

# 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

Marco Abbate  
Emma Acampora  
Carlo Alfaro  
Duran Canatan  
Raffaele Cerchione  
Georgia Colleluori

Laura dalla Ragione  
Giulia De Iaco  
Vincenzo De Sanctis  
Riccardo Maggiore  
Gilberto Mari  
Simonetta Marucci

Luisa Occhiati  
Gabriella C. Pozzobon  
Luigi Tarallo  
Maria Cristina Vigone  
Gaia Vincenzi  
Joan Lluís Vives Corrons

ORGANO UFFICIALE

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

**SCRIPTA  
MANENT**  
EDIZIONI  
*Ubi Consistat*

# Quello che mancava, ora c'è!

## PRONTUARIO di NUTRACEUTICA ad USO UMANO

SCRIPTA  
MANENT  
EDIZIONI

Arrigo F. G. Cicero e Alessandro Colletti



**Uno strumento di lavoro intuitivo e dettagliato su 215 nutraceutici, descritti per singole Schede e valutati secondo i principi della *Evidence-Based Medicine*.**

**Di grande utilità per chi si occupa anche di nutrizione, alimentazione e nutraceutica, a supporto dell' attività di *counseling* per i pazienti.**

PREZZO: € 120,00 SPESE DI SPEDIZIONE INCLUSE  
PER INFO SULLE MODALITÀ DI ACQUISTO  
SCRIVERE A: [INFO@EDIZIONISCRIPITAMANENT.EU](mailto:INFO@EDIZIONISCRIPITAMANENT.EU)



*Carissimi Lettori,*

*questo numero della nostra amata Rivista vi raggiunge al termine dell'estate, la seconda purtroppo in sgradita compagnia del Coronavirus, con un bilancio delle vittime di Covid-19 che nel mondo supera i 4 milioni. Dal 28 giugno tutta Italia era in zona bianca ed era stato anche rimosso l'obbligo di indossare le mascherine all'aperto, che persisteva dallo scorso 8 ottobre 2020, ma in queste ultime settimane lo scenario è mutato. Il monito resta sempre quello di non abbassare la guardia, dato che la sorveglianza epidemiologica suggerisce una possibile inversione di tendenza rispetto al pregresso decremento della curva epidemica registrato dalla fine di aprile in poi. Inversione di tendenza che, secondo l'Ecdc, riguarda molte Nazioni europee, causa il diffondersi della variante Delta, dotata di più ampia trasmissibilità di quelle preesistenti.*

*Come prevedibile, come l'anno scorso, abbiamo assistito ad un ulteriore aumento dell'incidenza dei contagi, legato soprattutto all'accresciuta mobilità e agli spostamenti turistici, tra Regioni e con altri Paesi. La differenza sostanziale rispetto al 2020 è rappresentata dalla crescente copertura vaccinale della popolazione. Gli ultimi dati elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità dicono che tutti i vaccini approvati, al completamento del ciclo previsto, sono efficaci circa all'80% nel proteggere dall'infezione, e sfiorano il 100% nel difendere dagli effetti più gravi della malattia (ricoveri in terapia intensiva e morte), per tutte le fasce di età. I vaccini attualmente usati contro il virus Sars-CoV-2 sono stati prodotti prima che emergessero le nuove varianti, ma gli studi in laboratorio e sulla popolazione condotti fin ora mostrano che, dopo il completamento del ciclo previsto, offrono una protezione sufficiente contro le varianti esistenti. Dunque, è importante garantire che il maggior numero delle persone completino il ciclo di vaccinazione il prima possibile anche per garantire una ripresa dell'attività scolastica, fondamentale per i nostri ragazzi. Molti genitori si chiedono tutt'ora se sia giusto vaccinare i figli minorenni (12-18 anni). L'argomento è dibattuto anche per i pochi dati al momento a disposizione che consentono di garantire l'efficacia ma non la sicurezza. Tuttavia tra i motivi per vaccinare gli adolescenti risultano: limitare la circolazione virale, dato che gli adolescenti tendono ad avere una vita sociale molto attiva e dinamica dunque ad essere più esposti al contagio; limitare l'emergenza e la circolazione di nuove varianti; iniziare l'anno scolastico in sicurezza; proteggere i ragazzi da una malattia che, sebbene di solito per loro non risulti pericolosa, in rari casi può essere grave e causare complicazioni e sindrome Long-Covid; proteggere parenti anziani o fragili e compagni di scuola non vaccinati; offrire sicurezza psicologica ai ragazzi per tornare a uscire, viaggiare, frequentare gli amici, ricominciare a vivere. Sono motivo di prudenza alla vaccinazione invece il rapporto beneficio/rischio non completamente chiaro dato la scarsa incidenza e scarsa patogenicità del Covid-19 in questa età, che rende più importante dare la priorità alle fasce di età a maggior rischio (a parte gli adolescenti con comorbilità che li rendono fragili). Riguardo la sicurezza, preoccupano le segnalazioni di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con i vaccini anti-Covid a Rna messaggero nei giovani, tuttavia inferiore rispetto al rischio successivo a infezione.*

*In questo clima di incertezza, l'invito di tutto il Comitato Editoriale è di partecipare attivamente affinché vi sia un passaggio di "corrette" informazioni a tutti i nostri ragazzi e alle loro famiglie.*

*Ci auguriamo ancora una volta con i nostri contributi di fornirvi spunti e strumenti utili per migliorare la qualità delle cure degli adolescenti in questo critico momento storico e sanitario*

*Buona lettura!*

**Gabriella Pozzobon**, Presidente Sima  
e **Comitato Editoriale**

XIX Congresso Nazionale

# SIMA

Congresso Virtuale

01 | 02 OTTOBRE 2021

Responsabile Scientifico

GABRIELLA POZZOBON



XIX Congresso Nazionale

# SIMA

Congresso Virtuale

01 | 02 OTTOBRE 2021

La SIMA, Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si adopera da anni a studiare intensivamente le problematiche di salute e benessere inerenti l'universo adolescenza e a produrre linee guida, documenti di consenso e protocolli di tutela, prevenzione e intervento.

Epoca della vita di assoluta peculiarità, l'adolescenza, intesa come la fase compresa tra l'inizio dello sviluppo puberale e il completamento delle caratteristiche morfo-funzionali e psichiche dell'età adulta, presenta bisogni di salute e psico-sociali delicati che richiedono adeguate soluzioni, conoscenze e competenze da parte dell'operatore che vi si interfacci.

Per questo motivo gli esperti della SIMA hanno predisposto questo XIX CONGRESSO NAZIONALE 1- OTTOBRE EVENTO VIRTUALE e il CORSO FAD XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMA in cui mettono a disposizione dei discendenti i rilievi più aggiornati nei confronti di quelle che sono attualmente tra le sfide più critiche nel campo dell'assistenza agli adolescenti: le problematiche sanitarie e psico-sociali, di sempre ed emergenti, degli adolescenti del terzo millennio, gli aspetti clinici e diagnostici della consulenza adolescentologica e soprattutto dell'approccio all'adolescente con patologia cronica (Oncologica, Gastroenterologica, Cardiologica e Psichiatrica), l'importanza della diagnosi corretta e tempestiva di un adolescente con cromosopatia, le problematiche di crescita, gli effetti devastanti dell'obesità sugli adolescenti e l'importanza di un corretto approccio alla salute sessuale dell'adolescente dall'identità di genere all'orientamento sessuale.

Né potevano mancare, data la stringente attualità, relazioni su Covid-19 negli adolescenti con analisi dell'impatto del lockdown sui loro determinanti di salute, sull'aumento del disagio scolastico oltre che dell'aumentata incidenza di disordini dell'alimentazione-nutrizione e infine un accurato aggiornamento sullo stato attuale delle Vaccinazioni Covid-19 per i nostri Adolescenti.

**SESSIONE ISTITUZIONALE (NON ACCREDITATA AI FINI ECM)**

- 10.00 Assemblea generale e presentazione candidati  
12.00 Urne virtuali aperte per la votazione rinnovo CD  
**Apertura del Congresso live e della FAD**  
14.00 Saluto del Presidente, introduzione dei lavori  
**I SESSIONE | L'ADOLESCENTE AI TEMPI DEL COVID-19 E DEL LOCKDOWN**  
14.10 Introduzione dei moderatori: Salvatore Chiavetta, Luca De Franciscis  
14.15 **COVID-19 e impatto sull'adolescente**  
Gabriella Pozzobon  
14.35 **Esperienza Clinica in adolescenza**  
Andrea Campana  
14.55 **Vaccini anti Sars Cov2 negli adolescenti**  
Attilio Boner  
15.15 **Questionario SIMA: l'emotività dell'adolescente durante il lockdown**  
Anna Ogliari  
15.35 **Il disagio scolastico adolescenziale**  
Piero De Luca, Mariella De Simone  
16.05 **Discussione**

**PROGRAMMA 1 OTTOBRE 2021**

3

**II SESSIONE | ADOLESCENTE E CRONICITÀ**

- 16.15 Introduzione dei moderatori: Graziano Barera, Annamaria Staiano  
16.20 **Oncologia**  
Giuseppe Milano  
16.40 **Gastroenterologia**  
Ruggiero Francavilla  
17.00 **Cardiologia**  
Elisabetta De Blasis  
17.20 **Neuropsichiatria**  
Leonardo Zoccante  
17.40 **TAVOLA ROTONDA: Cronicità nell'adolescente**  
Moderatore: Barbara Predieri  
Giuseppe Milano, Ruggiero Francavilla, Annalisa De Blasis, Leonardo Zoccante  
18.10 **Discussione**  
18.30 **Fine prima giornata**

**PROGRAMMA 1 OTTOBRE 2021**

4

- Apertura del Congresso/Live
- 09.00 Saluto del Presidente, introduzione dei lavori
- III SESSIONE | ENDOCRINOLOGIA ADOLESCENZIALE E DINTORNI**
- 09.05 Introduzione del moderatore: Franco Grimaldi, Giuliana Valerio
- 9.10 **A volte i "cromosomi" nell'adolescente non sono quello che sembrano: importanza del tempestivo approccio terapeutico**  
Rossella Gaudino
- 09.30 **Terapia con GH in adolescenza: sospendo o continuo?**  
Armando Grossi
- 09.50 **Ginecologia adolescenziale**  
Vincenzina Bruni
- 10.10 **Discussione**
- IV SESSIONE | ADOLESCENTI E SESSUALITÀ**
- 10.30 Introduzione del moderatore: Giuseppe Chiumello, Vincenzo De Sanctis
- 10.35 **Adolescenti LGBTQI+**  
Carlo Alfaro
- 10.55 **Identità di genere: un percorso lungo una vita**  
Piernicola Garofalo
- 11.15 **Discussione**
- 11.35 **Commiato del Presidente Uscente, saluto del nuovo Presidente**
- 12.00 **Fine dei lavori congressuali**

## PROGRAMMA 2 OTTOBRE 2021

5

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Carlo <b>ALFARO</b>   Napoli           | Ruggiero <b>FRANCAVILLA</b>   Bari   |
| Graziano <b>BARERA</b>   Milano        | Piernicola <b>GAROFALO</b>   Palermo |
| Attilio <b>BONER</b>   Verona          | Rossella <b>GAUDINO</b>   Verona     |
| Vincenzina <b>BRUNI</b>   Firenze      | Franco <b>GRIMALDI</b>   Udine       |
| Andrea <b>CAMPANA</b>   Napoli         | Armando <b>GROSSI</b>   Roma         |
| Salvatore <b>CHIAVETTA</b>   Palermo   | Giuseppe <b>MILANO</b>   Roma        |
| Giuseppe <b>CHIUMELLO</b>   Milano     | Anna <b>OGLIARI</b>   Milano         |
| Elisabetta <b>DE BLASIS</b>   L'Aquila | Gabriella <b>POZZOBON</b>   Milano   |
| Luca <b>DE FRANCISCIS</b>   Salerno    | Barbara <b>PREDIERI</b>   Modena     |
| Piero <b>DE LUCA</b>   Napoli          | Annamaria <b>STAIANO</b>   Napoli    |
| Vincenzo <b>DE SANCTIS</b>   Ferrara   | Giuliana <b>VALERIO</b>   Napoli     |
| Mariella <b>DE SIMONE</b>   Napoli     | Leonardo <b>ZOCCANTE</b>   Verona    |

6

# XIX Congresso Nazionale SIMA

Congresso Virtuale

01 | 02 OTTOBRE 2021

## ISCRIZIONI

Per partecipare al congresso è necessario effettuare l'iscrizione al sito: [www.bibagroup.it](http://www.bibagroup.it). Al ricevimento dell'iscrizione, verrà inviato un messaggio di conferma da parte della Segreteria Organizzativa. Nel caso subentrassero impedimenti alla partecipazione all'evento, si prega di darne tempestiva comunicazione alla Segreteria Organizzativa.

**CLICCARE QUI**  
per iscriverti



ECM 

**ID Evento ECM:** 330624

**Ore Formative:** 7

### Destinatari dell'attività formativa:

300 Partecipanti Medici Chirurghi:

Discipline: Cardiologia, Chirurgia Pediatrica, Endocrinologia, Ginecologia e Ostetricia, Malattie dell'apparato respiratorio, Malattia infettive, Malattie metaboliche e diabetologia, Medicina dello sport, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Neuropsichiatria, Oncologia, Ortopedia e traumatologia, Pediatria - Pediatri di libera scelta, Psichiatria, Psicoterapia, Scienza dell'alimentazione e dietetica, Infermiere e Infermiere Pediatrico, Psicologo: Psicologia, Psicoterapia.

### Obiettivo Formativo:

Obiettivo formativo tecnico-professionale n°18 - Contenuti tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica, ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere.

Nota: ove non espressamente indicato, eventuali defezioni saranno gestite dal Responsabile Scientifico - Prof.ssa Gabriella Pozzobon.

## INFORMAZIONI

7

# XIX Congresso Nazionale SIMA

Congresso Virtuale

01 | 02 OTTOBRE 2021

Responsabile Scientifico  
GABRIELLA POZZOBON

### PROVIDER E SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Branch Office Verona | Stradone San Fermo, 11 - 37121 Verona  
Head Office: Via Emilia, 38 - 90144 Palermo  
Pbx 091.527416 - Fax 091.527062  
segreteria@bibagroup.it • [www.bibagroup.it](http://www.bibagroup.it)

**XIX** Congresso Nazionale

# SIMA

Congresso Virtuale

**04 OTTOBRE 2021**

**04 APRILE 2022**

**FAD ASINCRONA**

Responsabile Scientifico

GABRIELLA POZZOBON



**XIX** Congresso Nazionale

# SIMA

Congresso Virtuale

**04 OTTOBRE 2021**

**04 APRILE 2022**

**FAD ASINCRONA**

La SIMA, Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si adopera da anni a studiare intensivamente le problematiche di salute e benessere inerenti l'universo adolescenza e a produrre linee guida, documenti di consenso e protocolli di tutela, prevenzione e intervento.

Epoca della vita di assoluta peculiarità, l'adolescenza, intesa come la fase compresa tra l'inizio dello sviluppo puberale e il completamento delle caratteristiche morfo-funzionali e psichiche dell'età adulta, presenta bisogni di salute e psico-sociali delicati che richiedono adeguate soluzioni, conoscenze e competenze da parte dell'operatore che vi si interfaccia.

Per questo motivo gli esperti della SIMA hanno predisposto questo XIX CONGRESSO NAZIONALE 1- OTTOBRE EVENTO VIRTUALE e il CORSO FAD XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMA in cui mettono a disposizione dei discendenti i rilievi più aggiornati nei confronti di quelle che sono attualmente tra le sfide più critiche nel campo dell'assistenza agli adolescenti: le problematiche sanitarie e psico-sociali, di sempre ed emergenti, degli adolescenti del terzo millennio, gli aspetti clinici e diagnostici della consulenza adolescentologica e soprattutto dell'approccio all'adolescente con patologia cronica (Oncologica, Gastroenterologica, Cardiologica e Psichiatrica), l'importanza della diagnosi corretta e tempestiva di un adolescente con cromosopatia, le problematiche di crescita, gli effetti devastanti dell'obesità sugli adolescenti e l'importanza di un corretto approccio alla salute sessuale dell'adolescente dall'identità di genere all'orientamento sessuale.

Né potevano mancare, data la stringente attualità, relazioni su Covid-19 negli adolescenti con analisi dell'impatto del lockdown sui loro determinanti di salute, sull'aumento del disagio scolastico oltre che dell'aumentata incidenza di disordini dell'alimentazione-nutrizione e infine un accurato aggiornamento sullo stato attuale delle Vaccinazioni Covid-19 per i nostri Adolescenti.

**I SESSIONE  
L'ADOLESCENZA AI TEMPI DEL COVID-19 E DEL LOCKDOWN**

**Disturbi dell'alimentazione**

Simonetta Marucci

**Aumento del disagio psicologico**

Rosalba Trabalzini

**Conseguenze delle variazioni degli stili di vita nell'adolescente**

Giovanni Farello | Valentina Nanni

**Variazioni dei tempi dello sviluppo puberale**

Stefano Stagi

**I danni del lockdown sull'adolescente: come correggerli?**

Andrea Vania

**II SESSIONE  
ADOLESCENTE E CRONICITÀ**

**Quale spazio per l'adolescente nel nuovo assetto della medicina territoriale?**

Giampaolo Reina

**L'adolescente nello studio del Pediatra**

Serenella Castronuovo

**PROGRAMMA**

3

**III SESSIONE  
ENDOCRINOLOGIA ADOLESCENZIALE E DINTORNI**

**L'adolescente grande obeso: quale futuro**

Graziano Grugni

**L'ovaio policistico: attualità e prospettive**

Grazia Maria Ubertini

**IV SESSIONE  
ADOLESCENTI E SESSUALITÀ**

**La contraccezione d'urgenza**

Susanna Filippis

**Infezioni e Malattie Sessualmente Trasmesse nell'adolescente**

Cecilia Bonin

**PROGRAMMA**

4

Cecilia **Bonin** | Verona

Serenella **CASTRONUOVO** | Roma

Giovanni **FARELLO** | L'Aquila

Susanna **FILIPPIS** | Milano

Graziano **GRUGNI** | Verbania (VB)

Simonetta **MARUCCI** | Spoleto

Valentina **NANNI** | L'Aquila

Giampaolo **REINA** | Palermo

Stefano **STAGI** | Firenze

Rosalba **TRABALZINI** | Roma

Grazia Maria **UBERTINI** | Roma

Andrea **VANIA** | Roma

## FACULTY

5

**Maggiori informazioni riguardo la FAD ASINCRONA saranno indicate a breve**

### ISCRIZIONI

Per partecipare al congresso è necessario effettuare l'iscrizione al sito: **www.bibagroup.it**.

