their children. More often than not the request arises from not finding answers from the reference pediatricians. Hence the need arose to understand the degree of knowledge of the first psychic signs altered by pediatricians. The results confirm the hypothesis, that is: a constant updating of the psychic sphere is necessary for the adolescent doctor to be able to grasp the first signs of discomfort to send it to the psychiatrist specialist.*

**Key words:** Adolescents, mental illness, pediatricians.

Adolescenza, primi segnali del disagio psichico: prova a riconoscerli - la ricerca è stata avviata per comprendere il livello di conoscenza, da parte dei pediatri, a proposito del disagio psichico degli adolescenti, problematica emergente negli ultimi anni (1).

Il bisogno della *survey* risponde al quesito: L'eventuale disagio psichico è sempre riconosciuto dal pediatra? Eppure i segni premonitori possono iniziare già nella preadolescenza: tra i 10 e 13 anni. Si è provveduto ad attivare una *survey* a cui hanno partecipato pediatri aderenti alle seguenti istituzioni: SIMA, Fimp, CIPe, Sippes e pediatri aderenti al sito iDoctor.

Sono state scelte alcune domande, tra le più frequenti ricevute

dal servizio: il medico risponde, di [www.guidagenitori.it](http://www.guidagenitori.it) a cui i genitori si rivolgono per avere un secondo parere.

Le tematiche riguardavano soprattutto informazioni a proposito del disturbo alimentare, i disturbi dello spettro psicotico e il disturbo depressivo oltre che quesiti relativi all'apprendimento e comportamento.

È stato quindi elaborato un questionario dai medici di [www.guidagenitori.it](http://www.guidagenitori.it) in collaborazione con la SIMA - Società Italiana Medicina Adolescenza - n° 10 domande con quattro risposte: la risposta corretta, due con diagnosi differenziale sottile ed una totalmente fuori dal contesto. Le domande sono state impostate

per capire il grado di conoscenza da parte dei pediatri delle problematiche psichiatriche ancora in fase embrionale.

La metodica adottata è quindi stata quella dell'intervista semi strutturata e il focus delle domande: i sintomi che possono comparire già nella pre-adolescenza.

Il questionario è stato messo *on-line* il 15 aprile 2017 e chiuso il 18 giugno 2017. In totale hanno risposto 627, pediatri, la popolazione partecipante alla survey è stata omogenea, tutti medici specializzati in pediatria. La distribuzione territoriale ha coperto l'intero paese, essendo tutte le società scientifiche partecipanti alla survey presenti a livello nazionale. Il rapporto campione/numero della popolazione è stato soddisfatto.

In Italia operano circa 7.700 pediatri di libera scelta (2), essendo la survey un'indagine di tipo qualitativo, il campione per ritenersi valido deve raggiungere la quota del 5%, il rapporto 627/7.700 ha raggiunto il valore dell'8,15%. Il campione può quindi ritenersi valido (3).

L'importanza di una corretta conoscenza dei sintomi iniziali del disagio psichico in pre-adolescenza ha una valenza enorme per il futuro di ogni singolo individuo (4). Il momento della transizione dei ragazzi verso il medico di famiglia il pediatra è tenuto a predisporre una relazione con il bilancio di salute non solo fisico ma anche psichico. Da qui l'importanza di una corretta valutazione anche psichica da parte del pediatra, la presentazione del bilancio di salute deve contenere informazioni preziose da offrire al collega che prenderà in carico l'adolescente, se davvero si vuole garantire la salute complessiva del futuro individuo adulto. L'eventuale disagio psichico è sempre riconosciuto dal pediatra? Eppure i segni premonitori possono iniziare già nella preadolescenza: tra i 10 e 13 anni. Le domande del questionario saranno improntate per capire il grado di conoscenza da parte dei pediatri delle problematiche psichiatriche ancora in fase embrionale da indicare nella relazione.

## Testo del questionario

**1 Un paziente adolescente racconta di avere difficoltà a concentrarsi nello studio, prende le decisioni con difficoltà e qualche volta gli capita di aver reazioni di rabbia quando non riesce a fare anche piccole cose ed ha problemi con il sonno. La difficoltà è iniziata da pochi mesi, potrebbe essere un segno iniziale di una**

- ADHD – Sindrome da deficit di attenzione e iperattività
- Sindrome di Tourette
- Depressione di tipo bipolare – risposta corretta
- Sindrome di Asperger

### risposte

- 68,82% risponde in maniera corretta
- 21,00% pensa sia ADHD
- 6,14% pensa sia Asperger
- 4% pensa alla sindrome di Tourette
- 5 sondaggisti non rispondono alla domanda

## Analisi della risposta alla domanda – n°1

*È importante saper riconoscere immediatamente la sintomatologia depressiva, indagando sulla familiarità questo significa essere pronti ad intervenire inviando l'adolescente allo psichiatra affinché venga attivata una attenta valutazione e inizi una psicoterapia cognitivo comportamentale e se dovesse essere necessario, una terapia farmacologica stabilizzante il tono dell'umore. Il fatto che un terzo del campione non sia in grado di riconoscere il disturbo dell'adolescente, lo priva di essere preso in carico dallo specialista per contenere prima possibile i disagi della depressione (5).*

**2 Una paziente adolescente ad un regolare controllo medico presenta i linfonodi sottomandibolari leggermente ingrossati, il suo peso è normale, la madre racconta la sua ossessione di andare, subito dopo aver mangiato a lavarsi i denti, cosa andreste a controllare**

- Se i denti incisivi superiori ed inferiori presentano microlesioni dovute all'eccessivo pH acido
- Se le articolazioni del dito indice e medio di entrambe le mani presentano delle escoriazioni
- Se lamenta debolezza muscolare, mialgie varie o leggero stato confusionale
- Tutte le possibilità descritte

### risposte

- 74,71% risponde in maniera corretta
- 12,97% pensa i denti incisivi superiori e inferiori presentano microlesioni da pH acido
- 7,55% pensa sia articolazioni indice e medio con escoriazioni
- 4,76% pensa sia debolezza muscolare e mialgie
- 15 sondaggisti non rispondono alla domanda

## Analisi della risposta alla domanda – n°2

*Ben 15 sondaggisti non hanno risposto a questa domanda e un quarto del campione ha risposto errato, questo significa che una buona parte dei pediatri non ha chiaro quali siano i primi segni di un disturbo della condotta alimentare. Prima si interviene su questa problematica tanto meglio è per l'adolescente, il disturbo alimentare psicogeno fa presto a trasformarsi in disturbo cronico.*

**3 La mamma di un ragazzo chiede aiuto per suo figlio pre-adolescente a scuola hanno segnalato il suo atteggiamento opponente verso gli insegnanti, una eccessiva aggressività verso i compagni di classe minimizzando sempre l'accaduto, utilizza senza mai restituire oggetti dei compagni e in casa non si riesce a fargli rispettare le regole potrebbe trattarsi di una**

- ADHD - Sindrome da deficit di attenzione e iperattività
- Disturbo di Personalità antisociale
- Disturbo dello spettro psicotico
- Iniziale stato maniacale della sindrome bipolare

### risposte

- 71,36% risponde in maniera corretta
- 12,78% pensa sia ADHD
- 8,09% pensa sia stato maniacale della sindrome bipolare
- 7,77% pensa al disturbo dello spettro psicotico
- 6 sondaggi non rispondono alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°3

*Sul disturbo di personalità antisociale si può intervenire attraverso una psicoterapia cognitivo - comportamentale mirata, è necessario però essere tempestivi per essere di supporto al ragazzo ed alla famiglia, la prima vittima sacrificale. Un terzo dei sondaggi, tra le risposte errate e i non risponditori, lascia scoperti, quindi non accuditi, ragazzi e famiglie che potrebbero ricevere immediatamente sostegno psicoterapeutico.*

**4 La mamma di una ragazza pre-adolescente sollecitata dagli insegnanti chiede aiuto per capire il perché: la ragazza rifiuta di leggere ad alta voce in classe, è eccessivamente timida e le interrogazioni sono problematiche, l'insegnante di educazione fisica lamenta la sua negatività nel partecipare ai giochi di squadra e non ha una amica del cuore. In casa è normale e sogna di diventare nel futuro una regista. Potrebbe essere una**

- Depressione di tipo bipolare in fase iniziale
- Sindrome di Asperger
- Depressione reattiva ad un disturbo dell'apprendimento
- Disturbo dello spettro psicotico

#### risposte

- 61,00% risponde in maniera corretta
- 19,74% pensa sia depressione bipolare fase iniziale
- 11,00% pensa sia Asperger
- 8,25% pensa sia disturbo spettro psicotico
- 6 sondaggi non rispondono alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°4

*I Disturbi Specifici dell'Apprendimento appartengono ad un'area ancora poco conosciuta dai pediatri pensando che la competenza sia di esclusivo interesse degli insegnanti, infatti solo due terzi dei sondaggi ha risposto correttamente oltre a 6 mancate risposte. Purtroppo questi disturbi possono protrarsi in modo non riconosciuto fino al termine della scuola primaria, consegnando il ragazzo agli insegnanti delle medie inferiori con tutti gli effetti reattivi al disturbo dell'apprendimento: depressione reattiva al mancato profitto scolastico e disagio comportamentale. I Disturbi Specifici dell'Apprendimento includono: dislessia, disortografia, discalculia, disgrafia. Il riconoscimento in fase precoce evita possibili disagi psichici. Per individuare il problema è sufficiente invitare il ragazzo a leggere dieci righe di un libro o chiedere ai genitori di vedere un paio di quaderni o semplicemente chiedere come va con il profitto scolastico.*

**5 La mamma di una ragazza adolescente chiede aiuto, sua figlia, pur avendo già avuto il menarca, questo è stato**

**regolare per tre mesi e da sette mesi è scomparso. La ragazza lamenta crisi vertiginose ma nonostante tutto pratica attività sportiva con dedizione e profitto. Da qualche mese i suoi capelli si sono trasformati, sono diventati sottilissimi e le unghie tendono a sfaldarsi. È leggermente sottopeso. Potrebbe essere una**

- Una forma di anemia
- Una carenza vitaminica dovuta a malassorbimento
- Anoressia nervosa
- Depressione unipolare

#### risposte

- 68,65% risponde in maniera corretta
- 16,72% pensa sia carenza vitamine per malassorbimento
- 13,34% pensa sia una forma di anemia
- 1,29% pensa sia depressione bipolare
- 2 sondaggi non rispondono alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°5

