

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

Carlo Alfaro
Giulia Biancalani
Silvia Bolzonella
Duran Canatan
Shahina Daar
Vincenzo De Sanctis

Margherita Di Maio
Salvatore Di Maio
Rania Elalaily
Heba Elsedfy
Maria Pia Esposto
Rossella Gaudino

Christos Kattamis
Lucia Martini
Giuseppe Millimaggi
Ashraf T. Soliman
Mohamed A. Yassin

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

**SCRIPTA
MANENT**
EDIZIONI
Ubi Consistat

Consiglio Direttivo



PRESIDENTE
Gabriella Pozzobon
Milano

pozzobon.gabriella@hsr.it



PAST PRESIDENTE
Piernicola Garofalo
Palermo

piernicolagarofalo@alice.it



VICE PRESIDENTE
Rossella Gaudino
Verona

rossella.gaudino@univr.it



TESORIERE
Salvatore Chiavetta
Palermo

info@medicinadelladolescenza.com



SEGRETARIO
Giovanni Farello
L'Aquila

giovanni.farello@cc.univaq.it

Consiglieri



Carlo Alfaro
Napoli

carloalfaro@tiscali.it



Serenella Castronuovo
Roma

serenella.castronuovo@gmail.com



Armando Grossi
Roma

arma.gro@libero.it



Sabino Pesce
Bari

pscsbn@gmail.com



Rosalba Trabalzini
Roma

info@rosalbatrabalzini.it



Maurizio Tucci
Milano

maurizio.tucci@gmail.com

Organo di Controllo



Luca de Franciscis
Modena



Barbara Predieri
Roma



Andrea Vania
Salerno



Carissimi soci,

Lo sviluppo puberale e le sue variazioni nel tempo, a partire dai primi mesi di vita fino all'età adolescenziale, rappresentano un continuum da cui non si può prescindere per la corretta valutazione dei nostri ragazzi.

Importante per noi adolescentologi, rivisitare vecchi ma pur sempre attuali tematiche circa lo sviluppo puberale precoce che hanno condizionato, in alcuni casi già a partire dai primi anni di vita, il nostro adolescente.

Nello specifico è utile ricordare i vari processi fisiologici e patologici alla base dello sviluppo mammario e della pulsazione delle gonadotropine a partire dalla minipubertà fino allo sviluppo puberale completo.

Sempre in ambito di sviluppo della ghiandola mammaria, tema molto interessante e poco conosciuto, è la galattorrea, problematica clinica comune in età adulta e più rara in età adolescenziale. Di fronte ad un adolescente con tale disturbo è importante e necessario escludere cause patologiche di secrezione dal capezzolo.

In linea con l'approccio integrale all'adolescente, è interessante il contributo riportato nella rubrica Frontline.

L'importanza della componente psicosomatica nell'asma è confermata, oltre che dal noto impatto di stress ed ansia durante una crisi acuta, anche dalla stretta comorbidità con malattie neuro-psichiche.

È noto come esista una associazione tra asma e depressione maggiore, sia nei fattori di rischio, che nei pattern simili di regolazione dei sistemi biologici chiave quali ad esempio la risposta neuroendocrina allo stress tramite il network di citochine e neuropeptidi.

Risulta pertanto importante considerare tale disturbo respiratorio, non solamente come problematica dei "bronchi" ma della "persona" intera, riconoscendo come obiettivo di cura non solo l'aspetto polmonare, ma anche emotivo.

Buona lettura

Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA

RiViSTA ITALIANA di MEDiCINA dell'ADOLESCENZA

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gabriella Pozzobon (Milano)

SENIOR EDITOR IN CHIEF E FONDATORE DELLA RIMA

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO EDITORIALE

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Monica Borile (El Bolson, Argentina)
Heba Elsefky (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
Direzione Scientifica
Direzione Marketing e PR
Comunicazione e Media
Grafica e Impaginazione
Affari Legali

Pietro Cazzola
Donatella Tedeschi
Manuela Pavan
Ruben Cazzola
Cinzia Levati
Avv. Loredana Talia (MI)

Scripta Manent s.n.c.

Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano
Tel. 0270608060
E-mail: info@edizioniscriptamanent.eu

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

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



Edizioni Scripta Manent s.n.c. non è responsabile di foto, figure e tabelle che sono state fornite dagli Autori sotto la loro responsabilità.

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00. Pagamento tramite bonifico bancario:
UNICREDIT Milano
IBAN: IT16 0200801749000104498243
INTESTATO A: Edizioni Scripta Manent snc
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Melchiorre 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

Vol. 17 - n. 1 - 2019

Sommario

Editoriale pag. 1

Gabriella Pozzobon

Lo sviluppo mammario delle bambine e le ondate di gonadotropine dall'età neonatale alla pubertà. Prima parte: la minipubertà ed il telarca prematuro dei primi due anni pag. 3

Salvatore Di Maio

SIMA NEWS pag. 10

Adolescente con galattorrea: caso clinico e revisione della letteratura sulla corretta presa in carico e trattamento pag. 11

Giulia Biancalani, Silvia Bolzonella, Maria Pia Esposto,
Lucia Martini, Rossella Gaudino

FRONT LINE

Asma psicosomatica in adolescenza pag. 15

Carlo Alfaro, Margherita Di Maio

Endo-Thal

How to screen, evaluate and treat hypothyroidism in homozygous β -thalassemia (β -thal) patients pag. 17

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Duran Canatan, Mohamed A. Yassin,
Shahina Daar, Heba Elsefky, Salvatore Di Maio, Rania Elalaily,
Giuseppe Millimaggi, Christos Kattamis

Lo sviluppo mammario delle bambine e le ondate di gonadotropine dall'età neonatale alla pubertà.

Prima parte: la minipubertà ed il telarca prematuro dei primi due anni

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'AORN "Santobono - Pausilipon" di Napoli.

Riassunto

La minipubertà è caratterizzata dalla riattivazione post-natale dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade. Nelle bambine, a partire dalle prime settimane di vita, c'è un incremento dei livelli serici delle gonadotropine con predominanza dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e conseguente attivazione dell'ovaio, espressa dall'elevazione dei livelli serici di estradiolo, inibina B e AMH, e sincrona con il progressivo aumento del numero e delle dimensioni dei follicoli ovarici nelle immagini ecografiche. La risposta all'azione dell'estradiolo degli organi bersaglio si manifesta con la crescita delle mammelle e dell'utero e con la maturazione dell'epitelio vulvare. Lo svolgimento della minipubertà femminile, continuando nel secondo e terzo anno di vita, si sovrappone in gran parte al periodo di maggior frequenza del telarca prematuro isolato che è associato a livelli serici di FSH e di estradiolo significativamente superiori a quelli riscontrati in bambine coetanee senza telarca, sia in condizioni basali che dopo stimolo con ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH). Nel secondo triennio di vita questi valori restano alti ma ridotti rispetto agli anni precedenti sia nelle bambine normali che in quelle con telarca prematuro, seguendo un gradiente età - dipendente dei picchi di gonadotropine che comunque restano sempre più alti nei soggetti con telarca. Queste osservazioni rendono ragionevole l'ipotesi secondo cui il telarca prematuro isolato che compare nei primi due anni di vita sia una variante normale della minipubertà. Resta comunque ancora sconosciuto il motivo per cui in alcune bambine non si instauri la fisiologica inibizione dell'asse ipotalamo ipotalamo - ipofisi - ovaio caratteristica della fanciullezza.

Parole chiave: *Ondate di gonadotropine della prima infanzia; minipubertà; telarca prematuro dei primi due anni di vita.*

The breast development and the waves of gonadotropins from newborn to adolescent girl. First part: The minipuberty and the premature thelarche in the first two years of life

Summary

Pubertal hypothalamic-pituitary - gonadal axis activation is preceded in both sexes by 2 similar processes, the first in foetal life at midgestation, the second in the first postnatal months. The transient early postnatal surge of gonadotropins secretion is also called minipuberty. In girls, elevated Follicle Stimulating Hormone (FSH) levels result in the maturation of ovarian follicles and in an increase of estradiol (E2), inhibin B and anti-Müllerian hormone (AMH) serum levels associated with synchronous ultrasonographic increase of size and number of follicles. In addition, postnatal changes in estrogenic target tissues (mammary gland, uterine length and vulvar epithelium) suggest that E2 production in infancy has biological effects. In the female infant the increase in serum FSH and Luteinizing Hormone (LH) persists for 2-3 years, a time that overlaps to a great extent the age of higher incidence of premature thelarche. In girls with isolate breast development aged < 4 years, FSH response to Gonadotropin-Releasing- Hormone (GnRH) is significantly higher than in girls with premature thelarche aged > or = 4 years; a similar age-dependent response to the GnRH test, although of minor intensity, has been demonstrated also in healthy normal-weight girls, aged from 10 months to 2,9 years and from 3 to 6 years, respectively. So, the premature thelarche in first two years of life can be considered a normal variant of minipuberty. Why in infant girls with premature thelarche the characteristic childhood restraint of hypothalamic - pituitary - ovarian axis is not attained by age of 2-3 years remains unknown.

Key words: *Gonadotropin surge of infancy; minipuberty; premature thelarche in the first two years of life.*

Introduzione

L'inizio dello sviluppo della mammella (telarca) è un segno clinico che rappresenta frequentemente motivo di consultazione del pediatra e dell'endocrinologo pediatra. Esso è caratterizzato dalla presenza di un bottone palpabile sotto-areolare con lieve elevazione del profilo mammario e del capezzolo, da ingrandimento dell'areola e classicamente è descritto come stadio B2 di Tanner (1). L'interesse per esso dipende dalla sua importanza sia nello svolgimento fisiologico della pubertà che nelle anomalie del tempo di crescita quando il telarca o compare prima degli 8 anni di età (telarca prematuro) oppure è ancora assente all'età di 13 anni (pubertà ritardata). Le anomalie del tempo di maturazione puberale hanno importanti conseguenze sul futuro dell'individuo. Gli anticipi puberali possono comportare una più precoce età di inizio dell'attività sessuale, un'aumentata incidenza di comportamenti a rischio quali il fumo di sigaretta, il consumo di alcol, l'uso di droghe e una ridotta attività fisica. In età adulta, quanto più bassa è stata l'età al menarca tanto più è elevato il rischio di obesità, di diabete tipo 2, di malattie cardiovascolari e di cancro al seno (2-4).

I ritardi puberali, a loro volta, sono non raramente associati ad una inquietudine dell'adolescente per la propria immagine corporea, sia in termini di dimensione fisica che di immaturità puberale, e possono interferire con il picco di acquisizione della massa ossea (5). Lo sviluppo della funzione riproduttiva è un continuum che inizia nella vita prenatale all'epoca della differenziazione sessuale e della ontogenesi del sistema ipotalamo- ipofisi-gonade e continua in età postnatale fino al raggiungimento della piena maturazione sessuale e della fertilità. Il centro generatore della secrezione pulsatile di GnRH (gonadotropin-releasing-hormone pulses), cui seguono le ondate secretive di FSH e di LH, è controllato da meccanismi stimolatori e inibitori che sono sia steroide-dipendenti che steroide-indipendenti. L'attività dell'asse si manifesta una prima volta nel feto, una seconda volta nella prima infanzia e, infine, una terza volta e in modo permanente, all'epoca della pubertà vera. Durante la seconda e la terza infanzia, al contrario, esso ha una attività molto bassa, la cosiddetta pausa della fanciullezza.

Il dogma centrale (6) prevede che a esercitare il più importante controllo inibitorio sull'inizio della pubertà sia il sistema nervoso centrale con un meccanismo intrinseco steroide – indipendente costituito dalla rete di neuroni GABA-ergici diffusa a livello cerebrale e ipotalamico, mediante l'azione del neurotrasmettitore acido γ - amino butirrico sui neuroni secernenti GnRH presenti nell'ipotalamo medio-basale. L'inizio della pubertà è allora determinato dal progressivo affievolirsi dell'inibizione con conseguente riattivazione del processo puberale, amplificata da neurotrasmettitori quali kisspeptina e acido glutammico. La riattivazione è caratterizzata dall'aumento sia dell'ampiezza che della frequenza della secrezione di GnRH che si traduce in un'aumentata stimolazione dei gonadotropi ipofisari e in conseguenti ondate

secretive di gonadotropine che determinano la maturazione delle gonadi. Il tempo di comparsa della pubertà (timing puberale) varia ampiamente tra gli individui ed è influenzato da fattori genetici e ambientali. Notevoli sono le nuove acquisizioni sul controllo genetico del timing puberale attraverso studi di genome-wide associations (GWAS) riguardanti l'età al menarca (7, 8) ma la loro discussione va al di là degli scopi di questo lavoro.