Al ricevimento dell'iscrizione, verrà inviato un messaggio di conferma da parte della Segreteria Organizzativa.

Nel caso subentrassero impedimenti alla partecipazione all'evento, si prega di darne tempestiva comunicazione alla Segreteria Organizzativa.

ECM **agenas** 

**ID Evento ECM:** 330620

**Ore Formative:** 3

**Destinatari dell'attività formativa:**

500 Partecipanti Medici Chirurghi:

Discipline: Cardiologia, Chirurgia Pediatrica, Endocrinologia, Ginecologia e Ostetricia, Malattie dell'apparato respiratorio, Malattia infettive, Malattie metaboliche e diabetologia, Medicina dello sport, Medicina generale (medici di famiglia), Medicina interna, Neuropsichiatria, Oncologia, Ortopedia e traumatologia, Pediatria - Pediatri di libera scelta, Psichiatria, Psicoterapia, Scienza dell'alimentazione e dietetica, Infermiere e Infermiere Pediatrico, Psicologo: Psicologia, Psicoterapia.

**Obiettivo Formativo:**

Obiettivo formativo tecnico-professionale n°18 - Contenuti tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica, ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere.

Nota: ove non espressamente indicato, eventuali defezioni saranno gestite dal Responsabile Scientifico - Prof.ssa Gabriella Pozzobon.

**CLICCARE QUI**  
per iscriverti



## INFORMAZIONI

6

**XIX** Congresso Nazionale

# SIMA

Congresso Virtuale

**04 OTTOBRE 2021**

**04 APRILE 2022**

**FAD ASINCRONA**

**PROVIDER E SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**



Branch Office Verona | Stradone San Fermo, 11 - 37121 Verona  
Head Office: Via Emilia, 38 - 90144 Palermo  
Pbx 091.527416 - Fax 091.527062  
segreteria@bibagroup.it • www.bibagroup.it



PERCORSO  
FORMATIVO  
A DISTANZA  
ASINCRONO

CORSO NAZIONALE  
DI AGGIORNAMENTO



## AGGIORNAMENTI IN ADOLESCENTOLOGIA

PATROCINI RICHIESTI:

AME SIEDP  
CODAJIC SIP  
FNOMCGO

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

5  
Crediti  
ECM

ONLINE DAL 23 NOVEMBRE 2020  
AL 19 NOVEMBRE 2021

7,2  
Créditi  
ECM

PROGETTO **FORMATIVO A DISTANZA**

# COVID 19 E ADOLESCENZA

responsabile scientifico

**Gabriella Pozzobon**

con il patrocinio di



ONLINE DAL 14 DICEMBRE 2020 - 14 DICEMBRE 2021

# 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)  
Piernicola Garofalo (Palermo)  
Rossella Gaudino (Verona)  
Armando Grossi (Roma)  
Sabino Pesce (Bari)  
Carlo Pintor (Cagliari)  
Giuseppe Raiola (Catanzaro)  
Leopoldo Ruggiero (Lecce)  
Giuseppe Sagge (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 Elseddy (Cairo, Egypt)  
Bernadette Fiscina (New York, USA)  
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)  
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)  
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)  
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

## STAFF EDITORIALE

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

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

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



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. 2 - 2021

## Sommario

### Editoriale pag. 1

Gabriella Pozzobon e il Comitato Editoriale

### Noduli tiroidei: approccio diagnostico-terapeutico nei bambini ed adolescenti pag. 43

Gaia Vincenzi, Marco Abbate, Riccardo Maggiore, Gilberto Mari, Maria Cristina Vigone

### Nutrigenetica e Nutrigenomica: verso l'alimentazione personalizzata pag. 49

Carlo Alfaro, Luigi Tarallo, Raffaele Cerchione, Emma Acampora, Luisa Occhiati, Gabriella Cinzia Pozzobon

### Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) durante la pandemia COVID-19: l'esperienza dei Pazienti e degli Operatori Sanitari pag. 54

Simonetta Marucci, Giulia De Iaco, Laura dalla Ragione, Georgia Colleluori

## FRONT LINE

### Adolescenti e fragilità durante la pandemia da COVID-19. Una breve rassegna della letteratura pag. 59

Gabriella Cinzia Pozzobon, Carlo Alfaro

## Endo-Thal

### Acute and chronic complications in hemoglobinopathies: The Equality Plus Project (4<sup>th</sup> Part) pag. 63

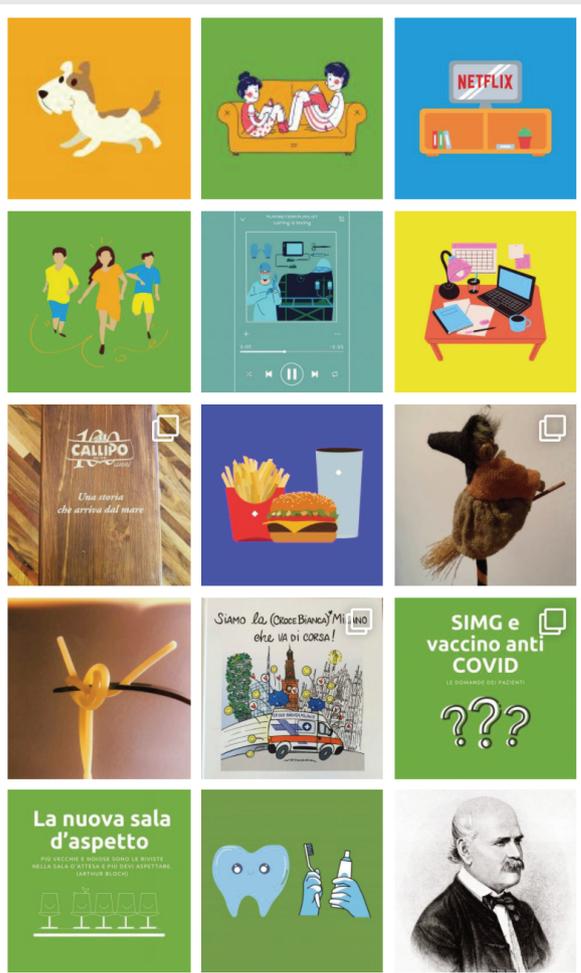
Duran Canatan, Joan Lluís Vives Corrons, Vincenzo de Sanctis

# SALUTEPERTUTTI.IT

## LA RIVISTA DELLA SALA D'ASPETTO



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



[www.salutepertutti.it](http://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.

facebook

# Noduli tiroidei: approccio diagnostico-terapeutico nei bambini ed adolescenti

Gaia Vincenzi <sup>1</sup>, Marco Abbate <sup>1</sup>, Riccardo Maggiore <sup>2</sup>, Gilberto Mari <sup>2</sup>, Maria Cristina Vigone <sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Pediatria, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup> UO Chirurgia Endocrina, Ospedale San Raffaele, Milano.

## Riassunto

Il nodulo tiroideo nel bambino e nell'adolescente ha una prevalenza compresa tra l'1% e il 5%. Nonostante il tumore della tiroide sia un'entità rara, il rischio di malignità è due-tre volte maggiore rispetto all'età adulta. I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di noduli tiroidei sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti e la predisposizione genetica. L'iter diagnostico del nodulo tiroideo prevede, dopo accurata anamnesi, l'esame obiettivo della tiroide e della regione cervicale, la valutazione della funzionalità tiroidea, lo screening anticorpale e il dosaggio della calcitonina. L'ecografia della tiroide e dei linfonodi della regione del collo deve essere effettuata da un operatore esperto seguendo valutazioni standard proposte in letteratura. Sulla base delle caratteristiche cliniche ed ecografiche del nodulo si pone indicazione all'esecuzione dell'agoaspirato eco-guidato, gold standard nella valutazione del nodulo tiroideo. In questo articolo si descrive l'attuale iter diagnostico-terapeutico sulla base dell'esito dell'esame citologico in base sia alla classificazione americana che a quella italiana.

**Parole chiave:** Nodulo tiroideo, ecografia, ago-aspirato, adolescente.

## Thyroid nodules: diagnostic and therapeutic approach in children and adolescents

### Summary

*Thyroid nodule in children and adolescents has a prevalence between 1% and 5%. Although thyroid cancer is a rare entity, the risk of malignancy is two to three times greater than in adulthood. The main risk factors associated with the development of thyroid nodules are exposure to ionizing radiation and genetic predisposition. The diagnostic process of the thyroid nodule includes, after a thorough medical history, the objective examination of the thyroid gland and the cervical region, the evaluation of thyroid function, antibody screening and the calcitonin dosage. Ultrasound of the thyroid and lymph nodes in the neck region must be performed by an experienced operator following standard procedures recommended in the current literature. Based on the clinical and ultrasound characteristics of the nodule, an indication is given for the execution of the ultrasound-guided needle aspiration that represents the gold standard for the evaluation of thyroid nodule. The article describes the current diagnostic-therapeutic approach based on the cytological examination according to the American and Italian classifications.*

**Key words:** Thyroid nodule, ultrasound, fine needle aspiration, adolescence.

## Introduzione

Il nodulo tiroideo nel bambino e nell'adolescente è un'entità relativamente rara con una prevalenza compresa tra l'1% e il 5% (1). Nonostante il tumore alla tiroide sia una condizione rara in età pediatrica, con un tasso medio corretto per età di 0,59 per

100.000 casi (2), presenta un rischio di malignità due-tre volte maggiore rispetto all'età adulta, rispettivamente del 20-25 % e del 5-10% (3, 4). La prevalenza aumenta fino a 36-48 per 100.000 nei bambini esposti alle radiazioni, come a Fukushima dopo l'incidente alla centrale nucleare di Fukushima Daiichi (5). Come accade in età adulta la maggior parte dei tumori tiroidei

viene diagnosticata accidentalmente, dopo il riscontro di un nodulo tiroideo asintomatico all'esame obiettivo o durante un esame ecografico del collo effettuato per altre motivazioni.

## Cause

Sebbene la maggior parte dei pazienti con nodulo tiroideo non presenti alcun fattore di rischio identificabile, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e la predisposizione genetica sono i principali fattori di rischio associati allo sviluppo di noduli tiroidei. Le radiazioni ionizzanti hanno un effetto tumorigenico sulle cellule follicolari con un rischio crescente per dosi di radiazioni crescenti fino alla dose di 20 Gy. Oltre la dose di 20 Gy il rischio si riduce a causa dell'effetto sclerotizzante delle dosi alte di radiazioni ionizzanti. Il rischio di sviluppare noduli tiroidei e carcinomi tiroidei aumenta entro 5 anni dall'esposizione con un rate di aumento continuo di circa il 2% l'anno, fino ad un rischio aumentato di 70 volte, 30-40 anni dopo l'esposizione. I bambini di età inferiore ai 10 anni al momento dell'esposizione e le femmine hanno un rischio più alto di sviluppare un carcinoma tiroideo indotto dalle radiazioni (1).

Le forme sindromiche di carcinoma tiroideo in cui è presente una predisposizione familiare allo sviluppo di noduli e tumori tiroidei, associati ad altre forme tumorali sono la sindrome tumorale amartomatosa legata a PTEN (PHTS), la poliposi adenomatosa familiare (FAP), la sindrome di McCune Albright, la sindrome DICER1, Carney Complex e MEN2 (Tabella 1).

Altri fattori legati all'aumentato rischio di noduli e carcinoma tiroidei sono la carenza di iodio e l'autoimmunità tiroidea. I dati attuali suggeriscono che una carenza di iodio può avere un ruolo nella progressione dei carcinomi tiroidei differenziati, in particolare del carcinoma follicolare, verosimilmente secondario all'effetto stimolante del TSH (6). Al contrario, un elevato introito di iodio sembra essere correlato con un maggior rischio di sviluppare un carcinoma papillare come dimostrato da alcuni studi condotti in Paesi in cui è elevata l'assunzione di iodio con l'alimentazione (7).

Se la presenza di tiroidite autoimmune influisca sullo sviluppo di noduli e/o cancro durante la fase evolutiva è dibattuto. Uno studio multicentrico italiano condotto su 365 bambini ed adolescenti (308 femmine e 57 maschi) di età compresa tra i 3.6 e 17.0 anni, affetti da tiroidite autoimmune ha riportato la presenza di noduli tiroidei e carcinomi tiroidei nel 31% e nel 3% dei pazienti, rispettivamente (8). In un successivo studio, sempre italiano, è stata condotta un'indagine retrospettiva su 904 bambini/adolescenti con tiroidite autoimmune (709 femmine, 195 maschi), seguiti regolarmente presso nove centri italiani di endocrinologia pediatrica. Il tempo mediano di follow-up è stato di 4,5 anni (da 1,2 a 12,8 anni). Sono stati diagnosticati 174 noduli, con un tasso di incidenza annuale del 3,5%. Dieci noduli sono risultati maligni (8 carcinomi papillari e 2 carcinomi papillari con variante follicolare), con una prevalenza del 5,7% di carcinoma tra i pazienti con noduli. La severità dell'ipoecogenicità all'ecografia, le concentrazioni sieriche di Ab antiTPO e FT4 erano predittive di comparsa di nuovi noduli. Inoltre, è stata osservata una correlazione positiva tra il titolo di Ab antiTPO e lo sviluppo di cancro alla tiroide.

### Tabella 1.

Sindromi ereditarie associate a noduli tiroidei/carcinoma tiroideo differenziato. Riadattata in italiano (9).

Sindrome ereditaria	Gene (localizzazione cromosomica)	Tipo di neoplasia tiroidea
Poliposi APC-correlata (poliposi adenomatosa familiare (FAP), FAP attenuata, sindrome di Gardner, sindrome di Turcot)	APC (5q21-q22)	PTC (variante cribriforme-morulare)
Carney complex	PRKAR1A (17q24.2) CNC2 (2p16)	Gozzo multinodulare Adenomi follicolari DTC (PTC e FTC)
Sindrome DICER1	DICER1 (14q32.13)	Gozzo multinodulare DTC (dovuto alla seconda mutazione somatica in DICER1, possibilmente correlato al trattamento del pleuroblastoma polmonare)
Sindrome amartomatosa PTEN-correlata (sindrome di Cowden, sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, sindrome Proteus Pten correlata, e sindrome Proteus-like)	PTEN (10.23)	Gozzo multinodulare Adenomi follicolari DTC (PTC e FTC)
Sindrome di Werner	WRN (8p12)	DTC (PTC e FTC)
MEN 2A e MEN 2B	RET	MTC
Sindrome di McCune Albright	GNAS	Gozzo multinodulare

Gli Autori hanno concluso che la tiroidite autoimmune sembra avere un'influenza sullo sviluppo dei noduli tiroidei, ma non sul cancro nei bambini e negli adolescenti (9).

## Esame obiettivo

L'esame obiettivo della tiroide include ispezione e la palpazione della ghiandola tiroidea (dimensione, simmetria e consistenza) così come dei linfonodi cervicali. Inoltre, è necessario definire le dimensioni del nodulo, la consistenza, la dolorabilità e l'eventuale aderenza con i tessuti circostanti. Il rilievo all'auscultazione del collo di un eventuale soffio potrebbe essere indicativo di un nodulo iperfunzionante o di uno stato di tireotossicosi. Altri segni da valutare sono la presenza di disfonia, dispnea, disfagia, tosse e stridore, indicativi di compressione del nervo ricorrente. La presenza di un nodulo tiroideo con linfadenopatia laterocervicale è un predittore significativo di malignità, soprattutto se si tratta di linfonodi del comparto laterale del collo dei livelli III e IV. Al contrario, una linfadenopatia simmetrica del II livello (linfonodi sottomandibolari) sono un reperto comune nei bambini.

Dovranno, inoltre, essere ricercati i segni e sintomi di ipotiroidismo e ipertiroidismo e le note dismorfiche correlate alle sindromi genetiche con predisposizione a sviluppare tumore tiroideo.

La sindrome tumorale amartomatosa legata a PTEN è associata a macrocefalia, lipomi, formazioni vascolari, tumori cutanei benigni su viso e collo (trichilemmomi), papillomi della mucosa orale o fibromi e lentiggini del glande o della vulva. Sia la Carney Complex che la FAP sono associate a lentiggini. La MEN2B è associata ad alacrimia, aspetto marfanoide (che diventa evidente dai 5 anni di età) e neurinomi della mucosa orale (tipicamente delle labbra e della lingua) (1, 10).

## Iter diagnostico

In generale, non esistono esami di laboratorio che possano aiutare a discernere tra nodulo maligno o benigno. La valutazione della funzionalità tiroidea mostra nella maggior parte dei casi uno stato di eutiroidismo. Il riscontro di un TSH soppresso è indicativo di un nodulo autonomo funzionante, nodulo che ha un rischio più basso di malignità sia negli adulti che nei bambini. Utile, inoltre, lo screening anti-corpo per valutare la presenza di uno stato di tiroidite. Infine, il dosaggio della calcitonina è di utilità nel sospetto di carcinoma midollare. La calcitonina andrebbe dosata in presenza di storia familiare di tumore midollare della tiroide, caratteristiche cliniche suggestive di MEN2B o se la citologia è sospetta per carcinoma midollare. È importante sapere che è presente una

fisiologica elevazione della calcitonina alla nascita, seguita da una graduale discesa fino ai valori dell'adulto all'età di tre anni (11). La tireoglobulina (Tg) è invece di scarsa utilità in fase diagnostica (12).