*È questa una domanda specifica per indagare il reale grado di conoscenza dell'anoressia mentale, solo due terzi dei sondaggi hanno risposto positivamente, il restante ha imputato i sintomi non più iniziali dell'anoressia come una carenza vitaminica per malassorbimento o in una forma anemica. Considerato l'importanza di intervenire il più precocemente possibile nelle forme di anoressia è importante che il pediatra le sappia riconoscere, soprattutto in una fase non più iniziale come può essere la trasformazione del sistema pilifero in lanugine.*

**6 Alla visita di controllo semestrale vi colpisce un particolare nella voce di un bambino di otto anni: alcune volte la sua voce è bassa e monotona e all'improvviso acquista potenza quando vuole rimarcare alcune sue idee. Inoltre, il bambino mostra una certa goffaggine nei movimenti, è come se ci fosse un problema a livello cerebellare a rendere il movimento poco fluido. È un bambino precoce nell'apprendimento memorizza con estrema facilità e ama i numeri. Potrebbe essere una**

- Disturbo dello spettro psicotico
- Disturbo autistico
- Sindrome di Asperger
- Disturbo ossessivo compulsivo

#### risposte

- 67,54% risponde in maniera corretta
- 17,79% pensa sia disturbo autistico
- 7,50% pensa sia disturbo spettro psicotico
- 7,18% pensa sia disturbo fobico ossessivo
- 11 sondaggi non rispondono alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°6

*Sempre più spesso oggi si parla di Sindrome di Asperger, la forma minore dell'autismo. Fino a qualche decennio fa l'Asperger veniva etichettato come un ragazzino eccessivamente timido, oggi sap-*

priamo qualcosa in più è, infatti, una forma attenuata dell'Autismo. Saper riconoscere e inviare immediatamente a supporto psicoterapeutico il ragazzino e la famiglia, evita che si possano instaurare reazioni psichiche del tipo: depressione reattiva ma anche aggressività verbale inizialmente solo in famiglia per finire con il ritiro dal mondo sociale. Sono i ragazzi che si chiudono in casa e non vogliono vedere nessuno tranne la famiglia e uno o due amici selezionatissimi. Pur avendo risposto correttamente solo i due terzi dei sondaggi il restante ha individuato comunque un problema di tipo neuropsichiatrico, questo conforta pensando che il ragazzo potrebbe essere inviato per la valutazione specifica allo specialista.

**7 Un ragazzo frequenta la terza media, da alcuni mesi il suo rendimento scolastico si è impoverito improvvisamente, ha sempre avuto ottimi voti e un buon rapporto con professori e amici. Oltre al calo scolastico lamenta difficoltà nella visione, alle volte gli capita di percepire frasi volgari scritte alla lavagna riferite a se stesso. L'idea di essere preso in giro dalla classe lo ha portato a non parlare più con nessuno dei compagni ma neanche in casa con i famigliari. Si rivolge al pediatra solo perché non riesce più a dormire bene e vorrebbe saper cosa deve prendere per dormire meglio e di più. Potrebbe essere una**

- Sindrome di Asperger
- Depressione bipolare nella fase iniziale
- Disturbo dello spettro psicotico
- Personalità antisociale

#### risposte

- 66,02% risponde in maniera corretta
- 26,34% pensa sia depressione bipolare iniziale
- 4,23% pensa sia personalità antisociale
- 3,4 % pensa sia sindrome Asperger
- 9 sondaggi non rispondono alla domanda

#### **Analisi della risposta alla domanda – n°7**

La domanda voleva indagare il grado di conoscenza di un disturbo dello spettro psicotico diverso dagli altri disturbi indicati nelle risposte, ovvero: disturbo di personalità, della depressione maggiore o bipolare. 9 mancate risposte e solo due terzi dei sondaggi ha risposto correttamente. È vero che il pediatra può avere la percezione di avere davanti a se un ragazzo con un disturbo a carico della psiche ma in questo caso, considerato che le percezioni visive e interpretative risultano alterate, siamo davanti ad una urgenza diagnostica da accertare il prima possibile. Il disturbo di personalità e depressivo sono comunque da sottoporre ad una valutazione specialistica.

**8 Un bambino di otto anni: le insegnanti hanno inviato la nota a casa perché il ragazzino disturba la classe con i suoi vocalizzi, alcune volte pronuncia delle parole ad alta voce senza senso altre volte parole volgari. Inoltre, una contrattura muscolare a livello del collo, così lui riferisce,**

**lo obbliga, per sentirsi meglio a girare la testa verso destra. La mamma riferisce di aver trovato più di qualche volta mutandine del bambino nella pattumiera, dopo averle recuperate pensando ad una disattenzione, queste erano sporche di feci. Potrebbe essere una**

- Disturbo dello spettro psicotico
  - Sindrome di Asperger
  - Personalità antisociale
  - Sindrome di Tourette
- risposte
- 75,40% risponde in maniera corretta
  - 15,75% pensa sia disturbo spettro psicotico
  - 5,03% pensa sia sindrome Asperger
  - 3,73% pensa sia una personalità antisociale
  - 8 sondaggi non rispondono alla domanda

#### **Analisi della risposta alla domanda – n°8**

La Sindrome di Tourette è riconosciuta da un buon numero dei sondaggi. È singolare però quel 15,75% che pensa sia un disturbo dello spettro psicotico e l'8,76% che pensa possa essere un disturbo di personalità antisociale e un Asperger, senza considerare che 8 sondaggi non hanno risposto alla domanda. La Sindrome di Tourette dovrebbe rientrare a pieno titolo in uno dei contenuti ECM per la specialità pediatrica affinché il pediatra sappia differenziare e sostenere i genitori attraverso l'invio in strutture specializzate o professionisti in grado di aiutare terapeuticamente i piccoli pazienti.

**9 Una ragazzina di undici anni lamenta spesso fastidio alla testa, la sensazione che riporta è di sentire come delle piccole scosse elettriche che le impediscono di studiare e le creano ansia. Altre volte invece lamenta il mal di pancia, la sensazione che riporta è quella di sentire come delle formichine speciali che passeggiano dentro la sua pancia facendole solletico distraendola, questo ovviamente le impedisce di mangiare, perché se non c'è abbastanza nutrimento le formichine dormono. Escluso questi episodi racconta di sentirsi tesa, cioè entra in ansia quando non sente nulla perché pensa che all'improvviso potrebbero risvegliarsi questi fastidi impedendole di fare quello che vorrebbe lei. Potrebbe essere una**

- Disturbo del comportamento alimentare – Anoressia
  - Disturbo dello spettro psicotico
  - Disturbo ossessivo compulsivo
  - Depressione unipolare
- risposte
- 48,71% risponde in maniera corretta
  - 24,19% pensa sia disturbo comportamento alimentare – anoressia
  - 21,45% pensa sia disturbo ossessivo compulsivo
  - 5,65% pensa sia depressione unipolare
  - 4 sondaggi non rispondono alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°9

Meno della metà dei sondaggisti ha risposto in modo corretto, l'adolescente racconta una percezione alterata del suo corpo aggiungendo una sua personale interpretazione fantastica. È sufficiente questa interpretazione fantastica per accertare se non ci si trovi davanti ad una poussè delirante da accertare con una valutazione specialistica. Le percezioni alterate a sfondo fantasioso non sono presenti né nel disturbo del comportamento alimentare né nel disturbo ossessivo-compulsivo. I disturbi dello spettro psicotico dovrebbero essere inseriti in un programma di aggiornamento affinché i pediatri abbiano le competenze per decidere se inviare o meno l'adolescente a valutazione specialistica.

**10 Un ragazzino di dodici anni è accompagnato dalla mamma per risolvere un problema alimentare: la sua alimentazione è limitata alla sola pizza, pasta e parmigiano, gli unici alimenti che si concede. All'intervista racconta che tutti gli altri cibi potrebbero essere contaminati, piuttosto resta senza mangiare. Il momento del pasto si trasforma in un incubo per la famiglia: prima di sedersi a tavola deve compiere una serie di rituali sia motori sia verbali, sempre uguali, se interrotto deve iniziare dal principio. Il ragazzino non ha mai frequentato il tempo pieno per evitare il disordine della mensa scolastica. A scuola è bravissimo, ottiene i voti più alti della classe e colleziona francobolli e monete dal mondo che nessuno può toccare per paura di creare disordine.**

**Potrebbe essere una**

- Disturbo del comportamento alimentare – Fobie alimentari specifiche
  - Disturbo ossessivo – compulsivo
  - Disturbo dello spettro psicotico
  - Sindrome di Tourette
- risposte
- 67,09% risponde in maniera corretta
  - 25,52% pensa sia disturbo comportamento alimentare, fobie alimentari
  - 6,42% pensa disturbo spettro psicotico
  - 0,96% pensa sia sindrome Tourette
  - 1 sondaggista non risponde alla domanda

### Analisi della risposta alla domanda – n°10

Il disturbo ossessivo – compulsivo ha la caratteristica fondamentale della ritualità, elemento assente nel disturbo del comportamento alimentare. Il fatto che un quarto dei sondaggisti abbia imputato il disturbo del ragazzino alle fobie alimentari, dimostra la scarsa conoscenza a proposito del disturbo ossessivo – compulsivo, Anche questa forma patologia necessita di essere approfondita in un contesto di aggiornamento, soprattutto per essere in grado di capire quando e a chi inviare il piccolo paziente per una valutazione specifica nell'ottica di offrire un supporto competente.

### Commento dei risultati:

- Il dato più importante emerso dalla survey è che solo la metà dei pediatri partecipanti alla ricerca è in grado di riconoscere un disturbo della sfera psicotica. Un adolescente se inviato immediatamente dallo psichiatra ha la possibilità di recuperare se non completamente, il suo disturbo, di limitare il più possibile il disagio che, purtroppo, lo accompagnerà per la vita.
- Il disturbo DSA – Disturbo Specifico dell'Apprendimento è riconosciuto solo meno di due terzi dei sondaggisti, anche in questo caso, se il ragazzino con queste difficoltà è preso immediatamente in carico dagli specialisti competenti, di sicuro si evita di lasciar sviluppare una pseudo insufficienza mentale dovuta alla mancanza di un supporto specifico a scuola che sappia far applicare le strategie corrette per l'apprendimento.
- I disturbi del comportamento alimentare sono riconosciuti da tre quarti dei sondaggisti, anche in questo caso il ricorso immediato agli specialisti farebbe guadagnare tempo prezioso per aiutare le giovani anoressiche a rivedere il comportamento alimentare sbagliato.
- Un terzo dei pediatri, infine, non è in grado di riconoscere un disturbo di personalità, un disturbo della sfera neuropsicologica e né di una depressione bipolare.

