

RiViSTA ITALIANA di MEDiCINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF Gabriella Pozzobon

SENIOR EDITOR IN CHIEF Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal



AUTORI

Carlo Alfaro
Graziano Barera
Sabrina Bellone
Attilio Boner
Duran Canatan
Paolo Cavarzere
Raffaele Cerchione
Sarah Dal Ben
Chiara Maria Damia

Vincenzo De Sanctis
Giovanni Farello
Ludovica Fedi
Rossella Gaudino
Giulia Iapadre
Maria Laura Iezzi
Roberta Pajno
Cristina Partenope
Giorgio Piacentini

Gabriella C. Pozzobon
Salvatore Recupero
Giulia Russo
Luigi Tarallo
Gloria Torri
Alberto Verrotti
Joan Lluís Vives Corrons
Sonia Volpi
Luca Zagaroli

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA





ONLINE EDITION

29-30
APRILE
2021



Nutrimi

XV FORUM DI NUTRIZIONE PRATICA

Per iscriversi al congresso e alla newsletter: www.nutrimi.it





Carissimi Soci,

questo primo numero del 2021 della RIMA esce, a dispetto delle nostre speranze, ancora in presenza di un momento di forte criticità dell'epidemia da COVID-19. Dopo un anno dalla dichiarazione dell'OMS dello stato di pandemia, l'11 marzo 2020, il trend dell'epidemia è ancora in crescita a livello globale. In Italia, sono in salita indice di trasmissione (R_t), incidenza di casi ogni 100mila abitanti, ricoveri in area medica e in terapia intensiva: colpa certamente della ormai predominante circolazione della variante "inglese", molto contagiosa che sembra essere responsabile di una malattia non necessariamente più grave, ma di più lunga durata. Peraltro, questa elevata incidenza di nuovi casi rende difficoltoso il tracciamento dei loro contatti e quindi il contenimento della catena di diffusione. L'Italia, come parte del resto del mondo, sta già affrontando la famigerata "terza ondata". Un anno fa non avremmo immaginato la portata dello tsunami che ha prima investito l'Italia e poi il resto del continente. Il bilancio è drammatico. Solo in Italia, il nuovo Rapporto Istat-Istituto Superiore di Sanità ci dice che, a causa del COVID-19, nel 2020, da marzo a dicembre, ci sono stati oltre 100mila morti in più rispetto alla media dei 5 anni precedenti. È il più alto numero di morti mai registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra. E questo eccesso di mortalità sta proseguendo purtroppo drammaticamente nel 2021: a gennaio ci sono stati 8.500 morti in più rispetto a gennaio 2020. Una piaga che ha sconvolto completamente la nostra quotidianità. E mentre un anno fa tutti rispettavano religiosamente le misure di salute pubblica nel segno del forte messaggio di speranza "andrà tutto bene", oggi le popolazioni sono stanche di vivere "in una bolla", accusando la "pandemic fatigue". L'UNICEF ha lanciato l'allarme: il prezzo più alto lo stanno pagando i 332 milioni di bambini e adolescenti nel mondo che da un anno sono praticamente in lockdown, con rischi per la loro salute mentale, soprattutto per quelli più vulnerabili perché in situazioni di marginalità socio-economica, disabilità e malattie croniche, conflitto e violenza familiari. Gli effetti negativi sui giovani sono sotto gli occhi di tutti: disturbi del sonno, alimentazione non corretta, sedentarietà, regressioni comportamentali, disturbi dell'apprendimento, ritiro sociale, dipendenze, autolesionismo, suicidio, disturbi psico-somatici e psichiatrici, aumento degli incidenti domestici e della violenza familiare. I minori stanno subendo anche riduzione o ritardo dell'assistenza sanitaria e dei vaccini. Assieme all'auspicio che le campagne vaccinali anti-COVID-19 ci consentano la svolta dall'emergenza sanitaria, usiamo, per resistere, l'arma che ci è più propria, la cultura, la disamina della letteratura più recente e aggiornata, l'approfondimento e il confronto, proponendovi contenuti che ci auguriamo siano di vostro interesse e gradimento o rappresentino utili spunti di aggiornamenti e riflessione. Assieme a tutto il Consiglio Direttivo SIMA, auguro a tutti Voi una serena Pasqua e liete giornate con la speranza di poter ci incontrare quanto prima "in presenza".

Buona Pasqua e buona lettura!

Gabriella Pozzobon, Presidente e il **Direttivo**
Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza

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 Farelli (L'Aquila)
Piericola Garofalo (Palermo)
Rossella Gaudino (Verona)
Armando Grossi (Roma)
Sabino Pesce (Bari)
Carlo Pintor (Cagliari)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)
Rosalba Trabalzini (Roma)
Maurizio Tucci (Milano)
Andrea Vania (Roma)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Monica Borile (El 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
Direzione Marketing e PR
Comunicazione e Media
Grafica e Impaginazione
Affari Legali
Pietro Cazzola
Donatella Tedeschi
Ruben Cazzola
Cinzia Levati
Avv. Loredana Talia (MI)

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

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



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. 19 - n. 1 - 2021

Sommario

Editoriale pag. 1

Gabriella Pozzobon e il Direttivo SIMA

L'uso dei farmaci antiepilettici in adolescenza pag. 3

Giulia Iapadre, Luca Zagaroli, Maria Laura Iezzi, Alberto Verrotti, Giovanni Farelli

Sviluppo puberale ed età al menarca nelle patologie respiratorie croniche: un breve update pag. 8

Sarah Dal Ben, Rossella Gaudino, Paolo Cavarzere,
Sonia Volpi, Attilio Boner, Giorgio Piacentini

Autolesionismo e suicidio negli adolescenti durante la pandemia da COVID-19: una breve revisione della letteratura pag. 11

Gabriella Cinzia Pozzobon, Carlo Alfaro, Raffaele Cerchione,
Ludovica Fedi, Luigi Tarallo

Inizio del trattamento con GH: Corso telematico nell'era del COVID-19. Risultati preliminari pag. 16

Chiara Maria Damia, Roberta Pajno, Salvatore Recupero, Giulia Russo,
Cristina Partenope, Graziano Barera, Gloria Torri, Sabrina Bellone, Gabriella Pozzobon

Endo-Thal

Diagnosis and Current Challenges in the Management of Hemoglobinopathies: The Equality Plus Project (3rd Part) pag. 25

Duran Canatan, Joan Lluís Vives Corrons, Vincenzo de Sanctis

L'uso dei farmaci antiepilettici in adolescenza

Giulia Iapadre ¹, Luca Zagaroli ¹, Maria Laura Iezzi ¹, Alberto Verrotti ², Giovanni Farelli ¹

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della vita e dell'ambiente, Università dell'Aquila;

² Clinica Pediatrica, Facoltà di Medicina, Università di Perugia.

Riassunto

L'epilessia è una malattia cronica e invalidante che colpisce lo 0,5-1% della popolazione pediatrica con un picco nei primi anni di vita. Il trattamento si basa principalmente sulla terapia farmacologica antiepilettica, mentre l'approccio chirurgico è riservato ai tipi di epilessia focale farmaco-resistente. L'uso di farmaci antiepilettici da solo è in grado di indurre il controllo delle crisi in circa due terzi dei pazienti, quindi il restante terzo avrà epilessia farmaco-resistente e probabilmente continuerà ad assumere farmaci anticonvulsivanti per tutta la vita. L'approccio farmacologico è ancora di gran lunga il più diffuso e il suo scopo principale è quello di garantire la migliore qualità di vita possibile, derivante dall'equilibrio tra massimo controllo delle crisi e minima tossicità dei farmaci. Infatti, l'uso di farmaci antiepilettici è associato al potenziale manifestarsi di eventi avversi e significative interazioni farmacologiche. Tra le implicazioni legate all'assunzione di farmaci anticonvulsivanti, prenderemo in considerazione i disturbi endocrinologici più rilevanti in età adolescenziale, quali aumento di peso e obesità, perdita di peso, disturbi riproduttivi e alterazioni della funzione tiroidea.

Parole chiave: Epilessia, adolescenza, trattamento.

Use of antiepileptic therapy in adolescence

Summary

Epilepsy is a chronic and disabling disease that affects 0.5-1% of the pediatric population with a peak in the first years of life. Treatment is mainly based on antiepileptic drug therapy, while the surgical approach is reserved for types of drug-resistant focal epilepsy. The use of antiepileptic drugs alone is able to induce seizure control in about two thirds of patients, therefore the remain one third will have drug-resistant epilepsy and will probably continue to take anti-convulsant medications for life. Nonetheless, the pharmacological approach is still by far the most widespread and its main purpose is to ensure the best possible quality of life, based on the balance between maximum crisis control and minimum drug toxicity. In fact, the use of antiepileptic drugs is associated with the potential for adverse events and significant drug interactions. Among the implications related to anticonvulsant drugs, we will take in consideration the endocrinological disorders most relevant in adolescent age, such as weight gain and obesity, weight loss, reproductive disorders and thyroid function alterations.

Key words: Epilepsy, adolescence, treatment.

Introduzione

L'epilessia è una malattia cronica e invalidante che interessa lo 0,5-1% della popolazione pediatrica con un picco nei primi anni di vita. Il trattamento si basa principalmente sull'utilizzo di farmaci antiepilettici, mentre l'approccio chirurgico è riservato a determinati tipi di epilessia focale farmaco-resistente. L'utilizzo di farmaci antiepilettici è in grado di indurre il controllo delle crisi in circa due terzi dei casi; il restante sarà quindi affetto da epilessia farmaco-

resistente che necessiterà di politerapia (1). Ciononostante, l'approccio farmacologico risulta ancora essere di gran lunga il più diffuso ed ha come scopo principale quello di assicurare la migliore qualità di vita possibile, derivante dall'equilibrio tra massimo controllo delle crisi e minima tossicità da farmaco. L'uso di anticonvulsivanti è associato alla potenzialità di eventi avversi e significative interazioni farmacologiche (2). Tra le conseguenze legate all'assunzione di tale classe di farmaci prenderemo in considerazione quelle di ordine endocrinologico più rilevanti per l'età

adolescenziale (3). La conoscenza di questi aspetti infatti consente all'endocrinologo dell'età evolutiva di monitorare strettamente determinati parametri auxologici o metabolici al fine di individuare e quindi trattare più precocemente eventuali disfunzioni.

Disturbi endocrinologici

Tra le problematiche endocrinologiche associate all'utilizzo di farmaci antiepilettici, quelle più frequentemente riportate riguardano l'aumento di peso e obesità, la perdita di peso, le disfunzioni della sfera riproduttiva e della funzionalità tiroidea.

1.1. Aumento di peso e obesità

L'aumento di peso può comportare rischi considerevoli per la salute, modificare l'immagine di sé e l'autostima, compromettendo anche l'aderenza alla terapia stessa, ancor più in epoca adolescenziale. L'incremento ponderale rappresenta una problematica comunemente riportata (circa il 40%) nei soggetti in terapia con valproato (valproato di sodio anche detto acido valproico) (4), sebbene sia anche descritto, in minor misura, in associazione alla somministrazione di carbamazepina, vigabatrin, gabapentin, pregabalin e perampnel.

Valproato

Il valproato rappresenta ancora oggi uno dei farmaci anticonvulsivanti di prima scelta per molti tipi di epilessia, oltre che per il disturbo bipolare e il dolore neuropatico. Il suo utilizzo a lungo termine appare associato ad un significativo aumento di peso che risulta massimo nei primi 3-6 mesi di terapia e perdura nel tempo. L'entità di tale effetto non sembra essere correlato né con la dose giornaliera del farmaco, né con i suoi livelli sierici; tende ad interessare maggiormente il sesso femminile, probabilmente a causa della resistenza alla leptina e all'alto tasso di craving per i carboidrati osservato tra i pazienti in terapia con valproato. Appare più frequente in donne in età post-pubere che assumono valproato o nelle pazienti che lo hanno assunto dall'età puberale fino all'età adulta. I meccanismi attraverso cui il valproato induce l'aumento di peso sono molteplici e non sono stati del tutto chiariti. Essi includono:

a) *Un effetto diretto di stimolazione ipotalamica*, come suggerirebbero l'aumento dell'appetito e della sete osservata in questi pazienti, sostenuta dall'evidenza della capacità del valproato di modulare la secrezione del corticotropin-releasing hormone (CRH); e del gonadotropin-releasing hormone (GnRH), effetto quest'ultimo che spiegherebbe l'aumento di peso osservabile durante la somministrazione di tutti i farmaci ad attività GABAergica.

b) *Aumentati livelli di leptina e resistenza alla leptina*. La leptina è un fattore che regola il peso corporeo attraverso il neuropeptide

Y che a sua volta stimola l'ingestione di cibo e riduce la termogenesi; i suoi livelli sono correlati con il BMI e la massa grassa. Sembra, infatti, che l'aumento di peso corporeo (incremento del BMI), provocato dal valproato sia in grado di modificare i livelli di leptina, similmente a quanto accade nei pazienti obesi non epilettici.

c) *Interazione con l'adiponectina*. L'adiponectina è una proteina derivata dagli adipociti che gioca un ruolo importante nel controllo della sensibilità all'insulina e l'omeostasi glucidica.

L'effetto del valproato sui livelli di adiponectina risulta ancora controverso. Studi su topi, infatti, mostrano una attività inibitoria del valproato sulla trascrizione genica della adiponectina all'interno degli adipociti, mentre studi comparativi tra pazienti obesi in terapia con valproato e obesi non epilettici non hanno rilevato differenze significative nei livelli di adiponectina.

d) *Iperinsulinemia e insulino-resistenza indotte dal valproato*. L'osservazione che anche le pazienti magre che assumevano valproato mostravano iperinsulinemia, ha suggerito l'insulino-resistenza come causa principale dell'incremento ponderale. La tesi più accreditata è che il valproato riduca il metabolismo epatico dell'insulina, determinando un aumento dei livelli di insulina nel circolo periferico, responsabile dell'incremento ponderale e non il contrario (5).

Inoltre, il valproato, in quanto acido grasso a catena ramificata, compete con i FFA per il legame all'albumina, aumentando la loro disponibilità periferica e quindi la loro attività di modulazione sulla secrezione e biosintesi dell'insulina con incremento del rapporto proinsulina/insulina di secrezione. È noto che sia l'apporto alimentare che i livelli plasmatici di FFA determinano la composizione in acidi grassi delle membrane cellulari; quindi livelli più elevati di acidi grassi saturi riducono l'azione dell'insulina, mentre la presenza di acidi grassi polinsaturi ne migliora la sensibilità. Di conseguenza, qualsiasi perturbazione che provochi l'accumulo di derivati degli acidi grassi all'interno del muscolo e del fegato, come la terapia con il valproato, può indurre insulino-resistenza. Un altro modo attraverso cui il valproato determina ridotta sensibilità all'insulina è interferendo con la via di trasduzione del segnale dell'insulina. È stato dimostrato infatti che il valproato inibisce l'attività di GLUT-1 (uno dei cinque trasportatori di glucosio sulla membrana cellulare attivato alla fine del segnale di trasduzione dell'insulina) presente negli astrociti e nei fibroblasti normali, con un'importante riduzione del trasporto del glucosio accompagnata da una down-regulation fino al 60% dell'espressione dell'mRNA di GLUT-1. Infine, è stato dimostrato che il valproato può stimolare direttamente le cellule beta-pancreatiche a secernere più insulina.

È stato inoltre osservato che i pazienti in terapia con valproato hanno valori di acido urico più elevati e di colesterolo HDL inferiori rispetto ai controlli.

Carbamazepina

Anche la terapia con carbamazepina è correlata all'aumento di peso, che si riscontra nel 10-15% dei casi. I meccanismi alla base di tale processo non sono del tutto chiari e includono sia la formazione dell'edema che l'aumento dell'appetito con conseguente maggiore assunzione di cibo. L'edema associato alla somministrazione di carbamazepina deriverebbe da un'alterazione nella secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH) indotto dallo stesso farmaco anticonvulsivante, sebbene tale effetto risulti minimo (4).

Gabapentin e Perampanel

Generalmente l'aumento di peso riportato nei pazienti trattati con gabapentin è limitato e sembra derivare sostanzialmente dall'attività GABAergica della molecola che è nota essere associata ad una maggior assunzione di carboidrati e una riduzione del dispendio energetico (4).

Per quanto riguarda il perampanel, farmaco antiepilettico di ultima generazione, sinora approvato nei pazienti di età superiore a 12 anni, l'aumento di peso riportato sembra correlare con disturbi comportamentali (tende infatti ad essere più frequente in soggetti con disabilità intellettiva) e ad essere proporzionale alle concentrazioni sieriche del farmaco (6).

1.2. Perdita di peso

Perdita di peso e anoressia costituiscono un effetto collaterale comunemente osservato durante la terapia con due farmaci antiepilettici: topiramato e zonisamide.

Il *Topiramato* rappresenta un farmaco frequentemente utilizzato sia nel trattamento dell'epilessia, che come terapia cronica preventiva dell'emicrania. In associazione a fentermina, è stato approvato nel 2012 negli Stati Uniti per la terapia farmacologica dell'obesità in età adulta; studi su adolescenti sono attualmente in corso.

La perdita di peso e l'anoressia costituiscono gli eventi avversi più comuni, interessando fino a un quinto dei soggetti trattati (7). L'entità del decremento ponderale è direttamente proporzionale alla dose ed è maggiore nei soggetti con più basso BMI di partenza. Il topiramato ha inoltre un effetto di riduzione della massa grassa, della glicemia a digiuno e dei livelli di insulina.

I meccanismi attraverso cui il topiramato induce decremento ponderale sono molteplici. Esso determina un'alterazione nel bilancio energetico che deriva sia da una riduzione dell'intake calorico conseguente alla diminuzione dell'appetito, sia da una utilizzazione meno efficiente dell'energia. Il topiramato è infatti in grado di stimolare l'attività lipoproteina lipasica a livello del tessuto adiposo bruno e del muscolo scheletrico incrementando la termogenesi e i processi ossidativi; oltre che avere un probabile effetto di potenziamento del metabolismo energetico mitocondriale (8).

La riduzione dell'appetito deriverebbe invece dall'attività inibitoria sulla trasmissione glutamatergica a livello ipotalamico e dal neu-

ropeptide Y. Sappiamo infatti che la stimolazione della porzione laterale dell'ipotalamo da parte del glutammato incrementa l'assunzione di cibo, mentre la sua attività di antagonismo del nucleo del tratto solitario la riduce. Sembra inoltre che il topiramato induca i geni che codificano per neuropeptide Y e che determini aumentati livelli cerebrali di CRH e galanina, influenzando l'appetito e l'assunzione di cibo (8).

Il topiramato aumenta la sensibilità all'insulina e ne riduce i livelli sierici potenziando l'azione dell'ormone a livello del tessuto adiposo e in minor misura nel muscolo con conseguente riduzione della glicemia e insulina. Infatti esso sopprime la lipolisi nel tessuto adiposo, riducendo la quota di FFA e migliora l'*uptake* del glucosio. I soggetti in terapia con topiramato mostrano anche maggiori livelli di adiponectina e ridotti valori di leptina, tuttavia sembra che soprattutto il ridotto rapporto leptina/adiponectina sia implicato nella perdita di peso indotta dal farmaco (8).

La perdita di peso che si verifica in corso di terapia con topiramato si associa quindi ad un miglioramento significativo dei livelli di glicemia, insulinemia e di colesterolo totale, colesterolo-LDL e trigliceridi con aumento del colesterolo-HDL (8).

Infine, il topiramato inibisce l'anidrasi carbonica coinvolta nella lipogenesi, sia a livello citoplasmatico che mitocondriale, contribuendo ulteriormente al decremento ponderale.

È importante considerare che se queste proprietà possono apportare beneficio in pazienti obesi, allo stesso tempo possono risultare dannose in pazienti con stato nutrizionale già compromesso (ad es. soggetti con disordini del neurosviluppo che costituiscono buona parte dei pazienti epilettici). I meccanismi implicati sono la riduzione dell'ingestione di nutrienti secondaria all'attenuazione dell'appetito e della deposizione energetica. Inoltre, il topiramato aumenta l'attività della lipoproteina lipasi a livello del tessuto adiposo, stimolando così la termogenesi (8).

1.3. Disfunzioni della sfera riproduttiva

Le donne affette da epilessia mostrano una maggiore incidenza di disordini della sfera riproduttiva a causa di meccanismi legati alla stessa condizione epilettica ed il trattamento con farmaci anticonvulsivanti non fa che incrementare tale rischio (9).

a) Alterazioni degli ormoni sessuali

I farmaci induttori di enzimi, come fenobarbital, fenitoina e carbamazepina interferiscono in maniera significativa con il metabolismo degli ormoni sessuali. Essi infatti inducono la degradazione degli ormoni steroidei mediata dal citocromo P450 e l'aumento della produzione di SHBG, riducendo le concentrazioni sieriche degli ormoni sessuali attivi, come l'estradiolo (E2), testosterone (T) e deidroepiandrosterone-solfato (DHEAS) (10).

