

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

Emma Acampora
Rosa Acampora
Iside Alessi
Carlo Alfaro
Francesca Bevilacqua
Manlio Converti

Maria Antonietta De Ioris
Antonios Kattamis
Christos Kattamis
Stavroula Kostaridou
Angela Mastronuzzi
Giuseppe Maria Milano

Francesca Santato
Domitilla Secco
Myrto Skafida
Luigi Tarallo

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA



corso di adolescentologia "a tu per tu con l'adolescenza"

20 dicembre 2021
30 giugno 2022

6
Crediti
ECM

Con il patrocinio di



Patrocini richiesti:



corso di adolescentologia "a tu per tu con l'adolescenza"

20 dicembre 2021
30 giugno 2022

razionale scientifico

L'adolescenza, sempre più terra di mezzo, terra dimenticata, terra da conquistare, rimane un periodo della vita fragile. In questi anni di epidemia, gli adolescenti sono stati tra le categorie più dimenticate a partire dalla scuola fino ad arrivare alla salute. Importante, pertanto, fare il punto sulle tematiche emergenti valutando i diversi aspetti che contraddistinguono un corpo e una mente in evoluzione. Grazie alla collaborazione di massimi esperti del settore, si è voluto in questa formazione a distanza, sottolineare l'importanza di alcuni aspetti salienti della crescita e dello sviluppo psicofisico degli adolescenti. Numerose le problematiche affrontate a partire dalle importanti novità sui vaccini e Covid, tema attuale, emergente e dibattuto. Verrà dedicato un approfondimento agli adolescenti fragili/disabili valutando l'approccio al dopo di noi, alle loro cure e alle problematiche della loro sessualità. Ci si occuperà anche di tematiche emergenti e spesso sottovalutate: gli adolescenti in conflitto con la legge ed il

loro recupero e i delicati cambi generazionali in adolescenza a partire dal baby boom alla generazione Z. Ampio spazio verrà dedicato alla parte endocrinologica con l'approfondimento del trattamento con ormone della crescita in età di transizione e nei quadri sindromici, all'approccio chirurgico alle gravi obesità, alla fertilità. Tema estremamente attuale che verrà illustrato riguarda il disagio adolescenziale e le nuove difficoltà emotive e l'approccio in ambito psicologico e psichiatrico così come l'importanza dell'attività sportiva con le luci e ombre dell'attività agonistica in questa fragile fase della vita. Si approfondiranno inoltre le problematiche emergenti in ambito oculistico, ginecologico e senologico e l'importanza della prevenzione e la cura e verrà illustrata l'esperienza infermieristica con i ragazzi affetti da patologie croniche. I temi risultano di estrema attualità ma soprattutto di utilità nella pratica clinica e nella gestione pratica sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale.

responsabile scientifico

Gabriella Pozzobon,

Pediatra Dipartimento Materno-Infantile Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza IRCCS Ospedale San Raffaele

Razionale ed obiettivi della FAD

Gabriella Pozzobon

COVID e adolescenza

Alessandro Aiuti

Obesità genetica nel giovane-adulto: prospettive future

Graziano Grugni

Approccio chirurgico alle gravi obesità

Carlo Socci

Lo sport in età adolescenziale: molte luci e qualche ombra

Mauro Marzorati

Trattamento con Ormone della crescita: indicazioni in età di transizione

Gabriella Pozzobon

Fertilità e adolescenza

Armando Grossi

L'infermiera e l'adolescente con problematiche croniche

Gloria Torri

L'adolescente nello studio ginecologico

Susanna Filippis

Senologia in adolescenza

Laura Suman

Problematiche oculari emergenti nell'età adolescenziale

Elisabetta Miserocchi

Disagio adolescenziale: nuove difficoltà emotive

Anna Ogliari

Sessualità e disabilità

Massimo Di Grazia

Adolescenti in conflitto con la legge: incontrare la norma, incontrare l'altro

Federica Brunelli

Cambi Generazionali in adolescenza: dal baby boom alla generazione Z

Carlo Alfaro

come iscriversi

1. Sarà possibile iscriversi dal **20 dicembre 2021** tramite il sito: www.dynamicomeducation.it
2. In caso di primo accesso cliccare sulla voce "**Registrati**" nella barra in alto oppure in basso nella stessa homepage del sito, completando il form di registrazione con i tuoi dati personali. Riceverai una mail di conferma automatica all'indirizzo specificato.
3. Effettua ora login/accesso alla piattaforma con i tuoi dati personali e iscriviti al corso "**A tu per tu con l'adolescenza**" che troverai nell'elenco presente in homepage.
4. Al termine della Sessione ogni utente dovrà compilare il questionario di apprendimento e il test di gradimento per poter concludere l'evento e scaricare l'attestato ECM di partecipazione.

Per assistenza tecnica, cliccare il box "**Assistenza**" nella homepage del sito e completare il form.

corso di adolescentologia "a tu per tu con l'adolescenza"



20 dicembre 2021
30 giugno 2022

provider e segreteria organizzativa



Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Cell. 347.8335795

claudia.cogliati@dynamicom-education.it

www.dynamicomeducation.it

La FAD è inserita nella lista degli eventi definitivi ECM nel programma formativo 2021 del Provider
Categoria: Medico Chirurgo
Discipline principali: Chirurgia Pediatrica; Endocrinologia; Ginecologia e Ostetricia; Medicina dello Sport; Medicina Generale (Medici di Famiglia); Medicina Interna; Neuropsichiatria Infantile; Ortopedia e Traumatologia; Pediatria; Pediatria (Pediatri di Libera Scelta); Psichiatria; Psicoterapia; Scienza dell'alimentazione e Dietetica; Urologia
Numero partecipanti: 500
Obiettivo Formativo: 3
Totale Ore Formative: 6
Crediti ECM: 6

Con il contributo non condizionante di



Faculty

- Alessandro Aiuti, Milano
- Carlo Alfaro, Sorrento
- Federica Brunelli, Milano
- Massimo Di Grazia, Padova
- Susanna Filippis, Milano
- Armando Grossi, Roma
- Graziano Grugni, Verbania
- Mauro Marzorati, Milano
- Elisabetta Miserocchi, Milano
- Anna Ogliari, Milano
- Gabriella Pozzobon, Milano
- Carlo Socci, Milano
- Laura Suman, Milano
- Gloria Torri, Milano



Carissimi Soci,

nel formularVi, come di consueto nel numero di dicembre della Rivista, i miei più sentiti auguri di un Sereno Natale e un Nuovo anno ricco di luce e speranza, volevo cogliere l'occasione per salutarVi e ringraziarVi per questi anni di mia Presidenza trascorsi con voi.

Sono stati anni pieni di sfide, traguardi, luci e... a tratti ... ombre, come accade quando ci si mette in gioco con entusiasmo ed energia.

Volevo condividere con voi un breve bilancio degli ultimi anni di lavoro della SIMA, caratterizzati dalla passione e l'impegno da parte di tutta la Società, di cui ho avuto l'onore di essere al timone

Si è trattato di un percorso di cinque, e non come di consueto di quattro anni, causa la drammatica emergenza della pandemia, che ha determinato l'allungamento di un anno della durata del Consiglio Direttivo (CD).

Numerosi i traguardi che abbiamo raggiunto con tutto il Direttivo volti a migliorare la tutela della salute degli adolescenti, giustamente definiti dall'OMS "centrale elettrica del potenziale umano".

Primo fra tutto, abbiamo rinnovato lo Statuto Societario, che risponde alle esigenze di adeguamento richieste dalle più recenti norme di legge e si presenta come più agile e moderno strumento di ricerca, formazione e comunicazione.

Abbiamo voluto potenziare nella nostra Società il concetto di "trasversalità".

La SIMA si è ancora di più aperta non solo ai pediatri e medici di Famiglia, ma agli specialisti di tutte le discipline sanitarie, a psicologi, biologi, infermieri, giornalisti, avvocati, docenti e a tutte le figure professionali che interagiscono dal punto di vista sanitario, educativo e sociale con l'adolescente. Ciò nell'ottica della realizzazione di un'assistenza integrata, globale e rivolta al cambiamento e all'innovazione. Per questo, la SIMA ha realizzato collaborazioni con Enti quali Ministero della Salute, Istituto Superiore della Sanità, Società Scientifiche sia pediatriche che dell'adulto e si è avvicinata a molte Federazioni, Associazioni sia in ambito nazionale che internazionale. Molto spazio è stato riservato alle associazioni dei pazienti e alla scuola, nella convinzione che il dialogo e il confronto, continuativi e strutturati, tra i ragazzi, le loro famiglie e i loro insegnanti con le Istituzioni sanitarie possa, oltre che ottimizzare l'interazione con i medici, tradursi in miglioramenti sul piano terapeutico ma soprattutto assistenziale e di prevenzione. Grande attenzione è stata rivolta alla nostra Rivista, rinnovandone l'impianto e lo stile. La RIMA, che nel 2021 ha raggiunto i 18 anni di vita, ad oggi rappresenta l'unica pubblicazione scientifica europea di Adolescentologia e viene recensita su EMBASE, Compendex, SCOPUS, Geobase. A tal proposito ringrazio con grande affetto e stima il Professor De Sanctis Vincenzo (senior Editor in Chief e Fondatore di RIMA) che in questi anni ho potuto meglio conoscere e ne ho potuto apprezzare le qualità, la serietà, la professionalità e la passione che ha dimostrato verso questa rivista, non dimentichiamo sua creatura. Ringrazio lo staff editoriale per il lavoro e la collaborazione in questi anni.

La SIMA ha anche implementato la comunicazione, sia sulla stampa generale, imponendosi come autorevole e affidabile riferimento scientifico sui temi dell'adolescenza, sia via web, attraverso l'aggiornamento del sito istituzionale (www.medicinadelladolescenza.com) e la creazione di una pagina Facebook. Tanti gli eventi di grande rilievo patrocinati o organizzati dalla SIMA, a partire dai Corsi nazionali, i Corso residenziale di Adolescentologia e le numerose iniziative sul territorio. Abbiamo voluto uscire dalle sale dei congressi per entrare nelle scuole a parlare direttamente ai ragazzi e ai loro insegnanti con ottimi riscontri. La SIMA si è impegnata anche in importanti campagne nazionali come quella contro il bullismo, il tabagismo, l'alcool, le balbuzie, l'asma e lo sport, l'implementazione del vaccino HPV e il potenziamento dello sport nelle scuole. Abbiamo partecipato alla compilazione e stesure di numerose linee Guide intersocietarie e partecipato a tavoli di lavoro Ministeriali.

Durante il periodo del Covid abbiamo continuato a lavorare, attraverso La formazione a distanza (FAD) sui temi della Prevenzione, il Covid mantenendo attivi gli aggiornamenti in adolescentologia.

Durante la pandemia, SIMA è stata presente con numerose iniziative quali la promozione di un video social dedicato agli adolescenti nell'ambito della campagna "Io resto a casa", l'elaborazione in collaborazione con il "Child in Mind Lab" di UNISR di un questionario sulle emozioni degli adolescenti in lockdown diffuso in tutta Italia grazie ai membri del CD e ai soci ed elaborato con un lavoro scientifico. Sono state svolte le diverse esperienze di ricerca finalizzate ad evidenziare negli adolescenti in pandemia le modificazioni degli stili di vita, l'incidenza di disturbi funzionali gastrointestinali, l'aumento dei disturbi del comportamento alimentare, il rapporto con la didattica a distanza.

Il mandato da me presieduto, si è concluso con il XIX Congresso Nazionale della Società, svoltosi in forma live dall'1 al 2 ottobre 2021 a Roma ma che potrete tutti rivedere, arricchito con altre relazioni, attraverso una FAD Asincrona a partire dai primi mesi del 2022.

Per concludere, volevo ringraziare per il prezioso lavoro, la collaborazione, gli scambi, gli incontri e gli scontri (imprescindibili per una crescita reciproca), tutti i colleghi e amici del Direttivo con cui ho collaborato in questi anni. Un ringraziamento al Past President Pier Nicola Garofalo, per il prezioso lavoro svolto nel mandato precedente che ci ha consentito di procedere in una linea già tracciata. Un ringraziamento a tutti i Soci per l'incoraggiamento e dimostrazione di apprezzamento per il nostro operato.

Rivolgo il mio caloroso in bocca al lupo al nuovo CD e al Presidente Armando Grossi, certa che saprà determinare una ulteriore crescita scientifica e culturale della Società, col supporto immancabile di tutti i Soci.

*I miei più sentiti Auguri a voi e alle vostre famiglie di Buone feste!
Buon Natale e Felice 2022*

Gabriella Pozzobon

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 Sagrese (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 Eisedy (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. 3 - 2021

Sommario

Editoriale pag. 1

Gabriella Pozzobon

La patologia oncologica nell'età della adolescenza pag. 75

Iside Alessi, Francesca Santato, Maria Antonietta De Ioris, Domitilla Secco, Francesca Bevilacqua, Angela Mastronuzzi, Giuseppe Maria Milano

Approccio all'adolescente LGBTI+ in ambulatorio pag. 80

Carlo Alfaro, Emma Acampora, Manlio Converti

La transizione dell'adolescente con patologie reumatiche verso un'assistenza sanitaria orientata agli adulti pag. 87

Carlo Alfaro, Emma Acampora, Rosa Acampora, Luigi Tarallo

LA VOCE DEGLI SPECIALIZZANDI

XIX Congresso Nazionale SIMA pag. 91

01-02 ottobre 2021

Endo-Thal

Prevalence and evolution of HCV infection in TDT children, adolescents and young people in Greece: The experience of a tertiary Thalassemia Unit pag. 110

Christos Kattamis, Myrto Skafida, Stavroula Kostaridou, Antonios Kattamis

La patologia oncologica nell'età della adolescenza

Iside Alessi ¹, Francesca Santato ², Maria Antonietta De Ioris ¹, Domitilla Secco ¹,
Francesca Bevilacqua ², Angela Mastronuzzi ¹, Giuseppe Maria Milano ¹

¹ Dipartimento di Oncoematologia, Terapie Cellulari, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;
² Unità Operativa Semplice di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.

Riassunto

La diagnosi di tumore in età adolescenziale necessita di un approccio specifico sia dal punto di vista farmacologico, a cui il paziente stesso dovrà essere sottoposto, che clinico-assistenziale. Un adolescente che si ammala di cancro è un soggetto che sta crescendo e l'obiettivo di una presa in carico specifica da parte dei centri ospedalieri è, oltre alla guarigione, il sostegno psico-sociale durante la fase evolutiva. Gli Autori riportano l'esperienza professionale ed i dati della letteratura negli adolescenti con tumore.

Parole chiave: *Diagnosi, tumore, adolescenza, sostegno psicologico.*

The oncological pathology during the adolescence

Summary

The diagnosis of cancer in adolescence requires a specific approach and competences. An adolescent with cancer is a subject who is growing up and, therefore, the goal of medical care include the goal of healing and the full psycho-social integration. The Authors report their experience and a short review of the literature in adolescents with cancer.

Key words: *Diagnosis, cancer, adolescence, psychological support.*

Background

Ogni anno, in Italia, i tumori colpiscono circa 800 adolescenti tra i 15 e i 19 anni. Seppur rari, negli adolescenti i tumori sono la seconda causa di decesso dopo le morti per cause violente e incidenti. Vengono definiti tumori AYA, acronimo di "adolescent and young adults". Il tumore si caratterizza per una crescita rapida e incontrollata di cellule che hanno la capacità di infiltrarsi negli organi e nei tessuti dell'organismo, modificandone la struttura e il funzionamento.

L'età adolescenziale è del tutto particolare in quanto segna il passaggio dall'età infantile a quella adulta. È caratterizzata da una serie di mutamenti che possono influenzare in maniera significativa il metabolismo dei farmaci chemioterapici. Questa fase di transizione, inoltre, porta con sé oltre che a numerose trasformazioni fisico-corporee, e profondi psicologici, che inve-

stono le capacità cognitive, la sfera degli affetti e le competenze sociali della persona.

Quali sono i tumori più comuni negli adolescenti?

I tumori più comuni tra gli adolescenti nella fascia di età compresa tra i 15 e i 19 anni sono:

- i linfomi, con maggior incidenza del linfoma di Hodgkin (16%),
- tumori a cellule germinali gonadiche (15,2%),
- i tumori del SNC (10%),
- I linfomi non Hodgkin (7%),
- la leucemia linfoblastica (6,4%),
- i sarcomi dei tessuti molli ed ossei (5-7 %).