Obiettivo

L'obiettivo di questo lavoro, diviso in due parti, è discutere il significato clinico dello sviluppo mammario dall'età neonatale alla pubertà, esaminando i due processi di riattivazione dell'asse ipotalamo – ipofisi – ovaio in età post-natale, quello della prima infanzia e quello della pubertà. In questa prima parte si esaminerà il concetto clinico di minipubertà della bambina e i possibili rapporti con il telarca prematuro dei primi due anni di vita. Nella seconda parte si analizzeranno le modalità di esordio clinico della pubertà della bambina e il nuovo concetto clinico di telarca transitorio.

Metodi

La revisione delle più recenti acquisizioni sui due processi di riattivazione in età postnatale dell'asse ipotalamo – ipofisi – ovaio e sulle varianti cliniche è stata fatta attraverso una ricerca su PubMed, dal 1975 al gennaio 2019, usando le seguenti parole-chiave: "minipuberty", "postnatal surge of gonadotropins", "pubertal progression", "pubertal timing", da sole e associate con "infancy" e "childhood". Ulteriori pubblicazioni riguardanti l'oggetto dello studio sono state tratte dalle referenze delle pubblicazioni trovate.

La minipubertà

È noto sin dagli anni settanta del secolo scorso che i livelli serici di gonadotropine e di estradiolo (E2) nella bambina, e di testosterone nel maschio, a partire dalle prime settimane dopo la nascita si elevano a livelli simili a quelli dei primi stadi puberali (9). In entrambi i sessi, a circa una settimana d'età, le secrezioni ipofisarie di ormone follicolo stimolante (FSH) e di ormone luteinizzante (LH) si riattivano con progressivo incremento dei livelli serici di questi due ormoni fino al terzo mese, quando mediamente raggiungono il picco.

Questa riattivazione della secrezione delle gonadotropine rappresenta il marcatore della minipubertà. Si parla di riattivazione in quanto la produzione fetale di FSH e di LH è stata già attiva dall'epoca medio-gestazionale, e poi soppressa, nel corso delle ultime settimane di gestazione, dal progressivo e marcato

aumento degli estrogeni materno-placentari. L'incremento delle gonadotropine è differente tra i due sessi in quanto nelle femmine prevalgono i livelli di FSH su quelli di LH, mentre l'inverso accade nei maschi. In quest'ultimi, inoltre, i livelli di entrambe le gonadotropine diminuiscono tra i 6 e i 9 mesi d'età, epoca in cui, al contrario, nelle bambine si riduce soltanto il livello di LH, mentre quello di FSH resta elevato molto più a lungo, fino al secondo - terzo anno di età (10).

Queste osservazioni, integrate da nuove acquisizioni, sono state più recentemente organizzate nel concetto clinico-funzionale di minipubertà (10-12). L'elaborazione del concetto di minipubertà è stata più semplice per i maschi nei quali le prove scientifiche hanno riconosciuto ai vari ormoni riproduttivi, cioè gonadotropine, testosterone, ormone anti-Mülleriano (AMH) e inibina B, uno specifico ruolo nella maturazione della linea seminale e dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari. I livelli serici di testosterone, ad esempio, si elevano seguendo quelli di LH e raggiungono il picco all'età di 1 - 3 mesi; al loro aumento è associata la crescita del pene, del volume testicolare e della prostata. Una ricaduta pratica di queste acquisizioni è stata la definizione di una "finestra di opportunità" di diagnosi precoce di ipogonadismo ipogonadotropo nel maschio (10). Per le femmine, al contrario, c'è stata maggiore incertezza fino agli anni recenti, soprattutto perché gli studi iniziali, di natura trasversale, trovando valori ampiamente variabili di E2 e di inibina B nel corso dei primi due - tre anni di vita, sollevavano dubbi sulla generalità del fenomeno nelle bambine (12). La minipubertà viene sempre più riconosciuta come una fase di sviluppo essenziale per il futuro raggiungimento di una normale fertilità.

L'ovaio è un organo attivo già durante la prima infanzia

La più sorprendente caratteristica all'esame autoptico dell'ovaio di bambine decedute nel corso del primo anno di vita è stata la presenza di follicoli in tutti gli stadi di crescita e sviluppo, incluso quello di atresia (13). La maturazione follicolare è più rapida durante i primi quattro mesi di vita al termine dei quali, in tutte le ovaie esaminate, sono presenti follicoli antrali. Questa caratteristica morfologica di eterogeneità della struttura ovarica, che fu definita "policistica" dagli anatomici sin dagli anni '50, è stata in seguito ampiamente confermata dagli studi ecografici che hanno dimostrato nel corso dei primi 24 mesi di vita un progressivo aumento del numero dei follicoli antrali con prevalenza di quelli di dimensioni maggiori nei primi dodici mesi di vita (14). Successivamente, un altro studio autoptico (15) dimostrò, in bambine decedute tra la nascita e l'età di due anni, che le concentrazioni di E2 per grammo di tessuto ovarico nei primi 6 mesi di vita erano superiori a quelle trovate nelle ovaie di bambine decedute nel secondo anno di vita. Accanto a queste evidenze morfologiche e biochimiche sul tessuto ovarico, l'attività dell'ovaio è stata dimostrata anche dallo studio della secrezione di altri ormoni quali l'AMH, conosciuto inizialmente per il suo ruolo nella

differenziazione sessuale del maschio (16) e l'inibina B. Nelle femmine l'AMH circolante è prodotto e secreto dalle cellule della granulosa dei follicoli in crescita, principalmente dai follicoli antrali piccoli (2-3 mm) e medi (4-6 mm). Livelli significativi circolanti di AMH sono riscontrabili nel feto a partire dalla 36^a settimana di gestazione. Diversamente dall'andamento fluttuante dei livelli serici di E2 e di inibina B, la secrezione di AMH mostra un progressivo incremento postnatale con picco serico a circa tre mesi d'età (17).

Questo fenomeno indica che anche questo ormone partecipa alla minipubertà, in modo simile a quanto avviene nel maschio, nel quale però i livelli sono circa trenta volte superiori. Durante la fanciullezza nella bambina c'è un lento progressivo incremento di AMH, anche se i livelli individuali restano relativamente stabili con fluttuazioni minime, ed esprimono una latente ma persistente attività dell'ovaio. Il ruolo dell'AMH sarebbe quello di evitare sia un indiscriminato reclutamento di follicoli primordiali, mantenendo il pool follicolare ovarico, che la ulteriore crescita dei piccoli follicoli da parte del FSH, in un'epoca della vita in cui sarebbe inappropriata una completa maturazione follicolare.

Acquisito il concetto dell'esistenza di una attività di folliculogenesi e di secrezione dell'ovaio durante l'infanzia, nei prossimi paragrafi mostreremo le prove sia della sensibilità di utero e mammelle all'estradiolo che della dipendenza dell'attività ovarica da ondate periodiche di gonadotropine.

I livelli di estradiolo inducono effetti biologici sugli organi bersaglio già in prima infanzia

Per la comprensione dei fenomeni estrogeno-dipendenti che si osservano nel neonato e nella prima infanzia è necessario ricordare il progressivo incremento dei livelli degli ormoni materno-placentari in gravidanza, specialmente dell'E2 il cui livello diventa molto elevato nel corso del terzo trimestre raggiungendo, al termine dei 9 mesi, valori dieci volte superiori a quelli del primo trimestre (18). Effetto di questo incremento sono sia l'ingrandimento delle ghiandole mammarie, che nei nati a termine di entrambi i sessi si osserva nei primi giorni e nelle prime settimane di vita, che la crescita dell'utero che, nel 3-5 % delle bambine, può evolvere in una perdita ematica genitale di origine uterina (cosiddetta mestruazione neonatale). Questo effetto dell'E2 materno-placentare sugli organi bersaglio dei nati a termine ha ritardato il riconoscimento della produzione endogena dell'estradiolo e dei segni di minipubertà nella bambina.

Schmidt, et al. (19) dimostrarono in bambini nati a termine di entrambi i sessi che, all'età di circa tre mesi, nonostante la ghiandola mammaria fosse palpabile nell'85 % delle femmine e nel 73 % dei maschi, i livelli serici di E2 erano significativamente più alti nelle femmine e solo in queste correlavano positivamente con le dimensioni del tessuto mammario palpabile. Più recentemente, una elegante dimostrazione dell'azione dell'E2 endogeno nel primo semestre di vita (20) è stata possibile studiando bambine

nate pretermine le quali, sfuggendo all'azione del marcato incremento di estrogeni materno-placentari degli ultimi mesi di gravidanza, non presentano alla nascita l'effetto confondente dello stimolo prenatale sulla ghiandola mammaria e sull'utero, che invece si osserva nelle nate a termine.

Per superare l'ostacolo dei livelli serici fluttuanti di E2 e per usare un metodo poco invasivo che permettesse uno studio longitudinale, ne sono stati studiati i livelli urinari e si è visto che essi correlano positivamente con le dimensioni della ghiandola mammaria e dell'utero. In particolare, nelle bambine nate pretermine, si osserva, dalla 46^a alla 62^a settimana post-mestruale, un progressivo incremento delle dimensioni del tessuto mammario palpabile, che supera in alcune il diametro di 1 cm e che può essere ancora palpabile a 6 mesi d'età anagrafica. Anche le dimensioni ecografiche dell'utero e il numero di cellule squamose dell'epitelio vulvare aumentano progressivamente nello stesso periodo, dimostrando l'azione dell'E2 anche su questi altri organi bersaglio.

Al contrario, nei maschi nati pretermine non si osserva alcuna crescita del tessuto mammario.

Relazione tra l'elevazione delle gonadotropine e i cambiamenti nell'ovaio e negli organi bersaglio in prima infanzia

È stata dimostrata una relazione temporale tra l'aumento della secrezione postnatale di FSH e la attivazione dello sviluppo follicolare ovarico e della secrezione di AMH (21).

In particolare, in 63 bambine di varie età gestazionali alla nascita, seguite tutte con controlli mensili per 6 mesi, e 53 anche all'età corretta di 14 mesi, cioè ricalcolata rispetto all'età gestazionale alla nascita, ad ogni controllo è stato raccolto un campione d'urina per dosare FSH e creatinina, metodica poco invasiva che ha permesso ripetute raccolte nel tempo anche in bambine molto piccole, e sono stati contati i follicoli antrali con indagine ecografica. In aggiunta, alle età di 7 giorni, di tre mesi e a quella corretta di 14 mesi, è stato dosato sul siero l'AMH.

Si è visto che, ad una elevazione dell'escrezione urinaria di FSH subito dopo la nascita, fa seguito, a distanza di tempo variabile in funzione dell'età gestazionale, un progressivo aumento del numero di follicoli antrali sincrono con un aumento dei livelli serici di AMH prodotto dalle cellule della granulosa. In aggiunta, nelle nate pretermine l'intervallo tra nascita e raggiungimento del picco serico di E2 è maggiore che nelle nate a termine (17). Pertanto, se in esse la riattivazione della secrezione di gonadotropine avviene subito dopo la nascita come nelle nate a termine, l'aumento degli ormoni ovarici, e in particolare dell'E2 e dell'AMH, si osserva al tempo del "termine atteso" di gravidanza, cioè a 40 settimane post-mestruali.

Questo evidente ritardo della follicolo-genesi nelle nate pretermine, che comporta un ritardo della produzione di AMH e quindi della sua azione modulatrice sul FSH, potrebbe spiegare la più intensa secrezione di FSH descritta in queste bambine nelle quali, all'età di tre mesi, anche i livelli di E2 e di inibina B sono più

alti rispetto alle nate a termine o postmature (12).