I commenti alle risposte fanno comprendere quanto sia importante un aggiornamento specifico per i pediatri nell'ambito delle patologie neuro-psichiatriche. Quanto prima si interviene sul disagio psichico tanto migliore sarà la prognosi, soprattutto per quelle patologie che possono rendere la vita complicata (6). Non possiamo dimenticare che la depressione è diventata endemica e che gli antidepressivi sono i farmaci più prescritti al mondo. Un intervento precoce:

- Rende la vita del giovane paziente decisamente più facile;
- Limita il disagio sociale per le famiglie;
- Riduce la spesa sanitaria per i farmaci;
- Riduce la spesa sociale per le giornate di lavoro perse.

### Commenti della survey:

**Il punto di vista del Pediatra (Dott.ssa G. Pozzobon)**

Nella pratica quotidiana anche nei reparti di Pediatria e in Pronto Soccorso si stanno sempre di più verificando in adolescenza problematiche psicologiche/psichiatriche misconosciute o sottovalutate sia dai genitori che dai sanitari.

Sicuramente in ambito pediatrico spesso non vi è una adeguata formazione in ambito psicologico/neuropsichiatrico a causa di una scarsa formazione durante gli anni di studio e specializzazione, in particolare verso le problematiche adolescenziali.

Anche nei momenti di formazione continua, gli spazi dedicati a tali problematiche sono molto ristretti e lasciati in genere a incontri specialistici. Pertanto risultano temi ancora poco conosciuti e

approfonditi sia in termini scientifici che in termini di *counseling* se non tra i vari specialisti del settore (psicologi, neuropsichiatri infantile, psichiatra). La mancanza di tale diffusione di informazione rende ragione di alcune lacune nella nostra categoria, colmata a volte da formazione e sensibilità personale.

Purtroppo, oltre alla difficoltà di riconoscere o cogliere campanelli d'allarme, vi è la chiusura/resistenza da parte della famiglia a tali problematiche considerandole ancora uno "stigma" sociale più che un problema da risolvere con i giusti strumenti. Il pediatra si trova spesso di fronte ad una vera e propria barriera nei confronti di tali approfondimenti sia da parte dell'adolescente che della famiglia diversamente da ogni altra problematica medica.

Importante approfondire tali tematiche e trovare le modalità comunicative corrette per poter inviare il giovane e la famiglia dallo Specialista il prima possibile. Pertanto sicuramente necessaria una formazione più accurata e capillare dei medici che si confrontano con gli adolescenti, non solo per la parte diagnostica ma anche comunicativa.

Da pediatra, i risultati della *survey* – se da una parte evidenziavano sicuramente una difficoltà nel porre una corretta diagnosi (non necessariamente richiesta a un non specialista) – dall'altra indicano comunque come vi sia un orientamento corretto verso la problematica psicologica/psichiatrica. I casi clinici presentati (magari per lo specialista "patognomonic" ma non per il pediatra) spesso risultano di non univoca interpretazione soprattutto su aspetti a volte sovrapponibili o in diagnosi differenziale.

#### In sintesi:

I risultati della *Survey* in oggetto sembrano un utile spunto di riflessione circa la necessità di diffondere la cultura e conoscenza di tali problematiche al fine di riconoscere disturbi psicologici/psichiatrici il prima possibile per inviarli allo Specialista.

Sembra altrettanto opportuno imparare a gestire la resistenza da parte della famiglia e dei pazienti verso tali problematiche e cercare di lavorare sulla diffusione sociale circa la necessità medica di approfondire tali situazioni considerandole al pari di ogni altra patologia medica senza temere giudizio sociale/morale.

## Riferimenti bibliografici

1. *Amet JJ. Adolescent storm and stress, reconsidered. Am Psychol. 1999; 54:317-26.*
2. *ISTAT – Italia in cifre. Indicatori servizio sanitario nazionale. 2016; 15.*
3. *Bottarelli E. Quaderno di epidemiologia, it – Dimensione o numerosità del campione. 2017; Cap 9, unità 13.*
4. *Porr V. Overcoming borderline personality disorder: A family guide for healing and change. New ork: Oxford University Press. 2010.*
5. *Garber J, Clarke GN, Weersing VR, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: A randomized controlled trial. Journal of American Medical Association. 2009.*
6. *Biondi M. DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Cortina Raffaello Ed. 2014.*

Corrispondenza:

**Rosalba Trabalzini**

Medico, Psichiatra, Psicologo clinico, Psicoterapeuta

Via Giacomo Bresadola 3, Roma

Tel. 06-2572229

e-mail: r.trabalzini@guidagenitori.it



## Il pediatra di famiglia: adolescenza e salute sessuale

Serenella Castronuovo

Pediatra di libera scelta ASL RM-6. Membro del Consiglio Direttivo della SIMA (Consigliere). Membro del Direttivo FIMP Roma.

Il pediatra di famiglia da quando è stato istituito nel lontano 1979 è lo specialista formato per offrire la tutela della salute psicofisica per tutto l'arco della crescita e dello sviluppo del bambino, dalla nascita all'adolescenza.

È il sanitario cui i genitori affidano la salute del loro bambino. La convenzione attualmente prevede, che il bambino dalla nascita a sei anni sia seguito dal pediatra, mentre dai sei ai quattordici può essere seguito sia dal pediatra che dal medico dell'adulto.

Dopo i quattordici anni (salvo in casi particolari, come ad esempio i soggetti con malattie croniche, che possono rimanere sotto l'assistenza del pediatra fino a sedici anni) è obbligatorio il passaggio al medico di medicina generale. Questo passaggio spesso non è facile, sia per l'adolescente, sia per la famiglia e naturalmente per lo stesso pediatra curante che ha imparato a conoscere ed amare il suo piccolo paziente. Soprattutto perché il passaggio avviene in un'età particolare, in cui non si è bambini ma neanche adulti, nell'età dello sviluppo puberale caratterizzato da profondi cambiamenti sia fisici che psicologici. Per questo motivo ritengo che dovrebbe essere innalzato il limite di quattordici anni.

L'ultimo sconvolgente episodio della bellissima diciottenne di Roma, poco più di una bambina fatta a pezzi dopo che si era allontanata da una comunità di recupero per tossicodipendenti, ci fa capire di quanto dobbiamo e possiamo fare prima, molto prima per cogliere i primi segnali precoci di malessere e disagio di quel bambino che sarà adolescente. Per non parlare delle *baby gang* a Napoli...

In questo periodo assistiamo a "un'emergenza adolescenti": né bambini, né adulti confinati in un limbo e per questo sono considerati "terra di nessuno".

Tra i compiti del pediatra vi è anche quello di affrontare temi come la sessualità, la salute personale e mentale, l'uso di droghe, tabacco e alcool. Per quanto riguarda in particolare la salute sessuale, i pediatri devono collaborare con la scuola e la famiglia per fornire un'educazione alla salute sessuale e riproduttiva basata sull'evidenza. I pediatri possono comunicare informazioni accurate e adeguate sulla dimensione biologica, socioculturale, psicologica, relazionale e spirituale della sessualità coinvolgendo sia i genitori sia i loro figli fin da quando sono piccoli.

Ai bambini e agli adolescenti dovrebbe essere insegnato a sviluppare una visione positiva della sessualità attraverso un'educazione adeguata alla loro età. Sappiamo che un'attività sessuale rischiosa può portare a problemi di salute e sociali come gravidanze indesiderate e infezioni trasmesse sessualmente.

Come può il pediatra trasmettere queste informazioni? Attraverso un linguaggio semplice e diretto che sia capace di dare le informazioni corrette sull'anatomia, la fisiologia e di come avviene la riproduzione umana ma che nello stesso tempo sia in grado di parlare a un adolescente di affettività, di sentimenti e di valori al fine di renderlo capace di decidere in modo autonomo senza che sia influenzato dai messaggi, non sempre corretti, che provengono dai media (1).

Sull'argomento dell'educazione alla salute sessuale è stato pubblicato uno studio dall'*American Academy of Pediatrics* già nel lontano 2001 (2), in cui veniva affermato che bambini e adolescenti richiedono un'istruzione accurata e completa sulla sessualità al fine di praticare comportamenti sessuali sani da adulti, in quanto un'attività sessuale rischiosa può comportare seri rischi sia sociali che per la salute. In questo lavoro già si affermava l'importanza del pediatra che ha il compito di integrare l'educazione ricevuta dalla famiglia e dalla scuola. Compito del pediatra non è solo educare ma soprattutto la valutazione dell'efficacia del suo intervento.

Come pediatra ho spesso notato reticenza e timore quando ho affrontato l'argomento "sessualità" con i miei pazienti adolescenti. Uno dei principali motivi è che di solito sono accompagnati dai genitori, in particolare dalla madre, e ciò non li rende liberi di esprimere dubbi e perplessità perché imbarazzati dalla presenza del familiare che lo osserva e lo guarda e anche per quella timidezza e insicurezza che è propria dell'età adolescenziale.

Per questo motivo spesso il mio primo intervento è stato quello di comunicare informazioni sull'importanza della vaccinazione anti HPV. Prima di parlare di malattie sessualmente trasmesse e della prevenzione di gravidanze indesiderate ho chiesto sempre il permesso al genitore presente.

Quando ho chiesto ai genitori se avevano, nel passato, affrontato l'argomento con i figli, spesso ho avuto risposte vaghe ed elusive. Ho constatato che i genitori molto spesso non vogliono o non riescono a pensare il proprio figlio sessualmente attivo perché nella loro immaginazione rimane sempre il "bambino piccolo da proteggere". Perciò sarebbe utile chiedere ai genitori di lasciare la stanza, ma ciò non sempre è possibile.

Tra le raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics* vi è quella di dare spazio, durante la visita medica a un adolescente, ad argomenti che riguardano la sessualità e la salute sessuale per prevenire quelli che sono comportamenti a rischio per la salute. Per questo motivo il pediatra curante dovrebbe inserire l'argomento a ogni occasione di visita medica di un adolescente.