Tassi di sopravvivenza

Se pur globalmente la percentuale di sopravvivenza ad una diagnosi di tumore nei pazienti adolescenti e giovani adulti superino il 70% di probabilità, le possibilità di guarigione dai tumori AYA sono significativamente minori rispetto a quelle di una diagnosi effettuata in soggetti di più giovane età. Lo studio EURO CARE-5 2000-2007, ha riportato una percentuale di sopravvivenza del 56% nei pazienti adolescenti e giovani adulti, contro l'86% delle diagnosi effettuate nei bambini per la leucemia linfoblastica acuta, il 46% contro 62% per le neoplasie gliali cerebrali, il 49% contro 67% per il sarcoma di Ewing, ed il 38% contro 67% per il rhabdomyosarcoma (1).

In sostanza negli ultimi anni, i diversi studi epidemiologici mentre hanno riportato un trend in costante miglioramento, in termini di sopravvivenza per i bambini e per i pazienti adulti, non hanno confermato lo stesso pattern nei pazienti adolescenti.

Il gap di sopravvivenza degli adolescenti rispetto ai bambini ha cause multifattoriali in parte dovute alla biologia delle malattie in relazione all'età, ma anche al diverso accesso alle cure ed in particolare ai protocolli clinici.

Uno studio AIEOP del 2009 riportava come la percentuale di casi curati nei centri AIEOP, rispetto all'atteso, era dell'80% per i bambini e del 10% per gli adolescenti (quest'ultima percentuale è passata al 28% in un successivo studio del 2016) (2). Inoltre, diversi studi internazionali hanno riportato una percentuale di arruolamento nei protocolli clinici molto più bassa (5-34%) negli adolescenti rispetto ai bambini (70-80%) (3).

Quali sono i fattori di rischio per i tumori in età adolescenziale?

I fattori ambientali potrebbero aver avuto un ruolo nell'aumento dell'incidenza di alcuni tumori. Per esempio, la maggiore esposizione alla cannabis o agli endocrine disruptors potrebbero aver influito sulla maggiore diffusione dei tumori del testicolo. Per altri tipi di cancro il motivo dell'aumentata incidenza va presumibilmente cercato negli stili di vita individuali: una alimentazione poco salutare e una scarsa attività fisica, con conseguente sviluppo dell'obesità, può rappresentare un fattore di rischio per molte forme di tumore, incluse quelle dell'intestino e della tiroide. Agendo sui fattori di rischio modificabili, come quelli legati alle abitudini di vita (alimentazione, sport) e ai comportamenti (abuso di sostanze come alcool e fumo), possiamo svolgere un lavoro di prevenzione nei giovani.

Quali sono i segni e i sintomi?

La diagnosi precoce del cancro negli adolescenti è spesso tardiva e difficile, in parte dovuta al paziente stesso che tarda a riferire

un sintomo per varie ragioni: la scarsa consapevolezza che il tumore possa insorgere a questa età, paura, senso di invincibilità, sfiducia negli adulti/medici o vergogna, ma anche a causa della sottovalutazione da parte del personale medico. Tutto ciò implica che i genitori dovrebbero essere informati dell'importanza dei bilanci di salute ed essere attenti a eventuali segni o sintomi insoliti o persistenti.

Di seguito riportiamo una breve sintesi dei tumori più spesso diagnosticati negli adolescenti e gli aspetti psico-sociali che caratterizzano questa delicata fase dell'adolescente con tumore.

Principali tipi di neoplasia:

1. Linfoma di Hodgkin (LH)

Il linfoma di Hodgkin si sviluppa a partire dalle cellule presenti all'interno del sistema linfatico. Questo sistema è composto dai vasi linfatici, dalla linfa in essi contenuta e dal tessuto linfatico presente in varie parti del corpo (linfonodi, milza, timo, adenoidi e tonsille, tratto digestivo e midollo osseo). Il sistema linfatico è caratterizzato in particolare dalla presenza di linfociti B e T, che hanno la funzione di difendere l'organismo da agenti esterni e dalle infezioni e di combattere anche eventuali cellule tumorali.

La malattia si presenta generalmente con l'ingrossamento dei linfonodi del collo e del torace, ma in circa la metà dei casi si presenta in uno stadio avanzato con il possibile coinvolgimento di organi extranodali come il polmone, la milza e lo scheletro.

In Italia vengono diagnosticati circa 300 linfomi di Hodgkin all'anno nei ragazzi sotto i 20 anni di età. In particolare, questa malattia rappresenta un quarto di tutti i tumori negli adolescenti tra i 15 e i 19 anni. Si tratta di tumori a buona prognosi con un'alta percentuale di guarigione nei pazienti sotto i 20 anni di età, per i quali la sopravvivenza, osservata a medio (5 anni) e lungo termine (15 anni), è di circa il 95% (4).

I fattori di rischio sono rappresentati dal virus di Epstein Barr (EBV) o da una storia personale di mononucleosi e immunodeficienza umana infezione da virus (HIV).

Il LH è altamente sensibile alle radiazioni, e la cura può essere ottenuta in alcuni pazienti mediante la sola radioterapia. L'elevata dose di radiazioni usata per trattare il LH negli ultimi decenni è risultata dannosa per organi come i polmoni e il cuore, quindi le terapie attuali di solito prevedono basse dosi di chemioterapici e radiazioni allo scopo di ottenere un alto tasso di guarigione con minore rischio di tossicità (5).

2. Tumori delle cellule germinali gonadiche (TGCT)

I tumori delle cellule germinali gonadiche sono un gruppo eterogeneo di tumori che si verificano più frequentemente nei ragazzi rispetto alle ragazze.

a. Tumori a cellule germinali ovariche.

I tumori a cellule germinali ovariche aumentano di incidenza con

l'aumento dell'età e nei soggetti con diverse sindromi genetiche che coinvolgono i cromosomi sessuali, inclusa la sindrome di Turner e la sindrome di Swyer (6). Spesso causano dolore addominale, gonfiore e aumento di peso (7).

La chirurgia è il trattamento primario; la rimozione solo dell'ovaio interessato viene raccomandata per preservare la fertilità. I pazienti in fase iniziale della malattia possono essere sottoposti a monitoraggio dopo l'intervento chirurgico, mentre quelli con una malattia più avanzata ricevono un trattamento chemioterapico.

b. Tumori delle cellule germinali testicolari (TGCT)

Un nodulo sul testicolo è solitamente il primo segno sospetto e spesso porta alla diagnosi in una fase precoce. I fattori di rischio per TGCT includono una storia clinica di criptorchidismo o la storia familiare di cancro ai testicoli (8).

La rimozione del testicolo interessato è il trattamento principale per tutti i TGCT, il trattamento successivo varia in base alla stadiazione della neoplasia. I tumori allo stadio iniziale (stadi I e II) possono richiedere dopo l'intervento chirurgico un attento follow-up, mentre quelli con un aumento continuo dei marker sierici devono essere sottoposti a radioterapia. Il cancro in stadio avanzato richiede la chemioterapia.

3. Tumori del sistema nervoso centrale (SNC)

I tumori del SNC sono il terzo tipo di neoplasia più comune negli adolescenti. Vengono classificati in base alle cellule, ai tessuti da cui hanno origine, alla localizzazione e alla stadiazione grado, da I (basso) a IV (alto).

I segni e sintomi dei tumori cerebrali dipendono dalla posizione, e dalla fase di sviluppo della massa (aumento della pressione intracranica).

Il trattamento dei tumori del SNC prevede, quando possibile, un intervento chirurgico, evitando di danneggiare i tessuti sani, o la chemioterapia e/o la radioterapia. Gli effetti tardivi possono includere alterazioni della crescita e sviluppo neurologico in seguito alla radioterapia, soprattutto nei soggetti molto giovani. La radiazione non è sempre necessaria per tumori di basso grado (9). I tassi di sopravvivenza variano a seconda del tipo di tumore, della posizione e grado.

4. Linfoma non Hodgkin (LNH)

Il linfoma non Hodgkin (LNH) include un gruppo di neoplasie strettamente collegate fra loro che colpiscono il sistema linfatico. Vengono suddivise in due grandi categorie:

- Linfoma non Hodgkin a cellule B, che derivano dall'anomalo sviluppo dei linfociti B;
- Linfoma non Hodgkin a cellule T, che derivano dall'anomalo sviluppo dei linfociti T.

Il linfoma non Hodgkin può manifestarsi in uno o più linfonodi, organi linfoidi specializzati e nei tessuti linfoidi localizzati in vari organi (apparato gastrointestinale, polmone, etc.).

L'infezione da EBV è anche associata a molti altri tipi di NHL. L'immunosoppressione, inclusi i disturbi da immunodeficienza ereditaria, infezione da HIV e immunosoppressione post-trapianto aumenta il rischio di LNH (10).

La scelta del trattamento è legata a molti fattori: il tipo e grado di linfoma non Hodgkin, l'estensione della malattia e da vari fattori prognostici. Usualmente viene utilizzata la chemioterapia, la radioterapia, le terapie biologiche ed il trapianto di cellule staminali (riservato solo ai casi resistenti o in recidiva).

5. Leucemia linfoblastica acuta (LLA)

Le cellule colpite dalla leucemia non sono in grado di svilupparsi normalmente e si moltiplicano in modo incontrollato invadendo lo spazio di quelle sane.

I globuli bianchi anomali, i blasti, invadono il midollo osseo e "straripano" nel circolo ematico.

La crescita eccessiva delle cellule leucemiche impedisce il normale sviluppo delle cellule del midollo che non è più in grado di mantenere la produzione di un numero sufficiente di globuli rossi, piastrine e globuli bianchi. L'effetto clinico di tale squilibrio è l'anemia, le emorragie e l'aumentata suscettibilità alle infezioni.

L'esposizione a differenti agenti come radiazioni, idrocarburi, chemioterapici (alchilanti, nitrosuree), inibitori delle Topoisomerasi II, è stata associata a leucemie acute (LA). I danni causati da tali agenti determinano mutazioni e/o aberrazioni cromosomiche in grado di indurre alterazioni della differenziazione e proliferazione della cellula staminale emopoietica.

Il trattamento prevede quattro fasi strutturate in successione: induzione, consolidamento, reinduzione, mantenimento e prevenzione delle ricadute.

Il trapianto di midollo osseo è consigliato per alcuni ragazzi in cui la leucemia ha caratteristiche di alto rischio alla diagnosi e per i soggetti che ricadono dopo la remissione.

Effetti negativi sulla salute a lungo termine possono includere: difetti neurocognitivi, *deficit* di crescita ed un aumentato rischio di secondo tumore, inclusi LAM e tumori del SNC. La radioterapia viene ad oggi utilizzata solo in un piccolo numero di pazienti ad alto rischio di recidiva del sistema nervoso centrale.

6. Osteosarcoma

L'osteosarcoma è il tipo più comune di tumore osseo negli adolescenti. Deriva dalle cellule staminali che formano l'osso e di solito si sviluppa in aree in cui l'osso cresce rapidamente, ad esempio vicino alle estremità delle ossa lunghe intorno al ginocchio.

L'osteosarcoma si manifesta con un dolore sporadico alle ossa, che può peggiorare di notte o con l'attività fisica, associato a progressiva tumefazione locale (11).

L'incidenza di osteosarcoma è aumentata tra gli adolescenti che hanno ricevuto un precedente trattamento con radiazioni per un altro tumore, nei soggetti con retinoblastoma e sindrome di Li-Fraumeni, nonché in altre sindromi genetiche (11).

Una parte dei pazienti presenta metastasi rilevabili al momento

della diagnosi, più comunemente a livello polmonare. L'attuale terapia *standard* consiste nella chemioterapia neoadiuvante per ridurre il tumore, seguita da chirurgia e chemioterapia adiuvante. L'amputazione del segmento osseo interessato è raramente necessaria.

7. Sarcoma di Ewing

Il sarcoma di Ewing è il secondo tumore maligno più comune negli adolescenti. È un tumore altamente aggressivo, caratterizzato da una mutazione nel gene EWSR1.

I sarcomi di Ewing insorgono all'incirca allo stesso modo nelle ossa delle estremità e possono svilupparsi anche nei tessuti molli. Il primo sintomo è solitamente il dolore nella sede del tumore, a volte associato ad una massa o gonfiore. Le metastasi sono presenti in circa il 25% dei pazienti alla diagnosi; le sedi più comuni delle metastasi sono i polmoni, le ossa e il midollo osseo (12). Il trattamento prevede tipicamente l'induzione chemioterapia seguita da terapia locale (chirurgia e/o radioterapia) e chemioterapia adiuvante.

Aspetti psico-sociali

Una diagnosi di malattia, in particolar modo di neoplasia, porta con sé sequele età specifiche; Pertanto, prendersi cura di un adolescente con neoplasia richiede una presa in carico di bisogni complessi e peculiari. Durante questa fase dell'età evolutiva i ragazzi e ragazze affrontano un momento di crescita particolarmente delicato, caratterizzato dal raggiungimento di tappe fondamentali dello sviluppo personale e relazionale, ed il raggiungimento dell'indipendenza. Con l'esordio di una malattia oncologica e delle conseguenti ospedalizzazioni e trattamenti, l'adolescente deve affrontare e cercare risorse per adattarsi ad un corpo che oltre a cambiare inizia a non funzionare più come prima e a far male, che impone la richiesta di aiuto al mondo degli adulti (genitori e medici) dai quali ci si vorrebbe svincolare. Di fronte ad una malattia grave come quella di un tumore maligno, i pazienti (di ogni età) mettono in atto una varietà di reazioni emotive e comportamentali. I modi per adattarsi alla malattia sono pressoché infiniti e la qualità adattiva o disadattiva di queste reazioni può condizionare profondamente la qualità di vita dei pazienti (13). L'adattamento è un processo complesso, che avviene gradualmente, cercando di trovare un equilibrio tra realistiche preoccupazioni, rabbia, bisogno di normalità e di vita, necessità di acquisire conoscenze sulla malattia e sulle modalità di cura. La comunicazione e la relazione con il medico curante rappresenta, dunque, un passaggio cruciale, per agevolare quelli che saranno i processi di adattamento ed elaborazione della diagnosi, il punto di partenza di un rapporto che durerà mesi e anni (rapporto che molti pazienti almeno all'inizio possono vedere come forzato) e su cui si baserà l'alleanza terapeutica (14). Il problema è trovare il corretto equilibrio tra il diritto (etico e giu-

ridico) del paziente adolescente di essere adeguatamente informato circa la natura della sua malattia, le terapie e, soprattutto, la prognosi e, allo stesso tempo, la necessità di proteggere la sensibilità del paziente, di comprendere il livello di maturità e di mantenere la sua speranza nel futuro.

L'adolescente malato deve necessariamente essere considerato un interlocutore fondamentale rispetto alle scelte mediche che lo riguardano. Ogni paziente di questa età deve essere riconosciuto come un individuo con comportamenti e pensieri autonomi rispetto a quelli dei genitori.

Tema centrale da affrontare nel percorso di cura con un adolescente è quello che riguarda la preservazione della fertilità. Il rischio di infertilità può avere rilevanti implicazioni psicologiche sulla qualità di vita dei pazienti. Di grande importanza divengono dunque i programmi di preservazione della fertilità ed un'adeguata informazione sul tema.

Nel supporto psico-sociale dei pazienti adolescenti il ruolo della scuola diviene cruciale. È infatti molto importante non interrompere il percorso di studio per le possibili implicazioni sugli sviluppi di vita personali e professionali futuri; la continuità scolastica fornisce un'implicita rassicurazione per i ragazzi che continua ad esistere un futuro, che le cure sono realizzate con l'intento di guarire. Circa i compagni di scuola, esiste la necessità di informare senza spaventare con l'obiettivo di aiutare a capire l'assenza e progettare un'accoglienza consapevole quando il compagno tornerà e avrà, ancora di più, bisogno di sentirsi parte di un gruppo poiché il rientro a scuola si rivela essere un momento di possibile grande difficoltà.

Bibliografia

1. Dal Maso L, Panato C, Tavilla A, et al. EUROCARE-5 Working Group. Cancer cure for 32 cancer types: results from the EUROCARE-5 study. *Int J Epidemiol.* 2020; 49:1517-25.
2. Ferrari A, Dama E, Pession A, et al. Adolescents with cancer in Italy: entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. *Eur J Cancer.* 2009; 45:328-34.
3. Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33:603-8.
4. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev.* 2013; 37(1 Suppl 1):1-225.
5. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, et al. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; pp. 638-62
6. Olson TA, Schneider DT, Perlman EJ. Germ Cell Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; pp.1045-67.
7. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, et al. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46:459-64.

8. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Chapter 21. Germ Cell Tumors. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital & Research Center, 2nd edition*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd. 2012; pp. 193-9.
9. Blaney SM, Haas-Kogan D, Poussaint Y, et al. Gliomas, Ependymomas, and Other Nonembryonal Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; pp.717-71.
10. Gross TG, Perkins SL. Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in Children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; pp. 663-82.
11. Mirabello L, Pfeiffer R, Murphy G, et al. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:899-908.
12. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30:425-30.
13. Ferrari A, Non c'è un perché: ammalarsi di tumore in adolescenza. Franco Angeli, 2016
14. Ferrari A, Quarello P, Mascarin M, et al. Evolving Services for Adolescents with Cancer in Italy: Access to Pediatric Oncology Centers and Dedicated Projects. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020; 9:196-201.

Corrispondenza:

Giuseppe Maria Milano

U.O.C. Oncoematologia

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS,

Piazza Sant'Onofrio, 4 - Roma

Tel: (+39) 06 6859 2129

E-mail: giuseppemaria.milano@opbg.net

Approccio all'adolescente LGBTI+ in ambulatorio

Carlo Alfaro ¹, Emma Acampora ¹, Manlio Converti ²

¹ UU.O.C. Pediatria, OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia (Napoli);

² Servizio di Psichiatria, ASL Napoli 2 Nord (Napoli)

Riassunto

In adolescenza si realizzano la maturazione dell'identità e dell'orientamento sessuale, lo sviluppo della funzione sessuale e la sperimentazione dei primi rapporti di coppia. Il medico che si occupa dell'adolescente deve tener conto del fatto che il suo paziente possa appartenere alla minoranza LGBTI: Lesbiche, Gay, Bisessuali, Transgender, Intersessuali. Il "Sex Orienteering" è lo strumento di screening per le persone LGBTI approvato dalle linee guida della World Psychiatric Association (WPA) 2016, riconosciute in Italia dalla Società Italiana di Psichiatria. Si basa su 4 domande, che attengono a 4 parametri che il medico deve approfondire per inquadrare la persona dal punto di vista della sessualità: il corpo, la mente, il comportamento e l'affettività. È importante che il medico identifichi e accolga l'adolescente LGBTI per stabilire con lui una solida alleanza terapeutica che sia funzionale alle sue esigenze di benessere psicologico e qualità della vita.

Parole chiave: Minoranze sessuali, identità sessuale, sex orienteering.

Clinical approach to LGBTI + adolescents

Summary

In adolescence take place the maturation of sexual identity and sexual orientation, the development of sexual function and the experimentation of the first couple relationships. The doctor who takes care of adolescents must take into account the fact that his patient may belong to the LGBTI minority: Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Intersex. Sex Orienteering is the screening tool for LGBTI people approved by the guidelines of the World Psychiatric Association (WPA) 2016, recognized in Italy by the Italian Society of Psychiatry. It is based on 4 questions, which relate to 4 parameters that the doctor must investigate in order to his sexuality: body, mind, behavior and affectivity. It is important that the doctor identifies and welcomes the LGBTI adolescent to establish a solid therapeutic alliance with him that is functional to his needs for psychological well-being and quality of life.

Key words: Sexual minorities, sexual identity, sex orienteering.

Introduzione

In adolescenza le questioni relative alla sfera sessuale diventano centrali nel costruito dei pensieri e nelle relazioni sociali: sebbene scelte e comportamenti della vita sessuale da adulto traggano le loro radici nell'infanzia, è in epoca puberale in particolare che si realizzano la maturazione dell'identità e dell'orientamento sessuale, lo sviluppo della funzione sessuale e la sperimentazione dei primi rapporti di coppia (1). Il medico che si occupa dell'adolescente, nel dedicarsi all'aspetto del debutto della sessua-

lità, deve tener conto del fatto che il suo paziente possa appartenere a una minoranza sessuale. Il numero di persone che affermano di appartenervi è andata crescendo nel succedersi delle generazioni: nella cosiddetta "Generazione Z" (persone nate tra il 1995 e il 2010) supererebbe addirittura il 15% (2).

Le persone incluse nelle minoranze sessuali non rappresentano una popolazione omogenea, sia per quanto riguarda le intrinseche caratteristiche delle categorie del gruppo, sia perché l'adolescente può trovarsi in una delle varie fasi del percorso di riconoscimento e accettazione della propria diversità, sia per il modo diverso in cui

può scegliere di vivere la propria condizione (es. dichiararla apertamente o mantenerla segreta, vivere delle storie romantiche o avventure solo sessuali o relegare la propria affettività in un mondo fantasmagorico) (3). Già gli acronimi usati per identificare queste minoranze rendono conto della estrema eterogeneità.

"LGBTI" fu introdotto nel 1996 per indicare le persone Lesbiche, Gay, Bisessuali, Transgender, Intersessuali. Attualmente viene allargato in "LGBT+" in riferimento al fatto che il novero delle categorie è ampio e crescente. Alcuni aggiungono la Q e la A usando la sigla "LGBTQIA". Q sta per "Queer", che letteralmente significa "strambo", "insolito", "bizzarro", "eccentrico", e vuole indicare tutte le soggettività in rottura con la "norma" cisgender ed eterosessuale, che non sono rappresentabili come soggetti unitari e monodimensionali né inquadrabili in identità stabili, categorie prefissate, etichette precostituite, logiche dicotomiche tipo eterosessuale/omosessuale, maschile/ femminile. Ma la lettera Q

si può anche intendere come "Questioning", cioè una persona che si sta interrogando sulla propria identità di genere e/o orientamento sessuale o non è in grado di precisarla (può trattarsi di una condizione transitoria o permanente). A si intende come "Asessuali" ma anche come "Asessuali & Ally", dove Ally sono gli "Alleati": persone che si identificano come cisgender ed eterosessuali ma credono nell'uguaglianza sociale e legale per le persone appartenenti a minoranze sessuali. Recentemente, le associazioni di attivisti hanno proposto di ampliare ulteriormente l'acronimo in "LGBTQIAPK", dove c'è anche la P di Pansessuali/Poliamorosi e la K di Kink (insieme di pratiche sessuali non convenzionali volte a rafforzare il rapporto di intimità della coppia). Per evitare di aggiungere progressivamente nuove categorie in continuo mutamento e ampliamento, è stato proposto a livello scientifico e nel contesto dei diritti umani internazionali l'acronimo "SOGIESC": Orientamento Sessuale, Identità di Genere, Espressione di Genere, Caratteristiche Sessuali (4). Per riconoscere l'identità sessuale dell'adolescente il medico può ricorrere allo schema di screening del "Sex Orienteering", secondo le linee guida della World Psychiatric Association (WPA) 2016, riconosciute in Italia dalla Società Italiana di Psichiatria (5). Nel condurre lo screening, è importante che il medico: ponga attenzione a trasmettere un atteggiamento friendly e accogliente che permetta al giovane di aprirsi con fiducia; proceda con tatto, cautela e naturalezza; non dia mai per scontato identità e orientamento sessuale del paziente; metta in chiaro in modo semplice e diretto che garantisce che la comunicazione sarà sicura e riservata e non potrà mai riferire quanto condiviso, che il suo compito

non sarà mai quello di giudicare, che è fermamente convinto che tutte le identità sessuali siano valide e degne di rispetto e vadano non solo accettate, ma aiutate ad essere espresse senza discriminazioni o negazione di risorse e supportate contro le barriere istituzionali e sociali dell'omo-transfobia (6).

II "Sex Orienteering"

Il "Sex Orienteering" si basa su 4 domande, che attengono a 4 parametri o meglio dimensioni utili per inquadrare l'adolescente dal punto di vista della sua identità sessuale: il corpo, la mente, il comportamento e l'affettività (Tabella 1).

Come in tutti i fenomeni naturali, per nessuno dei 4 punti esiste una distinzione netta e assoluta, bensì una infinita gamma di sfumature intermedie (Tabella 2).

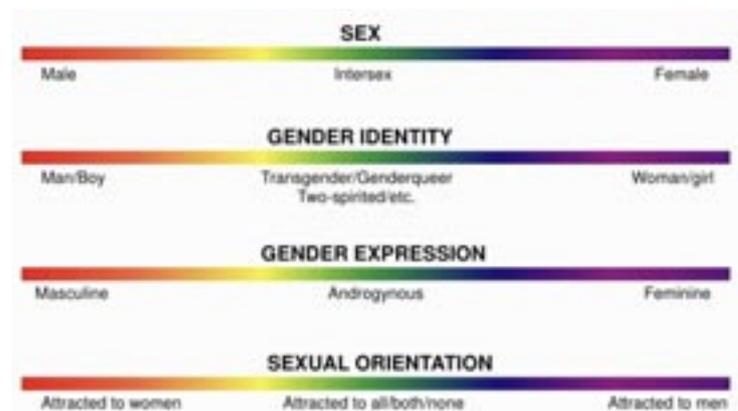
Tabella 1.

Le 4 domande per il "Sex Orienteering".

DOMANDA	Maggioranza	Minoranza LGBTI
Sesso alla Nascita?	Maschio-Femmina	Intersessuale
La sua identità corrisponde al Sesso alla Nascita?	Sì	NO (Gender Variant, Transgender)
Espressione di Genere rispetto al Sesso alla Nascita?	Maschile/M Femminile/F	Effeminati/M Androgini/ M o F Mascoline/F
Ha fatto o desidera fare sesso con persone del...?	Sesso opposto	<ul style="list-style-type: none"> Solo Stesso Sesso, Anche Stesso Sesso, Anche con persone Transgender o Intersessuali, Non ha rapporti sessuali

Tabella 2.

Il continuum delle identità sessuali



a. Il corpo

Si riferisce al sesso biologico, basato sul corredo cromosomico e sui caratteri sessuali primari e secondari che alla nascita determinano l'assegnazione anagrafica e successivamente nella crescita e alla pubertà la confermano.

Il corpo oltre che appartenere al sesso maschile o femminile può, raramente, essere intersessuale: persone che non rientrano nel binarismo maschile/femminile, per la presenza di elementi dell'uno e dell'altro genere nei vari aspetti (genetico/cromosomico/anatomico/morfologico) che definiscono il sesso, con la conseguenza che il fenotipo sessuale risulta ambiguo, non classificabile come maschile o femminile secondo i criteri classici (7).

Alcuni casi di intersessualità vengono diagnosticati alla nascita per la presenza di genitali ambigui o atipici, altri si manifestano alla pubertà per un mancato sviluppo puberale o anomalie dello stesso, altri ancora sono diagnosticati quando subentrano problemi di fertilità. Alcuni adolescenti intersessuali potrebbero avere subito interventi chirurgici e ormonali durante l'infanzia (8). Le anomalie genetiche, genitali, somatiche, ormonali possono essere variamente intrecciate, anche in rapporto alla causa che le sottende, dando luogo alla varietà estremamente eterogenea di quadri inclusi nella definizione di "Disordini dello Sviluppo Sessuale" (*Disorders of Sex Development*, DSD), comprendenti almeno 30-40 differenti entità nosografiche. Attualmente, si preferisce, al posto della sigla DSD, considerata patologizzante nei confronti di dignità e diritti di queste persone, la nuova definizione di "Condizioni Intersessuali", per focalizzarsi sull'aspetto esistenziale piuttosto che su quello medico-chirurgico, o "Varianti dei Caratteri Sessuali" o, per mantenere la stessa sigla, "Differenze di Sviluppo Sessuale" (9).

Le cause possono essere genetiche (ereditarie o da mutazioni de novo), o acquisite (ambientali). Sebbene rare, sono condizioni nel complesso non eccezionali, con una prevalenza riportata nei vari studi dallo 0,05% all'1,7% della popolazione (10). Tra le condizioni intersessuali, le "Disgenesie gonadiche" (11), che comprendono malattie congenite come la "Disgenesia gonadica XY", nella forma con atrofia completa dei testicoli durante la fase embrionale ("gonadi a strisce") o "Disgenesia gonadica pura" (sindrome di Swyer) oppure "parziale", o le forme più rare quali la "Sindrome da regressione testicolare embrionale" o Agenesia gonadica XY, l'Ermafroditismo vero (12). Tra le disgenesie gonadiche va inclusa anche la "sindrome di Klinefelter" (trisomia cariotipo 46,XXY) (13).

Un'altra causa di intersessualità sono gli "Pseudoermafroditismi": condizioni in cui esiste discrepanza tra il fenotipo sessuale e il sesso cromosomico. Nello "Pseudoermafroditismo maschile" gli individui sono geneticamente di sesso maschile, ma si verifica uno sviluppo scarso o assente dei caratteri sessuali primari e/o secondari. Nel "Deficit di 5-alfa-reduttasi" (14), malattia autosomica recessiva, manca il gene per l'enzima che converte il testosterone nella forma attiva diidrotosterone, con fenotipo femminile alla nascita ma spesso alla pubertà adozione di un ruolo

di genere maschile e comparsa di segni di virilizzazione, per effetto dell'esposizione agli androgeni, come i famosi "Guevedoces" (in spagnolo "pene a dodici anni") della Repubblica Dominicana o i "kwolu-aatmwol" ("ciò che si trasforma") della Papua Nuova Guinea. Nella "Sindrome da insensibilità agli androgeni" (AIS) (15), malattia recessiva X-linked, vi è carenza dei recettori per gli androgeni, che può essere: completa (CAIS) o Resistenza completa agli androgeni (Sindrome di Morris o femminilizzazione testicolare); incompleta o Sindrome da insensibilità agli androgeni parziale (PAIS) o Resistenza parziale agli androgeni; lieve (Sindrome da insensibilità agli androgeni lieve o MAIS). Sono condizioni caratterizzate da vari gradi di femminilizzazione del soggetto geneticamente maschio. Forme più rare di pseudoermafroditismo maschile sono: Agenesia o ipoplasia delle cellule di Leydig; Difetti della sintesi androgenica surrenalica: Sindrome di Denys-Drash, da mutazione di WT1 e Sindrome WAGR, da delezione di WT1 (associate al tumore di Wilms).

Lo "Pseudo-ermafroditismo femminile" è legato alla produzione di androgeni virilizzanti da parte del surrene in individui geneticamente femminili, come nella "Iperplasia surrenale congenita" (CAH: "Congenital Adrenal Hyperplasia"), malattia autosomica recessiva, caratterizzata da alterazione congenita della biosintesi degli ormoni steroidei da parte del surrene. Nel 90% dei casi si tratta del deficit di 21-idrossilasi (16), che comporta carenza di glucocorticoidi e mineralcorticoidi, con conseguente aumento di secrezione di androgeni per iper-stimolazione da parte dell'ipofisi. Queste bambine possono risentire degli effetti della carenza di cortisolo e aldosterone (perdita di sale) e dell'eccesso di androgeni (virilizzazione dei genitali, accelerazione della maturità ossea, adnarcia o pubarca prematuro, acne, irsutismo, amenorrea) con gradi variabili a seconda delle varie forme (classica, non classica). Il grado di mascolinizzazione dipende dall'epoca dello sviluppo in cui si verifica l'esposizione agli androgeni. Poiché una crisi di perdita di sale può essere grave o persino letale entro le prime settimane dopo la nascita, ogni bambino nato con genitali ambigui deve avere una valutazione rapida e approfondita per escludere le forme di perdita di sale. L'entità della virilizzazione può essere la stessa nel semplice CAH virilizzante e in quello con perdita di sale. Pertanto, anche i neonati lievemente virilizzati con deficit di 21-idrossilasi devono essere attentamente monitorati. Queste persone hanno un'identità di genere di solito femminile e se adeguatamente trattate possono affrontare gravidanza e parto, ma in alcune l'azione pre-natale sul cervello degli androgeni surrenali può generare un ruolo di genere mascolinizzato. Anche il raro Deficit di Aromatasi (17), enzima che sintetizza gli estrogeni dagli androgeni, può causare nelle femmine pseudoermafroditismo con virilizzazione dei genitali esterni, in adolescenza ritardo puberale, ipoplasia mammaria e amenorrea primaria; negli uomini, possibili alta statura da chiusura epifisaria incompleta, proporzioni dello scheletro di tipo eunucoide, osteoporosi, obesità, criptorchidismo monolaterale o bila-

terale, oligo-asteno-spermia. Si associa un fenotipo metabolico caratterizzato da steatoepatite, insulino-resistenza con acanthosis nigricans, elevata concentrazione di trigliceridi. Cause acquisite di pseudo-ermafroditismo femminile possono essere: assunzione di progestinici ed estrogeni (diethylstilbestrolo) da parte della madre durante la gravidanza con passaggio placentare al feto e sua conseguente virilizzazione; neoplasie surrenali materne che producano androgeni mascolinizanti durante la differenziazione sessuale di un feto femminile.

