

# 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

Meliha Babayiğit  
Daniela Beltrami  
Duran Canatan  
Vincenzo De Sanctis  
Salvatore Di Maio

Ozlem Erineği  
Fatih Kara  
Bekir Keskinliç  
Giuseppe Millimaggi  
Zekiye Özdemir

Giorgio Piacentini  
Başak Tezel  
Aslıhan Külekçi Uğur  
Joan Lluís Vives Corrons

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**  
*Salerno*



**Barbara Predieri**  
*Modena*



**Andrea Vania**  
*Roma*



*Carissimi Soci,*

*Questo numero della RIMA esce in un momento storico unico per il mondo, l'Italia e la Medicina, un momento in cui la pandemia da SARS-Cov2 sta mettendoci di fronte a criticità assolutamente nuove come esseri umani, cittadini e Medici. È il momento del coraggio, della responsabilità, dell'impegno, del dolore ma anche della forza e della fiducia.*

*Il mio pensiero e il mio ringraziamento vanno a tutti gli operatori della salute che, con lustro e onore della nostra categoria, sul territorio nazionale sono impegnati nella gestione delle nuove esigenze, cliniche ed emotive dei pazienti, fronteggiando situazioni di rischio di contagio a danno della propria incolumità, difficoltà cliniche immani e scelte difficili, forzate separazioni dai propri cari, ore interminabili di lavoro e di studio contro questo nuovo nemico finora sconosciuto all'umanità.*

*Come Sima, abbiamo pensato in particolare ai nostri adolescenti, consapevoli del rischio che costituissero la fascia di età probabilmente più riottosa ad adeguarsi alle regole di salute pubblica, affamati come sono di socialità e libertà, oltre a non percepire adeguatamente il rischio del contagio, non avendo il virus un impatto così tragico nei bambini e giovani. Perciò abbiamo ritenuto di raggiungerli con messaggi che li convincano a non mettere a repentaglio la salute di genitori, nonni e di tutta la loro comunità e comunque la loro stessa, andando in giro e affollando punti di ritrovo senza rispettare il limite posto alla distanza tra le persone. Per questo, siamo usciti sulla stampa sanitaria e di massa con consigli su come parlare agli adolescenti per convincerli a fare appello al proprio senso di responsabilità, impegnandosi nello sforzo di rinunciare alle proprie abitudini e "alla quarantena" e abbiamo diffuso capillarmente un video che si presenta sottoforma di una sorta di sfida per convincerli a "stare in casa" trovando cinque buoni motivi per farlo, come sceglie di fare la giovane protagonista del video, l'attrice palermitana Chiara Chiavetta (qui il link per vedere il video: <https://youtu.be/JTDTWJLCsew>).*

*Cari amici, questo Consiglio Direttivo arriva nel 2020 alla fine del suo percorso quadriennale: un cammino davvero impegnativo, ma reso entusiasmante dalla grande partecipazione e collaborazione di tutti i Soci, che abbiamo sempre sentito vicini e che ha reso la nostra Società una vera "squadra", proiettata, ne siamo certi, verso sempre più ambiziosi e luminosi traguardi.*

*Vi saluto augurandovi buona lettura, perché la cultura e la conoscenza approfondita delle tematiche di salute dell'adolescente vi sostengano sempre nel ben operare a suo favore.*

**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 Saggesi (Pisa)  
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)  
Rosalba Trabalzini (Roma)  
Maurizio Tucci (Milano)  
Andrea Vania (Roma)

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

## STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**  
Direzione Marketing e PR **Donatella Tedeschi**  
Comunicazione e Media **Ruben Cazzola**  
Grafica e Impaginazione **Cinzia Levati**  
Affari Legali **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 D0200801749000104498243  
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. 18 - n. 1 - 2020

## Sommario

Editoriale pag. 1

Gabriella Pozzobon

**La radiografia del polso e della mano in una prospettiva non solo auxoendocrinologica di valutazione dell'età ossea** pag. 3

Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi, Vincenzo De Sanctis

## FRONT LINE

**L'ambulatorio DISA per gli adolescenti a Losanna** pag. 13

Daniela Beltrami

## LA VOCE DEGLI SPECIALIZZANDI

**SIMA: "3° Corso residenziale di Adolescentologia" - Milano - 14/12/19** pag. 15

## Endo-Thal

**The "Equality Plus" Project on Migration and Hemoglobinopathies: Changes and Challenges for the Healthcare System in a Multiethnic Society (First Part)** pag. 27

Duran Canatan, Joan Lluís Vives Corrons, Giorgio Piacentini, Fatih Kara, Bekir Keskinliç, Başak Tezel, Aslihan Külekçi Uğur, Meliha Babayigit, Giuseppe Millimaggi, Ozlem Erineççi, Zekiye Özdemir, Vincenzo de Sanctis

---

# La radiografia del polso e della mano in una prospettiva non solo auxoendocrinologica di valutazione dell'età ossea

Salvatore Di Maio <sup>1</sup>, Giuseppe Millimaggi <sup>2</sup>, Vincenzo De Sanctis <sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Primario Emerito della AORN "Santobono-Pausilipon", Napoli; <sup>2</sup> Radiologia, Ospedale Accreditato Quisisana, Ferrara;

<sup>3</sup> Ambulatorio di Pediatria e Adolescentologia, Ospedale Accreditato Quisisana, Ferrara

## RIASSUNTO

La radiografia delle ossa della mano e del polso, usualmente richiesta per la valutazione dell'età ossea nei soggetti con disturbo della crescita, offre contestualmente la possibilità di mettere in evidenza o sospettare anche patologie congenite ed acquisite. Ne deriva che, in alcune specifiche condizioni, un dialogo tra radiologo e clinico è importante al fine di valorizzare e discutere i segni radiografici, di non frequente osservazione, che possono sfuggire in occasione della valutazione radiologica dell'età ossea. Lo scopo di questo articolo è quello di presentare una breve revisione delle nostre attuali conoscenze e di sostenere la necessità di una costante collaborazione con il radiologo per un più preciso inquadramento diagnostico di alcune condizioni di rara osservazione clinica.

**Parole chiave:** Età ossea, linee di Harris, rachitismo, scorbuto, deformità di Madelung, sindrome di Poland, alterazioni scheletriche ossa carpali, displasie scheletriche.

## Radiological changes of the hand and wrist beyond the bone age assessment

### SUMMARY

Bone age is often requested by pediatricians and endocrinologists for diagnosing diseases which result in tall or short stature or abnormal developmental tempo in children and adolescents. Beside the specific application scenario, this review paper aims to provide a short description of some specific features present in the hand X-ray of genetic and systemic disorders. The evaluation of these imaging findings is useful for helping and supporting the clinician to formulate a correct diagnosis. In the current article, we briefly review the current state of our knowledge. We strongly believe that a constant collaboration with the radiologist is necessary in order to best serve our patients.

**Key words:** Bone age, Harris lines, rickets, scurvy, Madelung's deformity, Poland's syndrome, carpal bone changes, skeletal dysplasias.

## Introduzione

Il dialogo tra il Pediatra e il Radiologo, fondamentale nella pratica pediatrica a partire dal momento della formulazione di una richiesta di un esame per immagini, è essenziale anche nella diagnosi dei disordini della crescita. Questo dialogo, infatti, è utile non soltanto nello studio di regioni di interesse quali, ad esempio, l'ipofisi e l'ipotalamo con esami di neuro-immagini, la tiroide e i genitali mediante esame ecografico, ma anche in occasione della richie-

sta di una semplice radiografia di polso e mano di sinistra, in quanto essa può contenere importanti informazioni necessarie per un adeguato inquadramento diagnostico che possono sfuggire nella generica richiesta radiologica dell'esame.

D'altra parte, la valutazione dell'età ossea secondo i metodi più noti ed in uso, rappresentati da quello di *Greulich e Pyle* (1), *Tanner et al.* (2) e *Roche e Thissen* (3), richiede il riconoscimento di indicatori di maturità sulle immagini radiografiche delle ossa di mano e polso, che possono portare a non cogliere alcune speci-

fiche alterazioni ossee, ad es. alterazioni congenite od acquisite della forma, numero o struttura delle ossa del carpo e della mano, utilissime ad indirizzare l'auxologo verso specifici gruppi di malattie, secondo un concetto già espresso anni fa da *Philip Rubin* (4). Appartengono alle forme acquisite le alterazioni nutrizionali che colpiscono l'osso, classicamente quelle rachitiche e quelle secondarie allo scorbuto. Il rachitismo ai giorni nostri è osservabile in categorie a rischio come i soggetti nati prematuri, gli immigrati e gli adolescenti, specialmente se appartenenti ad etnie di pelle scura. In pratica, in soggetti che si trovano in una fase di rapida crescita oppure durante la crescita di recupero, dopo un processo patologico.

Un tentativo di mettere ordine nella vasta materia, come abbiamo appena ricordato, risale agli anni '60 del secolo scorso (4). *Philip Rubin* propose definizioni differenziate dei termini displasia, distrofia e disostosi fino ad allora usati in modo intercambiabile. Definì la displasia un "disordine della forma o del rimodellamento dell'osso che dipende da un disturbo della crescita intrinseco all'osso". In questi casi la sede e il segmento di osso maggiormente colpiti dipendono dalla dinamica fisiologica che prevede differenze nella velocità di crescita tra specifiche regioni ossee ed è regolata dai seguenti fattori: amplificazione, cioè un reale aumento nelle dimensioni, polarità, cioè la direzione di crescita, e tempo come scala di misura dell'evoluzione.

La distrofia, invece, venne definita come "disordine della forma o del rimodellamento dell'osso che dipende da un disturbo della nutrizione, tipicamente secondario a carenza vitaminica, o del metabolismo estrinseco all'osso"; ad esempio, alterazioni ormonali quali un eccesso di paratormone o una tubulopatia con fosfaturia, che determinano una ridotta e disorganizzata mineralizzazione dell'osso.

La disostosi, infine, fu descritta come un "disordine della forma o del rimodellamento dell'osso che dipende da un difetto precoce a livello dei foglietti embrionali ectodermici e mesodermici, frequentemente monolaterale oppure a distribuzione periferica".

Recentemente questi concetti sono stati ripresi da *Offiah* (5), secondo il quale il termine "oste-condro-displasia" indica un insieme di disordini costituzionali dell'osso, su base ereditaria o secondario a mutazioni nuove, che riguardano la crescita, lo sviluppo morfologico e l'integrità strutturale dell'osso e della cartilagine. L'anomalia che interessa la crescita rappresenta una vera e propria displasia, mentre una anomalia della struttura del tessuto, della sua tessitura, prende il nome di distrofia e dipende da cause esterne all'osso, come una carenza vitaminica o un'anomalia del suo metabolismo. Se, infine, l'anomalia è secondaria ad una anormale blastogenesi, intorno alla 6<sup>a</sup> settimana della vita uterina, si parla di disostosi.

La complessità clinica, genetica e molecolare delle displasie ossee è tale da richiedere generalmente un approccio multidisciplinare che comprende, oltre al pediatra auxo-endocrinologo, la partecipazione del radiologo, del genetista, del biologo molecolare e dell'ortopedico. Infatti, la definizione clinica e radiologica

delle displasie ossee resta ancora in evoluzione.

Lo scopo di questa breve revisione è quello di presentare le alterazioni ossee, che si possono eventualmente osservare od associare in un soggetto sottoposto a valutazione dell'età ossea. Descriveremo principalmente tre alterazioni acquisite: le linee di crescita, il rachitismo e lo scorbuto e le anomalie presenti in alcune più comuni sindromi genetiche.

## Metodologia utilizzata per la ricerca

Una preliminare sistematica ricerca delle caratteristiche della regione di interesse "mano e polso" è stata eseguita consultando il testo sulle displasie ossee di *Santolaya e Delgado* (6). Quindi è stata fatta una ricerca su PUBMED, dal 1978 al 2019, usando i termini: "hand and wrist radiography", "bone age" OR "skeletal age" AND "short stature", "tall stature", "metabolic and genetic syndromes", "bone dysplasias". Nella ricerca non è stata applicata alcuna restrizione linguistica.

## Le linee di crescita

Conosciute con diversi nomi, strie di crescita, linee di arresto di crescita, linee di ripresa di crescita, o con gli eponimi linee di *Harris* o linee di *Park*, sono linee radiopache che compaiono a livello della metafisi delle ossa lunghe dei bambini e possono persistere anche in età adulta.

Esse sono generalmente simmetriche, e appaiono come sottili linee bianche trasversali, cioè perpendicolari all'asse longitudinale di un osso lungo, inizialmente in regione metafisaria, molto marcate alle estremità in rapida crescita, in particolare nell'estremità distale del radio e del femore, e in quella prossimale della tibia (7). Successivamente migrano verso la diafisi, man mano che la crescita prosegue, per poi scomparire.

*Harris*, negli anni '30 del secolo scorso, fu uno dei primi ad associarle a problemi di crescita, e da allora esse sono considerate espressione di uno stress, quale la malnutrizione o di malattie come il diabete mellito (8, 9). Negli anni '50 sono state descritte in bambini sopravvissuti, nel 1945, allo scoppio della bomba atomica. È interessante ricordare che, nel paragrafo "scars of interrupted growth" della sezione "The Rationale and technique of assessment of the developmental status of children from roentgenograms of the hand and wrist" alle pagine 19-21 dell'*Atlante di Greulich e Pyle* (1), viene riportata una riproduzione fotografica di una radiografia di mano e polso del 1947 di un bambino giapponese di 8 anni sopravvissuto allo scoppio della bomba atomica di Hiroshima, nella quale è evidente una linea densa trasversale nel radio circa 1 cm prossimalmente alla metafisi e interpretata come probabile segno di una interruzione della crescita di quell'osso nei due anni precedenti la radiografia.

Le linee di crescita sono state associate anche a stress psicologici, secondo *Khadicar et al.* (10) la presenza di multiple linee di arresto di crescita nell'estremità distale del radio di un soggetto con diagnosi di insufficiente riserva di ormone della crescita dovrebbe far sospettare la diagnosi alternativa di bassa statura di natura psicosociale. Un'altra interessante osservazione è stata fatta tra presenza delle linee di *Harris* nei soggetti con bassa statura ed il consumo di alcol etilico durante la crescita (11).

È opportuno ricordare a questo punto che l'evidenza empirica documenta che la crescita scheletrica e del cranio avviene in salti tempo-specifici alternati a periodi di assenza di crescita (12). Sebbene sia ancora oggetto di dibattito (13), è stato ipotizzato che, durante i periodi di stress, la crescita dell'osso rallenti per poi riprendere quando la causa stressante si è risolta. In sostanza, le linee rappresenterebbero l'effetto che si ha quando l'osso riprende a crescere.

In anni più recenti, *Papageorgopoulou et al.* (14), osservando la somiglianza tra curva di crescita delle ossa lunghe, curva della secrezione dell'ormone della crescita e distribuzione delle linee di crescita nei bambini e negli adolescenti, hanno ipotizzato che la loro presenza è associata alle fisiologiche variazioni della crescita presenti nell'età evolutiva, secondo il concetto che la crescita umana, se misurata in brevi intervalli di tempo, è un processo irregolare e non lineare (15).

Ne deriva che la distribuzione dell'età dei picchi di formazione delle linee di *Harris* rifletterebbe i "salti di crescita", associati con una aumentata secrezione dell'ormone della crescita. Tuttavia restano ancora poco compresi sia i meccanismi che controllano il tempo di questa "crescita a salti" che la quantità di energia necessaria per tale crescita (16). In sintesi, salto e arresto di crescita, "saltation and stasis", sarebbero alla base della formazione delle linee di *Harris* e verrebbero amplificati da condizioni ambientali sfavorevoli (17).

Queste osservazioni sono state utilizzate anche dagli archeologi per una migliore comprensione delle condizioni di salute nelle popolazioni antiche (18, 19).

## Rachitismo

La presenza di segni di rachitismo florido in una radiografia di mano e polso, eseguita per un disordine della crescita, indica che la carenza di vitamina D è particolarmente grave, con livelli serici di 25-OH-D3 in genere inferiori a 10 ng/ml (20).

I segni radiografici di rachitismo florido sono classicamente rappresentati, a livello di radio e ulna, da un margine metafisario sfumato e sfilacciato come un pennello e da notevole slargamento delle metafisi che sono svasate lateralmente e scavate al centro, a calice, perché la calcificazione periosteale è meno compromessa di quella endocondrale (21). A livello diafisario l'immagine dell'osso assume un doppio contorno perché la calcificazione sottoperiosteale resta attiva. È interessante ricordare che, in lattan-

ti e in bambini di 2-3 anni, non sono stati trovati segni radiografici di rachitismo quando non era presente un'elevazione dei livelli di fosfatasi alcalina (20). Se questa osservazione, riportata nel 2012, verrà confermata si dovranno rivedere i criteri per richiedere l'esecuzione di una radiografia nei soggetti con sospetto rachitismo (22). A tutt'oggi, non ci risulta che queste osservazioni siano state confermate.

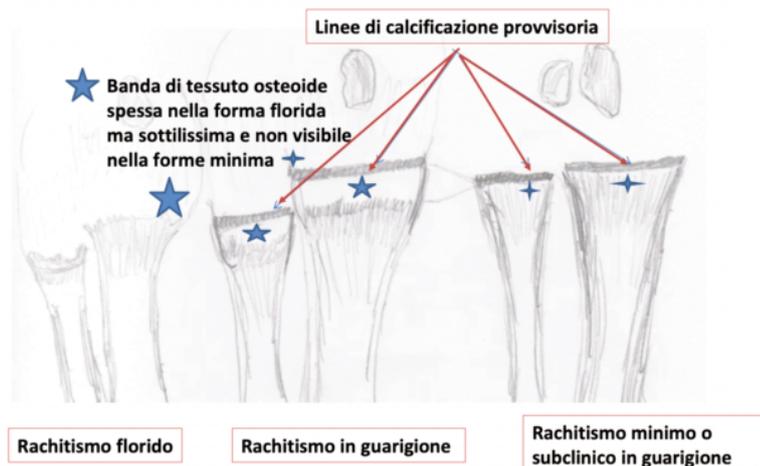
I fattori di rischio per sviluppare un rachitismo nutrizionale sono principalmente rappresentati da un'insufficiente esposizione alla luce solare ed uno scarso introito alimentare di calcio. D'altra parte un alto rischio di rachitismo/osteomalacia è rappresentato dalla assunzione di farmaci anticonvulsivanti o corticosteroidi (23).

Nell'adolescente la presentazione del rachitismo nutrizionale non è specifica, a differenza del rachitismo florido descritto in infanzia e in prima fanciullezza (24, 25). Gli adolescenti colpiti presentano sintomi e segni spesso sfumati e vaghi, quali dolori muscolari e alle gambe, a volte notturni, più raramente spasmi muscolari o tetania ipocalcémica. In questa età nella radiografia delle estremità distale di radio ed ulna la presenza di alterazioni della metafisi e l'incremento dei livelli di fosfatasi alcalina sono segni molto sensibili per la presenza di un rachitismo (26). Nelle proiezioni antero-posteriori si può osservare un aumento eccentrico dello spessore del piatto cartilagineo a carico di un solo lato e probabile effetto delle diverse forze muscolari applicate (24). Frequentemente si possono trovare irregolarità e interruzione della linea metafisaria con tendenza alla concavità del margine ulnare, e non raramente un addensamento trasversale metafisario piuttosto che svasamento e sfrangiamento, tipici della prima-seconda infanzia e della fanciullezza.