Tale effetto è più evidente in corso di politerapia, con l'aumentare dell'età e della durata del trattamento. L'aumento di SHBG e la riduzione dei livelli di E2 totale si traducono in una diminuzione dei livelli di E2 libero biologicamente attivo e quindi del rapporto E2/SHBG (soprattutto durante la terapia con carbamazepina;

CBZ), nonché dell'indice degli androgeni liberi (FAI).

L'aumento della SHBG e la diminuzione dell'E2 libero possono interferire con il feedback che regola la secrezione ipofisaria portando a cicli anovulatori e disordini mestruali. Tale effetto scompare con la sospensione della terapia.

Nelle pazienti in terapia con CBZ, inoltre, sono stati riportati anche aumentati livelli di LH basali e dopo stimolazione con GnRH, ciò è probabilmente dovuto a un meccanismo di feedback positivo ipofisario causato dalla riduzione degli ormoni sessuali circolanti. In queste pazienti anche i livelli di prolattina possono risultare alterati.

Ad ogni modo, nessuno tra i farmaci in questione (fenobarbital, fenitoina e carbamazepina) è mai stato chiaramente correlato con disturbi della sfera riproduttiva, benché sia indubbia la loro interferenza con il metabolismo degli ormoni sessuali.

Tra i farmaci non induttori di enzimi, il valproato è quello notoriamente associato a disturbi della sfera riproduttiva. Il suo utilizzo può portare infatti ad aspetto policistico delle ovaie, elevate concentrazioni sieriche di T e androstenedione (A), aumento dei livelli di LH e del rapporto LH/FSH e amenorrea, soprattutto nelle pazienti che hanno sperimentato incremento ponderale durante la terapia con valproato. Fortunatamente le conseguenze sulla sfera riproduttiva sono reversibili e scompaiono con la sospensione del farmaco. I meccanismi attraverso cui il valproato induce iperandrogenismo sono molteplici e includono un effetto diretto sulla produzione ovarica di androgeni, inibizione del metabolismo degli ormoni sessuali, tramite inibizione del citocromo P450, con aumento dei livelli sierici di androgeni, nonché l'interazione con la pulsilità della secrezione di LH con conseguenti riduzione della sintesi di FSH ed E2, e aumento dei livelli di T. Inoltre, l'iperinsulinemia associata all'incremento ponderale indotto da valproato stimola ulteriormente la secrezione di T da parte dell'ovaio e riduce i livelli di SHBG, aumentando ancora di più la bioattività del T. Infine, il valproato è in grado di bloccare il recettore del progesterone, ma non quello degli estrogeni, potendo contribuire alla riduzione di fertilità riscontrata nelle donne affette da epilessia.

Infine sia il valproato, che il fenobarbital, fenitoina, oxcarbazepina e lamotrigina hanno effetto di inibizione sull'attività del complesso aromatasi (CYP19) che converte il T in E2.

b) *Sindrome dell'ovaio micropolicistico*

L'incidenza della sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) risulta essere decisamente maggiore nelle donne con epilessia (10–25%) rispetto a quelle della popolazione generale (5–6%). Essa rappresenta la disfunzione endocrina più frequente nelle donne in età fertile e la principale causa di infertilità, disturbi mestruali e irsutismo. Nei decenni scorsi è stata associata all'utilizzo di vari farmaci antiepilettici, soprattutto il valproato (10); tuttavia ad oggi la correlazione tra i due è ancora fonte di dibattito. Certamente l'aumento di peso e l'insulino-resistenza, effetti collaterali comuni di alcuni farmaci anticonvulsivanti quali il valproa-

to e, in minor misura, carbamazepina, vigabatrin e gabapentin, rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di PCOS in donne geneticamente predisposte. Inoltre, come già detto, il valproato esercita un effetto diretto sull'ovaio mediante la soppressione dell'attività aromatasica nelle cellule della granulosa impedendo la conversione di T in E2 all'interno dei follicoli e generando un microambiente a dominanza androgenica che induce lo sviluppo dell'aspetto policistico. Inoltre, il valproato stimola direttamente la biosintesi di androgeni nella teca mediante modificazioni cromatiniche che aumentano la trascrizione di geni per la steroidogenesi. Infine, grazie al suo effetto inibitorio sul citocromo P450, è in grado di ridurre il metabolismo degli ormoni steroidei quali il T, provocando un aumento dei livelli degli androgeni. Di contro i farmaci induttori (carbamazepina, fenitoina o fenobarbital) esercitano un'azione protettiva nei confronti dello sviluppo di PCOS (11).

c) *Teratogenicità*

L'utilizzo di alcuni farmaci antiepilettici è sconsigliato nelle donne in età riproduttiva per il loro potenziale teratogeno; primo fra tutti il valproato, seguito da fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina. L'impiego di valproato in gravidanza è stato, infatti, associato ad un rischio aumentato di malformazioni congenite, disordini dello spettro autistico e ridotto profilo cognitivo, secondo un meccanismo dose-dipendente, per assunzioni superiori a 700–800 mg/die.

Per questo motivo, nel 2012 la *Medicines Healthcare Product Regulatory Agency* (MRHA) ha stabilito che "il valproato non dovrebbe essere prescritto nelle bambine, nelle adolescenti e nelle donne in età riproduttiva o in gravidanza, a meno che altri trattamenti risultino inefficaci o non tollerati" (12).

1.4. Alterazioni della funzione tiroidea

Modificazioni della funzionalità tiroidea si riscontrano in circa il 30% dei pazienti in terapia con farmaci antiepilettici (13); questi includono l'ipotiroidismo subclinico, la riduzione della tiroxina, triiodotironina, tiroxina libera, triiodotironina libera e della thyroïd binding globulin (TBG).

I meccanismi che sottendono questi cambiamenti ormonali possono essere vari. Non sembra esserci un effetto diretto sulla ghiandola tiroide, bensì un incremento di attività del citocromo P450 che provoca una riduzione degli ormoni tiroidei sia in forma libera che legata. Questo risulta essere il meccanismo principale alla base dei bassi livelli di ormone tiroideo riscontrati durante la terapia con farmaci induttori (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina e oxcarbazepina). Anche l'induzione dell'uridin-difosfato-glucuronosiltrasferasi è coinvolta nelle modificazioni sopra descritte; il valproato infatti, viene metabolizzato nel fegato proprio da questo enzima, come pure in misura minore, gli ormoni T3 e T4 (13).

Il fenobarbital e la fenitoina inibiscono il legame del T3 e T4 con le proteine plasmatiche, causando una riduzione delle concen-

trazioni sieriche di T3 e T4, ma nessun cambiamento del TSH. Infine, la carbamazepina, grazie al suo meccanismo d'azione (blocco dei canali del sodio e del calcio, potenziamento la trasmissione GABAergica e antagonismo dei recettori del glutammato) interferisce a livello dell'asse ipotalamico con la secrezione del GnRH, TRH, CRH e growth hormone releasing hormone (GHRH), provocando alterazioni nel sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide (13). Ad ogni modo, i pazienti epilettici con alterazioni della funzione tiroidea si mantengono in genere in una condizione di eutiroidismo e tali modificazioni dei livelli ormonali sono reversibili con la sospensione del farmaco o mediante terapia sostitutiva con L-tiroxina.

Conclusioni

La terapia con farmaci antiepilettici porta con sé una serie di implicazioni di ordine endocrinologico che è bene conoscere al fine di poter individuare i primi segni di scompenso e/o evitare condotte che danneggino la qualità della vita del paziente adolescente.

Tra gli effetti avversi quelli più rilevanti sono: l'incremento ponderale, in particolare durante la terapia con valproato e in minor misura con carbamazepina, la perdita di peso associata alla terapia con topiramato, i disordini della sfera riproduttiva, più frequenti con valproato e le alterazioni della funzionalità tiroidea, possibili durante la terapia con carbamazepina.

In particolare, la terapia con valproato nelle adolescenti e negli adolescenti obesi richiede un costante monitoraggio dei parametri auxologici, valori metabolici e del ciclo mestruale per il rischio di predisposizione alla sindrome metabolica e ai disordini della sfera riproduttiva.

Ricordiamo, inoltre, che la presenza di eventi avversi come l'incremento ponderale, di cui il paziente adolescente è consapevole, può portare ad una mancata aderenza alla terapia stessa che va a minarne l'efficacia, nonché a peggiorare la qualità della vita del soggetto. Di qui l'importanza dell'approccio multidisciplinare al paziente epilettico durante l'età evolutiva.

Bibliografia

1. Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, et al. Pharmacokinetics and Drug Interaction of Antiepileptic Drugs in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2018; 20:429-453.
2. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. 2018; 208:226-233.
3. Brodie MJ. Tolerability and Safety of Commonly Used Antiepileptic Drugs in Adolescents and Adults: A Clinician's Overview. *CNS Drugs*. 2017; 31:135-147.
4. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on body weight: an overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17:781-791.
5. Verrotti A, La Torre R, Trotta D, et al. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*. 2009; 71:125-131.
6. Iwaki H, Jin K, Sugawara N, et al. Perampanel -induced weight gain depends on level of intellectual disability and its serum concentration. *Epilepsy Res*. 2019; 152:1-6.
7. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, et al. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res*. 2011; 95:189-199.
8. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. Çiçek NP, Kamaşak T, Serin M, Okten A, Alver A, Cansu A. *Seizure*. 2018; 58:90-95.
9. Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:73-77.
10. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*. 2011; 52:199-211.
11. Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, et al. Temporal lobe epilepsy: an extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome? *Neurology*. 1984; 34:1389-1393.
12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Medicines related to valproate: risk of abnormal pregnancy outcomes. *Drug Safety Update*. London: MHRA; 2015.
13. Hamed SA. The effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function: causes and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8:741-750.

Conflitto d'interesse: Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto d'interesse.

Corrispondenza:

Giovanni Farello

Dipartimento Medicina Clinica, Sanità Pubblica,
Scienze della vita e dell'ambiente, Università dell'Aquila
P.zza Salvatore Tommasi 1 - 67100 Coppito (AQ)

Sviluppo puberale ed età al menarca nelle patologie respiratorie croniche: un breve update

Sarah Dal Ben ¹, Rossella Gaudino ¹, Paolo Cavarzere ¹, Sonia Volpi ², Attilio Boner ¹, Giorgio Piacentini ¹

¹ Dipartimento di Scienze chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Dentistry, Divisione Pediatrica, Università degli studi di Verona, Verona, Italia;

² Cystic Fibrosis Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona, Italia.

Riassunto

L'età del menarca è un importante indicatore dello sviluppo sessuale femminile e le patologie croniche sono spesso associate ad un menarca ritardato. Un recente studio condotto dalla Unità di Endocrinologia Pediatrica della AUOI di Verona ha riportato il riscontro di un'età del menarca ritardata nelle pazienti affette da patologie respiratorie croniche come fibrosi cistica (FC) ed asma se confrontate con ragazze sane. Valutando i fattori predittivi che possano influenzare lo sviluppo puberale e il menarca nelle pazienti affette da patologie respiratorie croniche è stato proposto che l'infiammazione possa svolgere un ruolo cruciale nel determinare un'età del menarca ritardata.

Tutte le pazienti affette da FC ed asma dovrebbero essere valutate per il rischio di pubertà ritardata e di menarca tardivo; condizioni che hanno un forte impatto sulla crescita, sulla salute dell'osso e sul benessere psicosociale.

Parole chiave: Fibrosi cistica, asma, citochine infiammatorie, adolescenza, sviluppo puberale, menarca.

A short update on pubertal development and age at menarche in chronic respiratory diseases

Summary

Timing of menarche (TM) is an important indicator of physiological development and its delay has been associated with chronic illnesses. A recent study conducted by the Pediatric Endocrinology Unit of the AUOI of Verona has reported a delay of age at menarche in girls affected by chronic respiratory disease, such as cystic fibrosis and asthma, when compared to healthy adolescents. Therefore, a periodic assessment of pubertal development is crucial to evaluate the potential risk of pubertal delay in adolescents with chronic respiratory diseases and its impact on growth, bone health and psychosocial well-being.

Key words: Cystic fibrosis, asthma, inflammatory cytokines, adolescence, pubertal development, menarche.

Il menarca rappresenta un momento fondamentale nella vita di una donna in quanto ne determina l'ingresso nell'età adulta e nel periodo fertile.

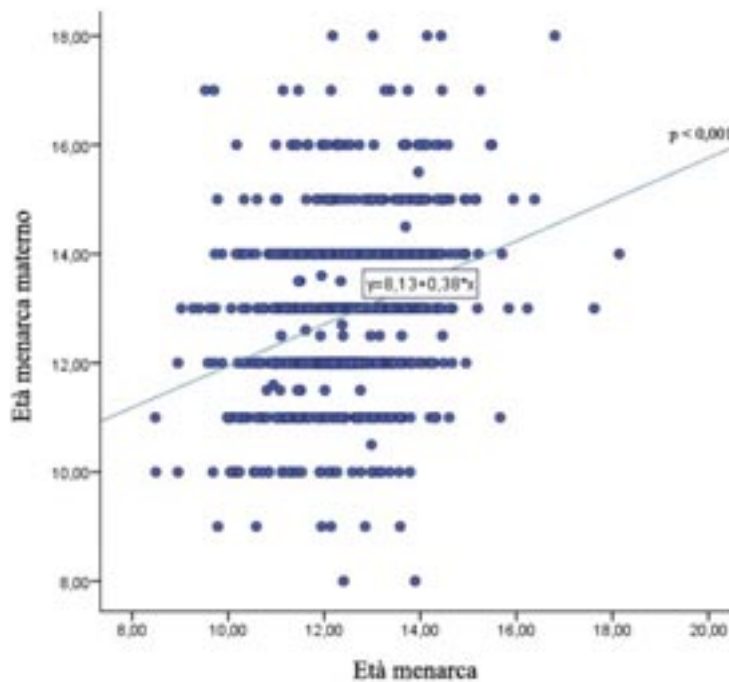
L'età del menarca è influenzata da numerosi fattori tra cui si annoverano determinanti genetici, variabili antropometriche, fattori ambientali, abitudini alimentari e stile di vita.

In letteratura è riportato un declino dell'età del menarca in Europa durante il XX secolo con una riduzione dell'età media di circa 2-3 mesi per decennio dai 16.5 anni del 1840 ai 13 anni del

1960 (1). Più recentemente si è assistito ad un progressivo rallentamento del cosiddetto "Secular Trend" con stabilizzazione dell'età media del menarca. Questo fenomeno è stato osservato anche in Italia (2) ed è confermato anche da un recente studio condotto dalla nostra Unità di Endocrinologia Pediatrica dell'AUI di Verona che ha coinvolto 1062 ragazze del Nord Italia. Da tale studio è emerso come l'età media del menarca nella popolazione valutata sia pari a 12.49 ± 1.23 anni. Tale valore non si discosta in maniera significativa da quello rilevato circa

Figura 1.

Correlazione tra età del menarca delle madri e delle figlie.



10 anni fa dallo studio italiano multicentrico di *Rigon et al.* (3). Anche nel nostro studio si conferma una correlazione francamente significativa tra l'età del menarca delle ragazze sane e le loro madri (Figura 1) (4).

Il *timing* della pubertà influenza in modo determinante la salute della donna infatti, il ritardo del menarca si associa non solo ad un aumentato rischio di patologie cardiovascolari ma anche di osteoporosi, menopausa precoce, infertilità e cancro dell'ovaio (5-7).

Da tempo è noto che le pazienti affette da patologie croniche possono presentare una pubertà ritardata (8). In particolare per le patologie croniche respiratorie i dati sono sempre stati contrastanti. Nelle pazienti affette da fibrosi cistica (FC) si è riscontrato, da precedenti studi, un ritardo nello sviluppo puberale e un menarca tardivo nonostante uno stato nutrizionale ed un controllo della patologia ottimali (9).

Questo dato viene confermato anche dal nostro recentissimo studio che ha coinvolto 47 ragazze affette da FC. Dallo studio è emersa un'età media del menarca significativamente maggiore rispetto a quella dei controlli sani (4). In letteratura la relazione tra l'età al menarca, il tipo di mutazione CFTR e i parametri spirometrici è molto dibattuta: in alcuni studi il tipo di mutazione CFTR si correlava significativamente sia con l'età del menarca che con i parametri respiratori (10), in altri studi, invece, questa correlazione non è stata confermata (4).

Ci sono pochi e controversi dati circa lo sviluppo e la progressione della maturazione sessuale nelle pazienti affette da asma

allergico. Alcuni lavori riportano un'età del menarca ritardata nelle pazienti in trattamento corticosteroideo cronico a lungo termine (11); inoltre tale ritardo sembra possa dipendere anche dalla gravità della patologia e dal suo controllo (12). Al contrario, altri studi riportano un'età media della prima mestruazione più precoce nelle pazienti asmatiche rispetto ai controlli sani con una netto influsso dovuto ai fattori ambientali (13). Il nostro recente studio condotto su 98 ragazze asmatiche ha messo in luce un menarca significativamente ritardato rispetto ai controlli sani mentre non sono state riscontrate differenze significative in rapporto alla severità e livello di controllo della patologia (4).

In **Tabella 1** vengono riportate le caratteristiche dei gruppi studiati nella nostra recente pubblicazione "*Delayed age at menarche in chronic respiratory diseases*" (4).

L'infiammazione, che caratterizza le patologie respiratorie croniche, sembra svolgere un ruolo centrale nel determinare questo ritardo nell'età del menarca (4). In particolare sia nella FC che nell'asma un ruolo fondamentale nel mediare l'infiammazione sistemica è svolto dal TNF- α

(14, 15). Il TNF- α è un importante mediatore delle funzioni omeostatiche corporee come il dormire, il ritmo circadiano e l'appetito (16). Esso, inoltre, è in grado di influenzare il sistema neuroendocrino a più livelli agendo sia sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che su quello ipotalamo- ipofisi- surrene (16).

Nel caso della FC è noto come l'infiammazione influenzi anche la biodisponibilità e l'attività dei fattori *insulin-growth factors* (IGFs) (17). È descritto, infatti, come il sistema mediato dall'IGF-1 svolga un ruolo chiave nel determinare lo sviluppo del menarca e nella stimolazione della follicologenesi (18). Nelle pazienti asmatiche è stato, inoltre, riportato un importante ruolo dell'interleukina-6 (IL-6) (19); anch'essa in grado di influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e ipotalamo-ipofisi-surrene (16).

In conclusione, partendo dalla constatazione che spesso la valutazione dello sviluppo puberale nelle pazienti affette da patologie respiratorie croniche sia spesso tralasciata durante le visite di *follow-up*, riteniamo fondamentale sottolineare la necessità. Tutte le pazienti affette da fibrosi cistica ed asma devono essere valutate per il rischio di pubertà e di menarca ritardati, condizioni che hanno un forte impatto sulla crescita, sulla salute dell'osso e sul loro benessere psicosociale.

Le molte discrepanze tra i vari studi, in particolare nei risultati espressi da studi epidemiologici e sperimentali, suggeriscono la necessità di ulteriori indagini volte ad indagare i meccanismi tramite cui le patologie respiratorie agiscono sulla pubertà, sull'età del menarca e sugli ormoni sessuali durante il periodo adolescenziale.

Tabella 1.

Caratteristiche dei gruppi studiati: ragazze sane, ragazze affette da asma e da FC.