L'ecografia del collo (sonda 7,5 MHz o maggiore) deve essere effettuata da un operatore esperto e dovrà essere mirata non solo alla valutazione della ghiandola ma anche dei linfonodi cervicali (1). La scintigrafia tiroidea ha invece un ruolo limitato nella valutazione del nodulo tiroideo: è indicata solo nei casi di iperfunzione tiroidea (TSH soppresso), da sospetto di adenoma tossico. Permette infatti di individuare noduli "freddi", con elevato indice di malignità, e noduli "caldi", caratterizzati invece da basso indice di malignità (4-9%) (13).

Il riscontro ecografico di una lesione focale non è necessariamente sinonimo di nodulo ma le caratteristiche ecografiche possono orientare verso altre diagnosi (es. lesioni cistiche, residuo timico o persistenza del lobo piramidale (14). In presenza di un nodulo tiroideo solido, devono essere sempre valutati i seguenti parametri: il numero, la sede, la dimensione, la forma, il contenuto, l'ecogenicità (iper-, iso-, ipoecogeno), la composizione (solida, cistica, mista), i margini (regolari, mal definiti, lobulati, ad estensione extra-tiroidea), la presenza di alone (completo, incompleto o assente), di eventuali calcificazioni (micro-, macro-) e la vascolarizzazione (centrale o periferica). Allo stesso modo i linfonodi cervicali devono essere valutati per dimensione, forma, ecostruttura, presenza di calcificazioni e tipologia di vascolarizzazione (14). Nella **Tabella 2** vengono riportati gli elementi suggestivi per sospetto di malignità.

Un nodulo solitario è più frequentemente maligno rispetto a un nodulo nell'ambito di un gozzo multinodulare (15). Inoltre, nella valutazione del nodulo tiroideo in età pediatrica ed adolescenziale non vi sono *cut-off* stabiliti per porre diagnosi di sospetta malignità in base alla dimensione della lesione (14). Le caratteristiche riportate in tabella per discriminare ecograficamente la natura di un nodulo tiroideo presentano alta specificità ma solo modesta sensibilità, la valutazione ecografica non è quindi da sola sufficiente nella valutazione della natura del nodulo tiroideo (14). Il gold standard nell'iter diagnostico del nodulo tiroideo è l'agoaspirato eco-guidato (FNA), che presenta accuratezza pari al 90% circa. Nell'ultimo decennio sono stati proposti dalla *American Thyroid Association* (ATA) e dalle società di radiologia americane

**Tabella 2.**  
Elementi ecografici sospetti nella valutazione del nodulo tiroideo e dei linfonodi (13).

Nodulo sospetto	Linfonodo sospetto
Margini irregolari/assenti	Margini irregolari
Ipoecogeno	Ecostruttura disomogenea
Alone interrotto	Scomparsa/asimmetria dell'ilo
Forma "taller than wide"	Rapporto asse maggiore e minore < 1,5
Calcificazione "a spruzzo"	Calcificazioni punteggiate
Vascolarizzazione interna	Vascolarizzazione interna aumentata, non uniforme

**Tabella 3.**

Classificazione citologica dei noduli tiroidei secondo Bethesda e classificazione italiana (19, 20).

<b>Bethesda I</b>	Non diagnostico/non soddisfacente	<b>TIR1</b>	Non diagnostico (rischio di malignità: non definito) <b>TIR1C:</b> Non diagnostico- cistico (rischio di malignità: basso)
<b>Bethesda II</b>	Benigno	<b>TIR2</b>	Non maligno/ benigno (rischio di malignità: <3%)
<b>Bethesda III</b>	Atipia di significato indeterminato o lesione follicolare di significato non determinato	<b>TIR3A</b>	Basso rischio, lesione indeterminata (rischio di malignità: <10%)
<b>Bethesda IV</b>	Neoplasia follicolare o sospetto per neoplasia follicolare	<b>TIR3B</b>	Alto rischio, lesione indeterminata (rischio di malignità: 15-30%)
<b>Bethesda V</b>	Sospetto per malignità	<b>TIR4</b>	Sospetto per malignità (rischio di malignità: 60-80%)
<b>Bethesda VI</b>	Maligno	<b>TIR5</b>	Maligno (rischio di malignità: 95%)

e europee molteplici sistemi per selezionare quali noduli sottoporre o meno ad ago-aspirato in base alle caratteristiche ecografiche (1). Per esempio, lo score ACR-TIRADS (*American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System*) si basa sull'assegnazione di un punteggio (da 0 a 3 punti) per ciascuno dei 5 parametri ecografici stabiliti (composizione, ecogenicità, forma, margini e foci ecogeni); la somma di tali punteggi permette di definire un livello di rischio (da TR1 a TR5) che, in associazione al diametro del nodulo, è utile nella valutazione del successivo *follow-up* e nel porre indicazione all'esecuzione della FNA (16, 17). Sul modello TIRADS, anche l'*European Thyroid Association* (ETA) ha proposto l'utilizzo di un modello report standardizzato e un sistema di stima ecografico del rischio attraverso la definizione cinque categorie definite EU-TIRADS (da 1 a 5) (18). Tali sistemi di punteggio sono stati validati sulla popolazione adulta e pochi studi sono disponibili per l'età pediatrica. Infatti, mentre nella limitata casistica di *Lim-Duhnam et al.* il sistema TIRADS appare discriminare con una buona accuratezza tra noduli benigni e maligni, nello studio di *Richman et al.* tale classificazione è risultata inadeguata in quanto il 20% circa di forme maligne sarebbe stato mis-diagnosticato (15, 19).

In età pediatrica, in considerazione del progressivo cambiamento del volume tiroideo e del peculiare comportamento biologico del carcinoma tiroideo, la FNA dovrebbe essere quindi eseguita non tanto considerando le dimensioni del nodulo (criterio valido invece nell'adulto) quanto sulla base delle caratteristiche cliniche ed ecografiche (15). La FNA non è indicata nel caso di noduli iperfunzionanti, per i quali, sia nella popolazione pediatrica che nell'adulto, è indicata l'escissione chirurgica (10).

La classificazione di Bethesda, raccomandata dalle linee guida americane, e la classificazione italiana, proposta dalle Società Italiane di Endocrinologia (AIT, AME e SIE) e di Anatomia Patologica e Citologica (SIAPEC-AIP), prevedono la valutazione dei reperti citologici in sei categorie (Tabella 3) (20, 21). In caso

di reperti non diagnostici (Bethesda I, TIR1) è indicata la ripetizione dell'agoaspirato a 1-3 mesi. Reperti benigni come noduli iperplastici senza caratteristiche di malignità (Bethesda II, TIR 2) devono essere rivalutati a distanza di 6-12 mesi con eventuale ripetizione dell'agoaspirato qualora vi fossero dei cambiamenti clinici ed ecografici (1, 10, 21). Tra le classificazioni americana ed italiana non vi è invece una definizione univoca nell'ambito delle lesioni "indeterminate" e molto discusso è l'approccio. La classificazione americana differenzia le lesioni con atipie di significato indeterminato e le lesioni follicolari non determinate (Bethesda III) dalle lesioni follicolari sospette e neoplasie follicolari (Bethesda IV) (20). Quella italiana invece identifica all'interno del gruppo TIR3 due sottogruppi: TIR3A che si caratterizza per la presenza di una aumentata cellularità con strutture microfollicolari in presenza di poca colloide e TIR3B che invece presenta una alta cellularità in assenza di colloidie con caratteristiche suggestive per carcinoma follicolare (21).

Le linee guida americane consigliano per noduli Bethesda III l'approccio chirurgico in considerazione dell'aumentato rischio di malignità nella popolazione pediatrica (10); tuttavia, un recente studio di *Cherella et al.* ha dimostrato che circa un terzo nei noduli con atipia di significato indeterminato presenta caratteristiche di benignità alla FNA di controllo (22). Pertanto, noduli Bethesda III/TIR3A possono essere rivalutati a distanza con ripetizione della FNA o, in alternativa, possono essere sottoposti a lobectomia diagnostica in caso di nodulo unilaterale. L'approccio chirurgico mediante lobectomia ed eventuale tiroidectomia qualora l'istologico confermasse caratteristiche maligne e di invasività è invece il trattamento di scelta nei noduli Bethesda IV/TIR3B e nei noduli sospetti maligni (Bethesda V/TIR4). Infine, noduli Bethesda VI/TIR5 devono essere sottoposti a intervento chirurgico di lobectomia tiroidea o tiroidectomia totale eventualmente associata a linfadenectomia (del comparto centrale e/o laterale del collo) in caso di presenza di metastasi

**Tabella 4.**

Approccio diagnostico-terapeutico ai noduli tiroidei in età pediatrica in base alla classificazione citologica.

<b>Nodulo con caratteristiche ecografiche NON sospette</b>	Follow-up ecografico a 6-12 mesi
<b>Bethesda I/TIR1</b>	Ripetizione FNA 1-3 mesi
<b>Bethesda II/TIR2</b>	Follow-up ecografico a 6-12 mesi. Ripetizione FNA in caso di peggioramento ecografico
<b>Bethesda III/TIR3A</b>	Ripetizione FNA, oppure Lobectomia diagnostica se nodulo unilaterale
<b>Bethesda IV/TIR3B</b>	Lobectomia diagnostica se nodulo unilaterale Completare con tiroidectomia se istologia maligna e caratteristiche di invasività
<b>Bethesda V/TIR4</b>	Lobectomia diagnostica se nodulo unilaterale Completare con tiroidectomia se istologia maligna e caratteristiche di invasività
<b>Bethesda VI/TIR5</b>	Lobectomia o tiroidectomia totale con eventuale linfonodectomia centrale e/o laterale in base al dato ecografico, all'istotipo e fattori di rischio

linfonodali (Tabella 4). La scelta tra i due approcci chirurgici deve essere valutata sulla base del dato ecografico pre-operatorio (estensione del tumore, presenza di linfonodi patologici e integrità del lobo controlaterale), dell'istotipo e dei fattori di rischio clinico (1, 10, 21).

La chirurgia della tiroide deve essere effettuata in un centro terziario di endocrino-chirurgia da parte di un operatore esperto. Tale dato si correla a una diminuzione delle complicanze, dell'ospedalizzazione e dei costi (23). Tra le complicanze più frequenti post-tiroidectomia si segnalano l'ipoparatiroidismo (1-4%) e il danno del nervo laringeo ricorrente (1-2%). Infine, la recente possibilità di effettuare analisi genetiche per testare pannelli di oncogeni associati a aumento del rischio di sviluppo di forme maligne permette di impostare un iter diagnostico-terapeutico personalizzato con possibilità di migliorare la definizione diagnostica soprattutto nelle forme indifferenziate che, nell'età pediatrica, presentano maggior rischio di malignità rispetto alla popolazione adulta (1).

## Bibliografia

- Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019; 26:266-274.
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13:427-453.
- Dermody S, Walls A, Harley EH Jr. Pediatric thyroid cancer: an update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 89:121-126.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3238-3245.
- Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, et al. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: the Fukushima health management survey. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:e447.
- Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42:84-92.
- Zhu G. A high iodine intake, thyroid diseases and the prevalence of papillary carcinoma (PTC). *Cancer Rep Rev.* 2017; 2(2):3-9.
- Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162:526-531.
- Radetti G, Loche S, D'Antonio V, et al. Influence of Hashimoto Thyroiditis on the Development of Thyroid Nodules and Cancer in Children and Adolescents. *J Endocr Soc.* 2019; 3:607-616.
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015; 25:716-759.
- Castagna MG, Fugazzola L, Maino F, et al. Reference range of serum calcitonin in pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1780-1784.
- Dinauer, et al. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20:59-65.
- Cesaretti G. I noduli tiroidei in età pediatrica: classificazione, inquadramento diagnostico e principi terapeutici. *SIP.* 2014; 44:13-19.
- Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, et al. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol.* 2020; 50:563-574.
- Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology.* 2020; 294:415-420.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology.* 2018; 287:29-36.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging,

- reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:587-595.
18. Russ G, Bonnema SJ, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017; 6:225-237.
  19. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, et al. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System for thyroid nodule malignancy risk stratification in a pediatric population. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212:188-194.
  20. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19:1159-1165.
  21. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37:593-599.
  22. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid*. 2019; 29:1097-1104.
  23. Bussi eres V, Roy S, Deladoey J, et al. Pediatric thyroidectomy: Favorable outcomes can be achieved by a multidisciplinary team of pediatric providers. *J Pediatr Surg*. 2019; 54:527-530.

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

Corrispondenza:

**Gaia Vincenzi**

Ospedale San Raffaele  
Universit  Vita-Salute San Raffaele  
Via Olgettina 60, Milano  
Tel: 02-26432625  
Fax: 02- 26434050  
E-mail: vincenzi.gaia@hsr.it

---

# Nutrigenetica e Nutrigenomica: verso l'alimentazione personalizzata

Carlo Alfaro <sup>1</sup>, Luigi Tarallo <sup>1</sup>, Raffaele Cerchione <sup>2</sup>, Emma Acampora <sup>1</sup>, Luisa Occhiati <sup>2</sup>, Gabriella Cinzia Pozzobon <sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> U.O.C. Pediatria, OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia (Napoli)

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatria, Università Federico II, Napoli

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

## RIASSUNTO

L'applicazione dei progressi della genetica al campo della nutrizione può portare ad una indicazione nutrizionale sempre più personalizzata e su misura. La Nutrigenetica valuta l'influenza dei geni sul modo in cui l'organismo risponde a un determinato nutriente o modello alimentare e la Nutrigenomica l'influenza del cibo sull'espressione genica. Nutrigenetica e Nutrigenomica spiegano perché un individuo si ammala di un certo tipo di patologia correlato all'alimentazione e come la dieta, influenzando l'espressione genica, può esercitare un effetto slatentizzante o viceversa protettivo sulle malattie. L'indagine genetica nutrizionale si avvale delle "scienze omiche", i cui principali campi di indagine sono il trascrittoma, l'epigenoma, il proteoma, il metaboloma e il microbioma. Le opportunità di utilizzo di questi dati sono enormi e per molti versi ancora in via di esplorazione.

**Parole chiave:** Medicina Predittiva, Nutrizione personalizzata, Nutrigenetica, Nutrigenomica, Polimorfismi genetici, Scienze omiche.

## Nutrigenetics and Nutrigenomics: towards a personalized nutrition

### SUMMARY

The application of advances in genetics to the field of nutrition can lead to an increasingly personalized nutritional claim. Nutrigenetics evaluates the influence of genes on the way the body responds to a certain nutrient or food model and Nutrigenomics the influence of food on gene expression. Nutrigenetics and Nutrigenomics explain why an individual develops a certain pathology related to nutrition and how diet, by influencing gene expression, can have effects on diseases. The nutritional genetic investigation uses the "omics sciences", whose main fields of investigation are the transcriptome, the epigenome, the proteome, the metabolome and the microbiome. The opportunities for using this data is enormous and in many ways not still completely explored.

**Key words:** Predictive Medicine, Personalized Nutrition, Nutrigenetics, Nutrigenomics, Genetic Polymorphisms, Omics Sciences.

## Introduzione

Già Ippocrate, nel 400 avanti Cristo, affermando: "Fa che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo", aveva intuito il ruolo cruciale dell'alimentazione nel mantenimento della salute e del benessere psico-fisico, principio alla base della nuova era per la Medicina e la Nutrizione aperta dal Progetto Genoma Umano e dallo sviluppo delle "Scienze omiche".

Il Progetto genoma umano (HGP, *Human Genome Project*), sviluppato a partire dal 1999, ha permesso di mappare, dal punto di vista sia molecolare che funzionale, oltre 25.000 geni (1). Da questi dati è sorta la "Medicina Predittiva", che anticipa, in base alle caratteristiche genetiche di un individuo, il suo rischio di manifestare una determinata patologia durante il corso della vita o punta a prevedere le risposte biologiche e cliniche a fattori ambientali e scelte terapeutiche (2).

L'approccio genetico nell'ambito della Nutrizione umana mira a sviluppare indicazioni e raccomandazioni nutrizionali personalizzate e indicare alimenti e bioattivi nutrizionali per il singolo paziente ai fini di migliorare performance e benessere, massimizzare il potenziale di salute, incrementare la qualità della vita, ottenere un invecchiamento sano, prevenire le malattie o ritardarne l'insorgenza e ridurne la gravità (3).

La Nutrizione personalizzata si basa sul concetto che non sempre le indicazioni di salute sono universalmente valide, facendo emergere l'opportunità di raccomandazioni sempre più mirate al singolo individuo (4). In base al crescente grado di personalizzazione, la Nutrizione umana può attualmente estrinsecarsi a tre livelli di intervento: nutrizione "di popolazione" o "di comunità", basata sulle linee guida generiche, studiate per gruppi di popolazione; nutrizione "individualizzata", che aggiunge informazioni sullo stato fisico, nutrizionale, clinico della persona (es. antropometria, analisi biochimica e metabolica, attività fisica); nutrizione "genetica", basata sul genotipo.

La sfida della Nutrizione moderna sulla base della personalizzazione sarà integrare nelle raccomandazioni e negli interventi i bisogni della popolazione con quelli dell'individuo (5). Interventi crescenti di precisione dell'indicazione nutrizionale prevedono: a) la Nutrizione "stratificata": applica il concetto di personalizzazione della dieta a gruppi di individui con caratteristiche condivise, come età, fase biologica (es. gravidanza, allattamento, menopausa), sesso, indice di massa corporea (BMI), etnia, cultura, malattie; b) la Nutrizione "personalizzata" o "su misura": utilizza le informazioni sulle caratteristiche individuali per sviluppare consigli, prodotti o servizi nutrizionali mirati a modificare il comportamento alimentare della persona in modo durevole per ottenere benefici per la salute; c) la Nutrizione "di precisione": raggiunge in quel singolo paziente un'approfondita comprensione delle complesse relazioni tra genotipo, consumo di cibo e fenotipo (compreso lo stato di salute/malattia), per offrire un intervento/consiglio nutrizionale di elevata certezza scientifica (6).