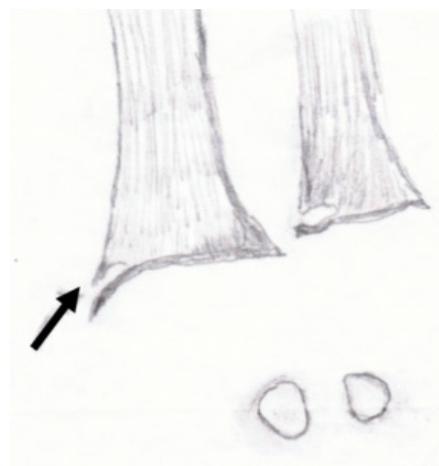
Linee sclerotiche metafisarie sono state descritte in adolescenti affetti da insufficienza renale cronica (osteodistrofia renale) (27, 28) e in soggetti trattati con alendronato (29). Una osteosclerosi a profili irregolari a livello della metafisi, che per di più appare allargata, si osserva anche nelle lesioni ossee da desferrioxamina nel soggetto talassemico, associata ad una marcata osteopenia e ritardo della comparsa dei nuclei epifisari.

Per quanto riguarda le regioni di interesse, i segni radiografici iniziali di rachitismo compaiono virtualmente nella totalità dei soggetti a livello della metafisi ulnare (30). Dopo terapia con vitamina D, la trasformazione del margine metafisario da concavo a convesso viene ritenuta segno di guarigione radiologica del rachitismo (26).

È interessante ricordare che già nel 1968 *Richards et al.* (31) formularono il concetto di "rachitismo subclinico" per interpretare, in soggetti senza segni di rachitismo florido, cambiamenti radiografici a livello dell'ulna distale sotto forma di addensamento metafisario (**Figura 1**). Tale addensamento rappresenta, a seguito di probabili cambiamenti nutrizionali favorevoli o di esposizione alla luce solare, la linea di calcificazione provvisoria o preparatoria di guarigione di un rachitismo minimo, cui non segue prossimamente una evidente banda decalcificata di tessuto osteoide, a causa della lieve espressione della malattia. La linea di addensa-



**Figura 1.**  
Segni di rachitismo nutrizionale in fase florida e nella fase di guarigione.



**Figura 2.**  
Segno dell'angolo di Park nello scorbuto.

mento, associata ad elevazione della fosfatasi alcalina, scompariva dopo terapia con vitamina D (32), fenomeno confermato anche in anni più recenti (33).

## Scorbuto

Lo scorbuto è attualmente una malattia rara, tuttavia resta ad elevato rischio nei soggetti che per vari motivi non seguono una dieta equilibrata per difficoltà alla deglutizione (paralisi cerebrali, altre cerebropatie), per difficoltà ad assumere frutta fresca o perché sottoposti a diete ristrette per intolleranze alimentari o scelte personali. In questi casi, l'anamnesi alimentare è fondamentale. Nelle immagini radiografiche, nell'ambito di una diffusa osteopenia si osservano linee bianche a livello metafisario (segno di Fraenkel), espressione delle aree di calcificazione provvisoria, linee che, per scollamento emorragico del periostio, possono prolungarsi come speroni oltre il margine metafisario (segno dello sperone di Pelkan), mentre i nuclei di ossificazione epifisaria delle ossa metacarpali, carpali e di radio e ulna, appaiono come vetro smerigliato e sono circondati ad anello da una linea bianca circolare (segno di Winberger). Un segno radiografico specifico dello scorbuto è rappresentato dalla zona di rarefazione ossea al disotto della linea bianca di Fraenkel, segno in verità più evidente a livello del femore e della tibia. La zona di rarefazione appare come una soluzione di continuità della diafisi a forma lineare o di banderella sottile che è prossimale e parallela alla linea bianca e che generalmente non attraversa per intero l'ampiezza della metafisi ma è evidente soltanto nelle parti laterali come un difetto triangolare (segno dell'angolo, **Figura 2**). Quest'ultima rappresenta una zona fragile rispetto alle sollecitazioni meccaniche in corrispondenza della quale si realizzano i tipici distacchi epifisari che sono stati osservati nello scorbuto (34).

## Displasie ossee con età scheletrica avanzata

Nella pratica pediatrica, un'età ossea avanzata oltre due deviazioni standard dalla media rispetto all'età cronologica del soggetto in esame, può essere osservata nelle precocità sessuali, nel pubarca prematuro, nei soggetti obesi, nel deficit di 21 idrossilasi ed in alcune patologie tumorali (35).

In questa sede desideriamo ricordare alcune rare condizioni in cui l'avanzamento dell'età ossea non è associato a precoce sviluppo puberale, eccesso ponderale, deficit enzimatici del surrene o patologie tumorali (**Tabella 1**). Per la loro recente definizione, desideriamo richiamare l'attenzione del Lettore sui disordini dell'osso dipendenti da alterazione del gene dell'aggrecano, uno dei principali proteoglicani del piatto di crescita costituito da una proteina assiale, detta core, cui sono legate diverse catene di glicosaminoglicani condroitinsolfato e cheratansolfato (36).

### Tabella 1.

Sindromi con età ossea avanzata.

- Sindrome di Sotos
- Sindrome di Marshall - Smith
- Sindrome di Wiedemann - Steiner
- Acrodisostosi
- Neurofibromatosi tipo 1
- Bassa statura idiopatica da mutazioni eterozigoti del gene ACAN
- Sindrome di Devriendt
- Sindrome di Alstrom
- Anemia di Diamond-Blackfan
- Desbuquois displasia
- Displasia diastrofica
- Displasia epifisaria emimelica
- Età ossea avanzata da acido cis-retinoico

Le displasie da mutazioni del gene dell'aggregano, accanto a gravi displasie ossee, si associano a bassa statura idiopatica. Tra le prime troviamo: la displasia spondilometafisaria, la macrocefalia con displasia epifisaria multipla e *facies sui generis*, la displasia spondilometafisaria tipo *Kimberly* e la osteocondrite disseccante familiare.

Nell'ambito di una ampia variabilità fenotipica, sono state riportati fenotipi con difetti scheletrici minori caratterizzati da bassa statura armonica, età ossea avanzata e ipoplasia mediana del volto con ponte nasale piatto (37) oppure brachidattilia (38).

L'età ossea nei due terzi dei casi è avanzata di oltre 12 mesi rispetto a quella cronologica, potendo raggiungere una differenza fino a + 3,7 anni (39), mentre nel restante terzo è corrispondente e meno frequentemente ritardata (40). L'accelerazione dell'età ossea si manifesta prima della pubertà con compromissione della crescita staturale non appena inizia la pubertà. Il fatto che la crescita delle ragazze cessi prima del raggiungimento dell'altezza finale, prevista in base all'età ossea, conferma la scarsa accuratezza della previsione della statura finale nei soggetti con difetti genetici della crescita, e conferma il ruolo non secondario degli estrogeni durante la maturazione puberale (41).

## Displasie ossee con età scheletrica ritardata

Una displasia ossea è indicata fortemente dalla sproporzione dei segmenti corporei. Mentre nel soggetto armonico, con una velocità di crescita nella norma, il ritardo dell'età ossea è indice di una riserva di crescita (42), una velocità patologica indica la presenza di malattia sistemica o cronica. Nella **Tabella 2** sono riportate specifiche sindromi con età scheletrica ritardata prevalentemente a livello del carpo.

Nella displasia cleidocranica, accanto al ritardo di ossificazione dei nuclei carpali, si osservano allungamento del secondo dito con un centro epifisario accessorio (pseudoeipifisi), epifisi a cono e falangi corte, soprattutto in quelle distali.

Un ritardo dell'età ossea limitato al carpo si osserva nella displasia spondilo metafisaria tipo *Kozlowski* con accorciamento delle ossa tubulari della mano con lieve irregolarità e con allargamento metafisario e nella pseudocondroplasia, in cui il ritardo dell'età ossea a livello carpale si associa a ipoplasia ed irregolarità delle

### Tabella 2.

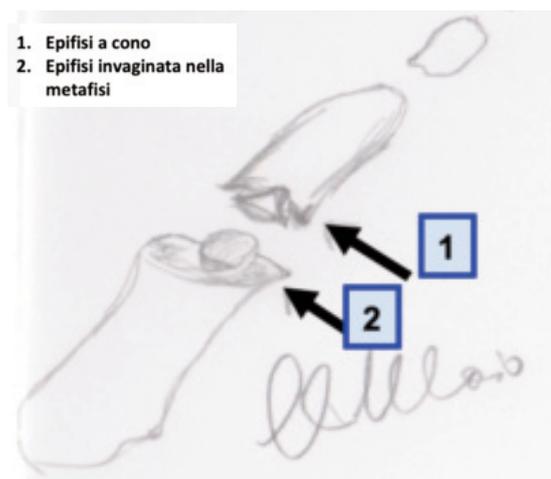
Sindromi con età ossea ritardata prevalentemente a livello carpale.

- Displasia cleido-cranica
- Pseudocondroplasia
- Displasia spondilo-metafisaria tipo Kozlowski
- Displasia epifisaria multipla

epifisi delle ossa metacarpali e delle falangi, con slargamento metafisario. Infine, nella displasia epifisaria multipla il ritardo dell'età ossea si accompagna ad irregolarità del contorno delle epifisi con metafisi svasate ed epifisi delle falangi a forma di "cono".

## Epifisi a cono

Con "epifisi a cono" si definiscono epifisi il cui apice sembra approfondirsi nella metafisi corrispondente a causa di una precoce iniziale fusione centrale, visibile nel punto medio della metafisi nelle proiezioni antero-posteriori (**Figura 3**).



**Figura 3.**  
Epifisi a cono.

Sono classiche quelle descritte da Giedion nella sindrome rinotrico-falangea (43). Esse compaiono dopo l'età di 2 anni, per lo più tra i 4 e i 6 anni, ed esitano in accorciamento delle falangi e delle ossa metacarpali, con "eburnizzazione" delle epifisi delle falangi distali e a deviazione delle dita. Naso bulboso, capelli radi e, in alcuni casi, ritardo di crescita sono le altre componenti della sindrome (43).

Nella **Tabella 3** vengono riportate altre sindromi che si associano ad epifisi a cono, in particolare nella sindrome di Ellis-van Creveld (44), nell'acrodiosostosi dovuta a mutazione del gene *PRKAR1A* o del gene *PDE4D* (45), e nella sindrome di Saldino – Mainzer (46). Quest'ultima appartiene al gruppo delle "sindromi cono renali" nelle quali, durante la fanciullezza, alle "epifisi a cono" si associa una malattia renale cronica.

Infine, va ricordato un disordine acquisito dell'ossificazione endocondrale, presente nelle regioni a più rapida crescita tra cui il polso, in bambini con neuroblastoma trattati per oltre 3 anni con acido 13-cis-retinoico. Si manifesta radiologicamente con slargamento a coppa della metafisi e con epifisi a forma di cono. La conseguenza è una prematura fusione epifisaria che determina bassa statura (47).

### Tabella 3.

Sindromi con epifisi a cono.

- Sindrome rinotricofalangea di Giedion
- Displasia condroectodermica (Sindrome di Ellis-van Creveld)
- Displasia toracica asfissiante (Sindrome di Jeune)
- Displasia cleidocranica
- Displasia epifisaria multipla
- Displasia acromesomelica
- Sindrome di Saldino-Mainzer
- Epifisi a cono dopo lunga terapia con acido 13-cis retinoico (isotretinoina)

## Anomalie di carpo e dita

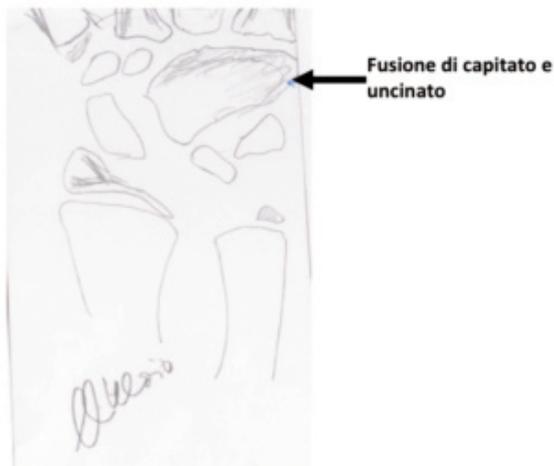
A questo gruppo appartengono la sindrome di Larsen e le mucopolisaccaridosi. La prima presenta ossa accessorie al carpo, pseudoeipifisi metacarpali dovute ad una incisura trasversale che può essere parziale o completa, e aspetto triangolare della falange distale del pollice. Le altre falangi sono corte e larghe, in particolare le falangi prossimali e medie sono cilindriche mancando l'assottigliamento distale. Nelle mucopolisaccaridosi le ossa carpalie sono ipoplasiche e di forma irregolare.

## Fusioni delle ossa del carpo

La fusione delle ossa carpalie è una rara condizione che deriva da mancata o incompleta cavitazione del precursore cartilagineo delle ossa carpalie tra la quarta e la ottava settimana di vita intrauterina, rappresentando, pertanto, una disostosi.

### Figura 4.

Fusione tra capitato e uncinato nel carpo della sindrome di Ellis-van Creveld.



La prevalenza nella popolazione generale è pari a 0,1%, e raggiunge l'1,6% nei soggetti di origine africana (48). La più comune fusione descritta in letteratura è quella tra semilunare e piramidale, che rappresenta l'89% dei casi, seguita dalla fusione tra capitato e uncinato (48) (Figura 4). Tali fusioni spesso sono isolate, altre volte sono associate ad un quadro sindromico (49). È spesso asintomatica per cui la sua diagnosi è occasionale. Una fusione parziale è paradossalmente di maggiore significato clinico in quanto la sottile cartilagine presente facilmente degenera dando dolore e compromissione funzionale.

La maggioranza delle fusioni si osservano nella stessa fila carpale; tuttavia è stata descritta anche una fusione tra uncinato e pisiforme, più spesso legamentosa e complicata da dolore e parestesie del nervo ulnare. È stata descritta anche la fusione tra lo scafoide e il trapezio (50-52).

La Tabella 4 presenta le principali sindromi in cui sono presenti fusioni delle ossa carpalie.

### Tabella 4.

Sindromi con fusione delle ossa del carpo.

- Sindrome di Ellis-van Creveld (fusione tra capitato e uncinato)
- Artrogriposi
- Nanismo diastrofico
- Discondrosteosi (Sindrome di Leri-Weil)
- Condrodisplasia metafisaria tipo McKusick (corti i metacarpi e le falangi medie e distali)
- Sindrome di McKusick-kaufman
- Sindrome fetto-alcolica
- Sindrome mano-piede-genitali
- Sindrome di Holt-Oram
- Sindrome oto-palato-digitale
- Sinfalangismo
- Sindrome di Turner

## Fusioni delle ossa metacarpali

Anche nelle ossa metacarpali le fusioni possono essere complete o parziali. È tipica la sinostosi tra quarto e quinto metacarpale, meno frequente è quella tra terzo e quarto osso metacarpale (53).

## Ossa metacarpali

La brachidattilia del quarto e quinto osso metacarpale, nell'ambito della osteodistrofia ereditaria di Albright, e quella della sindrome di Turner, più frequentemente limitata al quarto osso metacarpale, sono probabilmente gli esempi di brachidattilia più noti ai pediatri.

Questo accorciamento dei metacarpali, che rientra nella brachidattilia E (BDE) (54), può presentarsi isolata, nelle forme non sind-

dromiche, oppure associata ad altri sintomi nelle forme sindromiche. In queste ultime può essere presente o meno una resistenza ormonale multipla.

Nelle forme con resistenza ormonale la BDE può essere limitata al IV e V metacarpo, spesso con accorciamento della falange distale del primo dito, come nella surricordata classica osteodistrofia di Albright con pseudoipoparatiroidismo da mutazioni nel gene della proteina  $Gs\alpha$ , oppure può interessare tutte le ossa metacarpi e le falangi come nella acrodisostosi da mutazione del gene PRKAR1A.

La BDE senza resistenze ormonali può presentarsi con ipertensione arteriosa o bassa statura, oppure nell'ambito della sindrome rino-trico-falangea, da mutazioni del gene TRPS1. Infine, può presentarsi con un fenotipo simile all'osteodistrofia di Albright, nella acrodisostosi da mutazioni del gene PDEA4D.

Alterazioni in questa area si osservano anche nelle mucopolisaccaridosi che, nell'ambito di un'ampia variabilità fenotipica, presentano brachidattilia generalizzata e ossa metacarpi appuntite all'estremità prossimale (55) (**Figura 5** e **Tabella 5**).

Nella disostosi cleido-cranica il secondo metacarpale può essere allungato per la fusione delle pseudoepifisi alla diafisi.

Nella **Tabella 6** vengono riportate le sindromi con megaepifisi del metacarpo. È da notare che questa anomalia può osservarsi nella displasia spondilo epifisaria tardiva ma non nella forma congenita, che non presenta alterazioni di mano e polso. Appiattimento, iposviluppo e rimodellamento in forma quadrata delle epifisi dei metacarpi II - V si osservano nella sindrome di Stickler, che è causata da mutazione del gene COL9A1 (56).

Può essere differenziata dalla sindrome di Marfan in base al profilo metacarpo-falangeo (57).

Infine, la sindrome di Dyggve - Melchior - Clausen presenta sia ossa metacarpi e falangi corte e larghe specie a livello metafisario che centri di ossificazione accessori al secondo metacarpo e nelle falangi prossimali e medie che, unendosi alla diafisi, conferiscono alle ossa un aspetto nodoso. La sindrome viene riconosciuta per la presenza di bassa statura, collo e tronco corti, torace ampio, sterno prominente e accentuata lordosi lombare. I segni ossei caratteristici sono la platispondilia, con restringimento centrale del corpo vertebrale, che gli conferisce un aspetto a doppia gobba, fino alla adolescenza, e margini "merlettati" delle ossa iliache (58).

Altre alterazioni caratteristiche si osservano nella encondromatosi (dita fusiformi e nodose con accorciamento; encondromi sulle falangi di uno stesso dito); nella picnodisostosi (aplasia o marcata ipoplasia delle falangi distali che sono corte e larghe, con distrofia ungueale e pelle del dorso delle dita lassa e con molte pieghe) e nella osteodisplasia (allargamento della metafisi radiale, difetto di modellamento diafiso-metafisario e accorciamento delle falangi distali; aumentato spessore delle corticali degli ultimi quattro metacarpi con accorciamento relativo del primo).

Nella condrodistrofia punctata tipo Conradi-Hunermann la radiografia della mano mostra la presenza di multiple calcificazioni

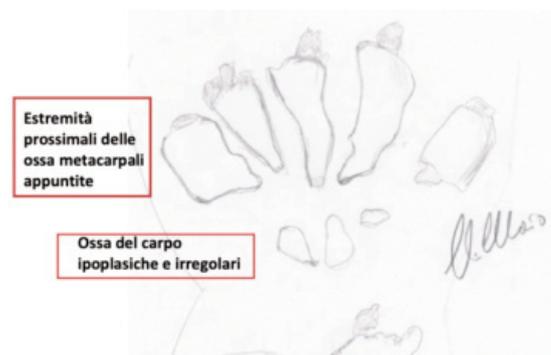
puntiformi, epifisarie e periarticolari, con aspetto punteggiato "a spruzzo", nell'area delle ossa carpi. È stato descritto anche un coinvolgimento dei piedi e delle grandi articolazioni. Nel tipo letale rizomelico mani e piedi sono risparmiati.