	Sani (n. 1062)	Asma (n. 98)	FC (n. 47)
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD
Età (anni)	17.65 $\pm$ 2.89	16.9 $\pm$ 3.01	15.94 $\pm$ 2.91
Peso (kg)	55.01 $\pm$ 7.91	54.12 $\pm$ 9	48.05 $\pm$ 10.28 ^{b,c}
Altezza (cm)	165.56 $\pm$ 6.32	164.56 $\pm$ 7.3	156.63 $\pm$ 9.32 ^{a,c}
BMI (kg/m ²)	20.04 $\pm$ 2.45	19.91 $\pm$ 2.66	19.38 $\pm$ 2.92
Età del menarca (anni)	12.49 $\pm$ 1.23	12.79 $\pm$ 1.20 ^a	13.24 $\pm$ 1.44 ^b
Età menarca materno	12.9 $\pm$ 1.52	12.83 $\pm$ 1.26	12.72 $\pm$ 1.57
Età min. al menarca (anni)	8.48	10	10.31
Età max al menarca (anni)	18.14	17.79	16.94
Dismenorrea	64%	66%	44%
Cicli regolari	69%	57%	53%

^a differenza statisticamente significativa se confrontata con i soggetti sani ($p < 0.05$)

^b differenza statisticamente significativa se confrontata con i soggetti sani ($p < 0.0001$)

^c differenza statisticamente significativa se confrontata con i soggetti sani ($p < 0.0001$)

Bibliografia

1. Talma H, Schönbeck Y, van Dommelen P, et al. Trends in Menarcheal Age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *Schooling CM*, editor. *PLoS One*. 2013; 8(4).
2. Rigon F, Bianchin L, Bernasconi S, et al. Update on age at menarche in Italy: toward the leveling off of the secular trend. *J Adolesc Health*. 2010; 46:238-244.
3. Rigon F, Bianchin L, Bernasconi S, et al. Update on age at menarche in Italy: toward the leveling off of the secular trend. *J Adolesc Health*. 2010; 46:238-244.
4. Gaudino R, Dal Ben S, Cavarzere P, et al. Delayed age at menarche in chronic respiratory diseases. *Eur J Clin Invest*. 2020.
5. Canoy D, Beral V, Balkwill A, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015; 131:237-244.
6. Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: The UK Biobank study. *Sci Rep*. 2015; 5.
7. Hartge P. Genetics of reproductive lifespan. *Nat Genet*. 2009; 41:637-638.
8. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 8:115.
9. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics*. 1997; 99:29-34.
10. Umlawska W, Sands D, Zielińska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010; 48:185-190.
11. Moudiou T, Theophilatou D, Piftis K, et al. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma*. 2003; 40:667-671.
12. Drosdzol A, Skrzypulec V, Wilk K, et al. The influence of bronchial asthma on sexual maturation of girls. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58 (Suppl 5):155-163.
13. Sadowska L, Lewandowska J, Waliszko A, et al. Evaluation of the development and sex maturation of children with bronchial asthma from the Upper Silesia based on many years' observation. *Pediatr Pol*. 1986; 61:717-724.
14. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7(3):279-82.
15. Schmitt-Grohé S, Stüber F, Book M, et al. TNF-α promoter polymorphism in relation to TNF-α production and clinical status in cystic fibrosis. *Lung*. 2006; 184:99-104.
16. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1999; 79:1-71.
17. Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al. Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:47-52.
18. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev*. 1992; 13:641-669.
19. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med*. 2016; 4:574-584.

Corrispondenza:

Rossella Gaudino

Divisione Pediatrica, Dipartimento di Scienze chirurgiche,
Odontostomatologiche e Materno Infantili, Dentistry,
Università degli Studi di Verona
Piazzale A. Stefani, 1 - Verona
E-mail: rossella.gaudino@univr.it

Autolesionismo e suicidio negli adolescenti durante la pandemia da COVID-19: una breve revisione della letteratura

Gabriella Cinzia Pozzobon ¹, Carlo Alfaro ², Raffaele Cerchione ², Ludovica Fedi ², Luigi Tarallo ²

¹ U.O. Pediatria IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

² U.O.C. di Pediatria OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia, Napoli

Riassunto

La pandemia da COVID-19 ha prodotto cambiamenti troppo importanti nella vita degli adolescenti per non avere delle ripercussioni sulla loro salute mentale, come puntualmente sta verificandosi. Genitori, insegnanti, sanitari devono dedicare una precipua attenzione alle loro condizioni psico-emotive, intercettando quanto prima i segnali di cedimento per aiutarli ad attivare le migliori strategie di resilienza. L'aumento segnalato di casi di autolesionismo e suicidio tra gli adolescenti è la punta dell'iceberg del livello intollerabile di sofferenza raggiunto. È noto che sia per il suicidio che per l'autolesionismo l'adolescenza rappresenta una fascia di età ad alto rischio. Ad oggi disponiamo di pochi dati in letteratura su un aumento dei tassi di autolesionismo, tentato suicidio, ideazioni o pensieri suicidari nel contesto della crisi da COVID-19. Viene riportata una breve revisione della letteratura sugli effetti della pandemia da COVID-19 sui comportamenti auto-aggressivi degli adolescenti.

Parole chiave: Adolescenti, COVID-19, conseguenze psichiche, autolesionismo, suicidio.

Self-injury and suicide among adolescents during COVID-19 pandemic: A short revision in literature

Summary

COVID-19 pandemic has undergone important and profound changes in teens' life the life with inevitable repercussions on their mental health. Parents, teachers, health professionals must take particular attention to their psycho-emotional conditions, intercepting signs of crisis as soon as possible to help them in activating the best resilience strategies. The reported increase in cases of non-suicidal self-injury and suicide among adolescents is the tip of iceberg of their intolerable level of heartbreak achieved. It is known that adolescence represents a high-risk age group for both suicide and non-suicidal self-injury. Few data are reported in literature on the rates of non-suicidal self-injury, suicide attempt, suicidal ideation in the context of the COVID-19 crisis. The aim of this short review is to report an update in self aggressive behavior by adolescents.

Key words: Adolescents, COVID-19, psychological effects, non-suicidal self-injury, suicide.

Premessa

La pandemia da COVID-19 ha prodotto cambiamenti importanti nella vita di bambini e adolescenti di tutto il mondo: chiusura delle scuole e dei luoghi di aggregazione, restrizione delle uscite

e dei contatti sociali, uso eccessivo di internet e dei social media, vissuti di stress, paura, incertezza, noia, solitudine. Tutto ciò ha avuto un forte impatto sulla loro salute mentale (1).

Comportamenti auto-aggressivi

Autolesionismo e suicidio sono due tipi di comportamento auto-distruttivo che rappresentano indicatori significativi della salute mentale degli adolescenti (2). Sia per il suicidio che per l'autolesionismo, l'adolescenza rappresenta una fascia di età ad alto rischio per la fragilità psichica legata al difficile compito evolutivo di costruzione della propria identità, all'investimento mentale enfaticizzato sul corpo e alla prevalenza delle aree cerebrali che portano a impulsività e scarsa valutazione delle conseguenze a lungo termine delle proprie azioni (3).

Negli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni, il suicidio è la seconda causa di morte nel mondo tra le ragazze (dopo la maternità) e la terza nei ragazzi (dopo lesioni stradali e violenza interpersonale).

Negli ultimi 20 anni, si registra globalmente un aumento significativo delle visite annuali di minori al pronto soccorso per tentativi di suicidio (4).

Una review, pubblicata nel 2019, ha esaminato i dati relativi ai suicidi negli adolescenti: il tasso stimato nella fascia di età tra 10 e 19 anni (utilizzando i dati di mortalità dell'OMS dal 2010 al 2016) è di 3,77/100.000 persone, con rischio più elevato per gli adolescenti più grandi e i giovani adulti rispetto alla prima adolescenza. I Paesi con tassi più alti di suicidio adolescenziale sono la Nuova Zelanda, l'Estonia e l'Uzbekistan. La prevalenza maggiore nei maschi (4,83/100.00 individui) rispetto alle femmine (1,95/100.000 individui) si attribuisce a una serie di fattori, tra cui maggiore uso di armi letali e maggiore incidenza di fattori di rischio legati al suicidio, come uso di sostanze e comportamenti aggressivi e rischiosi. Per quanto riguarda le modalità, è stato evidenziato come l'impiccamento e il soffocamento siano i metodi di più comune scelta per gli adolescenti di tutto il mondo; seguono, saltare o sdraiarsi di fronte a un veicolo in movimento, come un treno in corsa, o gettarsi da un'altezza importante. Per quanto riguarda gli avvelenamenti, sebbene studi precedenti avessero individuato la popolazione femminile come principale utilizzatrice di farmaci o droghe a scopo suicidario, la prevalenza sembra essere al contrario maggiore nella popolazione maschile (5).

Per l'autolesionismo, l'età più tipica di insorgenza è tra 12 e 16 anni, con una prevalenza stimata del 15-20% nella popolazione adolescenziale senza turbe psichiche, e fino al 40-80 % nelle popolazioni affette da patologie (6), per quanto sia probabile che la maggioranza dei casi in comunità sfugga all'attenzione sanitaria, per la tendenza dell'adolescente a nascondere la sua condotta per lo stigma associato (7).

Nel penultimo Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV) l'autolesionismo era classificato tra i sintomi del disturbo di personalità borderline, mentre nel DSM-V (dal 2013) le condotte autolesive non suicidarie (*Non Suicidal Self Injury*, NSSI) sono incluse nella categoria "condizioni che meritano di ulteriori approfondimenti" secondo specifici criteri di definizione diagnostica (8).

L'autolesionismo rappresenta una strategia disfunzionale di gestione delle proprie emozioni negative che punta a dislocare la sofferenza dalla mente al corpo, svolgendo una funzione di rinforzo: intrapersonale negativo (distrarre da pensieri o emozioni negative); intrapersonale positivo (induce sensazioni o emozioni positive); interpersonale negativo (facilita lo sfuggire da situazioni sociali indesiderate, o di difficile gestione); interpersonale positivo (facilita la richiesta e la ricerca di aiuto). La ferita che ci si autoinfligge non è la reale sofferenza, ma opposizione alla sofferenza: è un compromesso per ridurre la pressione emozionale (9). La modalità più comune è il "cutting": tagliarsi con qualunque oggetto appuntito (taglierini, lamette, forbici, posate, aghi, chiodi, pezzi di ferro, di vetro o di ceramica). Più raramente, la condotta autolesionistica può contemplare il procurarsi graffi, morsi, abrasioni, escoriazioni, incisioni, recisioni di parti del corpo, lo strofinare la cartavetro o il vetro sulla pelle, il versare sulla pelle acido, candeggina, solventi, detersivi, smacchianti, il conficcarsi oggetti taglienti o appuntiti come aghi, spille, l'interferire con la guarigione delle ferite, il crearsi ecchimosi, ematomi, fratture, lo strappare i capelli, l'ingerire veleni o oggetti. Altre modalità sono il "burning": provocarsi bruciature o ustioni con accendini o sigarette (più comune nei maschi) e il "branding": marchiarsi con oggetti roventi (più comune come rituale di appartenenza) (10).

È peculiare nell'autolesionismo la caratteristica della "contagiosità del sintomo", aspetto rimarcato nella definizione stessa del DSM-V: la maggioranza dei giovani che si taglia lo fa o emulando un amico o perché lo ha visto fare su web, social network e blog. Per questo tali condotte disfunzionali tendono rapidamente a dilagare in ambiti scolastici, in gruppi adolescenziali, in contesti clinici (es. reparti psichiatrici) e, soprattutto in internet, che sta assumendo un ruolo cruciale anche attraverso il pericoloso diffondersi tra bambini e adolescenti di pratiche ricreative, chiamate "challenge", a forte contenuto di autolesionismo (11).

L'indice di mortalità dei soggetti con autolesionismo è stimato attorno al 9-10%, una incidenza elevata tenendo conto che se si tratta di morti non premeditate e dunque non suicidarie. Gli adolescenti che si tagliano hanno anche mostrato un rischio significativamente aumentato di incorrere nella vita adulta in uso e abuso di tabacco e droghe e in psicopatologie (12).

Sebbene siano due entità nosograficamente ben distinte, il rapporto tra suicidio e autolesionismo è molto stretto: vi è un documentato aumento del rischio di evoluzione verso comportamenti suicidari negli individui che praticano l'autolesionismo, con significativa correlazione tra durata e frequenza delle condotte autolesive e rischio suicidario futuro (13). Riguardo questa correlazione, uno studio condotto tramite il programma Medicaid negli Stati Uniti ha analizzato il comportamento di adolescenti e giovani adulti tra i 12 e i 24 anni, per valutare il rischio, a un anno dai comportamenti autolesionisti, di andare incontro a suicidio. Il tasso di rischio suicidario in questi soggetti era 26,7 volte più alto rispetto alla popolazione generale. Inoltre, il tasso di mortalità per suicidio dopo autolesionismo era significativamente più

alto per gli adolescenti rispetto ai giovani adulti, soprattutto nei soggetti di sesso maschile, e per quelli in cui l'autolesionismo implicava metodi violenti, come stringersi una corda al collo o uso di armi da fuoco (14).

Piuttosto che essere dicotomiche, le condotte suicidarie e non suicidarie si collocano lungo un continuum, in momenti diversi della vita dello stesso soggetto. Alcune ricerche suggeriscono che l'autolesionismo possa costituire un processo di assuefazione alla paura e al dolore, rendendo così la persona "capace" di suicidio. Il desiderio di morire spesso infatti non è sufficiente a compiere il gesto, ma sono necessarie esperienze di sensibilizzazione tese a diminuire la paura del dolore e ad abituarsi all'idea della sofferenza fisica e della morte (15). Le condizioni possono essere associate alle medesime comorbidità psichiatriche (disturbo borderline di personalità, disturbi dell'umore, disturbi da abuso di sostanze, disturbo post-traumatico da stress, disturbi d'ansia, disturbi del comportamento alimentare) e a fattori di rischio comuni, tra cui hanno molto peso quelli familiari come perdita di figure di riferimento, deprivazione affettiva, qualità conflittuale delle relazioni, violenze, abusi o traumi infantili, marginalità socioeconomica. Sono da considerare anche i fattori di rischio sociali quali esclusione, isolamento, discriminazione e bullismo e quelli di tipo personale come abbandoni, problemi con la legge, fallimenti, malattie, appartenenza a minoranze vessate ("minority stress") ad es. rifugiati e migranti o persone LGBTI (lesbiche, gay, bisessuali, transgender, intersessuali). Sia le lesioni suicidarie che non suicidarie prendono le mosse dalla convinzione intima di trovarsi in una condizione emotiva travolgente, indesiderata e intollerabile, senza alternative o possibilità di controllo, verso la quale il passaggio all'atto determina una sensazione di sollievo dal dolore interno (16).

Effetti della pandemia da COVID-19 negli adolescenti

Nonostante la notevole attenzione alle conseguenze della pandemia da COVID-19 sulla salute mentale dei giovani, ad oggi disponiamo di pochi dati su un aumento dei tassi di autolesionismo e suicidio. È attualmente in corso un programma di revisione sistematica attraverso ricerche automatizzate regolari sul web dei report su suicidio, autolesionismo, tentato suicidio, ideazioni o pensieri suicidari nel contesto pandemico (17).

Riguardo al comportamento autolesionista, il COVID-19 potrebbe aver avuto impatto variabile: se infatti è noto che il numero di fattori di stress della vita (ad esempio cambio di scuola, disoccupazione dei genitori, gravi lesioni personali o malattie, problemi con i familiari) negli ultimi sei mesi predice l'insorgenza di autolesionismo tra gli adolescenti, trascorrere più tempo a casa potrebbe aver offerto protezione rinforzando i legami familiari e riducendo la pressione del bullismo a scuola (18).

Riguardo al comportamento suicidario, la pandemia ha accre-

sciuto numerosi fattori di rischio, quali insicurezza sulla salute accentuata anche dalla scarsa possibilità di accesso alle strutture sanitarie, instabilità economica, disconnessione sociale, aggravamento di disturbi psichiatrici preesistenti, violenza interpersonale (19). La paura della malattia, unitamente a un continuo bombardamento mediatico ("infodemia"), ha causato in molti contesti una forma di "paura globale" - paura totalizzante percepita da tutti gli appartenenti a un gruppo - che ha coinvolto anche gli adolescenti (20).

Uno studio condotto in Texas, in cui sono stati sottoposti a screening per rischio di suicidio 12.827 giovani dagli 11 ai 21 anni (età media 14,52 anni) che si sono presentati in pronto soccorso, ha evidenziato che i tassi di ideazione e di tentativi di suicidio tra gennaio e luglio 2020 sono stati più alti rispetto agli stessi mesi del 2019. In particolare, i tassi significativamente più alti corrispondono ai periodi in cui i fattori di stress, come l'aumento dei casi di positività al Sars-CoV 2 e i decessi o le normative di isolamento e lockdown, erano aumentati (21). Invece uno studio condotto in Giappone che ha quantificato il numero totale di suicidi al mese tra bambini e adolescenti sotto i 20 anni tra gennaio 2018 e maggio 2020, utilizzando la regressione di Poisson per esaminare se il suicidio è aumentato o diminuito, non ha trovato nessun aumento significativo durante la chiusura delle scuole, da marzo a maggio 2020, rispetto allo stesso periodo nel 2018 e 2019 (22). Analogamente, uno studio condotto nel Queensland, in Australia, che ha utilizzato il sistema di sorveglianza dei suicidi in tempo reale per confrontare i tassi di suicidio nel 2020 rispetto al 2015-19, non ha trovato alcuna evidenza di cambiamenti nei tassi di sospetto suicidio per i primi 7 mesi di pandemia, da febbraio ad agosto 2020 (23).

Un'indagine in Francia ha proposto un questionario online dal 17 aprile al 4 maggio 2020 a 69.054 studenti universitari di 18-22 anni durante la quarantena: lo studio dei tassi di pensieri suicidari auto-riferiti, grave angoscia, stress, ansia e depressione hanno mostrato alta prevalenza: in particolare la prevalenza di pensieri suicidi è stata dell'11,4% (24). Un altro sondaggio su 3331 studenti universitari di 18-28 anni in Bangladesh nel corso della prima fase dell'epidemia di COVID-19 (aprile-maggio 2020) ha riscontrato una prevalenza dell'ideazione suicidaria del 12,8% (con una prevalenza di pensieri suicidari nel corso della vita, dunque pre-COVID, del 18%). Potenziali fattori protettivi erano l'essere maschi, l'esercizio fisico regolare e buoni risultati curriculari, mentre fattori di rischio potenziale erano correlati alle turbe del sonno, al fumo di sigaretta, alla storia personale o familiare di suicidio e alla cattiva salute mentale (depressione, ansia) (25).

Conclusioni

Nella devastante crisi mondiale generata dal virus pandemico, gli adolescenti hanno mostrato una specifica vulnerabilità psichica, che impegna in uno sforzo moltiplicato e congiunto le famiglie, la

scuola e gli operatori sanitari che si occupano di loro, al fine di prevenire la sofferenza emotiva e intercettare quanto prima i segnali di cedimento per aiutarli ad attivare le migliori strategie di coping. Il supporto agli adolescenti deve esplicarsi a più livelli, dall'implementazione nei giovani delle abilità di resilienza, al potenziamento della rete familiare e sociale, all'identificazione e al riconoscimento precoce di campanelli di allarme che annunciano un disagio esistenziale. Tra questi, abbassamento del livello di umore, malessere, tristezza, abbattimento, stanchezza, svogliatezza, ansia, agitazione, attacchi di panico, irritabilità, frustrazione, rabbia, aggressività, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno e/o dell'alimentazione, chiusura in se stessi, distacco dalla famiglia e dagli amici, rinuncia agli interessi e abbandono delle attività consuete, cambiamento brusco delle abitudini, scarso rendimento a scuola, facilità al pianto, distrazione, senso di colpa o di impotenza, perdita di autostima, fluttuazioni del peso, disturbi psicosomatici, comportamenti autodistruttivi o pericolosi, pensieri o enunciati di disperazione e pessimismo (26).

I genitori devono essere consapevoli dei rischi cui sono esposti i figli e mettere da parte l'approccio autoritario, in favore di una maggiore ricettività nei loro confronti e dell'impegno a dare un significato a quanto sta accadendo per ridurre il carico di ansia e stress. In caso sentano di non essere in grado di affrontare i bisogni psicologici dei figli, i genitori dovrebbero senza remore cercare aiuto in figure professionali al fine di evitare conseguenze disastrose come depressione, comportamenti a rischio, suicidio (27). Particolare attenzione va posta all'abuso di internet. Il web è diventato in pandemia il principale e talora unico modo per mantenere i contatti sociali e lavorativi, tuttavia, il suo uso eccessivo ha intensificato alcuni aspetti negativi correlati alla socialità digitale quali l'iperesposizione, la perdita dei confini pubblico-privato-intimo, la self-spectacularization. Tutto ciò ha accresciuto la vulnerabilità psico-emotiva dei bambini e adolescenti (20). I lockdown hanno poi accentuato la tendenza, già presente in molti adolescenti, al ritiro nel virtuale, isolandoli nella loro condizione, nei casi limite, di "hikikomori", anche quando le norme di reclusione forzata venivano allentate (28). I genitori dovrebbero conoscere e monitorare l'attività in rete dei figli, se possibile chiedendogli di condividere le loro esperienze senza esprimere giudizi. La possibilità di dotarsi di strumenti-filtro per supervisionare i contenuti cui sono esposti in rete i figli minorenni (parental control) va implementata tra i genitori (29).

Offrire alternative costruttive di svago e distrazione anche in assenza della facoltà di frequentare luoghi di ritrovo, tutelare un ritmo regolare di sonno-veglia e incoraggiare l'attività fisica nei limiti di quanto consentito dalle norme contro la diffusione dell'epidemia, sono altre azioni cui i genitori devono essere incoraggiati a ricorrere (30).

A rischio particolarmente alto gli adolescenti che già prima della pandemia manifestavano sintomi psichiatrici, per i quali (oltre che per quelli con sintomi di nuova insorgenza) gli studi recenti confermano l'utilità dei servizi di telepsichiatria (31).