Questo è ampiamente dimostrato dalla letteratura (3). Ideale è iniziare a parlare di sessualità già all'inizio della pubertà, spiegando cosa sta succedendo e soprattutto rassicurarlo se sono presenti timori e paure poiché questi cambiamenti vengono a volte percepiti negativamente. Parlare dei suoi sentimenti e delle emozioni che sta provando. Domandare se ha delle attrazioni amorose verso qualcuno o qualcuna. Iniziare presto a parlare di sessualità per conquistare progressivamente la fiducia e le confidenze dell'adolescente. Molto importante è anche il *setting* che viene utilizzato: non si può parlare di sessualità in uno studio in cui nella sala d'attesa vi sono pazienti di tutte l'età che aspettano di essere visitati. All'adolescente va dedicato uno spazio e un tempo idoneo in modo che si senta a proprio agio. Inoltre il pediatra deve sapere ascoltare senza mai giudicare o esprimere un immediato punto di vista. All'adolescente basta poco per smettere di parlare. Purtroppo si parla poco di sessualità con gli adolescenti, ma è necessario oggi informare sulle infezioni sessualmente trasmesse e sulla prevenzione delle gravidanze indesiderate. Parlare di questi argomenti deve essere un traguardo da raggiungere progressivamente altrimenti se diamo delle informazioni *tout court*, rischiamo di spaventare il nostro adolescente. Si deve parlare di affettività, di sentimenti e di emozioni. È un compito che va fatto per gradi, progressivamente. Utilizzare le domande indirette e lasciare del tempo per una riflessione sull'argomento e poi parlarne in seguito, o provare a far esprimere i loro pensieri in altra maniera, come ho fatto con alcuni di loro molto reticenti e intimiditi a cui ho chiesto di scrivermi di cosa pensano della sessualità e quali sono i dubbi e le loro paure. Ecco cosa mi ha scritto Antonella di 14 anni: "oggi giorno quando si parla di sesso, è come se si parlasse di un tabù, un qualcosa che mette in imbarazzo e soggezione; allo stesso tempo in una

società tecnologica, come la nostra sui social troviamo un esempio di sesso enfatizzato, in cui tutto è legato alle forme del corpo e non al fatto che la sessualità sia un aspetto naturale e fondamentale per la riproduzione e la ricerca del piacere negli esseri umani. Quando ero alle medie, ho partecipato a delle conferenze riguardo la sessualità. La Dott.ssa ha spiegato con naturalezza, semplicità, perfezione e spontaneità l'argomento, mentre noi ragazzi, per la vergogna del momento non avevamo nemmeno la dignità di parlare o fare qualche domanda sull'argomento. Penso che tutto ciò che riguardi la sessualità è ampliato nella fase adolescenziale, quando noi ragazzi, entrati nella fase della pubertà, partecipiamo ai cambiamenti alla scoperta del corpo e alla diversità dei sessi".

Dopo questo scritto ho rivisto Antonella e con naturalezza abbiamo parlato di diversi argomenti quali la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse e la contraccezione, ma soprattutto dell'importanza della sessualità nella vita di ogni essere umano.

## Riferimenti bibliografici

1. Cora C. Breuner, Gerri Mattson, Committee on Adolescence, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. Sexuality Education for Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138(2). pii: e20161348.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health and Committee on Adolescent Sexuality education for children and adolescents. *Pediatrics*. 2001; 108:498-502.
3. Fuzzell L, Fedesco HN, Alexander SC, et al. "I just think that doctors need to ask more questions": Sexual minority and majority adolescents' experiences talking about sexuality with healthcare providers. *Patient Educ. Couns*. 2016; 99:1467-72.

Corrispondenza:

Serenella Castronuovo  
Pediatra di libera scelta ASL RM-6  
E-mail: serenella.castronuovo@gmail.com



# Endo-Thal

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



## Practical approach to endocrine and metabolic disorders in transfusion dependent thalassemia major patients (TDT) and indications for referral

(Equality Educational Training Project - 2<sup>nd</sup> part)

Vincenzo De Sanctis <sup>1</sup>, Duran Canatan <sup>2</sup>, Joan-Lluis Vives Corrons <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Director of Thalassemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya, Turkey;

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

### Abstract

*The most serious disadvantage of life-saving transfusions in transfusion dependent thalassemia major patients (TDT) is the inexorable accumulation of iron within tissues. Therefore, a vigilant clinical evaluation of growth and puberty, as well as an appropriate hormonal evaluation in TDT patients is strongly recommended for early detection and treatment of endocrine dysfunction. Of crucial importance also, is the implementation of an efficient chelation regime from early life, to prevent severe iron load and permanent damage to the endocrine glands. The present paper aims to discuss the most common endocrine and metabolic problems observed in patients with TDT and to present a practical approach when referral the patient to a specialist endocrinology service.*

**Key words:** Thalassemia, Iron overload, Endocrine complications, Diagnosis, Referral, Patient management, 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 Angastiniotis (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Ahmed El Awwa (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey), Duran Canatan (Turkey), Bernadette Fiscina (USA)

## Introduction

More than five decades ago, transfusion dependent thalassemia major (TDT) patients 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 transfusional program combined with chelation therapy and imaging methods (1-3).

Regular red blood cell (RBC) transfusions eliminate the complications of anemia, compensatory bone marrow expansion, bone changes and splenomegaly, restore the physiological growth throughout childhood and extend survival. The most serious disadvantage of life-saving transfusions is the inexorable accumulation of iron within tissues. Apart from iron overload, other factors responsible for organ damage have been previously pointed out, including chronic hypoxia due to anemia that may potentiate the toxicity of iron deposition in endocrine glands. Also, viral infections as well as individual susceptibility to iron overload toxicity have been implicated in causing endocrine dysfunction (4-6).

Therefore, a vigilant clinical evaluation of growth and puberty, as well as an appropriate hormonal evaluation in TDT patients is strongly recommended for early detection and treatment of endocrine dysfunction. Of crucial importance also, is the implementation of an efficient chelation regime from early life, to prevent severe iron load and permanent damage to the endocrine glands (Figures 1 and 2).

The present paper aims to discuss the most common endocrine and metabolic problems observed in patients with TDT and to present a practical approach when referral the patient to a specialist endocrinology service.

## 1. Growth retardation in children and adolescents

Thalassemic children show retardation of growth in the infantile, pre-pubertal and pubertal periods. Growth retardation becomes markedly severe with the failure of the pubertal growth spurt (Figure 3).

Hemosiderosis-induced damage of the endocrine glands is implicated to be one of the main causes

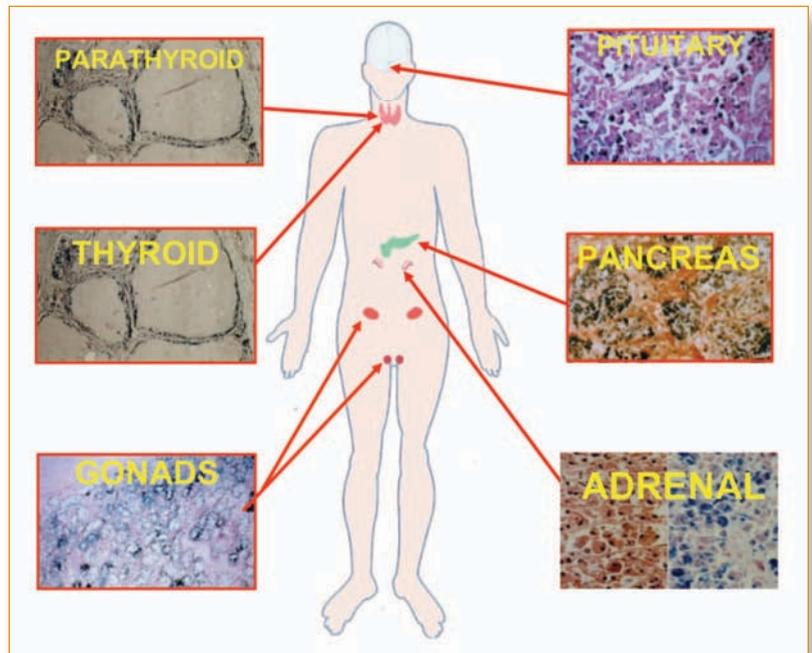


Figure 1. Iron overload in the endocrine glands.

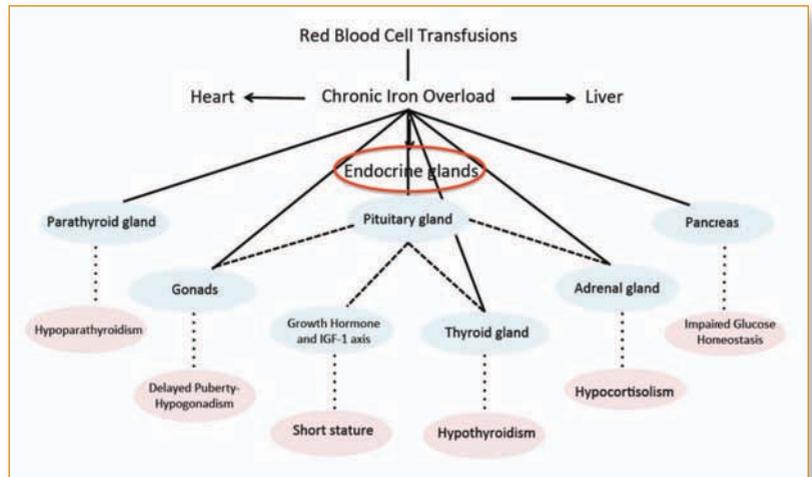


Figure 2. Endocrine complications secondary to iron overload (Source: by courtesy of Lum SA, 2015).

for growth failure. However, other factors could considerably contribute in the aetiology of this growth delay including (a) chronic anemic hypoxia secondary to low hemoglobin concentration; (b) toxicity of desferrioxamine treatment; (c) increased energy expenditure due to high erythropoietic turnover and cardiac work; (d) nutritional deficiencies including calories, folic acid, zinc, and vitamin A; (e) disturbed calcium homeostasis and bone disease and (f) pancreatic

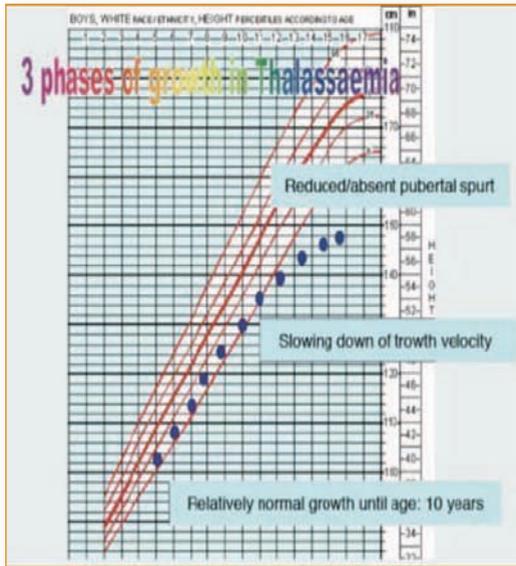


Figure 3. Longitudinal growth pattern in a TDT patient.