Infine, tra le cause di intersessualità si annoverano le rare forme di malformazioni congenite dell'apparato urogenitale, es. agenesia vaginale per le femmine, micropene o ipospadia di alto grado (scrotale o perineale) per i maschi, o le "chimere" 46, XX/46, XY, rarissime condizioni genetiche in cui alcune cellule del corpo esprimono un fenotipo maschile e altre femminile.

b. La mente

Si riferisce al genere cui l'individuo sente di appartenere, a prescindere dal sesso assegnato alla nascita. L'identità di genere è il processo tramite cui la persona si riconosce, aderisce o si distanzia dalle caratteristiche tipiche del genere maschile o femminile, ovvero la percezione psicologica interna di sé come appartenente all'uno o all'altro genere (18).

L'idea di appartenenza al genere maschile o femminile inizia ad osservarsi intorno ai 18-24 mesi. Tuttavia, la stabilità di genere, ossia la consapevolezza del bambino che il sesso di una persona resta invariato per tutta la vita, si osserva a partire dai 4 anni di età. Infine, la costanza di genere, che consiste nel rendersi conto che il genere rimane lo stesso a dispetto delle apparenze (ad esempio, che una femmina rimane tale anche se ha tagliato i capelli o che un maschio rimane tale anche se indossa un maglione rosa), si osserva intorno ai 6-7 anni. Il bambino dunque è in grado di riconoscere il genere di appartenenza non prima dei 5-8 anni.

I minori che pur avendo caratteri sessuali primari e secondari maschili o femminili affermano di non appartenere al genere assegnato alla nascita sono definiti "Gender Variant". Dopo la pubertà si usa invece la definizione "transgender", in particolare si definisce "donna trans" un soggetto nato di sesso maschile che si identifica nel genere femminile (Male to Female, MtF), "uomo trans" un soggetto nato di sesso femminile ma che si identifica nel genere maschile (Female to Male, FtM). La forma MtF è più frequente di quella FtM con un rapporto di 3:1. Esistono tuttavia identità di genere che non rientrano nel binarismo uomo/donna e quindi non si inquadrano come MtF o FtM: si definisce "non binario, di genere diverso o Genderqueer" una persona il cui senso del genere non rientra nel binario femminile/maschile. Le persone non binarie possono includere: "Bigender": una persona la cui identità è sia maschile che femminile; "Genderfluid": una persona la cui identificazione di genere è incerta, dinamica, fluttuante e mutevole; "Pangender": una persona la cui identità è composta da tutte le identità di genere;

"Agender" o "Genderless": una persona che sente di appartenere ad alcun genere; "Genere Non conforme": una persona la cui espressione di genere non si conforma al genere maschile o femminile quali sono comunemente intesi dalle norme socio-culturali tradizionali (19).

Lo sviluppo atipico dell'identità di genere può essere il risultato della complessa combinazione di fattori di ordine biologico, familiare, psicologico, sociale, ambientale, culturale, ma l'elemento determinante è la cascata epigenetica che si verifica durante la fase prenatale di sviluppo del cervello, per l'influenza su di esso degli ormoni sessuali, che agiscono oltre che sul dimorfismo genitale anche su quello delle strutture e dei circuiti cerebrali quali spessore corticale, volumi di materia grigia regionali e microstruttura della sostanza bianca (20).

Gli studi di neuroimaging sulla struttura e funzionamento del cervello dei maschi e delle femmine indicano che le persone transgender hanno spesso caratteristiche strutturali e funzionali del cervello tipiche del genere cui sentono di appartenere e non del sesso biologico. Ad esempio, è stata evidenziata una tipica distribuzione sesso-specifica di volume, numero e densità dei neuroni del terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore: nelle donne transessuali MtF risulta come quella delle persone di sesso femminile, mentre quella negli uomini trans FtM risulta nel range del sesso maschile (21).

Ulteriori studi si sono concentrati sulle differenze tra persone transgender e cisgender nelle reti cerebrali coinvolte nella percezione del proprio corpo, portando a ipotizzare che le persone trans abbiano una disconnessione delle reti fronto-parietali coinvolte nell'elaborazione della propria immagine corporea. Ciò indurrebbe gli individui transgender a non essere in grado di assimilare le caratteristiche corporee tipiche del genere assegnato alla nascita nella loro rappresentazione corporea (22).

La condizione di Incongruenza di genere non si associa necessariamente a Disforia. Il DSM-V attualmente vigente, pubblicato nel 2013, definisce "Disforia di genere" la marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e il genere assegnato, che duri da almeno 6 mesi e comporti una sofferenza clinicamente significativa e/o la compromissione del funzionamento in ambito sociale, scolastico o lavorativo. Rispetto alla precedente formulazione di "Disturbo dell'Identità di Genere" presente nel DSM-IV nel capitolo delle parafilie, la "Disforia di genere" è stata collocata in un capitolo proprio e sganciata definitivamente da condizioni patologiche, il che è dimostrato anche dal cambiamento di alcuni aspetti formali come, ad esempio, l'eliminazione del termine "disturbo" dalla nomenclatura. Non si parla più, inoltre, di "identificazione col sesso opposto", affermazione che sottende a una visione binaria dell'identità di genere, bensì di "incongruenza tra il proprio genere così com'è esperito o espresso e il genere assegnato", che apre le porte alle infinite possibilità della varianza di genere.

Anche l'ICD 11 (del 2018) sposta la materia dal capitolo dei disturbi mentali al nuovo capitolo, appositamente creato, delle condi-

zioni "correlate alla salute sessuale" (quindi, tra le malattie del corpo, non della mente), in cui è classificata come "Incongruenza di genere", condizione caratterizzata da una marcata e persistente incongruenza tra il genere sessuale esperito dall'individuo e il sesso assegnato alla nascita, da curare eventualmente con ormoni e chirurgia ma senza connotati di patologia mentale (23). Il DSM-V identifica dei criteri specifici per la diagnosi di Disforia di genere in età evolutiva. Gli studi di prevalenza stimano che il 2-3% dei bambini manifesti uno sviluppo atipico dell'identità di genere, ma la maggioranza dei casi regredisce nel passaggio tra l'infanzia e l'adolescenza ("desisters"), per cui rimane alla pubertà solo il 12%-27% circa dei casi infantili, che raramente desisteranno nell'età adulta. La maggior parte dei desisters svilupperà un orientamento omo- o bi-sessuale, alcuni avranno un comportamento non conforme al genere assegnato alla nascita e solo una piccola percentuale sarà eterosessuale (24).

Per i bambini Gender Variant che persistono in questa condizione in adolescenza, la pubertà può essere un momento che aumenta notevolmente il livello di sofferenza (25), per cui si può considerare, da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti, l'inserimento nel protocollo che prevede il trattamento ormonale con un bloccante Gn-RH (Triptorelina) ai fini di sospendere l'arrivo della pubertà, concedendo loro qualche anno di tempo per riflettere e mitigare nel frattempo l'impatto dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari (26).

Le persone Transgender possono richiedere di modificare il proprio aspetto esteriore nella direzione di assumere sul piano estetico e morfologico le caratteristiche del sesso opposto con ormoni e chirurgia o preferire di restare Non Med (Non Medicalizzate) (27). Un punto essenziale per il medico che si avvicina a un adolescente Gender Variant è adottare un linguaggio inclusivo usando nomi e pronomi adeguati alle sue esigenze di autodefinizione. In Germania e negli stati anglofoni è stato proposto di declinare il genere per tali soggetti al plurale ("loro") (28).

c. Il comportamento

Il comportamento sessuale è l'espressione obiettiva, pubblica, dell'identità di genere; comprende tutto ciò che la persona dice e fa per indicare a sé stessa e agli altri il genere in cui si identifica. In questo punto si indaga se il comportamento dell'individuo si adegua al ruolo e all'espressione attesi per il proprio genere o se ne discosta.

Per "ruolo di genere" si fa riferimento all'insieme delle norme sociali e delle aspettative di apparenza, interessi e comportamento cui gli individui appartenenti al genere maschile e femminile devono attenersi secondo una data cultura e un determinato periodo storico. Per "espressione di genere" si intende la dimensione visibile ed esteriore del ruolo di genere del soggetto, quali aspetto fisico, abbigliamento, atteggiamenti. Ruolo ed espressione di genere non sono necessariamente legate all'identità di genere e all'orientamento sessuale. Il comportamento di genere virile/femminile o quello virago/androgino/effeminato sono innati. Anche il timbro

della voce è geneticamente determinato e quello delle persone effeminate o virago è spesso facilmente riconoscibile.

Gli adolescenti LGBTI cercano solitamente di modificare il proprio comportamento, nel tentativo di adeguarlo agli stereotipi maschili e femminili, perché questo è l'aspetto che più genera discriminazione, violenza e bullismo, ma non è possibile uscire dai limiti imposti dalla propria natura. L'effetto del fallimento dell'adeguamento al canone binario è rimarcato spesso dai pari e dai familiari, anche quando al comportamento non corrispondono incongruenza di genere o condotte omosessuali, con il risultato di aumentare lo stress di questi giovani (29).

d. L'affettività

L'affettività indaga l'orientamento sessuale e romantico, ossia si riferisce alla preferenza e attrazione, erotica e affettiva/sentimentale, che la persona manifesta verso un determinato sesso o genere. Non è collegato al sesso o all'identità di genere perché rappresenta l'altro, non il Sé.

Può essere eterosessuale se la persona è attratta da un individuo del genere opposto, omosessuale se è attratta da un individuo dello stesso genere, bisessuale se l'attrazione è rivolta verso entrambi i generi.

Vi sono ulteriori possibili declinazioni, come la pansessualità o la polisessualità, intese come possibilità di amare o desiderare o fare sesso con persone di entrambi i sessi (ma i sessi sono tre con gli intersessuali) o di ogni genere (includere le persone transgender) o di ogni comportamento (virile-effeminato-androgino-virago-femminile) e l'asessualità in cui non si prova attrazione sessuale o interesse per l'attività sessuale.

Per "identità di orientamento sessuale" si intende la definizione che la persona fornisce del suo orientamento sessuale. Accanto all'orientamento sessuale si deve indagare l'attrazione romantica, in base a cui una persona può definirsi eteroromantica, omoromantica, biromantica, aromantica, e non necessariamente ciò coincide con l'oggetto di attrazione sessuale. Le persone che manifestano sia assenza di voglia di fare sesso che di avere relazioni affettive si definiscono "aroece" cioè asessuali e aromatiche.

Un'altra declinazione è la "demisessualità": attrazione sessuale prevalentemente o esclusivamente nei confronti di persone con cui si ha un forte legame emotivo; si potrebbe intendere come una forma di sessualità/affettività strettamente monogama (30).

Una caratteristica comune nei giovani di oggi è il bisogno di auto-definirsi tramite etichette identitarie che si rifanno all'appartenenza a comunità basate sull'orientamento sessuale. Una sorta di schematismo e categorizzazione della propria identità e comportamento relazionale che li fa sentire sicuri di classificare e interpretare quello che sentono, sostituendo i processi di introspezione. Naturalmente tali condizioni sono estremamente fluide e variabili a seconda dei periodi e della crescita dell'adolescente, ma sono rigidamente normative nel momento in cui le vivono, nel senso che rappresentano un manuale di comportamento pratico cui sentono di doversi attenere rigorosamente. Queste etichette

donano alla loro insicurezza un'identità stabile (anche se temporanea e mutabile al cambio di stato d'animo), una spiegazione immediata, semplificata, apparentemente oggettiva e non problematica dei loro stati psico-emozionali, un modello linguistico-simbolico per comunicarli agli altri, un criterio efficace per selezionare i partner che sulle app per incontri usino la stessa definizione (31).

Conclusioni

Il *Sex Orienting*, effettuato durante la raccolta dei dati anagrafici e anamnestici, serve a capire, ma anche ad aiutare il paziente a capire, quale sia, tra tutte le possibili variabili di identità sessuale, quella cui sente di appartenere. Tale approccio, che potrebbe apparire come una violazione della *privacy*, è giustificato in realtà dalla volontà del sanitario di offrire aiuto concreto all'adolescente e stabilire con lui una solida alleanza terapeutica che sia funzionale alle sue esigenze di salute fisica, benessere psicologico e qualità della vita (32).

Il *Coming Out* con il proprio medico garantisce al soggetto LGBTI la migliore presa in carico dei suoi problemi di salute psico-fisica. Il medico può intervenire a favore dell'adolescente LGBTI in almeno tre ambiti: sostenere la sua identità sessuale; tutelarla rispetto a un ambiente omofobo attraverso l'attivazione di un adeguato supporto familiare e sociale, finalizzato alla costruzione di un ambiente *friendly*; affrontare i problemi di salute fisica e psichica più diffusi in ciascuna tipologia di minoranza sessuale e pianificare servizi e interventi dedicati alla prevenzione e alla cura (33).

Le istituzioni scientifiche e sanitarie possono farsi guida per la società verso opportuni cambiamenti culturali in ambito familiare, scolastico, sociale e interventi giuridici e politici di sostegno affinché i giovani LGBTI siano messi in grado di affermare in sicurezza la propria identità sessuale e partecipare senza discriminazioni a tutti gli aspetti della vita comunitaria.

Bibliografia

- Fortenberry JD. Puberty and adolescent sexuality. *Horm Behav.* 2013; 64:280-7.
- Bishop MD, Fish JN, Hammack PL, Russell ST. Sexual Identity Development Milestones in Three Generations of Sexual Minority People: A National Probability Sample. *Dev Psychol.* 2020; 56:2177-93.
- Russell ST, Fish JN. Mental Health in Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender (LGBT) Youth. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016; 12:465-87.
- <https://outrightinternational.org/content/acronyms-explained>
- Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P, et al. WPA Position Statement on Gender Identity and Same-Sex Orientation, Attraction and Behaviours. *World Psychiatry.* 2016; 15:299-300.
- Steever J B, Cooper-Serber E. A review of gay, lesbian, bisexual, and transgender youth issues for the pediatrician. *Pediatr Ann.* 2013; 42:34-9.
- Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48:90-102.
- Mieszczak J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21:541-7.
- Carpenter M. Intersex Variations, Human Rights, and the International Classification of Diseases. *Health Hum Rights.* 2018; 20:205-14.
- García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol.* 2020; 13(4):169-178.
- Moshiri M, Chapman T, Fehner PY, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiographics.* 2012; 32:1599-618.
- Yordam N, Alikasifoglu A, Kandemir N, et al. True hermaphroditism: clinical features, genetic variants and gonadal histology. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:421-7.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364:273-83.
- Cheon CK. Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr.* 2011; 170:1-8.
- Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62:227-35.
- Zoltan A, Ping Z. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Diagnosis, Evaluation, and Management. Pediatrics in Review.* 2009; 30:e49-57.
- Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res.* 2009; 72:321-30.
- Martin CL, Ruble DN. Patterns of Gender Development. *Annu Rev Psychol.* 2010; 61:353-81.
- Butler G, De Graaf N, Wren B, Carmichael P. Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. *Arch Dis Child.* 2018; 103:631-6.
- Gülgöz S, Glazier JJ, Enright EA, et al. Similarity in transgender and cisgender children's gender development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116:24480-5.
- Guillamon A, Junque C, Gómez-Gil E. A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism. *Arch Sex Behav.* 2016; 45:1615-48.
- Polderman TJC, Kreukels BPC, Inwig MS, et al. The Biological Contributions to Gender Identity and Gender Diversity: Bringing Data to the Table. *Behav Genet.* 2018; 48:95-108.
- Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry.* 2016; 28:5-12.
- Wiepjes CM, Nota NM, Blok CJM, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972- 2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *J Sex Med.* 2018; 15:582-90.
- Claes L, Bouman WP, Witcomb G, et al. Non-suicidal self-injury in trans people: associations with psychological symptoms, victimization, interpersonal functioning, and perceived social support. *J Sex Med.* 2015; 12:168-79.
- Mahfouda S, Moore JK, Sifarikas A, et al. Puberty suppression in transgender children and adolescents. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:816-26.
- Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the Care of

- Transgender Children and Adolescents. Adv Pediatr.* 2016; 63:79-102.
28. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender Nonconforming People. *Int J Transgenderism.* 2012; 13:165-232.
29. Lamontagne E, d'Elbée M, Ross MW, et al. A socioecological measurement of homophobia for all countries and its public health impact. *Eur J Public Health.* 2018; 28:967-72.
30. Költő A, Young H, Burke L, et al. Love and Dating Patterns for Same- and Both-Gender Attracted Adolescents Across Europe. *J Res Adolesc.* 2018; 28:772-8.
31. <https://www.wheaton.edu/academics/school-of-psychology-counseling-and-family-therapy/sexual-and-gender-identity-institute/resources/articles/archive/2016>.
32. Lewis RJ, Derlega VJ, Griffin JL, Krowinski AC. Stressors for Gay Men and Lesbians: Life Stress, Gay-Related Stress, Stigma Consciousness, and Depressive Symptoms. *J Soc Clin Psychol.* 2003; 22:716-29.
33. Smalley KB, Warren JC, Barefoot KN. Differences in health risk behaviors across understudied LGBT subgroups. *Health Psychol.* 2016; 35:103-14.