Bibliografia

1. Tobia V, Gambarini A, Pozzobon G, et al. Profili degli adolescenti italiani durante il lockdown 2020: abitudini, sintomatologia ansiosa e disregolazione emotiva. *Riv Ital Med Adolesc.* 2020; 18-2:39-44.
2. Horváth LO, Győri D, Komáromy D, et al. Non suicidal Self-Injury and Suicide: The Role of Life Events in Clinical and Non-Clinical Populations of Adolescents. *Front Psychiatry.* 2020; 11:370.
3. Nock MK, Joiner TE Jr, Gordon KH, et al. Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res.* 2006; 30,144:65-72.
4. Burstein B, Agostino H, Greenfield B. Suicidal attempts and ideation among children and adolescents in US emergency departments, 2007–2015. *JAMA Pediatr.* 2019; 1,173:598-600.
5. Glenn CR, Kleiman EM, Kellerman J, et al. Annual Research Review: A meta-analytic review of worldwide suicide rates in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020; 61(3):294-308.
6. Brunner R, Kaess M, Parzer P, et al. Life-time prevalence and psychosocial correlates of adolescent direct self-injurious behavior: A comparative study of findings in 11 European countries. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014; 55:337-348.
7. Park Y, Ammerman BA. How should we respond to non-suicidal self-injury disclosures? An examination of perceived reactions to disclosure, depression, and suicide risk. *Psychiatry Res.* 2020; 293:113430.
8. Taylor PJ, Jomarb K, Dhirga K, Shahmalak U, Dickson JM. A meta-analysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. *J Affect Disord.* 2018; 227:759-769.
9. Le Breton D, Davico C. L'adolescente che si taglia. Le condotte autolesive non suicidarie in adolescenza. *Area Ped.* 2020; 21:116-123.
10. Brown RC, Plener PL. Non-suicidal Self-Injury in Adolescence. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19(3): 20.
11. Daine K, Hawton K, Singaravelu V, et al. The power of the web: a systematic review of studies of the influence of the internet on self-harm and suicide in young people. *PLoS One.* 2013; 8(10).
12. Borschmann R, Becker D, Coffey C. 20-year outcomes in adolescents who self-harm: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017; 1:195-202.
13. Mars B, Heron J, Klonsky ED, et al. Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non-suicidal self-harm: a population-based birth cohort study. *The Lancet Psychiatry.* 2019; 6:327-337.
14. Olsson M, Wall M, Wang S, et al. Suicide After Deliberate Self-Harm in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics.* 2018; 141(4):e20173517.
15. Grandclerc S, De Labrouhe D, Spodenkiewicz M, et al. Relations between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior in adolescence: a systematic review. *PLoS One.* 2016; 18,11(4):e0153760.
16. Halicka J, Kiejna A. Non-suicidal self-injury (NSSI) and suicidal: Criteria differentiation. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27:257-261.
17. John A, Eyles E, McGuinness LA, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: Protocol for a living systematic review; F1000 Research. 2020; 9.
18. Hasking P, Lewis SP, Bloom E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on students at elevated risk of self-injury: The importance of virtual and online resources. *School Psychology International.* 2020.

19. Raj S, Ghosh D, Singh T, et al. Theoretical Mapping of Suicidal Risk Factors During the COVID-19 Pandemic: A Mini-Review. *Front Psychiatry*. 2020; 11:589614.
20. Deslandes SF, Coutinho T. The intensive use of the internet by children and adolescents in the context of COVID-19 and the risks for self-inflicted violence. *Cien Saude Colet*. 2020; 25:2479-2486.
21. Hill RM, Rufino K, Kurian S, et al. Suicide Ideation and Attempts in a Pediatric Emergency Department Before and During COVID-19. *Pediatrics*. 2021; 147(3).
22. Isumi A, Doi S, Yamaoka Y, et al. Do suicide rates in children and adolescents change during school closure in Japan? The acute effect of the first wave of COVID-19 pandemic on child and adolescent mental health. *Child Abuse Negl*. 2020; 110:104680.
23. Leske S, Kølves K, Crompton D, et al. Real-time suicide mortality data from police reports in Queensland, Australia, during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8:58-63.
24. Wathelet M, Duhem S, Vaiva G, et al. Factors Associated with Mental Health Disorders Among University Students in France Confined During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2025591.
25. Tasnim R, Islam MS, Suján MSH, et al. Suicidal ideation among Bangladeshi university students early during the COVID-19 pandemic: Prevalence estimates and correlates. *Child Youth Serv Rev*. 2020; 119:105703.
26. DiIillo D, Mauri S, Mantegazza C, et al. Suicide in pediatrics: epidemiology, risk factors, warning signs and the role of the pediatrician in detecting them. *Ital J Pediatr*. 2015; 41:49.
27. Balachandran AK, Alagarsamy S, Mehrolia S. Suicide among children during COVID-19 pandemic: An alarming social issue *Asian Journal of Psychiatry*. 2020; 54.
28. Rooksby M, Furuhashi T, McLeod HJ. Hikikomori: a hidden mental health need following the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 2020; 19:399-400.
29. Dinleyici M, Carman KB, Ozturk E, Sahin-Dagli F. Media Use by Children, and Parents' Views on Children's Media Usage. *Interact J Med Res*. 2016; 7,5(2):e18.
30. Singh S, Roy D, Sinha K, et al. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020; 293:113429.
31. Patra S, Patro BK. COVID-19 and the need for child and adolescent telepsychiatry services, a case report. *Asian J Psychiatr*. 2020; 54:102298.

Corrispondenza:

Gabriella Cinzia Pozzobon

UO Pediatria IRCCS Ospedale San Raffaele Milano.

E-mail: pozzobon.gabriella@hsr.it

Inizio del trattamento con GH: Corso telematico nell'era del COVID-19. Risultati preliminari

Chiara Maria Damia, Roberta Pajno, Salvatore Recupero, Giulia Russo, Cristina Partenope,
Graziano Barera, Gloria Torri, Sabrina Bellone, Gabriella Pozzobon

Unità Operativa di Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

Riassunto

L'attuale emergenza sanitaria legata alla pandemia COVID-19 ha indotto profondi cambiamenti riorganizzativi all'interno del servizio sanitario, richiedendo frequentemente l'utilizzo dei servizi di telemedicina per garantire un continuum assistenziale al paziente superando le distanze fisiche imposte. Nel periodo tra marzo e inizio maggio 2020 il nostro team di Endocrinologia Pediatrica presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, (Lombardia, Italia), ha sperimentato per la prima volta, a nostra conoscenza, una metodica di training telematico per inizio trattamento con Ormone della Crescita Biosintetico (GH), consentendo un corretto timing per l'inizio del trattamento ormonale. Diversamente dalla abituale pratica clinica, il training è stato condotto da remoto (mediante telefono, videoconferenza, tutorial online e/o e-mail). Sono stati effettuati un totale di 12 corsi di istruzione telematici, con istruzione medica (medical course - MC) ed infermieristica (nurse course - NC). Al termine del training tutte le famiglie sono state sottoposte ad un questionario di feedback riguardo a questa nuova modalità di istruzione telematica. La maggior parte delle famiglie ha giudicato il corso appropriato e non significativamente diverso dall'incontro frontale, per la parte di istruzione medica. Il training telematico ha consentito il raggiungimento di un soddisfacente livello di abilità pratiche nel 91% delle famiglie, benché siano emerse alcune criticità riguardo all'assenza fisica dell'Infermiere per gli aspetti più pratici di gestione del device. Inoltre, la totalità delle famiglie ha percepito una buona presa in carico da parte del team sanitario. L'esperienza del nostro Centro ha evidenziato che il training telematico per l'inizio del trattamento con GH sia efficace e percepito dalle famiglie come vantaggioso in termini di tempo e più socialmente sostenibile, facendoci ipotizzare un probabile utilizzo sempre più ampio per il futuro. Tuttavia, è stata riportata da una parte delle nostre famiglie la necessità del corso infermieristico da effettuarsi di persona.

Parole chiave: Corso di istruzione telematico, Ormone della Crescita Biosintetico (GH), telemedicina.

Starting GH treatment: Telematics course in the era of COVID-19. Preliminary results

Summary

The current health emergency linked to the SARS-CoV-2 infection has induced a deep reorganization within the health care service, requiring more frequently the support of telemedicine to ensure a proper patient care, overcoming the physical distances imposed by pandemic. From March to early May 2020, our Pediatric Endocrinology team at the San Raffaele Hospital in Milan, (Lombardy, Italy), experimented for the first time, to the our best knowledge, a telematics training for recombinant human biosynthetic Growth Hormone (GH) treatment, to allow a correct beginning of treatment. The training was conducted remotely by telephone, videoconference, online tutorial and / or e-mail. A total of 12 telematics training courses were carried out, with medical (medical course - MC) and nurse (nurse course - NC) providers. Subsequently, all families were asked to judge the telematics course proposed, in order to evaluate our new method of training. Most families judged the course to be appropriate and not significantly different from face-to face training. At the end of the course 91% of the parents acquired a satisfying level of practical skills, although some concerns were raised, mainly associated to the physical absence of the nurse staff. Furthermore, all families perceived a good care involvement of the patient. In our experience telematics training for biosynthetic GH treatment is effective and perceived positively by families. It was judged also less time consuming and more socially sustainable compared to the usual frontal training. The present experience lets us to speculate wider use of this approach in future.

Key words: Telematics training, biosynthetic Growth Hormone (GH) treatment, telemedicine.

Introduzione

L'uso della telemedicina si è molto diffuso negli ultimi anni. L'attuale situazione di emergenza sanitaria legata all'infezione da SARS-CoV-2, ha costretto l'intero Sistema Sanitario a trovare strategie telematiche sicure ed efficaci per gestire patologie e cure limitando l'interazione interpersonale al fine di ridurre al minimo la diffusione dei contagi. In letteratura viene riportata la gestione telematica di diverse patologie croniche come diabete, insufficienza cardiaca congestizia, allergia e asma in confronto alla consueta valutazione clinica faccia-a-faccia (1, 2).

Ad oggi alcuni studi evidenziano come i pazienti siano disponibili ad utilizzare la telemedicina in ambito medico, ma esistono ancora delle barriere quali: mancata consapevolezza dell'opportunità della telemedicina, tendenza a privilegiare l'abituale modalità di consulto medico frontale nel momento di reale bisogno del paziente e difficoltà d'accesso ai dispositivi digitali o alla connessione di rete, soprattutto per la parte meno abbiente della popolazione (2); inoltre la scarsa conoscenza della tecnologia è un ulteriore limite reale per il suo utilizzo (3).

Attualmente la maggior parte dei paesi non dispone del quadro normativo per autorizzare, integrare e rimborsare i servizi di telemedicina. La Francia ha autorizzato, rimborsato e promosso l'uso della telemedicina. In Germania, l'ente pubblico *Health Innovation Hub* sta investendo nel supporto telematico nell'ambito sanitario.

L'Italia, al momento include parzialmente la telemedicina nelle cure di livello essenziale all'interno del Servizio Sanitario Nazionale, pertanto un bando aperto per la proposta di telemedicina e tecnologie dei sistemi di monitoraggio alla fine di marzo 2020 è stato emesso congiuntamente dal Ministero per l'Innovazione Tecnologica e Digitalizzazione, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e OMS (4). Attualmente questa problematica è ancora aperta.

In campo endocrinologico pediatrico, Garg *et al.* (5) hanno descritto, durante la pandemia di COVID-19, attraverso la telemedicina la gestione del diabete di tipo 1 all'esordio, mediante il controllo glicemico da remoto. Gli autori hanno considerato questa soluzione sicura, efficace ed economica.

Alla fine di febbraio 2020, in concomitanza con l'evidente *outbreak* da COVID-19, 13 pazienti seguiti presso il nostro centro dell'Ospedale San Raffaele Milano, erano pronti ad iniziare la terapia con ormone della crescita biosintetico e necessitavano unicamente di essere addestrati per l'inizio della terapia. Per garantire la migliore tempistica per l'inizio del trattamento e fornire il miglior servizio al paziente, abbiamo sperimentato per la prima volta, a nostra conoscenza, un approccio telematico di istruzione al trattamento con ormone della crescita, mediante: telefono, videoconferenza, tutorial online e/od e-mail (Figura 1). Nonostante alcuni autori abbiano suggerito che l'interruzione del trattamento con ormone della crescita a breve termine, in situazione emergente come quella imposta dal COVID-19, non

Figura 1.

Team medico-infermieristico, Unità Operativa Pediatria Ospedale San Raffaele Milano durante i corsi telematici di istruzione per inizio trattamento con GH.



andrebbe ad influenzare risultati a lungo termine (6), ci siamo ugualmente proposti di offrire al paziente il miglior servizio medico possibile e di soddisfare la richiesta di un inizio precoce della terapia.

Usualmente, nel nostro centro, nel giorno della formazione per il trattamento, la famiglia viene accolta negli spazi ambulatoriali dedicati per un tirocinio "faccia a faccia" che si articola in un corso di istruzione medica (*medical course* - MC) ed un corso di istruzione infermieristica (*nurse course* - NC).

Il MC viene svolto da un medico qualificato, che seguirà poi il paziente durante i mesi successivi all'inizio del trattamento. Il NC è svolto da un'infermiera pediatrica dedicata. Durante la parte medica, il bambino viene sottoposto a valutazione anamnestica, clinica ed auxologica (misurazione altezza e peso), mentre la famiglia viene informata dei benefici e potenziali eventi avversi legati al trattamento. Inoltre, viene data una risposta esaustiva alle domande dei genitori a cui fa seguito la richiesta del consenso informato per l'inizio della terapia.

La parte infermieristica è mirata all'istruzione pratica della gestione della somministrazione, preparazione del dispositivo, utilizzo della corretta posologia e gestione dell'iniezione. La buona gestione di questo momento condiziona positivamente nel tempo la successiva compliance del paziente, come suggerito da molti autori (7-9).

Pazienti e metodi

Nel periodo tra marzo 2020 e inizio maggio 2020 sono stati effettuati 12 corsi di istruzione telematici tramite telefono, videoconferenza e videoconferenza, tutorial online e/o e-mail per l'inizio del trattamento con GH tenuto dal parte di un team dedicato del nostro Dipartimento di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale San Raffaele di Milano, (Lombardia, Italia).

I pazienti (7 femmine e 5 maschi) presentavano un'età media di 6,5 anni (1-15,5 anni) ed erano affetti da: GHD (*Growth Hormone Deficiency*, n = 7 bambini), PWS (*Prader Willi Syndrome*, n = 3 bambini), Deficit di SHOX (Aploinsufficienza gene SHOX, n = 1 bambino) e SGA (bambino nato piccolo per età gestazionale – *small for gestational age*, n = 1). Tutti i genitori hanno firmato un consenso medico per il corso telematico di trattamento del GH. Nell'attuazione del corso di istruzione medico-infermieristico telematico abbiamo mantenuto la stessa struttura del corso in presenza (MC e NC), semplicemente utilizzando una modalità di istruzione da remoto (telefono, videochiamata, tutorial ed e-mail); garantendo una adeguata presa in carico del paziente, evitando il potenziale rischio di contagio imposto dal COVID-19 in una situazione di emergenza sanitaria.

Al termine dei corsi tutte le famiglie sono state sottoposte ad un questionario a domande aperte e chiuse (SI/NO), che ci hanno consentito di ricevere un *feedback* riguardo a questa nuova modalità di istruzione telematica (Figura 2).

Risultati

Tramite questionario sono stati indagati: lo stato sociale della famiglia ed il grado di istruzione dei genitori. Il 35% (8/23) dei genitori ha conseguito un titolo di laurea, il 43% (10/23) ha conseguito il diploma di scuola superiore, il 22% (5/23) ha conseguito un diploma di scuola media, suggerendo un livello sociale medio/alto della popolazione coinvolta.

Tutti i pazienti del nostro studio vivevano in Lombardia, in particolare con provenienza da cinque distinti distretti di provenienza: Milano, Bergamo, Lecco, Sondrio e Como. Tutte queste aree sono state sottoposte a completo *lock-down* durante l'emergenza sanitaria da COVID-19.

Il 100% e il 91% delle famiglie hanno giudicato i sistemi telematici rispettivamente di istruzione MC e NC appropriati come strumento teorico ed educativo. Inoltre, tutte le famiglie hanno ritenuto di aver ottenuto una corretta comprensione dell'istruzione proposta. La maggior parte dei genitori (83%, 10/12) ha descritto il MC (sia tramite video che mediante telefonata) chiaro e non significativamente diverso dall'incontro frontale.

Al contrario, l'assenza fisica dell'operatore sanitario (NC) è stata percepita come problematica, infatti il 44% delle famiglie ha dichiarato che "*l'incontro faccia a faccia sarebbe stato diverso*": il caricamento della cartuccia/fiala nel dispositivo a penna e la manualità richiesta per l'iniezione sono stati i principali aspetti di difficoltà segnalati dai genitori. Per questo motivo, la totalità delle famiglie ha ritenuto indispensabile essere in possesso del dispositivo in occasione del NC.

Nonostante ciò, alla fine del corso il 91% (11/12) dei genitori ha riportato di aver acquisito un livello soddisfacente di abilità pratiche. Un potenziale utilizzo futuro di questo metodo di remote-training dopo l'era COVID-19 è stato valutato positivamente dal 75% (9/12) delle famiglie, mentre le altre hanno dichiarato di preferire la pratica clinica abituale. Alla fine del questionario abbiamo posto alcune domande aperte ai genitori:

- 1) Pro e contro di questo nuovo corso telematico;
- 2) Suggerimenti su come migliorare l'approccio formativo.

Alla prima domanda i genitori hanno espresso i seguenti vantaggi della formazione telematica GH: nessun rischio di contagio, risparmio di tempo, nessuna necessità di recarsi in ospedale, maggior velocità nell'organizzazione dell'appuntamento, meno stress emotivo per la famiglia e per il paziente. Al contrario, sono stati percepiti come problematici i seguenti aspetti: possibili difficoltà di connessione ad internet e mancanza di prova pratica. È interessante notare che il 50% dei genitori non ha segnalato alcuno svantaggio rispetto al corso telematico.

Per quanto riguarda la seconda domanda, una famiglia ha consigliato la possibilità di supporto educativo mediante un riassunto scritto con tutte le informazioni fornite; un'altra famiglia ha suggerito l'utilizzo di una fiala tester per effettuare prove pratiche prima di iniziare il trattamento.

Figura 2.

Questionario di feedback sottoposto alle famiglie al termine del corso di istruzione telematico per inizio terapia con GH.

Corso di istruzione medico-infermieristico telematico per terapia con GH

DATI GENERALI

Nome e cognome del bambino		
Dati madre	Età	
	Nazionalità	
	Residenza	
	Titolo di studio	
	Professione	
Dati padre	Età	
	Nazionalità	
	Residenza	
	Titolo di studio	
	Professione	

ISTRUZIONE MEDICA

- 1) Reputa che la modalità di corso di istruzione medico telematico per inizio terapia con GH sia appropriata? ☐ SI ☐ NO
- 2) Ha riscontrato delle difficoltà nella comprensione dell'istruzione proposta?
Se sì quali? _____ ☐ SI ☐ NO
- 3) Il colloquio di istruzione medico telematico le ha dato la possibilità di ricevere spiegazioni e chiarimenti soddisfacenti riguardo alla terapia? ☐ SI ☐ NO
- 4) A suo giudizio, l'incontro frontale sarebbe stato diverso? ☐ SI ☐ NO
- 5) Sarebbe stato più utile?
Se sì in che cosa? _____ ☐ SI ☐ NO
- 6) Cosa le è mancato rispetto ad un incontro frontale?

- 7) Si ritiene globalmente soddisfatto del corso di istruzione medico telematico? ☐ SI ☐ NO
- 8) Ha consigli da suggerire per migliorare il servizio?
_____ ☐ SI ☐ NO
- 9) Quali sono a suo giudizio i pro e i contro del corso di istruzione medico telematico?