I vantaggi della nutrizione personalizzata e di precisione sono stati evidenziati dallo Studio *Food4Me*. Lo studio ha confrontato tre diverse tipologie di indicazioni nutrizionali: generiche; personalizzate sulle caratteristiche fenotipiche (es. statura, peso, livello di colesterolo, glicemia); personalizzate sulle caratteristiche genetiche (varianti genotipiche associate a fattori di rischio per patologie suscettibili di interventi dietetici). Lo studio, di tipo randomizzato controllato, ha coinvolto oltre 1600 partecipanti provenienti da 7 Paesi europei per 6 mesi. I risultati hanno dimostrato che i soggetti con consigli personalizzati risultavano più motivati a seguire una dieta più sana e ottenevano un cambiamento più prolungato nel comportamento alimentare (7).

I due aspetti dello studio della genetica nella nutrizione sono la Nutrigenetica, che valuta l'influenza dei geni sul modo in cui l'organismo risponde a un determinato nutriente o modello alimentare e la Nutrigenomica, che indaga l'influenza del cibo sull'espressione genica (8). Nutrigenetica e Nutrigenomica spiegano

perché un individuo si ammala di un certo tipo di patologia correlato all'alimentazione e come la dieta, influenzando l'espressione genica, può esercitare un effetto slatentizzante o viceversa protettivo sulle malattie. Le interferenze tra geni, cibo e salute si verificano molto precocemente nello sviluppo dell'organismo (9-10).

## La Nutrigenetica

La Nutrigenetica studia nello specifico come il pattern genetico dell'individuo (genotipo), o di gruppi omogenei di individui, influenza la risposta ai nutrienti, condizionandone assimilazione, metabolizzazione, distribuzione, accumulo, escrezione. Ciò comporta modifiche fenotipiche (es. peso, composizione corporea, pressione sanguigna, lipidi plasmatici, glicemia), stato di salute, performance fisiche, suscettibilità a patologie correlate con la dieta (11).

Obiettivi della Nutrigenetica sono: stratificare coorti e gruppi specifici di soggetti con caratteristiche genetiche simili; migliorare le raccomandazioni nutrizionali personalizzandole per il singolo individuo; predire i responder e non responder a un dato intervento nutrizionale; identificare pazienti a rischio maggiore che possano beneficiare di misure più aggressive (12).

Molte malattie croniche come l'obesità, le malattie cardiovascolari, il diabete mellito, la sindrome metabolica, l'asma, i disturbi psichici, l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie croniche intestinali, il cancro, sono su base poligenica e multifattoriale. Le basi molecolari delle malattie croniche sono studiate mediante i *Genome-Wide Association Study* (GWAS) (13). Le variazioni indagate sono polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) ossia cambiamenti di una singola base nel DNA, o polimorfismi del numero di copie. A dicembre 2010, più di 1200 analisi *Genome-Wide* hanno esaminato oltre 200 malattie, trovando quasi 4000 associazioni con marcatori di gruppi di variazioni geniche (14). Ciascun gene possiede circa 10 SNP rispetto alla versione "standard". Quando la frequenza è maggiore dell'1% all'interno della popolazione si parla di "polimorfismi genetici".

Le conseguenze dei polimorfismi possono essere silenti o causare la malattia, soprattutto se associati a determinate sollecitazioni ambientali.

Hanno interesse in Nutrigenetica i polimorfismi che possono creare differenze nella risposta a un nutriente o determinare una particolare suscettibilità a una malattia correlata all'alimentazione e contrastabile con una dieta *ad hoc*, o viceversa determinare una resistenza alla malattia. In linea di massima, gli interventi nutrigenetici per modificare le abitudini alimentari e per migliorare la salute e il benessere pubblici hanno avuto finora un impatto limitato in ambito clinico e l'uso di test nutrigenetici per fornire consigli dietetici non sembra pronto per la pratica dietetica di routine (15). Sebbene i risultati speculativi in Nutrigenetica appaiano promettenti, restano infatti per lo più inconcludenti a causa dei limiti degli attuali disegni sperimentali: studi osserva-

zionali con un basso livello di riproducibilità e deduzioni probabilistiche. La maggior parte delle offerte commerciali nell'area della nutrizione personalizzata si basa su test non regolamentati e con limitate prove di efficacia, diretti ai consumatori finali e, spesso, senza garanzia di successo (16).

Numerosi sono gli esempi di applicazioni pratiche in Nutrigenetica (17). In particolare, sono stati estesamente studiati i polimorfismi dei geni coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico, riconosciuto fattore di rischio cardio-vascolare (18). Nell'obesità, la predisposizione genetica sarebbe responsabile sia delle anomalie metaboliche che ne faciliterebbero l'insorgenza in presenza di alta disponibilità di alimenti e sedentarietà, sia delle variazioni interindividuali nella risposta ai programmi di intervento nutrizionale e restrizione energetica (19). I polimorfismi che causano aumento dei livelli di omocisteina sono associati a rischio maggiore di malattia coronarica, malattia vascolare occlusiva, aborti spontanei, difetti del tubo neurale nei feti di donne affette, cancro del seno, cancro del colon-retto (20). Altri polimorfismi condizionano la risposta infiammatoria mediata dalle citochine proinfiammatorie (es. IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ ), che entra nella patogenesi delle malattie croniche non trasmissibili come patologie cardio-vascolari, neurodegenerative, obesità e tumori (21). Altri studi si sono focalizzati sui geni che predispongono all'osteoporosi (22). Per queste condizioni un intervento nutrizionale o farmacologico può modificare il rischio, ad esempio: maggior fabbisogno assoluto di apporto di folato, per scongiurare l'iperomocisteinemia, nel polimorfismo nel gene MTHFR (Metilentetraidrofoloreduttasi); apporto di anti-ossidanti per contrastare i danni da radicali liberi in caso di risposte iperinfiammatorie; supplementazioni dietetiche di calcio e vitamina D nel caso di polimorfismi del gene per il recettore nucleare della vitamina D o per il recettore della calcitonina presente sugli osteoclasti o per il recettore estrogenico 1, il recettore sensibile al calcio o la proteina legante la vitamina D.

Anche in campo oncologico, la genetica acquista un peso significativo (23). Il cancro del colon-retto in particolare è stato intensamente studiato quale paradigma dell'interazione tra genotipo predisponente e influenza della dieta. È stata evidenziata associazione tra stato di acetilatori rapidi o lenti di NAT2, esposizione a carni rosse e sviluppo del tumore colon-rettale e polipi adenomatosi. Anche una variante di MGMT (*O-methylguanine deoxyribonucleic acid methyltransferase*), un gene implicato nella riparazione del DNA da danni di agenti alchilanti come NOCs (N-nitroso composti, derivati dalla nitrosazione della carne), comporta incremento del rischio di tumore del colon-retto in caso di apporto elevato di carne rossa o processata. Per quanto riguarda la carne processata, è descritto un aumento del rischio di cancro colon rettale negli individui che ne consumano elevata quantità se portatori della variante CYP2E1, associata anche allo sviluppo di tumore allo stomaco. I sottotipi M, T e P della glutatione S-transferasi (GST) provocano attività enzimatiche difettose e diminuiscono le capacità di difesa naturale da cancerogeni ambientali;

un'elevata assunzione di isotiocianato (olio di senape) da parte dei portatori ha ridotto il rischio di cancro del colon-retto. La IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ha classificato le carni rosse come cancerogeno di tipo 2, ovvero probabilmente cancerogene per l'uomo (limitata evidenza) ma sicuramente cancerogene nell'animale da esperimento, mentre le carni lavorate sono cancerogeni di tipo 1 (prove sufficienti sull'uomo) (24).

## Le scienze omiche

Gli studi di Nutrigenomica si avvalgono delle "scienze omiche". Il suffisso "omico" si riferisce al criterio globale, olistico, comprensivo dell'indagine, che abbraccia tutte le informazioni relative all'insieme molecolare esaminato: geni, RNA, proteine, metaboliti, microbiota, sistematicamente analizzati attraverso misurazioni accurate e predittive all'interno di sangue, siero, urine, feci, saliva, liquor, tessuti (37).

Rispetto alle tecniche biologiche tradizionali, che studiano gli eventi biologici singolarmente, le scienze omiche valutano globalmente questi processi. L'obiettivo è fornire sempre più alla clinica e alla terapia l'impronta del paziente, permettendo di passare da un approccio "generalistico" a uno "individualizzato" che riconosce in modo specifico caratteristiche ed esigenze del paziente e della sua patologia (38).

Uno degli obiettivi degli studi omici è l'individuazione di nuovi biomarcatori, ovvero dei parametri biologici che possano essere messi in relazione con l'insorgenza o lo sviluppo di una patologia o la risposta a un farmaco o un intervento alimentare (39). Affinché possa avere un'utilità clinica, a un biomarcatore è richiesto di possedere un'elevata capacità prognostica e predittiva (40). I principali campi di indagine delle scienze omiche sono il trascrittoma, l'epigenoma, il proteoma, il metaboloma e il microbioma.

La **Trascrittomica** è l'analisi dell'espressione genica attraverso lo studio dell'insieme degli RNA messaggeri (mRNA) della cellula, frutto della trascrizione del DNA. Possibili campi di applicazione sono: monitorare la risposta trascrizionale della cellula ospite a noxae patologiche, individuare nuovi biomarcatori diagnostici o prognostici per la predizione dell'evoluzione di uno stato patologico e della sua risposta alla terapia, valutare lo stato dei nutrienti, comprese le carenze minori, le interazioni tra nutrienti e risposte metaboliche dell'organismo, classificare sottotipi di cancro (41).

L'**Epigenomica** studia le modificazioni della cromatina all'interno delle cellule, ossia il modo in cui l'espressione e la funzione del materiale genetico dell'organismo viene modificato in risposta a stimoli epigenetici nella singola cellula o sistema biologico. Lo studio dell'epigenomica apre le porte alla comprensione della genesi delle malattie e di come le condizioni ambientali e gli stili di vita influenzino il genoma (42).

La **Proteomica** è l'analisi completa dell'espressione proteica del set esaminato: consente l'identificazione sistematica, la classificazione, la caratterizzazione, la descrizione e lo studio quantitativo dell'intero complesso di proteine secrete da una cellula, un tessuto o un organismo in un dato momento o in determinate condizioni. Considerata come il più impegnativo dei campi omici, presenta sfide legate all'estrema ampiezza ed estensione della diversità proteica in biologia: dagli oltre 25.000 geni umani viene prodotto circa 1 milione di proteine (43). A differenza inoltre del genoma, che è fisso e stabile in tutto il corpo umano e nel tempo, il proteoma è molto più complesso e dinamico, variando in tempi diversi, nei cicli della vita cellulare, tra i diversi tipi cellulari e in rapporto ai fattori ambientali (44). Obiettivi della Proteomica in Nutrizione sono: svelare i meccanismi molecolari innescati da interventi dietetici; ricercare idonei bersagli terapeutici; identificare e quantificare proteine e peptidi bioattivi; scoprire alimenti funzionali con effetti metabolici; identificare nuovi biomarcatori clinici, diagnostici e prognostici (45).

La **Metabolomica** è l'esame dell'insieme dei prodotti metabolici presenti in tempo reale all'interno di un processo biologico o un organismo vivente. Si basa sullo studio, la misurazione e l'analisi scientifica dei metaboliti prodotti da una cellula, un tessuto o un organismo in biofluidi, cellule, tessuti, organi.

Rappresenta il fenotipo metabolico dinamico risultante dalla funzione del genoma nel contesto ambientale (46). Il metaboloma, come il proteoma, non è statico: i metaboliti cambiano in ogni cellula e fluido corporeo, in particolare in risposta all'assunzione di cibo. Le modificazioni del metaboloma vanno poi studiate sia in condizioni fisiologiche che patologiche e/o a seguito dell'esposizione individuale a fattori epigenetici quali ambiente, dieta e farmaci (47).

Campi di applicazione: stabilire la qualità sensoriale di bevande e alimenti, non su base soggettiva ma attraverso l'identificazione di una serie di composti chimici che ne definiscono in maniera univoca e oggettiva il buon gusto; rilevare gli effetti metabolici della dieta; sondare lo stato nutrizionale di un individuo; predire i responders a un intervento farmacologico o nutrizionale; valutare i cambiamenti nella composizione corporea durante la restrizione energetica; identificare le alterazioni metaboliche associate alla condizione di malattia; predire e identificare patologie multifattoriali attraverso la descrizione della firma metabolica di un fenotipo specifico; caratterizzare e migliorare la composizione dei prodotti commerciali; individuare nuovi biomarcatori nella pratica clinica come strumento diagnostico predittivo o per valutare efficacia e tossicità di un farmaco (48).

In ambito pediatrico, la metabolomica ha particolare interesse in quanto, trattandosi di soggetti che hanno subito minori influenze dall'ambiente esterno, è possibile identificare tempestivamente le alterazioni patologiche del profilo metabolico e intervenire precocemente anche prima dell'esordio clinico. In campo pediatrico è utilizzata in malattie cardiache, nefro-uropatie, cancro, condi-

zioni perinatali (come asfissia, nutrizione neonatale, sepsi neonatale), disturbi neuropsichiatrici incluso lo spettro autistico (49).

## Conclusioni

Ormai è chiaro che tra geni e cibo esiste un dialogo bidirezionale ininterrotto che influenza la salute umana. Gli avanzamenti della ricerca e delle tecniche di biologia molecolare aprono la strada all'ampliamento delle conoscenze e al miglioramento della salute attraverso la prescrizione di indicazioni dietetiche personalizzate su basi genetiche. Si tratta però di indagini complesse, della cui portata non siamo ancora pienamente padroni: la mole di dati da analizzare è enorme, richiede la disponibilità di potenti piattaforme informatiche e la condivisione e il confronto dei risultati a livello internazionale. È probabile che solo negli anni a venire la conoscenza del legame biunivoco tra alimentazione e DNA si tradurrà in indicazioni concrete per il medico pratico, dopo attenta valutazione dell'efficacia, della sostenibilità e soprattutto del rapporto costi-benefici dell'intervento proposto nel singolo paziente.

## Bibliografia

1. <https://www.genome.gov/human-genome-project>
2. <https://www.nature.com/subjects/predictive-medicine>
3. Stover PJ. Human nutrition and genetic variation. *Food Nutr Bull.* 2007; 28(1 Suppl International):S101-15.
4. Isaak CK, Siow YL. The evolution of nutrition research. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013; 91:257-267.
5. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ.* 2018; 361:bmj.k2173.
6. Barrow M, Bell L, Bell C. Transforming personalized nutrition practice. *Nutr Rev.* 2020; 78:1046-1051.
7. <https://www.food4me.org>
8. Simopoulos AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health.* 2010; 31:53-68.
9. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011; 4:69-89.
10. Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58:3030-3041.
11. de Roos B, Brennan L. Personalised Interventions-A Precision Approach for the Next Generation of Dietary Intervention Studies. *Nutrients.* 2017; 9(8):847.
12. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, et al. Genomics in Personalized Nutrition: Can You 'Eat for Your Genes'? *Nutrients.* 2020; 12(10):3118.
13. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol.* 2018; 1793:37-49.

14. Wang MH, Cordell HJ, Van Steen K. Statistical methods for genome-wide association studies. *Semin Cancer Biol.* 2019; 55:53-60.
15. Casey G. Genetics, epigenetics and disease. *Nurs N Z.* 2016; 22:20-24.
16. Bordonì L, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie.* 2019; 160:156-171.
17. Garg R, Sharma N, Jain SK. Nutrigenomics and nutrigenetics: Concepts and applications in nutrition research and practice. *Acta Medica International.* 2014; 1:124-130.
18. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106:1074-1081.
19. Joffe YT, Houghton CA. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18:43.
20. Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Mol Genet Metab.* 2014; 113(1-2):27-33.
21. Moscovis SM, Cox A, Hall ST, et al. Effects of gender, cytokine gene polymorphisms and environmental factors on inflammatory responses. *Innate Immun.* 2015; 21:523-530.
22. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol.* 2000; 166:235-245.
23. Rogers PC, Barr RD. The relevance of nutrition to pediatric oncology: A cancer control perspective. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(Suppl3):e28213.
24. Saliba W, Rennert HS, Gronich N, et al. Red meat and processed meat intake and risk of colorectal cancer: a population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev.* 2019; 28:287-293.
25. Mathers JC. Nutrigenomics in the modern era. *Proc Nutr Soc.* 2017; 76:265-275.
26. Block T, El-Osta A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. *Atherosclerosis.* 2017; 266:31-40.
27. Langley-Evans SC. Nutrition in Early Life and the Programming of Adult Disease: A Review. *J Hum Nutr Diet.* 2015; 28(Suppl1):1-14.
28. Victora CG. Nutrition in early life: a global priority. *Lancet.* 2009; 374:1123-1125.
29. Vickers M H. Early Life Nutrition, Epigenetics and Programming of Later Life Disease. *Nutrients.* 2014; 6:2165-2178.
30. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1253:3-55.
31. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11):3425.
32. van Dijk SJ, Molloy PL, Vanin H, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39:85-97.
33. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet.* 2016; 17:487-500.
34. Prasher D, Greenway SC, Singh RB. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem Cell Biol.* 2020; 98:12-22.
35. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, et al. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2019; 11(9):2059.
36. van Ommen B, van den Broek T, de Hoogh I, et al. Systems biology of personalized nutrition. *Nutr Rev.* 2017; 75:579-599.
37. Laudadio I, Fulci V, Stronati L, Carissimi C. Next-Generation Metagenomics: Methodological Challenges and Opportunities. *OMICS.* 2019; 23:327-333.
38. Manzoni C, Kia DA, Vandrovцова J, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief Bioinform.* 2018; 19:286-302.
39. Kato H, Takahashi S, Saito K. Omics and Integrated Omics for the Promotion of Food and Nutrition Science. *Tradit Complement Med.* 2011; 1:25-30.
40. Wittwer J, Rubio-Aliaga I, Hoelt B, et al. Nutrigenomics in human intervention studies Current status, lessons learned and future perspectives. *Molecular Nutrition Food Research.* 2011; 55:341-358.
41. de Jong TV, Moshkin YM, Guryev V. Gene expression variability: the other dimension in transcriptome analysis. *Physiol Genomics.* 2019; 51:145-158.
42. Wang KC, Chang HY. Epigenomics: Technologies and Applications. *Circ Res.* 2018; 122:1191-1199.
43. Aslam B, Basit M, Nisar MA, et al. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci.* 2017; 55:182-196.
44. Yan SK, Liu RH, Jin HZ, et al. "Omics" in pharmaceutical research: overview, applications, challenges, and future perspectives. *J Nat Med.* 2015; 13:3-21.
45. Koromina M, Konstantinidou V, Georgaka M, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: ready for clinical use or still a way to go? *Per Med.* 2020; 17:171-173.
46. Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, McLean JA. Untargeted Metabolomics Strategies-Challenges and Emerging Directions. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2016; 27:1897-1905.
47. Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J Pharm Biomed Anal.* 2015; 113:108-120.
48. Cui L, Lu H, Lee YH. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases. *Mass Spectrom Rev.* 2018; 37:772-792.
49. Bardanzellu F, Fanos V. How could metabolomics change pediatric health? - *Ital J Pediatr.* 2020; 46:37.