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

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

Tel. 0818729203

E-mail: carloalfaro@tiscali.it

La transizione dell'adolescente con patologie reumatiche verso un'assistenza sanitaria orientata agli adulti

Carlo Alfaro ¹, Emma Acampora ¹, Rosa Acampora ², Luigi Tarallo ¹

¹ U.O.C. Pediatria, OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia (Napoli);
² U.O.C. Cure primarie, dirigente medico specialista in Reumatologia, Asl Napoli 3 Sud

RIASSUNTO

La gestione delle malattie reumatiche nell'infanzia e nell'adolescenza richiede un team multidisciplinare, specializzato e dedicato in grado di coprire l'intero spettro di queste complesse patologie, spesso con interessamento multi-organo e decorso cronico, nei vari aspetti correlati all'età. Lo studio di programmi specifici di transizione ha portato a un sostanziale miglioramento dell'assistenza al paziente con malattia cronica durante il processo di transizione, col risultato di un basso tasso di abbandono e a punteggi elevati di soddisfazione per la transizione. La transizione delle malattie reumatiche nell'adolescenza richiede un'adeguata collaborazione tra i servizi dell'età evolutiva a quelli per l'adulto. Questi aspetti vengono brevemente rivisti e discussi.

Parole chiave: Patologie reumatiche, transizione delle cure, adolescenza, outcome, qualità della vita.

Rheumatic diseases in adolescents and transition to adults

SUMMARY

The management of rheumatic diseases in childhood and adolescence requires a multidisciplinary, specialized and dedicated team able to cover the whole spectrum of these complex diseases, often with multi-organ involvement and chronic course, in the various aspects related to age. The study of specific transition programs has led to a substantial improvement in patient care during adolescence, to reduce the dropout rate and increase satisfaction scores for the transition. Transition of rheumatic diseases in adolescence requires adequate collaboration between pediatric and internist services. These aspects are briefly reviewed and discussed.

Key words: Rheumatic diseases, transition care, adolescence, outcome, quality of life.

Introduzione

Le malattie reumatiche comprendono oltre 200 patologie croniche a carico delle strutture costituenti l'apparato osteo-artro-muscolare (articolazioni, ossa, muscoli, tendini e guaine tendinee, legamenti, inserzioni tendinee o legamentose, borse e fasce) e non di rado coinvolgono altri organi (occhi, polmoni, reni, cute, cuore, ecc.). Possono essere su base infiammatoria o degenerativa. I sintomi sono spesso, almeno inizialmente, aspecifici e possono interessare qualunque organo e apparato.

I segni e sintomi di sospetto sono spesso manifestazioni cutanee, febbre persistente, stanchezza cronica, associati a tumefazione articolare o difficoltà di movimento. La diagnosi clinica può essere supportata dagli esami di laboratorio.

Una delle maggiori sfide è la diagnosi precoce, in quanto se non trattate tempestivamente e adeguatamente e prese in carico da un team multi-disciplinare tali malattie possono determinare conseguenze invalidanti e avere un impatto spesso significativo sulla qualità di vita (1).

Molte malattie reumatiche insorgono in età evolutiva, dai primi

mesi di vita fino all'adolescenza. Molti bambini affetti da malattie reumatiche continuano ad avere una malattia attiva persistente anche da adolescenti e da giovani adulti: ad esempio, il 60-80% dei pazienti con artrite idiopatica giovanile (la forma più comune) continua a necessitare di cure specialistiche anche dopo l'età adolescenziale. Inoltre, la cura dell'adolescente affetto da patologie reumatiche presenta sfide peculiari, come l'attività fisica, l'autosomministrazione di farmaci sottocutanei, l'impatto della patologia sull'immagine corporea, gli effetti collaterali dell'uso cronico di steroidi (quali sovrappeso, ipertensione, diabete, irsutismo, acne, ritardo di crescita e pubertà, gastrite e ulcera peptica, cataratta, osteoporosi, miopia, influenze sul comportamento), gli effetti immuno-soppressori delle terapie (rischio di infezioni gravi), l'influenza della malattia e dei farmaci su contraccezione, fertilità, gravidanza. Tutto ciò rende particolarmente delicato l'approccio all'adolescente con patologia reumatica e cruciale la corretta strutturazione del percorso di transizione dai servizi pediatrici a quelli orientati per l'adulto (2).

La transizione delle cure dalla pediatria alla medicina dell'adulto

La "fase di transizione" è il processo, programmato e finalizzato, attraverso cui si verifica il passaggio da un sistema di cure pediatriche a un modello di assistenza orientato sull'adulto (3). Si tratta di un processo spesso impegnativo e complesso, specie per i pazienti con malattie croniche (4). La necessità di studiare percorsi organizzati e codificati nasce dalla constatazione dell'alto rischio di fallimento di questo passaggio assistenziale. Un corretto, fisiologico e indolore processo di transizione è indispensabile per garantire la realizzazione di un percorso assistenziale che consenta l'adeguata tutela della salute psicofisica del paziente, attenui l'impatto psicologico del cambiamento e gli permetta di gestire in modo autonomo e consapevole le problematiche inerenti la propria salute. Rimanere troppo a lungo in un'organizzazione pediatrica (la cosiddetta "pediatrizzazione" del paziente) può contribuire a ritardare lo sviluppo di uno spirito di indipendenza (già favorito dai comportamenti iper-protettivi della famiglia) e può privare i pazienti delle cure più appropriate alla loro età per quelle specifiche malattie. I medici dell'adulto sono infatti più competenti per condizioni e complicanze rare in età pediatrica e dispongono di un armamentario farmacologico e terapeutico più vario.

Se la fase di transizione ai servizi sanitari dell'adulto non è condotta in maniera adeguata può verificarsi una discontinuità o addirittura interruzione dell'assistenza e delle cure, con aumento del rischio di complicanze e di scompenso della malattia di base, qualità della vita più scadente e aumento dei costi sanitari sostenuti. L'abbandono delle cure proprio in adolescenza raggiunge un livello critico (fino al 50-55% dei casi). Perché riesca, il proces-

so dovrebbe essere incentrato sul paziente con una grande attenzione alle sue esigenze individuali, e avvenire con continuità, coordinazione, flessibilità, sensibilità, secondo linee guida prestabilite.

La complessità della transizione è dovuta a molteplici fattori che la ostacolano o la complicano e coinvolgono i vari attori che la realizzano.

Da parte del team pediatrico vanno considerati: il legame affettivo con il paziente, la scarsa comunicazione e conoscenza nei confronti dei colleghi delle strutture internistiche, l'interesse scientifico verso il *follow-up* del caso.

Da parte dell'adolescente stesso: l'attaccamento alla struttura pediatrica e allo staff, la paura di affrontare un ambiente sconosciuto in cui non si ha un referente noto, l'assenza di un ambiente dedicato all'età.

Da parte della famiglia: oltre alle stesse remore del ragazzo, la sensazione di non sentirsi più un interlocutore privilegiato per il medico, dato che mentre le cure pediatriche sono centrate sulla triade genitori-bambino, le cure indirizzate all'adulto fanno riferimento direttamente al paziente. Da parte del medico dell'adulto, può essere presente un'insufficiente formazione nell'interazione con i ragazzi o una scarsa dimestichezza nell'affrontare e gestire alcune patologie ad insorgenza in età pediatrica. Da parte dell'amministrazione generale, si possono verificare: la mancanza di una efficiente rete di comunicazione tra pediatri e medici dell'adulto, la non disponibilità di linee-guida e/o protocolli di transizione condivisi, l'assenza di cultura specifica e formazione adeguata, la mancanza di tempo, personale e luoghi dedicati e di risorse allocate ad hoc (5).

L'elaborazione dello specifico e strutturato percorso di transizione, pertanto, va concordato tra il pediatra e il medico dell'adulto e articolato secondo un programma formalizzato e progressivo. I giovani e le loro famiglie devono essere messi in condizione di comprendere il processo e sapere cosa li aspetta e cosa ci si aspetta da loro.

L'inizio della pianificazione della transizione dovrebbe avvenire verso i 12 anni e il trasferimento definitivo alle strutture dell'adulto tra i 18 e 21 anni. Esistono più modelli di transizione che, sebbene variabili nella loro struttura e nei ruoli dei sanitari, si basano sostanzialmente su tre fasi:

- a) preparazione,
- b) trasferimento delle cure,
- c) integrazione nell'assistenza sanitaria per adulti.

La prima parte di questo progetto consiste nella preparazione del paziente e della famiglia. È la fase più lunga e compete al pediatra, che già a partire dalla prima parte dell'adolescenza (11-12 anni) e nell'arco di un periodo temporale di 2-4 anni, deve educare il ragazzo ad essere consapevole e responsabile della propria salute, e nel caso di patologia cronica, a conoscere e comprendere la natura della malattia, il rationale del trattamento, la causa dei sintomi, i segni precoci di un peggioramento o di

una complicanza e le misure per contrastarli. Inoltre, il pediatra deve rendere edotto il giovane sulle modalità per chiedere l'aiuto del personale sanitario e su come orientarsi nel sistema sanitario, organizzando autonomamente le visite in ospedale e la programmazione degli esami. È importante, in questa fase, il coinvolgimento dei genitori, che dovranno essere sensibilizzati a saper identificare il momento in cui il figlio è pronto per la transizione e aperti ad accogliere le sue istanze di autonomia ed emancipazione. Dovranno, inoltre, essere presenti per continuare a vigilare sul suo stato di salute. I genitori per contribuire efficacemente al processo di transizione devono aver chiaro il proprio ruolo e ricevere adeguato sostegno dai sanitari. Nello sviluppo di programmi di transizione dovrebbe essere posta un'enfasi significativa sul promuovere l'indipendenza dei giovani nella gestione dei diversi aspetti della loro vita e non solo nella gestione della malattia. La mancanza di fiducia dei caregiver nelle capacità dei giovani di gestire la propria salute e l'eccessiva preoccupazione sui possibili esiti negativi dei loro errori possono portare a transizioni infruttuose e impedire l'autogestione dei ragazzi con malattie croniche.

Nella fase del trasferimento vero e proprio, che avviene solitamente nella tarda adolescenza, è necessario che le figure sanitarie del ragazzo/a e dell'adulto instaurino una reciproca conoscenza e una proficua comunicazione finalizzata a un passaggio coordinato di consegne che garantisca la continuità dell'assistenza. Il pediatra dovrà presentare e consegnare all'internista l'anamnesi completa del paziente, con i percorsi diagnostici e le terapie praticate e tutti i dettagli utili a promuovere la relazione paziente-sanitario, oltre a discutere col collega che lo prende in carico il programma delle cure future, ai fini di un'impostazione unitaria e razionale del programma assistenziale e terapeutico (6). Sarebbe auspicabile un modello di transizione in cui i pazienti possano essere seguiti per il tempo necessario in uno spazio ad hoc co-gestito da pediatri e medici dell'adulto, le cosiddette "cliniche di transizione" per i giovani adulti (tra i 16 ei 25 anni).

L'ultimo passaggio, successivo all'evento di trasferimento, consiste nella frequenza da parte del paziente dei servizi per adulti. Durante tutto il percorso, i pazienti hanno spesso bisogno di un supporto per la salute emotiva e mentale. In ogni caso, il processo deve essere individualizzato per ciascun paziente, in base a gravità della malattia, comorbidità, accesso alle risorse sanitarie, contesto socioeconomico e non ultimo caratteristiche personali dell'individuo e della famiglia. Inoltre, il percorso va monitorato in tutto il suo svolgimento in quanto la transizione è un processo fluido che va aggiornato regolarmente in base alle necessità del paziente. Un obiettivo importante è l'acquisizione di capacità di auto-gestione e la costruzione della resilienza, definita come la capacità di rispondere positivamente alle avversità (7). Lo studio di programmi specifici di transizione ha portato a un sostanziale miglioramento dell'assistenza al paziente durante il processo di transizione, con riduzione dei tassi di abbandono e miglioramento del grado di soddisfazione degli utenti (7).

La transizione delle cure in Reumatologia pediatrica

Purtroppo molti studi hanno documentato la mancanza di successo della transizione delle cure in Reumatologia pediatrica, con difficoltà nell'autogestione, ritardo o mancanza agli appuntamenti delle visite, riduzione dell'aderenza o interruzione delle cure, peggioramento dell'attività della malattia, incremento di visite al pronto soccorso o ricoveri, aumento del disagio psicologico, comportamenti a rischio per la salute come bere alcolici mentre si assumono farmaci (8).

Per gestire la fase di transizione negli adolescenti affetti da malattie reumatiche, in Italia è stato sviluppato il progetto *Transition*, grazie alla collaborazione tra la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Società Italiana di Reumatologia (SIR). Il progetto ha l'obiettivo di normare la transizione dal punto di vista organizzativo, terapeutico e assistenziale, in un'ottica interdisciplinare, attraverso l'istituzione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) basato su ambulatori con pediatra, reumatologo, psicologo e infermiere. Si è stabilito di utilizzare un modello minimo di transizione semplice e dinamico (cartella clinica informatizzata, 1-2 visite in team, eventuale teleconsulto). *Transition* non è un modello teorico, ma validato da un ente certificatore riconosciuto. Questo consente alle singole Regioni di poter accreditare uno o più centri di transizione reumatologica applicando questo percorso, e tradurlo in un PDTA operativo (9).

Un aspetto cruciale è la difficoltà ad individuare, nei programmi di transizione reumatologica, misure standardizzate di risultati ed efficacia (10). Per valutare la prontezza del giovane alla transizione si utilizzano strumenti come il questionario *Transition Readiness Assessment Questionnaire* (TRAQ), che è quello più solidamente convalidato, ma non risulta particolarmente adatto per gli adolescenti più giovani (11), la TR(x)ANSITION Scale, l'AM I ON TRAC (Assunzione di responsabilità per l'assistenza ad adolescenti/adulti) e il *Readiness for Adult Care in Rheumatology* (RACER) che è l'unico specifico per la reumatologia (12).

Per una valutazione più allargata sugli aspetti psicologici si propongono strumenti più olistici come il questionario ON TRAC rivisto. Per lo *screening di routine* potrebbe essere efficace l'uso di strumenti come HEEDSSS con l'aggiunta di domande *trigger* per competenze specifiche di transizione sanitaria, gestione dei farmaci e aderenza alla cura, ad esempio THRxEADS.

Per misurare l'esperienza e la soddisfazione nella transizione degli adolescenti e dei genitori si usano strumenti quali *Adolescent Assessment of Preparation for Transition* (ADAPT), o anche altri mirati sulla valutazione della autoefficacia, come la *On Your Own Feet Transfer Experience Scale* (OYOF-TES) e la *On Your Own Feet Self-Efficacy Scale* (OYOF-SES). Per misurare infine i risultati degli interventi di transizione negli adolescenti viene proposto il modello *Triple Aim* (Triplo Obiettivo) sviluppato dall'Institute for Health Care Improvement, che considera l'impatto di un intervento sull'esperienza del paziente riguardo

all'assistenza sanitaria ricevuta, sulla salute della popolazione e sui costi pro capite delle cure. A questi parametri, è stata aggiunta l'esperienza del sanitario che fornisce le cure (*Quadruple Aim*, Obiettivo Quadruplo) (13).

Lo sviluppo di misure sempre più standardizzate ed efficienti dei risultati e dell'efficacia dei programmi di transizione sarà fondamentale per confrontare i diversi modelli e definire quelli migliori in reumatologia (14).

La criticità maggiore è la necessità di identificare i fattori e le caratteristiche che mettono un giovane più a rischio per un esito negativo della transizione, il che potrebbe consentire di fornire un adeguato supporto individualizzato alle sue difficoltà e indirizzare la corretta quantità di risorse per la popolazione appropriata. È su questo aspetto che la ricerca deve puntualizzare i suoi sforzi (15).

In conclusione

L'ottimale realizzazione del passaggio dalle cure pediatriche a quelle internistiche in tutte le aree che sono coinvolte, sanitarie, psicosociali ed educative, può avere un ruolo determinante nel migliorare la qualità della vita correlata alla salute di tutti i giovani con malattie croniche e/o disabilità, compresi quelli con malattie reumatiche (16).