Infine, i livelli di AMH sono più alti nelle nate a termine indicando, probabilmente, la presenza di una maggiore massa follicolare di cellule della granulosa. In sintesi, le ondate postnatali precoci di FSH sono seguite dalla attivazione ovarica espressa dalla comparsa ecografica di follicoli antrali e dalla sincrona produzione di AMH, di E2 e di inibina B.

Il telarca prematuro dei primi 2 anni di vita

Incidenza e prevalenza

Il 70% dei casi di telarca prematuro compare prima dell'età di due anni (22), per cui il periodo della sua maggiore incidenza si sovrappone in gran parte a quello in cui si svolge la minipubertà della bambina. La sovrapposizione temporale rende ragionevole pensare che esso possa dipendere da un ritardo nella inibizione della fisiologica e transitoria elevazione post-natale dei livelli serici delle gonadotropine (23).

Esso compare tipicamente nel secondo semestre, anche se in alcune bambine può essere in continuità con il telarca dei primi mesi causato, come abbiamo visto, dagli estrogeni materno-placentari, e non è accompagnato da altri segni quali la crescita delle piccole labbra o dei peli pubici, per cui l'aspetto vulvare è normalmente infantile. I capezzoli non appaiono stimolati, cioè il loro diametro è inferiore a 2 millimetri, e non c'è alcun cambiamento di pigmentazione dell'areola. Infine, non c'è accelerazione della crescita staturale né della maturazione ossea, né anticipata crescita dell'utero alle immagini ecografiche, tutti segni invece di uno stimolo estrogenico persistente e sistemico. In una popolazione ambulatoriale di pediatria generale, in bambine di età tra 12 e 48 mesi portate all'osservazione per il periodico "bilancio di salute", la prevalenza di telarca era 4,7% con picco di prevalenza tra 12 e 17 mesi e in tutte allo stadio B 2 di Tanner (24).

Negli anni '90 del secolo scorso, nella popolazione generale l'incidenza di telarca sotto l'età di due anni variava dallo 0,4 per mille nate vive in Olmsted Country nel Minnesota (25) al 6,2 per mille in Puerto Rico (26): quest'ultima stima, circa 15 volte più elevata, introduceva il problema degli interferenti endocrini.

Uno studio francese di Paris, et al. (27) ha dimostrato nel siero di bambine con telarca prematuro idiopatico un significativo aumento di bioattività estrogenica totale in probabile rapporto con interferenti endocrini ambientali. Più recentemente è stato dimostrato un anticipo puberale conseguente sia ad esposizione prenatale che in età peripuberale a sostanze contenute in prodotti per l'igiene e la cura del corpo (28).

È degno di rilievo che in anni recenti un aumento di incidenza del telarca prematuro al di sotto di 7 anni d'età è stato segnalato nella Regione Centrale della Danimarca, con aumento della incidenza annuale da 1 caso circa per 10000 bambine nel 1998 a 4 per 10000 nel 2012 (22), e una simile tendenza è stata riportata anche

nel sud della Francia (29). Comunque, secondo gli autori danesi (22), oltre alla possibile contaminazione ambientale da interferenti endocrini, all'aumentata prevalenza non sarebbero estranei i cambiamenti nella composizione etnica, l'obesità e una maggiore sensibilità al fenomeno da parte delle famiglie e dei medici.

Evoluzione

Il telarca prematuro regredisce completamente nella metà dei casi (30), restando palpabile, anche se generalmente non turgido se non nei casi "ciclici", nei restanti casi. La potenzialità di progressione a pubertà precoce vera del telarca ad esordio prima dell'età di due - tre anni appare sostanzialmente bassa (31, 32). Nell'esperienza di Pasquino, *et al.* su bambine in cui l'esordio del telarca era avvenuto all'età media di $5,1 \pm 2$ anni, la pubertà precoce centrale o una early puberty era osservata nel 14% dei casi (33), simile al 13 % dello studio di DeVries, *et al.* (34).

Anche se i principali studi sono concordi nell'affermare che non ci sono criteri clinici o laboratoristici che alla presentazione del telarca permettano di riconoscere i casi destinati a evolvere verso una pubertà precoce vera (30, 33-35), un'evoluzione sfavorevole è più frequente nei casi che esordiscono dopo l'età di 2 anni (25, 26).

Aspetti fisiopatologici del telarca prematuro isolato dei primi due anni

1. La riserva ipofisaria di gonadotropine

Le cause patologiche di telarca prematuro ad esordio molto precoce sono rare e comprendono l'amartoma ipotalamico e la sindrome di McCune-Albright. Il telarca prematuro dei primi due anni di vita è stato classicamente attribuito o ad una maggiore sensibilità periferica del tessuto mammario ai pur bassi livelli di estrogeni circolanti oppure a un definito ma non progressivo incremento dei livelli di estrogeni circolanti (36).

Un recente lavoro (37) ha dimostrato che la distribuzione dei polimorfismi del gene del recettore alfa per gli estrogeni, ER α , non è significativamente differente tra bambine con telarca prematuro insorto prima degli 8 anni e un gruppo di controllo. È da anni acquisito (31) che nel telarca prematuro i livelli serici di FSH basali sono aumentati rispetto a quelli riscontrabili in bambine senza telarca della stessa età. Inoltre, la risposta del FSH allo stimolo con GnRH è esagerata e predominante su quella del LH che invece prevale nella risposta osservata nelle pubertà precoci vere rapidamente progressive.

D'altra parte le bambine con telarca prematuro di età inferiore ai 4 anni, con età media di $1,57 \pm 0,87$ anni, hanno valori picco (media ± 2 ds) di LH (13 vs $8,5$ mU/ml) e di FSH (120 vs $48,7$ mU/ml) più elevati di quelle di età superiore ai 4 anni (38). È interessante che un gradiente età-dipendente della risposta al GnRH è stato dimostrato anche in bambine sane, senza telarca, di età inferiore a 6 anni da Vestergaard, *et al.* (39). In particolare, la risposta al di sotto dei 3 anni è stata caratterizzata da picchi di FSH di $23,3 \pm 16,2$ mU/ml, e di LH di $5,2 \pm 4$ mU/ml, e in età

compresa tra 3 e 5,9 anni da picchi di FSH di $14,5 \pm 10,3$ mU/ml e di LH di $2,9 \pm 2,5$ mU/ml. La risposta delle gonadotropine, in tutte FSH-prevalente, è risultata significativamente maggiore nei soggetti più giovani sia in fisiologia che nel telarca prematuro, con la sola differenza nell'intensità della risposta. Ciò suggerisce che il telarca prematuro dei primi due anni possa rappresentare una variante normale della minipubertà.

Le varianti normali sono condizioni cliniche che si presentano in modo simile a processi patologici, potendone simulare i segni e i sintomi, ma hanno una evoluzione favorevole e non condizionano il futuro del soggetto portatore (40). D'altra parte, conoscere il gradiente età-dipendente della risposta al test con GnRH, con picchi fisiologicamente più alti nei primi anni, è di grande importanza clinica perché permette di evitare inutili trattamenti di casi di precocità scambiati per pubertà precoce vera per errata interpretazione del test di stimolo.

2. L'attività ovarica

In bambine d'età compresa tra 0,4 e 5,5 anni con telarca (41) sono stati evidenziati livelli serici di inibina B più alti di quelli osservati in controlli della stessa età ma uguali a quelli presenti in bambine con pubertà precoce centrale e in bambine di controllo puberi nello stesso stadio di sviluppo delle mammelle. In aggiunta, con metodi di dosaggio ultrasensibili (42), i livelli di E2 sono risultati, in bambine di età inferiore a 4 anni con telarca prematuro allo stadio 2 di Tanner, significativamente più alti di quelli di bambine della stessa età normalmente prepuberi, ma inferiori a quelli osservati in bambine con pubertà precoce vera: valori inferiori a 31 pmol/l ($15,2 \pm 7,9$ pmol/l, $m \pm 2$ ds) secondo gli autori sarebbero specifici del telarca prematuro non progressivo, e l'associazione di questo dato con un livello di LH al di sotto di $0,1$ U/L e con livelli basali di FSH elevati integrerebbe il profilo ormonale basale specifico del telarca prematuro.

Per quanto riguarda l'AMH, il suo livello in bambine con telarca prematuro appare più alto rispetto a quello delle coetanee prepuberi di controllo (43).

In conclusione, queste osservazioni rinforzano il concetto secondo cui il meccanismo del telarca prematuro coinvolga aumentati livelli di estradiolo piuttosto che un'aumentata sensibilità del tessuto mammario a normali livelli di esso.

Bambine nate estremamente pretermine

Con il progresso dell'assistenza neonatale nel mondo industrializzato la mortalità neonatale si è progressivamente ridotta anche per i bambini nati estremamente pretermine, cioè prima di 28 settimane di gestazione. Abbiamo visto che alla nascita i livelli di gonadotropine sono più alti nelle nate pretermine e che l'intervallo tra nascita e maturazione follicolare, indicata dai livelli di E2 e di AMH, è più lungo in quanto regolato in modo costitutivo dal processo di maturazione post-mestruale.

Nelle bambine ne consegue una intensa e più prolungata elevazione degli estrogeni. In alcuni casi l'aumento dell'estradiolo, non

raramente associato a cisti ovariche, determina una sindrome da iperestrogenismo caratterizzata da telarca prematuro e da edema cutaneo dei quadranti addominali inferiori e della area vulvare, dove, per l'edema della cute prepuziale, il clitoride appare falsamente ingrandito. Come conseguenza della persistente elevata esposizione dell'endometrio all'estradiolo è anche possibile un'emorragia genitale di origine uterina (mestruazione della neonata estremamente pretermine) (44).

Varianti atipiche di telarca prematuro

Si possono osservare nei primi anni alcuni casi di telarca prematuro non tipici. Alcuni casi sono associati ad una temporanea accelerazione della velocità di crescita staturale e/o ad un'età ossea avanzata proporzionalmente ma, comunque, entrambe contenute entro le + 2DS dalla media.

Queste forme sono state chiamate "telarca variante" o "telarca esagerato" e in esse è stata sospettata una indipendenza dalle gonadotropine già nelle prime descrizioni (45). Inoltre, casi in cui il telarca non è isolato ma associato a peluria pubica definita *genital hair of infancy* sono stati descritti da *Kaplowitz* e *Mehra* (46) nel 19% di bambine di età inferiore a tre anni osservate per la presenza di telarca in un ambulatorio specialistico. Sebbene siano generalmente non progressive, tutte queste varianti richiedono un attento *follow-up* in quanto possono occasionalmente sostenere una causa patologica (47).

Conclusioni

Sono ormai molte e convincenti le prove dell'esistenza della minipubertà nelle bambine come nei maschi. D'altra parte, l'età di svolgimento della minipubertà si sovrappone in gran parte al periodo di maggior frequenza del telarca prematuro isolato dei primi due anni. La dimostrazione, in bambine con telarca prematuro, di livelli serici di E2 e di FSH, basale e dopo stimolo, significativamente superiori a quelli riscontrati in bambine sane sia nei primi due-tre anni di vita che nel secondo triennio, conservando il gradiente età-dipendente ma di diversa intensità, rendono ragionevole l'ipotesi secondo cui il telarca prematuro isolato sia una variante normale della minipubertà. Resta sconosciuto il motivo per cui solo in alcune bambine l'inizio della pausa della fanciullezza sia ritardato.