PRO

CONTRO

ISTRUZIONE INFERMIERISTICA

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| 1) Reputa che la modalità di corso di istruzione infermieristico telematico per inizio terapia con GH sia appropriata? | ☐ SI | ☐ NO |
| 2) Ritiene che l'essere in possesso del dispositivo di somministrazione del GH al momento del corso di istruzione infermieristico sia fondamentale? | ☐ SI | ☐ NO |
| 3) Ha riscontrato delle difficoltà nella gestione del dispositivo all'inizio della terapia? | ☐ SI | ☐ NO |
| 4) Ha riscontrato delle difficoltà nella gestione dell'iniezione all'inizio della terapia? | ☐ SI | ☐ NO |
| 5) Il colloquio di istruzione infermieristico le ha dato la possibilità di ricevere istruzioni pratiche soddisfacenti riguardo alla terapia? | ☐ SI | ☐ NO |
| 6) A suo giudizio, l'incontro frontale sarebbe stato diverso? | ☐ SI | ☐ NO |
| 7) Sarebbe stato più utile?
Se sì in che cosa? _____ | ☐ SI | ☐ NO |
| 8) Cosa le è mancato rispetto ad un incontro frontale?
_____ | ☐ SI | ☐ NO |
| 9) Ritiene che visione di tutorial sia di utilità? | ☐ SI | ☐ NO |
| 10) Se servizio tutorial non disponibile, ritiene che potrebbe essere uno strumento utile di supporto nell'inizio terapia? | ☐ SI | ☐ NO |
| 11) Una volta terminata correttamente l'istruzione infermieristica telematica, ha avuto necessità di riorganizzare istruzione infermieristica per ulteriori chiarimenti? | ☐ SI | ☐ NO |
| 12) Il vincolo dell'assenza "fisica" dell'infermiere nel provare il dispositivo è stato un fattore limitante? | ☐ SI | ☐ NO |
| 13) Avrebbe preferito avere un incontro di persona con l'infermiere? | ☐ SI | ☐ NO |
| 14) Si ritiene globalmente soddisfatto del corso di istruzione infermieristico telematico? | ☐ SI | ☐ NO |
| 15) Ha consigli da suggerire per migliorare il servizio?
_____ | ☐ SI | ☐ NO |

16) Quali sono a suo giudizio i pro e i contro del corso di istruzione infermieristico telematico?

PRO

CONTRO

CORSO DI ISTRUZIONE PARTE GENERALE

1) Ha già utilizzato in precedenza la modalità di colloqui per via telematica?

☐ SI ☐ NO

Se sì in quale occasione? _____

2) Ha riscontrato difficoltà nella partecipazione al corso di istruzione telematico?

☐ SI ☐ NO

3) L'assenza dell'incontro frontale con il personale ha, a suo giudizio, condizionato l'aspetto empatico/di fiducia del rapporto?

☐ SI ☐ NO

Se sì in che modo? _____

4) Pensa che questa modalità di corso di istruzione telematico possa agevolare il paziente e la famiglia, venendo in contro alle esigenze organizzative del paziente (riduzione del tempo dedicato al corso penna e al raggiungimento dell'ospedale, facilitazione organizzazione lavorativa/familiare...)?

☐ SI ☐ NO

5) Ritiene che, nel prossimo futuro, abbia senso utilizzare questa nuova modalità di corso di istruzione medico/infermieristica di inizio trattamento con GH, anche al di fuori dell'emergenza sanitaria COVID 19 in atto?

☐ SI ☐ NO

6) Al termine del corso di istruzione ha percepito la presa in carico medico-infermieristica del paziente?

☐ SI ☐ NO

7) Si ritiene globalmente soddisfatto del corso di istruzione medico/infermieristico?

☐ SI ☐ NO

Discussione

Nel febbraio 2020, l'outbreak della malattia da COVID-19 ha gravemente colpito l'organizzazione del nostro sistema sanitario e il modo di gestire le patologie croniche, non richiedenti prestazione urgente. Anche la nostra Unità di Endocrinologia Pediatrica ha introdotto numerosi cambiamenti organizzativi introducendo servizi di telemedicina per consentire un continuum assistenziale nella gestione del paziente pediatrico. In particolare siamo riusciti a garantire l'inizio di trattamento con GH in 12 pazienti nel periodo di completo *lock-down* (marzo – inizio maggio 2020), consentendo di superare le distanze fisiche imposte dalla situazione emergente.

La parte medica è stata più facile da organizzare e tutti i pazienti hanno percepito un ottimo livello di soddisfazione, dichiarando tale corso non sostanzialmente differente rispetto al consueto approccio medico "faccia a faccia".

Riguardo alla parte infermieristica, benché percepita come maggiormente problematica per l'assenza fisica dell'infermiere, la maggioranza dei pazienti (91%) ha acquisito un soddisfacente livello di abilità pratiche. Tutte le famiglie hanno percepito una buona presa in carica del paziente ed un buon livello di empatia con il team di endocrinologia pediatrica è stato riscontrato dalla maggior parte delle famiglie. Tuttavia, la mancanza di normative riguardo a questa nuova modalità di istruzione, le potenziali difficoltà legate alla tecnologia (connessione Internet, accesso a dispositivi digitali ed altro), ai bassi livelli sociali o alle barriere linguistiche per gli stranieri sono problemi reali che devono essere affrontati in futuro.

Siamo consapevoli che l'incontro frontale con il paziente rappresenta attualmente la gestione gold standard per corso di istruzione per l'inizio del trattamento con GH, sia per motivi emotivi che pratici, ma riteniamo che il corso di istruzione telematico possa essere una valida alternativa in situazioni di emergenza sanitaria, come quella derivante dalla pandemia in atto o in caso di necessità del paziente (distanza dall'ospedale, difficoltà lavorative, malattie, ecc..)

Conclusione

Durante l'era COVID-19 l'esperienza del nostro Centro evidenzia che il training telematico per l'inizio di trattamento con ormone della crescita biosintetico sia efficace, vantaggioso in termini di tempo e più socialmente sostenibile per le famiglie. Questa nuova modalità ha consentito di garantire un corretto inizio del trattamento in 12 pazienti, facendoci ipotizzare un probabile utilizzo sempre più ampio per il futuro.

Bibliografia

1. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(9):CD002098.
2. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the ERA of COVID. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8:1489-1491.
3. Rajasekaran K. Access to Telemedicine – Are We Doing All That We Can during the COVID-19 Pandemic? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163:104-106.
4. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health System to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill*. 2020; 6:e18810.
5. Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, et al. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22:431-439.
6. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. *Pituitary*. 2020; 23:327-337.
7. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and Persistence in Pediatric and Adult Patients Receiving Growth Hormone Therapy. *Endocr Pract*. 2008; 14:143-154.
8. Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying Potentially Modifiable Factors Associated with Treatment Non-Adherence in Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90:221-227.
9. Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, et al. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatr*. 1998; 87:387-391.

Conflitto d'interesse: Gli Autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse per il contributo in oggetto.

Corrispondenza:

Damia Chiara Maria

Unità Operativa di Pediatria,
IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele
Via Olgettina 60 - 20132 Milano (Italia)
Tel: 02/26432622
FAX: 02/26434050
E-mail: chiaradamia86@gmail.com

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

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

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

Endothal è l'organo ufficiale dell'International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICETA).

M.A.G.A.M. News pubblica i contributi scientifici del Mediterranean and Middle East Action Group for Adolescent Medicine.

Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

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

Articoli con organizzazioni come autore

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

Articoli in supplementi al fascicolo

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

Libri

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

Capitolo di un libro

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

Figure e Tabelle

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

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

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

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

Come e dove inviare gli articoli

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

Dott Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA ed Editor in Chief

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

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

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

PERCORSO
FORMATIVO
A DISTANZA
ASINCRONO

CORSO NAZIONALE
DI AGGIORNAMENTO



AGGIORNAMENTI IN ADOLESCENTOLOGIA

PATROCINI RICHIESTI:
AME **SIEDP**
CODAJIC **SIP**
FNOMCEO

Responsabile Scientifico
Gabriella Pozzobon
*Presidente SOCIETÀ ITALIANA
di MEDICINA dell'ADOLESCENZA*



ONLINE DAL 23 NOVEMBRE 2020
AL 19 NOVEMBRE 2021



PROGETTO **FORMATIVO A DISTANZA**

COVID 19 E ADOLESCENZA

responsabile scientifico

Gabriella Pozzobon

con il patrocinio di



ONLINE DAL 14 DICEMBRE 2020 - 14 DICEMBRE 2021

Endo-Thal

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

EDITOR IN CHIEF



ASSOCIATE EDITOR

EDITORIAL BOARD

Diagnosis and Current Challenges in the Management of Hemoglobinopathies: The Equality Plus Project (3rd Part)

Duran Canatan ¹, Joan Lluís Vives Corrons ², Vincenzo de Sanctis ³

¹ President of Mediterranean Blood Diseases Foundation and Antalya Genetic Diseases Diagnostic Center, Antalya, Turkey;

² Coordinator of ENERCA Network (European Network for Rare and Congenital Anaemias). Emeritus Professor of the University of Barcelona. Institute for Leukaemia Research Josep Carreras (IJC), Badalona, Catalonia (Spain);

³ Coordinator of ICET-A Network (International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine) and Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Abstract

Hemoglobinopathies, including severe β -thalassemia and sickle cell disease (SCD), represent the most common monogenic disorders worldwide.

With migration they are becoming more common worldwide, making their management and care an increasing concern for health care systems.

All hemoglobinopathies result from a genetic mutation in one or more genes that affect hemoglobin synthesis. Regardless of the mutation encountered, hematologists divide hemoglobinopathies into two categories: structural defects (qualitative) and thalassemias (quantitative).

Definitive diagnosis of hemoglobinopathies requires a comprehensive

workup from complete blood count, hemoglobin analysis, and molecular studies to identify mutations of globin genes. Thalassemias and SCD are complex lifelong haematological disorders which are complicated over time with multi-organ involvement. Multidisciplinary management is recommended by international guidelines. Herein, the authors report the third part of Equality Plus project on the current diagnostic techniques and conventional therapies for the two main hemoglobinopathies, β -thalassemias and SCD, and present very briefly the emerging therapies to cure the diseases.

Key words: Thalassemias, sickle cell disease, diagnosis, treatment, Equality Plus project.

Introduction

Approximately 300,000 children are born each year with some form of inherited hemoglobin disorder. All hemoglobinopathies result from a genetic mutation in one or more genes that affect hemoglobin synthesis. Regardless of the mutation encountered, hematologists divide hemoglobinopathies into two categories: structural defects (qualitative) and thalassemias (quantitative). Sickle cell disease (SCD) is a wide-spread inherited hemolytic anemia that is due to a point mutation leading to a valine/glutamic acid substitution in the beta-globin chain, causing a spectrum of clinical manifestations in addition to hemolysis and anemia. Acute painful crisis is a common sequela that can cause significant morbidity and negatively impact the patient's quality of life. The basic defect in the thalassaemia syndromes is reduced globin chain synthesis with the resultant red cells having inadequate haemoglobin content. The reduction in the amount of hemoglobin synthesized produces an anemia and stimulates the production of other hemoglobins not affected by the mutation in an attempt to compensate for the anemia. Herein, the authors report the third part of Equality Plus project on the current diagnostic techniques and conventional therapies for the two main hemoglobinopathies, β -thalassemias and SCD, and present very briefly the emerging therapies to cure the diseases.

Diagnosis of Hemoglobinopathies

The hemoglobin molecule is composed of 4 globin chains linked to 4 porphyrin rings. In adult life, there are 95% HbA1, 3.5% HbA2 and 1.5% HbF. Hb A1 is composed of 2 α and 2 β chains ($\alpha_2\beta_2$). Hb A2 is composed of 2 α chains and 2 δ chains ($\alpha_2\delta_2$). Hb F or Fetal hemoglobin is composed of 2 α chains and 2 γ chains ($\alpha_2\gamma_2$). There are 3 embryonic hemoglobins seen in the early embryonic period (Hb Portland I ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$)).

The structure of all globin genes is similar, being composed of a promoter region, 3 exons with 2 intervening introns. The α globin gene complex is located on chromosome 16, whereas the β globin gene complex is located on chromosome 11. The α globin gene complex consists of 2 functional α globin genes ($\alpha 1$ and $\alpha 2$) as well as the embryonic zeta chain and several pseudo genes. The beta globin gene complex consists of 2 γ chains, the δ globin gene, the β globin gene, the embryonic epsilon gene and 1 pseudo gene (1, 2).

Hemoglobinopathies are genetic hemoglobin disorders caused by mutations and/or deletions in the α -globulin or β -globulin genes. These are divided into 2 main categories: thalassemias and

Table 1. Classification of the hemoglobinopathies.

Type	Group	Clinic	Genetic structure
Thalassemia	α -thalassemias	Heterozygous α^+ thalassemia	- α/α
		Heterozygous α^0 thalassemia	- α/α or - α/α
		Thalassemia Intermedia Hb H diseases	- - α/α
		Homozygous α thalassemia (Hb Bart's hydrops fetalis)	- - / - -
	β -thalassemias	Heterozygous β -thalassemia	β^{++}/β , β^+/β , β^0/β
		Thalassemia Intermedia Mild homozygous or compound heterozygous β -thalassemia	β^{++}/β^{++} , β^+/β^{++} , β^{++}/β^0 , β^0/β^0 + α^0 or α^+ or + β modifier genes
		Homozygous β -thalassemia	β^+/β^+ , β^+/β^0 , β^0/β^0
	Gamma	Heterozygous/ Homozygous	G γ , A γ
	Delta	Heterozygous/ Homozygous	δ^0 or δ^+
	Delta beta:	Hb Lepore	$\delta\beta^0$ or $\delta\beta^+$
Structural variants	Sickle cell syndromes	Heterozygous Sickle cell	S/A
		Sickle cell disease	S/S
		Sickle cell /Beta	S/ β
		Sickle cell / Hb C	S/C
	Variants with multiple effects	Heterozygous HbE Homozygous Hb E	E / A E / E
	Unstable variants	Hemolytic anemia Normal	Hb Brockton Hb Khartoum
	High affinity variants	Erythrocytosis	Hb Kempsey
	Low affinity variants	Cyanosis	Hb Kansas
	Globin chain elongation variants	Microcytosis	Hb Constant Spring

structural hemoglobin variants (3). The hemoglobinopathies classified according to the genotype are shown in **Table 1**.

Thalassemias

The synthesis defects of hemoglobin chains cause thalassemias, classified as α , β , γ or δ thalassemia depending on globin or globins synthesised at a reduced rate. Thalassemia genotype consists of point mutations in beta thalassemia, and deletions in alpha thalassemia. As a result of these mutations, sufficient amount of HbA1 cannot be formed in individuals.

α -thalassemias: α -thalassemias are caused by an α -globin chain synthesis defect. At the molecular level, they result from partial (α^+) or total (α^0) deletions, or more rarely mutations, of one or more of the four α -globin genes ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$).

Clinically, there are three types of α thalassemias:

1. **α -thalassemia minor** (heterozygous α^0 -thalassemia, $--/\alpha\alpha$, or homozygous α^+ -thalassemia, $(-\alpha/-\alpha)$ with mild anemia, hypochromia, microcytosis.
2. **HbH disease** (compound heterozygous α^+/ α^0 -thalassemia with three inactive α -genes, $--/(-\alpha)$, moderate hypochromic hemolytic anemia with splenomegaly.
3. **Hb Bart's hydrops fetalis** (homozygous α^0 -thalassemia) with very serious hemolytic anemia already present in utero and marked by a lack of any α -globin chain synthesis ($--/--$), with hydrops and ascites. This is fatal if not treated during intrauterine period (4, 5).

β -thalassemias: β -thalassemia syndromes are the result of less (β^{++}) insufficient (β^+), absent (β^0) or dominant production depend on mutation types of β -globin chains.

There are also three types of β -thalassemias:

1. **Thalassemia minor** (heterozygous β -thalassemia): The clinical picture of thalassemia minor varies according to the type of mutation as silent, normal or dominant, from the normal clinical picture to the need for transfusion.
2. **Thalassemia intermedia** (mild homozygous or mixed heterozygous β -thalassemia): The clinical picture of thalassemia intermedia shows a very different clinical picture according to the type of mutation, association with alpha thalas-

semia and the current state of beta gene modifiers. Moderate severity and with a varying need for transfusions; typical complications are skeletal deformities and tumorous masses as a result of massive hyperplastic erythropoiesis.

3. **Thalassemia major** (severe homozygous or mixed heterozygous β -thalassemia) with long-term, transfusion-dependent anemia untreated children die before the age of 10. Optimally treated patients have a projected life span of 50 to 60 years (6).

Structural hemoglobin variants

This group of hemoglobin disorders is caused by structural defects resulting from an altered amino acid sequence in the globin chains. Today, about 1830 variant was determined in HbVar: A Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar>). The distribution of 1830 variants according to genes is as follows; 362 in α 1 gene, 456 in α 2 gene, 940 in β gene, 138 in δ gene, 63 in γ gene 76 in G γ gene.

These variants alter hemoglobin structure and biochemical properties with physiological effects ranging from insignificant to severe. Studies of these mutations in patients and in the laboratory have produced a wealth of information for hemoglobin biochemistry and hematology practice.

Clinicians must distinguish between clinically harmless Hb abnormalities and those that cause illness. Some variants with a tendency to aggregate and with sickle cell formation, e.g. the sickle syndromes. Some variants with abnormal hemoglobin synthesis like thalassemia, e.g. HbE. Some variants with a tendency to precipitate and with hemolysis (unstable hemoglobins, e.g. Hb Brockton) Some variants have abnormal oxygen transportation and congenital polycythemia, (Hb Kempsey) or with congenital cyanosis (Hb Kansas) (7, 8) (**Table 1**).

Clinical indications for laboratory testing to investigate potential Hb variants are listed below.

- Routine newborn testing for common hemoglobinopathies (i.e., HbS, HbC, thalassemias)
- Cyanosis with adequate arterial oxygenation and no apparent cardiopulmonary disease
- Erythrocytosis with normal or elevated erythropoietin levels
- Unexplained hemolytic anemia
- Unexplained thalassemia phenotype
- Family history consistent with an Hb variant (9)

Laboratory Methods in Diagnosis of Hemoglobinopathies

A. Conventional methods

1. **Baseline hematological tests:** Complete blood count (CBC), blood smear and reticulocyte counts perform for RBC parameters such as Red Blood Count (RBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and red cell distribution width (RDW).

Other diagnostic tests are iron status parameters (iron, transferrin, ferritin) and hemolysis parameters (bilirubin, LDH, haptoglobin) for differential diagnosis.

2. **Electrophoretic methods:** Different hemoglobin electrophoresis tests used to detect and quantify normal hemoglobin fractions and abnormal hemoglobins for many years (Figure 1).

- a. Cellulose acetate electrophoresis: This also called alkaline electrophoresis, as it is performed at a pH of 8.6;
- b. Citrate Agar Electrophoresis: Also called acid electrophoresis, as it is performed at a pH of 6.2. This method is very useful for the confirmation of Hb S, Hb C, and Hb E;
- c. Isoelectric Focusing: This electrophoretic method utilizes carrier ampholytes, small proteins which are able to carry both current and pH;
- d. Capillary electrophoresis: This is a relatively new method that has been gaining in popularity over recent years. This method is used in many centers today.

3. **Chromatographic methods:** As the chromatographic method, high performance liquid chromatography (HPLC) is the most commonly used method today. HPLC instruments have become widely available that are compact, user-friendly, and dedicated to the detection of hemoglobins and their variants (Figure 2).

4. **Chemical methods:** There are some classical chemical methods for separating Hb variants.

- a. Solubility test use in order to distinguish HbS from other variants with the same electrophoretic migration characteristics.
- b. Classic alkali denaturation performs for the quantitative determination of HbF.

c. Isopropanol test: Special denaturation tests use for the simple detection of unstable hemoglobins included heat denaturation at 69.5°C.

5. **Cytological methods:** Some of the cellular tests are still practically used in centers where other methods are not available.