Bibliografia

1. Davies K, Copeman A. The spectrum of paediatric and adolescent rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20:179-200.
2. McDonagh JE, Farre A. Are we there yet? An update on transitional care in rheumatology. *Arthritis Res Ther*. 2018; 11,20(1):5.
3. Castillo C, Kitsos E. *Transitions From Pediatric to Adult Care*. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17744946.
4. Samarasinghe SC, Medlow SHJ, Steinbeck K. Chronic illness and transition from paediatric to adult care: a systematic review of illness specific clinical guidelines for transition in chronic illnesses that require specialist to specialist transfer. *J Transition Med* 2020; 2:20200001.
5. Gray WN, Schaefer MR, Resmini-Rawlinson A, et al. Barriers to Transition From Pediatric to Adult Care: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43:488-502.
6. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD009794.
7. Collier RJ, Ahrens S, Ehlenbach ML, et al. Transitioning from General Pediatric to Adult-Oriented Inpatient Care: National Survey of US Children's Hospitals. *J Hosp Med*. 2018; 1:13-20.
8. White PH, Cooley WC, Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2018; 142(5):e20182587.
9. Coyne B, Hallowell SC, Thompson M. Measurable Outcomes After Transfer From Pediatric to Adult Providers in Youth With Chronic Illness. *J Adolesc Health*. 2017; 60:3-16.
10. Anelli CG, Len CA, Terreri MTRA, et al. Translation and validation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ). *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95:180-7.
11. Spiegel L, Tucker L, Karen Watanabe Duffy K, et al. Development and validation of the RACER (Readiness for Adult Care in Rheumatology) transition instrument in youth with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; 5,19(1):83.
12. Chira P, Ronis T, Ardoin S, White P. Transitioning Youth with Rheumatic Conditions: Perspectives of Pediatric Rheumatology Providers in the United States and Canada. *J Rheumatol*. 2014; 41:768-79.
13. Clemente D, Leon L, Foster H, et al. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46:372-79.
14. Roberts JE, Halyabar O, Petty CR, Son MB. Assessing preparation for care transition among adolescents with rheumatologic disease: a single-center assessment with patient survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; 1,19(1):61.
15. McDonagh JE. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child*. 2007; 92:802-7.

Corrispondenza:

Carlo Alfaro

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

Castellammare di Stabia, Napoli

Tel. 0818729203

E-mail: carloalfaro@tiscali.it



LA VOCE DEGLI SPECIALIZZANDI

sima
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA DELL'ADOLESCENZA

XIX Congresso Nazionale
SIMA
Congresso Virtuale
01 | 02 OTTOBRE 2021

Responsabile Scientifico
GABRIELLA POZZOBON

Tiroide e ansia: la linea sottile tra disturbo psichico e malattia organica

Emma Acampora ¹, Carlo Alfaro ¹, Davide Fortunato Foschini ², Luisa Occhiati ², Raffaele Cerchione ², Ludovica Fedi ², Michele Vecchio ², Luigi Tarallo ¹.

¹ U.O.C. Pediatria, OO.RR. Area Stabiese, Castellammare di Stabia (Napoli);

² Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli.

Introduzione. Numerose ricerche e metanalisi evidenziano aumento di prevalenza di depressione e disturbi d'ansia negli adolescenti durante la pandemia da COVID-19. Ma questo non deve far escludere a priori le cause organiche dei disturbi.

Caso clinico. Femmina di anni 15, anamnesi remota e familiare muta. Nessun problema segnalato fino all'estate 2020, quando ha manifestato disturbi del sonno, quantitativi (ritardo nell'addormentamento) e qualitativi (riposo poco ristoratore); in seguito, episodi di palpitazioni, irrequietezza, irritabilità, incapacità di concentrazione. Durante un episodio acuto con tremori, vertigini, sudorazione, senso di costrizione retrosternale e fame d'aria si recava in PS: esami emato-chimici d'urgenza e valutazione cardiologica normali, diagnosi di attacco di panico; iniziava un percorso psicoterapeutico contro lo "stress da pandemia". Dopo una nuova violenta crisi praticava esami ematici tiroidei con riscontro di aumento di FT4 (34 pmol/l), riduzione del TSH (0.03mU/L), aumento di anticorpi anti-tireoperossidasi (305UI/mL) e anti-tiroglobulina (60UI/mL); ecografia tiroidea: "ecostruttura disomogenea e ipoecogena con setti pseudonodulari"; diagnosi: Tiroidite di Hashimoto. Tuttavia, anche dopo aver iniziato la terapia e normalizzato la funzione ormonale, continuava a presentare sintomi di ansia che rispondevano bene ad un approccio psicoterapeutico cognitivo-comportamentale.

Conclusioni. Tra le cause organiche di ansia sono frequenti le disfunzioni tiroidee. Negli adolescenti con tiroidite autoimmune è segnalato aumento di 3,5 volte del rischio di depressione e di 2,3 volte di ansia. La complessità del cervello umano non esclude tuttavia che accanto alla cura della disfunzione tiroidea sia necessario un intervento specifico sulla componente emotiva.

Bibliografia

1. Racine N, McArthur B A, Cooke J E, et al. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021; 9:e212482.
2. Rider E A, Ansari E, Varrin P H, et al. Mental health and wellbeing of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2021; 24;374:n1730.
3. Siegmann E, Müller HHO, Luecke C, et al. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75:577-84.

Un caso di panipopituitarismo e diabete insipido da germinoma bifocale intracranico

Sabina Cenciarelli ^{1,2}, Salvatore Recupero ^{1,2}, Monica Palmoni ^{1,2}, Martina Finamore ^{1,2}, Chiara Irene Ferri ^{1,2}, Cristina Partenope ², Giovanna Weber ², Graziano Barera ², Gabriella Pozzobon ².

¹ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;

² IRCCS San Raffaele, UO Pediatria e Neonatologia.

Introduzione. I tumori della regione pineale costituiscono circa l'1% dei tumori intracranici; fra questi, la metà è rappresentata da tumori a cellule germinali (GCT), di cui il gruppo più numeroso è quello dei germinomi (1). Frequentemente i germinomi sono bifocali, sia soprassellari che pineali, con lieve prevalenza nel sesso maschile. L'età media alla diagnosi è di 16 anni, contro i 13-17 anni per tutti i tumori GCT (2).

Caso clinico. Una ragazza di 14 anni è giunta alla nostra attenzione, dopo circa 3 anni di evidente deflessione della velocità di crescita staturale-ponderale (Figura 1 e 2), per polidipsia e ritardo della maturazione puberale. Gli esami ematici e delle urine, eseguiti in corso di ricovero, hanno messo in evidenza panipopituitarismo e diabete insipido (Tabella 1). Alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo è stato osservato un ispessimento del peduncolo ipofisario con assenza della fisiologica iperintensità del segnale della neuroipofisi.

In considerazione del quadro endocrinologico, sono state intraprese in prima battuta le terapie sostitutive con idrocortisone, L-tiroxina e desmopressina, rimandando ad un secondo momento le terapie con ormone della crescita (GH) e di induzione della pubertà (Tabella 2). L'asportazione della lesione per via trans-naso-sfenoidale e l'analisi istologica hanno confermato la diagnosi di germinoma bifocale. Successivamente, la ragazza è stata sottoposta a 4 cicli di chemioterapia (CHT) con schema PEB (alizapride cloridrato, cisplatino, etoposide) e a 17 sedute di radioterapia (RT: 30.6 Gy sul sistema ventricolare e 36 Gy sul residuo infundibolare) (3), con radicalità oncologica apparentemente totale ai successivi controlli.

Follow-up. Sebbene l'iperfagia, l'obesità e le diverse alterazioni metaboliche correlate siano comuni dopo la chirurgia per tumore soprassellare (4), la ragazza ha presentato un arresto dell'accrescimento ponderale (Figura 2), secondario a periodici episodi di rifiuto dell'alimentazione associati a profonda astenia, talvolta con iponatremia di variabile entità, che spesso hanno necessitato di un aggiustamento della dose di idrocortisone. L'origine di tale malessere è stata attribuita sia alla componente organica che a quella psicologica.

La compliance alla terapia sostitutiva è stata sostanzialmente buona.

Nonostante diverse evidenze scientifiche testimonino l'assenza di relazione causale fra l'inizio del trattamento sostitutivo con GH e la comparsa di recidiva di malattia oncologica (5, 6), abbiamo preferito attendere prima di somministrare il GH e gli estrogeni. Quattro mesi dopo aver completato la terapia antitumorale, in considerazione delle richieste della ragazza e degli effetti negativi della carenza di estrogeni sul metabolismo osseo, abbiamo deciso di intraprendere un trattamento con estrogeni a basse dosi, preferendo effettuare la RM di controllo e una rivalutazione collegiale con gli oncologi prima del possibile inizio di un trattamento sostitutivo con GH.

Figura 1.

La curva di crescita staturale, dalla nascita alla diagnosi (indicata con una freccia), documenta un'importante decanalizzazione staturale a partire dall'età di 12 anni.

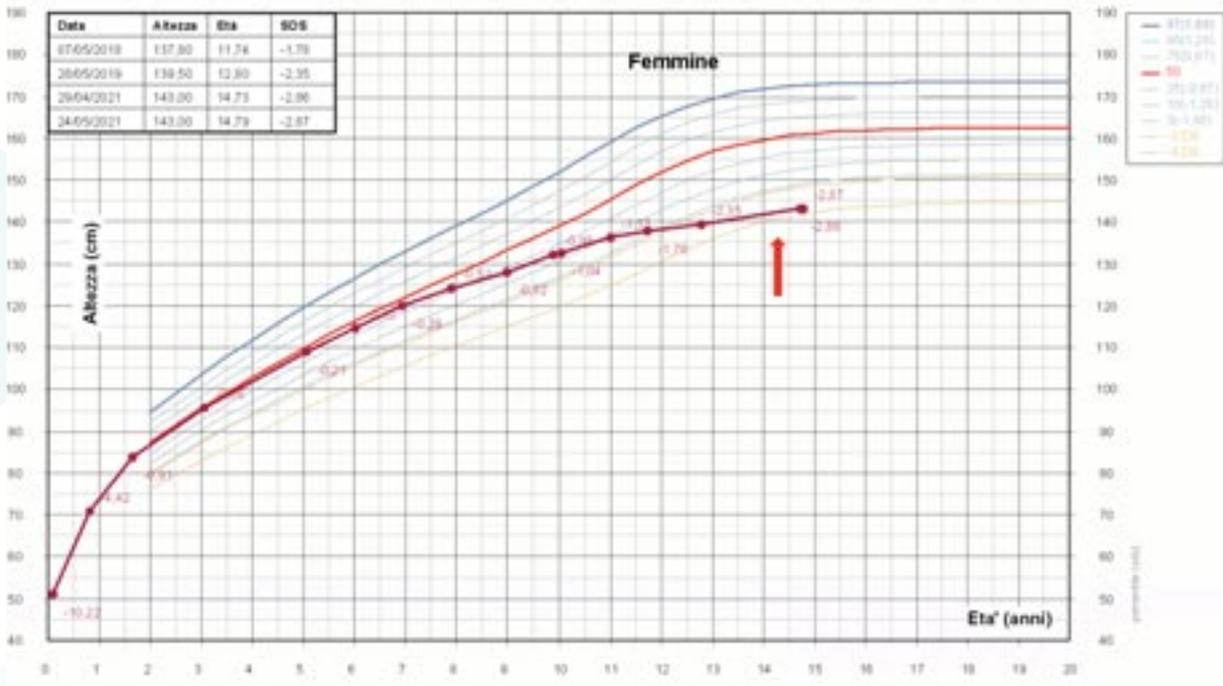


Figura 2.

La curva di crescita ponderale evidenzia l'arresto dell'incremento ponderale.

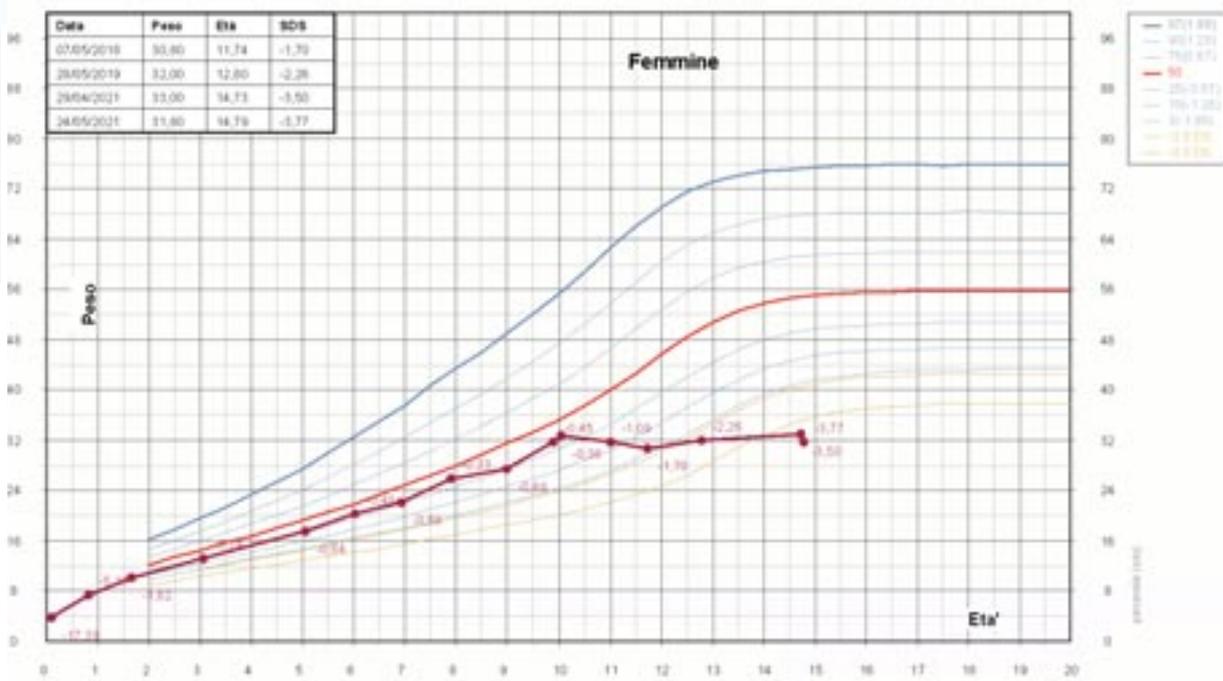


Tabella 1.

Esami ematici alla diagnosi.

Esame	Valore
Cortisolo h 8-15-20	56 – 37 – 38 ng/ml (v.n. 48-195)
ACTH h 8-15-24	13.7 – 9.8 – 8 pg/ml (v.n. 7.2-52)
FT4	0.7 ng/dl (v.n. 0.93-1.7)
TSH	3.37 µIU/ml (v.n. 0.25-5)
FSH	<0.3 mU/ml (*)
LH	<0.3 mU/ml (*)
Estradiolo	< 5 pg/ml (*)
IGF1	42 µg/l (v.n. 150-444 **)
Osmolarità plasmatica ed urinaria	274 mOsm/kg (v.n. 280-295) 82 mOsm/kg (v.n. 50-1200)

Legenda: v.n.: valori di normalità; (*) valori di riferimento variabili per età, stadio puberale e fase mestruale; (**) valori di riferimento corretti per età e sesso.

Tabella 2.

Esami ematici dopo 6 mesi dall'inizio della terapia sostitutiva.

Esami dopo 6 mesi	Valore
Cortisolemia (§) pre-terapia	16 ng/ml (v.n. 48-195)
2 ore post-terapia	284 ng/ml (v.n. 48-195)
ACTH h 8-15-24	<1.5 pg/ml (v.n. 7.2-52)
FT4	0.95 ng/dl (v.n. 0.93-1.7)
TSH	(*) 0.05 µIU/ml (v.n. 0.25-5)
LH (*)	<0.3 mU/ml
Estradiolo (*)	<5 pg/ml
IGF1(**)	22 µg/l (v.n. 150-444)
Osmolarità plasmatica ed urinaria	251 mOsm/kg (v.n. 280-295) 391 mOsm/kg (v.n. 50-1200)
Colesterolo totale	196 mg/dl (v.n. <170)
Colesterolo LDL	123 mg/dl (v.n. <110)

Legenda: v.n.: valori di normalità; (*) valori di riferimento variabili per età, stadio puberale e fase mestruale; (**) valori di riferimento corretti per età e sesso; (§) i valori di cortisolemia sono stati misurati prima e 2 ore dopo l'assunzione della dose di cortisolo del mattino.

Conclusioni. Il ritardo della maturazione puberale nelle ragazze richiede sempre una attenta valutazione per escludere le cause organiche responsabili del ritardo della crescita e pubertà. Nonostante diverse evidenze scientifiche testimonino l'assenza di relazione causale fra l'inizio della terapia sostitutiva con GH e la comparsa di recidiva di malattia oncologica, per prudenza abbiamo preferito rimandare il trattamento sostitutivo con GH dopo rivalutazione della RM e confronto con i Colleghi oncologi.