Nella acondroplasia le ossa metacarpi sono corte, le falangi grossolanamente corte e larghe, con netta separazione tra terzo e quarto dito, con difficoltà all'accostamento nei movimenti di estensione delle dita (aspetto a tridente). Nelle esostosi cartilaginee multiple è presente un aspetto spinoso del radio e dell'ulna. Infine, nella osteopetrosi si alternano bande trasversali dense con bande radiotrasparenti all'estremo di radio e ulna; è inoltre rilevabile la presenza di "os in os" nelle ossa metacarpi e nelle falangi.

Concludiamo la nostra descrizione con la presentazione di due quadri complessi, cioè l'avambraccio e la mano di Madelung e la sindrome di Poland.

### Figura 5.

Alterazioni nella mucopolisaccaridosi tipo VI.



### Tabella 5.

Segni di disostosi multipla nella mucopolisaccaridosi IV A (Sindrome di Morquio A) e nella mucopolisaccaridosi VI (Sindrome di Maroteaux-Lamy).

- Ossa metacarpi con estremità prossimale appuntita
- Ossa metacarpi corte e tozze con corticale sottile
- Ossa del carpo ipoplasiche e irregolari

### Tabella 6.

Megaepifisi del metacarpo.

- Displasia spondilo epifisaria tardiva (la forma congenita non ha alterazioni di mano e polso)
- Malattia di Morquio (metacarpi corti con estremità prossimale appuntite)
- Displasia cleido cranica (secondo metacarpale allungato)

## L'avambraccio e la mano nella deformità di MADELUNG

È caratterizzato da accorciamento del radio, distribuzione piramidale delle ossa carpali e sublussazione dorsale dell'ulna cui si aggiunge una alterata organizzazione dell'articolazione del gomito. Un legamento anomalo, il legamento radio – semilunare di Vickers, unisce il semilunare alla porzione distale del radio (**Figura 6**). Questo legamento è costituito da tessuto connettivo ipertrofico dallo stimolo abnorme della forza meccanica che si sviluppa dalla crescita asimmetrica del radio e dell'ulna (59). *Hanson et al.* (60) hanno descritto la presenza, nella deformità di Madelung, di un secondo anomalo legamento, distinto da quello radio-semilunare, il legamento radio-piramidale.

Il gene SHOX sembra funzionare come promotore della crescita lineare e come inibitore della fusione del piatto di crescita per cui l'aplo-insufficienza SHOX diminuisce di ~12 cm la statura definitiva. È stato dimostrato che gli estrogeni accelerano la senescenza programmata del piatto di crescita causandone una più precoce fusione (61).

È noto che le mutazioni eterozigoti o le delezioni del gene SHOX oppure delle regioni regolatorie presenti nella maggior parte dei casi di discondrosteosi di Leri-Weil (LWD) sono presenti in circa il 5% (2-15%) dei soggetti con bassa statura idiopatica non sindromica. Invece, la delezione omozigote del gene SHOX determina il grave fenotipo della displasia mesomelica di Langer.

*Deker et al.* (62) hanno dimostrato che il gene FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor 3 gene*), un altro ben conosciuto fattore di crescita degli arti, è negativamente regolato dal gene SHOX; la regolazione negativa si attua principalmente nei segmenti mesomelici dove il gene SHOX è fortemente espresso. Questa

osservazione getta luce sul fenotipo osservato nei soggetti con difetti del gene FGFR3, cioè l'acondroplasia, e su quello osservato nei difetti di SHOX, cioè la sindrome di Leri-Weil. Si potrebbe supporre che le mutazioni nella regione enhancer del gene SHOX siano responsabili della deformità ossea. Infatti, soggetti che presentano mutazioni eterozigoti della regione enhancer del gene SHOX mostravano deformità di Madelung bilaterale ma non bassa statura. La spiegazione di ciò va cercata nell'eziologia della deformità che origina da una crescita disorganizzata di parte dell'epifisi radiale, con la ricordata presenza del legamento anomalo di Vickers, che porta a incurvamento del radio, prematura fusione di quella epifisi, sublussazione dorsale dell'ulna e incuneamento delle ossa carpali tra epifisi di radio e ulna accostate a "V".

La fusione prematura tra epifisi e diafisi determina arresto della crescita longitudinale localizzata nel segmento ulnare del radio distale a struttura radiotrasparente, e porta all'aspetto triangolare dell'epifisi (63, 64).

In conclusione, gli aspetti radiografici del polso e della mano nella sindrome di Leri-Weil o discondrosteosi sono la triangolarizzazione della epifisi distale del radio, la piramidizzazione della linea prossimale delle ossa carpali, e la radiotrasparenza del segmento ulnare dell'estremità distale della metafisi radiale.

## La sindrome di POLAND

La più comune anomalia della mano, in questa sindrome, è la brachi-sindattilia caratterizzata da assenza completa o parziale delle falangi medie. In realtà comprende uno spettro di anomalie che va dalla semplice sindattilia alla completa assenza di dita (ectrodattilia).

In aggiunta, si possono osservare casi di assenza o ipoplasia delle ossa carpali o metacarpi, accorciamento di omero, radio e ulna, come pure polidattilia e agenesia delle unghie (65). L'anomalia della mano si associa a deformità toracica e agenesia del muscolo pettorale.

Una classificazione, proposta da *Gausewitz et al.* (66), descrive quattro tipi di anomalie: tipo 1, caratterizzato dalla sola anomalia del muscolo pettorale mentre sono presenti tutte le dita che tuttavia possono essere ipoplasiche; tipo 2, dove sono presenti e con funzione prensile conservata solo le dita esterne della mano, mentre le dita interne o il solo dito medio sono assenti; nel tipo 3 non ci sono dita con funzione prensile; nel tipo 4 sono presenti difetti del radio ed il pollice è assente.

Esiste anche una classificazione più dettagliata ma, poiché il suo razionale riguarda i chirurghi ortopedici, la sua discussione esula dagli obiettivi di questa revisione (67).

**Figura 6.**

Discondrosteosi di Leri-Weil da aploinsufficienza del gene SHOX.



## Conclusioni

La collaborazione tra radiologo, pediatra, genetista e pediatra auxo-endocrinologo resta fondamentale nello studio dei disordini della crescita e pubertà. Da un punto di vista auxo-endocrinologico le informazioni e le indicazioni che si possono trarre dalla lettura di una radiografia della mano e del polso, in aggiunta alla valutazione dell'età ossea, possono rappresentare un ulteriore supporto diagnostico per identificare alcune condizioni di rara osservazione clinica.

## Bibliografia

1. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Second edition.* Stanford University Press, Stanford, California, 1959.
2. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method).* London, cademic Press, 1975.
3. Roche AF, Chumlea Cameron WM, Thissen D. *Valutazione della maturità scheletrica di mano e polso: il metodo Fels. Edizione italiana a cura di Giorgio Aicardi.* C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1996.
4. Rubin P. *On organizing a dynamic classification of bone dysplasias.* *Arthritis Rheum* 1964; 7:693-708.
5. Offiah AC. *Skeletal dysplasias: an overview.* *Endocr Dev.* 2015; 28:259-276.
6. Santolaya JM, Delgado A. *Dysplasias Oseas.* Salvat Editores, S. A. Barcelona (España) 1988.
7. Park EA. *The imprinting of nutritional disturbance on the growing bone.* *Pediatrics.* 1964; 33:(Suppl):815-861.
8. Harris HA. *Lines of arrested growth in the long bones of diabetic children.* *BMJ.* 1931; 1(3668):700-714.
9. Harris HA. *Bone growth in health and disease.* London: Oxford University Press 1933; p.34.
10. Khadikar VV, Frazer FL, Skuse DH, et al. *Metaphyseal growth arrest lines in psychosocial short stature* *Arch Dis Child.* 1998; 79:260-262.
11. González-Reimers E, Pérez-Ramirez A, Santolaria-Fernandez F, et al. *Association of Harris lines and shorter stature with ethanol consumption during growth.* *Alcohol.* 2007; 4:511-515.
12. Thalange NKS, Foster PJ, Gill MS, et al. *Model of normal prepubertal growth.* *Arch Dis Child.* 1996; 75:427-431.
13. Hermanussen M, Gerger - Benoit K. *No evidence for saltation in human growth.* *Ann Hum. Biol.* 1995; 22:341-345.
14. Papageorgopoulou C, Suter SK, Rühl FJ, et al. *Harris lines revisited: prevalence, co-morbidities and possible aetiologies.* *Am J Hum Biol.* 2011; 23:S381-391.
15. Caino S, Kelmansky D, Adamo P, et al. *Short term growth in healthy infants, school children and adolescent girls.* *Ann Hum Biol.* 2006; 33:213-226.
16. Lampl M. *Implication of growth as a time-specific event.* *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser.* 2018; 89:1-11.
17. Papageorgopoulou C. *Harris lines.* In: Hermanussen M. *Auxology. Studying human growth and development.* E Schweizerbart Verlag. Stuttgart, Germany. 2013; p.154-155.
18. Ameen S, Staub L, Ulrich S, et al. *Harris lines of the tibia across centuries: a comparison of two populations, medieval and contemporary in Central Europe.* *Skeletal Radiol.* 2005; 34: 279-284.
19. Beom J, Woo EJ, Lee IS, et al. *Harris lines observed in human skeletons of Joseon Dynasty, Korea.* *Anat Cell Biol.* 2014; 47:66-72.
20. Perez-Rossello J, Feldman HA, Kleinman PK, et al. *Rachitic changes, demineralization, and fracture risk in healthy infants and toddlers with vitamin D deficiency.* *Radiology.* 2012; 262:234-241.
21. Fanconi A, Fanconi G. *Patologia del ricambio del calcio e dei fosfati e delle paratiroidi in: Fanconi G, Wallgren A. Trattato di Pediatria, terza edizione italiana 1976-1977.* Casa Editrice Dr Francesco Vallardi Milano, p.263.
22. Chatterjee D, Gupta V, Sharma V, et al. *A reliable and cost effective approach for radiographic monitoring in nutritional rickets.* *Br J Radiol.* 2014; 87:2013.20130648.
23. Hazzazzi MA, Alzeer I, Tamini W, et al. *Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents.* *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24:938-941.
24. Al-Jurayyan NA, El-Desouki ME, Al-Erbish AS, et al. *Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents.* *Saudi Med J.* 2002; 23:182-185.
25. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, et al. *Symptomatic rickets in adolescents.* *Arch Pediatr.* 2004; 11:871-878.
26. Agarwal A, Gulati D. *Early adolescent nutritional rickets.* *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009; 17:340-345.
27. Young W, Sevcik M, Talloth K. *Metaphyseal sclerosis in patients with chronic renal failure.* *Skeletal Radiol.* 1991; 20:197-200.
28. Jevtic V. *Imaging of renal osteodystrophy.* *Eur J Radiol.* 2003; 46:85-95.
29. Silva ECC, Terreri MTRA, de Castro TCM, et al. *Sclerotic metaphyseal lines in children and adolescents treated with alendronate.* *Bras J Rheumatol.* 2010; 50:283-290.
30. Chatterjee D, Gupta V, Sharma V, et al. *A reliable and cost effective approach for radiographic monitoring in nutritional rickets.* *Br J Radiol.* 2014; 87:2013.20130648.
31. Richards IDG, Sweet EM, Arneil GC. *Infantile rickets persists in Glasgow.* *Lancet.* 1968; 1(7546):803-805.
32. Stroud CE. *Nutritional disorders: subclinical rickets.* In: Forfar JO, Arneil GC. *Textbook of Pediatrics.* Churchill Livingstone Medical Division of Longman Group limited, Edinburg and London. 1973; p.1221-1239 .
33. Joiner TA, Foster C, Shope T. *The many faces of vitamin D deficiency rickets.* *Pediatr Rev.* 2000; 21:296-302.
34. Iacono O, Datola A, Barbagallo ML, et al. *Multiple epiphyseal separations in a child with cerebral palsy and scurvy.* *Minerva Pediatr.* 2009; 61:445-449.
35. de Groot CJ, van den Berg A, Ballieux BEPB, et al. *Determinants of advanced bone age in childhood obesity.* *Horm Res Paediatr.* 2017; 87:254-263.
36. Gibson BG, Briggs MD. *The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases.* *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11:86.
37. Quintos JB, Guo MH, Dauber A. *Idiopathic short stature due to novel heterozygous mutation of aggrecan gene.* *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28:927-932.

38. Sentchordi-Montanè L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, et al. Heterozygous aggrecan mutations cause short stature with brachydactyly: description of 16 probands and a review of the literature. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88:820-829.
39. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:460-469.
40. Tatsi C, Gkourogianni A, Mohnike K, et al. Aggrecan mutations in non familial short stature and short stature without accelerated skeletal maturation. *J Endocr Soc*. 2017; 1:1006-1011.
41. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:E1510-E1518.
42. Di Maio S. La riserva di crescita. Un tempo di crescita solo temporaneamente perduto. *Riv Ital Med Adolesc*. 2016; 14:95-105.
43. Giedion A. Das tricho-rhino-phalangeale syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1966; 21:475-485.
44. Al-Fardan A, Al-Quattan MM. Wide-spread cone-shaped epiphyses in two Saudi siblings with Ellis-van Creveld syndrome. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 39:212-217.
45. Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, et al. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017; 26:177-182.
46. Mortellaro C, Bello L, Pucci A, et al. Saldino-Mainzer syndrome: nephronophthisis, retinitis pigmentosa, and cone-shaped epiphyses. *J Craniofacial Surg*. 2010; 21:1554-1556.
47. Nishimura G, Mugishima H, Hirao J, et al. Generalized metaphyseal modification with cone-shaped epiphyses following long-term administration of 13-cis-retinoic acid. *Eur J Pediatr*. 1997; 156:432-435.
48. Delaney TJ, Eswar S. Carpal coalitions. *J Hand Surg Am*. 1992; 17:28-31.
49. Carlson DH. Coalition of the carpal bones. *Skeletal Radiol*. 1981; 7:125-127.
50. Zielinski CJ, Gunther SF. Congenital fusion of the scaphoid and trapezium- case report. *J Hand Surg Am*. 1981; 6:220-222.
51. Park DH, Goddard NJ. Scaphoid fracture in bilateral congenital synostosis of the scaphoid and trapezium. *J Hand Surg Eur*. 2009; 34:271-272.
52. Son S-H, Kim JI, Kim ES, et al. A case of McKusick-Kaufman syndrome. *Korean J Pediatr*. 2011; 54:219-223.
53. Gottschalk MB, Danilevic M, Gottschalk HP. Carpal coalitions and metacarpal synostosis: a review. *Hand*. 2016; 11:271-277.
54. Pereda A, Garin I, Garcia-Barcina M, et al. Brachydactyly E: isolated or as a feature of a syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:141.
55. Spina V, Barbuti D, Gaeta A, et al. The role of imaging in the skeletal involvement of mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(Suppl2):118:67-73.
56. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006; 79:449-457.
57. Dias VG, Salem MC, Benetti Filho CC. Avaliação genética e oftalmológica de paciente com síndrome de Stickler tipo II. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69:881-887.
58. Aglan MS, Temtany SA, Fateen E, et al. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: clinical, genetics, and radiological study of 15 Egyptian patients from nine unrelated families. *J Child Orthop*. 2009; 3:451-458.
59. Atsuhito S, Tomoko J, Suzuku E, et al. Skeletal deformity associated with shox deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014; 23:65-72.
60. Hanson TJ, Murthy NS, Shin AY, et al. MRI appearance of the anomalous volar radiotriquetral ligament in true Madelung deformity. *Skeletal Radiol*. 2019; 48:915-918.
61. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet*. 2001; 38:1-6.
62. Deker E, Durand C, Bender S, et al. FGFR3 is a target of the homeobox transcription factor SHOX in limbs development. *Hum Genet*. 2011; 20:1524-1535.
63. Gatta V, Palka C, Chiavaroli V, et al. Spectrum of phenotypic anomalies in four families with deletion of the SHOX enhancer region. *BMC Med Genet*. 2014; 15:87.
64. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75:81-89.
65. Buckwalter VJA, Shah AS. Presentation and treatment of Poland anomaly. *Hand (NY)*. 2016; 11:389-395.
66. Gausewitz SH, Meals RA, Setoguchi Y. Severe limb deficiency in Poland's syndrome. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 185:9-13.
67. Al Quattan MM. Classification of hand anomalies in Poland's syndrome. *Br J Plast Surg*. 2001; 54:132-136.

Corrispondenza:

**Salvatore Di Maio**

Primario Emerito della AORN Santobono – Pausilipon di Napoli

Via degli Aranci,59 - 80067 Sorrento (NA)

E-mail: dimaiosalvatore@tin.it

Tel: 0818785552

Cell: 339 8188758



# L'ambulatorio DISA per gli adolescenti a Losanna

Daniela Beltrami

Dipartimento Femme-Mère-Enfant (DFME), Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Service de Pédiatrie -  
Division interdisciplinaire de santé des adolescents - Hôpital de Nestlé, Lausanne

Da circa vent'anni a Losanna, in Svizzera, è disponibile un ambulatorio multidisciplinare per adolescenti e giovani adulti di età compresa tra i 12 e i 20 anni, e più raramente anche per giovani adulti. Vengono seguiti pre-adolescenti o adolescenti che soffrono di diverse patologie, in particolare: disturbi del comportamento alimentare, disturbi psicosomatici, disforia di genere, disturbi del sonno, abbandono scolastico, *screen addiction*, gravi situazioni psicosociali o comportamenti a rischio. Accedono anche ragazzi che vivono in comunità, o coloro che semplicemente considerano l'ambulatorio come luogo di cura "Ado Friendly".

L'ambulatorio, *Division Interdisciplinaire Santé Adolescents* (DISA), fa parte del servizio di pediatria del Centro Universitario del Canton Vaud.

La DISA si avvale di molteplici professionalità: pediatri, medici di famiglia, ginecologi, medici dello sport, infermieri, segretarie, assistente sociale, specialista del planning familiare. Una pediatra specializzata in medicina dell'adolescenza ed una psicologa svolgono il compito di supervisor.

L'adolescenza è una fase della vita ad evoluzione fluida, che talvolta si inceppa, mettendo a grave rischio lo sviluppo adolescenziale prima e quello dell'adulto poi.

La medicina dell'adolescenza si propone come una reale possibilità di fornire delle cure mirate per questa fascia di popolazione con cui possiamo avere, in quanto pediatri, un primo contatto fugace in pronto soccorso o durante le nostre consultazioni come pediatri di famiglia.

Le strategie concrete per rendere la presa in carico possibile ed efficace si basano su due cardini strutturali: il coinvolgimento delle famiglie o del caregiver e il lavoro in *réseau* con gli specialisti dei vari settori.

La collaborazione con le famiglie o del caregiver rappresenta la pietra angolare della promozione delle cure della medicina dell'adolescenza. I colloqui con le famiglie rappresentano un mezzo necessario e prezioso per instaurare un rapporto di fiducia con la famiglia del ragazzo/a in quanto consentono una valutazione delle interazioni familiari, troppo spesso trascurate. Sebbene la medicina dell'adolescenza si basi sull'adolescente come centro nevralgico delle cure, tale approccio diventa sterile se privo del contributo della famiglia o del caregiver, sia questo un membro della famiglia, un educatore, un assistente sociale o un'altra persona "di riferimento".