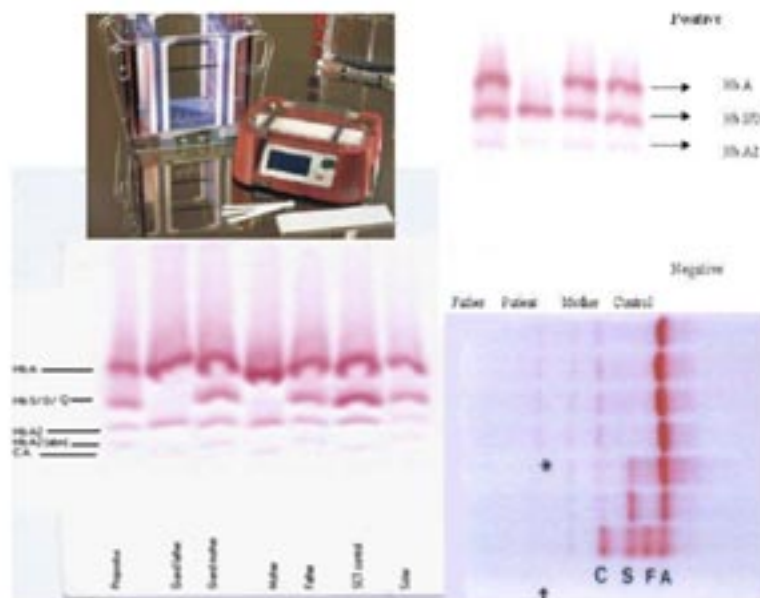
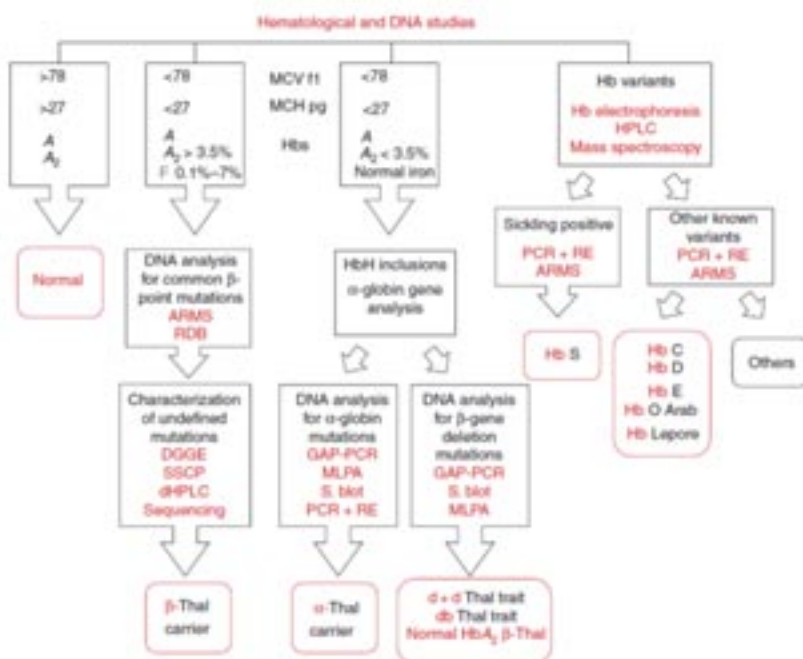
- a. Acid elution method use the demonstration of HbF cells on the carriers.
- b. Intra-erythrocytic inclusion bodies (Heinz bodies) is detected by the incubation of 0.1 mL of blood with brilliant cresyl blue solution followed for some unstable variants.
- c. Sick cell testing: By squeezing the fingertip, the oxygen flow is reduced, then a drop of blood taken from the fingertip is examined under a microscope and sick cells are seen.

6. **Functional methods:** The function of normal and pathological hemoglobins are tested as follows:

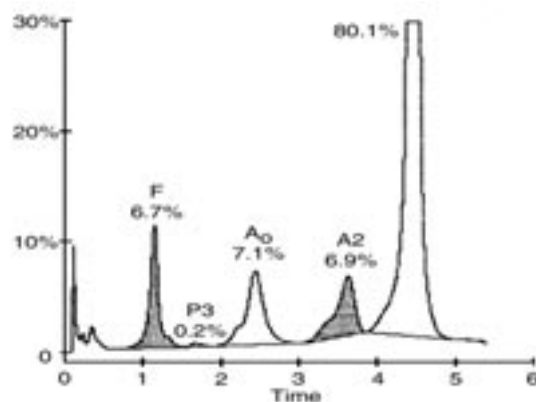
- a. Hb-O₂ binding curve: This test, performed on whole red blood cells or hemolysate, indicates the percent (%) oxygenated Hb at a given O₂ partial pressure. Hemoglobin variants with an abnormally high O₂ affinity or reduce O₂ affinity is determined by this method.
- b. Visible wavelength spectroscopy: Hemoglobin variants with amino acid substitutions in the heme pocket affect visible light absorbance. For example, M-type Hbs show characteristic spectra that can distinguish them from methemoglobinemia caused by an enzyme deficiency in the methHb reductase system (7, 9).
- c. Spectral analysis method: spectral detection of variants of sick cell disease and β -thalassemia trait is an innovative technique, which when made accurate and reliable could be an effective alternative method (10).

7. **Mass spectrometry method:** Mass spectrometry (MS) systems have been present in clinical laboratories for at least 35-40 years but only more recently have been applied to the analysis of protein. MS has the ability to provide very precise identification of even rare variants (11).

Multiple biophysical, biochemical, and genetic assays are available to provide phenotypic or genotypic evidence of pathology. Today, Hb analysis may be carried out by either automatic high-performance liquid chromatography (HPLC) or capillary zone electrophoresis (CE).

Figure 1. Different electrophoresis methods.**Figure 3.** Conventional and molecular methods in screening of hemoglobinopathies (From Cao A and Kan YW, modified).

system. These two systems give both qualitative and quantitative analysis of Hb components and help to do thalassemia prenatal and postnatal diagnoses within a short period.

Figure 2. HPLC system show HbF, HbA1, HbA2 and Abnormal Hb.

Algorithms in screening program

Comprehensive prevention programs involve public education, screening of carrier, molecular diagnostics, genetic counseling, and preconception diagnosis, preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis (12).

Screening may be preoperative, neonatal, antenatal, preconceptional, premariage or targeted at specific groups perceived to be at risk. Screening in the setting of haemoglobinopathies may be directed at optimising management of a disorder by early diagnosis, permitting informed reproductive choice or preventing a serious disorder by offering termination of pregnancy (13).

Screening programs consist of conventional and molecular methods step by step (Figure 3).

B. Molecular methods

Various molecular techniques have been used for point mutation detection in β -thalassemia and large-deletion detection in α -thalassemia. All of these techniques have some advantages and disadvantages. Recently, screening for both α - and β -thalassemia genes by next-generation sequencing (NGS) has been introduced. This technique gives an accurate diagnosis of thalassemia that may be misdiagnosed by other conventional techniques. The major limitation for using NGS in the screening of thalassemia is its cost which is still expensive (14).

Amplification refractory mutation system (ARMS): This technique employs two primers identical in sequence except for the 30-terminus base, one of which is complementary to the wild-

type and the other for the mutant base; a common primer for the opposite strand must of course be used as well. With a normal individual, PCR product will be seen only in the reaction employing the wild-type primer set. A heterozygote will generate a band using both wild-type and mutant primer set, and an individual with homozygous mutation will be negative with the normal and positive with the mutant primer set (14) (Figure 4).

Reverse Dot Blot Analysis: The suspected mutation can be identified by hybridization of an allele-specific oligomer (ASO) DNA probe with detection methods quite a routine procedure. For each mutation, two hybridization reactions need to be conducted, one with the probe for the mutant sequence (14) (Figure 5).

Gap-polymerase chain reaction (gap-PCR): The real-time PCR or quantitative PCR (qPCR) is widely used to detect, characterize, and quantify nucleic acids. Currently, the application of real-time PCR with melting curve analysis for thalassemia diagnosis is based on two general approaches, intercalating dye assays and probe-based assays, obtaining a fluorescent signal from the synthesis of product in PCR. In first, the multiplex GAP-PCR with melting curve analysis are developed for large deletion mutations in α and β -thalassemia genotyping. In second, probe-based assays are now widely used for detection of point mutations. This technique can apply for beta-thalassemia diagnosis, the multiplex probe-based fluorescence melting curve analysis (FMCA) which is a powerful tool for point mutations detection (14).

Multiple ligation-dependent probe amplification (MLPA): is a multiplex PCR method that allows the detection of any deletions or duplications in the screened regions. This technique has been proven to find known and unknown deletions in unsolved cases after performing conventional techniques (14).

DNA sequencing analysis methods: Unknown point mutations can be identified by sequencing the PCR product, usually employing the Sanger's

dideoxy termination method. This requires the production of a single DNA strand as a template (14) (Figure 6).

Next Generation Sequencing (NGS): NGS technologies have gained the capacity to sequence entire human genome in an ultra-high throughput, scalability, and speed manner at a level that is not possible using Sanger sequencing technology. Most NGS platforms have three general steps: first library preparation using random fragmentation of DNA followed by ligation with custom linkers. Second, library amplification using clonal amplification methods and PCR. Third, sequencing using incorporation of fluorescent-labelled nucleotides by DNA polymerases or ligation processes.

A comprehensive NGS-based test that offers advantages over the traditional screening/molecular testing methods. To our knowledge, this is among the first large-scale population study to systematically evaluate the application of an NGS technique in carrier screening and molecular diagnosis of hemoglo-

Figure 4. Allele specific PCR.

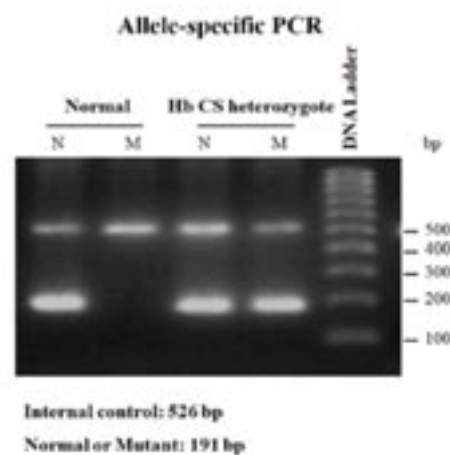


Figure 5. Reverse Dot Blot Analysis.

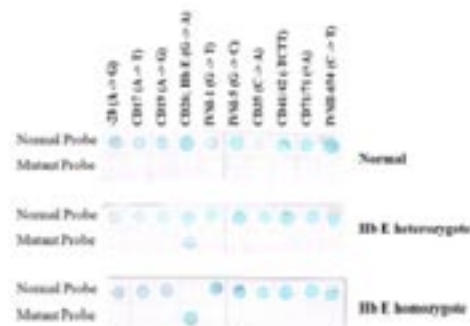
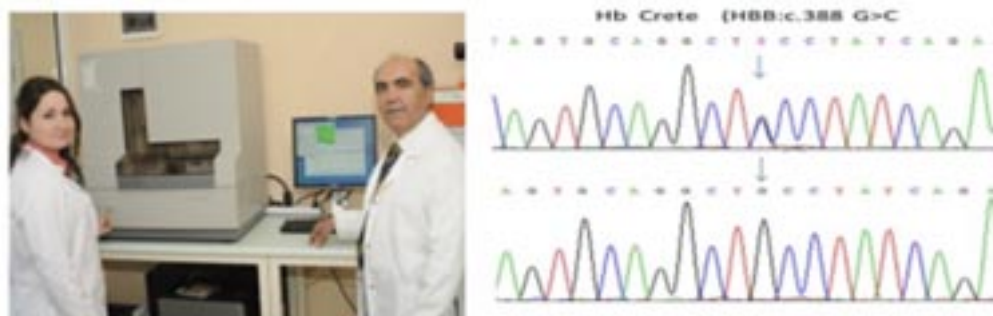


Figure 6. Hb Crete was detected by DNA Sequencing Analysis in AGTC Genetic Center.



binopathies. NGS has enabled researchers to diagnose and understand complex diseases through whole-genome sequencing, exome sequencing, or targeted gene panels.

Target NGS approach was designed to cover entire globin genes coding regions, their key regulatory regions, and modifier genes such as KLF1, BCL11A, HBS1L, and MYB (14, 15).

Whole-exome sequencing and whole-genome sequencing is useful for the identification of non-coding causative mutations, which might account for the disruption of transcriptional factor occupancy sites and cis-regulatory elements (16).

In recent years, with the introduction of NGS technology, clinic exom, whole exome and whole genome analysis, the success of prenatal and postnatal diagnosis of hemoglobinopathies has increased.

Prenatal and preimplantation genetic diagnosis in hemoglobinopathies

Biological tests analyzed involve adult/newborn subjects, whereas genetic analyses involve adult thalassemia patients, newborns, embryos/fetuses (including non-invasive prenatal diagnosis), pre-implantation embryos, and pre-fertilization oocytes (17).

Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies enables couples at risk to have a healthy child. Currently used fetal sampling procedures are invasive with some risk of miscarriage. A non-invasive approach to obtain fetal deoxyribonucleic acid (DNA) for diagnosis would eliminate this risk. A non-invasive prenatal diagnostic approach for hemoglobinopathies using cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma was developed in some centers.

An accepted and widely adopted approach to reduce the number of new cases involves carrier-screening programs, with the option of prenatal diagnosis (PND) or preimplantation diagnosis (preimplantation genetic testing for monogenic disease, PGT-M) for carrier couples.

The aim of PND is to provide an accurate result as early in pregnancy as possible, which necessitates prior identification of the parental disease-causing mutations, as well as safe and timely biopsy of fetal material. PGT-M aims to characterize

the genetic status of in vitro fertilized embryos during assisted reproductive technology (ART), in a few cells biopsied from oocytes/zygotes or embryos, in order to initiate an unaffected pregnancy. Another application of PGT-M is preimplantation genetic diagnosis for human leukocyte antigen (PGD-HLA), which, in addition to identifying unaffected embryos, also characterizes the embryos that are HLA compatible with an existing affected child requiring a hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) (18, 19).

As conclusion, There are three options for PND and PGD. In the first case, if couples have β^0/β^0 ; β^0/β^+ ; β^+/ β^+ ; β^0/S ; β^+/S ; $--/\alpha\alpha$; $\alpha-\alpha-\alpha$; S/S and E/E , it should definitely be recommended, in second case, if couples have β^{++}/β^+ ; β^{++}/β^0 ; β^0/E ; β^+/E ; β^0/C ; β^+/C , plus $-\alpha/\alpha\alpha$ and beta modifier genes it should be discussed with family for decision of PND and PGD, in third case, if couples have β^{++}/β^{++} ; $\alpha\alpha/\beta^0$; $\alpha\alpha/\beta^+$, and plus beta modifier genes, PND and PGD tests are not required.

Management of β -Thalassemias

Thalassemia is due to decreased production of at least one globin polypeptide chain (beta, alpha, gamma, delta) which results in unbalanced hemoglobin synthesis. Inheritance of thalassemia is autosomal. β -thalassemia arises from mutations in human globin genes encoding for α - and β -globin polypeptide chains of haemoglobin. Two α - and 2 β -globin chains, each conjugated with an iron containing haem moiety, form adult haemoglobin (HbA). Molecular defects of thalassaemia lead to either reduced or absent production of β -globin chains resulting in β -thalassemia or defective synthesis of α -globin leading to α -thalassemia (Figure 7).

More than 200 different β -globin gene mutations have been characterized. Most of the β -thalassemia mutations are caused by point mutations, small deletions or insertions within the coding regions and the exon-intron junctions. The types of the mutation are typically ethnic specific (20-22).

Based on the extent of β -chain imbalance, anemia severity, and clinical presentation, β -thalassemia lie on a spectrum of severity with different clinical phenotypes, complications, and strategies for treatment. Coinheritance of α - and γ -mutations as well as coinheritance of other

hemoglobinopathies (eg, HbE, Hb Lepore, Constant Spring, sickle cell hemoglobin, or HbS) may modify the clinical manifestations.

Clinically, β -thalassemias can be classified as transfusion-dependent thalassemia (TDT) and non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) according to the severity of the phenotype, which is caused by a wide spectrum of mutations in a homozygous or compound heterozygous state (Table 2) (23, 24).

Current treatment of TDT consists of regular transfusions that lead to iron overload, requiring iron chelation to prevent iron-related organ toxicity. NTDT patients do not require transfusions or only occasionally require them; however, they develop iron overload as well because of increased intestinal iron absorption caused by chronic anemia (23, 24).

1. Blood transfusion

The purpose of transfusion is twofold: to improve the anemia and to suppress the ineffective erythropoiesis. Blood transfusions compensate for chronic anemia, prevent bone deformities, facilitate normal growth and activity levels, and allow patients to have a good quality of life (QoL).

The decision to start transfusion in patients with a confirmed diagnosis of thalassaemia should be based on the presence of severe anaemia (Hb < 7 g/dL on 2 occasions, more than two weeks apart, excluding all other contributory causes such as infections). However, even in patients with haemoglobin > 7 g/dL, other factors should be considered, including age at presentation of first symptoms, facial changes, poor growth, evidence of bony expansion and increasing splenomegaly untreated (24, 25).

Patients with NTDT may need only sporadic blood transfusions, although their transfusion requirement may increase later in life (24, 25). The decision to start regular transfusions in these patients depends on clinical and laboratory assessment: worsening anemia, inability to tolerate anemia, massive splenomegaly, worsening bone disease, increasing nucleated red blood cells and dropping hemoglobin. Skeletal malformation can be severe in NTDT patients and should be considered in the decision to start transfusion. Patients starting transfusions at adult age are at very high risk for developing red cell alloimmunization and serious hemolytic transfusion reactions.

Figure 7. Globin chain synthesis after conception.

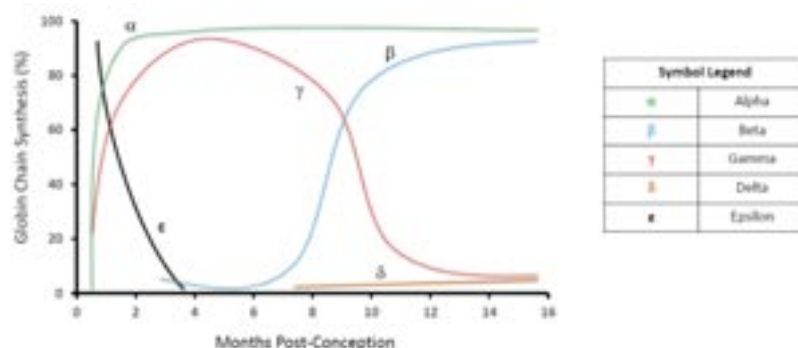


Table 2. Thalassemias : Quantitative defects of globin chain synthesis.

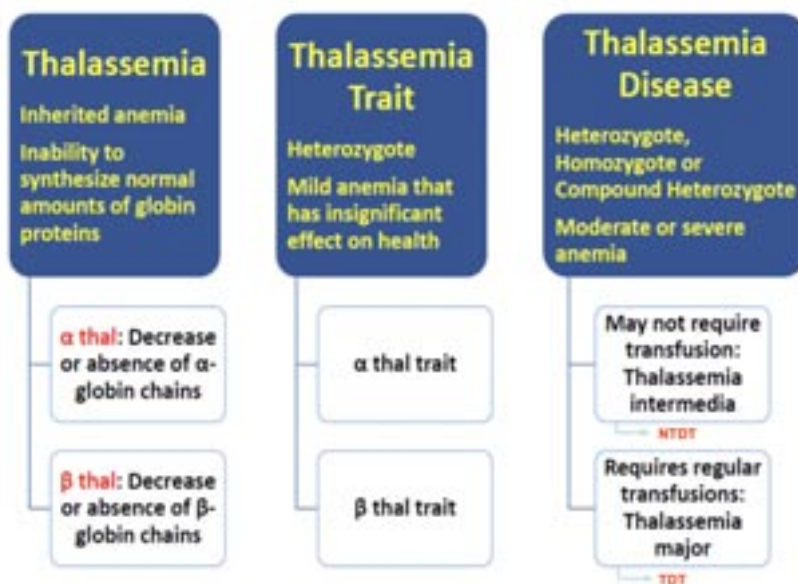
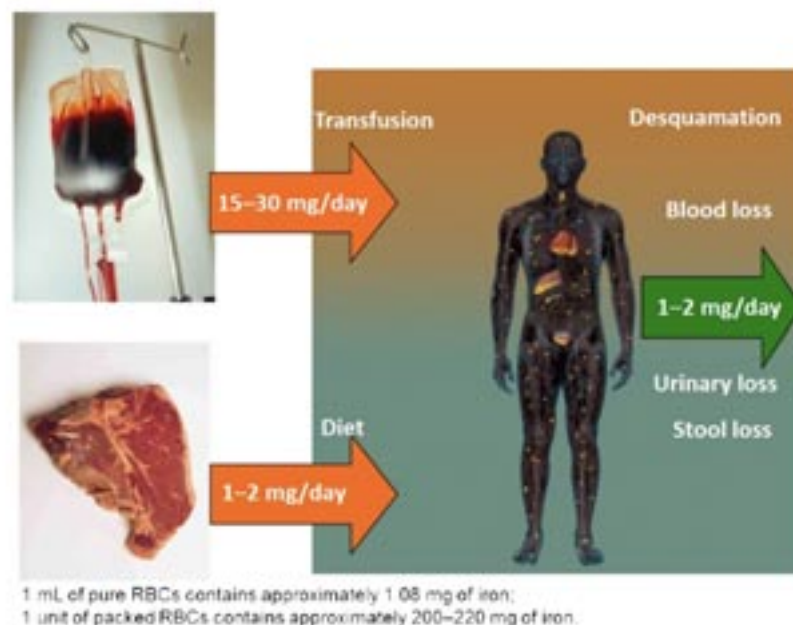


Figure 8. Iron balance in TDT patients not treated with iron chelating agents.



To reduce the risk of allo-immunisation, before commencing the first blood transfusion, it is essential to perform extended phenotyping of red blood cell (RBC) antigens (minor blood groups) to minimise future problems. Knowing the red cell antigen profile of the patient is very useful when antibody screens are positive and multiple auto- or alloantibodies are identified. Where multiple alloantibodies are found and the chances of finding a compatible unit from routine blood stocks are low, a panel of regular blood donors, negative for the antigens is instead identified for continued transfusion support of the patient.