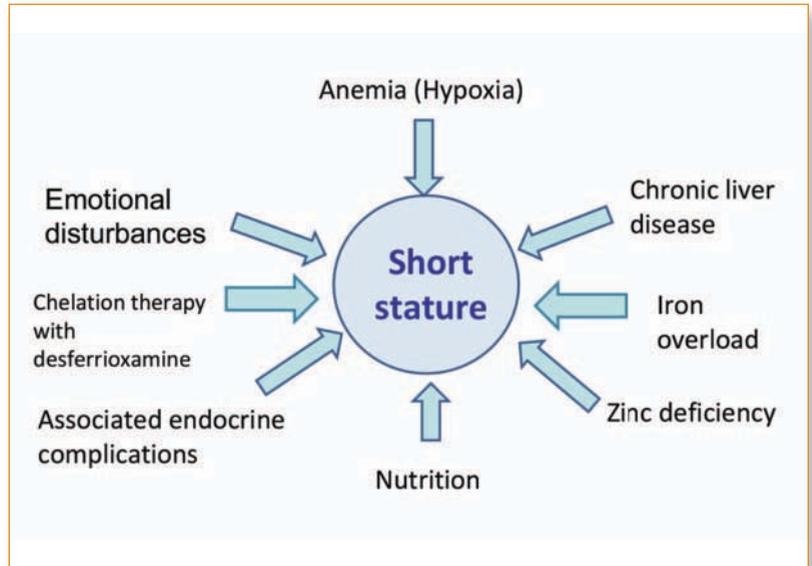


Figure 4. Causes responsible of poor growth in thalassemia.

or hepatic dysfunction (7-9) (Figure 4).

The diagnosis is based on the convergence of clinical features and laboratory data.

Measurement of the sitting height in patients who received high doses of iron chelation therapy with desferrioxamine is helpful for the diagnosis and monitoring of drug-induced skeletal dysplasia (Figure 5) (7, 9).

Pubertal staging, body weight and body mass index (BMI) are important markers of nutritional status that can influence linear growth. Approximately 30% of such patients have growth hormone deficiency (GHD) (10, 11).

This is in accordance with the results of Vidergor *et al.* (12) and Moayeri and Oloomi (13), who reported that GHD in thalassaemic patients was 25 and 38% respectively. On the other hand, it was higher than that reported by De Sanctis *et al.* (14), who found that the prevalence of GHD was 7.9% in males and 8.8% in females.

### When an endocrinologist should be consulted

#### Premise

Short stature can be due to various etiologies and the cause may be a primary or secondary growth disorder, or idiopathic. Secondary growth disorders are believed to change the milieu of the growth plate and include GH deficiency, disor-

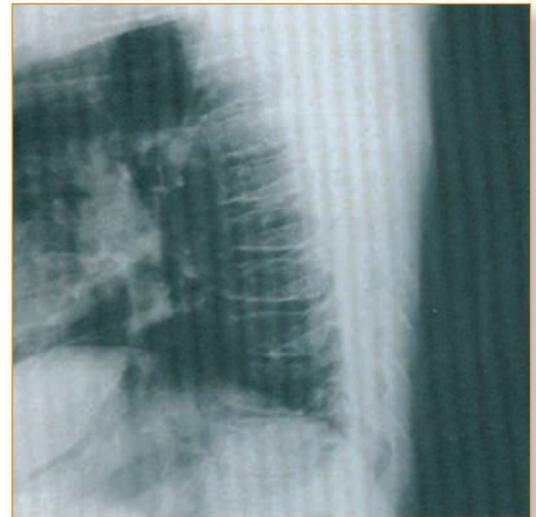


Figure 5. Platyspondylosis of the vertebral bodies in a thalassaemia major patient (De Sanctis V, personal observation).

ders of the GH– insulin-like growth factor (IGF)-I axis including IGF-I deficiency or resistance, endocrine and metabolic disorders, organ system disorders, malnutrition, psychosocial disorders, and iatrogenic conditions (15). Severe short stature may have a negative impact on a child's quality of life and daily functioning.

**A. Pre-referral**

Graphing height and weight should be done in children and adolescents every 6-12 months to timely diagnose growth failure. BMI (weight (kg)/height (meters) should also be monitored. Weight should be assessed at least yearly and more frequently if there is evidence of failure to thrive relative to standard norms. If there are concerns, nutritional intake should be assessed by a registered dietician. Underlying medical conditions, concurrent medications, specific hormone-related conditions and related co-morbidities should be evaluated:

2. Mid-parental height;
3. Last year of clinical notes, plus additional notes, as relevant;
4. Laboratory results and assessment of iron overload;
5. Bone age imaging;
6. Urinalysis;
7. Celiac screen (Anti-tissue transglutaminase IgA, total IgA);
8. TSH, free T4 (FT4);
9. IGF-I;
10. If female, consider karyotype.

**A child is considered short if:**

- height is less than the 3<sup>rd</sup> percentile or 2 SD below the mean height for age and sex.
- height is within normal but growth velocity/year (GV) is consistently < 25<sup>th</sup> percentile.
- the patient is excessively short for the mid-parental height, though his absolute height may be within the normal percentiles.

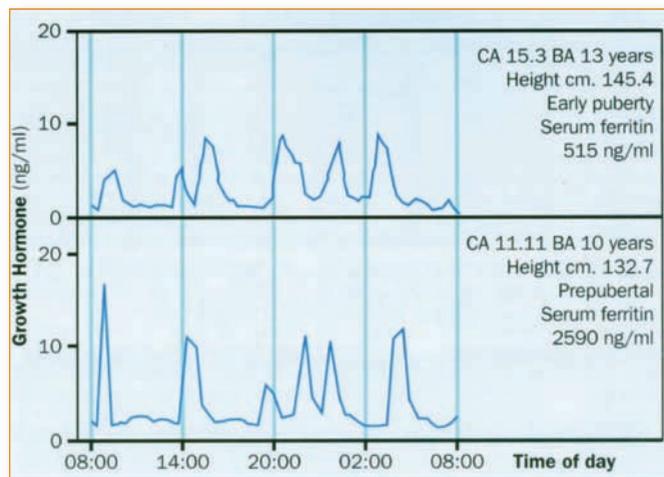
Children with short stature should be referred to the endocrinologist for investigation.

**B. Referral requirements in children and adolescents**

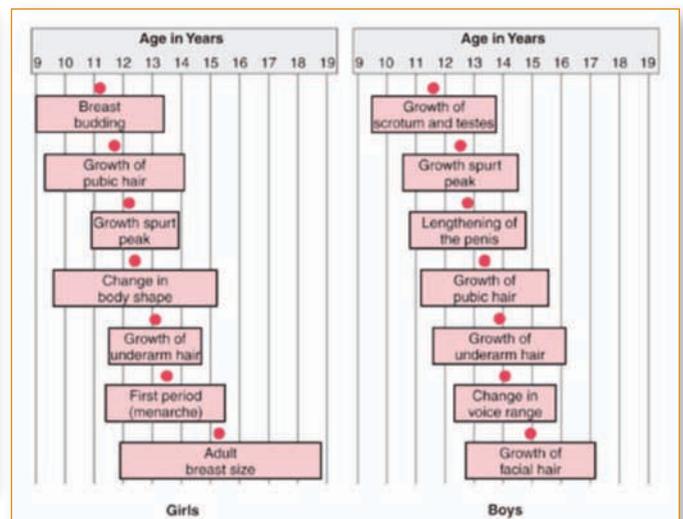
1. Growth charts since early childhood.
  - If growth chart is not available, provide clinic records with height and weight measurements;

After exclusion of clinical conditions that may result in short stature, the cause of growth failure and the potential need for GH treatment should be investigated by an endocrine specialist. Since efficacy of GH treatment is higher when started at a young age, an early diagnosis should be made as soon as possible (15).

GH stimulation tests rely on the measurement of the maximum value of GH over a 2 h time period following the administration of a pharmacologic agent known to increase GH secretion (or secretagogue). Failing two stimulation tests using two different secretagogues is generally required for the diagnosis of GHD. Frequent sampling appears to be more reliable than GH stimulation tests, but is labour intensive and available in only few academic centers (Figure 6). IGF-I and IGF-binding protein 3 (IGFBP3) are routinely used as surrogate markers of GH secretion in children



**Figure 6.** Spontaneous pulsatility of growth hormone (GH) in two thalassemia major patients in prepubertal and early pubertal age (De Sanctis V, personal observation).



**Figure 7.** Age in years of pubertal initiation and development in males and females.

assessed for short stature. However, IGF-I and IGFBP3 levels are not reliable indicators of the GHD in subjects with TDT (16, 17).

### Treatment of GHD

GH replacement therapy has been used in children with thalassemia who have short stature and GHD. The optimal dosage of GH and the ideal time to start this therapy remain uncertain. There are no randomised controlled trials in adults or trials that address the use of GH therapy over a longer period and assess its effect on final height and quality of life. Large well-designed randomised controlled trials over a longer period with sufficient duration of follow up are needed (18-20).

## 2. Delayed puberty and hypogonadism

Puberty is a complex process reflecting adrenal maturation, sexual development, and accelerated linear growth. The adrenal component of pubertal maturation in healthy subjects begins approximately 2 years before the increase in gonadotropins and gonadal steroids secretion. Chronic systemic diseases are often associated with delayed puberty (DP) or hypogonadism (7). DP and hypogonadism are the most prevalent of all iron overload related endocrinopathies and are defined as patients having failure of initiation and development of secondary sexual characteristics by the age of 13 in females or 14 years in males (Figure 7) (21). The incidence rate of hypogonadism, in both sexes, varies considerably between countries and much more between specialized centers, ranging from around 50% and may even approach 100% (22-24). It has been proved to be the result of hemosiderosis of the gonadotrophic cells of the pituitary gland (Figure 1) (3).

Gonadal damage may occur especially in patients with severe iron overload (25-27).