Bibliografia

1. Reddy MP, Saad AF, Doughty KE, et al. Intracranial germinoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015; 28:43-5.
2. Phi JH, Kim SK, Lee J, et al. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 11:107-14.
3. Al-Mahfoudh R, Zakaria R, Irvine E, et al. The management of bifocal intracranial germinoma in children. *Child's Nerv Syst*. 2014; 30:625-30.
4. Adachi M, Tsuchiya T, Muroya K, Asakura Y. Prevalence of Obesity, Hyperlipemia and Insulin Resistance in Children with Suprasellar Brain Tumors. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2007; 16:1-9.
5. Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, et al. Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child*. 1985; 139:347-50.
6. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr*. 2015; 58:41-6.

La pandemia ha reso gli adolescenti più inclini alla chirurgia estetica?

Raffaèle Cerchione¹, Carlo Alfaro², Ludovica Fedi¹, Michele Vecchio¹, Davide Fortunato Foschini¹, Luisa Occhiati¹, Emma Acampora², Luigi Tarallo².

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli;

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

Introduzione. Molti report suggeriscono che la pandemia da Covid-19 ha portato ad aumento di interventi e trattamenti di chirurgia estetica, in entrambi i sessi e in tutte le fasce di età. La Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica ha comunicato un incremento del 25% delle richieste nel 2020 rispetto al 2019. La American Society of Plastic Surgeons ha riportato un aumento del 64% delle richieste di consulenze in chirurgia e medicina estetica; analogamente, la British Association of Aesthetic Plastic Surgeons un aumento del 70%.

Materiale e metodi. Abbiamo indagato mediante un questionario on line la predisposizione a sottoporsi a interventi di chirurgia estetica di 310 adolescenti e giovani adulti (12-30 anni, femmine 67%) contattati tramite social network (per i minori col consenso o l'intermediazione dei genitori) durante il periodo pandemico (maggio 2020-marzo 2021).

Risultati. Il 46% degli intervistati (di cui il 73% femmine) ha dichiarato che sarebbe favorevole a sottoporsi a un intervento o trattamento estetico. Il 78% di quelli che lo farebbero ha dichiarato di pensarci di più dall'inizio della pandemia. La maggior parte degli intervistati pun-

terebbe su procedure poco invasive (Tabella 1). Le motivazioni attingono essenzialmente alla volontà di migliorare la propria immagine, peggiorata dai cambiamenti di abitudini in pandemia o osservata più attentamente per la maggiore esposizione agli schermi (Tabella 2). **Conclusioni.** Il desiderio di modificare il proprio corpo, già in crescita in una società sempre più incentrata sull'estetica, sembra essere stato implementato dalla pandemia. Sebbene le restrizioni sociali e l'uso di mascherine avrebbero potuto far presumere un disinvestimento sulla propria immagine, è accaduto il contrario. Questo anche in virtù del maggior tempo trascorso sul *web*, con concentrazione sull'aspetto fisico proprio, dei propri amici e conoscenti e dei modelli di *celebrity* e *influencer* dalla bellezza perfetta, apparente scorciatoia per il successo e la felicità, soprattutto per gli adolescenti in cerca di conferme per la propria fragile autostima.

Tabella 1.

Intervento che si vorrebbe fare	%
Cellulite	42
Rimozione cicatrici e iperpigmentazioni	35
Filler labbra e zigomi	20
Addominoplastica	18
Mastoplastica additiva o riduttiva	15
Rughe di espressione	10
Blefaroplastica	9
Liposuzione dei fianchi	8
Gluteoplastica	7
Plastica dell'ombelico	5
Otoplastica	3
Trattamenti anti <i>aging</i> del viso	2

Tabella 2.

Motivazioni	%
Migliorare il fisico danneggiato da sedentarietà, vita confinata, alimentazione sbagliata	33
Rendere il volto simile agli effetti con filtri-immagine su <i>smartphone</i>	20
Zoom Face (correzione imperfezioni del viso notate durante le <i>videocall</i>)	12
Aumentare le possibilità di successo sociale e scolastico o lavorativo	11
Maggiore disponibilità economica dovuta alle restrizioni pandemiche	2

Bibliografia

- Jenny H E, Chandawarkar A, Kim R. Data-Driven Insights on the Effects of COVID-19 on Public Interest in Medical Aesthetics: Part II (Active Analysis). *Aesthet Surg J.* 2021; 12,41(3):NP75-NP82.
- Thakurani S, Gupta S. Evolution of aesthetic surgery in India, current practice scenario, and anticipated post-COVID-19 changes: a survey-based analysis. *Eur J Plast Surg.* 2020; 28:1-10.
- Al Saud N A, Alanazi S N, Alshomer FM, et al. Plastic Surgery and COVID-19 in the GCC: Fears, Lessons Learned, and the Plan for the Future. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020; 11,8(9):e3225.

Fitspiration e IPED tra gli adolescenti in pandemia

Ludovica Fedi¹, Carlo Alfaro², Raffaele Cerchione¹, Michele Vecchio¹, Davide Fortunato Foschini¹, Luisa Occhiati¹, Emma Acampora², Luigi Tarallo².

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli;

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

Introduzione. A causa della ridotta possibilità di praticare attività fisica in pandemia, molti giovani si sono dedicati al *fitness* in casa, attraverso corsi *online*, *app* apposite, attrezzature per l'*home fitness*. Ciò è stato fortemente promosso tramite immagini e *slogan* sui *social media*: la "*fitspiration*" o "*fitspo*" (letteralmente "*ispirazione al fitness*"). Queste suggestioni rappresentano per lo più un prototipo estetico: l'ideale magro per le donne o muscoloso per gli uomini. Parallelamente è stato segnalato aumento dell'utilizzo di prodotti per migliorare l'immagine e le prestazioni: "*Image and performance enhancing drugs*" o IPED (integratori proteici, composti multivitaminici, steroidi anabolizzanti).

Materiale e metodi. Abbiamo condotto una *survey* telefonica tra gli adolescenti seguiti presso i nostri ambulatori nel periodo settembre 2020-gennaio 2021, per indagare sulle loro attitudini al *fitness* durante la pandemia.

Risultati. Hanno risposto 76 giovani di età compresa tra 11 e 19 anni (mediana 14 anni), di cui il 64% femmine. Il 60% (soprattutto maschi) ha dichiarato di aver eseguito ginnastica in casa durante la pandemia, il 48% (soprattutto femmine) ha riferito di aver seguito *blog* o *influencer* sui *social* dedicati a *fitness* e benessere, il 18% (soprattutto maschi) ha fatto uso di IPED, di cui il 32% senza richiedere consiglio medico.

Conclusioni. Negli adolescenti il forte investimento narcisistico sul corpo aumenta l'attenzione a tutte le sollecitazioni all'estetica e alla forma. Tuttavia, il confronto con ideali lontani dalla percezione che si ha della propria immagine può generare sentimenti di ansia, insoddi-

sfazione, vergogna, frustrazione e sensi di colpa. Questo può portare all'esercizio fisico compulsivo (che rientra tra i disturbi da dipendenza comportamentale) e ai disturbi del comportamento alimentare. Il medico che si occupa dell'adolescente non può trascurare di indagare nell'anamnesi su percezione della propria immagine corporea, attività fisica, contenuti visualizzati su internet, condotte alimentari, utilizzo di integratori o altre sostanze e di trarre spunto dalle risposte per fornire informazioni corrette.

Bibliografia

1. Parker K, Uddin R, Ridgers ND, et al. The Use of Digital Platforms for Adults' and Adolescents' Physical Activity During the COVID-19 Pandemic (Our Life at Home): Survey Study. *J Med Internet Res.* 2021; 1,23(2):e23389.
2. Alberga AS, Withnell S J, von Ranson KM. *Fitspiration and thinspiration: a comparison across three social networking sites.* *J Eat Disord.* 2018; 6,39.
3. Carrotte ER, Prichard I, Su Cheng Lim M. "Fitspiration" on Social Media: A Content Analysis of Gendered Images. *J Med Internet Res.* 2017; 19(3):e95.

Deflessione dell'umore nella patologia cronica: causa e conseguenza della mancata aderenza alla terapia

Martina Finamore ^{1,2}, Chiara Irene Ferri ^{1,2}, Monica Palmoni ^{1,2}, Salvatore Recupero ^{1,2}, Sabina Cenciarelli ^{1,2}, Cristina Partenope ², Giovanna Weber ², Graziano Barera ², Gabriella Pozzobon ².

¹ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;

² IRCSS San Raffaele, UO Pediatria e Neonatologia, Milano.

Introduzione. Il craniofaringioma rappresenta l'1,2-4.4% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale, il 6-9% di tutti i tumori cerebrali pediatrici. La terapia si basa sull'approccio neurochirurgico e radioterapico, anche se le nuove conoscenze molecolari stanno aprendo la strada a nuove terapie più individualizzate. È noto che i craniofaringiomi, sebbene siano classificati istologicamente come tumori a basso grado (*WHO grade I*) per la scarsa capacità di invasione e lenta crescita, possono compromettere la qualità di vita per la localizzazione primaria e sono spesso gravati da importanti sequele neurologiche (1).

La sopravvivenza a 10 anni è comunque ottima, attorno al 90% ma è gravata da un alto tasso di ricadute. La localizzazione sellare-soprasellare comporta frequentemente il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi, sia per la compressione diretta da parte del tumore sulla ghiandola pituitaria sia per le complicanze post chirurgiche, nonostante tecniche sempre più avanzate di *hypotalamus-sparing*.

Da tutto ciò deriva di solito una endocrinopatia multipla post-trattamento che può essere annoverata tra le complicanze principali dei craniofaringiomi e come tale necessita di un adeguato *follow up*.

Infatti, dopo la rimozione chirurgica del tumore si sviluppano quadri eterogenei di ipopituitarismo completo o parziale in cui si possono associare: diabete insipido, ipotiroidismo, ritardo puberale, disturbi della crescita e *deficit* di ACTH. Tali disfunzioni richiedono un trattamento medico sostitutivo e un attento monitoraggio laboratoristico (1-5).

Il danno ipotalamico si può manifestare con alterazione dei centri della fame e della sete (con conseguente insorgenza di obesità grave) (3). Inoltre possono presentarsi disturbi del sonno. A dieci anni dall'intervento di neurochirurgia più della metà dei pazienti presenta alterazioni del campo visivo, aumento ponderale significativo, deficit motori, epilessia e problematiche di tipo psicologico.

Inoltre, circa un quarto dei pazienti, dopo la malattia, presenta un ridotto rendimento delle performance scolastiche (2-4).

In tale contesto, soprattutto in età adolescenziale, si osserva spesso una non corretta aderenza alla terapia ormonale sostitutiva, laddove anche l'accettazione di una patologia cronica diviene ancora più difficoltosa (1).

Caso clinico. In un ragazzo di 17 anni, seguito presso OSR per panipituitarismo iatrogeno conseguente a rimozione di craniofaringioma nel 2006 per via transcranica, a distanza di 6 e 8 anni fanno seguito due recidive delle quali la prima viene trattata per via transfenoidale, la seconda per via transcranica seguita da un ciclo di radioterapia con successiva terapia ormonale sostitutiva multipla.

Dopo anni di regolare terapia, vengono segnalati nei mesi di giugno ad agosto 2021 episodi di astenia e rallentamento ideomotorio che richiedono plurimi ricoveri ospedalieri. Durante l'ospedalizzazione venivano eseguiti esami di approfondimento diagnostico alla ricerca della causa di tale scadimento delle condizioni generali.

In particolare, in considerazione del rallentamento ideomotorio è stato eseguito un EEG che ha mostrato anomalie focali lente ed epilettiformi sulle regioni frontali di destra, non confermate all'EEG holter delle 24 ore. La polisonnografia dinamica delle 48 ore è risultata nei limiti: "non propensione al sonno diurno, non ipersonnia di origine ipotalamica". Il monitoraggio della pressione in clinico ed ortostatismo, escludeva problematiche di tipo neurovegetativo. Gli indici nutrizionali, di flogosi e l'esame tossicologico su urine sono risultati negativi, così pure lo *screening* anticorpale per escludere una encefalite autoimmune.

Tuttavia, gli esami ormonali evidenziavano valori di cortisolemia, FT4 e IGF-1 ai limiti inferiori della norma o molto bassi [cortisolemia: 13 ng/ml (v.n. 48-195 ng/ml); FT4: 0.89 ng/dl (v.n. 0.93-1.7 ng/dl); IGF-1: 76 µg/l (v.n. 120-426 µg/l), testosterone: 0.10 ng/ml (v.n. 2.48-8.36 ng/ml)].

Conclusioni diagnostiche e trattamento. La mancanza di anomalie organiche rilevate avvalorava il sospetto di mancata aderenza alla terapia ormonale sostitutiva. Pertanto, il ragazzo veniva avviato ad un psicologico di supporto.

Conclusioni. La patologia cronica genera nel ragazzo una deflessione timica marcata che condiziona l'aderenza terapeutica, generando un circolo vizioso che porta al timore a svolgere le attività della vita quotidiana per ricomparsa dei sintomi e tendenza al ritiro sociale per senso di inadeguatezza.

È noto infatti che, nonostante le normali capacità intellettuali e condizioni fisiche relativamente buone, i bambini-adolescenti dopo la rimozione di craniofaringioma incontrano molte difficoltà nella vita quotidiana per quanto riguarda anche l'ambito delle relazioni sociali, il controllo delle emozioni e l'apprendimento. L'analogia tra i suddetti sintomi e i sintomi osservati nei pazienti dopo danno infantile nella zona frontale porta ad osservare che, oltre ai disturbi endocrini, il danno al lobo frontale causato dalla crescita del tumore e dall'intervento chirurgico implica ulteriori conseguenze psicologiche in questi pazienti. È dunque fondamentale sia il supporto medico (sia del pediatra di famiglia che dell'equipe ospedaliera) nel regolare *follow up* del ragazzo e della famiglia sia il supporto psicologico in termini di adeguata comprensione e accettazione della malattia al fine di garantire una buona qualità di vita a questi pazienti (1, 5).

Il ragazzo adolescente deve dunque avere lucida consapevolezza della propria condizione e attuare autonomamente comportamenti congrui al fine di una corretta gestione della patologia cronica e di una buona qualità di vita. In tal senso non può né deve essere trascurato il vissuto emotivo del ragazzo, valutando la eventuale necessità di un supporto psicologico.

Bibliografia

1. Karavitaki N, Bruflani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:397-409.
2. Abrams LS, Repka MX. Visual outcome of craniopharyngioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997; 34:223-8.
3. de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:2734-7.
4. Ondruch A, Maryniak A, Kropiwnicki T, Roszkowski M, Daszkiewicz P. Cognitive and social functioning in children and adolescents after the removal of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2011; 27:391-7.
5. Salce N, Giovannelli E, Graziani V, et al. Il punto sul craniofaringioma. *Medico e Bambino*. 2021; 24:e210-e16.

Uso di tecnologia digitale nei giovani e controllo dei genitori (dati preliminari)

Davide Fortunato Foschini ¹, Carlo Alfaro ², Raffaele Cerchione ¹, Ludovica Fedi ¹, Luisa Occhiati ¹, Emma Acampora ², Luigi Tarallo ².

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli;

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

Introduzione. La digitalizzazione è sempre più protagonista del quotidiano delle nuove generazioni, che si interfacciano sin dalla primissima infanzia con smartphone, tv e personal computer (pc) e acquisiscono "autonomia digitale" sempre più precocemente. Spesso la loro permanenza in rete può sfuggire al controllo dei genitori. La pandemia da COVID-19 ha amplificato in modo cruciale il tempo dedicato all'uso dei dispositivi elettronici.

Materiale e metodi. Attraverso un questionario anonimo distribuito on line ai genitori, abbiamo raccolto informazioni riguardanti: utilizzo dei figli di smartphone, tv e pc (età del primo utilizzo, età e tipo del primo dispositivo di uso personale), conoscenza/utilizzo di sistemi di monitoraggio (*Parental Control*), percezione sulla sicurezza dei figli sul web. Sono stati raccolti 1.255 questionari relativi a minori di età compresa tra i 3 ed i 18 anni (60% maschi).