La malattia, secondo il modello biopsicosociale, affligge il paziente come "essere sociale", non solo come corpo, e determina inevitabilmente delle ripercussioni sulla vita di tutti i giorni, con un impatto sulla scolarità, sulla socializzazione e non ultimo sul morale del paziente e della sua famiglia.

Includere la famiglia nella presa in carico delle patologie dell'età adolescenziale vuol dire ripristinare ruoli e competenze di ciascun membro del sistema famiglia, mettendo in luce e valorizzando quelle risorse già presenti ma oscurate dalla sintomatologia presentata affinché tale sistema diventi nuovamente "funzionale" e aderisca alle proposte erogate.

Collaborare con il *réseau* di professionisti non è di per sé una prerogativa della medicina dell'adolescenza ma della buona pratica medica in generale. Tuttavia, durante l'adolescenza tale approccio diventa ancora più importante perché consente di dare voce e importanza a quelli che sono riconosciuti, dall'evidenza clinica, come fattori di protezione dello sviluppo psicosociale dell'adolescenza, come la scuola, le attività di socializzazione o l'attività sportiva, solo per citarne alcuni.

Tale pratica, più semplicemente, parte dalla semplice considerazione che molto frequentemente il paziente adolescente stringe un legame di fiducia con adulti che non fanno necessariamente parte del sistema sanitario e che potrebbero apportare, sempre nel rispetto della confidenzialità, informazioni preziose per la comprensione della sintomatologia. Collaborare con psicologi, insegnanti, professori, presidi, assistenti sociali, educatori, servizi di protezione dell'infanzia e dell'adolescenza, oltre che con il mondo medico, completa e arricchisce la presa in carico dando compattezza, coerenza e senso alle cure proposte.

Lavoro da 3 anni al DISA, personalmente è stato un percorso formativo che non solo mi ha entusiasmato molto ma mi ha consentito di sperimentare, in prima persona, la grande utilità di questa struttura. In questi anni di formazione ho compreso l'importanza, teorica e pratica, necessaria a preservare il triangolo relazionale tra adolescente, medico e genitori durante le consultazioni individuali con il paziente e durante le consultazioni con le famiglie.

Questo approccio prevede l'inevitabile aggiustamento dinamico tra preservare il processo di autonomizzazione del paziente, rispettando la sua privacy, e condividere le informazioni di salute sensibili con i genitori, spesso allarmati di fronte alla confidenzialità.

Di fronte alla mancanza di un punto di riferimento per tanti giovani e per le loro famiglie, diventa urgente promuovere delle cure specializzate, ambulatoriali al fine di ridurre non solo il rischio di cronicizzazione di malattie nell'età adulta, ma anche di alleviare una sofferenza potenzialmente curabile con cure specifiche.

In conclusione, avere delle strutture in grado di intercettare ed assistere le situazioni potenzialmente a rischio in questa fascia di età è senz'ombra di dubbio indice di un approccio moderno, attento ai cambiamenti della società e concentrato sul benessere dei membri della sua comunità.

Corrispondenza:

**Daniela Beltrami**

Dipartimento femme-mère-enfant (DFME)

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois - Service de Pédiatrie

Division interdisciplinaire de santé des adolescents

Hôpital de Nestlé - NES04-312

Av. de la Sallaz 2

CH-1011 Lausanne

[www.chuv.ch/disa](http://www.chuv.ch/disa)

Tel: +41 (0)21 314 37 60

Cell: +41 (0)79 556 77 91 MOBILE

Fax: +41 (0)21 314 3769 FAX

Mail: [Beltrami.db@gmail.com](mailto:Beltrami.db@gmail.com)



# LA VOCE DEGLI SPECIALIZZANDI

SIMA: "3° Corso residenziale di Adolescentologia" – Milano – 14/12/19

*Il Corso Residenziale di Adolescentologia ogni anno si dedica ad aggiornare le conoscenze di chi si prende cura di questa peculiare fase della vita, una sorta di "terra di mezzo", con bisogni di salute e psico-sociali spesso misconosciuti e sottovalutati.*

*I numerosi temi sono affrontati in un'ottica interattiva e multidisciplinare, con un reciproco scambio di vedute tra i partecipanti. Nell'ultima edizione del Corso si è parlato di identità sessuale, di cambiamenti sociali e psicologici legati ad una realtà sempre più tecnologica, qual è quella degli adolescenti. Inoltre sono state approfondite le problematiche del cambiamento del corpo (accrescimento e sviluppo puberale), le relazioni tra ginecologo, andrologo e urologo con l'adolescente, riguardo a contraccezione, prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili e molti altri aspetti, unitamente ad ulteriori ambiti (nutrizione, ortopedia...).*

*La presentazione e discussione di casi clinici presentati dai medici specializzandi ha avuto uno spazio importante, durante il Corso, perché ha fatto "toccare con mano" esperienze concrete ed ha favorito lo scambio di opinioni, confermando una volta in più, per l'adolescentologia, la necessità di un approccio globale, olistico e trasversale al paziente.*

## Uno, nessuno, centomila: le possibili facce della malattia infiammatoria cronica intestinale

Marina Di Stefano <sup>1</sup>, Paola Sgaramella <sup>1</sup>, Elisa Radice <sup>2</sup>, Luca Albarello <sup>3</sup>, Andrea Vignali <sup>4</sup>, Graziano Barera <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O.C. Pediatria;

<sup>2</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva;

<sup>3</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità di Anatomia e Istologia Patologica;

<sup>4</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Divisione di Chirurgia gastroenterologica.

**Introduzione.** Vi presentiamo il caso di B., paziente di 17 anni.

**Scopi.** Descrivere un caso di rettocolite ulcerosa difficile da diagnosticare e dall'evoluzione severa.

**Metodi.** Giunge alla nostra attenzione ad agosto 2017 per rettorragia, calo ponderale, marcato scadimento delle condizioni generali. Gli esami ematici eseguiti mostrano rialzo degli indici infiammatori (PCR 78 mg/L, VES 30) e della calprotectina fecale (1270 mg/Kg), anemia microcitica (Hb 8.6g/dl, MCV 76.2fl), diselettrolitemie (ipocalcemia e iponatremia). Data la compromissione delle condizioni generali,

viene avviata nutrizione parenterale a sostegno dell'alimentazione per os. Ad approfondimento diagnostico vengono eseguite ecografia addome e colonscopia con riscontro di quadro endoscopico compatibile con malattia di Crohn (dal cieco al retto aree di mucosa edematosa con multiple ulcere alternate ad aree di mucosa regolare). Si decide di avviare terapia con steroide ev (metilprednisolone alla dose di 1 mg/Kg/die) e terapia antibiotica empirica. All'esame istologico emergono reperti orientanti per eziologia di tipo infettivo; si impostava quindi decalage dello steroide in 10 settimane e, al termine della terapia antibiotica, si dimetteva il paziente in condizioni generali migliorate. L'esame endoscopico di controllo, programmato a 6 mesi di distanza, risultava compatibile con Rettocolite Ulcerosa lieve/moderata. Veniva, pertanto, intrapresa terapia con mesalazina e beclometasone per os e programmati controlli ambulatoriali, effettuati regolarmente. A marzo 2019 seguiva ricovero urgente per comparsa di anemia grave (Hb 6.5 g/L, MCV 74 fl) e comparsa di ematochezia quotidiana da circa 2 mesi. Dopo trasfusione di emazie concentrate, veniva eseguita colonscopia con riscontro di substenosi del sigma e quadro macroscopico compatibile con rettocolite ulcerosa. Considerato il quadro di Colite Acuta Severa (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* > 65) si impostava terapia steroidea con metilprednisolone ev a dosaggio pari a 1.5 mg/Kg/die associando terapia antibiotica empirica con metronidazolo ev.

In considerazione del mancato miglioramento clinico a distanza di 3 giorni dall'inizio della terapia di induzione di remissione con steroide (PUCAI > 60 al giorno 3) veniva avviato screening infettivologico per eventuale inizio di terapia di seconda linea e coinvolta la nostra Unità di Chirurgia Gastroenterologica. A 5 giorni dall'inizio della terapia di prima linea si decideva di impostare terapia con farmaco biologico anti-TNFalfa (Infliximab) a regime intensificato (dosaggio di 10 mg/Kg/die con schema a 0- 1 - 4 settimane).

L'istologico documenta a sorpresa reperti morfologici altamente suggestivi per colite ulcerosa. La rilettura del vetrino conferma l'ipotesi diagnostica. Le infusioni di Infliximab avviate secondo tempistiche prestabilite non inducono la recidiva ma solo parziale beneficio (PUCAI 50 a 4 settimane dall'inizio della terapia di seconda linea). In considerazione della mancata remissione, in seguito a consulto multidisciplinare con l'Unità di Chirurgia, l'Unità di Gastroenterologia dell'adulto, si pone pertanto indicazione a intervento chirurgico di proctocolectomia in 3 tempi.

**Risultati.** Il primo tempo (colectomia totale) è stato effettuato a giugno 2019. Il paziente è attualmente in *follow-up* ambulatoriale e chirurgico ed è in attesa dei restanti interventi.

**Conclusioni.** La diagnosi delle malattie infiammatorie croniche non è sempre facile ed ancora più difficile è prevedere l'evoluzione che, come in questo caso, spesso è tutt'altro che scontata.

## Un caso di tricotillomania in preadolescenza

Dario Maglione

Psicologo clinico specializzando presso Istituto di Psicoterapia del Bambino e dell'Adolescente (PsiBa).

Child in Mind Lab, Università Vita-Salute San Raffaele (Dipartimento di Neuroscienze).

I genitori di Marta (11 anni, primo anno di scuola media) si rivolgono al Servizio di Psicopatologia dello Sviluppo di Ville Turro al fine di comprendere la sintomatologia della figlia ed intraprendere un eventuale percorso psicoterapeutico. Marta, dall'età di 10 anni, manifesta comportamenti di strappamento dei capelli ascrivibili ad una diagnosi di tricotillomania, i quali hanno determinato nel tempo un diradamento quasi totale nelle zone delle tempie e della nuca.

Al di là dei suddetti comportamenti, la percezione di separazione dalla figura materna sembra costituire il perno delle angosce di Marta: di notte non riesce ad addormentarsi da sola e spesso richiede la presenza della madre nel proprio letto; è estremamente gelosa del fratello minore (7 anni), in quanto vissuto come oggetto privilegiato delle attenzioni materne; è emerso, inoltre, un inserimento difficoltoso sia alla scuola materna che primaria a causa della fatica a separarsi dalla madre e della reticenza a socializzare con i pari. Nei colloqui con i genitori, appare evidente la preferenza della madre per il figlio maschio, descritto come "perfetto", solare e vivace, in netta contrapposizione ad una sorella troppo sensibile ed introversa.

Molteplici elementi anamnestici sembrerebbero indicare la particolare valenza affettiva dei capelli all'interno della storia familiare. Si segnala la morte del nonno materno, avvenuta quando la pz aveva 5 anni, a causa di un cancro alla vescica: il nonno, all'epoca, subì diversi cicli di chemioterapia, perdendo progressivamente i capelli. La madre della pz ha sottolineato più volte la gravidanza affettiva del padre, con cui viveva in "totale simbiosi" e che ha vegliato con premura nel periodo di ospedalizzazione. Di recente, è stato diagnosticato un carcinoma al seno alla nonna paterna di Marta, che ha intrapreso un trattamento congiunto di radioterapia e chemioterapia, evento coinciso con un forte peggioramento dei sintomi della pz. Il padre di Marta, inoltre, è completamente calvo dall'età di 30 anni.

Alla luce dell'ansia da separazione della pz e dei suddetti elementi anamnestici, si potrebbe ipotizzare che i comportamenti compulsivi di strappamento siano finalizzati al raggiungimento di maggiori attenzioni da parte della madre, a fronte del legame percepito tra la caduta dei capelli e le cure materne: seppur per ragioni diverse, i principali oggetti d'amore della madre (il padre e il marito) sono, infatti, accomunati dalla perdita dei capelli.

## Non tutte le strangurie son cistiti

Ilaria Filareto<sup>1</sup>, Simone Fontijn<sup>1</sup>, Viola Trevisani<sup>1</sup>, Patrizia Bruzzi<sup>2</sup>, Barbara Predieri<sup>1,2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;

<sup>2</sup> Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

XX, 12 anni, giunge in PS pediatrico per dolore sovrapubico e stranguria da una settimana, non vomito né febbre, negati traumi. Alvo stitico. In terapia antibiotica da 3 giorni con Levofloxacin prescritta dal Curante per sospetta cistite. APR: muta, non riferito menarca. Obiettivamente: addome dolente e dolorabile alla palpazione, maggiormente in sede sovrapubica. Coprostasi diffusa, non segni di peritonismo, né iperemia vulvare. Stadio puberale: S3-4, P4, A+++. Lo stick delle urine è normale e dopo esecuzione di clistere evacuativo si assiste ad un miglioramento della sintomatologia. Ad un successivo tentativo di minzione compare riesacerbazione del dolore, nonostante terapia con paracetamolo. All'ecografia addominale si riscontra quadro compatibile con ematometrocolpo, dato confermato alla valutazione ginecologica successiva e associato a imene imperforato. La ragazza viene ricoverata d'urgenza presso il reparto di Ginecologia per essere sottoposta ad intervento di imenotomia. Nonostante l'imene imperforato sia una delle lesioni ostruttive più comuni del tratto genitale femminile, è una condizione rara (incidenza: 0.014 - 0.1%). Di solito si manifesta in concomitanza del menarca, con dolore addominale o pelvico ciclico dovuto all'accumulo del sangue mestruale (criptomenorrea). Tale raccolta può essere contenuta a livello vaginale (ematocolpo) o estendersi fino all'utero (ematometrocolpo). La marcata distensione vaginale può causare anche dolore in sede sacrale, stranguria (che può far pensare inizialmente ad una cistite), costipazione o incontinenza.

Più raramente questa condizione può essere diagnosticata in epoca neonatale: talvolta è possibile osservare una tumefazione dovuta all'accumulo di secrezioni vaginali prodotte per stimolazione degli estrogeni materni. Se la diagnosi non viene effettuata in epoca neonatale, il muco viene solitamente riassorbito e la bambina rimane asintomatica sino al menarca. Un accurato esame dei genitali con ispezione del vestibolo permette solitamente di osservare una membrana imenale rigonfia e di colorito bluastrò. La conferma diagnostica avviene tramite ecografia trans-addominale. La terapia consiste nell'incisione dell'imene.

In conclusione, di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da addominalgia di grado moderato-severo in una ragazza che non ha ancora avuto il menarca, bisogna pensare all'imene imperforato, poiché la sua rapida identificazione permette di risolvere il problema con un piccolo intervento.

## Una strana ipoglicemia notturna

M. Acunzo, Chiara Mameli, Gian Vincenzo Zuccotti.

Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano, Socio SIMA.

L'ipoglicemia grave è una complicanza ad incidenza variabile (0.02-0.07/paziente/anno) negli adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1). È possibile riconoscere diverse cause sottostanti tra cui aumento dell'attività fisica, dosi inadeguate di insulina, assunzione di pasti irregolari. Tuttavia in un terzo dei casi l'eziologia rimane ignota e non è possibile ricostruire le dinamiche alla base di questa complicanza. Durante un Campo Scuola organizzato dal nostro Ambulatorio di Diabetologia una ragazza presenta numerose ipoglicemie prevalentemente preprandiali. M. ha 14 anni, il DMT1 da 6 anni ed è in terapia con microinfusore da 1 anno (ultima HbA1c 10%). Prima di tutti i pasti riporta valori di circa 40 mg/dl, con valori post-prandiali nella norma. Ipotizzando l'aumento dell'attività fisica come causa delle ipoglicemie si è deciso di ridurre la velocità del basale di 0.1 U/ora in corrispondenza dei valori ipoglicemici. Questo accorgimento tuttavia non è stato sufficiente tanto da richiedere un'ulteriore riduzione di 0.1 U/ora il giorno seguente. Quella stessa sera, prima di cena, la glicemia risulta ancora una volta 60 mg/dl. A due ore dal pasto è pari a 200 mg/dl e alle ore 23.30 M. presenta un nuovo grave episodio ipoglicemico (38 mg/dl) corretto con assunzione di carboidrati semplici e complessi per os. Vengono programmati controlli glicemici seriatati con riscontro di lento e modesto aumento della glicemia rapportato alla quantità di carboidrati assunta (DTX a 30 minuti: 50 mg/dl; a 60 minuti: 60 mg/dl; a 90 minuti: 120 mg/dl). Alle ore 7.00 della mattina successiva M. viene trovata dalle sue compagne incosciente, con retroversione dei bulbi oculari, cute fredda e sudata. Il valore glicemico non era rilevabile (<20 mg/dl). In attesa di reperire accesso venoso vengono eseguite due dosi di glucagone im senza risposta glicemica né ripresa dello stato di coscienza. Dopo esecuzione di bolo di glucosata ev M. riprende coscienza con lenta normalizzazione dei valori glicemici.

M. confessa di essersi somministrata piccoli boli ripetuti di insulina Aspart nei giorni precedenti ed un bolo di 300 Unità di Aspart durante la notte.

È importante sospettare l'induzione di ipoglicemie dovute ad auto-somministrazione di dosi eccessive di insulina a scopo dimostrativo/tentato suicidio. Infatti, nonostante questa complicanza sia stata ampiamente descritta nel paziente adolescente con DMT1, ad oggi viene posta ancora scarsa attenzione a questo tipo di problematica.

## Controllo glicometabolico e qualità della vita in bambini ed adolescenti con diabete di tipo I immigrati ed italiani e nei loro genitori

Valentina Cenciarelli<sup>1</sup>, Alessandra Boncompagni<sup>1</sup>, Patrizia Bruzzi<sup>2</sup>, Simona F. Madeo<sup>2</sup>, Marisa Pugliese<sup>2</sup>, Carlotta Toffoli<sup>1</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>, Barbara Predieri<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;

<sup>2</sup> Pediatria, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena.

Il diabete di tipo 1 (T1D) richiede una complessa gestione quotidiana che può ridurre la qualità di vita di pazienti e familiari. Abbiamo condotto questo studio osservazionale trasversale per determinare se il controllo metabolico e la qualità della vita (HRQOL) dei soggetti con T1D e dei loro genitori possano essere influenzati dallo status di "immigrato".