Corrispondenza:

**Carlo Alfaro**

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

Castellammare di Stabia, Napoli

Tel. 0818729203

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

# Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) durante la pandemia COVID-19: l'esperienza dei Pazienti e degli Operatori Sanitari

Simonetta Marucci <sup>1</sup>, Giulia De Iaco <sup>1</sup>, Laura dalla Ragione <sup>1</sup>, Georgia Colleluori <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro per il trattamento Disturbi Alimentari ASL 1 Umbria, Todi;

<sup>2</sup> Centro per lo studio dell'obesità, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona.

## Riassunto

A partire da dicembre 2019, la epidemia denominata COVID-19, dovuta ad un nuovo virus, Sars-Cov2, si è diffusa in tutto il mondo, portando ad una vera e propria crisi sanitaria mondiale e causando oltre un milione di morti. Dal 9 marzo al 18 maggio 2020 il governo italiano ha istituito un lockdown nazionale, con norme restrittive riguardanti le interazioni sociali, che hanno costretto l'intera popolazione a rinchiodersi in casa, potendo uscire solo per andare a far la spesa o per motivi urgenti di salute. Queste restrizioni hanno fortemente influenzato la salute psicologica delle persone, soprattutto quelle affette da precedenti patologie psichiatriche, come documentato da un recente studio retrospettivo condotto su pazienti con varie psicopatologie.

Gli Autori riportano una breve sintesi della letteratura e l'esperienza personale nei disturbi del comportamento alimentare (DCA) durante il lockdown nazionale.

**Parole chiave:** Disturbi del comportamento alimentare, COVID-19, operatori sanitari, pazienti.

## Eating Disorders (ED) during COVID-19 pandemic: The experience of patients and healthcare professionals.

## Summary

Since December 2019, the COVID-19 epidemic, due to a new virus, Sars-Cov2, has spread all over the world, leading to a real global health crisis and causing over a million deaths.

From 9 March to 18 May 2020, the Italian government established a national lockdown, with restrictive rules concerning social interactions, which forced the entire population to lock themselves in the house, being able to go out only to store or for urgent health reasons.

These restrictions have strongly influenced the psychological health of people, especially those suffering from previous psychiatric pathologies, as documented by a recent retrospective study conducted on patients with various psychopathologies, during and even after the end of lockdown. The Authors report a short review of literature and their own experience on eating disorders during the national lockdown.

**Key words:** Eating disorders, COVID-19, health care professionals, patients.

## Introduzione

Numerosi studi hanno indagato, durante il lockdown per la pandemia da COVID-19, le cause degli accresciuti livelli di stress nei

pazienti con disturbi del comportamento alimentare (DCA) (1), tra cui si annoverano: la paura del contagio e delle conseguenze per sé e per i propri cari, il difficile o mancato accesso alle cure legato alla chiusura di molti servizi assistenziali, il timore di perdere il controllo sul proprio peso a causa della impossibilità di mettere

in atto alcune strategie di compenso come l'attività fisica, la convivenza forzata spesso in situazioni familiari problematiche, l'isolamento sociale ed il mancato contatto con i pari, il tempo prolungato trascorso sui social media, veicolo spesso di messaggi disfunzionali, enfaticamente ideali di magrezza e di esercizio fisico finalizzato alla forma (2-6).

Gli Autori riportano una breve sintesi della letteratura e l'esperienza personale nei disturbi del comportamento alimentare (DCA) durante il *lockdown* nazionale.

## Le conseguenze del lockdown nei pazienti con DCA

Uno studio australiano condotto durante il *lockdown* ha evidenziato un incremento del 104% dei ricoveri ospedalieri, in età pediatrica, per anoressia nervosa (7). Inoltre, dal febbraio 2020 allo stesso mese del 2021 è stato riscontrato un incremento medio del 30% di tutti i tipi di patologie del comportamento alimentare, con un abbassamento della fascia di età (13-16 anni) ed un aumento significativo, di circa il 20%, nella popolazione maschile, attribuibile anch'esso prevalentemente all'isolamento sociale che ha slatentizzato situazioni di disagio sottostante (8, 9). La pandemia ha rappresentato una situazione traumatica e l'incremento dei DCA può essere rapportato al disturbo da stress post-traumatico, che può essere considerato sia fattore scatenante che di mantenimento (10).

Un recente studio retrospettivo pubblicato su *Lancet Psychiatry* confermerebbe anche una aumentata incidenza di disturbi psichiatrici, oltre che di sequele neurologiche, in pazienti guariti dal COVID-19, ipotizzando un effetto diretto del virus sullo stato di "salute cerebrale" (11).

Non va sottovalutato, inoltre, il possibile ruolo svolto dal segnalato aumento della violenza domestica, con bambini e adolescenti esposti alle conflittualità, a volte anche ad abusi. Fattori di rischio ben noti per lo sviluppo di un DCA (12).

L'esagerata attenzione al cibo, alla sua preparazione e lo stoccaggio di notevoli quantità di alimenti (13) hanno favorito un aumento di atteggiamenti compulsivi (14) con conseguente incremento di peso, il quale a sua volta innesca, nei soggetti vulnerabili, una spinta alla restrizione ed a comportamenti disfunzionali di compenso quali il vomito e l'iperattività. D'altra parte, anche una insicurezza sulla reale disponibilità di cibo, che ha indotto una corsa all'accaparramento nei supermercati nei primi giorni del *lockdown*, è stata messa in correlazione correlata con comportamenti alimentari di disregolazione emotiva prevalentemente compulsivi, anche notturni (15).

Un caso peculiare è rappresentato dagli individui con *binge eating disorders* (BED), poiché secondo i terapeuti, il numero di pazienti che ha fatto ricorso ad episodi di abbuffata è risultato paragonabile al numero di pazienti che ha riscontrato miglioramenti della sintomatologia durante il *lockdown*, forse attribuibile

alla percezione di un maggiore contenimento all'interno della famiglia (16).

L'attività fisica in casa, ha rappresentato, a volte, una modalità di compenso rispetto al discontrollo sulla assunzione di cibo (17), generando talvolta un meccanismo ossessivo con compulsione verso un'iperattività non controllabile (18), con coinvolgimento di meccanismi biologici, endocrino-metabolici e non solo di natura prettamente psicologica (19).

## Il ruolo dei social media

Il ricorso ai social media, significativamente aumentato durante il *lockdown*, ha contribuito a peggiorare il decorso dei DCA, a causa della focalizzazione sulla magrezza e sulla forma del corpo.

Messaggi online che hanno enfatizzato l'importanza di evitare l'aumento di peso durante la quarantena, anche attraverso una attività fisica intensa allo scopo di "bruciare" calorie, post su Instagram (negli ultimi mesi ne sono stati contati circa 15.000) che mettono in guardia contro il pericolo di aumentare di peso, come può accadere durante gli eventi stressanti della vita, facendo riferimento alla cosiddetta "Quarantine-15", derivante dall'espressione "Freshman-15" (20), coniata in occasione di studi effettuati nei college americani. (21).

Dall'altra parte si sono moltiplicati messaggi che hanno incrementato il consumo di cibo e contribuito a scatenare perdite di controllo ed abbuffate.

Non dimentichiamo, inoltre, che continuano ad essere attivi innumerevoli siti Pro-ANA (Pro-Anoressia) e Pro-MIA (Pro-Bulimia) che promuovono comportamenti disfunzionali favorenti insorgenza e mantenimento di DCA, attraverso dei veri e propri decaloghi finalizzati a raggiungere un controllo del peso e delle forme corporee.

## Il cambiamento del setting terapeutico

Le restrizioni sociali imposte dalla pandemia hanno influito significativamente anche sul trattamento dei DCA.

Agli incontri in presenza, laddove possibile, si sono sostituiti colloqui a distanza, e questo ha spesso comportato la riduzione e/o l'interruzione della loro richiesta di trattamento e di supporto assistenziale (22).

Considerando che i pazienti con DCA necessitano di interventi terapeutici di tipo interdisciplinare, tempestivi e continuativi, questo elemento diventa peggiorativo per la prognosi della patologia (23).

La temporanea sospensione delle prestazioni ambulatoriali e di *Day Hospital* ha indotto gli operatori sanitari a ricorrere alla telemedicina, che ha consentito consulenze terapeutiche online.

Il ricorso a questo tipo di trattamento è vissuto in maniera diversa da parte dei terapeuti, dei pazienti e dei loro familiari, alcuni hanno espresso giudizi molto favorevoli, soprattutto riguardo alla migliore accessibilità alla terapia, altri hanno dichiarato di preferire gli incontri in presenza. Uno degli svantaggi segnalati dai terapeuti è dovuto all'impossibilità di poter valutare il peso corporeo dei pazienti, in quanto il controllo del peso senza il supporto del terapeuta genera nei pazienti un senso di paura e stress emotivo (24), a cui si aggiunge il forte disagio avvertito dai pazienti nel visualizzare il proprio volto sullo schermo durante le videoconferenze (25).

I dati provenienti dalla letteratura scientifica sono ancora molto contrastanti e, certamente, occorre una valutazione caso per caso per decidere il setting terapeutico più appropriato e, comunque, non può essere proposto nelle situazioni più gravi. Il disagio emotivo non ha riguardato solo la popolazione generale ma anche il personale sanitario, le forze dell'ordine, ed altre categorie di lavoratori che sono stati esposti al contagio, soprattutto all'inizio, senza adeguati dispositivi di protezione individuale (26).

Non è facile valutare l'impatto della pandemia sugli Operatori Sanitari (OS) poiché la maggior parte degli studi riguardanti i DCA si rivolge essenzialmente ai pazienti.

## Il punto di vista degli Operatori Sanitari (OS)

Un nostro studio (16,24), coordinato all'interno del Centro per il trattamento dei DCA di Todi (PG), ha indagato alcuni aspetti relativi ai problemi incontrati dagli OS operanti nell'ambito dei DCA, i quali hanno continuato ad assistere i loro pazienti per mezzo di visite online oppure tramite il servizio ambulatoriale in presenza. Poiché in Italia non era mai stata utilizzata l'assistenza *online*, abbiamo indagato se questa diversa esperienza potesse aver influenzato negativamente l'efficacia di intervento degli OS, e l'eventuale impatto negativo delle visite in presenza, a causa della paura del contagio, obbligo della mascherina, mantenimento della distanza di sicurezza e necessità di disinfezione dell'ambiente.

A tutto ciò si aggiunge il rischio che gli OS possano aver avuto problemi personali a causa della infezione da Sars-COV-2, e che questo possa aver rappresentato un forte stress per i terapeuti stessi.

Allo scopo di identificare le strategie utili per gestire le criticità riscontrate nelle situazioni prese in esame, è stato somministrato, tramite invio online, un questionario anonimo, formulato ad hoc, composto da 18 domande, allo scopo di indagare durante il lockdown le esperienze degli OS, (psichiatri, psicoterapeuti, dietisti, nutrizionisti, educatori, appartenenti a centri pubblici e privati a livello nazionale, nel trattamento dei DCA) durante la pandemia da COVID-19.

Le domande, a carattere sia qualitativo che quantitativo, vertevano su aspetti quali: cambiamento nella frequenza di comportamenti disfunzionali, difficoltà nell'instaurare un patto terapeutico con il paziente, difficoltà riscontrate e strategie utili da poter mettere in atto.

La valutazione qualitativa ha avuto l'obiettivo di identificare le difficoltà nella gestione dei pazienti con DCA e di trovare strategie utili nella risoluzione dei problemi.

## L'esperienza degli OS

Il 26% degli OS ha avuto problemi personali (uso della mascherina, ansia per la paura del contagio) che hanno interferito con l'approccio assistenziale. L'83% degli OS, si è ritrovato a dover gestire fluttuazioni dell'umore, preoccupazioni e ansia nei pazienti e il 32% ha riscontrato una elevata difficoltà nel coinvolgere la famiglia del paziente nella terapia. Tra le altre difficoltà riscontrate, sono state segnalate: senso di inefficacia terapeutica, compromessa alleanza terapeutica, assenza di comunicazione non verbale nelle visite *online*. Questi malesseri sono stati attribuiti alla condizione di isolamento, lutto o malattia. Di contro, il 34% dei terapeuti invece non ha riscontrato alcuna difficoltà nel rapporto con i pazienti.

Tra le effettive strategie adottate, il 14,3% degli OS ha indicato tecniche di meditazione e *mindfulness*. L'utilizzo di tecniche mente-corpo è stato considerato essenziale sia per il successo terapeutico che per la gestione dell'ansia.

A tale scopo, esercizi di respirazione e tecniche di rilassamento, yoga e meditazione individuale o di gruppo online sono state ritenute efficaci, secondo parte dei terapeuti. Inoltre, la creazione di una routine pianificata con i terapeuti durante la visita è stata molto utile ed alcuni OS hanno riferito che la possibilità di poter comunicare più spesso coi pazienti, ha permesso di poter gestire meglio la loro ansia.

Il 20% degli OS ha dichiarato di non aver modificato il proprio approccio terapeutico, mentre il 12% di loro ha sottolineato che le difficoltà riscontrate sono state legate proprio ai cambiamenti del setting terapeutico. Un numero significativo di pazienti, circa il 28,5%, non ha trovato alcuna strategia utile.

## Gli aspetti negativi della telemedicina

Il principale aspetto negativo degli incontri *online*, oltre alla difficoltà di riorganizzare completamente il setting (problema risolto nelle successive visite), è stata la perdita di concentrazione sia del paziente che del terapeuta, a causa della mancanza di precedenti esperienze di approccio, l'impossibilità di fare incontri esperienziali o lezioni di gruppo, o la mancata possibilità di controllare il peso del paziente.

## Gli aspetti positivi della telemedicina

Alcuni OS, comunque, hanno ritenuto l'esperienza di visita online, positiva perché è stato possibile aumentare la frequenza degli incontri, non dovendo raggiungere il posto di lavoro. Altri hanno riscontrato un miglioramento nel rapporto col paziente sia per l'aumento della frequenza degli incontri sia per l'opportunità di rafforzare la loro autonomia. Uno dei vantaggi riportati è stato proprio quello di poter attribuire i successi dei pazienti ad essi stessi, essendo meno legati ad uno specifico ambiente terapeutico, aumentando la loro capacità di empowerment (27).

## Conclusioni

In sintesi, durante il lockdown, gli OS hanno sperimentato un maggiore senso di inefficacia ed una parziale compromissione dell'alleanza terapeutica. Inoltre, oltre alle difficoltà personali dovute alla pandemia, essi hanno dovuto lottare contro l'aumento dei livelli di ansia nei pazienti con DCA, a causa delle restrizioni sociali che hanno determinato un peggioramento dei comportamenti disfunzionali. Sono comunque necessari ulteriori studi di durata maggiore, con campioni più grandi, per poter confermare questi dati, valutare gli effetti a lungo termine del lockdown sia nei pazienti con DCA che nei loro terapeuti ed identificare strategie utili a risolvere potenziali effetti negativi.