Patients with TDT require regular transfusions usually 2-5 weekly, to maintain a target pre-transfusion Hb level of 9-9.5 g/dL. The currently accepted protocol is to achieve a post-transfusion Hb level of 13-14 g/dL by transfusing washed leuco-depleted (reduced to $<1 \times 10^6$ leucocytes per unit) packed red blood cells (PRBCs). All patients with thalassaemia should receive fresh blood which is less than 2 weeks old. The volume of blood to be transfused is calculated using the following formula: volume (ml) of blood to be transfused = $(14\text{g/dl} - \text{pre-transfusion Hb}) \times \text{weight (kg)} \times 3 / \text{hematocrit of transfused blood}$ (26, 27). For patients maintaining a pretransfusion Hb of 9.5 g/dL, the increase in transfusion requirement is represented by a consumption of more than 200 mL of RBC/kg/year (assuming that the Hct of the unit of red cells is 75%).

Increased transfusion volumes and frequencies are signs of poor red cell survival which may be due to hypersplenism, red cell antibodies or poor red cell quality and appropriate interventions need to be taken.

2. Iron overload

The predominant mechanisms driving the process of iron loading include increased iron burden secondary to transfusion therapy in TDT and enhanced intestinal absorption secondary to ineffective erythropoiesis and hepcidin suppression in NTDT. Different organs are affected differently by iron overload in TDT and NTDT owing to the underlying iron loading mechanism and rate of iron accumulation (20, 25-27).

Each unit of transfused packed red blood cells contains 200 to 250 mg elemental iron. In TDT, transfusional iron usually amounts to 0.3 to 0.6 mg/kg per day with an assumed monthly transfusion rate of 2 to 4 U packed red blood cells

(Figure 8). Excess accumulation of iron in organ (hemosiderosis) leads to oxidative damage as a result of generation of reactive oxygen species (ROS). Oxidative damage by reactive oxygen species (generated by free globin chains and labile plasma iron) is believed to be one of the main contributors to cell injury, tissue damage, and hypercoagulability in patients with thalassemias (28).

In TDT patients, iron accumulation in organ tissues starts early and leads to organ toxicity and dysfunction. Excess iron can lead to cardiomyopathy, and untreated patients may die from heart failure before 20 years of age. In NTDT patients, iron overload is cumulative with advancing age, and starts usually beyond the age of 10 years (28, 29).

3. Monitoring of iron overload

Serum ferritin (SF) is the most widely used marker to assess iron overload and is measured 3-monthly in thalassaemia patients. It is generally a reliable indicator of total body iron stores, provided that iron burdens are low as in early transfused, non-chelated patients, but can be falsely elevated with concomitant inflammatory conditions and liver disease.

Use of magnetic resonance imaging (MRI) to noninvasively assess liver and myocardial iron concentration is an important advance in thalassaemia care. Liver iron concentration (LIC) can be measured both by T2* and R2 (also known as FerriScan®) techniques whereas, cardiac iron is assessed by T2* MRI (Table 3). While SF is a convenient measure of iron status; its trend is unable to predict changes in LIC in individual patients. Therefore, SF trends need to be interpreted with caution and confirmed by direct measurement of LIC. Cardiac T2* values < 20 ms are indicative of declining left ventricular function whilst values below 10 ms are associated with heart failure and very high mortality (20, 24, 30).

4. Iron chelation therapy (ICT)

Iron chelation therapy (ICT) is the standard method of choice in thalassemia management, decreasing morbidity and mortality in this patient population. Chelation should be considered after one to two years of transfusion therapy, when the SF is greater than 1,000 ng/mL, or when the hepatic iron is approximately 7 mg/g dry weight, or after received of 10-20 times RBCs transfusions. A SF level above 2,500 ng/mL is associated with increased risk of cardiac and

endocrine disease. In patients with NTD, ICT is indicated when SF rises above 800 ng/mL (31). However, despite increased knowledge, there are still uncertainties about the level of body iron at which iron chelation therapy should be started and about the appropriate degree of iron stores' depletion.

Three iron chelators are currently available for the treatment of iron overload: deferoxamine (DFO) in subcutaneous or intravenous injection; oral deferiprone (DFP) in tablet or solution form; and oral deferasirox (DFX), in dispersible tablet (DT) and - more recently - film-coated tablet (FCT) forms (Table 4) in monotherapy or in combination with subcutaneous DFO associate to oral DFP, mainly used for patients in whom chelation with DFO is inadequate or intolerable. Recently there is a tendency for oral monotherapy with DFX, as it is equally effective to DFO and DFP.

Adherence to therapy is crucial for good results. Timely initiation, close monitoring and continuous adjustment are the cornerstones of optimal chelation therapy in children, who have a higher transfusional requirements compared to adults in order to reach haemoglobin levels adequate for normal growth and development (32, 33). The timing, choice of single or combination, and optimal dosing regimen for iron chelation is still debatable.

5. Splenectomy

Current recommendations for splenectomy are limited to patients with hypersplenism and clinically symptomatic splenomegaly. Hypersplenism is associated with leukopenia, thrombocytopenia, and increased requirement for transfusions. Splenectomy should be considered on an individual basis in patients with very high transfusion requirements, particularly when the annual transfusion requirement rises above 200-250 ml/kg/year, to reduce the need for red cell transfusion (Table 5) (34).

6. Antioxidants and vitamin supplements

Oxidative stress may be ameliorated by endogenous and exogenous antioxidants. Their effects include scavenging and inactivating ROS and correcting their damage to cellular components. Many antioxidants are supplied by nutrition. Antioxidants can also be taken as food additives, either as pure compounds, such as vitamins C and E and Q10, or as crude extracts, such as the fermented papaya preparation and curcumin (35).

Table 3. Hb Crete was detected by DNA Sequencing Analysis in AGTC Genetic Center.

LIC threshold ⁽¹⁾ (mg Fe/g dry weight)	Clinical relevance ⁽¹⁾	Sensitivity ⁽²⁾	Specificity ⁽²⁾
1.8	Upper 95% of normal	94% (85-97)	100% (88-100)
3.2	Suggested lower limit of optimal range for LICs for chelation therapy in transfusional iron overload	94% (85-98)	100% (91-100)
7.0	Suggested upper limit of optimal range for LICs for transfusional iron overload and threshold for increased risk of iron-induced complications	89% (79-95)	96% (86-99)
15.0	Threshold for greatly increased risk for cardiac disease and early death in patients with transfusional iron overload	85% (70-94)	92% (83-96)

From: 1. Olivieri NF, Brittenham GM. *Blood*. 1997;89:739-761. 2. St Pierre TG, et al. *Blood*. 2005;105:655-661.

Table 4. Iron chelators currently available and their properties for the treatment of iron overload.

Property	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox	
Usual Dose For TDT	25 – 50 mg/kg/day	75 – 99 mg/kg/day	20 – 40 mg/kg/day	14 – 28 mg/kg/day
Route	SC or IV	Oral tablet or oral solution	Dispersible tablet	Film-coated tablet or sprinkles
Dosing frequency	Over 8 to 24 hours	3 times daily	Once daily	
Adverse Effects	Local reactions Audiologic Ophthalmologic Bone abnormalities Pulmonary disease	Gastrointestinal Neutropenia Agranulocytosis Arthralgia Hepatic	Gastrointestinal Hepatic Renal Rash	
Availability	Licensed worldwide 1 st line agent	Licensed in Europe, U.S. as 2 nd line	Licensed in Europe- 6y+ (2 - 5y as 2 nd line) U.S. - 2y+	
Challenges	Adherence with parenteral	Weekly blood count monitoring	GI side effects may limit optimal dosing	

Adapted from Kwiatkowski, *Hematology*, 2011

7. Hematopoietic stem cell transplantation

The only potential cure for β -thalassaemia is haematopoietic stem cell transplantation (HSC). The major source of HSC for transplant is still derived from HLA-identical sibling bone marrow. In this procedure, autologous hematopoiesis is eradicated through chemotherapy. The major source of haematopoietic stem cells (HSC) for transplant is still derived from HLA-identical sibling bone marrow. The success of stem cell transplantation depends on the amount of erythrocyte transfusions received and the severity of

Table 5. Indications for splenectomy in TD and NTDT patients.

Worsening anemia leading to poor growth and development	When transfusion therapy is not possible or iron chelation therapy is unavailable
Hypersplenism	Leukopenia or thrombocytopenia causing clinical problems such as recurrent bacterial infection or bleeding
Splenomegaly	Accompanied by symptoms such as left-upper-quadrant pain or early satiety Massive splenomegaly (largest dimension > 20 cm) with concern about possible splenic rupture

1. Taher A et al. Guidelines for the management of NTDT. 2015,TIF Publication No. 18.
2. Taher AT et al. *Br J Haematol* 2011;122:512-528.

iron overload. The recent developments of new chemotherapeutic conditioning regimens and improved supportive care have decreased the rate of fatal complications considerably (36). HLA-identical sibling, cord blood transplants, when available has shown encouraging results comparable to bone marrow-derived HSCT with less graft-versus-host disease (GVHD) occurrence. Families, who do not have HLA-identical siblings available for HSCT, may be able to resort to unrelated cord blood transplantation although studies are still limited (37).

Alternatively, HSC obtained from adult matched unrelated donors may be option and has shown considerable success especially with improvements in high resolution molecular HLA typing and stringent selection of best-matched donors. Overall survival and thalassemia-free survival of 79% and 66%, respectively, have been reported among a group of paediatric and adult patients transplanted with a matched unrelated donor (38).

8. Emerging therapies

Several new therapies, both pharmacological and gene-based are currently being investigated for thalassaemia. Most of these aim to restore globin chain imbalance in thalassaemia RBCs. Induction of γ -globin with an aim to increase fetal haemoglobin production using pharmacological agents has been tried for several years (39). Despite numerous drugs having reached clinical trials, none has been efficacious enough to be recommended for routine clinical use.

New therapies like erythroid maturation agents [e.g. first in class sotatercept (40) and luspatercept (41)], and gene therapy (42) are emerging, while others are in investigation [e.g. genome editing (43)].

Management of Sickle cell disease (SCD)

Background

SCD is a systemic condition, with complications that affect almost all organs of the human body and clinical manifestations depend on many factors and not only from the genetic condition. Genotype-phenotype association studies have identified the existence of genetic modifiers that can modulate complications. One example is fetal hemoglobin (HbF), in which several known alleles prevent the physiologic switch from fetal to adult hemoglobin that ordinarily occurs shortly after birth (44, 45). The potential life span of SCD has markedly improved as a result of the implementation of several prophylactic measures like newborn screening, immunizations, the improved detection and treatment of infections, and the use of disease-modifying drugs like hydroxyurea (46).

In Europe, the mortality rates of SCD during early childhood have decreased up to 95% due to the implementation of newborn screening, improvements in vaccination, especially with the pneumococcal vaccine, and the use of prophylactic and therapeutic antibiotics (47). Although increased survival to adulthood is certainly progress, people with SCD die at a much younger age than race-matched peers and the overall median survival is 58 years. Adolescents and young adults in the second and third decades of life suffer significant morbidity with higher rates of SCD-related complications and higher health care costs (48).

This is in part due to observations showing that these young adult patients receive fewer transfusions and are less likely to be on hydroxyurea and/or chelation therapy when eligible for such treatments as they transition from pediatric to adult care (49). The most common cause of death is cardiac, respiratory, renal, infectious, neurologic, gastrointestinal, and hepatobiliary disease in descending order, and leukocytosis remains a key predictor of poor outcome along with renal insufficiency recurrent

episodes of acute chest syndrome, low Hb F concentration, severe anemia higher rates of hemolysis, and dactylitis before 1 year of age (50).

The first symptoms of SCD may be expected a few months after birth when HbS level rises. While in less severe sickle cell disorders, clinical problems may develop later in life, SCD is a chronic disease characterized by anemia and multiorgan damage, but punctuated by acute painful episodes. These random crises are of variable severity and triggered by different factors such as cold weather, infection, or dehydration. Chronic organ damages, as well as acute, random painful crises, can be life-threatening. They also can have a profound effect on all aspects of life; as a consequence, psychological and social problems are very common in these patients and their families. Genetic counseling and psychosocial support are pivotal at all stages of development and into adulthood. As mentioned before, SCD is a chronic disease, characterized by chronic hemolytic anemia associated with painful vaso-occlusive crises, progressive organic injuries due to vascular disease, infections, and severe complications affecting the chest, spleen, and kidney. The most important SCD clinical manifestations are the following (50):

1. **Hemolysis:** The existence of hemolysis in SCD has been documented by both indirect and direct methods. The existence of bone-marrow erythroid hyperplasia, reticulocytosis, indirect hyperbilirubinemia, and elevations of plasma hemoglobin and serum lactic acid dehydrogenase (LDH) values show hemolytic disease.

2. **Vase-occlusive crisis:** These are highly painful crises and the main characteristic of the disease. They can appear in any location, and their frequency and intensity are variable: 1/3 of the patients do not suffer pain crises while 1% present more than 6 episodes per year. Pain crises represent 50% to 60% of consultations and 60% to 80% of hospitalizations. Infants are protected from these crises during the first months of life due to the high Hb F levels. The first episode of pain is usually dactylitis in the small bones of the hands and feet, and about 50% of the children present this manifestation at the age of 2-years-old.

3. **Infections:** These are the most common cause of child mortality because they are at high risk for encapsulated germ infections: pneumococcus, Haemophilus, and meningococcus.

This elevated risk of infections is the consequence of functional asplenia (partial loss of splenic function) and the presence of plasma complement (C) and/or opsonization disorders. 80% of patients with HbSS and HbSβ⁰ have functional asplenia before 1 year of life, and a complete loss of spleen function (autosplenectomy) at 5 years. The risk of fatal invasive pneumococcal disease is very high during the first 5 years of life as well as the increased risk of *staph aureus* infections, *viridian's streptococcus*, *E. Coli*, and *Salmonella*.

4. **Acute thoracic syndrome:** Acute thoracic syndrome (ATS) is a frequent, and sometimes fatal, SCD complication, characterized by fever, respiratory distress, pain, hypoxemia, and pulmonary infiltrates, easily identified on chest X-ray. The most frequent causes are infections by atypical bacteria (mycoplasma and chlamydia), viruses and pulmonary fat embolism coming from long bones infarction. The highest incidence occurs in the first decade, between 1 and 7 years. Moreover, more than 30% of patients suffer at least 1 episode, and it the second important cause of children's death.

5. **Cerebral vascular accidents (CVAs):** CVAs in SCD, are the main cause of morbidity, and leads to ischemic and hemorrhagic attacks. It is 300 times more frequent than in the normal population, and the peaks of maximum incidence are between 2 and 8 years and over 50 years. 10% of children between 2 and 10-years-old have clinical infarcts and 17% have silent infarcts associated with occlusion of the internal carotid and middle cerebral arteries.

Alterations in the blood flow of the internal carotid and middle brain arteries can be detected by transcranial eco Doppler (TCED) and the risk of stroke is between 0.5% and 1%. However, if the blood speed in the middle cerebral artery is higher than 200 cm/sec, the risk increases to 10 to 13%. Cerebral infarction can be prevented with periodic transfusions every 3-4 weeks to maintain HbS <30%. Once a patient has presented a heart attack the risk of recurrence is 50%.

6. **Splenic sequestration crisis:** They start during the 2nd or 3rd month of life and exhibit high mortality. Their recurrence is estimated at 50% after the first episode and can occur in 30% of children before 6 years.

They create a life emergency episode when there is a sudden increase of the spleen (splenomegaly) associated with a hypovolemic shock. For this reason, it is of vital importance to educate the patient's family to aid in the prevention of these episodes. As mentioned before, 80% of patients with HbSS and HbS β^0 have functional asplenia before 1 year of age, and complete autosplenectomy at 5 years, but the patients with HbSC and HbS β^+ are at risk of splenic sequestration throughout their life.

7. **Aplastic crisis (AC):** AC is due to the infection by parvovirus B-19 that blocks the erythropoiesis and therefore the production of RBCs in the bone marrow. This leads to severe non-regenerative anemia with very low values of hemoglobin concentration and reticulocytes.

All these mentioned disorders are complex, and their prevalence is highly variable. For this reason, it is unlikely that all the services necessary for the best diagnosis, follow-up, and treatment of SCD patients can be offered by only one health care provider (HCP), and a multi-disciplinary team of health and social services with local centers networking together with are the most convenient to offer a full range of services, including specialist access and supervision when required.

In reality, however, such healthcare organization HCP is rarely available, even in developed countries, and in the majority of care has to be delivered close to the patient's home by a local team or clinicians, with expertise in SCD and available for an in-person consultation or by telephone/internet communication. Regardless, it is of utmost importance that patients are educated on infection prevention, pain management, and early detection of complications starting with general measures that are beneficial to maintain health and avoid acute disease events. These measures include avoiding overexertion, excessive temperatures, hypoxia, and maintain an adequate water intake. It is always convenient to prevent megaloblastic erythropoiesis with the folic acid intake (50, 51).

Clinical management of SCD

Management of SCD patients must include prevention programs, curative, symptomatic and psychosocial interventions, from childhood to adult life and, can be summarised in 7 key issues (51):

- Education, information, and advice regarding sickle cell disease (given to health workers, parents, and/or patients);
- Prevention of infections, i.e. extended vaccinations, penicillin prophylaxis and pneumococcal vaccination;
- Follow-up with patients to identify those at risk for certain adverse outcomes such as a) For stroke by monitoring them by transcranial Doppler scanning and b) For a severe disease by monitoring the number of painful events per year;
- Prevention of acute events related to a surgical procedure or pregnancy.
 - a) Treatment of acute events, i.e. blood transfusion for acute stroke or acute chest syndrome, antibiotics for the infection, tailored analgesia for a painful crisis, and others;
- Prevention of acute or chronic events, i.e. treatment by chronic blood transfusion or hydroxycarbamide (Hydrea);
- Treatment of some chronic complications, by chronic blood transfusion (not for chronic anemia) or Hydrea;
- Monitoring and treatment of iron overload;
- If applicable due to severe disease, curative therapy by hematopoietic stem cells transplantation (HSCT).

Genetic counseling and psychosocial support are pivotal at all stages of development and into adulthood transition. At the same time, routine clinical visits allow for the acquisition of baseline laboratories that can help differentiate crisis events. This can be achieved with the following key points for the management of patients with SCD (51, 52):

- Universal neonatal screening.
- Early prophylaxis with penicillin
- Vaccination
- Hydroxyurea administration in both children and adolescents
- Blood transfusions
- Iron Chelation
- Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)
- Treatments in development

1. Universal Neonatal Screening

To avoid acute complications and delay organ damage, it is essentially an early diagnosis, through neonatal screening programs that aim to be able to initiate preventive measures and care for the baby as early as possible. In this sense, it is essential, from as early as the first month of life, to initiate health education to the family, anti-infective vaccination programs, and prophylaxis with penicillin, to avoid the most serious complications of childhood such as invasive pneumococcal disease, which is the first cause of death in infancy and splenic sequestration. The early start of these measures is only possible through early neonatal diagnosis programs.

The European Commission's action on Rare Diseases by co-financing the European Network for Rare and Congenital Anemias (ENERCA) has implemented neonatal screening programs in Europe that are financed by the local or national public health authorities. For this, a survey has been undertaken by ENERCA in 2013 to know the situation of hemoglobinopathies in Europe and has been published as an EC Health and Migration policy report (53). As a first conclusion, it has been demonstrated that in the EU, at least five Countries have implemented a universal newborn screening program for SCD (Table 6).

Table 6. Results of neonatal/newborn screening for sickle cell disease (SCD) within the European Union (EU).

Implementation	Year	SCD prevalence
England (UK) Universal	1985	1:2000
France Targeted	440,465	1:700
Belgium (Brussels) Universal	416,531	1:1600
The Netherlands Universal	290,681	1:4200
Madrid (Spain) Universal	237,047	1:6250
Catalonia (Spain) Universal	167,859	1:3909 (Ref. 54, 55)

2. Early prophylaxis with penicillin

The main goal of universal neonatal screening is to initiate prophylaxis with penicillin before the child's 2 months of life. The recommended doses of penicillin are Children <3 years: 125 mg / 12h; Children between 3 and 5 years: 250 mg / 12h and Children > 5 years: do not require routine penicillin.