Bibliografia

1. Bernasconi S, Di Maio S. Accrescimento e sviluppo, in: *Principi N e Rubino A, curatori. Pediatria generale e specialistica, seconda edizione. Casa Editrice Ambrosiana, Rozzano (MI). 2017; p. 47-78.*
2. Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, et al. Pubertal pathways in girls enrolled in a contemporary British color. *J Adolesc Health. 2010; 47:282-289.*
3. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond). 2013; 37:1036-1043.*
4. Yoo JH. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr. 2016; 59:355-361.*
5. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:355-372.*
6. Styne DN, Grumbach MM. Physiology and disorders of puberty: Central Nervous System and Puberty in: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology. 13TH edition. ELSEVIER, Philadelphia. 2016; p. 1107-1124.*
7. Howard SR, Guasti L, Poliandri L, et al. Contributions of function-altering variants in genes implicated in pubertal timing and body mass for self-limited delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab. 2017; 103:649-659.*
8. Perry JRB, Day F, Elks CE, et al. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature. 2014; 514:92-97.*
9. Winter JS, Faiman C, Hobson WC, et al. Pituitary gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab. 1975; 40:545-551.*
10. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3122-3127.*
11. Kuirri-Hänninen T, Sankilampi V, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr. 2014; 82:73-80.*
12. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:3515-3520.*
13. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics. 1953; 11:588-594.*
14. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, et al. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day 24 months old. *AJR Am J Roentgenol. 1993; 160:583-586.*
15. Bidlingmaier F, Strom TR, Dörr HG, et al. Estrone and estradiol concentrations in human ovaries, testes, and adrenals during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65:862-867.*
16. Josso N, Cate RL, Picard JY, et al. Anti-müllerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res. 1993; 48:1-59.*
17. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:5003-5010.*
18. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancy: a longitudinal study. *BMC Pregnancy and Child birth 2016;16:146.*
19. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM, et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr Res. 2002; 52:628-686.*
20. Kuirri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al. Post natal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4709-4716.*

21. Kuiru-Hänninen T, Kallio S, Seuri R. Postnatal developmental changes in the pituitary-ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3432-3439.
22. Sømod ME, Vestergaard ET, Kristensen K, Birkebæk NK. Increasing incidence of premature thelarche in the central region of Denmark-Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016; 4.
23. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology, fourth edition*, Elsevier Philadelphia. 2014; p.569-663.
24. Curfman AL, Reljanović SM, McNelis KM, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: prevalence, natural history and environmental determinants. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24:338-341.
25. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940-1984 *J Pediatr.* 1990; 116:278-280.
26. Lariuz-Serrano MC, Perez-Cardona CM, Ramos-Valencia CJ. Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Ricangirlsaged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995 *PR Health Sci J.* 2001; 20:13-18.
27. Paris F, Gaspari L, Servant N, et al. Increased serum estrogen bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollution exposure? *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29:788-792.
28. Harley KG, Berger KP, Kogut K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* 2019; 34:109-117.
29. Gaspari L, Morcrette E, Jeandel C, et al. Dramatic rise in the prevalence of precocious puberty in girls over the past 20 years in the South of France. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(Suppl1):291-292.
30. Bizzarri C, Spadoni GL, Botarro G, et al. The response to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche at the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:433-439.
31. Tenore A, Franzese A, Quattrin T, et al. Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. *J Endocrinol Invest.* 1991; 14:375-381.
32. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, et al. Premature thelarche: a long-term follow-up. *Gynecol Endocrinol.* 1996; 10:241-247.
33. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty *J Pediatr.* 1995; 126:11-14.
34. De Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, et al. Phillip M. Premature thelarche: age presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* 2010; 156:466-471.
35. Uçar A, Saka N, Baş F, et al. Is premature thelarche in the first two years of life transient? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4:140-145.
36. Wilkins L. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, ed 3, CC Thomas Publisher. Springfield 1965.
37. Lee HS, Yoon JS, So CH, et al. No association between estrogen receptor gene polymorphisms and premature thelarche in girls. *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33:816-818.
38. Choubtum L, Mahachoklertwattana P, Sriprapradang A, et al. Gonadotropin-releasing hormone testing in premature thelarche. *J Med Assoc Thai.* 1999; 82(Suppl 1):S33-S38.
39. Vestergaard ET, Schjærring ME, Kamperis K, et al. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing-hormone (LH) response to gonadotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176:747-753.
40. Di Maio S. Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza. Parte prima. *Riv Ital Med Adolesc.* 2015; 13:5-12.
41. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, et al. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:205-209.
42. Österbrand M, Fors H, Alvin K, et al. 17 β -estradiol and gonadotropin levels for the diagnosis of the benign form of breast development in girls aged up to 4 years in real-life clinical practice. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87:315-323.
43. Savas-Erdeve S, Saqsak E, Keskin M, et al. AMH levels in girls with various pubertal problems. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30:333-335.
44. Vogiatzi MG, Pitt M, Oberfield S, et al. Menstrual bleeding as a manifestation of mini-puberty of infancy in severe prematurity. *J Pediatr.* 2016; 178:292-295.
45. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2003; 17:41-56.
46. Kaplowitz PB and Mehra R. Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28:1139-1144.
47. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, et al. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:474-479.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia il Dr. Vincenzo De Sanctis per la lettura critica del testo ed i preziosi suggerimenti durante la stesura del lavoro.

Corrispondenza:

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'AORN "Santobono - Pausilipon" di Napoli.

Via degli Aranci, 59 - 80067 Sorrento

Tel. 081 8785552

Mobile:3398188758

e-mail: dimaiosalvatore@tin.it

Steatosi epatica, il fegato grasso in bambini e adolescenti

Per steatosi epatica si intende un accumulo di grasso nel fegato, in quantità superiore al 5% del peso dell'organo. Nei bambini e adolescenti si tratta normalmente di steatosi epatica non alcolica (NAFLD). L'incidenza, dal 5-17% dei bambini-adolescenti in totale, arriva al 30-80% negli obesi. La steatosi epatica è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, comportamentali (sedentarietà) e nutrizionali. L'obesità è il fattore di rischio più importante. Quasi sempre asintomatica, può causare infiammazione cronica (steatoepatite non alcolica, NASH=non alcoholic-steatohepatitis, che può evolvere in fibrosi e cirrosi), tumore epatico, e associarsi ad alterazioni metaboliche e vascolari. Per la diagnosi, aumento transaminasi, ecografia, eventualmente biopsia del fegato.

Non esiste una cura farmacologica, ma si deve puntare alla correzione dello stile di vita: dieta, attività motoria, controllo del peso, rinuncia all'alcol e al fumo, fin quando le lesioni epatiche possono essere reversibili. La chirurgia bariatrica, usata come opzione terapeutica negli adolescenti con obesità grave complicata, si è dimostrata efficace contro la steatoepatite. Dal 2018 è stato creato il Registro pediatrico europeo per la steatosi epatica, con coordinamento dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma.

Leggi l'articolo completo

<http://www.lospeakerscorner.eu/steatosi-epatica-il-fegato-grasso-in-bambini-e-adolescenti/>

Rischio cardiovascolare. Importante monitorarlo dalla scuola media

Screening del rischio cardiovascolare negli adolescenti

Gli screening a scuola del rischio cardiovascolare negli adolescenti potrebbero cogliere preziosi sintomi precoci di allarme, come suggerisce un piccolo studio pilota su *Journal of Pediatrics* di marzo 2019, in cui sono stati sottoposti a controlli 45 studenti di seconda terza media in Ohio: oltre il 40% erano sovrappeso o obesi, circa un terzo presentava livelli anomali di colesterolo o glicemia e quasi la metà era ipertesa mentre due ragazze, asintomatiche, avevano livelli di emoglobina A1c all'interno del range diabetico. L'American Academy of Pediatrics, l'American Heart Association e l'American Diabetes Association raccomandano controlli di indice di massa corporea, pressione arteriosa, colesterolo e glicemia a partire dai 9-11 anni.

Leggi l'articolo completo

http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacologia/articolo.php?articolo_id=72287&fbclid=IwAR1BR_ZA6Co8fQJ4xbJ3xUlrFBG6Cjdz3ZGye3R64DJ_iuRXUJxTiQOvoC0/

Adolescente con galattorrea: caso clinico e revisione della letteratura sulla corretta presa in carico e trattamento

Giulia Biancalani, Silvia Bolzonella, Maria Pia Esposto, Lucia Martini, Rossella Gaudino

AOUI Verona, Scuola di Specializzazione di Pediatria, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili
Università degli Studi di Verona, Verona.

Riassunto

La galattorrea un problema clinico comune nel campo dell'endocrinologia in età adulta e raramente può interessare l'età adolescenziale. Di fronte ad un'adolescente con tale disturbo è importante escludere cause patologiche di secrezione dal capezzolo. Il dosaggio dei livelli plasmatici di prolattina ci permette di individuare le pazienti con iperprolattinemia, molto spesso associata a tale disturbo. Nei soggetti con aumento di prolattina è utile, in primis, escludere una gravidanza o la tendenza alla stimolazione eccessiva del capezzolo, e valutare la funzionalità tiroidea e renale. Cause di iperprolattinemia sono inoltre rappresentate dall'assunzione di farmaci, adenomi ipofisari o altre alterazioni sellari o soprasellari. In questi casi è fondamentale un'accurata anamnesi farmacologica e talvolta è indicata l'esecuzione di RMN della regione ipotalamo ipofisaria. Il trattamento della galattorrea, associata a iperprolattinemia, è causa specifico. Nei pazienti con galattorrea normo-prolattinemia idiopatica, in genere non è indicato alcun trattamento, eccetto nei casi di importante secrezione mammaria. Il presente caso clinico descrive un'adolescente con galattorrea idiopatica e fornisce alcune indicazioni sull'adeguata gestione di questo disturbo.

Parole chiave: Galattorrea, normoprolattinemia, iperprolattinemia.

Galactorrhea in an adolescent girl: A case report and literature review on undertaking and treatment

Summary

Galactorrhea is a common clinical problem in adult endocrinology and can rarely affects adolescent girls. After pathologic nipple discharge is ruled out, patients with galactorrhea should be evaluated to exclude a hyperprolactinemia due to physiologic or pathologic conditions. Hyperprolactinemia is most often induced by medication or is associated to pituitary adenomas or other sellar or suprasellar lesions. The treatment of galactorrhea due to hyperprolactinemia is cause-specific. Normoprolactinemic patients (idiopathic galactorrhea) can be reassured and do not need treatment, except in cases of important galactorrhea. The present work aims to describe an unusual case of adolescent with idiopathic galactorrhea and through a review of the literature gives indications on the adequate management of this disorder.

Key words: Galactorrhea, euprolactinemia, hyperprolactinemia.

Presentazione del caso clinico

Descriviamo il caso di una ragazza di 14 anni giunta all'attenzione del Centro di Endocrinologia Pediatrica di Verona per galattorrea bilaterale da 6 mesi. In anamnesi familiare non emergevano patologie di rilievo. All'anamnesi remota: nata a 34 settimane di età gestazionale, dopo gravidanza normo-decorsa, peso neonatale Kg. 2.100. L'accrescimento staturponderale e sviluppo psicomotorio venivano riferiti nella norma.

Un ricovero per stipsi effettuato all'età di 6 anni aveva documentato un megaretto e dolicosigma. Il menarca era avvenuto a 11

anni, con successivi cicli regolari per frequenza, ma abbondanti per l'entità del flusso. Riferiva perdita di capelli nell'ultimo periodo, da 3 anni lamentava cefalea, talvolta associata a nausea, quasi quotidiana senza risvegli notturni o sintomi/segni di allarme, che talvolta richiedeva l'assunzione di FANS. Non assumeva farmaci di alcun tipo. Aveva già effettuato un ricovero presso un altro ospedale per la comparsa di una riferita "secrezione lattesciente bilaterale dai capezzoli". In tale occasione veniva riscontrata una pulsatilità della prolattina nella norma e veniva esclusa

una gravidanza e patologia ginecologica. L'ecografia pelvica e mammaria erano nella norma.

Alla nostra valutazione la paziente presentava un peso di 60,5 Kg (75° percentile), una statura di 163,4 cm (75° percentile), ed un BMI di 22,83 Kg/m² (75° percentile). Lo sviluppo puberale era completo (Stadio di Tanner PH5, B5). Veniva riscontrata una galattorrea bilaterale (mono-orifiziale destra, pluriorifiziale sinistra), la restante obiettività cardiorespiratoria e addominale era nella norma. Per escludere le principali cause di galattorrea, senza amenorrea, venivano effettuati i seguenti accertamenti: prolattina (18 ng/mL; nella norma), creatinina, funzionalità tiroidea, osmolarità plasmatica ed urinari, FSH, LH, estradiolo, cortisolo, ACTH, GH, IGF-1: tutti nei range della normalità. Normale è stata anche la risposta delle gonadotropine e del 17 β estradiolo al test da stimolo con GnRH analogo.