## Bibliografia

1. Monteleone AM, Marciello F, Cascino G, et al. The impact of COVID-19 lockdown and of the following "re-opening" period on specific and general psychopathology in people with Eating Disorders: the emergent role of internalizing symptoms. *J Affect Disord.* 2021; 285:77-83.
2. Castellini G, Cassioli E, Rossi E, et al. The impact of COVID-19 epidemic on eating disorders: a longitudinal observation of pre versus post psychopathological features in a sample of patients with eating disorders and a group of healthy controls. *Int J Eat Disord.* 2020; 53:1855-1862.
3. Brooks S, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet.* 2020; 395:912-920.
4. Phillipou A, Meyer D, Neill E, et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord.* 2020; 53:1158-1165.
5. Rodgers RF, Melioli T. The relationship between body image concerns, eating disorders and internet use, part I: A review of empirical support. *Adolescent Res Rev.* 2016; 49:19-31.
6. Janse van Rensburg M. COVID-19, the pandemic which may exemplify a need for harm-reduction approaches to eating disorders: a reflection from a person living with an eating disorder. *J Eat Disord.* 2020; 8:26.
7. Harisapersad Y, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, et al. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child.* 2020;106:e5.
8. Report ADI Associazione Dietetica e Nutrizione Clinica. 2021.
9. Brown M, Robinson L, Campione GC, et al. Intolerance of uncertainty in Eating Disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev.* 2017; 25:329-343.
10. Rijkers C, Schoorl M, van Hoeken D, et al. Eating disorders and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2019; 32:510-51.
11. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8:416-427.
12. Hazzard V, Bauer K, Mukherjee B, et al. Associations between childhood maltreatment latent classes and eating disorder symptoms in a nationally representative sample of young adults in the United States. *Child Abuse Negl.* 2019; 98:104171.
13. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020; 18:229.
14. Marchitelli S, Mazza C, Lenzi A, et al. Weight Gain in a Sample of Patients Affected by Overweight/Obesity with and without a Psychiatric Diagnosis during the Covid-19 Lockdown. *Nutrients.* 2020; 12:3525.
15. Lydecker JA, Grilo CM. Food insecurity and bulimia nervosa in the United States. *Int J Eat Disord.* 2019; 52:735-739.
16. Colleluori G, Gorla I, Zillanti C, et al. Eating disorders during COVID-19 pandemic: the experience of Italian healthcare providers. *Eat Weight Disord.* 2021; 9:1-7.
17. Phillipou A, Meyer D, Neill E, et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord.* 2020; 53:1158-1165.
18. Scharmer C, Martinez K, Gorrell S, et al. Eating disorder pathology and compulsive exercise during the COVID-19 public health emergency: Examining risk associated with COVID-19 anxiety and intolerance of uncertainty. *Int J Eat Disord.* 2020; 53:2049-2054.
19. Marucci S, Dalla Ragione L. *L'anima ha bisogno di un luogo. Tecniche nuove, Milano, 2016.*
20. Smith-Jackson T, Reel JJ. Freshmen women and the "Freshman 15": perspective on prevalence and causes of college weight gain. *J Am Coll Health.* 2012; 60:14-20.
21. Pearl RL. Weight Stigma and the "Quarantine-15". *Obesity.* 2020; 28:1180-1181.
22. Nathiya D, Singh P, Suman S, et al. Mental health problems and impact on youth Minds during the COVID-19 outbreak: cross-sectional (RED-COVID) survey. *Soc Health Behav.* 2020; 3:83-88.
23. Marucci S, Armigliato M. Le conseguenze della pandemia sulla salute della popolazione. *AME Slow News.* 1, 2021.
24. Colleluori G, Gorla I, Zillanti C, et al. Eating disorders during COVID-19 pandemic: the experience of Italian healthcare providers. *Eat Weight Disord.* 2021; 9:1-7.
25. Vuillier L, May L, Greville-Harris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on individuals with eating disorders: the role of emotion

- regulation and exploration of online treatment experiences. *J Eat Disord.* 2021; 9:10-17.
- 26 Kang L, Ma S, Chen M, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: a cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020; 87:11-17.
- 27 Chen JA, Chung WJ, Young SK, et al. COVID-19 and telepsychiatry: Early outpatient experiences and implications for the future. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020; 66:89-95.

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

Corrispondenza:

**Simonetta Marucci**

Endocrinologa

Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare

Asl 1 Umbria, Todi (PG) Via Cesia, 1

Tel: 3389577328

E-Mail: [simonetta.marucci@gmail.com](mailto:simonetta.marucci@gmail.com)



# Adolescenti e fragilità durante la pandemia da COVID-19. Una breve rassegna della letteratura

Gabriella Cinzia Pozzobon <sup>1</sup>, Carlo Alfaro <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>U.O.C. di Pediatria OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia, Napoli.

Bambini e ragazzi da ormai un anno e mezzo hanno visto la loro normalità devastata dalla pandemia da COVID-19, perdendo le certezze della loro quotidianità, subendo lo stravolgimento di ritmi, abitudini, routine rassicuranti, smarrendo punti di riferimento, relazioni e reti affettive. La reclusione forzata tra le mura di casa ha significato un confinamento non solo fisico ma esistenziale, sociale, relazionale, cognitivo, culturale, spirituale. I giovani sono stati privati degli elementi fondanti della loro crescita quali muoversi, esplorare l'ambiente circostante e scoprire cose nuove, giocare, stare assieme, essere accettati e inclusi nel gruppo dei pari. Anche nei periodi in cui le misure restrittive erano allentate, hanno sperimentato comunque una libertà condizionata da distanza fisica, mascherine, paura dei contagi. La pandemia, con le misure per contenerne la diffusione, ha creato per loro situazioni destabilizzanti quali la regressione in un ruolo di dipendenza dai genitori, la paura dell'estraneo e l'esclusione dalle sfide del mondo esterno con un senso di riparo solo al sicuro delle proprie abitazioni, la mediazione dei rapporti interpersonali attraverso la freddezza di uno schermo.

La permanenza dei minorenni davanti ai dispositivi elettronici e il tempo di connessione a internet sono aumentati a dismisura da un anno a questa parte, ma senza colmare il senso di solitudine e ridurre le emozioni negative, come testimonia una recente indagine di Società Italiana di Pediatria, Polizia di Stato e Skuola.net su un campione di 10.000 adolescenti e pre-adolescenti.

Tante le conseguenze per i giovani di questi radicali cambiamenti. Sono cambiati i rapporti con i genitori, nel senso spesso di una riscoperta del dialogo e della condivisione, ma anche talvolta dell'attivazione di dinamiche disfunzionali quali scontro, crisi, violenza domestica (violenza di genere, violenza assistita, violenza sui minori). L'Istat ha segnalato, ad esempio, un aumento nel 2020 del 79,5% rispetto al 2019 delle chiamate al 1522, il numero di pubblica utilità contro la violenza e lo *stalking*.

Inoltre, sono cambiati, in peggio, quantità e qualità dell'alimentazione, con esplosione della cosiddetta "*covibesità*", per abuso dei "cibi di conforto" (spesso cibi spazzatura), associato anche all'inevitabile riduzione dell'attività fisico-sportiva che la pandemia ha imposto, o di disturbi del comportamento alimentare. Sono cambiati anche i ritmi del sonno, con aumento dei fenome-

ni legati all'insonnia per ritardo di addormentamento, ai risvegli notturni senza riuscire a riprendere sonno, ad incubi e crisi di pavor.

Sono cambiati i rapporti con gli altri, causa il massivo spostamento della vita sul versante virtuale, con incremento della self-spectacularization sui social (ed esposizione conseguente a malintenzionati o adescatori), del cyberbullismo, della video-dipendenza, di *cybersex* e *sexting*, della partecipazione a "*challenge*" pericolose anche per la stessa vita, dei casi di hikikomori. Inoltre, sono emersi in maniera prepotente, soprattutto con la didattica a distanza, l'emergenza educativa e il grave solco delle disuguaglianze sociali.

Si sono manifestate infine condizioni psicopatologiche come disordini emotivi (irritabilità, rabbia, aggressività), disturbi cognitivi (perdita di attenzione, memoria, concentrazione), disordini psicosomatici (cefalea, dolori addominali, enuresi), ipocondria, fobie, disturbo di panico, disturbo ossessivo-compulsivo, dipendenza da sostanze e farmaci, sindrome post-traumatica da stress, ansia, depressione. I dati diffusi dall'Associazione Ospedali Pediatrici Italiani rivelano che è triplicato l'accesso ai Pronto soccorso pediatrici di ragazze e ragazzi per gesti di autolesionismo o tentato suicidio. Le impennate di casi neuro-psichiatrici segnalati negli accessi in PS e nei ricoveri sono solo la punta dell'iceberg di un malessere profondo dei giovani in pandemia. Si sta delineando, a livello della popolazione e più segnatamente a carico delle fasce più giovani, una vera e propria "pandemia psichiatrica", o "psico-pandemia", come è stata definita dagli esperti. È soprattutto durante la seconda ondata pandemica che si sono rilevati molti più disturbi neuropsichiatrici nei minori. La prima esperienza del *lockdown* è stata accettata, infatti, con buona coesione sociale e fiducia che sarebbe "andato tutto bene", mentre il prolungarsi della pandemia e la sovraesposizione mediatica della popolazione alle notizie riguardanti la sua diffusione ("infodemia") hanno determinato una situazione di costante allarme, una cronica tensione e continua incertezza che ha logorato la capacità di resistenza psicologica, in particolare delle fasce giovani, più duramente colpite dalle restrizioni. Si tratta della "*pandemic fatigue*", lo stato psicologico causato dal lungo persistere dello stato di emergenza e caratterizzato da un

senso di avvilimento, stanchezza, demotivazione, sconfitta, abbandono, sfiducia e svogliatezza nel rispetto di regole e comportamenti raccomandati per proteggere sé stessi e gli altri dal Sars-CoV-2, oltre che rabbia e insoddisfazione contro le istituzioni e sensazione di incapacità a esercitare controllo sul futuro.

Ulteriori motivi di destabilizzazione sono intervenuti per i molti minori che hanno vissuto esperienze familiari di lutti, malattia, ricoveri, perdita del lavoro, problemi economici. Le conseguenze psicologiche sono più marcate in chi viveva condizioni di vulnerabilità preesistenti, quali disegualanze sociali ed economiche, malattie croniche, problemi di salute mentale, disabilità, condotte a rischio, famiglie problematiche.

Le attuali riaperture estive rappresentano per i giovani l'agognato e necessario ripristino delle normali condizioni di crescita fisica, emotiva, sociale. Tornare alla vita non rappresenta però dopo tanto tempo un fenomeno semplice e automatico. Di fronte alle riaperture, sono due i fenomeni contrapposti che stanno emergendo negli adolescenti.

Da un lato, una spinta verso la ribellione, l'eccesso, lo sfogo sfrenato, la vita spericolata, l'estrema ricerca di emozioni forti, esperienze eccitanti e comportamenti a rischio con assembramenti, rifiuto delle mascherine, abuso di alcolici, fumo, droghe, gioco d'azzardo, anche in misura superiore rispetto alle abitudini pre-Covid.

Un atteggiamento che rientra nel quadro di un fenomeno noto come "*panic neglect*": superata la prima fase di *shock* di fronte a un evento nuovo e inaspettato, subentra il momento della negazione, incredulità, insofferenza, in cui si rimuove tutto ciò che può creare angoscia.

Dall'altro lato, c'è invece la paura del ritorno alla normalità, il desiderio di persistere nel proprio isolamento e rifugiarsi in un mondo virtuale avulso dal reale: la de-socializzazione. Si tratta di una sorta di blocco in un "*lockdown* emotivo", che sui media è venuto alla ribalta come "sindrome della capanna" o "del prigioniero". Alla base di questo atteggiamento ci sono diverse componenti. La prima è la paura del contagio, secondo quella che è stata ribattezzata "sindrome da ansia da COVID-19", che consiste in preoccupazione, attenzione e controllo costante contro la minaccia del contagio, evitamento delle situazioni o persone considerate a rischio, ansia generalizzata nei confronti dell'uscire di casa e incontrare persone. Poi ci sono motivazioni legate alla difficoltà a mettere in atto un nuovo meccanismo di adattamento, dopo lo sforzo fatto per conquistare equilibrio e benessere nel confinamento. In tal senso, per gli adolescenti, l'abitudine a sentirsi accuditi e sicuri dentro le proprie "*comfort zone*" delimitate e protette può rendere difficile lo svincolarsi dalle figure genitoriali per investire nelle relazioni con il gruppo dei pari, conquistare l'autonomia ed esplorare il futuro. Inoltre, si osserva in alcuni il rinforzo di un atteggiamento spesso già preesistente di disagio nel confronto con gli altri, con la presa di coscienza che la vita precedente era altamente stressogena, per cui il tornarvi crea timore, ansia e rifiuto. Alcuni giovani rischiano addirittura la "sin-

drome della rassegnazione", o "della Bella addormentata", segnalata inizialmente in Svezia in soggetti dagli 8 ai 18 anni rifugiati dal proprio Paese di origine, Siria o ex Jugoslavia, che consiste in una risposta allo stress, alla paura e al trauma con una sorta di anestesia emotiva: i soggetti si mostrano apatici, distratti, insensibili agli stimoli fisici ed emotivi, anaffettivi, si astengono dal parlare, mangiare, giocare, attendere alle normali attività, dormono per molte ore (ipersonnia).

L'eccessiva sfrontatezza nel buttarsi a capofitto nella "movida" o al contrario il ritiro sociale sono due atteggiamenti opposti che testimoniano l'eterno contrasto, nell'adolescente, tra il "*puer*", l'aspetto infantile della psiche, con le istanze continue di cambiamento, movimento, trasformazione, avventura, contestazione, e il "*senex*", l'aspetto maturo che tende sempre a mettere in relazione le esperienze precedenti con quelle successive, rielaborandole e traendone insegnamento e guida, prudenza, controllo.

Gli adulti ora hanno il compito arduo di aiutare i minori ad elaborare il trauma di ciò che è successo e sta ancora accadendo e trasformare paure, difficoltà e sofferenza in modalità di risposta equilibrate e consapevoli.

Il momento è particolarmente delicato in quanto non è insolito che le più significative crisi psicopatologiche dettonino proprio dopo la fine del contesto emergenziale, nel corso del tanto atteso ritorno alla normalità. I giovani necessitano ora di implementare le proprie abilità di resilienza, per cui si intende la capacità di affrontare eventi negativi e stressanti che non è possibile cambiare, adattarsi ad essi e trovare il modo di gestirli, reagire, rialzarsi e superarli, recuperando il proprio stato di benessere nonostante gli ostacoli alla sua realizzazione e anzi continuando a sviluppare le proprie risorse grazie a una riorganizzazione positiva della vita che trasforma l'esperienza traumatica in un'occasione formativa di crescita personale.

Il termine viene applicato in psicologia come metafora di un fenomeno misurabile in fisica: l'attitudine di un corpo a resistere senza rotture in seguito a sollecitazioni esterne brusche o durature di tipo meccanico. La resilienza richiede tre grandi capacità: superare lo svantaggio e il rischio, resistere allo stress, riprendersi dal trauma. Per sviluppare queste competenze sono necessarie abilità legate a una buona considerazione di sé stessi (rispetto di sé, autonomia, autoefficacia, indipendenza e autostima), socialità (empatia, rispetto per gli altri, tolleranza, gentilezza, equità, onestà, flessibilità, solidarietà e cooperazione, legame e senso di appartenenza al gruppo), organizzazione (definizione degli obiettivi, pianificazione, impegno, motivazione, tenacia, coerenza, autodisciplina, determinazione, intraprendenza), attitudini mentali (pensiero razionale e positivo, disponibilità di strategie per controllare e trasformare stati d'animo negativi e risolvere i problemi). È inoltre fondamentale sperimentare figure di riferimento positive dentro e fuori dalla famiglia, con cui si realizzi un solido legame affettivo e di coesione.

Per stimolare queste abilità, i familiari devono offrire sostegno attivo e supporto fattivo al giovane, instaurando un dialogo aper-

to e onesto su difficoltà, dubbi, sfide e prospettive che permetta di regolare le emozioni difficili e gestire adeguatamente lo stress. Anche la memoria dei momenti di dolore, solitudine, ansia può essere utilizzata come mezzo di rinforzo della personalità. Tutto quello che è accaduto di pesante può essere letto da un altro punto di vista, in un'ottica positiva. La *Didattica a Distanza* (DaD), certamente non paragonabile alla frequenza della scuola in presenza, va vista quale uno strumento importante che ha permesso, grazie allo sforzo congiunto di docenti e alunni, di continuare il lavoro scolastico, restare in contatto con la classe, imparare nuove istanze di studio e apprendimento. Inoltre, va riflettuto col ragazzo come l'esperienza della forzata sospensione della scuola abbia sottolineato la sua importanza come istituzione fondamentale per la formazione e l'educazione alla vita delle nuove generazioni. Così come va invitato il giovane a valutare che il fatto di restare in casa può avergli consentito di condividere più cose con i genitori e di imparare o approfondire aspetti rubati dal tempo frenetico di prima. La consapevolezza della gravità della malattia ha insegnato poi l'importanza della tutela della salute, dell'igiene, dei vaccini, dell'impegno degli scienziati e del personale sanitario. Soprattutto la pandemia ha contribuito a rinforzare la coscienza collettiva, insegnando cosa significa essere membri di una comunità, dove ognuno deve comportarsi in maniera responsabile per sé e per gli altri, e accettare sacrifici per salvaguardare il bene comune.

Uno straordinario strumento di resilienza per i giovani è lo sport, che ora va implementato il più possibile. Le ricerche mostrano che praticare con continuità attività fisica ha un importante effetto protettivo contro stress, ansia e depressione degli adolescenti durante l'attuale pandemia da COVID-19.

Non tralasciamo di investire tempo, risorse, energie sui giovani in questo delicato momento storico, nella consapevolezza che il mondo di domani sarà creato da loro e il segno lasciato dalla pandemia sulla loro psiche potrebbe condizionarli per sempre.

Corrispondenza:

**Carlo Alfaro**

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

Castellammare di Stabia, Napoli

Tel. 0818729203

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

## Bibliografia

1. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2021; 29,67(1):fmaa122.
2. Serra G, Lo Scalzo L, Giuffrè M, et al. Smartphone use and addiction during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: cohort study on 184 Italian children and adolescents. *Ital J Pediatr.* 2021; 2,47(1):150.
3. Browne NT, Sneathen JA, Greenberg CS, et al. When Pandemics Collide: The Impact of COVID-19 on Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs.* 2021; 56:90-98.
4. Schlegl S, Maier J, Meule A, et al. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2020; 53:1791-1800.
5. Wu T, Jia X, Shi H, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021; 281:91-98.
6. Banerjee D, Kosagisharaf JR, Sathyanarayana Rao TS. The dual pandemic of suicide and COVID-19: A biopsychosocial narrative of risks and prevention. *Psychiatry Res.* 2021; 295:113577.
7. Schneider SL, Council ML. Distance learning in the era of COVID-19. *Arch Dermatol Res.* 2021; 313:389-390.
8. Nicola M, Alsaifi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020; 78:185-193.
9. Killgore WDS, Taylor EC, Cloonan SA, et al. Psychological resilience during the COVID-19 lockdown. *Psychiatry Res.* 2020; 291:113216.
10. Tang S, Xiang M, Cheung T, et al. Mental health and its correlates among children and adolescents during COVID-19 school closure: The importance of parent-child discussion. *J Affect Disord.* 2021; 279:353-360.
11. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, et al. Returning to physical activity after covid-19. *BMJ.* 2021; 8,372:m4721.
12. Martínez-de-Quel Ó, Suárez-Iglesias D, López-Flores M, Pérez CA. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Appetite.* 2021; 1,158:105019.