3. Vaccination

Moreover, it is advisable to start the vaccination program early with vaccines against encapsulated germs:

- Pneumococcus: 13-valent conjugate vaccine: at 2, 4, 6, and 12 months - 23-valent unconjugated vaccine at 2 years and 5 years. Revaccinate every 5 years;
- Haemophilus b: at 2, 4, and 6 months
- Meningococcus: - Quadrivalent conjugate vaccine (A, C, Y, W135) between 12-24 months.- Meningococcal B vaccine: at 2,4, 6, and between 12-23 months
- Hepatitis B vaccine
- Seasonal Influenza vaccine

4. Hydroxyurea administration

Hydroxyurea (HU) is a ribonucleotide synthetase inhibitor that promotes the production of Hb F. A high concentration of Fetal Hb prevents the formation of Hb S polymers reducing the severity of clinical manifestations of sickle cell disease. Hydroxyurea in children aged 9 to 18 months has been shown to decrease pain crisis, dactylitis, acute chest syndrome, and the requirements transfusion. It is also indicated in all children over 9 months of age. In adults, it is indicated in patients with 3 pain attacks every 12 months, when pain interferes with daily activity when there is a history of the acute thoracic syndrome

(ATS), severe chronic anemia that interferes with daily life, or chronic kidney disease. The recommended doses of HU are:

- In children: 20 mg/kg/day. It can be increased by 5 mg/kg/day every 8 weeks until clinical improvement is achieved or toxicity occurs
- In adults: 10 - 15 mg / kg / day. In the event of hematological toxicity, the treatment has to be interrupted until it disappears. Later treatment can be continued at a dose 5 mg/kg/day, a little

lower than the initial dose.

5. Blood Transfusions

Transfusions play a very important role in the treatment of some events acute symptoms of sickle cell disease and in situations where they can lead to a risk to the patient. The main indications are:

- Acute chest syndrome
- Acute stroke
- Liver sequestration crisis
- Splenic sequestration crisis
- Aplastic crisis (parvovirus B19 infection)
- Pre-surgical intervention, to achieve Hb 10 mg / dL
- In symptomatic anemia

Transfusions are also indicated prophylactically in the prevention of primary and recurrent cerebral infarction in children with blood velocity in the middle cerebral artery higher than 200 cm/sec measured by transcranial Echo-Dopler. There is not yet enough evidence whether prophylactic transfusions could prevent symptomatic cerebral infarction in patients with silent infarcts. In the case of administration of transfusions, these should be given periodically at intervals between 3 and 4 weeks, to maintain an HbS concentration <30% that is associated with a lower risk of ischemic events.

Transfusion prophylaxis can be administered through simple transfusions, however, when the patient's starting Hb is ≥ 10 g/dL, the risk of increased blood viscosity with transfusion may increase the HbS polymerization. In these cases, it is advisable to perform erythrocytapheresis that consists of doing a blood exchange through an apheresis procedure to achieve an HbS of <30% without increasing blood viscosity risk.

6. Iron chelation

Each unit of RBCs used for blood transfusion introduces between 200 to 250 mg of elemental iron into the body, and the risk of iron overload is high when the patient has to be regularly transfused. Iron overload can give rise to significant morbidity through the development of hepatic, cardiac, or endocrine impairment. For this reason, iron chelation therapy is an adjunct to any transfusion-based treatment regimen. Serum ferritin is a rough estimation of body iron stores and is typically obtained quarterly. Accuracy of ferritin in estimating iron stores is jeopardized by chronic inflammation, relatively frequent in patients with SCD. For this reason, liver biopsy is the gold-standard method to evaluate the body iron burden, but it is invasive and currently replaced by non-invasive techniques such as magnetic resonance R2* or T2* MRI, or liver susceptometry with a SQUID magnetometer

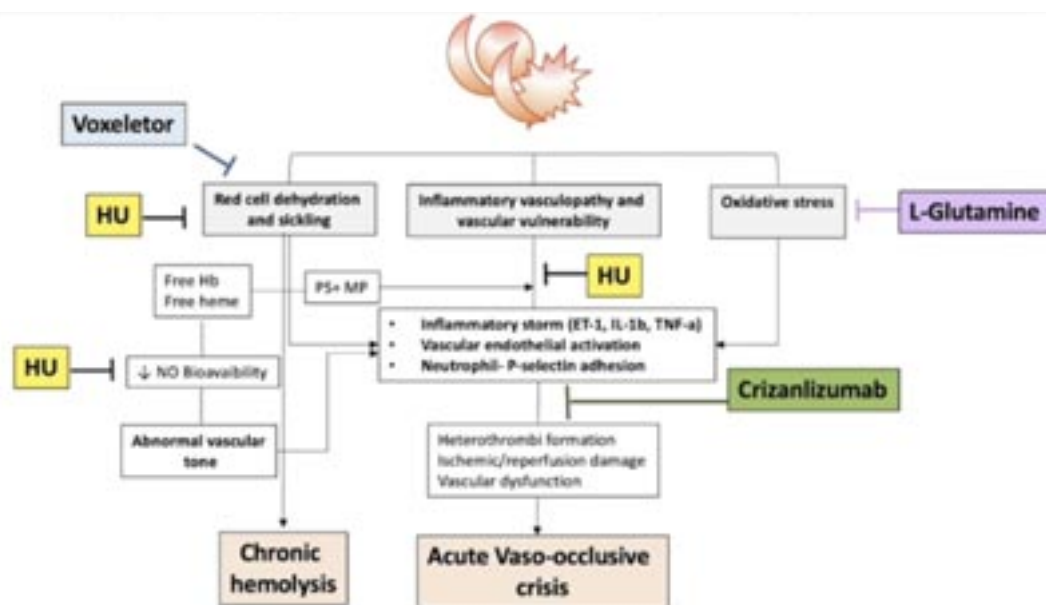
(BSL) also known as ferrometer (56, 57). Unfortunately, these procedures have limited availability due to their centralization in highly specialized centers but here, serum ferritin can be used to monitor the effectiveness of chelation. Three iron chelators are currently commercially available: deferoxamine, deferiprone, and deferasirox and local experience, availability and cost of each chelator, age of the patient, drug side effects, patient comorbidities, and preference largely inform the decision of what agent to initiate. Although it is typically well-tolerated, deferoxamine requires a daily subcutaneous infusion that can be difficult for patients to manage long-term treatments and for this, deferiprone and deferasirox are often preferred by patients.

7. Hematopoietic stem cell transplantation

Although RBC transfusions and hydroxyurea play an important role in the treatment of SCD, their primary impact is a reduction in morbidity and mortality. Currently, the only cure for SCD is Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) or Bone Marrow Transplantation (BMT). In this procedure, a sick patient is transplanted with bone marrow from healthy, genetically compatible sibling donors. However only about 18 percent of children with sickle cell disease have a healthy, matched sibling donor, and the risk of graft-versus-host disease and failure to engraft is relatively high and must be weighed against the risk of non-transplanted SCD (58).

8. Treatments in development

8.1 New approaches for medical treatment of SCD: Although hydroxyurea is the cornerstone of treatment for SCD and remains the only FDA-approved medication for its management, drugs aiming to target several other key elements of the complex pathophysiology of the disease are actively being investigated in humans today (59). Very recently there are new approaches for drug medication of SCD that alone or in combination with HU are the subject of clinical trials in both USA and Europe. Up to now, three main new drugs are under clinical trials for the treatment of SCD: Voxeletor, Crizanlizumab and L-Glutamine. Voxeletor blocks intermolecular contacts to prevent HbS fiber generation. It ameliorates invitro RBC deformability and viscosity and improves mouse Sickle RBCs survival with reduction in reticulocyte count. In phase III randomized double-blind placebo controlled

Table 7. Pathophysiology Based New Therapeutic Options for SCD.

Matte A et al Exp Opin Invest Drug 29: 23-31, 2020

Matte A et al Mediterr J Hematol Infect Dis 11: e22019002, 2019

multicentric study it has been shown that the primary endpoint is an increase of hemoglobin and the secondary endpoint is a reduction of VOC and hemolysis. Crizanlizumab is well tolerated and induces a neutrophil p-selectin block, reducing the pain crisis and increasing the time between pain crisis. In Europe it has been approved by the European Medicines Agency under the name of Adakveo.

L-Glutamine is involved in GSH metabolism since it prevents NADPH levels required for GSH recycling. Multicenter randomize placebo-controlled double-blind phase III clinical trial with L-Glutamine (0.3 g/kg twice a day) involving 230 SS/S- β thal patients. Supplementation with L-Glutamine decreases the number and length of hospitalisation and increases the mean time to the first crisis. However since no information is still available on long-term use of L-glutamine, Sickle-cell scientific community should use caution in prescribing this drug supplementation in both children and adults with SCD.

All these new therapeutic approaches involve pathophysiology-based targets and are directed to modify natural history of the disease such as the VOC and related organ complications. Accordingly a new field is open for combinatorial therapy for SCD that will require an holistic approach considering the improvement of

patient's quality of life (QoL) as an important outcome in designing new clinical studies oriented to a personalized medicine.

8.2 Genetic therapy: The most promising new generation treatment for SCD is genetic therapy. This offers a promise of a total cure of the disease and researchers are experimenting with attempts to correcting the defective gene and inserting it into the bone marrow of those with sickle cell to stimulate the production of normal hemoglobin. Recent several experiments have used bioengineering to create mice with a human gene that produces the defective hemoglobin causing sickle cell disease. Bone marrow containing the defective hemoglobin gene was removed from the mice and genetically "corrected" by the addition of the anti-sickling human beta-hemoglobin gene.

The corrected marrow was then transplanted into other mice with sickle cell disease. The genetically corrected mice began producing high levels of normal red blood cells and showed a dramatic reduction in sickled cells. Scientists are hopeful that the techniques can be applied to human gene transplantation using autologous transplantation, in which some of the patient's bone marrow cells would be removed and genetically corrected (60).

Conclusions

Approximately 80% of the annual births of babies with hemoglobinopathies occur in low-or middle-income countries, many of which have extremely limited facilities for their control and management. With migration they are becoming more common worldwide, making their management and care an increasing concern for health care systems. Thalassaemias and SCD are complex lifelong hematological disorders that are complicated over time with multi-organ involvement. The advances in prevention and early intervention have improved their survival and quality of life. The first step is the screening and identification of asymptomatic carriers, so that appropriate genetic counseling and preventive measures can be undertaken, while the second is directed to afflicted symptomatic individuals who require medical attention to prevent complications associated with both the condition and its treatment. Moreover, hemoglobinopathy registries are essential, providing necessary resources, for raising awareness of the diseases among health authorities.

References

1. Hoyer JD. Hemoglobinopathies: The How, Why, and What. *ASCP Annual Meeting*. 2011; pp:1-19.
2. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of α -thalassaemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2018; 70:43-53.
3. Lee YK, Kim HJ, Lee K, et al. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology Blood Res. 2019; 54:17-22.
4. Piel FB, Weatherall DJ. The α -Thalassaemias. *N Engl J Med*. 2014; 371:1908-1916.
5. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:13.
6. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:11.
7. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108:532-540.
8. Keser İ, Öztaş A, Bilgen T, Canatan D. First Observation of Hemoglobin Kansas [β 102(G4)Asn $\rightarrow$ Thr, AAC $\rightarrow$ ACC] in the Turkish Population. *Turk J Haematol*. 2015; 32(4):374-5.
9. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a011858.
10. Masilamani V, Devanesan S, AlQathani F, et al. A Novel Technique of Spectral Discrimination of Variants of Sickle Cell Anemia. *Dis Markers*. 2018; 2018:5942368.
11. Das R, Mitra G, Mathew B, et al. Mass Spectrometry-Based Diagnosis of Hemoglobinopathies: A Potential Tool for the Screening of Genetic Disorder. *Biochem Genet*. 2016; 54:816-825.
12. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008; 86:480-487.
13. Cao A, Kan YW. The Prevention of Thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a011775.
14. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, et al. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci*. 2020; 7:74.
15. Shang X, Peng Z, Ye Y, et al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies. *EBio Medicine*. 2017; 23:150-159.
16. Russo R, Marra R, Rosato BE, et al. Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. *Review Front Physiol*. 2020; 11:613559.
17. Breveglieri G, Finotti A, Borgatti M, Gambari R. Recent patents and technology transfer for molecular diagnosis of β -thalassaemia and other hemoglobinopathies. *Expert Opin Ther Pat*. 2015; 25:1453-1476.
18. D'Souza E, Sawant PM, Nadkarni AH, et al. Detection of fetal mutations causing hemoglobinopathies by non-invasive prenatal diagnosis from maternal plasma. *J Postgrad Med*. 2013; 59:15-20.
19. Vrettou C, Kakourou G, Mamas T, Traeger-Synodinos J. Prenatal and preimplantation diagnosis of hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40(Suppl 1):74-82.
20. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391:155-67.
21. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001; 79:704-12.
22. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica*. 2011; 96:1573-5.
23. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32:193-211.
24. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017; 19:609-619.
25. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassaemia. *Blood Rev*. 2019; 37:100588.
26. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). *Thalassaemia International Federation*; 2014. 3rd Edition.
27. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*. 2018; 32:300-311.
28. Cappellini MD, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med*. 2008; 8:663-674.
29. Tyan PI, Radwan AH, Eid A, et al. Novel approach to reactive oxygen species in nontransfusion-dependent thalassaemia. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:350432.
30. Puliyl M, Spoto R, Berdoukas VA, et al. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2014; 89:391-394.
31. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.

32. Ho PJ, Tay L, Lindeman R, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias. *Intern Med J*. 2011; 41:516-524.
33. Coates TD, Carson S, Wood JC, Berdoukas V. Management of iron overload in hemoglobinopathies: what is the appropriate target iron level? *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1368:95-106.
34. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta thalassemia major. *Acta Haematologica* 2013; 130:64-73.
35. Fibach E, Rachmilewitz EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia – an update. *F1000 Research*. 2017; 6:2156.
36. Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57:181-205.
37. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2003; 101:2137-2143.
38. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:186-195.
39. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2013; 121:2199-212.
40. Cappellini MD, Porter J, Origa R, et al. Sotatercept, a novel transforming growth factor β ligand trap, improves anemia in β -thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Haematologica*. 2019; 104:477-484.
41. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2019; 133:1279-1289.
42. Cavazzana M, Mavilio F. Gene therapy for Hemoglobinopathies. *Hum Gene Ther*. 2018; 29:1106-1113.
43. Xu S, Luk K, Yao Q, et al. Editing aberrant splice sites efficiently restores beta-globin expression in beta-thalassemia. *Blood*. 2019; 133:2255-2262.
44. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, et al. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletion hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol*. 2012; 156:259-264.
45. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012; 87:795-803.
46. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115:3447-3452.
47. European Network for Rare and Congenital Anemias (ENERCA) Recommendations for Centres. of Expertise in Rare Anemias. A White Book. Prodrug Multimedia, S.L. 2014. ISBN: 978-84-939018-8-2.
48. Blinder MA, Vekeman F, Sasane M, et al. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:828-835.
49. Azar S, Wong TE. Sickle Cell Disease. A brief update. *Med Clin N Am*. 2017; 101:375-393.
50. De Baun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Clinical Advances*. 2020; 4:1554-1588.
51. Montalembert M, Fester A, Colombatti R, et al. On behalf of the European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. Letter to Editor. 30 August 2010.
52. Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEOP). Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. SEHOP-2019.
53. European Network for Rare and Congenital Anemias (ENERCA). ENERCA Expert Group on Hemoglobinopathies, Thalassemia International Federation (TIF) and International Organization for Migration (IOM) Haemoglobinopathies on the Move: Is Europe ready? Health and Migration Policy Perspectives. August 2013.
54. Mañu Pereira MM, Vives Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin. Pathol*. 2009; 62:22-25.
55. Mañu Pereira M, Maya A, Cararach V, Vives Corrons JL. Neonatal screening of haemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase in Catalonia. Pilot study in anonymous not related population. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126:281-285.
56. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol*. 1993; 42:81-85.
57. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. The severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*. 2000; 96:76-79.
58. Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol*. 2013; 4:335-344.
59. Lucia de Franceschi. New approaches for sickle-cell disease management. 2nd Translational Research Conference: Erythropoiesis control and ineffective erythropoiesis: From bench to bedside. European School of Hematology. 2021. March 5-7.
60. Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 11:CD007652.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest.

Acknowledgement: This project is supported and Co-Funded by the Erasmus and 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 & Fax: :+90.242.2432020-21

E-mail: durancanatan@gmail.com

www.equalityplus.eu

Endo-Thal

Editorial instructions to Authors



Scope

EndoThal publishes original articles, reviews, case reports, study protocols, abstracts or proceedings presented at National and International Congress or Workshop related to endocrinology in haemoglobinopathies.

EndoThal is published by the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A). The accepted publications are **free of charge**.

General Information

Manuscripts must be written in Italian or English and conform to the specifications described below. Papers that do not meet these requirements will be returned to the Author for necessary revision before formal review. Manuscripts submitted to EndoThal are evaluated by peer reviewers who remain anonymous.

Manuscript Categories

Original Articles should be no longer than 3600 words including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted.

Mini-reviews articles are by invitation of the Editor-in-Chief and editors. These manuscripts should be no longer than 4000 words including references, tables, figures. No more than 60 references will be accepted.

Position and Consensus Statements may be submitted by professional Societies, Study Groups and other consortia. These manuscripts should typically be no longer than 3000 words including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted.

Case reports. These give a description of particularly interesting cases. The text should be 2500 words including references, tables, figures. No more than 20 references will be accepted.

Therapeutical notes. These are intended for the presentation and assessment of new medical treatments. The text should be 3000 words including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted.

Abstracts or proceedings. These are intended for the presentation assessment of National and International Congress or Workshop related to haemoglobinopathies. The text should be 3000-4000 words, no references are required.

Manuscript Preparation

Manuscripts should be divided into the following sections:

1. Title page
2. Abstract, Key words
3. Introduction
4. Materials and methods
5. Results
6. Discussion
7. Potential Conflict of Interest
8. Acknowledgements
9. References
10. Tables with legends
11. Figures with legends.

Title page

Include a separate title page with: Title, Authors' names and full addresses. Use superscript numbers after authors' names to indicate their affiliations. Corresponding author's postal and email address must be reported.

Structured Abstracts

All contributions should be submitted with structured abstracts of no more than 250 words. A minimum of **four keywords** describing the manuscript.

References

References to the literature should be cited in numerical order (in parentheses) in the text and listed in the same numerical order at the end of the manuscript on a separate page or pages.

Examples of the reference style that should be used are given below.

Papers published in Journals:

Elsedfy HH, El Kholy M, Tarif R, et al. Adrenal function in thalassemia major adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011; 8 (Suppl 2):295-299.

Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin.* 2009; 33 (Suppl 1):S116-126.

Wonke B, De Sanctis V. Clinical aspects of transfusional iron overload. *Clin Exp Hematol.* 2001; 12:322-334.

Books:

Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma. Papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Saman N (eds). *Endocrine tumors.* Blackwell Scientific Publications Inc. Cambridge. 1993; pp. 278-333.

Unpublished work:

Any unpublished work (personal communications, manuscripts in preparation and manuscripts submitted but not yet accepted for publication) must be referred to in the text and not listed in the references.

All papers with incorrectly written references will be rejected in pre editorial check.

Tables

Submit tables on separate pages and number them consecutively using Arabic numerals. Provide a short descriptive title, column headings, and (if necessary) footnotes to make each table self-explanatory. Refer to tables in the text as Table 1, etc. Use Table 1, etc. in the table legends.

Figures

Authors are encouraged to submit illustrations in color if necessary for their scientific content. Publication of color figures is provided free of charge. Provide a short descriptive title and a legend to make each figure self-explanatory on separate pages. Explain all symbols used in the figures. Remember to use the same abbreviations as in the text body.

Permissions:

It is the authors' responsibility to obtain permission to reproduce original or modified material that has been previously published.

Statistical analysis:

It is the Author's responsibility to document that the results are reproducible and that the differences found are not due to random variation.

Copyright

The Authors agree to transfer the ownership of copyright to Scripta Manent of Milan in the event the manuscript is published. Once the manuscript is accepted, it may not be published elsewhere without the consent of the copyright holders.

Submission of manuscripts

Please submit manuscripts exclusively online to the Editor or Associate Editor:

Vincenzo de Sanctis, MD – Editor in Chief

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic,
Quisisana Hospital, Ferrara, Italy
vdesantis@libero.it

Ashraf Soliman, MD PhD FRCP – Associate Editor

Department of Pediatrics, Hamad Medical Center (HMC),
Doha, Qatar
atsoliman@yahoo.com

SALUTEPERTUTTI.IT

LA RIVISTA DELLA SALA D'ASPETTO



Una raccolta di foto e curiosità, sul mondo della Salute e dello stare bene.



facebook

Abbiamo deciso
di portare
la sala d'aspetto
da voi!!

www.salutepertutti.it



IL PODCAST DELLA RIVISTA

Ogni settimana parliamo di salute, su come trovare piccoli accorgimenti quotidiani per mantenere il nostro bene più prezioso.

La salute non è solo assenza di malattia, ma anche percezione di benessere, sentirsi bene ed occuparsi di cose utili e belle.

Le voci di Salutepertutti.it sono
Alessia Bisini e Ruben Cazzola.