Preclinical iron deposition in the hypophysis can be detected using magnetic resonance imaging (MRI). Severe iron deposition is associated with decreased or absent gonadotrophins response to gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) stimulation test. Shrinkage of the pituitary gland is associated with more significant, irreversible loss of gonadotrophic production (3).

### When an endocrinologist should be consulted

#### Premise

In general, causes of delayed puberty include chronic illness, poor weight gain, or GH or thyroid hormone deficiency. Onset of puberty, pubertal stage, and tempo of progression of puberty should be monitored by yearly physical examination including assessment of Tanner staging of pubic hair, breast development (in girls) and testicular size (in boys). Assessment of bone maturation (BA) can be useful in adolescent children who have delayed or abnormal progression of puberty, whereas hormone concentrations (LH, FSH, estradiol, and AMH in females; LH, FSH, testosterone, and inhibin B in males) can be useful in adolescents and in adults with symptoms of hypogonadism.

#### A. Pre-referral

Screening for gonadal insufficiency should be considered in all transfused patients with delayed puberty, cessation of pubertal progression, or loss of libido or sexual function in adults.

#### B. Referral requirements

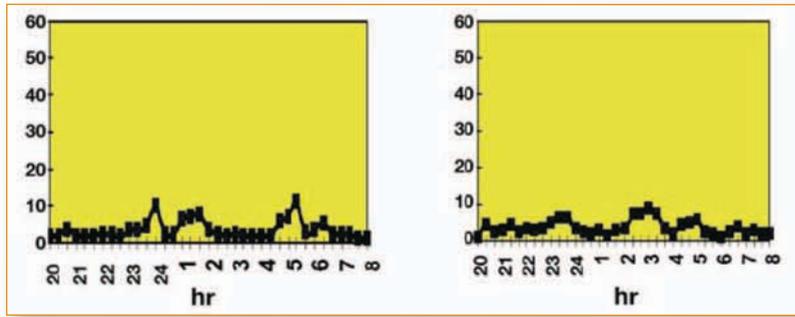
1. Current growth charts in adolescents (from early childhood, or as available)
2. Bone age (in adolescents)
3. Last year of clinical notes, plus additional notes, as relevant
4. Laboratory results and assessment of iron overload
5. TSH and FT4
6. LH, FSH, testosterone (males) and estradiol (females)
7. Pituitary MRI if LH, FSH are low
8. Bone densitometry

### Endocrine assessment of pubertal disorders

Diagnosis and hormonal treatment of pubertal disorders in thalassaemia is a complex issue due to the many associated complications.

Therefore, each patient has to be assessed individually.

Hypothalamic-pituitary-gonadal function (H-P-G) is assessed in case of delayed puberty. The differential diagnosis of delayed puberty is divided into three main categories: hypergonadotrophic hypogonadism (characterised by elevated gonadotropin levels due to lack of negative feedback



**Figure 8.** Reduced LH pulsatility in two thalassemic patients in pubertal age (by courtesy of Soliman AT, personal observations).

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

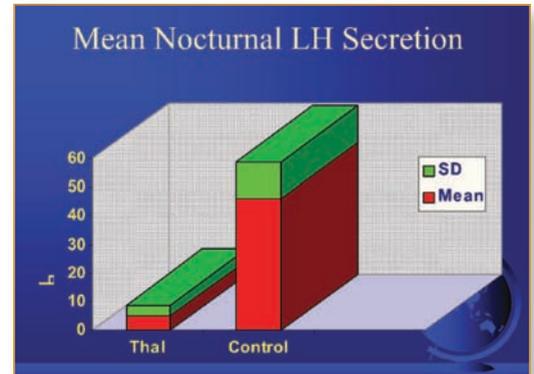
TDT patients with HH have low LH/FSH response to Gn-RH and low sex steroid secretion from the gonads (estradiol and testosterone). In addition, there is a variable disturbance of spontaneous pulsatile pattern of LH and FSH secretion (Figures 8 and 9).

### Treatment of hypogonadism

If HH is diagnosed, then initiation of the appropriate hormone replacement therapy to help correct growth potential in a timely fashion is critical to ensure growth potential is achieved. In situations where the epiphysis has fused and growth is not the issue it remains important to ensure adequate and appropriate hormone replacement therapy to ensure development of secondary sexual characteristics and prevent osteoporosis. The psychosocial burden of being visibly different to their peers is significant for patients and all efforts should be made to prevent this. Gynecological consultation is recommended in women for estrogen therapy and fertility evaluation.

## 3. Hypothyroidism

The reported thyroid dysfunction seen in patients with TDT includes primary hypothyroidism



**Figure 9.** Mean nocturnal LH secretion in NTD patients versus control (by courtesy of Soliman AT, personal observations).

dism-caused abnormalities of the thyroid gland, subclinical hypothyroidism as well as secondary hypothyroidism (Figure 10) (28-33).

The frequency of hypothyroidism shows a discrepancy depending on the region, quality of management, and treatment protocols.

The reported frequency of thyroid dysfunctions ranges between 13% and 60% in different studies and occurs after 10 years of age, regardless of difference in the rate of prevalence, largely as in the form of subclinical hypothyroidism (28-33).

Rindang *et al.* 7(34) studied 179 subjects (male: female ratio of 1:1.6). The prevalence of primary hypothyroidism in thalassemia major patients with severe iron overload was 26.8% (48/179). Of those 48, 45 had compensated hypothyroidism and 3 had decompensated hypothyroidism, 25.1% and 1.7% of the total subjects, respectively. Based on multivariate analysis, only age of < 10 year-old was significantly associated with primary hypothyroidism ( $P = 0.029$ , OR 0.469; 95% CI 0.23 to 0.93). Further analysis using receiver operator curve (ROC) technique found that age of 8.5 year-old was the cutoff value to predict the risk of hypothyroidism.

### When an endocrinologist should be consulted

- Suspected or confirmed secondary hypothyroidism
- Troubles with the management of primary or secondary hypothyroidism.

#### A. Pre-referral

Annual investigation of thyroid function is

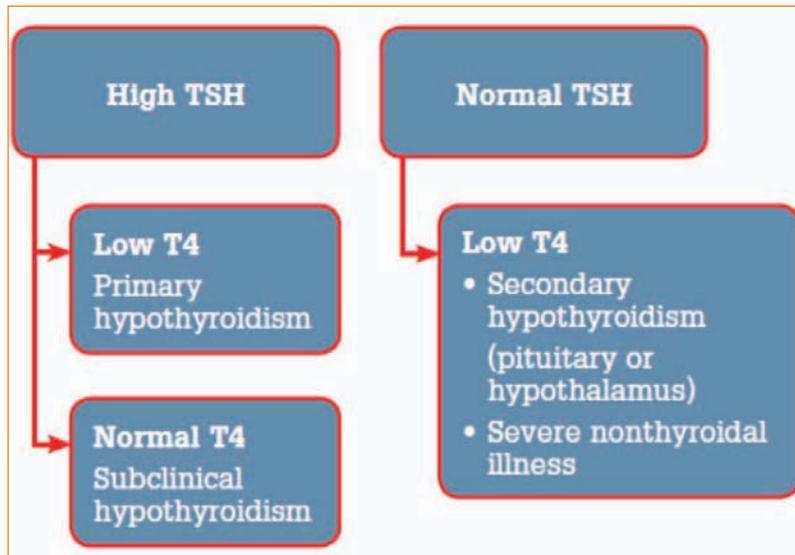


Figure 10. Assessment of thyroid function and interpretation of TSH and FT4 values.

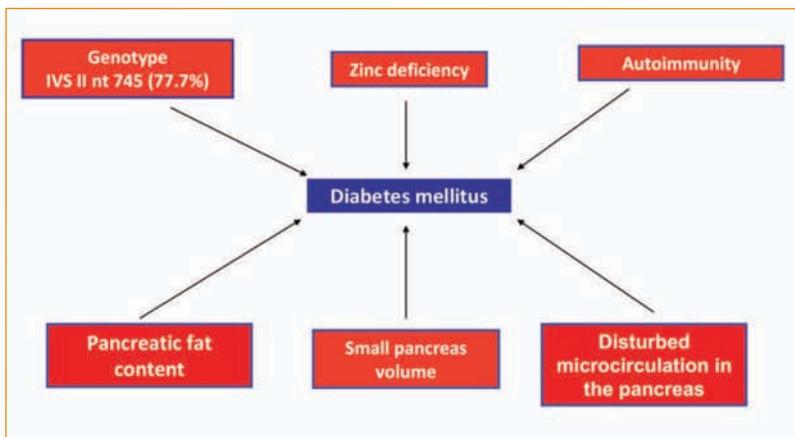


Figure 11. Causes of glucose tolerance abnormalities and diabetes mellitus in thalassemia.

recommended, beginning at the age of 10 years (unless symptomatic hypothyroidism is observed). Thyroid function should be evaluated by obtaining an early morning blood sample for free serum T4 and a TSH level. All TDT patients should undergo screening for hypothyroidism yearly or more frequently if clinically indicated (example, growth failure). The majority of patients have primary thyroid dysfunction. Secondary hypothyroidism is very rare. If central hypothyroidism is identified, patients should undergo evaluation for ACTH deficiency, and pituitary MRI should be done.

## B. Referral requirements

3. Last year of clinical notes, plus additional notes if relevant

1. Current TSH and FT4
2. Bone age (in children and adolescents)
4. Laboratory results and assessment of iron overload
5. Current growth chart (in children and adolescents)

## Treatment

Treatment depends upon the severity of organ failure. Good chelation therapy compliance may prevent or improve hypothyroidism (sub-clinical hypothyroidism - basal TSH 5 to 8 mUI/ml). Subclinical hypothyroidism requires regular medical follow-up and intensive iron chelation therapy. Patients with mild or overt hypothyroidism should be given L-thyroxine.

A notable caution in thalassaemic patients with subclinical hypothyroidism and cardiomyopathy: treatment with amiodarone may result in a rapid progression and severe disease, which in turn deteriorates cardiac function.