La HRQOL è stata valutata utilizzando il questionario *Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Diabetes Module*. Abbiamo raccolto dati demografici, clinici, di trattamento e di controllo metabolico. Nello studio sono stati arruolati 125 bambini ed adolescenti ( $12.4 \pm 3.55$  anni) affetti da T1D ed i loro genitori (102 madri e 37 padri). La popolazione è stata suddivisa in: gruppo A immigrato ( $n=40$ ; almeno 1 genitore straniero) e gruppo B italiano ( $n=85$ ). Abbiamo evidenziato nel gruppo A rispetto al gruppo B una frequenza significativamente più alta di chetoacidosi diabetica all'esordio del T1D (55.0 vs. 22.3%;  $\chi^2=13.1$ ;  $p<0.001$ ) e una percentuale di utilizzo significativamente inferiore di microinfusore associato a sensore glicemico (5.0 vs. 22.3%;  $\chi^2=5.86$ ;  $p=0.015$ ). Sebbene i due gruppi fossero comparabili per numero di iniezione/bolo giornalieri e per dose di insulina/Kg, il valore mediano di HbA1c risultava significativamente più alto nei pazienti immigrati rispetto agli italiani (8.5 vs 7.6%;  $p<0.001$ ). Analizzando i dati HRQOL, abbiamo dimostrato nel gruppo A rispetto al gruppo B punteggi significativamente inferiori nelle scale "Sintomi del diabete" ( $57.9 \pm 14.6$  vs.  $66.9 \pm 12.8$ ;  $p=0.004$ ), "Barriere al trattamento" ( $68.1 \pm 23.6$  vs.  $82.9 \pm 13.0$ ;  $p=0.001$ ) e "Preoccupazione" ( $52.9 \pm 26.9$  vs.  $66.9 \pm 23.7$ ;  $p=0.009$ ). Analizzando i dati HRQOL delle madri, abbiamo evidenziato nel gruppo A rispetto al gruppo B punteggi significativamente inferiori nelle scale "Sintomi del diabete" ( $56.7 \pm 18.1$  vs.  $65.8 \pm 15.7$ ;  $p=0.030$ ), "Barriere al trattamento" ( $55.9 \pm 19.8$  vs.  $71.3 \pm 19.7$ ;  $p<0.001$ ), "Aderenza al trattamento" ( $71.2 \pm 18.1$  vs.  $80.6 \pm 11.2$ ;  $p=0.018$ ), "Comunicazione" ( $58.9 \pm 31.4$  vs.  $75.9 \pm 23.3$ ;  $p=0.009$ ) e punteggio totale ( $57.2 \pm 17.1$  vs.  $68.8 \pm 12.6$ ;  $p=0.011$ ). Nessuna differenza tra i due gruppi è stata evidenziata nei dati HRQOL dei padri. Lo stato di immigrazione si associa ad un peggior controllo glicemico e una ridotta HRQOL nei bambini e adolescenti con T1D e nelle loro madri. Risultano importanti interventi psicoeducativi specifici per i pazienti immigrati con T1D e per le loro famiglie, al fine di migliorare la gestione della malattia.

## Tosse persistente in adolescente: non dimentichiamo le cause organiche!

Arianna Sangiorgio, Francesca Basile, Marco Burrone, Gian Vincenzo Zuccotti, Vania Giacomet.

Ospedale L. Sacco e Ospedale V. Buzzi, Università Statale di Milano, Socio SMA.

L.M. è una ragazza di 13 anni, origini italiane, senza antecedenti anamnestici di rilievo. Da gennaio 2019 inizia a presentare tosse cronica, stizzosa, prevalentemente diurna, in assenza di altri sintomi. La famiglia non dà importanza al sintomo, inquadrandolo come di origine psicogena. Successivamente, per la persistenza della tosse, sono stati effettuati cicli di terapia sintomatica con cortisonico per aerosol, con scarso beneficio.

A fine aprile (dopo circa 4 mesi dall'esordio della tosse) per persistenza dei sintomi L. viene valutata dalla Curante che prescrive esami di approfondimento: emocromo con formula, transaminasi, creatinina, LDH e PCR nella norma; antigene fecale per H.Pylori negativo; sierologia per Mycoplasma positiva per infezione acuta; quantiferon positivo ( $tb1-tb2 > 10$  UI/ml). Alla radiografia del torace non addensamenti patologici. In considerazione dell'esito della sierologia viene comunque intrapresa terapia antibiotica con claritromicina per os per 14 giorni e, per la positività del quantiferon, la paziente è stata indirizzata al nostro Ambulatorio di Infettivologia Pediatrica.

Durante la visita non emergono contatti recenti con soggetti affetti da tubercolosi, non sudorazioni notturne né perdita di peso, non viaggi recenti, la madre di L. spiega quindi come nei mesi precedenti abbiano creduto che la causa della tosse non fosse organica ma psicogena, pur non manifestando L. problemi in ambito scolastico, sociale o familiare.

Viene eseguita l'intradermoazione sec. Mantoux che risulta negativa, tuttavia alla ripetizione il quantiferon si conferma positivo. Per differenziare tra tubercolosi latente e malattia tubercolare, L. viene quindi ricoverata e si eseguono tre aspirati gastrici (PCR, microscopico e colturale negativi per *Mycobacterium Tuberculosis*) e una TAC, che conferma il dubbio, posto alla rivalutazione della radiografia del torace, di linfonodi calcifici alla biforcazione lobare. Si pone diagnosi di tubercolosi e viene intrapresa quadruplica terapia antitubercolare (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) con miglioramento della sintomatologia.

La storia di L. è emblematica di come spesso i sintomi di un adolescente, soprattutto se femmina, vengano ricondotti, non solo dai medici ma anche dagli stessi famigliari, a delle cause funzionali piuttosto che organiche causando un ritardo della diagnosi, che probabilmente verrebbe evitato a parità di sintomi nei pazienti più piccoli.

## Sindrome di Cushing in età pediatrica: la PPNAD (Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease)

Federica Pellizzoni, Graziano Barera, Gianni Russo, Maria Pia Guarneri, Gabriella Pozzobon, Silvia Meroni, Marianna Stancampiano, Renato Castoldi, Marco Schiavo Lena.

U.O. Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

La ragazza giungeva all'età di 17 anni all'osservazione presso l'endocrinologia pediatrica di un altro centro ospedaliero per amenorrea secondaria (dal gennaio 2017), aumento ponderale con importante cambiamento della fisicità ed astenia. La cortisolemia basale, il GhRH test e l'ecografia pelvica risultavano nella norma. Tra il gennaio 2017 ed il dicembre 2018, permaneva amenorrea (nonostante un sanguinamento dopo ciclo con medrossiprogesterone) e peso stabile. Nel dicembre 2018, vista l'improvvisa comparsa di ipertensione arteriosa importante (meritevole di terapia), venivano eseguiti nuovi controlli ematici: alle indagini ormonali, appariva un evidente quadro di ipercortisolemia e cortisoloria aumentata, associata a soppressione dell'ACTH; clinicamente la paziente manifestava tutti i segni tipici di una S. di Cushing. Venivano eseguite una RMN addome che non vedeva alterazioni anatomiche a livello surrenalico ed in seguito una scintigrafia dei surreni, che invece riscontrava una captazione compatibile con iperplasia bilaterale delle ghiandole. La terapia antipertensiva portava un miglioramento della sintomatologia cefalgica, permaneva tuttavia l'amenorrea. Veniva tentata una terapia con analogo della somatostatina, senza beneficio.

Nel giugno 2019 veniva dunque indirizzata per competenza presso il nostro centro: qui venivano effettuati nuovamente i dosaggi ormonali ed era sottoposta a test di soppressione con desametasone, che non mostrava diminuzione della cortisolemia, ma anzi un aumento paradossale della cortisoloria, caratteristica patognomonica di iperplasia micronodulare iperpigmentata del surrene. Questo, unitamente all' imaging suggestivo, permetteva di supporre una diagnosi di PPNAD.

È stato dunque organizzato un intervento di surrenalectomia laparoscopica, e, vista l'importante sintomatologia ipertensiva di difficile controllo farmacologico, si decideva per una asportazione bilaterale in un unico tempo chirurgico. La procedura veniva eseguita senza particolari problematiche e l'esame istologico (compreso l'estemporaneo intraoperatorio sulla prima surrenalectomia) confermavano il sospetto clinico già avanzato di PPNAD. Rimaniamo in attesa dei risultati della genetica per mutazioni a livello dei geni coinvolti nell'eziogenesi della PPNAD.

A tre giorni dall'intervento la paziente andava incontro ad una prima sepsi da *Bacterioides Fragilis*, con formazione di una raccolta addominale in ipocondrio sinistro, accompagnata da abbondante versamento pleurico omolaterale con parziale collasso del parenchima polmonare. Nei giorni successivi, a causa dell'ipovolemia da shock settico, si osservava un danno tubulare renale massivo, condizionante contrazione della diuresi, con necessità di terapia diuretica. Dopo il drenaggio della raccolta toracica (che lasciava ad esito un'importante area atelettasia) ed una prolungata terapia antibiotica, a 48 ore dal termine di quest'ultima, si aveva nuovamente un rialzo febbrile importante ed un nuovo evento settico, questa volta causato da *Citrobacter Freundii*. In seguito al drenaggio del liquido infetto raccolto in addome e ad una ulteriore terapia antibiotica ad ampio spettro, la paziente ha iniziato una lenta ripresa. Queste complicanze sono state con ogni probabilità legate alla fragilità tissutale e ad una minor competenza immunitaria causata da anni di esposizione ad altissimi livelli di cortisone, probabilmente inizialmente in modo ciclico. Gli alti livelli di glucocorticoidi (endogeni o esogeni che siano), vanno ad impattare fortemente sull'immunità del paziente: dal punto di vista macroscopico si nota neutrofilia, dovuta in realtà alla diminuita capacità di adesione all'endotelio e quindi di rolling ed extravasazione per raggiungere il punto di infiammazione. Il mancato intervento in loco genera un meccanismo di *feedback* per cui ne viene aumentata la produzione a livello del midollo e ne diminuisce l'apoptosi. A livello pre-trascrizionale e post trascrizionale invece, si ha una downregolazione delle interleuchine proinfiammatorie (IL1, INF-alfa, TNF-alfa), attraverso il blocco del fattore di trascrizione NF-kB e alla maggiore instabilità dei mRNA, ed una upregolazione del *pattern* antinfiammatorio, in particolare di IL10. Inoltre si ha una minor produzione di COX2, ciclossigenasi inducibile che promuove la produzione di prostaglandine che favoriscono la riparazione dei danni tissutali: questo implica la presenza di tessuti più fragili e una ripresa più lenta dopo il danno. Implicata in ciò anche una maggiore produzione di ACE (angiotensin converting enzyme) e di degradatori della bradichinina, con importante aumento della vasocostrizione.

Dopo un lungo scalo per permettere al suo organismo di adattarsi, ad oggi la paziente è in ottima salute ed assume una terapia steroidea a dosi sostitutive: l'ipertensione era già risolta a soli due mesi, permettendo la sospensione della specifica terapia. A tre mesi dall'intervento, si assisteva a ricomparsa del ciclo e ad importante regressione del fenotipo Cushingoide.

## Una obesità che non convince: mai abbassare la guardia!

Feliciano Galderisi, Marta Bonetti, Giulia Zichichi, Chiara Mameli, Gian Vincenzo Zuccotti.

Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano.

Sara, 15 anni, proveniente da altra Regione, afferiva al nostro Centro su richiesta materna per valutazione urgente in sospetta sindrome di Cushing. In anamnesi era riferito importante aumento ponderale (+25 Kg in 4 mesi) associato a cefalea, offuscamento del visus, astenia, tachicardia, valori pressori superiori alla norma, ipostenia agli arti inferiori, acne, ipertricosi e strie rubre.

Alla valutazione clinica: peso 97 Kg (>90° c.le), altezza 172,5 cm (>90° c.le), BMI 32 Kg/mq(>90° c.le), PA 120/80 mmHg. Stadio puberale maturo. Facies lunare, acne al volto e al tronco, strie rubre a livello addominale, di fianchi, spalle e ascelle, ipertricosi inguinale, ascellare e agli arti. Distribuzione ginoide dell'adipe. Sono stati eseguiti i dosaggi di cortisolemia e ACTH, cortisolemia nelle 24 ore, ritmo circadiano del cortisolo e test di Nugent risultati tutti nella norma. Emocromo, funzionalità epatica, renale e tiroidea, androgeni, renina/aldosterone ed esame chimico-fisico delle urine non mostravano alterazioni. La radiografia mano-polso ha documentato età ossea sovrapponibile all'età cronologica. Alle RM addome ed encefalo non rilevate alterazioni a carico di surreni e ipofisi; il *fundus oculi* era normale. Per il dato anamnestico di ipertensione arteriosa è stata effettuata valutazione cardiologica con monitoraggio pressorio/24 ore, con lieve aumento dei valori pressori sisto-diastolici. L'ecocolor Doppler delle arterie renali è risultato normale. La calorimetria indiretta mostrava un metabolismo basale nei limiti, mentre il diario alimentare mostrava un eccessivo *intake* calorico. Esclusa la diagnosi organica, è stata posta diagnosi di obesità da verosimile iperalimentazione e indicata la dimissione con proseguimento delle cure ambulatoriali. Tuttavia, alla comunicazione della diagnosi, la ragazza ha mostrato una ipostenia acuta agli arti inferiori con impossibilità alla deambulazione. Veniva eseguito un esame neurologico risultato nella norma ed RMN del midollo che mostrava una focale protrusione di L3-L4 con segni di degenerazione discale secondaria all'eccesso ponderale. La valutazione neuropsichiatrica ha mostrato un trascorso di plurime ospedalizzazioni causate da trauma al ginocchio avvenuto nell'anno precedente con successivo innesco di sintomatologia depressiva, astensione dalla scuola, idee suicide e iperalimentazione tale da indurre un improvviso incremento ponderale. È stata quindi disposta presa in carico urgente presso UONPIA.

## Impatto della terapia con analogo del GnRH sulla qualità della vita dei pazienti con CPP e delle loro famiglie

Umberto Cattini

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Socio SIMA.

**Obiettivi.** La qualità di vita (QoL) è un importante componente dello stato di salute del paziente ed è un indicatore delle conseguenze a lungo termine di malattia cronica. Non sussiste, tuttavia, concordanza tra gravità della malattia, trattamento e QoL. Obiettivo del nostro studio è quello di valutare la QoL dei bambini affetti da pubertà precoce centrale in trattamento con aGnRH e dopo la terapia e dei loro genitori.

**Metodi.** Sono stati valutati 53 pazienti (2M), 15 di età compresa fra 8-12aa (G1), 13 fra 13-18aa (G2), 25 > 18aa (G3) e comparati a 25 controlli (8-18 aa). Tutti sono stati sottoposti al questionario "Paediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) che valuta funzione fisica, emotiva, sociale, scolastica, e ad un questionario messo a punto per valutare lo stress emotivo correlato alla terapia (SET). I genitori di G1 e G2 sono stati sottoposti a PedsQL per le scale di funzione emotiva e sociale.

**Risultati.** Per tutte le scale del PedsQL non sussiste differenza significativa fra G1, G2 e controlli. Dal confronto figli/genitori non emergono differenze significative nei gruppi G1 (p=0.61); G2 (p=0.48). Inoltre, in G1 e G2 non c'è correlazione fra le 4 scale del PedsQL e durata del trattamento. Comparando SET nei tre gruppi, si evince come sussista una differenza significativa fra G1 e G3 (p=0.029) e fra G2 e G3 (p=0.011). Per i gruppi G2 e G3 la durata del trattamento non sembra essere correlata con SET né nei pazienti (p=0.94; p=0.52) né nei genitori (p=0.21; p=0.7). In G3, tuttavia, sussiste una correlazione significativa fra durata della terapia e SET (p=0.021, r 0.47). Inoltre, in G3 SET è risultato essere maggiore riferendosi al periodo del trattamento rispetto al momento di compilazione del questionario (p<0.001).

**Conclusioni.** La terapia con aGnRH, valutata mediante PedsQL, non sembra inficiare la QoL sia dei pazienti in trattamento che dei loro genitori, indipendentemente dalla durata della terapia. Tuttavia è stato possibile identificare, mediante questionario specifico, come i livelli di stress emotivo siano aumentati nei pazienti in trattamento rispetto agli *off-therapy* e, in questi ultimi, come sussista una correlazione tra stress emotivo e durata del trattamento.

## Marcatori sierici di funzionalità endoteliale e fattori di rischio per complicanze cardiovascolari in adolescenti sopravvissuti a leucemia linfoblastica acuta (LLA)

Alessia Pancaldi<sup>1</sup>, Patrizia Bruzzi<sup>2</sup>, Federica Bonvicini<sup>1</sup>, Elena Bigi<sup>3</sup>, Carmen Cano<sup>3</sup>, Monica Cellini<sup>3</sup>, Barbara Predieri<sup>2</sup>, Lorenzo Lughetti<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Socio SIMA;

<sup>2</sup> Unità Operativa di Pediatria. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Socio SIMA;

<sup>3</sup> Unità Operativa di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Socio SIMA.

**Introduzione.** Gli adulti sopravvissuti a leucemia linfoblastica acuta (ALL) infantile sono a rischio di complicazioni cardiovascolari (CV) precoci.

**Scopi.** Obiettivo dello studio è valutare il ruolo dei marcatori d'infiammazione e di disfunzione endoteliale nei sopravvissuti a LLA trattati secondo i protocolli AIEOP 2000-2009.

**Metodi.** Sono stati raccolti parametri clinici [altezza (H), *body mass index* (BMI), circonferenza vita (WC) e fianchi (HC), WC/H e WC/HC ratio, pressione arteriosa], parametri biochimici quali assetto lipidico e marcatori sierici di CV [Interleuchina 6 (IL-6), *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM), *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM), *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ), *Endogenous secretory Receptor for Advanced Glycation Endproducts* (Es-RAGE)] e parametri ecografici di funzionalità endoteliale (*carotid intima-media thickness*, c-IMT) in giovani sopravvissuti a LLA (gruppo S) e in controlli (gruppo C).

**Risultati.** Il gruppo S (n. 28, 71% maschi, 18% prepuberi, età media  $15.98 \pm 4.41$  anni) ha presentato valori di Es-RAGE ridotti ( $0.18 \pm 0.07$  vs.  $0.27 \pm 0.08$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) rispetto al gruppo C (n. 22, 64% maschi, età media  $16.59 \pm 5.60$  anni). Nessun'altra differenza tra i parametri sierici di CV è stata dimostrata tra i 2 gruppi. Nel gruppo S, i valori di Es-RAGE sono risultati essere correlati a BMI-SDS *off-therapy* (R2 -0.42), WC/H ratio (R2 -0.41), WC/HC ratio (R2 -0.38) e livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL-c; R2 -0.43). Inoltre, nello stesso gruppo, il valore medio di c-IMT è risultato ai percentili superiori di norma per età e genere ( $0.55 \pm 0.14$  mm, range 0.4-0.85) e si è mostrato correlato con la pressione sistolica (R2 0.56), diastolica (R2 0.66) e con i livelli di LDL-c (R2 0.56).

La sindrome metabolica (MetS) è stata documentata in un solo paziente del gruppo S. Nonostante ciò, il 18% dei sopravvissuti presenta più di un criterio diagnostico di MetS: 14% insulino-resistenza, 25% dislipidemia e 17.8% ipertensione arteriosa.

**Conclusioni.** Nei sopravvissuti a LLA, tutti i marcatori di danno CV studiati sono correlati a parametri clinici e biochimici modificabili. Pertanto, uno stile di vita sano dovrebbe essere incoraggiato durante e subito dopo la fine della chemioterapia. Il riscontro di bassi livelli di Es-RAGE nel gruppo S potrebbe essere correlato al loro consumo in una condizione infiammatoria endoteliale cronica, solo parzialmente reversibile dopo chemioterapia.

## Emozioni a distanza: il caso di Sara

Linda Frongillo

Psicologa clinica, specializzanda presso Istituto di Psicoterapia del Bambino e dell'Adolescente (PsiBa).

Child in Mind Lab, Servizio di Psicopatologia dello Sviluppo, Università Vita Salute San Raffaele.