L'ecografia mammaria non documentava addensamenti parenchimali con caratteri sospetti o ectasia duttale in entrambe le regioni retro-areolari. L'esame citologico del secreto mammario di destra evidenziava "aggregati epiteliomorfi ad architettura papillare morulare con lievi atipie citologiche". Veniva eseguita una valutazione senologica, una RMN della regione ipotalamo-ipofisaria ed una RMN mammaria con esito nella norma.

Background

Per galattorrea viene definita una secrezione lattescente dal capezzolo, al di fuori del periodo dell'allattamento o dopo almeno sei mesi dal parto in una donna che non allatta. La secrezione può essere intermittente o persistente e coinvolgere un solo seno o entrambi. L'incidenza maggiore si registra in donne di età compresa tra i 20 e i 35 anni, in particolare tra le pluripare; il riscontro è poco frequente in età pediatrica (1). L'incidenza è variabile e spesso la causa è secondaria ad un aumento della prolattina (PRL), quasi sempre associata anche ad amenorrea. In genere la secrezione lattescente è bilaterale (2).

La PRL è un ormone secreto dalle cellule lattotrope della ghiandola pituitaria anteriore che agisce stimolando le cellule acinari della ghiandola mammaria a produrre il latte. La secrezione di PRL è fisiologicamente inibita dal rilascio di dopamina ipotalamica, viceversa è stimolata dall'ormone di rilascio della tireotropina (TRH). L'incremento della PRL provoca l'inibizione del GnRH con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo e calo del desiderio sessuale. La secrezione di PRL segue un ritmo circadiano mediato dai nuclei soprachiasmatici, livelli elevati si riscontrano di notte, in maniera indipendente dal sonno, mentre i livelli più bassi soprattutto la mattina (1).

Tra le cause fisiologiche della galattorrea troviamo la gravidanza, l'allattamento, la stimolazione della parete toracica e del capezzolo e lo stress. Le cause patologiche di iperprolattinemia sono invece secondarie a lesioni ipotalamiche o del peduncolo ipofisario (ad esempio: sella vuota, cisti della tasca di Rathke, craniofarin-

giomi, traumi) che riducono il rilascio di dopamina nella circolazione portale ipofisaria con effetto stimolatorio sul rilascio di prolattina e si accompagnano talora a sintomi quali cefalea, disturbi visivi, alterazione dell'appetito e poliuria. Anche patologie sistemiche (ad esempio: sarcoidosi, istiocitosi) possono coinvolgere anche l'ipofisi con un quadro infiltrativo ad effetto stimolatorio sulla secrezione ormonale. Livelli di PRL superiori a 100 ng/mL, in assenza di gravidanza, sono molto suggestivi di adenoma ipofisario prolattino-secerne, mentre livelli >250 ng/mL sono quasi patognomici di macroprolattinoma (>1cm). Nei riscontri accidentali di iperprolattinemia, senza correlazioni cliniche, è bene ripeterne il dosaggio in modo seriato per evitare false positività spesso dovute allo stress del prelievo ematico. Astenia, incremento ponderale, intolleranza al freddo, stitichezza e galattorrea devono far sospettare un quadro di ipotiroidismo, per l'effetto stimolatorio del TRH sia sulla secrezione di TSH che di PRL. Farmaci che interferiscono con il metabolismo della prolattina, soprattutto inibitori del recettore della dopamina sulle cellule lattotrope (antipsicotici, metildopa, reserpina, antiemetici) ma anche antitussigeni, codeina, antistaminici, cimetidina, contraccettivi orali e calcio antagonisti). In questi casi i valori di prolattina che si riscontrano sono inferiori a quelli rilevati nei prolattinomi (<100 ug/L). La **Tabella 1** riassume le principali cause di galattorrea.

È importante precisare che gli adolescenti risultano più vulnerabili agli effetti dell'iperprolattinemia per l'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e per un deficit fisiologico di recettori dopaminergici legato all'età (3). L'iperprolattinemia non comporta solo galattorrea, ma anche aumentato rischio di osteoporosi, cicli anovulatori e pubertà ritardata (4).

Le forme di galattorrea con prolattina normale (forme idiopatiche) sono più rare e spesso unilaterali. È importante eseguire un attento esame obiettivo che includa l'ispezione e la palpazione della mammella per la rilevazione di lesioni nodulari secondarie, in alcuni casi, ad ectasie benigne dei dotti galattofori (galattoceli) e, meno frequentemente in età pediatrica, a lesioni neoplastiche. Quando l'anamnesi, l'esame obiettivo e laboratoristico-strumentale non si evidenziano cause note di galattorrea, si parla di galattorrea idiopatica, diagnosi di esclusione probabilmente correlata ad un'elevata sensibilità del tessuto mammario ai livelli normali circolanti di prolattina.

Approccio al paziente con galattorrea

I. Anamnesi ed esame obiettivo

Di fronte a una paziente con galattorrea una corretta e approfondita anamnesi spesso permette già da sola di identificarne l'eziologia. È necessario innanzitutto escludere le cause più banali di galattorrea legate alla stimolazione neurogenica come traumi a livello mammario o stimolazione del capezzolo. Fondamentale è la valutazione dell'esame obiettivo e lo stadio dello sviluppo puberale della paziente; nel caso in la paziente abbia già rag-

Tabella 1.
Cause di galattorrea.

Galattorrea con iperprolattinemia	
Fisiologica	Allattamento Stress Manipolazione della parete toracica
Patologica	Patologie ipotalamo-ipofisarie: - Prolattinomi - Craniofaringiomi - Cisti della tasca di Rathke Patologie sistemiche: - Istiocitosi - Sarcoidosi - Ipotiroidismo - Insufficienza renale
Galattorrea da farmaci	
Galattorrea con prolattina normale	
	Galattocele Neoplasie mammarie Galattorrea idiopatica

giunto il menarca è importante chiedere se i cicli sono regolari o meno o se presente un'amenorrea. Ispezionando adeguatamente la regione toracica si possono individuare eventuali cause di irritazione locale come iperemia cutanea, cicatrici da pregressi interventi o infezioni. Infine un attento esame obiettivo neurologico dato che patologie di origine centrale possono manifestarsi con tale disturbo. L'amenorrea primaria o secondaria, associata alla galattorrea, spesso suggerisce la presenza di iperprolattinemia. In caso di amenorrea secondaria si deve approfondire con la paziente la possibilità di una possibile gravidanza o un'interruzione di gravidanza nei mesi precedenti. Inoltre, è utile indagare l'eventuale presenza di segni e sintomi associati, quali cefalea o alterazioni visive che si riscontrano nelle lesioni centrali e occupanti spazio, mentre un incremento ponderale, una riferita astenia od uno scarso accrescimento sono suggestivi di ipotiroidismo.

Molto più rara invece la presenza di galattorrea in pazienti con tireotossicosi (5).

Vanno escluse tutte le forme secondarie a farmaci (precedentemente elencati), integratori o altre sostanze d'abuso.

L'anamnesi patologica remota permette di individuare alcune patologie croniche o pregressi interventi chirurgici che possono determinare galattorrea (6), mentre una familiarità per neoplasie endocrine multiple indirizza verso un possibile neoplasia di origine ipofisaria.

I primi due aspetti da verificare durante l'es-

ame obiettivo sono: confermare la diagnosi di galattorrea, mono o bilaterale, che può essere visibile alla sola ispezione o dopo stimolazione manuale, ed escludere, mediante la palpazione, la presenza di eventuali alterazioni al livello mammario di noduli o altri tipi di secrezione a livello del capezzolo (ad esempio: siero-ematica) più suggestivi di patologia neoplastica (7).

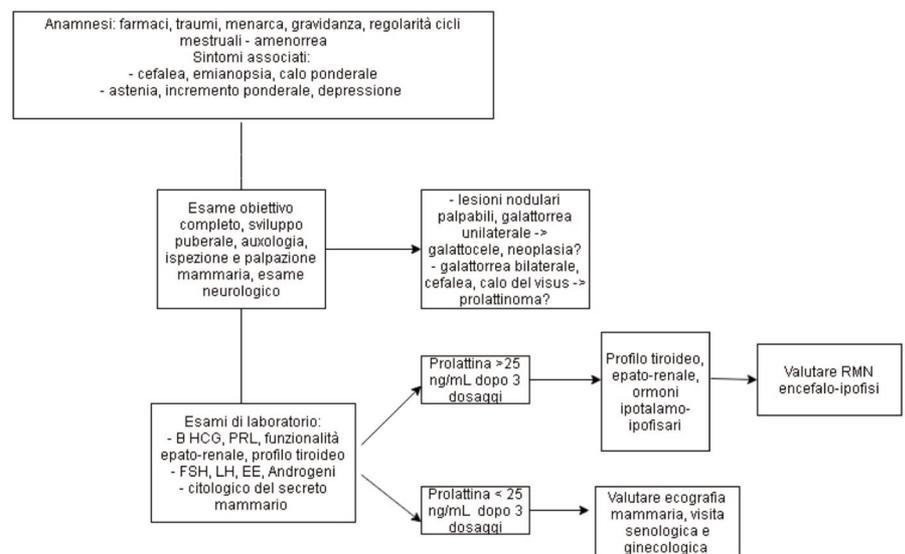
2. Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematici di primo livello sono la **beta-HCG**, per escludere un'eventuale gravidanza, e il dosaggio dei livelli plasmatici della **prolattina**.

In alcuni casi è possibile osservare l'hook-effect (effetto gancio), cioè l'artefatto tecnico provocato dalla saturazione degli anticorpi usati nella metodica di laboratorio che determina una sottostima dei valori di PRL. Viceversa in presenza di elevati livelli di PRL ed assenza di sintomi correlati, bisogna sospettare una macroprolattinemia, ovvero la presenza di elevate concentrazioni di macromolecole di aggregati anticorpali con scarsa attività biologica, che possono indurre valori falsamente elevati di PRL, quindi è necessario confermare il valore ottenuto con un secondo dosaggio. In caso di livelli di prolattina elevati (>25 ng/mL) è utile proseguire l'iter diagnostico per identificare le cause di tale alterazione: il profilo tiroideo per escludere iper/ipotiroidismo e la valutazione della funzionalità renale. Inoltre per escludere un eventuale iperestrogenismo alla base del disturbo (per esempio legato a tumori estrogeno secernenti). In questi casi è necessario dosare estradiolo, FSH e LH e androgeni.

In tutti i casi resta importante un eventuale approccio multidisciplinare (endocrinologo pediatria, endocrinologo, senologo radiologo e ginecologo) al fine di ottenere un inquadramento globale della paziente sia diagnostico che terapeutico (Tabella 2).

Tabella 2.
Flow chart per la diagnosi dell'iperprolattinemia.



Ad eccezione fatta dei casi in cui si identifica una chiara eziologia legata alla galattorrea, a completamento dell'iter diagnostico è indicato lo studio della regione ipotalamo-ipofisaria con risonanza magnetica con mezzo di contrasto, per escludere adenomi o altre alterazioni sopracitate. Solo nel caso in cui tutti gli accertamenti risultino negativi si può porre come diagnosi di esclusione quella di galattorrea da iperprolattinemia idiopatica (8). In tale caso, una volta confermati i valori normali di PRL si può rassicurare la paziente, garantendo un adeguato *follow up*.

Terapia

La terapia della galattorrea deve essere diretta alla causa scatenante: se dovuta all'assunzione di farmaci questa deve essere interrotta. L'ipotiroidismo deve essere trattato con una terapia sostitutiva per bloccare l'iperproduzione di TRH.

Pazienti con galattorrea isolata e livelli normali di prolattinemia non hanno necessità di terapia a meno che non siano disturbati dal sintomo, o non abbiano una densità minerale ossea ridotta. Nel caso in cui sia necessario un trattamento si possono utilizzare basse dosi di agonisti dopaminergici come la cabergolina, che generalmente porta alla risoluzione del sintomo in circa due mesi (9). Nel caso, invece, di un prolattinoma la terapia di scelta da utilizzare è quella medica. Gli adenomi vengono distinti in microadenomi (3-10 mm di diametro) e macroadenomi (diametro maggiore di 10 mm) (6). La scelta di avviare una terapia dipende dalla presenza di sintomi significativi dovuti all'iperprolattinemia, o da segni di ingombro dovuti alla massa tumorale come deficit del campo visivo.