# 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 Thalassaemia and Adolescent Medicine (ICET-A).

**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](http://www.icmje.org/urm_main.html)).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

## Articoli standard di riviste

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

## Articoli con organizzazioni come autore

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

## Articoli in supplementi al fascicolo

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

## Libri

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

## Capitolo di un libro

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

## Figure e Tabelle

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

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

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

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

## Come e dove inviare gli articoli

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

**Dott Gabriella Pozzobon**

**Presidente SIMA ed Editor in Chief**

**Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza**

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

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

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

# Endo-Thal

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



## EDITOR IN CHIEF

Vincenzo De Sanctis

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

## ASSOCIATE EDITOR

Ashraf T. Soliman

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

## EDITORIAL BOARD

Valeria Kaleva (Bulgaria), Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Soteroula Christou (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Antonis Kattamis (Greece), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Saveria Campisi (Italy), Salvatore Di Maio (Italy), Maria Concetta Galati (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Soad K. Al Jaouni (Kingdom of Saudi Arabia), Shahina Daar (Oman), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Joan Lluís Vives Corrons (Spain), Duran Canatan (Turkey), Ploutarchos Tzoulis (UK), Bernadette Fiscina (USA).

## Acute and chronic complications in hemoglobinopathies: The Equality Plus Project (4<sup>th</sup> Part)

Duran Canatan <sup>1</sup>, Joan Lluís Vives Corrons <sup>2</sup>, Vincenzo de Sanctis <sup>3</sup>

<sup>1</sup> President of Mediterranean Blood Diseases Foundation and Antalya Genetic Diseases Diagnostic Center, Antalya, Turkey;

<sup>2</sup> Coordinator of the European Network for Rare and Congenital Anaemias (ENERCA). Team leader of the Leukaemia Research Institute Josep Carreras Badalona (Barcelona) and Emeritus Professor of the University of Barcelona. Catalonia (Spain);

<sup>3</sup> 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

*The management of patients with hemoglobinopathies is very complex, requiring a multidisciplinary approach. Nevertheless, physicians in many disciplines may care for these patients and should be familiar with their potential acute and chronic complications. Having a good understanding of*

*the mechanisms and management may improve the patients' quality of life and reduce premature mortality of sufferers. The aim of this short review is to provide an update on acute and chronic complications in children, adolescents and young adults affected by SCD and TDT.*

**Key words:** Hemoglobinopathies, acute and chronic complications, Equality Plus project.

### Introduction

Overall, 5% of the global population are carriers for hemoglobinopathies, with 40% of them being represented by HbS (1). The burden of this and other hemoglobin disorders is expected to

increase in the coming decades because of the reductions in infant mortality in many low-income countries and the increasing migration from high- to low-HbS-frequency areas worldwide (2). The prognosis for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) has dramatically improved in the

last two decades. However, many transfusion-dependent patients continue to develop progressive accumulation of iron. This can lead to tissue damage and eventually death, particularly from cardiac disease and fatal arrhythmias. Osteoporosis, bone pain and bone changes, bile stone formation, increased risk of viral hepatitis, cirrhosis, growth retardation, hypogonadism, diabetes mellitus, and hypothyroidism are the other common complications (3).

Common acute complications in patients with sickle cell disease (SCD) are acute pain events, acute chest syndrome and stroke; chronic complications (including chronic kidney disease) can damage all organs (4).

The management of patients with hemoglobinopathies is very complex, requiring a multidisciplinary approach. Nevertheless, physicians in many disciplines may care for these patients and should be familiar with their potential acute and chronic complications. Having a good understanding of the mechanisms and management may improve the patients' quality of life and reduce premature mortality of sufferers.

The aim of this short review is to provide an update on acute and chronic complications in children, adolescents and young adults with SCD and TDT.

## A. Transfusion-dependent $\beta$ -thalassemia (TDT):

### 1. The complications of thalassemias

Main clinical complications in thalassaemic patients are due to medullary / extramedullary hematopoiesis, transfusion with immune/ non immune, and iron overload / chelation therapy (5).

The most common disease-related complications were osteoporosis, extramedullary hematopoiesis (EMH), hypogonadism, and cholelithiasis, followed by thrombosis, pulmonary hypertension (PHT), abnormal liver function, and leg ulcers. Hypothyroidism, heart failure, and diabetes mellitus were less frequently observed. On multivariate analysis, older age and splenectomy were independently associated with an increased risk of most disease-related complications (6).

A multicenter cross-sectional study was conducted in patients with thalassemia aged  $\geq 18$  years old in Thailand. They defined disease-related complications as follow up.

- 1) Pulmonary hypertension defined as the presence of clinical suspicion of pulmonary hypertension and a right ventricular systolic pressure  $> 36$  mmHg by trans-thoracic echocardiography.
- 2) Heart failure that was defined as the presence or the history of signs and symptoms of heart failure according to the Framingham criteria.
- 3) Diabetes mellitus was defined as the fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dl.
- 4) Extramedullary hematopoiesis was defined as the presence of clinical signs and symptoms or evidence of extramedullary hematopoiesis by ultrasonography, computed tomography scan (CT scan) or magnetic resonance imaging (MRI).
- 5) Gallstones were defined as the presence of gallstones in the gallbladder by ultrasonography.
- 6) Hypothyroidism was defined by the presence of elevation of serum TSH more than the upper limit and the level of free T4 that was lower than normal range.
- 7) Osteoporosis was defined as the presence of pathological fracture or the bone mineral density T-score  $< 2.5$  SD.
- 8) Thrombosis was defined by the presence of clinical signs and symptoms of thrombosis or the evidence of thrombosis by computed tomography angiogram (CT angiogram), computed tomography scan (CT scan), venography, angiography, doppler ultrasonography, or magnetic resonance imaging (MRI).
- 9) Infection was defined as the history of infections or the presence of clinical signs and symptoms of infections which were confirmed by the isolation of pathogens from blood, pus, stools, cerebrospinal fluid (CSF) or other body fluids.
- 10) Leg ulcers were defined by the presence of chronic venous ulcers on the legs.

In this study, the prevalence of thalassemia-related complications was 100% in patients with TDT and 58.8% in patients with non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT). Disease-related complications are more prevalent in patients with TDT than patients with NTDT. Splenectomy and advanced age were important risk factors for developing major complications in both groups (7).

**a. Transfusion complications:**

Transfusion policies and complications are critical to quality of life and survival in thalassemia. Transfusion reactions are hemosiderosis, hemolytic transfusion reactions, and infections. Hemolytic transfusion reactions are acute and delayed, other transfusion reactions are febrile non hemolytic reactions, allergic transfusion reactions, transfusion-related acute lung injury, post-transfusion purpura, transfusion-associated GVHD, hypotensive reactions, and transfusion-associated dyspnea. Alloimmunization and autoimmunization are a serious adverse consequence of transfusion therapy. The incidence of autoantibody and alloantibody in patients with thalassemia major change 10-19% and 5-6.5% respectively. Prospective studies indicate that antigen matching for Cc, Ee, D, and K reduces alloimmunization. Molecular red cell phenotyping of donors and recipients may increase the efficacy and efficiency of red cell matching and decrease blood inventory requirements (8, 9).

**b. Hemosiderosis or Iron Overloading:**

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 transfusion dependent thalassemia 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 (10).

**c. Cardiac complications:**

Despite the advances in the management of thalassemia major, heart disease remains the leading cause of mortality in patients afflicted with this disorder. Cardiac involvement in thalassemia encompasses a spectrum of disorders including myocardial dysfunction, arrhythmias, pulmonary hypertension, and peripheral vascular disease. The myocardium is particularly susceptible to complications from iron loading in thalassemia major.

Atrial fibrillation is the most frequently encountered iron-related arrhythmia. Monitoring of myocardial iron content is mandatory for clinical management of cardiac risk. T2\* cardiac magnetic resonance measures myocardial iron and is the strongest biomarker for prediction of heart failure and arrhythmic events (11, 12).

**d. Cholelithiasis and hepatic complications:**

This complication has been reported in 10-57% of TDT and NTDT patients. Pathogenesis of cholelithiasis is multifactorial. The main contributing factor is deemed to be precipitation of bilirubin in the bile as a result of increased hemolysis. Iron deposition within gallbladder is also involved in the development of cholelithiasis. The role of ineffective erythropoiesis has also been suggested in the formation of gallstones (13). The life-long need for transfusion renders patients vulnerable to transfusion-transmitted viral infections such as HIV, HBV, HCV. HCV has emerged as the major risk in the last decades. HCV is the main risk factor for liver fibrosis in TDT patients. Excess liver iron is now clearly recognized as a cofactor for the development of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with HCV infection (14).

**e. Bone and skeletal complications:**

Thalassemia bone disease is a composite of not only multiple hormonal deficiencies but also multi-organ diseases. Bone disease is composed of a complex piecemeal of risk factors that include genetic factors, hormonal deficiency, marrow expansion, skeletal dysmorphism, iron toxicity, chelators, and increased bone turnover.

Clinical presentations include growth impairment, rickets-like features, back pain, spinal deformities, any sign of nerve compression, severe osteoporosis, and fragility fractures. The reported frequency of osteoporosis, even in well treated TDT patients varies from 13.6% to 50% with an additional 45% affected by osteopenia (15, 16).

**f. Hypercoagulability:**

Venous thromboembolic events, such as pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and portal vein thrombosis, have been observed in adult thalassemia patients, mainly in NTDT. The observation that thrombotic events are more frequent in NTDT and TDT patients who have undergone splenectomy strongly supports the procoagulant activity of circulating damaged red blood cells. Thrombosis is one of the most important complications after splenectomy and requires fast diagnosis, effective therapy and good follow-up. In a retrospective study was reported a larger prevalence of venous thromboembolic events in NTDT patients (29%) than in TDT (2%) (17, 18).

**g. Neurologic complications:**

Neurological complications have been attributed to various factors such as chronic hypoxia, bone marrow expansion, iron overload, and desferrioxamine neurotoxicity. Abnormal findings in the visual, auditory, and somatosensory evoked potential recordings are mainly attributed to DFO neurotoxicity (19).

**h. Ocular complications:**

Ocular complications such as retinopathy, crystalline lens opacification, color vision deficiency, nyctalopia, depressed visual field, reduced visual acuity, reduced contrast sensitivity been reported in TDT patients. These complications may be a result of anemia, iron overload in the body tissue, side effects of iron chelators, and the complications of orbital bone marrow expansion (20).

**i. Oral and Dental complications:**

The main oral manifestations of thalassemia are class II malocclusion, maxillary protrusion, high caries index, severe gingivitis (21).

We investigated the periodontal status and the iron accumulation in gingival tissues of TDT patients. The periodontal tissues are affected by iron accumulation as well as hepatic, cardiac, and endocrine tissues in TDT patients (22).

**l. Endocrine complications:**

TDT patients frequently develop severe endocrine complications mainly due to iron overload, anemia, and chronic liver disease, which require prompt diagnosis, treatment and close follow-up by specialists.

**i) Hypogonadism**

The most common endocrine complication documented in TDT patients is hypogonadotropic hypogonadism which increases with age and the associated comorbidities. It has been proved to be the result of hemosiderosis of the gonadotrophin cells of the pituitary gland. Gonadal damage may occur especially in patients with severe iron. The prevalence and severity of hypogonadism in thalassemia major varies among studies, depending on the age group studied, genotype of thalassemia, extent of transfusion, age at the beginning and type of iron chelation therapy.

Hormone replacement therapy (HRT) with sex steroids aims to relieve symptoms and signs of

androgen or estrogens deficiency, using convenient and effective formulations of testosterone or estrogen/progesterone. The type of HRT, dosage, and route of administration are extremely complex in patients with thalassemia because of the chronicity of treatment and because many physical and psychological changes take place during the treatment period. Early diagnosis and treatment are crucial for normal pubertal development and to reduce the complications of hypogonadism (23, 24).

**ii) Diabetes mellitus**

Diabetes is an important complication of TDT patients. The mechanisms of abnormal glucose homeostasis are complex and multifactorial.

The usual symptoms of polyuria, polydipsia, and weight loss, have been reported to occur in 94.5% of patients with TM and diabetic ketoacidosis (DKA) has been reported to be the presenting manifestation of diabetes in 13.8% to 31.1% of patients. However, in our personal experience, diabetic ketoacidosis is rare (25).

Management of DM should be individualised. The first line treatment in all TM patients with glucose disturbances should be an intensification of iron chelation therapy to achieve a negative iron balance. Moreover, an individualized patient-tailored therapeutic approach is recommended with subcutaneous insulin therapy or anti-hyperglycemic drugs, after a careful consideration of drug contraindications and interactions (26).

Compared to the general diabetic population, there is no marked difference in the monitoring of glycaemia control in thalassaemic patients. All patients with DM should regularly be monitored for the development of complications. Kidney function and imaging of the fundi should be carried out to evaluate the presence and degree of diabetic complications. With regard to macrovascular complications of diabetes, they include ischemic heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease (25).

A recent study by *Pepe et al.* (26) showed that DM in patients with TM significantly increases the risk for cardiac complications, heart failure, hyperkinetic arrhythmias and myocardial fibrosis. Moreover, these patients with clinical diabetes are at a high risk for additional complications such as thyroid dysfunction or hypogonadism and should be strictly monitored (25).

The credibility of Hb A1c as a gold standard for

the measurement of control of diabetes in TM patients has been questioned because the hemoglobin composition of patients' erythrocytes is considerably modified, due to regular and frequent transfusions (25).

### iii) Growth hormone deficiency

The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) is generally straightforward in children as growth retardation is present. However, in adults the diagnosis of GHD is often challenging. GHD in adults is a clinical syndrome associated with lack of positive well-being, depressed mood, feelings of social isolation, decreased energy, alterations in body composition with reduced bone and muscle mass, diminished exercise performance and cardiac capacity and altered lipid metabolism with increase in adiposity (27).

In patients with chronic diseases, the clinical evaluation of GHD is difficult because signs and symptoms may be subtle and nonspecific, and universal provocative testing in all patients is difficult because the approach is cumbersome and expensive.

At present, GH stimulation test should be indicated in presence of the following clinical and laboratory parameters: Short stature (Height standard deviation scores  $<-2.5$ ), severe and/or prolonged iron overload, presence of severe osteoporosis and/or serum IGF-1 level  $<-2$  standard deviations. Very low IGF-1 levels, especially in those patients with childhood-onset GHD, in the presence of pituitary iron deposition and/or atrophy are highly suggestive of GHD (11).

In adult TM patients, with normal liver function, an IGF-1 level  $<50^{\text{th}}$  percentile should be taken in consideration as a cut-off level for the GH assessment (28).

### iv) Hypothyroidism

The frequency of primary hypothyroidism in TDT patients, in different reports, ranges from 4% to 29 %, based on the level of FT4/T4 and TSH. An assessment of thyroid function is generally recommended after the age of 10 years. The etiology of thyroid disorders in TDT patients is substantially different from that in the general population; transfusional iron overload and increased iron uptake from the gastrointestinal tract, as a result of ineffective erythropoiesis accompanied by anemia and hypoxia, are implicated in over 90% of morbidity and mortality in patients with TDT (29).

Doctors caring for TDT patients most commonly encounter subjects with subclinical primary hypothyroidism in the second decade of life. Secondary hypothyroidism is uncommon. There is very little evidence for the presence of autoimmune thyroiditis. The severity of the clinical manifestations generally reflects the degree of thyroid dysfunction and time needed for the development of hypothyroidism (29).

In patients with a TSH  $>10$  mUI/L, thyroxine therapy (L-T4) is considered reasonable due to the systemic adverse effects of primary hypothyroidism. Current guidelines do not recommend routine thyroid hormone substitution in subjects with normal FT4 levels and a TSH between 4.5 and 10 mUI/L.

However, the term subclinical hypothyroidism implies that patients should be asymptomatic (although symptoms are difficult to assess), especially in patients with chronic disease. Thyroid function tests on a 4–6 months interval are recommended to monitor treatment based mainly on serum TSH level (29).

### v) Adrenal insufficiency (AI)

The diagnosis of adrenal insufficiency (AI) is relatively simple when glucocorticoid secretion is profoundly depressed.

However, AI can present a difficult diagnostic challenge, especially when adrenal insufficiency is partial. This is a particularly important issue as acute crises may occur during stress periods in undiagnosed patients (30).

Recently, a significant prevalence of "biochemical" central adrenal insufficiency (CAI), ranging from 15% to 53.6 %, has been reported in children, adolescent and adults with TDT (12). The pathophysiological basis of "biochemical" AI in TDT has not yet been well-defined. Chronic transfusions induce iron overload in several organs, including adrenal and pituitary glands. Furthermore, the adrenal glands might also be directly affected by iron toxicity (30).

Baldini *et al.* (31) have reported three cases of AI diagnosed in an acute setting, in TDT patients. Interestingly, none of them had previously shown symptoms and clinical signs of adrenal insufficiency and all had previously normal basal serum cortisol and ACTH values.

In summary, regular surveillance, early diagnosis, treatment and follow-up in a multi-disciplinary specialized setting are recommended (30).

#### vi) Hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism (HPT) is a rare complication with leading symptoms of hypocalcemia, associated with high serum phosphorus levels and absent or inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH). In patients with TDT it is mainly attributed to transfusional iron overload, and suboptimal iron chelation therapy. Management of HPT depends on the severity of hypocalcemia (32).

Conventional treatment of HPT includes oral calcium and vitamin D supplements with the goal of controlling hypocalcemic symptoms, preserving serum calcium in the low-normal range and phosphate in the high normal range. While correction of serum calcium to low-normal range does not fully correct mineral and bone metabolism it may be associated with increased risk of complications such as nephrolithiasis, nephrocalcinosis and soft tissue calcifications. Therefore, it is imperative to find out ways to individualize treatment of patients with HPT to achieve the best prognosis while minimizing complications (33).