## 4. Abnormal glucose metabolism and insulin dependent diabetes

Glucose tolerance abnormalities and diabetes mellitus (DM) are common complications in patients with TM. Disturbances of glucose homeostasis range from increased insulin resistance and mild glucose intolerance to overt diabetes mellitus. Although iron overload induced DM shares certain characteristics with both type 1 diabetes and type 2 diabetes, it appears to be a separate entity with a unique pathophysiology (35-38). Although inadequate iron chelation is a prominent cause in the development of DM, other factors, such as zinc deficiency and liver disease are known to contribute (Figure 11) (35). Pancreatic iron loading in these patients begins after the first decade of life and the incidence of complications increases with age. The rate of iron accumulation is directly related to the annual blood consumption, the delay in starting chelation and to low compliance and/or inadequate iron chelator doses. While glucose intolerance occurs at an early stage of adolescence, DM frequently occurs at later stages and is usually

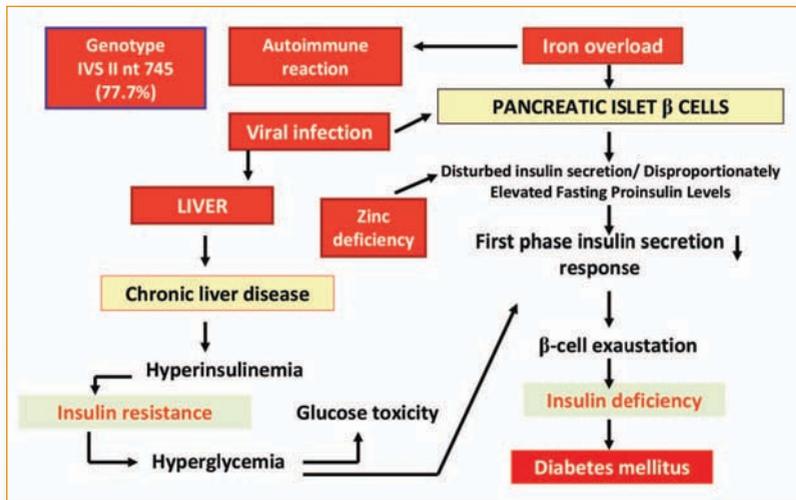


Figure 12. Pathogenesis of abnormal glucose metabolism and insulin dependent diabetes in thalassemia .

secondary to iron overload and subsequent chronic liver disease (Figure 12) (35).

The prevalence of DM and impaired glucose tolerance (IGT) in adolescents and young adults with TM conventionally treated with DFO varies in different series (up to 10.5% and 24%, in different series). The considerable variation in the occurrence of glycemic abnormalities can be partially explained by the marked differences in the age composition of cohorts, their genetic background, transfusion regimens, degree of chelation and the screening method used (35-38).

Ketoacidosis has been reported to be the presenting manifestation of diabetes in 13.8% (39). Moreover, TDT patients with clinical diabetes are at a high risk for other complications like endocrine (especially thyroid dysfunctions) or cardiac or both, and should be strictly monitored for these (39).

### When an endocrinologist should be consulted

#### Premise

All TDT patients should be tested for abnormalities of glucose and insulin has been recommended at 10, 12, 14, and 16 years of age and annually thereafter. Screening for glucose tolerance can be performed with fasting glucose and insulin, plus a single post-prandial sample (2 h after a meal) for glucose and insulin concentrations.

In those with suspected abnormalities, a 2-h OGTT (1.75 gm/kg, maximum dose 75 gm) should be performed with samples for both glu-

cose and insulin levels every 30 min. Abnormal OGTT results should be repeated yearly (35).

#### A. Pre-referral

##### Definitions and oral glucose tolerance test (OGTT) (Figure 13)

According to the diagnostic criteria published by American Diabetes Association in 2015, different states in glucose metabolism are classified:

##### ■ Criteria for diagnosis of diabetes mellitus (DM):

- With classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis; a random plasma glucose  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L).
- Fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl) or 2-hour plasma glucose  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dl). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.
- Glycosylated hemoglobin (HbA1c)\*  $\geq 6.5\%$ . The test should be performed in a laboratory using a method that is National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certified and standardized to the DCCT assay

##### ■ Categories of increased risk for diabetes (prediabetes):

- FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL
- 2-h PG in the 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT) (6.9 mmol/L) (IFG) The test should be performed as
- described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water. In the absence of

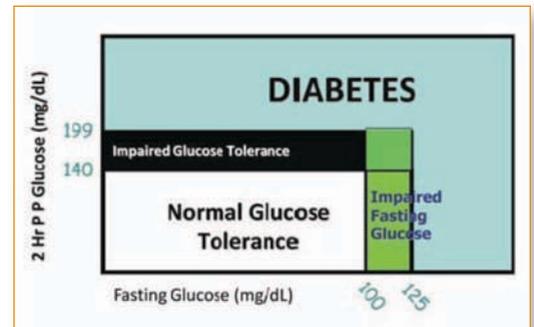


Figure 13. Diagnostic criteria for the interpretation of glucose tolerance test (OGTT).

unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.

- HbA1c \* 5.7–6.4%

(\* **Note:** The usefulness of HbA1c in TDT is controversial because of reduced red cell life-span, ineffective haemopoiesis and frequent blood transfusions, all of which may potentially affect the validity of the HbA1c result (35).

### B. Referral requirements

1. Last year of clinical notes, plus additional notes, if relevant.
2. Lab Results and assessment of iron overload.
3. Fingerstick blood glucose.
4. OGTT.
5. FT4 and TSH.

### Treatment

Management of impaired glucose tolerance and diabetes is based on:

1. Strict diabetic diet.
2. Regular physical activity.
3. Intensive chelation therapy therapy.
4. Oral hypoglycemic drugs: introducing oral hypoglycemic drugs in the early stage of DM before dependence on insulin may be beneficial, although limited data on the effect of oral antidiabetic drugs are reported.
5. Insulin: symptomatic patients or patients with persistently elevated blood glucose despite other measures will need more definitive treatment with insulin therapy.

Monitoring glycaemic control in thalassaemic patients with DM is not different from that in the general diabetic population.

## 5. Hypocalcemia

Serum calcium concentration is maintained by dietary intake and absorption from the gut (mediated primarily by “active” vitamin D (1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>), and mobilization of calcium from the bone and across the renal tubules as a result of parathyroid hormone (PTH) secretion and action. PTH secretion is magnesium dependent, and its action is dependent on both magnesium and vitamin D. Deficiency in active vitamin D or magnesium, or in other causes of decreased secretion or action of PTH may result in hypocalcemia (40).

Hypoparathyroidism (HPT) in thalassemia is considered a consequence of iron deposition in parathyroid glands and/or of PTH suppression induced by bone resorption resulting from increased haematopoiesis secondary to chronic anaemia (41). It is evident after 10 years of age in 3% - 4% of TDT patients whereas preclinical hypoparathyroidism was reported to occur in close to 100% of thalassaemic patients (42). Recently, seventeen centers, treating a total of 3023 TM and 739 TI patients, participated to last ICET -A survey. HPT was reported in 206 (6.8%) TDT patients and 33 (4.4%) thalassemia intermedia (TI patients); 117 patients (48.9%) had a serum ferritin level > 2.500 ng/ml (54.3% TDT and 15.1% TI patients) at the last observation. Hypocalcemia varied in its clinical presentation from an asymptomatic biochemical abnormality to a life-threatening condition, requiring hospitalization (43).

HPT is usually characterized by latent or manifest hypocalcemia, a condition that may be associated with a spectrum of clinical signs and symptoms, ranging from minimal issues if the hypocalcemia is mild or latent to life-threatening seizures, laryngospasm or heart failure if it is severe. Latent hypocalcemia can be revealed by Chvostek's and Trousseau's signs, which are hallmarks of neuromuscular irritability.

The main overt symptoms of hypocalcemia are paresthesias followed by perioral numbness, carpopedal spasms, laryngospasm, tetany, and focal or generalized seizures. These symptoms are related not only to the severity of a patient's hypocalcemia, but also to how fast their calcium levels drop (40, 44, 45). Cardiovascular manifestations are common, varying from ECG abnormalities to chest pain with increased markers of cardiac muscle injury and heart failure (46, 47). Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome) are another frequent finding in HPT patients, described in almost 75% of cases (48, 49). They are associated with the persistence of hypocalcemia and the serum calcium/phosphorus ratio, and their presence also correlates with cataract and seizures (50).

### **When an endocrinologist should be consulted**

The diagnosis of HPT should be considered when serum calcium levels are high in presence of normal serum creatinine and magnesium, and in absence of a source of massive phosphate

leakage into the circulation. In patients with HPT, PTH levels are low or undetectable, and 1,25 (OH)<sub>2</sub>D levels are low (41).

All patients with HPT should be referred for investigation and treatment.

### A. Pre-referral

Investigations should begin from the age of 16 years (unless symptoms of hypocalcemia occur earlier) and should include serum calcium and phosphorus; in cases with low serum calcium and high phosphate levels, parathyroid hormone should also be evaluated.

### B. Referral requirements

1. Last year of clinical notes, plus additional notes as relevant
2. Lab results and assessment of iron overload
3. Serum calcium
4. Serum phosphorus
5. Serum magnesium
6. Serum alkaline phosphatase
7. Serum intact PTH
8. Serum 25-OH Vitamin D
9. All relevant imaging studies
10. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

### Long-term management of chronic hypocalcemia

Following evaluation and determination of the cause of hypocalcemia, physicians should treat aggressively and closely monitor patients.

For chronic management, current treatment options include oral calcium, vitamin D (including its metabolites and analogues), and thiazide diuretics. In special situations, phosphate binders, low salt-diet, or a low-phosphate diet might be helpful adjuncts. Although this treatment regimen appears simple, management is difficult as it is often associated with wide fluctuations in serum calcium, as well as the risks of hypercalcemia, renal impairment, and hypercalcemia (51). Clinical complications include nephrolithiasis, premature cataracts and ectopic soft tissue calcification, including the basal ganglia (52, 53).

## 6. Hypocortisolism

Clinical adrenal insufficiency (AI) and adrenal crisis are very rare. On the other hand subclinical impairment of adrenocortical function, ranging from 15% to 53.6 % (54-57), in children, adoles-

cent and adults with thalassaemia may be present; but of little or no clinical impact under basal conditions and may have a potential relevance during stressful events.

The pathophysiological basis of "biochemical" adrenal insufficiency in TDT has not yet been well-defined. Chronic transfusions induce iron overload in several organs, including adrenal and pituitary glands. Therefore, it is possible that pituitary iron deposition might reduce ACTH secretion leading to BAI. Furthermore, the adrenal glands might also be directly affected by iron toxicity.

Clinical manifestations of mild adrenal hypofunction might be masked by symptoms commonly complained by TM patients, such as asthenia, muscle weakness, arthralgias and weight loss. In the subclinical deficiency there may be a potential relevance in stressful events (such as, acute cardiac decompensation, stress, or sepsis).