Gli obiettivi del trattamento sono abbassare i livelli plasmatici della prolattina e ridurre le dimensioni dell'adenoma. Il primo approccio terapeutico è sempre di tipo medico con farmaci agonisti dopaminergici. Tra questi quelli approvati dalla *Food and Drug Administration* per la iperprolattinemia sono la cabergolina (*Dostinex*) e la bromocriptina (*Parlodel*).

La cabergolina è risultata più efficace rispetto alla bromocriptina nel ridurre i livelli di prolattinemia (10). Provoca, inoltre, minori effetti collaterali, soprattutto a livello gastrointestinale, migliorando la tolleranza e la compliance del paziente (11).

Vista la grande efficacia della terapia medica, raramente si rende necessario ricorrere alla chirurgia. Quest'ultima si prende in considerazione nel caso in cui ci sia resistenza o scarsa tolleranza alla terapia medica o di fronte ad un aumento della lesione tumorale. Attualmente la tecnica più utilizzata è la radiocirurgia stereotassica, grazie alla maggior accuratezza nelle immagini fornita dalla RMN.

Nella nostra ragazza, in accordo con gli altri specialisti, si è deciso di posticipare la terapia con agonista dopaminergico a basse dosi ed è stata proposta una terapia estroprogestinica per 6 mesi, allo scopo di valutare la regressione della cefalea, il miglioramento dell'anemia e la risoluzione della galattorrea, in conside-

razione dell'assenza di cause organiche determinanti. A distanza di circa 6 mesi, la tolleranza alla terapia è stata ottima, la secrezione lattescente è diventata sporadica e molto scarsa, persiste la cefalea mentre i cicli mestruali si sono regolarizzati.

Bibliografia

1. Leung AK, Pacaud D. *Diagnosis and management of galactorrhea. Am Fam Physician.* 2004; 70:543-550.
2. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. *Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol.* 2003; 148:325-331.
3. Talib HJ, Alderman EM. *Gynecologic and reproductive health concerns of adolescents using selected psychotropic medications. J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26:7-15.
4. Styne D, Grumbach M. *Physiology and disorder of puberty. Williams Textbook of Endocrinology. Amsterdam, Netherlands: Elsevier.* 2016; 1074-1218.
5. Raber W1, Gessl A, Nowotny P, et al. *Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58:185-191.
6. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. *Breast disorders in children and adolescents. Prim Care.* 2006; 33:455-502.
7. Vaidyanathan L, Barnard K, Elnicki DM. *Benign breast disease: when to treat, when to reassure, when to refer. Cleve Clin J Med.* 2002; 69:425-432.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:273-288.
9. Huang W, Molitch ME. *Am Fam Physician. Evaluation and management of galactorrhea.* 2012; 85:1073-80.
10. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. *Follow-up of children born of bromocriptine treated mothers. Horm Res.* 1985; 22:239-246.
11. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. *A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med.* 1994; 331:904-909.

Conflitto d'interesse ed eticità

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interesse. Il contenuto del caso clinico è conforme alla legislazione vigente in materia di etica dello studio.

Corrispondenza:

Rossella Gaudino

AQUI Verona, Scuola di Specializzazione di Pediatria, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili
Università degli Studi di Verona
Piazzale Aristide Stefani, 1 - 37126 Verona
E-mail: rossella.gaudino@univr.it



Asma psicosomatica in adolescenza

Carlo Alfaro¹, Margherita Di Maio²

¹ Pediatra, U.O.C. di Pediatria - OO.RR. Area Stabiese. Castellammare di Stabia, Napoli.

² Psicologa, Psicoterapeuta. Castellammare di Stabia, Napoli.

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata da iper-reattività bronchiale, che può manifestarsi con episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica, tosse. La malattia ha una notevole prevalenza in età adolescenziale, ad esempio in Italia lo Studio SIDRIA-2 nel 2002 ha stimato una prevalenza del 10% in ragazzi di 13-14 anni. Nonostante la natura squisitamente infiammatoria della malattia, nella nostra esperienza clinica sugli adolescenti abbiamo osservato che gestire i pazienti esclusivamente con un trattamento farmacologico, pur corretto e aderente alle linee guida universalmente accettate, in assenza di un intervento psicologico mirato ai fattori emotivi e comportamentali che sono profondamente legati al disturbo, offrendo modalità e strumenti efficaci per la comprensione e la gestione delle problematiche emotive che sottendono i sintomi e l'adozione di stili di coping efficaci, potrebbe portare al fallimento del pieno controllo della malattia e dell'obiettivo di migliorare la qualità della vita dell'individuo. Un approccio integrato rientra nell'attuale visione psico-neurobiologica delle malattie, che tiene conto della loro multifattorialità e dei molteplici meccanismi implicati. L'asma è stata per molto tempo considerata, nella sua forma cosiddetta "intrinsic", una malattia a componente psicosomatica.

Come chiarisce Pancheri nelle sue pubblicazioni a partire dagli anni 1980, corpo e psiche si influenzano a vicenda grazie alle reciproche interconnessioni, mediate da un complesso sistema psico-neuro-immuno-endocrino. Quando questo sistema si auto-regola in modo corretto, una volta passato l'evento stressante, fisico o psichico che sia, la reazione si esaurisce con ritorno all'equilibrio pre-esistente, ma talora, per un intersecarsi di fattori costituzionali e ambientali, si può sviluppare una patologia psicosomatica, che si manifesta a livello fisico ma è provocata, scatenata o aggravata da fattori psichici.

Diversi studi hanno dimostrato come contingenze di vita quali lutti, malattie, problematiche familiari, tensioni relazionali possano influenzare il soma condizionando la comparsa di malattie.

La medicina psicosomatica riconosce strutture di personalità in cui la relazione tra psiche e soma sia così evidente da trovare correlato clinico del disturbo emotivo. È possibile definire la personalità come l'organizzazione del modo di essere, di concepire e di agire che conferisce unità, coerenza, stabilità e progettualità all'individuo e al modo in cui si relaziona con il mondo.

Nella formazione della personalità è riconosciuto il valore delle prime esperienze di vita, in particolare, secondo *Devescovi, Marchione, Capobianco, Bentrovato* (2003), "la modalità interattiva

che si viene a creare tra madre e bambino nei primi due anni di vita è un buon predittore della capacità di stabilire relazioni sociali e/o eventuali profili psicopatologici nel bambino più grande". Una madre (caregiver) "sufficientemente buona" (Winnicott D.) in grado cioè di rispondere coerentemente ai bisogni del bambino, favorirà uno sviluppo della personalità positivo nonché una migliore capacità di rispondere agli eventi stressanti in modo resiliente.

Riguardo alla possibile componente psicosomatica dell'asma, non vanno inclusi nel suo novero i disturbi respiratori somatoformi, un gruppo eterogeneo di patologie dovute a disregolazione neuronale della respirazione (come nel caso di disfunzione delle corde vocali) o del pattern respiratorio (esempio iperventilazione), o disordini psicogeni quali ansia di soffocare o vellicio laringeo o tosse abituale. A differenza di questi disturbi di natura squisitamente psichica, l'asma ha una base infiammatoria, che tuttavia non esclude l'influenza della psiche, data la capacità riconosciuta di stati emotivi negativi e stress di attivare i markers infiammatori.

L'importanza della componente psicosomatica nell'asma è confermata, oltre che dal noto impatto di stress ed emozioni forti sull'occorrenza di esacerbazioni acute, dalla stretta comorbilità con malattie neuro-psichiche quali: depressione maggiore, con cui l'asma condivide parecchi fattori di rischio, oltre che pattern simili di disregolazione in sistemi biologici chiave quali la risposta neuroendocrina allo stress tramite il network di citochine e neuropeptidi; deficit di attenzione/ipervattività (ADHD); alestitimia: disturbo caratterizzato da difficoltà a riconoscere e verbalizzare le emozioni, discriminare le une dalle altre e distinguerle dalle sensazioni.

Per comprendere con quale meccanismo la psiche può esprimere il suo disagio attraverso i sintomi dell'asma bisogna riferirsi al significato psicologico del respiro, un'azione che, benché si verifichi senza la partecipazione della coscienza, è l'unico atto automatico che è possibile controllare e modulare volontariamente, il che lo impregna di una intensa valenza emotivo-affettiva.

I significati simbolici del respiro attingono al parallelismo del binomio vita e morte col ciclo inspirazione/espiazione, al rapporto con la madre che dà l'aria e/o la toglie, alla relazione con l'ambiente e al rapporto con gli altri, in quanto espressione di ampiezza e libertà dell'individuo nella dimensione esterna.

Nell'asma, la difficoltà respiratoria rifletterebbe lo schema emotivo della persona intrappolata in dinamiche conflittuali, in primis con la madre, nel senso di una eccessiva e non risolta dipenden-

za, o in relazioni interpersonali insoddisfacenti, o afflitta da restringimento del proprio spazio vitale, angoscia di morte o sensazione di soffocamento da pressioni e richieste. Benché la chiave di lettura psicosomatica delle malattie possa essere guardata con sospetto e scetticismo dai clinici improntati ad un modello strettamente bio-organico di malattia, sarebbe auspicabile che i medici, soprattutto per fasce di età ad alta vulnerabilità emotiva come gli adolescenti, si addestrassero a tenere in debito conto anche gli aspetti che potrebbero derivare da problemi di regolazione delle emozioni. Potremmo curare così, nel caso dell'asma, un disturbo respiratorio che sia non solamente dei "bronchi" ma della "persona" intera, riconosciuta non solamente negli aspetti fisici, ma anche in quelli emotivi non meno forieri di sofferenza.

Bibliografia essenziale

- *Devescovi A, Marchione D, Capobianco M, Bentrovato S. Psicologia del bambino in età prescolare. Ed Kappa. Roma. 2003.*
- *Lowen A. L'armonia del corpo e della mente con la bioenergetica, Ediz. Astrolabio Ubaldini. 1991.*
- *Pancheri P. Trattato di medicina psicosomatica. USES. Firenze. 1984.*
- *Van Geelen S, Rydelius P, Hagquist C. Somatic symptoms and psychosocial concerns in a general adolescent population. Exploring the relevance of DSM-5 somatic symptom disorder. J Psychosom Res. 2015; 79;4:251-258.*
- *Van Lieshout RJ, MacQueen G. Psychological factors in asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 2008; 4:12-28.*

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

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

Castellammare di Stabia, Napoli.

Tel: 0818729203

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

Endo-Thal

INTERNATIONAL NETWORK OF CLINICIANS FOR ENDOCRINOPATHIES
IN THALASSEMIA AND ADOLESCENT MEDICINE (ICET-A)



EDITOR IN CHIEF
Vincenzo De Sanctis

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy) - e-mail: vdesanctis@libero.it

ASSOCIATE EDITOR
Ashraf T. Soliman

Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar) - e-mail: atsoliman@yahoo.com

EDITORIAL BOARD

Valeria Kaleva (Bulgaria), **Iva Stoeva** (Bulgaria), **Michael Angastiniotis** (Cyprus), **Soteroula Christou** (Cyprus), **Nicos Skordis** (Cyprus), **Mohamed El Kholy** (Egypt), **Heba Elsedfy** (Egypt), **Antonis Kattamis** (Greece), **Christos Kattamis** (Greece), **Praveen Sobti** (India), **Mehran Karimi** (Iran), **Salvatore di Maio** (Italy), **Maria Concetta Galati** (Italy), **Antonino Mangiagli** (Italy), **Giuseppe Raiola** (Italy), **Hala Al Rimawi** (Jordan), **Shahina Daar** (Oman), **Mohd Abdel Daem Mohd Yassin** (Qatar), **Dulani Kottahachchi** (Sri Lanka), **Joan Lluís Vives Corrons** (Spain), **Duran Canatan** (Turkey), **Yurdanur Kilinc** (Turkey), **Bernadette Fiscina** (USA).