## B. Complications in SCD

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. Acute stroke and chronic cerebral ischemia are among the most debilitating consequences of SCD (34).

Cerebral infarction occurs in approximately 10% of patients in the first two decades of life and silent cerebral infarctions occur in approximately 17% of pediatric patients and are linked with both poor cognitive functioning and learning development (35). Emerging evidence suggests that organ damage is likely to overlap in certain organs, particularly the lungs, heart and kidneys. Accordingly a link has been found between elevated tricuspid regurgitant jet velocity (TRJV) and nephropathy in adults with SCD and an association between pulmonary hypertension and markers of renal injury, cutaneous ulceration and priapism in males with SCD (36). For all these reasons, a comprehensive center and multidisciplinary team for ongoing support are key for the optimal care of patients with SCD, especially when multiple types of organ damage are present.

Genotype-phenotype association studies have identified the existence of genetic modifiers that can modulate complications. 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 (37). 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 (38).

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 (39).

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 multi-organ 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 counselling and psychosocial support are pivotal at all stages of development and into adulthood. As mentioned before, SCD is a chronic disease, characterized by hemolytic anemia associated with painful vase-occlusive crises, progressive organic injuries due to vascular disease and infections.

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. Direct studies of erythrocyte survival, including the Ashby differential agglutination technique, as well as isotopic methods, have all shown a markedly decreased RBC survival in the range of 10 to 30 days mean cell life-span. Data obtained using endogenous production of carbon monoxide have shown that the mean rate of heme catabolism is approximately six times normal but varies from 3 to 14 times normal in individual patients. These data document, by a relatively new technique, the consistent presence of a severe hemolytic process in sickle cell anemia.

The **vase-occlusive crisis (VOC)** 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 (40).

**Cerebral vascular accidents (CVAs)** 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% (41).

Finally, **frequent infections** 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 opsonisation disorders. 80% of patients

with HbSS and HbS $\beta^0$  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, viridians streptococcus, *E. Coli* and *Salmonella* (42). In some rare cases the infection by parvovirus B-19 blocks the erythropoiesis and therefore the production of red blood cells (RBCs) in the bone marrow. This leads to a severe non-regenerative anemia with very low values of hemoglobin concentration and reticulocytes called **aplastic crisis (AC)**.

In addition to these general clinical manifestations of SCD, severe complications affecting many different organ systems damage like the chest, spleen, kidney, liver and bone may complicate the patient's follow up

### 1. Acute chest syndrome (ACS)

Acute chest syndrome (ACS) is a frequent, and sometimes fatal, SCD complication, characterized by fever, respiratory distress, pain, hypoxemia, and pulmonary infiltrates, easily identified on chest X-ray. ACS can be considered a VOC of the pulmonary vasculature and recurrent episodes of ACS are a significant risk factor for sickle chronic lung disease and death. Infection embolism and pulmonary infarction contribute to the initial pulmonary damage. 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 (43). It may develop as a single event, or during a painful VOC. The clinical course is usually self-limited when small areas of the lung tissue are involved, but without proper care, ACS can rapidly progress and result in death. Chest pain when breathing is the most common presenting complaint in adults. Fever, cough, tachypnea (abnormally rapid breathing), hypoxemia (an unusually low concentration of oxygen in the blood), or abdominal pain are common presentations for infants and children (43). It is always best to rule out infection in these cases and obtain appropriate blood cultures and serologic studies. There may or may not be radiographic evidence (X-ray) of pulmonary infiltrates at the initial time of symptoms. Rib infarction, stomach ulcer, or gallbladder problems can also result in chest pain and should be checked as well.

## 2. Splenic sequestration

Splenic sequestration is a feared complication of SCD that primarily affects young children. Splenic sequestration (blood trapped in the spleen) refers to a sudden condition of pooling of large amounts of blood in the spleen leading to a sudden pallor, weakness tachycardia, abdominal pain with splenomegaly and a rapid drop of hemoglobin concentration to as low as 10-30g/l that results in hypovolemic shock. Without a quick treatment with blood volume expanders and blood transfusion to reverse the hypovolemic shock, the child's death occurs within hours. The spleen is at particular risk for complications from sickle cell anemia due to its role as a filter of the blood. Splenic sequestration severity is variable and is a cause of death in 10 to 30% of pediatric patients. Their recurrence is estimated at 50% after the first episode and can occur in 30% of children before 6 years. Those who survive a first episode are at high risk of having a recurrent event (44). 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 $\beta^0$  have functional asplenia before 1 year of age, and complete auto-splenectomy at 5 years, but the patients with HbSC and HbS $\beta^+$  are at risk of splenic sequestration throughout their life. The precise trigger for spleen sequestration is often unknown but it can occur with or shortly after a VOC or infection. Minor sequestration events are common in young children with SCD. Some cases can happen with viral illnesses. Mild episodes can cause an enlarged spleen and blood changes such as worsened anemia or decrease of hemoglobin from the patient's baseline concentration or thrombocytopenia.

Due to overall less sickle-related infarction, the spleens of patients with HbSC or HbS- $\beta^+$  thalassemia may remain enlarged (persistent splenomegaly) or retain the ability to enlarge into adulthood. Therefore, they are also at risk for sequestration. Because sequestration tends to recur and because of the sudden onset of this life-threatening condition, splenectomy (removal of the spleen) should be considered if the child has had more than one episode.

## 3. Sickle cell nephropathy (SCN)

SCD has a substantial impact on renal structure and function causing acute and/or chronic kidney

injury leading to a variety of renal syndromes that include hematuria, proteinuria, hyposthenuria, renal papillary necrosis, renal tubular disorders, and sickle cell glomerulopathy. Moreover, impaired renal function contributes substantially to the decreased life expectancy of patients with SCD. 30% of adult patients develop chronic renal failure, a contributory factor in many deaths (44).

Acute kidney injury (AKI) in SCD may be the consequence of repeated cycles of hypoxia and ischemia in the renal medulla, associated with VOC, and may have contributions from dehydration, ingestion of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or infection. As patients with SCD have hyperfiltration and low baseline creatinine levels, it is important to look at trends in creatinine rather than absolute value. AKI develops in approximately 75% of VOC episodes that are complicated by acute multi-organ failure and hemodialysis is needed in 18% of these episodes (45).

In patients with SCD who present with oliguria and/or a rapidly rising of creatinine, AKI should be considered, a global fall or renal function (GFR), and should be referred for emergency management. Measures to mitigate renal damage should be instigated immediately, including clinical assessment to include daily weight, fluid balance and palpable bladder, stopping NSAIDs, withholding angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARB), reviewing drug lists for potential nephrotoxins, and hydrating patients well.

## 4. Sickle-Cell Hepatopathy (SCH)

Sickle-cell hepatopathy (SCH) is a term given to various pattern of liver injury seen in patients with SCD and their clinical spectrum of disease ranges from ischemic injury due to sickling of red blood cells in hepatic sinusoids, pigment gall stones, and acute/chronic sequestration syndromes. It occurs predominantly in patients with homozygous SCD, and to a lesser extent in patients with sickle cell trait, Hb SC disease and Hb S- $\beta$  thalassemia (46).

SCH is an uncommon complication characterized by extreme hyperbilirubinemia and either mild or severe hepatic dysfunction. Children and adults can present with either form; however, adults have a higher frequency of the severe form. Exchange transfusion may be the only effective management for initial episodes of severe sickle cell hepatopathy. A form of liver

dysfunction in SCD is acute hepatic sequestration a complication of VOC occurring in approximately 10% of patients (47). Hepatic involvement in SCD is not uncommon since liver disease may result from viral hepatitis and iron overload due to multiple transfusions of blood products or due to disease activity causing varying changes in vasculature.

The hepatic disease may primarily be caused by the sickling process, but more commonly arises as a consequence of the multiple transfusions that these patients require in their lifetime (multi-transfusion hepatopathy). The main hepatic complications of multiple transfusions include acute and chronic infection with hepatitis B and C and iron overload. Clinical manifestations of SCD in the liver are predominantly due to vascular occlusion with acute ischemia, sequestration, and cholestasis, although chronic cholestatic syndromes have also been described. A further potential consequence of the chronic hemolysis is the development of pigment stones, with consequent cholecystitis and acute and chronic biliary obstruction from choledocholithiasis (Table 1).

**Table 1.** Hepatobiliary Complications of Sickle Cell Disease (From: Banerjee S, et al. *Hepathology*. 2001; 33:1021-8).

A. Clinical syndromes	
a.	Acute sickle hepatic crisis
b.	Hepatic sequestration/reverse sequestration
c.	Sickle cell intrahepatic cholestasis
d.	Acute sickle cell intrahepatic cholestasis
e.	Benign hyperbilirubinemia
f.	Chronic intrahepatic cholestasis
g.	Miscellaneous
h.	Budd-Chiari syndrome
i.	Hepatic infarction
j.	Hepatic infarction
k.	Hepatic biloma
l.	Zinc deficiency with hyperammonemia
B. Complications of chronic hemolysis and multiple transfusions	
a.	Cholelithiasis and choledocholithiasis (pigment stones)
b.	Hepatic iron overload
c.	Viral hepatitis B and C (rare in current practice)

The sequestration syndromes are usually episodic and self-limiting requiring conservative management such as antibiotics and intravenous fluids or packed red cell transfusions. However, rarely these episodes may present with coagulopathy and encephalopathy like acute liver failure, which are life-threatening, requiring exchange transfusions or even liver transplantation. Unfortunately there is paucity of the literature regarding the end point of exchange transfusion in this scenario and liver transplantation may also be beneficial in end-stage liver disease. Hydroxyurea, the antitumor agent, which is popularly used to prevent life-threatening complications such as ACS or stroke in these patients, has been used only sparingly in hepatic sequestrations.

### 5. Avascular necrosis (AVN)

Avascular necrosis (AVN) is a complication of SCD characterized by death of bone tissue that is believed to be caused by a temporary or permanent disruption in blood supply to the bone in the hip or shoulder joint. AVN can affect a single joint or more than one joint at the same time and femoral head AVN, has long been recognised as a frequent complication of SCD (48). AVN most commonly affects the femoral or humeral heads. Studies of patients with SCD with varying hemoglobinopathies and age ranges (0 to  $\geq$  45 years) report femoral and/or humeral head AVN can occur in up to 50% of patients with SCD by the age of 35 years and it is associated with vaso-occlusion (VO) within the vasculature in and around the bone. This VO leads to tissue hypoxia, inflammation, and subsequent bone necrosis and its prevalence ranges from 3% to 27%, based on imaging and clinical diagnoses. Current prevalence is, probably, a little higher since it has been reported that 41% of patients had silent AVN of at least one hip when evaluated by radiography and magnetic resonance imaging. Compared with other complications of SCD, AVN is the second most prevalent chronic complication in both HbSS and HbSC individuals. The presence of AVN has been associated with a higher number of hospitalized sickle cell pain crises, irreversible organ damage, and mortality. AVN typically is asymptomatic until late-stage disease, and once symptomatic, there is rapid progression to collapse, especially in AVN secondary to SCD as compared with other aetiologies. Surgical intervention is one of the few treatment options available for AVN.

**In summary**, all these 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

## Conclusions

Sickle cell disease/anemia and thalassemia are hemoglobinopathies which are the most common monogenic diseases in the world: up to 7% of the global population are carriers of an allele for an inherited hemoglobin disorder and 400,000 affected children are born each year (2). The global number of neonates affected by the abnormal hemoglobin of sickle cell anemia is estimated at 5.5 million at the heterozygous state and 300,000 at the homozygous state with fulminant disease with homozygous hemoglobin S (HbS) (49).

More than five decades ago, thalassemia major was fatal in the first decade of life. Recent advances in chelation therapy with new oral iron chelators and in imaging methods for assessing organs' iron content resulted in striking improvements in outcomes for younger patients with TDT, but few older patients have benefited from these improvements since the first years of life. Therefore, it is well known that the older generation of adult patients have higher morbidities

and co-morbidities such as heart disease (heart failure and arrhythmias), chronic hepatitis (which may evolve into cirrhosis and rarely, in hepatocellular carcinoma), endocrine disorders (hypogonadism, hypothyroidism, diabetes, hypoparathyroidism), and osteoporosis that limit their quality of their life (50).

Currently available guidelines deal with three main areas of SCD management: prevention of infections, stroke, and management of acute and chronic complications; treatment of the various complications (VOC, pain, infections, worsening of anemia, acute chest syndrome, vasculopathy); and specific treatment of severe disease with disease-modifying therapies (transfusion and hydroxyurea) (51).

Much of the morbidity and mortality from these complications can be reduced with regular surveillance, early treatment, and follow-up in a specialized multidisciplinary centers devoted to the care of hemoglobinopathies (51, 52).

## References

1. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: A contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013; 281:142-51.
2. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:a011692.
3. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014.
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18010.
5. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:11.
6. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study *Blood*. 2010; 115:1886-92.
7. Chuncharunee S, Teawtrakul N, Siritanaratkul N, et al. Review of disease-related complications and management in adult patients with thalassemia: A multi-center study in Thailand. *PLoS One*. 2019; 14(3):e0214148.
8. Lal A, Wong TE, Andrews J, Balasa VV, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. *Transfusion*. 2018; 58:2826-35.
9. Canatan D. The Thalassemia center of Antalya State Hospital: 15 years of experience (1994 to 2008) *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35:24-7.
10. Taher AT, Saliba AN. Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017:265-71.

11. Paul A, Thomson VS, Refat M, et al. Cardiac involvement in beta-thalassaemia: current treatment strategies. *Postgrad Med.* 2019; 131:261-7.
12. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1368:56-64.
13. Shahramian I, Behzadmehr R, Afshari M, et al. Cholelithiasis in Thalassemia Major Patients: A Report from the South-East of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018; 12:117-22.
14. Elalfy MS, Esmat G, M Matter RM, et al. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol.* 2013; 12:54-61.
15. Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017:272-7.
16. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 11:167-80.
17. Cappellini MD, Grespi E, Cassinero E, et al. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:317-24.
18. Canatan D, Zorlu M, Bayir N, et al. Thrombosis After Splenectomy in Patients with Thalassemia. *Turk J Haematol.* 2001; 18:259-63.
19. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, et al. Neurological complications of beta-thalassemia. *Ann Hematol.* 2015; 94:1261-5.
20. Heydarian S, Jafari R, Dailami KN, et al. Ocular abnormalities in beta thalassemia patients: prevalence, impact, and management strategies. *Int Ophthalmol.* 2020; 40:511-27.
21. Helmi N, Bashir M, Shireen A, et al. Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Electron Physician.* 2017; 9:4003-8.
22. Calişkan U, Tonguç MO, Ciriş M, et al. The investigation of gingival iron accumulation in thalassemia major patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33:98-102.
23. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016; 5:42-5.
24. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Review and Recommendations on Management of Adult Female Thalassemia Patients with Hypogonadism based on Literature Review and Experience of ICET-A Network Specialists. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1):e2017001.
25. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Recommendations for the Diagnosis and Management of Disturbances of Glucose Homeostasis in Thalassemia Major Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):e2016058.
26. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol.* 2013; 163:520-7.
27. De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, Elsedfy H. The recommendation of the International Network of Clinicians for the assessment of growth hormone secretion in thalassemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19:306-7.
28. Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations. *Georgian Med News.* 2013; (222):79-88.
29. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. Thyroid Disorders in Homozygous  $\beta$ -Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1):e2019029.
30. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Survey on Current Criteria Used by Clinicians for the Assessment of Central Adrenal Insufficiency in Thalassemia: Analysis of Results and Recommendations. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):e2016034.
31. Baldini M, Mancarella M, Cassinero E, et al. Adrenal insufficiency: An emerging challenge in thalassemia? *Am J Hematol.* 2017; 92:E119-21.
32. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol.* 1992; 88:105-108.
33. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17:8-18.
34. Verduzco LA, Nathan DG. Sick cell disease and stroke. *Blood.* 2009; 114:5117-25.
35. Nur E, Kim YS, Truijen J, et al. Cerebrovascular reserve capacity is impaired in patients with sickle cell disease. *Blood.* 2009; 114:3473-8.
36. Chaturvedi S, Ghafuri DL, Jordan N, et al. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol.* 2018; 93:1153-60.
37. 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; 60:828-35.
38. Azar S, Wong TE. Sickle Cell Disease. A brief update. *Med Clin N Am.* 2017; 101:375-93.
39. 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 Clin Adv.* 2020; 4:1554-88.
40. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassemia. *Lancet.* 2018; 391:155-67.
41. 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.
42. Montalembert M, Fester A, Colombatti R, et al. On behalf of the European Network for Rare and Congenital Anemias. 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.
43. Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010; 85:6-12.
44. Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [Updated 2021 Jan 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

45. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11:161-71.
46. Praharaj DDL, Anand AC. Sickle Hepatopathy, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2021; 11:82-96.
47. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle Cell Hepatopathy. *Hepatology* 2001; 33:1021-8.
48. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood.* 2018; 132:1750-60.
49. Hemminki K, Li X, Försti A, et al. *Thalassemia and sickle cell anemia in Swedish immigrants: Genetic diseases have become global.* *SAGE Open Med.* 2015; 3:2050312115613097.
50. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. *Clinical and Biochemical Data of Adult Thalassemia Major patients (TM) with Multiple Endocrine Complications (MEC) versus TM Patients with Normal Endocrine Functions: A long-term Retrospective Study (40 years) in a Tertiary Care Center in Italy.* *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):e2016022.
51. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. *Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience.* *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):120.

**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](mailto:durancanatan@gmail.com)

[www.equalityplus.eu](http://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 Kholi 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:

Mazzaferrri EL. Thyroid carcinoma. Papillary and follicular. In: Mazzaferrri EL, Samaan 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  
[vdesanctis@libero.it](mailto:vdesanctis@libero.it)

#### Ashraf Soliman, MD PhD FRCP – Associate Editor

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