Sara ha 16 anni, arriva al dipartimento di psicopatologia dello sviluppo presso la struttura di Ville Turro accompagnata dalla madre. La signora afferma che Sara è da qualche tempo molto irritabile ed ansiosa, ha inoltre trovato una busta di marijuana nel suo zaino. È un periodo difficile per Sara, dice la madre, perché non va più a scuola: sottolinea che i compagni non le piacciono e le insegnanti sono noiose. La ragazza frequenta la 3 liceo artistico ed ama molto disegnare, così come cantare e suonare la chitarra e la batteria. La paziente descrive la relazione con il suo ex ragazzo come fonte principale della sua irritabilità perché a suo dire lui le chiedeva "troppe attenzioni e troppo affetto". Lei non riusciva ad essere totalmente coinvolta e, come accade spesso anche in altre relazioni, Sara assume un atteggiamento distaccato e si allontana sentimentalmente. Esponendo ulteriori ragioni in riferimento a tale irritabilità e distacco Sara riporta di aver subito ripetute molestie da parte del compagno della nonna materna sin dall'età di 7 anni. Spesso, dice la ragazza, durante il tragitto per andare a salutare i "nonni", manifesta aspetti sintomatici relativi ad un attacco di panico accompagnato da crisi dissociative. I genitori non sono totalmente al corrente di questi fatti: Sara, soltanto dopo la morte dell'uomo avvenuta recentemente, ha raccontato tutto alla madre che, a sua volta, ha subito molestie in età adolescenziale dalla stessa persona. Il padre non è a conoscenza di tali eventi, la ragazza lo descrive come "molle" e riporta di aver ricevuto punizioni fisiche dallo stesso durante la preadolescenza. Ad oggi Sara associa i suoi gesti autolesivi, come tagli sui polsi e sulle caviglie, alle vicissitudini traumatiche della propria infanzia. Attualmente la paziente ha intrapreso un percorso di psicoterapia a cadenza settimanale: gli obiettivi principali sono una migliore gestione della sua impulsività, rendere consapevoli certi aspetti relazionali per raggiungere un maggiore adattamento sociale; sta conducendo un "faticoso" lavoro introspettivo in un periodo evolutivo particolarmente delicato come l'adolescenza.

## Uno strano caso di dolore al ginocchio

Raffaella Di Tonno<sup>1</sup>, Federica Barzaghi<sup>1</sup>, Roberto Nicoletti<sup>2</sup>, Carmelo Rizzari<sup>3</sup>, Marco Spinelli<sup>3</sup>, Primo Andrea Daolio<sup>4</sup>, Maurizio De Pellegrin<sup>5</sup>, Giovanna Weber<sup>1</sup>, Graziano Barera<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O.C. Pediatria, Milano;

<sup>2</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Radiologia, Milano;

<sup>3</sup> Clinica Pediatrica Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza;

<sup>4</sup> ASST Gaetano Pini CTO, U.O. C. Ortopedia Oncologica, Milano;

<sup>5</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O.C. Ortopedia, Milano.

**Introduzione.** Vi presentiamo il caso di B., paziente di 16 anni.

**Scopi.** Descrivere un caso di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLC) esordita con dolore articolare e zoppia, inizialmente diagnosticata come osteoporosi idiopatica.

**Metodi.** B., giunge in ambulatorio di patologia ossea per sospetta osteoporosi idiopatica giovanile, correlata a gonalgia sinistra con progressiva limitazione funzionale, comparsa 4 mesi prima, in assenza di traumatismo.

Alla visita obiettività generale nei limiti di norma, in assenza di note peculiari per osteoporosi primitiva, non segni acuti di flogosi articolare, ipotrofia muscolare della gamba sinistra, difficoltà alla mobilizzazione attiva del ginocchio.

Anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota muta. Anamnesi patologica prossima: segnalato pregresso dolore al piede sinistro, non apparentemente correlato a trauma, posta diagnosi di trauma distorsivo-contusivo della caviglia. Eseguite indagini radiologiche (Rx e RM ginocchio) con riscontro di aree di rarefazione ossea e alterazione del segnale con disomogeneità in sede metafisaria e diafisaria di femore e tibia. Su indicazione di ortopedico curante effettuata terapia antinfiammatoria per 2 settimane. Per persistenza del dolore eseguita valutazione reumatologica con indicazione a terapia cortisonica, sospesa dopo 4 giorni per mancato beneficio. Screening reumatologico negativo. Effettuata TC ginocchio con quadro di marcata porosità dei segmenti scheletrici; in assenza di fratture o lesioni ossee focali sospette. Giunge quindi alla nostra attenzione ed effettua ricovero ospedaliero c/o nostro Centro per approfondimenti: emocromo, striscio di sangue periferico, elettroforesi proteica, PCR, LDH, CPK, markers neoplastici, ANA, ENA, esami ematochimici generali, Rx torace ed ecografia addome nella norma. La valutazione endocrinologica in considerazione dei dati anamnestici, della sede della lesione, della rivalutazione radiologica, dell'esito della DEXA e degli esami del metabolismo Ca/P, permetteva di escludere la diagnosi di osteoporosi giovanile. A completamento diagnostico ha eseguito scintigrafia ossea, come da indicazione del radiologo e dell'ortopedico pediatrico, con evidenza di ipercaptazione a livello della caviglia sinistra e ipocaptazione a livello del piatto tibiale sinistro; e veniva esteso lo studio radiografico a rachide in toto, bacino e caviglie con riscontro di diffuse aree di riassorbimento osseo anche a livello dell'embacino di sinistra e della caviglia omolaterale. Alla luce di tali reperti sono state effettuate agobiopsie in sedazione a livello dei segmenti ossei interessati c/o Centro di ortopedia oncologica.

**Risultati.** L'esito istologico ha evidenziato infiltrazione osteomidollare massiva di neoplasia maligna. L'analisi citomorfologica ed immunofenotipica dello striscio di sangue periferico e dell'aspirato midollare, eseguita c/o centro onco-ematologico di riferimento, ha consentito di porre diagnosi di LLA, sottotipo B111, per cui ha iniziato terapia secondo protocollo AIEOP-BFM-ALL 2017. Attualmente in *follow-up*.

**Conclusioni.** Un dolore articolare che si presenta in un giovane adolescente, anche se in buone condizioni cliniche generali, soprattutto se non correlato a un evento traumatico, merita sempre un'attenzione clinica particolare e deve far sorgere il dubbio di patologie onco-ematologiche, come diagnosi differenziale. Sottovalutare dei dati anamnestici, clinici, strumentali di allarme può portare a effettuare una diagnosi tardiva e di conseguenza ritardare il trattamento.

## La dieta “Gluten free” nell'adolescente: due casi clinici a confronto

Rossella Colantuono<sup>1</sup>, Elisa D'Angelo<sup>2</sup>, Grazia D'Adamo<sup>2</sup>, A. A. Serino<sup>2</sup>, Virginia M. Salvati<sup>2</sup>, M. Rinaldi<sup>2</sup>, Basilio Malamisura<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione di Pediatria/Clinica Pediatrica, Dip. Medicina e Chirurgia e Odontoiatria “Scuola Medica- Salernitana” – Università di Salerno;

<sup>2</sup> Pediatria AOU “S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona”, Gastroenterologia Pediatrica, Cava de' Tirreni (SA).

La malattia celiaca (MC) è caratterizzata da una notevole variabilità clinica, con conseguente complessità della diagnosi e della scelta terapeutica. Nell'adolescente la compliance alla dieta *Gluten-free* (GF) è fondamentale così come la prescrizione appropriata della stessa.

Di seguito si descrivono due casi clinici che per le loro “non classiche” caratteristiche cliniche-laboratoristiche di malattia celiaca hanno indotto un approccio differente nella scelta terapeutica.

**Casi clinici.** G.F. di 12 anni, giunge alla nostra osservazione per storia di addominalgia ricorrente, iniziata all'età di 2 anni, associata ad alvo irregolare. Anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni, anamnesi personale negativa per altre patologie. All'ingresso si presenta in equilibrio clinico con un rapporto P/A sul 50° percentile e sviluppo mammario B2, esegue esami di laboratorio che evidenziano positività per l'aplotipo HLA DQ2, un lieve aumento (22 U/ml, v. negativi 0-9) degli anticorpi Antitransglutaminasi IgA di tipo 2 (anti-tTG2), presenza degli anticorpi Antiendomio (EMA). Nonostante il modico incremento degli anti-tTG2, per la presenza di sintomatologia e familiarità positiva per malattie autoimmuni, esegue EGDS con biopsia duodenale che mostra una lesione istologica della mucosa di grado B1/atrofia (Corazza-Villanacci). Si prescrive la dieta GF e inizia *follow-up* ogni 6 mesi; all'ultimo controllo si evidenzia buona compliance alla dieta e regressione della sintomatologia.

P.M. di 12 anni presenta storia di pancreatite acuta e intervento di colecistectomia con ricostruzione delle vie biliari, eseguito all'età di 3 anni. Anamnesi familiare negativa per malattie autoimmuni, anamnesi personale negativa per altre condizioni morbose, menarca ad 11 anni. Circa un anno fa per sospetta colangite esegue EGDS con biopsia duodenale che evidenzia una lesione istologica di grado B2/atrofia (Corazza-Villanacci), pertanto pratica screening sierologico per MC che mostra un rialzo transitorio degli anti-tTG2 ed EMA assenti, positività per aplo-

tipo HLA DQ2-DQ7. All'ingresso si presenta in buone condizioni generali, peso ed altezza intorno al 50° percentile, asintomatica. Dato il benessere clinico, non si prescrive la dieta GF e si imposta *follow-up* a 6 mesi con dosaggio ematico degli anticorpi specifici per la celiachia.

**Conclusioni.** I casi clinici riportati evidenziano la difficoltà di prescrivere la dieta GF nei quadri clinici-laboratoristici più atipici della MC. Nel primo caso la scelta di intraprendere la GF, nonostante il dubbio diagnostico, nasce dall'esigenza di porre particolare attenzione al periodo di crescita, lo sviluppo puberale appena iniziato potrebbe essere compromesso da una dieta libera. Nel secondo caso invece, seppur in presenza di una lesione grave della mucosa duodenale, l'assenza di sintomatologia, la negatività del quadro sierologico e l'anamnesi positiva per intervento chirurgico, hanno fatto optare per una dieta libera.

## Lo strano caso dell'adolescente che ha smesso di crescere

Salvatore Recupero<sup>1</sup>, Marco Pitea<sup>2</sup>, Franco Simionato<sup>3</sup>, Silvia Pontesilli<sup>3</sup>, Marco Losa<sup>4</sup>, Stefania Acerno<sup>4</sup>, Pietro Mortini<sup>4</sup>, Maria Rosa Terreni<sup>5</sup>, Franco Meschi<sup>2</sup>, Graziano Barera<sup>2</sup>, Giovanna Weber<sup>2</sup>, Gabriella Pozzobon<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università Vita Salute San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup> UO Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>3</sup> UO Neuroradiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>4</sup> UO Neurochirurgia e Radiocirurgia Stereotassica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>5</sup> UO Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

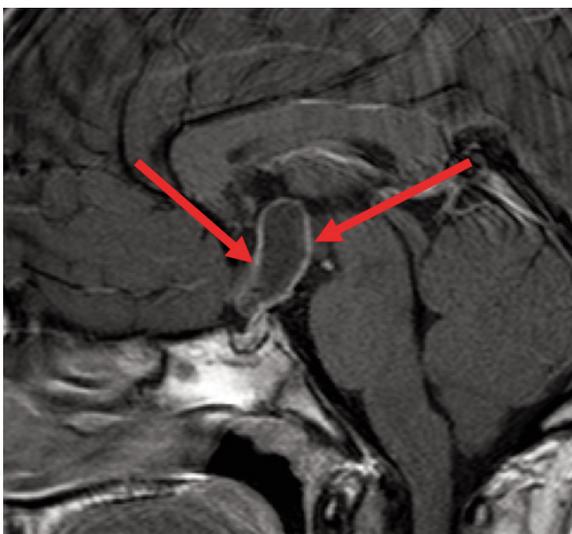
A è un adolescente di 14 anni di età. Viene inviato dal curante presso l'ambulatorio di endocrinologia pediatrica perché presenta una statura di -2.76 SDS con  $\Delta$ SDS -1.76 rispetto al target genetico e negli ultimi otto mesi la sua velocità di crescita ha subito un importante rallentamento (<2 cm/anno).

Effettuando la raccolta anamnestica non si registrano elementi di rilievo a livello familiare. Il ragazzo, nato a termine con adeguati parametri auxologici, ha mantenuto un regolare accrescimento staturale-ponderale fino all'improvviso rallentamento di qualche mese prima. Le tappe di sviluppo neuromotorio sono adeguate, al momento della visita frequenta la terza media con buon profitto.

Obiettivamente non mostra note fenotipiche peculiari, cuore, torace e addome appaiono nella norma. Dal punto di vista puberale presenta un A2P2 con testicoli bilateralmente di 4 cc. Il ragazzo non accusa alcun sintomo, non segnala calo del visus negli ultimi mesi.

Vengono consigliati i seguenti accertamenti di approfondimento:

- Esami ematici: emocromo, elettroliti e funzionalità epato-renale nella norma, IGF-1 ai limiti inferiori di normalità per età, gonadotropine correlate all'attuale sviluppo puberale, cortisolo, TSH e prolattina normali.
- Età ossea, che risulta sovrapponibile a quella cronologica.
- RM encefalo e sella turcica (eseguita presso altro centro): non malformazioni encefaliche, peduncolo ipofisario mal riconoscibile per la presenza di una lesione espansiva cistica di 2.5 cm, in prima ipotesi inquadrabile come residuo della tasca di Rathke.



Reperto RM mostrante una formazione sovrassellare compatibile con craniofaringioma.

In considerazione del reperto di *imaging* sospetto, si decide di ricoverare A presso il nostro centro per eseguire ulteriori indagini, tra cui analisi dinamiche ormonali sotto stimolo specifico. In questa occasione il neurochirurgo, dopo aver visionato la precedente risonanza, chiede a completamento una TC cerebrale, che documenta come la lesione espansiva soprasellare presenti aspetto similcistico ipodensito. La lesione, inoltre, ha un margine calcifico e nel suo interno si osservano inoltre diffuse calcificazioni millimetriche (1).

Si pone, quindi, il sospetto diagnostico di un craniofaringioma. A maggiore approfondimento esegue una RM cmc mirata alla sella turcica. Anche il nuovo esame RM conferma la presenza di una formazione sovrassellare di aspetto disomogeneo, in prima ipotesi compatibile con craniofaringioma, che addirittura appare in incremento dimensionale rispetto all'accertamento eseguito circa un mese prima (2).

In relazione agli esiti dell'*imaging* A viene, quindi, sottoposto ad intervento neurochirurgico di asportazione transnasofenoidale e qualche giorno dopo si ottiene la conferma istologica di craniofaringioma cistico, ad istotipo adamantinomatoso.

La storia di A indica che una riduzione significativa della velocità di

crescita in un adolescente in fase prepuberale non sempre risulta una condizione che si verifica fisiologicamente prima dello *spurt*, ma in alcune situazioni può essere la spia di una problematica organica che merita un inquadramento specifico.

In queste situazioni occorre, quindi, effettuare indagini mirate, che possano escludere la presenza di neoformazioni rapidamente espansive della regione della sella turcica, come un craniofaringioma. Proprio il craniofaringioma cistico, a livello radiologico, può risultare simile ad una cisti della tasca di Rathke. In termini di espansività della lesione, di strategie di intervento e di prognosi, tuttavia, le due condizioni appaiono molto distinte. Nel caso in cui si abbia un sospetto diagnostico tale, quindi, occorre un'attenta e competente valutazione multidisciplinare (endocrinologo pediatrico, neuroradiologo, neurochirurgo) per individuare e precocemente trattare le possibili lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria (3).

### Bibliografia

1. Xu C, Zhang X, et al. "MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions". *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 13:3474-3478.
2. Rao P. "Role of MRI in paediatric neuro oncology". *European Journal of Radiology*. 2008; 68:259-270.
3. Hayashi Y, Kita D, et al. "Pediatric symptomatic Rathke cleft cyst compared with cystic craniopharyngioma". *Childs Nerv Syst*. 2016; 32:1625-1632.

## Occhio al mal di testa: un caso pediatrico di adenoma ipofisario GH-secernente

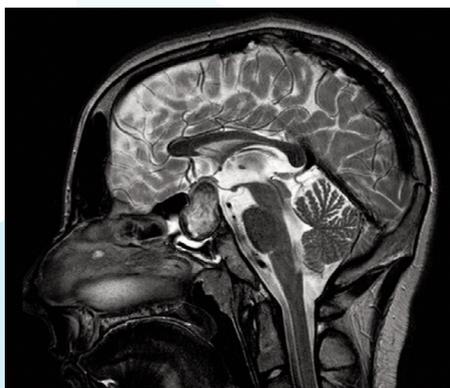
Cristina Partenope <sup>1</sup>, Salvatore Recupero <sup>1</sup>, Caldoli Baldoli <sup>2</sup>, Pietro Mortini <sup>3</sup>, Marco Losa <sup>3</sup>, Graziano Barera <sup>1</sup>, Gabriella Pozzobon <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> U.O. Pediatria, Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>2</sup> U.O. Neuroradiologia, Ospedale San Raffaele, Milano

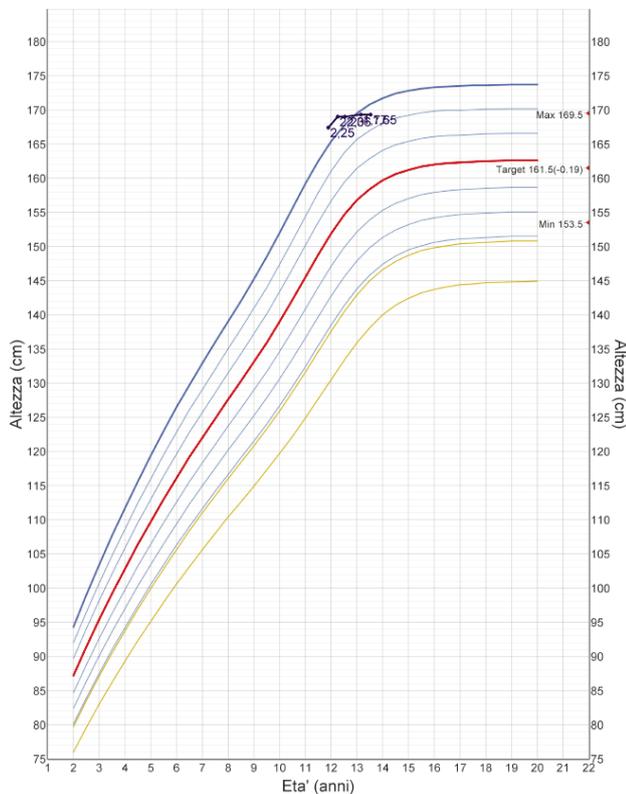
<sup>3</sup> U.O. Neurochirurgia, Ospedale San Raffaele, Milano

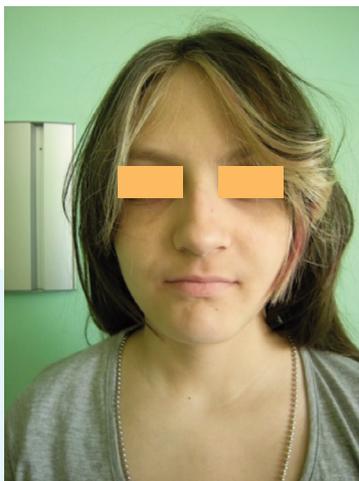
Una ragazza di 12 anni 2 mesi accede al Pronto Soccorso per febbre, vomito e cefalea ad esordio improvviso. Nulla da segnalare in anamnesi patologica remota né familiare, la paziente non assume farmaci in cronico e non ha allergie. L'esame obiettivo generale e neurologico



PRL	0.6 ng/mL
TSH	0.829 µU/mL
FT4	0.50 ng/dL
GH	picco post OGTT 0.4 ng/mL
IGF1	883 ng/mL (111 – 551)
ACTH	< 1 pg/mL
Cortisolo	1...1...20 ng/ml
LH	0.8 mU/mL
FSH	2.4 mU/mL
Bilanci Idrici	OUT 8000 mL die

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Femmine ITA (Cacciari, 2006)





Note fenotipiche acromegaloidi della paziente.

risultano normali, eccetto per il riscontro di emianopsia bitemporale. La paziente sviluppa un progressivo stato di soopore. Nel sospetto di un interessamento meningo-encefalitico, vengono subito eseguiti esami ematochimici, rachicentesi e RMN encefalo.