How to screen, evaluate and treat hypothyroidism in homozygous β -thalassemia (β -thal) patients

Vincenzo De Sanctis ¹, Ashraf T. Soliman ², Duran Canatan ³, Mohamed A. Yassin ⁴, Shahina Daar ⁵, Heba Elsedfy ⁶, Salvatore Di Maio ⁷, Rania Elalaily ⁸, Giuseppe Millimaggi ⁹, Christos Kattamis ¹⁰

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

² Departments of Pediatrics, University of Alexandria, Alexandria, Egypt;

³ Director of Thalassemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya, Turkey;

⁴ National Center for Cancer Care and Research, Medical Oncology Hematology Section HMC, Doha, Qatar;

⁵ Department of Haematology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Sultanate of Oman;

⁶ Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

⁷ Emeritus Director in Pediatrics, Children's Hospital "Santobono-Pausilipon", Naples, Italy;

⁸ Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar;

⁹ Radiology Unit, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

¹⁰ First Department of Paediatrics, National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

Abstract

Hypothyroidism denotes deficient production of thyroid hormone by the thyroid gland and can be primary (abnormality in thyroid gland itself) or secondary/central (as a result of hypothalamic or pituitary disease).

The term "subclinical hypothyroidism" is used to define low grade primary thyroid gland dysfunction with mild increase of thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration in the presence of normal serum free thyroxine (FT4). The diagnosis of hypothyroidism is primarily based on clinical symptoms and measurement of TSH and FT4 concentrations. In the general population, common causes of primary hypothyroidism are autoimmune thyroiditis as well as the consequence of therapeutic interventions, mainly thyroid surgery or radioiodine therapy.

The pathophysiology of thyroid disorders in homozygous β -thalassemia (β -thal) patients is substantially different from that in healthy people.

Body and organ iron overload are responsible for over 90% of morbidity and mortality in this population. Endocrinopathies are often managed by the caring physician. However, in more severe cases such as patients with insulin-dependent diabetes, adrenal insufficiency, disorders of gonadal hormones, hyperthyroidism or hypothyroidism, endocrine consultation for evaluation and prompt therapy is needed.

This report summarizes the recommendations of the advisory members of the International Network on Endocrine Complications in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) for the screening, diagnosis and treatment of hypothyroidism in patients with β -thalassemias. It is expected that these recommendations will foster the diagnosis and management of hypothyroidism in thalassemia communities and clinics for the benefit of the patients.

Key words: Thalassemia, hypothyroidism, screening, diagnosis, treatment, recommendations.

Background

The routine management of patients with haemoglobinopathies, especially β -thalassaemias (β -thal) and other transfusion-dependent chronic anaemias involves the administration of frequent blood transfusions.

This leads to gradual accumulation of iron in various tissues and organs basically the heart, liver and endocrine glands. Without effective iron chelation therapy, patients die from complications of the heart, liver and endocrine glands (1). Based on the needs of annual blood consumption, β -thal is further characterized as Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) and Non-Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). Patients with TDT require regular, lifelong blood transfusions for survival, starting from the first 2-3 years of life [the "classic form" of homozygous β -thalassaemia or "thalassaemia major" (β -thal major)] (1).

Hypothyroidism is a clinical disorder defined as failure of the thyroid gland to produce enough thyroid hormone to meet the metabolic demands of the body. In community surveys on healthy people, the prevalence of primary hypothyroidism varied from 0.1 to 2 % (2).

In β -thal major patients the reported prevalence of primary hypothyroidism ranges from 4% to 35% or more, based on the level of serum TSH and FT4/ thyroxine (T4).

The wide variation has been attributed to several factors, such as patients' genotype, age, ethnic variations, efficiency of protocols for transfusions and chelation, and compliance to treatment (3-6). There is no significant difference of prevalence in males versus females.

Thyroid failure develops, more frequently, after the second decade of life (7). However, it may occur earlier in developing countries, due to higher iron overloading (8-12).

Since no expert consensus or guidance for screening, diagnosis and management of hypothyroidism in TDT patients is available, a group of the International Network on Endocrine Complications in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) experts prepared this document based on the principles of clinical evidence.

The essential recommendations for appropriate and tailored management of hypothyroidism for clinicians treating β -thal major patients with hypothyroidism are also proposed.

Evaluation System and Grading for Recommendations

The recommendations are graded according to the ACP (*American College of Physician*) system for evidence and recommendations (13). Using this system, the strength of each clinical recommendation is graded as: Strong, Weak, or No for Insufficient Evidence and for the quality of evidence as Strong, Moderate, Low, or Insufficient.

When to screen?

Screening can be defined as the application of a test to detect a potential disease or condition in a person who is asymptomatic at the time of testing (14). To be effective, the benefit from a screening programme must outweigh the harm, both physical and psychological, caused by the test, diagnostic procedures and treatment.

The following individuals are at high-risk for development of hypothyroidism as reported by several professional societies and expert panels, and are recommended for targeted screening: subjects with a history of thyroid disease, thyroid surgery or radiation to the neck, a family history of thyroid disease, patients with goiter, or high antithyroid peroxidase antibodies (TPOAb), and/or antithyroglobulin antibodies (TgAb). In addition, pregnant women or women wishing to have children with assisted reproductive technologies, women over the age of 60, those with type 1 diabetes mellitus, or presence or history of autoimmune disease, hyperprolactinemia, dyslipidemia, or taking drugs affecting thyroid function such as amiodarone. Interested readers can further refer to recent comprehensive reviews and statements on the detection and treatment of thyroid dysfunctions in children and adults (15-23).

Recommendation 1

Hypothyroidism in β -thal major patients may develop gradually, and the subtle and non-specific symptoms and signs of the disease may be attributed to other illnesses. Proper screening can lead to early diagnosis of thyroid disorders. Therefore, we recommend checking thyroid function annually (or more frequently, if indicated), starting from the second decade of life and earlier in non-chelated iron overloaded patients. Any further medical decision must be personalized.

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 2

Screening for thyroid disorders during pregnancy has been a long-disputed issue. Universal screening and targeted high-risk case-finding have their own advantages and disadvantages. Nevertheless, as thyroid dysfunction may be unmasked during pregnancy it is prudent to recommend that all β -thal major women patients be screened for thyroid function before pregnancy and be followed up closely, according to published guidelines (17, 18, 20, 21).

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

How to diagnose hypothyroidism?

Primary hypothyroidism is confirmed by an increase in the serum thyrotropin TSH concentration above the upper limit of the laboratory's reference range in the presence of low FT4 (5-7). The normal range of TSH levels, at early morning assessment in thyroid disease-free individuals, has been traditionally accepted as 0.45-4.5 mIU/L (24), with a median value of 1.4 mIU/L (25).

This corresponds to the 2.5th to ~ 97.5th percentile of TSH distribution curve in most populations (20, 21). Third-generation TSH immunometric assays have very high sensitivity and specificity (26-28).

Patients with primary hypothyroidism have a TSH level >10 mIU/L coupled with a reduction in the serum FT4 or total T4 concentration below the reference range (16-19). Subclinical hypothyroidism (SH) is a combination of high TSH with normal FT4 level.

Two types of SH have been reported in β -thal major patients: Type A (normal FT4, TSH 5-10 mIU/ml) and Type B (normal FT4, basal TSH > 10 mIU/ml) (29).

In general, both healthy individuals and those with SH have a circadian fluctuation in serum TSH concentration, with a nadir in the early afternoon and approximately 30% higher concentrations during the hours of darkness (around 2.00 am) (30, 31).

Sub-biochemical primary hypothyroidism, consists of an enhanced TSH response to thyrotropin releasing hormone (TRH) test in the presence of normal TSH and FT4 (32).

Central hypothyroidism (CH) is thyroid hypofunction caused by insufficient stimulation by TSH of an otherwise normal thyroid gland. The diagnosis of CH is generally made biochemically by the combined determination of serum TSH and FT4.

The combination of low FT4 and inappropriately low TSH should be confirmed on two separate determinations although some patients with CH have slightly high TSH levels (7, 16, 33-35). Several mechanisms have been suggested to explain the differences and paradoxical values of TSH: hypoadrenalism raising TSH, decreased secretion of somatostatin from hypothalamus leading to increased secretion of TSH and reduced biological and receptor binding activity of TSH. CH patients with predominant hypothalamic defect have high serum immunoreactive TSH levels that are devoid of full biological activity. In these cases, TSH elevations are similar to those generally found in subclinical or mild primary hypothyroidism and may lead to misdiagnosis (16).

The prevalence of CH is particularly high in young adults with β -thal major patients (7, 34, 35).

Recommendation 3

TSH is useful in the identification of overt primary hypothyroidism (TSH >10 mIU/L, FT4 below normal range) and for distinguishing between primary versus CH (TSH levels are low, normal and sometime slightly elevated). Specialist endocrine consultation is also recommended. Patients with TSH levels between 4.5 and 10 mIU/L and normal serum free T4 levels (subclinical hypothyroidism) should be carefully evaluated and monitored.

Strong recommendation. Strong quality evidence.

Recommendation 4

During the last 2 decades advances in our understanding of thyroid physiology in pregnancy have led to the appreciation of the adverse effects of SH on both the mother and child. Trimester-specific reference ranges for TSH and T4 (total or free) should be established in each antenatal hospital setting (23). If TSH trimester-specific laboratory reference ranges are not available, the following reference range upper limits are recommended: first trimester, 2.5 mIU/L; second trimester, 3.0 mIU/L; third trimester, 3.5 mIU/L (23). Specialist advice is also recommended.

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 5

An initial raised serum TSH with FT4 within the reference range should be reinvestigated after a

3-4 month interval. Repeat TSH testing is important to differentiate between SH, transient increase of TSH, or a biochemical error.

Moderate recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 6

Thyroid tests may be compromised in the presence of more severe non-thyroidal comorbidity such as infection (pneumonia, sepsis), trauma, malignancy, heart failure, myocardial infarction, and diabetic ketoacidosis. Repeating blood tests when the patient has recovered is strictly recommended.

Strong recommendation. Strong quality evidence.

Clinical manifestations and other diagnostic parameters

The severity of clinical manifestations generally reflects the degree of thyroid dysfunction and the time course of development of hypothyroidism. The clinical presentation of patients with SH may be subtle, without any symptoms, and may be detected simply during routine screening of thyroid function. β -thal patients with primary hypothyroidism may present with short stature, delayed puberty, fatigue, cold intolerance, weight gain, and dry skin (36). In β -thal patients with severe primary hypothyroidism, cardiac failure and pericardial effusion have been reported (36). The clinical manifestations of CH are usually milder than those observed in primary hypothyroidism.

Recommendation 7

Measurement of serum thyroid autoantibodies are not strictly necessary for routine testing in subjects with β -thal major (37, 38). Any further medical decision must be made considering patient circumstances.

Moderate recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 8

Thyroid ultrasound should be considered as an additional parameter for the diagnosis of thyroid disorders. Reduced echogenicity, diffuse spotty echogenicity, dyshomogeneity of the thyroid parenchyma and nodules in young adult patients have been reported (39-43).

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

What are the risk factors for the development of hypothyroidism in homozygous β -thal?

The pathophysiology of thyroid disorders in patients with β -thal is substantially different from that in the general population.

In β -thal patients, thyroid dysfunction appears to be primarily due to toxicity of the excess unbound iron within cells or in plasma, generating reactive oxygen species, leading to lipid peroxidation and generation of both unsaturated (malondialdehyde and hydroxynonenal) and saturated (hexanal) aldehydes. Both have been implicated in producing cellular dysfunction, cytotoxicity and cell death (44-46). Apart from iron overload, other factors responsible for organ damage have been recognized, including chronic hypoxia due to anaemia (47) that may potentiate the toxicity of iron deposition in endocrine glands.

Recommendation 9

The easiest and cheapest methods available for assessment of body iron levels are biochemical measurements of serum ferritin (SF) trend and transferrin saturation. In the absence of confounding factors, such as inflammation, vitamin C deficiency, oxidative stress, hepatocyte dysfunction, and increased cell death, SF levels correlate with the size of cellular iron stores (48-50).

Strong recommendation. Strong quality evidence.

Recommendation 10

Several magnetic resonance imaging (MRI) techniques have been developed for the assessment of liver iron concentration (LIC), each with advantages and limitations. However, the assessment of LIC by MRI may guide clinicians for further diagnostic and therapeutic workup (51, 52).