Clinicians need to suspect AI earlier in TM patients with risk factors, such as advanced age, severe iron overload and/or poor compliance to therapy, and with multiple endocrine complications.

### **When an endocrinologist should be consulted**

Patients with suspected AI should be seen by an endocrinologist.

### A. Pre-referral

Periodic screening by early morning serum cortisol measurement is suggested in iron overloaded patients, and cosyntropin testing in patients after discontinuation of glucocorticoids to ensure normal adrenal function.

### B. Referral requirements

1. Last year of clinical notes, plus additional notes as relevant
2. Comprehensive metabolic panel
3. Lab results
4. Serum glucose
5. AM Cortisol and ACTH (before 9 am) - fasting and drawn as venous sample

A serum cortisol concentration greater than 10 µg/dL (276 nmol/L) makes AI unlikely, a value below 4.2 µg /dL (115 nmol/L) makes AI very likely. Serum basal cortisol level within the normal range does not exclude the diagnosis of mild/partial adrenal insufficiency. A minimum serum cortisol concentration > 18- 20 µg/dL

(550 nmol/L) before or after corticotropin (ACTH) injection virtually exclude AI (60).

### Management

Subclinical impairment of adrenocortical function in patients with thalassemia is of little or no clinical impact under basal conditions and may have a potential relevance during stressful events. Accordingly, glucocorticoid treatment coverage might be advised only for stressful conditions.

### Conclusions

Endocrine dysfunctions are common in TDT patients with iron overload. Patients younger than 10 years old often experience growth failure. Diabetes mellitus can develop when iron deposition leads to insulin deficiency. Pituitary dysfunction results in a plethora of conditions, including hypogonadism. HPT is usually characterized by latent or manifest hypocalcemia, a condition that may be associated with a spectrum of clinical signs and symptoms, ranging from minimal issues if the hypocalcemia is mild or latent to life-threatening seizures, laryngospasm or heart failure if it is severe. Appropriate screening of patients to identify abnormalities at an early stage where they may be reversible by increasing the intensity of chelation is critical. In addition, the optimisation of patient concordance with therapy is needed. Therefore, physicians should adopt an applicable, common sense policy for accurate assessment of endocrinopathies in TDT patients. Regular surveillance, early diagnosis, treatment and follow-up in a multi-disciplinary specialized setting are recommended.

### References

- Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008; 111:583-587.
- Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1202:1-9.
- Hekmatnia A, Radmard AR, Rahmani AA, et al. Magnetic resonance imaging signal reduction may precede volume loss in the pituitary gland of transfusion-dependent beta-thalassemic patients. *Acta Radiol*. 2010; 51:71-77.
- Perera NJ, Lau NS, Mathews S, et al. Overview of endocrinopathies associated with  $\beta$ -thalassaemia major. *Intern Med J*. 2010; 40(10):689-96.
- De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, et al. The recommendation of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine for the assessment of growth hormone secretion in thalassemia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19:306-307.
- De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Endocrine profile of  $\beta$ -thalassaemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20:451-459.
- De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res*. 2002; 58Suppl1:72-9.
- Soliman AT, El Zalabany M, Amer M, et al. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999; 45:23-30.
- Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009; 33 (Suppl 1):S116-126.
- Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, et al. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11Suppl3:835-844.
- Beshlawy AE, Abd El Dayem SM, Mougy FE, et al. Screening of growth hormone deficiency in short thalassaemic patients and effect of L-carnitine treatment. *Arch Med Sci*. 2010; 6:90-95.
- Vidgor G, Goldfarb AW, Glaser B, et al. Growth hormone reserve in adult beta thalassemia patients. *Endocrine*. 2007; 31:33-37.
- Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med*. 2006; 9:329-334.
- De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF) *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2(2 Suppl):249-255.
- Maghnie M, Labarta JI, Koledova E, et al. Short Stature Diagnosis and Referral. *Front. Endocrinol*. 2018; 8:374.
- Soliman AT, Elzalabany M, Mazloun Y, et al. Spontaneous and provoked growth hormone (GH) secretion and insulin like growth factor I (IGF-I) concentration in patients with beta thalassaemia and delayed growth. *J Trop Pediatr*. 1999; 45:327-337.
- De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, et al. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1): Demographic, Clinical and Laboratory Data in 120 Consecutive Adult Patients with Thalassaemia Major. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1):e2014074.
- Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, et al. Insulin-like growth factor- 1 and factors affecting it in thalassemia major. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19:245-251.
- Ngim CF, Lai NM, Hong JY, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9:CD012284.
- Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations. *Georgian Med News*. 2013; (222):79-88.
- Grumbach MM, Styne DM. Adrenal androgens and adre-

- narche, in: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, tenth edition, Saunders Company, Philadelphia 2003.
22. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42:581-586.
  23. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassaemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 5:42-45.
  24. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassaemia major: an update for clinicians caring for thalassaemia. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10:1095-1106.
  25. Soliman AT, elZalabany MM, Ragab M, et al. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major and delayed puberty. *J Trop Pediatr*. 2000; 46:79-85.
  26. Chen MJ, Peng SS, Lu MY, et al. Effect of iron overload on impaired fertility in male patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia. *Pediatr Res*. 2017.
  27. Cianciulli P, Del Poeta G. Reperti istopatologici gonadici ed ipofisari nell'anemia di Cooley. In: *La maturazione sessuale nella  $\beta$ -Talassemia major*. De Sanctis V. Ed. Tipografia Artigiana F.lli Dasi, Ferrara. 1986; 107-116.
  28. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassaemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33:61-68.
  29. Sharma R, Seth A, Chandra J, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatr Int Child Health*. 2016; 36:22-27.
  30. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassaemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:1090-1095.
  31. Abdel-Razek AR, Abdel-Salam A, El-Sonbaty MM, et al. Study of thyroid function in Egyptian children with  $\beta$ -thalassaemia major and  $\beta$ -thalassaemia intermedia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2013; 88:148-152.
  32. De Sanctis V, Soliman A, Candini G, et al. High prevalence of central hypothyroidism in adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major. *Georgian Med News*. 2013; (222):88-94.
  33. Eshragi P, Tamaddoni A, Zarifi K, et al. Thyroid function in major thalassaemia patients: Is it related to height and chelation therapy? *Caspian J Intern Med*. 2011; 2:189-193.
  34. Rindang CK, Batubara JRL, Pustika A, et al. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassaemia major patients with severe iron overload. *Paediatr Indones*. 2011; 51:66-72.
  35. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassaemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9:401-408.
  36. Au WY, Lam WM, Chu WC, et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc* 2007; 39:3369-3374.
  37. Soliman AT, Yasin M, El-Awwa A, et al. Detection of glycaemic abnormalities in adolescents with beta thalassaemia using continuous glucose monitoring and oral glucose tolerance in adolescents and young adults with  $\beta$ -thalassaemia major: Pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:490-495.
  38. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassaemia major. *Am J Hematol* 2012; 87:155-160.
  39. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, et al. Insulin dependant diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1988; 63:58-62.
  40. Shoback D. *Clinical practice. Hypoparathyroidism*. *N Engl J Med*. 2008; 359:391-403.
  41. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, et al. Hypoparathyroidism in beta-thalassaemia major: Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol*. 1992; 88:105-108.
  42. Even L, Bader T, Hochberg Z. Nocturnal calcium, phosphorus and parathyroid hormone in the diagnosis of concealed and subclinical hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:113-116.
  43. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET- A survey on Hypoparathyroidism in Patients with Thalassaemia Major and Intermedia: A preliminary report. *Acta Biomed*. 2018; 88(4):435-444.
  44. Fitzpatrick LA *The hypocalcemic states in: Coe FL and Favus MJ. Disorders of bone and mineral metabolism, Second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*. 2002.
  45. De Sanctis V, Ashraf Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19:435-42.
  46. De Sanctis V, Borsari G, Brachi S, et al. A rare cause of heart failure in iron-overload thalassaemic patients-primary hypoparathyroidism. *Georgian Med News*. 2008; (156):111-113.
  47. De Sanctis V, Govoni MR, Sprocati M, et al. Cardiomyopathy and pericardial effusion in a 7 year-old boy with beta-thalassaemia major, severe primary hypothyroidism and hypoparathyroidism due to iron overload. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6 (Suppl 1):181-184.
  48. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2012;77:200-206.
  49. Karimi M, Rasekhi AR, Rasekh M, et al. Hypoparathyroidism and intracerebral calcification in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Radiol*. 2009; 70:481-484.
  50. De Sanctis V, Giovannini M, Ciccone S, et al. Generalized tonic-clonic seizures in a thalassaemic patient with hypoparathyroidism and brain calcinosis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; 8 (Suppl.2):334-336.
  51. Kim ES, Keating GM. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84): A Review in Hypoparathyroidism. *Drugs* 2015; 75:1293-1303.
  52. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012; 77:200-206.
  53. Levy I, Licht C, Daneman A, et al. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: long-term retrospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:4106-4113.
  54. Poomthavorn P, Isaradisaikul B, Chuansumrit A, et al. High prevalence of "biochemical" adrenal insufficiency in thalassaemics: is it a matter of different testings or decreased cortisol binding globulin? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4609-46015.

55. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. The pituitary-adrenal axis in adult thalassaemic patients. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162:43-48.
56. Soliman AT, Yassin M, Majuid NM, et al. Cortisol response to low dose versus standard dose (back-to-back) adrenocorticotrophic stimulation tests in children and young adults with thalassemia major. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:1046-1052.
57. Elsedfy HH, El Kholly M, Hamza RT, et al. Adrenal function in thalassemia major adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; 8(Suppl 2):295-299.
58. De Sanctis V, Skordis N, Galati MC, et al. Growth hormone and adrenal response to intramuscular glucagon test and its relationship to IGF-1 production and left ventricular ejection fraction in adult B-thalassemia major patients. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; 8(Suppl 2):290-294.
59. Jaruratanasirikul S, Tanchotikul S, Wongcharchailert M, et al. A low dose adrenocorticotropin test (1 microg ACTH) for the evaluation of adrenal function in children with beta-thalassemia receiving hypertransfusion with suboptimal iron-chelating therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20:1183-1188.
60. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Survey on Current Criteria Used by Clinicians for the Assessment of Central Adrenal Insufficiency in Thalassemia: Analysis of Results and Recommendations. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2016034.

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



#### Conflict of interest

Nothing to declare

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

# 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  
EDIZIONI**

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.**