Le analisi biochimiche di laboratorio su sangue e liquor risultano negative. La RMN encefalo evidenzia una massa sellare e soprasellare di 33 mm con dislocazione del peduncolo ipofisario e del chiasma ottico e compressione del terzo ventricolo; tale lesione mostra disomogenee caratteristiche di segnale e di enhancement dopo mezzo di contrasto, altamente suggestive per recente evoluzione emorragica di un pre-esistente adenoma. La ragazza viene pertanto trasferita presso il reparto di Neurochirurgia per essere sottoposta a completa resezione chirurgica della lesione con approccio transfenoidale. Gli esami ormonali pre-operatori documentano ipotiroidismo centrale, deficit di ACTH e diabete insipido. Dalle curve di crescita si evidenziano inoltre parametri auxologici  $> 95^{\circ}$  p.le (altezza +2.25 SDS, peso +1.85 SDS) e superiori al target genetico.

L'esame istologico e immunoistochimico risultano compatibili con adenoma GH secernente con diffuse aree di necrosi ed emorragia.

La normalizzazione della secrezione di GH (confermata anche da OGTT) è secondaria ad apoplezia dell'ipofisi. Nel post-operatorio, viene impostata terapia ormonale multipla (hydrocortisone, l-tiroxina, estrogeni e desmopressina). La terapia sostitutiva con estrogeni e con ormone della crescita viene iniziata rispettivamente 2 e 7 mesi dopo l'intervento neurochirurgico, dopo evidenza di entrambi i deficit ai test da stimolo.

L'apoplezia ipofisaria è un'entità rara in bambini e adolescenti (1:1.000.000), che tuttavia richiede un immediato e rapido trattamento per prevenire situazioni potenzialmente fatali.

Di tutti gli adenomi ipofisari in età giovanile ( $< 20$  anni), circa il 16% sviluppa apoplezia, causata da infarto o emorragia della ghiandola ipofisaria stessa. I segni clinici e laboratoristici non sempre sono suggestivi, quindi la RMN encefalo risulta fondamentale nella diagnosi. Benchè non comune, tale diagnosi va comunque sospettata nei casi di cefalea ad esordio acuto, soprattutto se accompagnata da disturbi visivi.

L'ipopituitarismo può svilupparsi come effetto dell'adenoma stesso o secondario ad intervento chirurgico, che risulta indicato nei casi di interessamento neuro-oftalmologico.

# SALUTEPERTUTTI.IT

## LA RIVISTA DELLA SALA D'ASPETTO

è anche su Facebook!  
Metti like e condividi

<https://www.facebook.com/salutepertutti.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), **Soad K. Al Jaouni** (Kingdom of Saudi Arabia), **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).

## The “Equality Plus” Project on Migration and Hemoglobinopathies: Changes and Challenges for the Healthcare System in a Multiethnic Society (First Part)

Duran Canatan <sup>1</sup>, Joan Lluís Vives Corrons <sup>2</sup>, Giorgio Piacentini <sup>3</sup>, Fatih Kara <sup>4</sup>, Bekir Keskinçilic <sup>4</sup>, Başak Tezel <sup>4</sup>, Aslıhan Külekçi Uğur <sup>4</sup>, Meliha Babayigit <sup>4</sup>, Giuseppe Millimaggi <sup>3</sup>, Ozlem Erineççi <sup>1</sup>, Zekiye Özdemir <sup>1</sup>, Vincenzo de Sanctis <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Thalassaemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya (Turkey);

<sup>2</sup> Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit, Institute for Leukaemia Research Josep Carreras (IJC) and University of Barcelona, Catalonia (Spain);

<sup>3</sup> Private Accredited Quisisana Hospital, Ferrara (Italy); <sup>4</sup> General Directory of Public Health of MOH of Turkey, Ankara (Turkey)

### Abstract

According to the World Health Organization (WHO), approximately 5% of adults worldwide are carriers for a haemoglobin disorder, 2.9% for thalassaemia and 2.1% for sickle cell disease (SCD).

Moreover, over 300,000 children are born each year with a major hemoglobinopathy, 30% are born with thalassaemia, while 70% have SCD. Through mobility and migration flows, haemoglobinopathies have spread from the Mediterranean, Africa and Asia to the whole Europe, the Americas and Australia, and there is scientific evidence that they have become a global public health problem. However, there are still poor data on the precise prevalence, overall burden, and trends of the diseases, due to a lack of

comprehensive data collection and analysis systems in the different European countries. Health education, public awareness and sensitization, and prevention of affected births constitute the mainstay of the armamentarium against hemoglobinopathies, taking into consideration that no radical cure is currently available for the vast majority of patients.

These aspects will be developed (from September 1<sup>st</sup>, 2019 to August 31<sup>st</sup>, 2022), by the “Equality Plus” project with the hope that professionals working with migrant children and families should improve the sensitivity of their respective populations towards migrants, asylum seekers, and refugees.

**Key words:** Hemoglobinopathies, migrants, refugees, Turkey, Spain, Italy, Equality Plus Project.

## Background

Sickle cell disease (SCD) and thalassemia (Thal) are the most common monogenic diseases in the world. Up to 7% of the global population are carriers of an allele for an inherited hemoglobin disorder (1, 2).

The global number of neonates affected by SCD is estimated to be 5.5 million at the heterozygous state (HbAS) and 300,000 at the homozygous state (HbSS) (3). 80% of these children are born in Sub-Saharan Africa. The number of neonates with SCA is estimated to be 2.600 for North America and 1.300 for Europe (4).

At least 60,000 children are born yearly with various forms of  $\beta$  thalassemia ( $\beta$ -Thal) (5). The original endemic areas of these diseases include most of Sub-Saharan Africa, the Middle East and India, Mediterranean area (Italy, Greece and North Africa) and Southeast Asia (1). However, the disease alleles have spread worldwide due to migration. Their prevalence, however, varies considerably between the different regions of the world and between countries in the same region, between areas within a country, and even, between different medical centres of the same area (6, 7).

The number of migrants and refugees in Europe and Turkey, in the past few years, has increased dramatically due to war, violence or prosecutions in their homeland. In addition to communicable diseases, such as respiratory, gastrointestinal and dermatologic infections, non-communicable diseases, including mental, social problems and chronic conditions, account for a significant morbidity burden in newly arrived migrants and refugees (8). Pregnant women, newborns, and unaccompanied minors are particularly vulnerable groups (9).

The total number of international migrants in the world in 2010 amounted to 214 million, equivalent to 3% of the world's population, of which Europe hosted around 70 million (10). Of the more than 1 million migrants, asylum seekers, and refugees who arrived in Europe in 2015, nearly one third were children, and 90,000 of these children were unaccompanied (11). These numbers are inevitably going to put a strain on healthcare systems.

The present paper, after a brief update on migration and hemoglobinopathies in Turkey, Spain and Italy, describes the key aspects of "Equality Plus Project", a 3 years project (from September

1<sup>st</sup>, 2019 to August 31<sup>st</sup>, 2022) supported by European Union (EU), to promote the sensitivity of their respective populations towards hemoglobinopathies in migrants, asylum seekers, and refugees.

## Definitions of migrants

There is currently no universally accepted definition for migrant at an international level and the heterogeneity of definitions used limits comparability of routinely collected data.

The United Nations (UN) defines an international migrant as "any person who changes his or her country of usual residence". Migration can be voluntary or involuntary, the latter being considered reluctant when situations encourage relocation or forced when people relocate to avoid direct harm. Forced relocation occurs within a country or across countries for asylum seekers and refugees who cannot return home. The rise in violence worldwide raises questions if international agreements secure the health rights of various types of migrant minors and what more can be done (12).

Ethnic minority (groups) differ from immigrants in the sense that they have often been settled for generations in the immigration countries and thus include descendants, the children of descendants, whereas immigrants are 'newcomers' (13-16).

The terms asylum-seeker and refugee are often confused. An asylum-seeker is someone who declares that he or she is asking to be given the refugee status and rights, but whose claim has not yet been definitively evaluated and approved by the authorities. National asylum systems are there to decide which asylum-seekers actually qualify for international protection. Those judged through proper procedures and approved become a refugee with access to rights and freedoms assured by international law (13-16). Refugees have been forced to leave their country in order to escape war, persecution or natural disaster.

The 1951 Convention relating to the Status of Refugees describes a refugee as "a person who owing to a well-founded fear of being persecuted for reasons of race, religion, nationality, membership of a particular social group, or political opinion, is outside the country of this nationality and is unable to or, owing to such fear, is unwilling to avail himself of the protection of that country" (12). A refugee is an

asylum seeker whose application has been successful.

The total number of undocumented migrants in Europe is unknown, making it difficult to draw conclusions regarding the extent to which this group's health needs are being met, or to estimate the extent or direction of possible biases to those accessing medical services.

## Implications of legislation and policy for healthcare of migrants in Europe and Turkey

Migration to Europe is regulated by a set of legislations including national laws of EU member states (MS) and the EU law. In general MS have a sovereign right to control their borders to regulate the entry and long term presence of foreigners in their countries. Legal status is one of the most significant factors determining access to affordable and adequate health services for migrants in a country. Access to health care for undocumented immigrants varies with national legislation and policy (17). Illegal migrants in Europe are, in general, only entitled to emergency care and health services the children and the pregnant women. Although undocumented migrants may still experience other barriers in access to health care services, a study conducted in Spain interviewed 380 migrants to assess whether there were differences on health services utilization by legal status. The authors did not find differences in the use of health services between legal and illegal migrants. However, a significantly lower utilization of health services was associated with less education (RP = 0.4; 95% CI: 0.2-0.9) (18).

Turkey is at the centre of refugee movements due to historical and geographical reasons. Turkey did not have a specific refugee policy until the 1950s and did not have a strategy for the social inclusion of migrants and therefore was not ready for the recent high influx of migration. The first policies to be implemented regarding migration and refugees came with the establishment of United Nations (19, 20). Turkey signed the 1951 convention and its 1967 protocol with a geographical restriction. The implications of such a limitation, Turkish experience with a number of mass influxes of refugees, current refugee flows particularly from the Middle East, the 1994 Regulations and the UNHCR's role to conduct

refugee status determination and resettlement will be evaluated (20), but Turkey's policies regarding migration, refugees and asylum seekers were not properly developed until the last two decades (21).

In April 2014, the Law on Foreigners and International Protection (LFIP) established a proactive migration policy to cope with migration influxes, without infringing fundamental human rights of asylum seekers (19). LFIP is composed of three pillars: (a) Pre-entry and entry measures, visa and residence policies and integration of foreigners; (b) International protection to realize the principle of non-refoulement and status determination of asylum seekers; and (c) Establishment of General Directorate of Migration Management. The EU Commission interprets these developments as "substantial steps towards alignment with EU standards on international protection, treatment of regular and irregular migrants and protection of victims of human trafficking" (22).

## Epidemiology of hemoglobinopathies in migrants living in Turkey, Spain and Italy

Anatolian lands and Europe have been subject to large refugee movements throughout their history (23). During the last twenty years, official national statistics revealed that immigrants to Europe have come from many different countries as they flee from civil wars and military dictatorships, in particular Zaire, former Yugoslavia, Nigeria, Somalia, Sri Lanka, Iran, Syria, Iraq and Afghanistan. Europe received the largest inflow of refugees and asylum seekers since World War II, fleeing conflicts in Syria, Afghanistan, Iraq, and elsewhere (19).

Accurate epidemiological data are difficult to collect and a major challenge is collecting data from non-indigenous population groups in Europe (24). From these groups much information is derived from epidemiological information in the country of origin and not always from direct surveying of local ethnic minority. It is assumed that the migrant group is a representative sample of the population of the country of origin, with the same birth rate, etc. and calculations are made on these assumptions. Much of the regional and global data may not be accurate but are the best estimates on available information.

At present, the estimated prevalence of affected newborns and SCD carriers in Europe are approximately 1 to 5/10,000 and 1/150, respectively. However, epidemiological predictions suggest an increasing global burden of SCD between 2010 and 2050, making SCD an emerging problem of public health with limited therapeutic options (25-27).

In Spain, the number of SCD patients has increased significantly 10-15 years ago as a result years ago as a result of immigration from Africa, but appears to have stabilized in the past couple of years in Spain (28). In contrast, Italy, France, Germany and Belgium (29) have recently been accepting large numbers of refugees and have faced a dramatic increase in their patient numbers (29).

It was undisputed that the burden of SCD in Europe has been increasing and is likely to continue to do so in the foreseeable future. This increase is due to three factors: (a) an increase in the number of newborns; (b) an increase in life expectancy of SCD; and (c) an increase in the number of immigrants with SCD from areas of high prevalence (30-32).

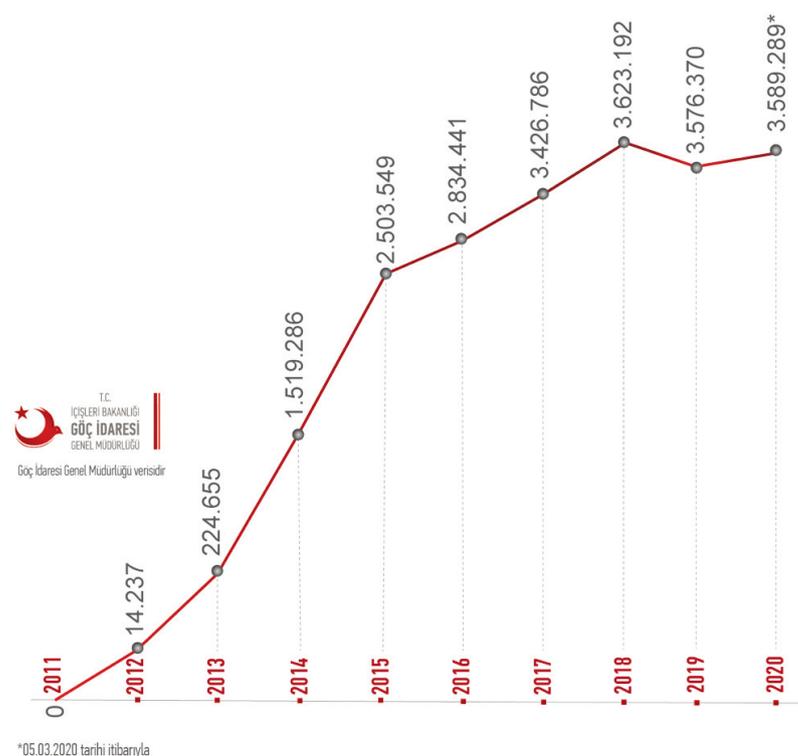
Therefore, the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP) decided to develop a common national response to the rising number of SCD patients with the following objectives: (a) to create a national working group focused on pediatric SCD; and (b) to develop tailored guidelines for the management of SCD that could be accessed and practiced by those involved in the care of children with SCD in Italy (33). Since the beginning of the Syrian civil war, started in March 2011, millions of refugees immigrated mostly to neighboring countries (34). According to the Turkish report of Health Services on Temporary Protection of General Directory of Public Health of MOH, in 2019 approximately 3.6 million of immigrants were under temporary protection. Their distribution by year is reported in **Figure 1** and by age and gender in **Figure 2** (35). According to the Temporary Protection Directive and on the basis of other relevant legislation prepared by the Ministry of Health and published on 03.25.2015 (numbered as 2875): the Syrians can benefit, free of charge, of emergency care, preventive, primary health care and therapeutic services. Those who have not received a temporary identification number are offered within the framework of the "Temporary Protection Regulation", treatment of infectious diseases, immuni-

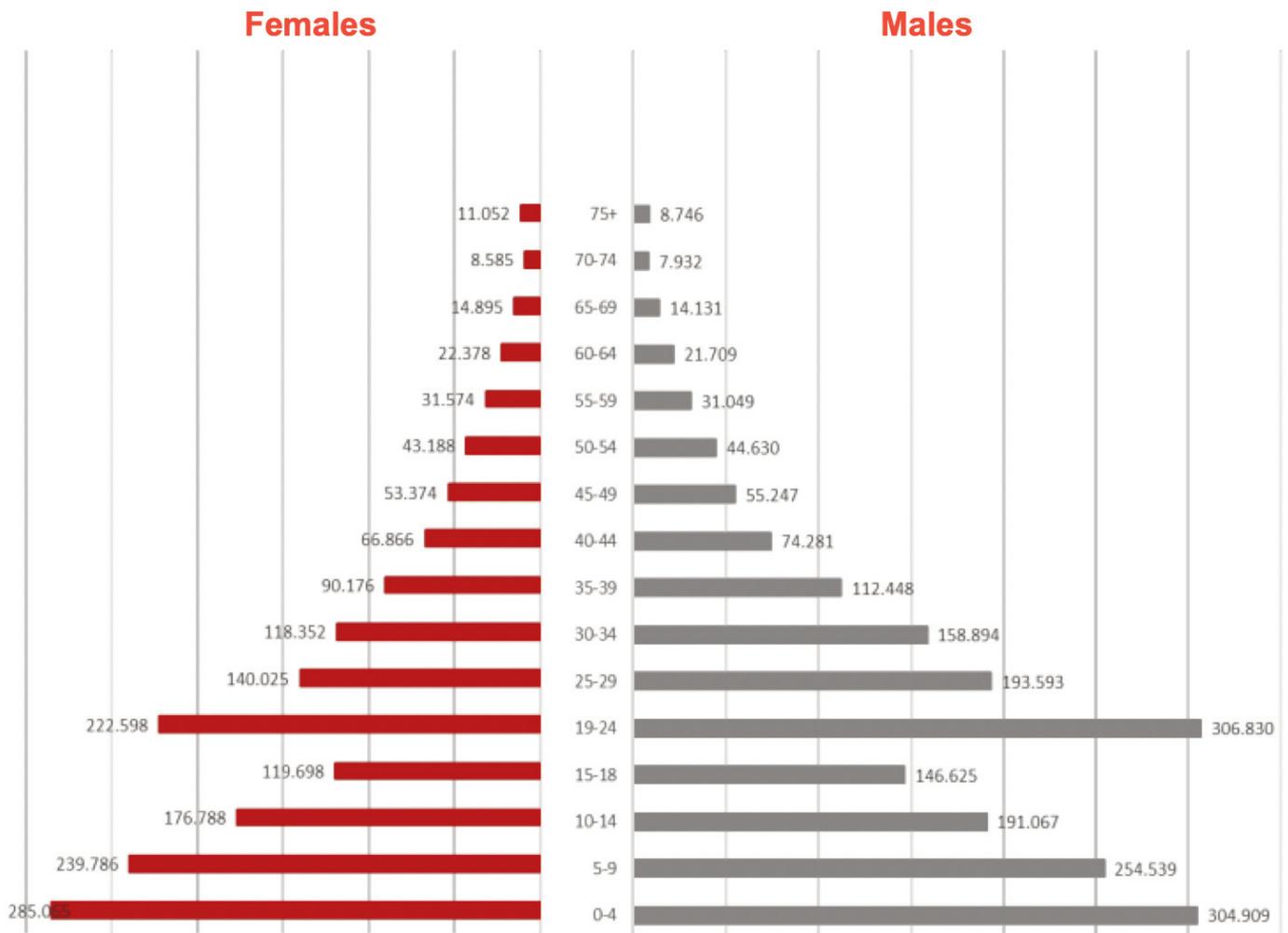
zation and emergency health services (35). Currently, 780 migrant health units have been opened in 173 migrant health centers in 29 provinces and they continue their activities (35).