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

How to treat and monitor hypothyroidism?

All patients with primary hypothyroidism with TSH >10 mIU/L should be treated. The synthetic thyroid hormone levothyroxine (L-T4) is a cost-effective treatment of hypothyroidism, with few side effects. On average, approximately 70%-

80% of the available tablet dose is absorbed by the euthyroid individual. The absorption rate may diminish in the hypothyroid patient. Absorption is maximal when the stomach is empty, reflecting the importance of gastric acidity in the process (53, 54).

The recommended daily dose of L-T4 is 1.6–1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight for most patients and should be taken on an empty stomach, in the morning, 30–60 min prior to breakfast (18-22). Patients who have difficulty with morning L-T4 dosing may find bedtime dosing an effective alternative (55, 56). Serum T4 concentrations peak 2 to 4 hours after an oral dose and remain above normal for approximately 6 hours in patients receiving daily replacement therapy.

The long half-life of thyroxine of about 7 days allows treatment with a single daily tablet (53). A minimum gap of 4 hours should be maintained between administration of thyroxine and drugs that are known to interfere with its absorption (53, 54).

Considering half-life and distribution of L-T4, and the pituitary loop, L-T4 therapy should be monitored by measuring TSH and FT4 levels, 6 to 8 weeks after each dose modification.

Dosage should be adjusted based on clinical response and laboratory parameters.

In primary hypothyroidism, treatment is monitored with serum TSH, which should be maintained in the upper half of the normal range. In patients with central hypothyroidism, treatment is tailored according to free or total T4 levels, which should be maintained in the upper half of the normal range (57). Further dose adjustment should be guided individually by relief of symptoms and tolerance of the medication dosage. After euthyroidism is achieved, follow-up interval can be increased to 6 months and then annually. Lifelong monitoring is required to check compliance and to take account of variations in dosage requirements (16, 18-22).

Poor adherence to L-T4 therapy is the most common cause of persistently elevated TSH levels in patients on adequate doses of thyroid hormone. However, food intake can interfere with L-T4 absorption, with studies showing that fiber supplements, soy protein, coffee and grape fruit can reduce L-T4 absorption (18-22). Also, some drugs co-administered with L-T4 interfere with its absorption, such as calcium carbonate (18, 19, 21). Furthermore, gastrointestinal disorders (inflammatory bowel disease, celiac disease, lac-

tose intolerance, atrophic gastritis, and *Helicobacter pylori* infection) interfere with L-T4 absorption (18-22, 57). Therefore, the coexistence of other diseases, which can interfere with L-T4 absorption should be suspected whenever high L-T4 doses ($> 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight) do not achieve biochemical control in adherent patients. Physicians must make the appropriate adjustments in L-T4 dosage in the face of absorption variability and drug interactions.

Current guidelines do not recommend routine thyroid hormone substitution in subjects with normal FT4 levels and a TSH between 4.5 and 10 mIU/L (58). However, the term SH implies that patients should be asymptomatic, although symptoms are difficult to assess, especially in patients with chronic disease such as β -thal. Special attention must be paid in patients presenting clinical features or laboratory findings of reduced growth velocity, short stature, delayed puberty, cardiac failure, arrhythmias, or iron overload. Reversal of SH has been observed in iron overloaded β -thal major patients after intensive iron chelation therapy (59-63).

Recommendation 11

L-T4 monotherapy remains the treatment of choice due to its long half-life and the convenience of a single daily dose, and the assumption that L-T4 is largely converted to T3 as needed. It is recommended that the same formulation is used throughout therapy, to avoid variations in clinical effectiveness.

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 12

Although there are preliminary studies suggesting that L-T4 dissolved in glycerine and supplied in gelatine capsules may be better absorbed than standard L-T4 in selected circumstances, such as concomitant use of proton pump inhibitors, further long-term studies are needed to confirm these preliminary observations. Switch to a gel capsule might be considered in the rare case of putative allergies to excipients.

Moderate recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 13

A trial of thyroid hormone substitution, for several months, may be considered in β -thal major patients with SH, taking into consideration a

combination of age, patient's personal history, complaints, and presence of risk factors.

Weak recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 14

The American Thyroid Association (ATA) and the *European Thyroid Association guideline Committees* have endeavoured to clarify how to manage thyroid disorders during pregnancy.

Strong recommendation. Strong quality evidence.

Recommendation 15

Close monitoring of TSH is recommended in hypothyroid β -thal major patients with osteoporosis, as over-dose of L-T4 may negatively affects bone metabolism and therefore the rate of the current bone formation or loss.

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

Recommendation 16

In the rare event when there is co-existence of hypocortisolism with hypothyroidism it is important to defer any thyroid hormone replacement until prior adequate correction of hypocortisolism.

Strong recommendation. Strong quality evidence.

Conclusions

Hypothyroidism denotes deficient production of thyroid hormone by the thyroid gland and can be primary (abnormality in thyroid gland itself) or secondary/central (as a result of hypothalamic or pituitary dysfunction). The diagnosis of hypothyroidism in homozygous β -thalassaemia patients is primarily based on measurement of serum TSH and FT4 concentrations. In the general healthy population, common causes of primary hypothyroidism are autoimmune thyroiditis and therapeutic interventions, such as thyroid surgery or radioiodine therapy. However, the etiology in homozygous β -thal patients is substantially different from that in the general population. This paper summarizes the recommendations of the Advisory Members of ICET-A for the screening, diagnosis and treatment of hypothyroidism in patients with β -thal. We hope that these recommendations will foster the diagnosis

and management of hypothyroidism in thalassaemia community and clinics for the benefit of the patients.

References

1. Fibach E, Rachmilewitz EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassaemia - an update. *F1000Res*. 2017; 6:2156.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:55-68.
3. 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(Suppl 2):249-255.
4. Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, et al. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2006; 77:150-156.
5. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassaemia major. *Thyroid*. 2002; 12:151-154.
6. De Sanctis V, Soliman A, Campisi S, et al. Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Curr Trends Endocrinol*. 2012; 6:17-27.
7. 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.
8. Upadya SH, Rukmini MS, Sundararajan S, et al. Thyroid Function in Chronically Transfused Children with Beta Thalassaemia Major: A Cross-Sectional Hospital Based Study. *Int J Pediatr*. 2018; 2018:9071213.
9. Rindang CK, Batubara JRL, Amalia P, et al. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassaemia major patients with severe iron overload. *Paediatr Indones*. 2011; 51:66-72.
10. Malik SA, Syed S, Ahmed N. Frequency of hypothyroidism in patients of beta-thalassaemia. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60:17-20.
11. Pirinçiođlu AG, Deniz T, Gokalp D, et al. Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with Beta-thalassaemia major. *Iran J Pediatr*. 2011; 21:77-82.
12. Saleem M, Ghafoor MB, Anwar J, et al. Hypothyroidism in beta thalassaemia major patients at Rahim Yar Khan. *JSZMC*. 2016; 7:1016-1019.
13. Qaseem A, Snow V, Owens DK, et al. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med*. 2010; 153:194-199.
14. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol*. 2014; 26:811-828.
15. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1573-1575.
16. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Mana-

- gement of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7:225-237.
17. Velez MP, Hamel C, Hutton B, et al. Care plans for women pregnant using assisted reproductive technologies: a systematic review. *Reprod Health.* 2019; 16(1):9.
 18. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24:1670-1751.
 19. Paz-Filho G, Graf H, Ward LS. Comparative analysis of the new guidelines and consensuses for the management of hypothyroidism, thyroid nodules, and differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:233-239.
 20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2013; 22:1200-1235.
 21. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, et al. Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:166-183.
 22. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84:799-808.
 23. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014; 3:76-94.
 24. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al; Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:265-291.
 25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489-499.
 26. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:453-460.
 27. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26:763-775.
 28. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120:929-943.
 29. De Sanctis V, De Sanctis E, Ricchieri P, et al. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6 (Suppl.1):174-180.
 30. Roelfsema F, Pereira AM, Veldhuis JD, et al. Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3964-3967.
 31. Roelfsema F, Pereira AM, Adriaanse R, et al. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:928-934.
 32. De Sanctis V, Tanas R, Gamberini MR, et al. Exaggerated TSH response to TRH ("sub-biochemical" hypothyroidism) in prepubertal and adolescent thalassaemic patients with iron overload: prevalence and 20-year natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6(Suppl 1):170-173.
 33. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, et al. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150:1-8.
 34. De Sanctis V, Soliman A, Candini G, et al. High prevalence of central hypothyroidism in adult patients with β -thalassaemia major. *Georgian Med News.* 2013; (222):88-94.
 35. Delaporta P, Maria Karantzis M, Sorina Boiu S, et al. Thyroid function in Greek patients with thalassaemia Major. *Blood.* 2012; 120:Abs.5176.
 36. 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.
 37. Mariotti S, Pigiariu F, Cocco MC, et al. β -thalassaemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011; 8(Suppl 2):307-309.
 38. Benli AR, Yildiz SS, Cikrikcioglu MA. An evaluation of thyroid autoimmunity in patients with beta thalassaemia minor: A case-control study. *Pak J Med Sci.* 2017; 33:1106-1111.
 39. Pitrolo L, Malizia G, Lo Pinto C, et al. Ultrasound thyroid evaluation in thalassaemic patients: correlation between the aspects of thyroidal stroma and function. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004; 2(Suppl 2):313-315.
 40. Filosa A, Di Maio S, Aloj G, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19:1397-1404.
 41. De Sanctis V, Campisi S, Fiscina B, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in thalassaemia: an emerging concern for physicians? *Georgian Med News.* 2012; 210:71-76.
 42. Baldini M, Serafino S, Zanaboni L, et al. Thyroid cancer in β -thalassaemia. *Hemoglobin.* 2012; 36:407-408.
 43. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassaemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed.* 2019; 89:481-489.
 44. 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(Suppl 2):249-255.
 45. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, et al. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 5:642-648.
 46. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassaemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed.* 2019; 89:481-489.
 47. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, et al. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017; 88:119-127.

48. Kanbour I, Chandra P, Soliman A, et al. Severe Liver Iron Concentrations (LIC) in 24 Patients with β -Thalassemia Major: Correlations with Serum Ferritin, Liver Enzymes and Endocrine Complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1):e2018062.
49. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Statural Growth and Prevalence of Endocrinopathies in Relation to Liver Iron Content (LIC) in Adult Patients with Beta Thalassemia Major (BTM) and Sickle Cell Disease (SCD). *Acta Biomed.* 2018; 89:33-40.
50. Soliman AT, Yassin MA, De Sanctis V. Final adult height and endocrine complications in young adults with β -thalassemia major (TM) who received oral iron chelation (OIC) in comparison with those who did not use OIC. *Acta Biomed.* 2018; 89:27-32.
51. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *Br J Haematol.* 2015; 170:15-28.
52. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13:55-63.
53. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism.* 1977; 26:1-8.
54. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006; 354:1787-1795.
55. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs. morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1996-2003.
56. Ala S, Akha O, Kashi Z, et al. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J Intern Med.* 2015; 6:134-140.
57. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012; 72:17-33.
58. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17:8-18.
59. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa Ch. Reversal of hypothyroidism in well chelated β -thalassemia major patients. *Blood.* 2008; 112:1323-1324.
60. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010; 148:466-475.
61. Farmaki K, Berdoukas V. Reversal of endocrinopathies in transfusional iron overload patients – The next frontier in iron chelation. *EJCMO.* 2010; 2:59-66.
62. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Combining oral chelators in transfusion dependents thalassemia major patients, may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cell Mol Dis.* 2011; 47:33-40.
63. Casale M, Citarella S, Filosa A, et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassemia major. *Am J Hematol.* 2014; 89:1102-1106.

Correspondence:

Vincenzo De Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Accredited Quisisana Hospital

44121 Ferrara (Italy)

E-mail: vdesanctis@libero.it

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

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

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

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

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

Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

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

Articoli con organizzazioni come autore

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

Articoli in supplementi al fascicolo

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

Libri

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

Capitolo di un libro

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

Figure e Tabelle

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

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

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

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

Come e dove inviare gli articoli

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

Dott Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA ed Editor in Chief

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

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

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

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.**