On January 18, 2013, the government declared that all Syrians would be entitled to the same health services as Turkish citizens, but this is not uniformly applied (36, 37). Health-care services are provided through primary health-care centers, medical emergency stations, and tent hospitals. Over 90% of refugees in camps report access to services at field hospitals in camps (38, 39). State hospitals are dedicated to providing health care to refugees (40). However, 1.2 million patient consultations for Syrian refugees were registered in outpatient settings. A survey administered among Turkish healthcare professionals found intensive care (66%) and in-patient care (65%) to be the greatest health service needs (41). A low number of antenatal care visits among Syrian women was also reported, with 41% of refugee women not having antenatal care visits throughout their pregnancy (42, 43).

While the number of Syrians arriving in Europe continues to increase, it remains low compared to Syria's neighbouring countries, with slightly more than 10% of Syrians seeking safety in Euro-

**Figure 1.** Distribution by year of Syrians immigrants under temporary protection in Turkey (From: <https://www.goc.gov.tr/geci-ci-koruma> 5638; 2019).





**Figure 2.** Number distribution of Syrian immigrants by age and gender (From: <https://www.goc.gov.tr/geci-ci-koruma> 5638; December 2019).

pe. Seventy five percent of Syrian refugees to neighbouring countries are women and children, and many are of reproductive age (44).

Turkey has also been receiving migrants from some African countries, such as Eritrea, Somalia, Egypt and Sudan. These migrants usually consider Turkey not as the final destination of their travel, but rather a transit country (45). The official total number of irregular migrants who passed through Turkey to Europe between 2009 and 2013 was 225,590 (46).

In Syria, because of its geographical location, hemoglobin disorders are highly prevalent. Syria has historically been in contact with various races and ethnic groups because was colonized by a number of Empires as Byzantines, Mongols and Ottomans. Most Syrians are of Arab origin (47). The heterogeneity of the population is reflected in the 38 different  $\beta$ -globin gene mutations detected in the study of Murad et al. (48).

There is a high carrier rate of haemoglobinopathies among the Syrian population, including  $\beta$ -thalassemia (5%) and  $\alpha$ -thalassemia (1–5%). This rate is possibly higher among the Ar-Raqqa population due to consanguineous marriages. There are more than 8,000 registered transfusion-dependent patients in 13 thalassemia centers in 16 provinces. Each year, there is a permanent increase in the number of patients and a number of almost 800 new cases per year (49-51).

Because  $\beta$ -Thal is a prevalent disorder in the Mediterranean countries, Yazal Erdem et al. (44) promoted an overview of the demographic, socioeconomic, medical characteristics, and healthcare problems of refugee children with  $\beta$ -Thal. Eighteen Turkish Pediatric Hematology Oncology Centers with 318 refugee children from 235 families participated in the study. The mean age of the patients was  $8.1 \pm 4.8$  years (0.5-21 years). The mean time after immigration to

Turkey was  $2.5 \pm 1.5$  years (range, 0.1-7 years). Seventy-two (22.6%) of them were born and diagnosed with  $\beta$ -Thal in Turkey. The most frequently encountered mutation was IVSI-110 (G>A) (31%). Before immigration, only 177 patients (55.6%) reported the use of chelators; after immigration it increased to 268 (84.3%). Difficulties in communication, nonregular use of medications, and insensitivity to prenatal diagnosis were preliminary problems (52).

The frequency of HbS is low (<1%) in Syria, though epidemiological studies are not available. A study on haplotypes associated with sickle cell gene has shown the presence of the Benin haplotype (53).

In Italy, the proportion of patients with HbSS has increased from 21% in 1998 to 28% in 2003. A comparison of patients of non-Italian versus Italian origin showed that non-Italian patients were mostly homozygous for the HbS allele (72% vs 18%, respectively), were younger (75% <18-years old vs 23%) and lived predominantly in North Italy (61% vs 11%) (54). The identification of SCD in refugees at their first admission to an emergency department for an acute disease-related event was assessed in a study coordinated by the Italian Society of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SITE). In total, 67 patients with SCD (48% children, mostly with the HbSS genotype) were identified from a retrospective analysis of data collected from 2014 to 2017 (54). The main causes of access to the emergency department were vaso-occlusive crisis (VOCs) (35.8%), anemia (19.4%), and fever (7.5%); 60% of the identified SCD patients were then followed in reference centers for hemoglobinopathies (55).

Together, these data suggest that the increased number of patients with SCD in Italy has mostly resulted from migratory patterns of immigrants arriving, in recent years, from countries in which there is a high disease prevalence and that there are approximately 2,000 patients with SCD currently living in Italy (56)

In Spain, a study conducted by *Molina-Arrebola et al.* (57) documented in ethnic minorities that there was a huge variety of hemoglobinopathies: heterozygous Hb S, 45% (300/666); heterozygous Hb C, 15% (100/666);  $\beta$ -thal minor, 13.7% (91/666);  $\alpha$ -thal, 10.2% (68/666); Hb SS in 14 patients, and Hb CC in 9 patients. Of the native patients, 14 were found to have Hb AS and 9 HbAC.

A national registry of hemoglobinopathies (Thal and SCD) was implemented in 2014 in Spain.

Fifty hospitals participated to the survey. Thalassemia was reported in 73 cases and SCD in 615 cases. The incidence in 2014 was estimated at 4 cases of thalassemsias and 14 cases of SCD among 426,303 live births (0.002 per 1,000 live births and 0.03 per 1,000 live births, respectively) (28). In summary, the current influx of economic migrants and asylum seekers in Spain, from countries with a high prevalence of haemoglobinopathies, creates new challenges for health care systems and diagnostic laboratories. The incidence of hemoglobinopathy is lower in Spain than in other Mediterranean countries, with a prevalence of approximately 1.5 cases per 100,000 people. Pediatricians and paediatric societies should work to improve the sensitivity of their respective populations towards migrants, asylum seekers, and refugees.

## The Aims of "Equality Plus Project"

The aims of project are mainly focused on the screening, prevention and education. The primary goals are:

- To address the issues of hemoglobinopathies in migrants living in Turkey, Spain and Italy;
- To train health managers and family physicians who carry out primary care services in South and South East provinces of Turkey where immigrants are concentrated;
- To train physicians for the health care of patients with hemoglobinopathies.

## Project Partners Organisation

EQUALITY PLUS is coordinated by Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV) (Foundation of Mediterranean Blood Disease, Director: Prof Duran Canatan) in partnership with T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (Department of General Directory of Public Health of Ministry of Health of Turkey), Casa di Cura Quisisana of Ferrara (Italy) and the Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras of Barcelona (Spain) under the Erasmus Programme.

AKHAV was established in 1996 for conducting scientific research in thalassemia, hemoglobinopathies, and inherited or acquired blood disorders. There are seven Board Members and 38

volunteers working or collaborating with the Foundation.

Foundation has been continued the education, awareness and social studies on thalassemia through radio, television, schools, municipalities, non-governmental organizations of Antalya region since 1996. The AKHAV has also developed, between 1998 and 2006, a campaign to find regular voluntary blood donors with slogan "Don't Fade Flowers of Thalassemia" and the named project the "Blood mother and Blood father" AKHAV has been established Hemoglobinopathy Diagnosis Center in 2004. In addition, Antalya Training and Research Hospital - Adem Tolunay Thalassemia and Blood Center was established by AKHAV, together with Donation Adem Tolunay and Manager of Health of Antalya in 2010. Thalassemia center has been serviced approximately 500 patients since 2010.

Furthermore, from 1996, every year on the 8th of May, the Foundation organizes panels or seminar called the "THALASSEMIA WORLD DAY". In addition, AKHAV has continued to develop training and screening on thalassemia in municipality, schools, NGOs and villages of Antalya region. AKHAV has been realized EU Erasmus and Equality Plus for thalassemic patients together with Private Accredited Quisisana Hospital, Ferrara (Italy) and Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit, Institute for Leukaemia Research Josep Carreras (IJC) and University of Barcelona, Catalonia (Spain), Antalya Governorship, Antalya Training and Education Hospital and Antalya Thalassemia Association. between 2016-2018.

## Conclusions

Due to the increased intensity, diversity, and duration of forced migration from conflict areas in the Middle East and Africa, governments of high-income countries in Europe and beyond are faced with the challenge of responding to the humanitarian needs of this population.

However, current and future mobility and migration pose considerable new challenges that have to be taken into consideration by members states and EU authorities. Health monitoring systems are not yet prepared for these challenges, and largely fail to address them adequately (58), leading to a lack of timely and accurate data on health status and health care of Asylum seekers and

refugees (ASR) (59).

Health education, public awareness and sensitization, and prevention of affected births constitute the mainstay of the armamentarium against hemoglobinopathies, taking into consideration that no radical cure is currently available for the vast majority of patients. These aspects will be developed during the three years "Equality Plus" project with the hope that professionals working with migrant children and families should improve the sensitivity of their respective populations towards migrants, asylum seekers, and refugees.

## References

1. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(9):a011692.
2. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et al.  $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1):e2017018.
3. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013; 381:142-151.
4. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376:2018-2031.
5. Fattoum S. Evolution of hemoglobinopathy prevention in Africa: results, problems and prospect. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009; 1:e2009005. Published 2009 Nov 10.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators, *Bull World Health Org.* 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647473/pdf/06-036673.pdf>.
7. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686:375-396.
8. Pavli A, Maltezou H. Health problems of newly arrived migrants and refugees in Europe. *J Travel Med.* 2017; 24(4):10.1093/jtm/tax016.
9. ISSOP Migration Working Group. ISSOP position statement on migrant child health. *Child Care Health Dev.* 2018; 44:161-170.
10. Nørredam M. Migration and health: exploring the role of migrant status through register-based studies. *Dan Med J.* 2015; 62(4):B5068.
11. Stubbe Østergaard L, Norredam M, Mock-Munoz de Luna C, et al. Restricted health care entitlements for child migrants in Europe and Australia. *Eur J Public Health.* 2017; 27:869-873.
12. United Nations. *Convention Relating to the Status of Refugees*: United Nations. 1951.
13. International Organisation of Migration (IOM). *Glossary on Migration*. Geneva: IOM. 2011; p.12.
14. UNESCO. *People on the move. Handbook of selected terms and concepts*: UNESCO. 2008.

15. Asylum and migration glossary 3.0. Brussels: DG Migration and Home Affairs European Migration Network; 2014. ([http://ec.europa.eu/dgs/home-affairs/what-we-do/networks/european\\_migration\\_network/docs/emn-glossary-en-version.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/home-affairs/what-we-do/networks/european_migration_network/docs/emn-glossary-en-version.pdf), accessed 3 June 2016).
16. Bhopal R. Ethnicity, race, and health in multicultural societies. Oxford: Oxford University Press. 2007; p. 310.
17. Health care provision for illegal migrants: may health policy make a difference? *Eur J Public Health*. 2007; 17:483-485.
18. Torres-Cantero AM, Miguel AG, Gallardo C et al. Health care provision for illegal migrants: may health policy make a difference? *Eur J Public Health*. 2007; 17:483-485.
19. Ekmekci PE. Syrian Refugees, Health and Migration Legislation in Turkey. *J Immigr Minor Health*. 2017; 19:1434-1441.
20. Latif D. Refugee policy of the Turkish Republic. *Turk Yearb Int Relat*. 2002; 33:2-29.
21. Sanderson M. The Syrian crisis and the principle of non-refoulement. *Int Law Stud*. 2013; 89:776-801.
22. The European Commission. Enlargement Turkey progress Report. Brussels: 2014. Cited on 17 Feb 2016.
23. Kirişçi K. Post second World War immigration from Balkan countries to Turkey. *New Perspect Turk*. 1995; 12:65-67.
24. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67:39-70.
25. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001; 79:704-712.
26. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1561-1573.
27. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013; 381:142-151.
28. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, et al National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64:7.
29. Lê PQ, Ferster A, Dedeken L, et al. Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen*. 2018; 25:57-63.
30. Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018; 183:648-660.
31. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115:3447-3452.
32. Inusa BPD, Colombatti R. European migration crises: The role of national hemoglobinopathy registries in improving patient access to care. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7):10.1002/pbc.26515.
33. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, et al. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:169. Published 2013 Oct 20.
34. Goleen Samari G. Syrian Refugee Women's Health in Lebanon, Turkey, and Jordan and Recommendations for Improved Practice. *World Med Health Policy*. 2017; 9: 255-274.
35. The Report of Health Services on Temporary Protection of General Directory of Public Health of MOH of Turkey in 2019. <https://www.goc.gov.tr/gecici-koruma5638>.
36. Dinçer OB, Federici V, Ferris E, et al. Turkey and Syrian Refugees: The Limits of Hospitality. Washington DC: Brookings Institute International Strategic Research Organization (USAK); 2013.
37. Ekmekci PE. Syrian Refugees, Health and Migration Legislation in Turkey. *J Immigrant Minority Health*. 2017; 19:1434-1441.
38. Oktay F. Syrian Refugees in Turkey: Field Survey Results. Republic of Turkey Prime Ministry Disaster and Emergency Management Presidency. 2013.
39. Sahlool Z, Sankri-Tarbichi AG, Kherallah M. Evaluation Report of Health Care Services at the Syrian Refugee Camps in Turkey. *Avicenna J Med*. 2012; 2:25-28.
40. Demirtas U, Ozden A. Syrian Refugees: Health Services Support and Hospitality in Turkey. *Public Health*. 2015; 129:1549-1550.
41. Savas N, Evrim Arslan E, Tacettin InandıT, et al. Syrian refugees in Hatay/Turkey and their influence on health care at the university hospital. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9:18281-18290.
42. Demirci H, Yildirim Topak N, Ocakoglu G, et al. Birth characteristics of Syrian refugees and Turkish citizens in Turkey in 2015. *Int J Gynecol Obstet*. 2017; 137:63-66.
43. Erenel H, Aydoğan Mathyk B, Sal V, et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of Syrian refugees: a case-control study in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295:45-50.
44. Baker, Daniel. Regional Situation Report for Syria Crisis. Geneva: United Nations Population Fund; 2014.
45. Tarımcı, A. The role of geographical limitation with respect to asylum and refugee policies within the context of Turkey's EU harmonization process. A thesis submitted to Middle east Technical University. 2005. Cited on 17 Feb 2016. <https://etd.lib.metu.edu.tr/upload/3/12606825/index.pdf>.
46. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. EU-Turkey Joint Action Plan-Third implementation report. 2014. Cited on 11 March 2016. [http://ec.europa.eu/dgs/home-affairs/what-we-do/policies/european-agenda-migration/proposal-implementation-package/docs/implementation\\_report\\_2016\\_0304\\_eu-turkey\\_joint\\_action\\_plan\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/home-affairs/what-we-do/policies/european-agenda-migration/proposal-implementation-package/docs/implementation_report_2016_0304_eu-turkey_joint_action_plan_en.pdf).
47. Beshara A. The origins of Syrian nationhood: histories, pioneers and identity. London: Routledge, Taylor & Francis Group. 2011; pp. 1-384.
48. Murad H, Moasses F, Dabboul A, et al. Geographical distribution of  $\beta$ -globin gene mutations in Syria. *Hematology*. 2018; 23:697-704.
49. Hamamy HA, Al-Allawi NAS. Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries. *J Commun Genet*. 2013; 4:147-167.
50. Muhjazi G, Bashour H, Abourshaid N, Lahham H. An early warning and response system for Syria. *Lancet*. 2013; 382(9910):2066.
51. Al-Zir KN. Prevention of hemoglobinopathies in Syria. *Hemoglobin*. 2009; 33(Suppl 1):S25-S27.
52. Yazal Erdem A, Demir Yenigürbüz F, Pekpak E, et al. Refugee children with beta-thalassemia in Turkey: Overview of demographic, socioeconomic, and medical characteristics. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(5):e27636.
53. El-Hazmi MAF, Warsy AS, Bashir N, et al. Haplotypes of the beta-globin gene as prognostic factors in sickle-cell

- disease. *East Mediterr Health J.* 1999; 5:1154-1158.
54. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schiliro G. The changing profile of sickle cell disease in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18:923-924.
55. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood.* 2019; 133:2100-2103.
56. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease – A report of the Italian experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2029; 14,120.
57. Molina-Arrebola MA, Avivar-Oyonarte C, Salas-Coronas J, et al. Practical diagnosis of red cell disorders in southern Spain. *Acta Haematol.* 2012; 127:50-55.
58. Rechel B, Mladovsky P, Devillé W. Monitoring migrant health in Europe: a narrative review of data collection practices. *Health Policy (NY).* 2012; 105:10-16.
59. Bozorgmehr K, Goosen S, Mohsenpour A, et al. How do countries' health information systems perform in assessing asylum seekers' health situation? Developing a health information assessment tool on asylum seekers (HIATUS) and piloting it in two European countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14:894. Published 2017 Aug 8.

**Conflict of interest**

Nothing to declare

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

Erasmus+

Co-funded by the  
Tempus Programme  
of the European Union

Correspondence:

**Duran Canatan, MD**

Project Coordinator

Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Başkanı (AKHAV)

President of Mediterranean Blood Diseases Foundation

Güllük Cd. Antelsan İş Merkezi 8/3

Muratpaşa-Antalya-Turkey

Tel &amp; Fax: :+90.242.2432020-21

E-mail: durancanatan@gmail.com

www.equalityplus.eu

# Istruzioni agli Autori

## Obiettivo della rivista

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

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

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

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

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

## Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

## Articoli standard di riviste

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

## Articoli con organizzazioni come autore

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

## Articoli in supplementi al fascicolo

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

## Libri

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

## Capitolo di un libro

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

## Figure e Tabelle

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

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

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

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

## Come e dove inviare gli articoli

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

**Dott Gabriella Pozzobon**

**Presidente SIMA ed Editor in Chief**

**Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza**

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

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

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

# 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)



Aggiornamento  
2019

**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.**



MILANO

6 - 7 LUGLIO 2020

# Nutrimi

XIV FORUM DI NUTRIZIONE PRATICA

Per iscriversi al congresso e alla newsletter: [www.nutrimi.it](http://www.nutrimi.it)