Risultati. Inizia a guardare da solo la tv a 0-3 anni il 14.6% del campione, il 41% a 3-6 anni. Il 4% dei bambini di 0-3 anni ha accesso da solo allo smartphone, il 28% inizia a farlo a 10-12. Per il pc l'uso autonomo inizia a 10-12 anni per il 24%. Quasi l'80% dei genitori conosce i sistemi di *Parental Control*, ma solo il 30% li usa abitualmente. Circa il 15% dei genitori sospetta che i propri figli abbiano avuto accesso a contenuti inappropriati alla loro età. I ragazzi che attualmente hanno tra i 12 e 18 anni hanno avuto mediamente accesso a dispositivi digitali in età più avanzata rispetto ai bambini attualmente tra i 3 e gli 11 anni.

Conclusioni. La digitalizzazione sempre più precoce dei bambini, accelerata dalla pandemia, rende urgente l'educazione di genitori e figli sul corretto utilizzo di internet e sui possibili rischi correlati.

Bibliografia

1. Abi-Jaoude E, Treurnicht Naylor K, Pignatiello A. Smartphones, social media use and youth mental health. *CMAJ*. 2020; 192(6):E136-E141.
2. Nesi J. The Impact of Social Media on Youth Mental Health. Challenges and Opportunities. *North Carolina Medical Journal*. 2020; 81(2):116-121.
3. Bjelland M, Soenens B, Bere E, et al. Associations between parental rules, style of communication and children's screen time. *BMC Public Health*. 2015; 15:1002.

Didattica a distanza: cosa ne pensano i ragazzi di un Istituto superiore della Penisola sorrentina

Luisa Occhiati ¹, Carlo Alfaro ², Michele Vecchio ¹, Davide Fortunato Foschini ¹, Raffaele Cerchione ¹, Ludovica Fedi ¹, Emma Acampora ², Luigi Tarallo ².

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli;

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

Introduzione. La pandemia da COVID-19 ha determinato cambiamenti cruciali nella vita delle popolazioni, tra cui la sospensione della didattica in presenza per limitare la diffusione del virus, sostituendola con la didattica a distanza (DAD), che in Italia è proseguita da marzo 2020, tranne brevi interruzioni, a maggio 2021.

Materiale e metodi. Abbiamo condotto una survey in un Istituto superiore della Penisola Sorrentina, somministrando, tramite le insegnanti, un questionario anonimo online a 693 studenti (55,4% femmine) circa la loro esperienza con la DAD. Il 18,3% del campione frequentava il 1° anno di scuola superiore, il 25,7% il 2°, il 21,5% il 3°, il 16,5% il 4° e il 18% il 5°.

Risultati. Le modalità di DAD hanno previsto nel 99,6% dei casi video-lezioni online, seguite dall'invio di dispense o altro materiale. Gli insegnanti hanno usato in primis "google classroom", seguito da "google meet" e dal "registro elettronico". Il 71,9% degli studenti ha utilizzato per la DAD il proprio smartphone, il 55,1% il computer portatile, i restanti computer fisso o tablet. La frequenza delle lezioni online è stata assidua per il 50,8% degli intervistati, abbastanza costante nel 32,9%, saltuaria nel 9,8%, limitata nel 4%. Tra le difficoltà: il 44,9% ha riferito problemi con la connessione internet, il 19,3% poca comprensione delle lezioni, l'11,9% scarsa collaborazione tra compagni. Il 39,1% non rilevava alcun problema. Più del 50% degli studenti ha riferito buon dialogo con gli insegnanti, anche riguardo argomenti non scolastici quali hobbies, stati d'animo e disagi personali. Solo il 38,8% ha dichiarato di non aver subito ripercussioni sull'apprendimento con la DAD. Il 50,7% ritiene che la DAD potrebbe solo integrare ma mai sostituire la didattica in presenza.

Conclusioni. La DAD è stato un valido strumento per garantire agli studenti il proseguimento del proprio programma di studi. Tuttavia, per i giovani la DAD non equivale mai alla scuola in presenza, né sul piano dell'apprendimento né per la loro necessità di rapporti sociali dal vivo.

Bibliografia

1. Quintiliani L, Sisto A, Vicinanza F, et al. Resilience and psychological impact on Italian university students during COVID-19 pandemic. Distance learning and health. Psychol Health Med. 2021; 18:1-12.
2. Appolloni A, Colasanti N, Fantauzzi C, et al. Distance Learning as a Resilience Strategy during Covid-19: An Analysis of the Italian Context. Sustainability. 2021; 13(3):1388.
3. Schneider SL, Council ML. Distance learning in the era of COVID-19. Arch Dermatol Res. 2021; 313:389-90.

Deflessione del tono dell'umore, alterazioni della funzionalità sessuale ed ipotestosteronemia in un adolescente: un complesso puzzle

Monica Palmoni ^{1,2}, Martina Finamore ^{1,2}, Chiara Irene Ferri ^{1,2}, Sabina Cenciarelli ^{1,2}, Salvatore Recupero ^{1,2}, Cristina Partenope ², Giovanna Weber ², Graziano Barera ², Gabriella Pozzobon ².

¹ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;

² IRCSS San Raffaele, UO Pediatria e Neonatologia, Milano.

Introduzione. L'ipogonadismo del maschio "adulto" è una sindrome clinica e biochimica che si associa a ridotti livelli sierici di testosterone. Si manifesta con disfunzione erettile, calo della libido e diminuzione della funzionalità sessuale, ma anche con sintomi non sessuali quali astenia, perdita della concentrazione e depressione. Nella diagnosi differenziale si devono distinguere le forme di ipogonadismo congenito (ad es. Sindrome di Kallman, Sindrome di Klinefelter) da quelle acquisite (secondarie a tumori/lesioni ipofisarie, trauma, orchietomia), che necessitano di terapia sostitutiva a vita, e transitorie (secondarie a disordini metabolici, malattie infiammatorie, problematiche psicologiche, iatrogene), che possono modificare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sopprimendo una o più delle sue componenti in maniera non irreversibile. Ne risulta che una corretta raccolta anamnestica sia fondamentale nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente pubere con quadro di ipogonadismo.

Caso clinico. Un ragazzo di 17 anni e 9 mesi viene sottoposto ad accertamenti medici perché lamenta da circa due anni calo della libido ed alterazioni della funzionalità sessuale associati a deficit dell'attenzione, astenia e deflessione del tono dell'umore, motivo per il quale ha

intrapreso un percorso di cura neuropsichiatrico. Riferisce inoltre insorgenza progressiva nell'ultimo anno di poliuria e polidipsia associate a disturbi visivi. Dato rilevante scaturito dalla raccolta anamnestica è la regolare assunzione di integratori proteici di cui fa uso da quasi un anno, parallelamente alla pratica di attività sportiva.

In prima battuta il ragazzo viene sottoposto ad una valutazione urologica che esclude cause organiche e suggerisce per il deficit erettile e calo del desiderio sessuale l'indicazione ad effettuare una valutazione endocrinologica, che documenta un peggioramento di ipotestosteronemia (testosterone 1.11 ng/ml, 10° percentile per un adolescente di pari età: 2.0 ng/ml), valori di gonadotropine basali ridotte (FSH 1.3 mU/mL, v.n. 1.4 - 18.1 mU/mL; LH 0.9 mU/mL, v.n. 1.7 - 8.6 mU/mL) ed un probabile diabete insipido per cui viene indicato il ricovero ospedaliero per ulteriori accertamenti diagnostici.

Diagnostica. Il ritmo circadiano cortisolo-ACTH, la funzionalità tiroidea e la prolattina sono risultati nella norma. L'ACTH test ha mostrato una normale risposta surrenalica; il test al Decapeptyl ha rilevato una risposta gonadotropinica post stimolo adeguata (FSH 3.8 mU/ml, LH 21.0 mU/ml) in presenza di valori basali di testosterone ai limiti inferiori di norma per età e stadio puberale (testosteronemia basale in due occasioni: 2.7 ng/ml e: 3.62 ng/ml) ma con buona risposta dopo stimolo (testosteronemia dopo 24 ore dal test pari a 6,17 ng/ml). Il bilancio idrico dopo progressiva riduzione dell'introito giornaliero di liquidi è risultato nella norma, ed è stato successivamente eseguito test dell'assetamento per 22 ore, ben tollerato con ottimale restrizione, che ha consentito di escludere la diagnosi di diabete insipido centrale o nefrogenico.

Al fine di rilevare possibili quadri malformativi o lesioni a carico della regione ipotalamo ipofisi, è stata effettuata Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo e della sella turcica con studio dei bulbi olfattori che non ha riscontrato alterazioni anatomiche dell'area di interesse.

In virtù della storia anamnestica del ragazzo, è stato eseguito per completamento un colloquio psicologico durante il ricovero, che ha evidenziato disagio emotivo, tono dell'umore depresso e una preoccupazione importante per la sua problematica sessuale con ripercussioni significative sulla qualità di vita.

Diagnosi. Il paziente viene dimesso senza una chiara definizione eziologica del suo quadro clinico. I valori fluttuanti di testosterone, in presenza tuttavia di buona risposta ai test da stimolo, e una negatività della morfologia della regione ipotalamo ipofisi, non hanno permesso di porre diagnosi di ipogonadismo. In considerazione del dato anamnestico di uso di integratori proteici in palestra, è stata posta l'indicazione ad interrompere l'assunzione per rimuovere fattori confondenti che possano interferire sulla produzione ormonale endogena e ripetere un controllo seriato degli esami ormonali.

Inoltre, in virtù del quadro globale di una sindrome depressiva, è stata consigliata la prosecuzione del percorso psicoterapico già avviato.

Follow-up. Nella visita ambulatoriale di controllo effettuata a distanza di tre mesi dalla dimissione, vengono riscontrati valori di testosterone in spontaneo aumento (testosterone 4,88 ng/ml). Il giovane riferisce miglioramento del suo stato emotivo sebbene persistano sintomi di tipo depressivo quali fluttuazioni del tono dell'umore e disturbi del sonno, per i quali prosegue *follow up* neuropsichiatrico e per cui ha intrapreso terapia con benzodiazepine, senza beneficio. Si consiglia dunque come strategia collaterale un percorso con psicologo sessuologo, e si ribadisce la necessità di proseguire il monitoraggio clinico e ormonale nel tempo.

Conclusioni. Ansia, depressione e bassi valori di testosteronemia in ragazzi con regolare progressione e completamento dello sviluppo puberale non devono mai essere sottovalutati e potrebbero essere associati tra loro. Nei giovani, un livello ridotto di testosterone potrebbe provocare quadri di ansia, insicurezza e *deficit* dell'attenzione. Essenziale effettuare una accurata anamnesi e valutare la genesi della problematica indagando le varie possibili ipotesi diagnostiche. Nel caso da noi riportato la diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo parziale è ancora da escludere definitivamente, tuttavia è poco probabile vista la normalità degli esami, dello stadio puberale e della RM encefalo. Più probabile risulta essere l'effetto iatrogeno provocato dall'assunzione di sostanze (integratori?), sebbene purtroppo non dimostrabile. In questi casi, un *follow up* prolungato è necessario per confermare l'orientamento diagnostico e per valutare nel tempo la progressione del quadro clinico e l'aspetto emotivo del paziente.

Bibliografia

1. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015; 18:5-15.
2. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. 2013; 1:3-16.
3. Hulmi JJ, Volek JS, Selanne H, Mero AA. Protein ingestion prior to strength exercise affects blood hormones and metabolism. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37:1990-7.
4. Sallinen J, Pakarinen A, Ahtiainen J, et al. Relationship between diet and serum anabolic hormone responses to heavy-resistance exercise in men. *Int J Sports Med*. 2004; 25:627-33.
5. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex Differences in Anxiety and Depression: Role of Testosterone. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35:42-57.

La gestione dell'adolescente con drepanociticosi

Salvatore Recupero^{1,2,3}, Gabriella Pozzobon³, Chiara Filisetti^{1,2,3}, Sabina Cenciarelli^{1,2,3}, Elena Sophia Fratini^{1,2,3}, Maria Sambuco^{1,2,3}, Camilla Visconti^{1,2,3}, Arianna Petrillo^{1,2,3}, Valeria Calbi², Federica Barzagli², Francesca Ferrua², Maddalena Migliavacca², Francesca Tucci², Vera Gallo², Giulia Consiglieri², Sarah Markt⁴, Maria Ester Bernardo^{1,2}, Maria Pia Cicalese², Alessandro Aiuti^{1,2}.

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università Vita e Salute San Raffaele, Milano;

² U.O. Immunoematologia Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

³ U.O. Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

⁴ U.O. Ematologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

Introduzione. La drepanocitosi o *Sickle Cell Disease* (SCD) rappresenta un'anemia emolitica cronica ereditaria dovuta alla presenza di una forma di emoglobina anomala, l'HbS. Questa variante emoglobinica, determinata da una mutazione puntiforme responsabile dell'inserimento in posizione 6 della catena β della globina di una valina idrofoba al posto dell'acido glutammico idrofilo, possiede proprietà chimico-fisiche diverse dalla normale HbA. Questa modifica comporta instabilità della molecola e una tendenza, in condizioni di ipossia, a formare lunghi polimeri all'interno dei globuli rossi, che si deformano acquisendo il caratteristico aspetto a falce (*sickle*) (1).

L'anomalia genetica si trasmette con modalità autosomica recessiva ed il soggetto affetto deve imparare a convivere cronicamente con la patologia. Oggi l'unica strategia terapeutica potenzialmente in grado di curare definitivamente la SCD è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Considerati i rischi associati a questa terapia, è generalmente limitata ai pazienti con complicanze avanzate della malattia (2). In analogia ad altre condizioni croniche, l'adolescenza rappresenta un momento critico per il soggetto con SCD; lo dimostra l'alto rischio di mortalità che coinvolge i pazienti con drepanocitosi in questa fase della vita (3).

Approccio nella gestione dell'adolescente con SCD. La gestione del paziente con SCD, anche nel periodo adolescenziale, si fonda su due punti cardine: la prevenzione degli eventi acuti ed il controllo delle complicanze croniche.

a. Prevenzione degli eventi acuti. Le crisi dolorose vaso-occlusive (VOC) rappresentano la manifestazione clinica principale della SCD e sono dovute all'instabilità dell'HbS che, in condizioni di basse tensioni di ossigeno, tende a formare polimeri spiraliiformi responsabili della deformazione falciforme delle emazie, le quali diventano più rigide portando all'occlusione meccanica dei vasi. Le VOC possono coinvolgere sia il micro che il macrocircolo, interessando principalmente gli organi con flusso ematico più lento (milza, ossa, fegato) o quelli con attività metabolica più elevata (tessuto muscolare, cerebrale o placentare). Le infezioni, l'intensa attività fisica, la disidratazione, il soggiorno in alta montagna, il freddo, l'uso di farmaci diuretici ed anestetici e l'immobilizzazione prolungata vengono considerati i fattori di rischio più spesso associati al processo di falcizzazione (4).

La SCD, inoltre, si caratterizza anche per altri eventi acuti, potenzialmente fatali, come le problematiche cerebrovascolari (di natura ischemica che emorragica) e l'*Acute Chest Syndrome* (ACS). Quest'ultima condizione, causata da numerosi fattori eziopatogenetici (infezioni, vasocclusione polmonare, embolia gassosa, broncocostrizione in corso di attacchi asmatici), è caratterizzata da febbre, dispnea, dolore toracico e desaturazione con associate alterazioni alla radiografia polmonare. L'ACS rappresenta una delle principali cause di mortalità nel soggetto con SCD (5).

L'adolescente con drepanocitosi, quindi, deve imparare a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle complicanze della malattia e deve essere consapevole che, alla comparsa di segnali sospetti, è necessario effettuare al più presto una valutazione medica. La febbre, ad esempio, rappresenta una condizione di emergenza, da valutare ed eventualmente trattare. Una valutazione ritardata ed una terapia inadeguata degli episodi infettivi, infatti, rappresentano una causa importante e prevenibile di morbilità e mortalità nella SCD (6). Anche la comparsa di un quadro algico non deve essere sottovalutata. Occorre, infatti, nell'approccio all'adolescente drepanocitico che accusa dolore, effettuare sempre un'anamnesi accurata (intensità dell'algia, caratteristiche, localizzazione, eventuali sintomi associati, confronto con precedenti episodi, eventuali terapie analgesiche assunte, regime farmacologico in corso). All'anamnesi si deve associare una valutazione oggettiva del dolore, da effettuare tramite scale di valutazione/autovalutazione unidimensionali che fanno riferimento all'intensità dolorosa riferita dal paziente e che devono essere adeguate alle capacità cognitive e di comprensione del soggetto.

Le crisi dolorose vaso-occlusive provocano forti dolori alle ossa lunghe, alle mani e ai piedi, alla schiena e alle articolazioni. Il dolore all'anca può derivare da necrosi avascolare della testa del femore. Un importante dolore addominale può svilupparsi con o senza vomito e di solito è accompagnato da dolore alla schiena e alle articolazioni.

Nell'ambito della prevenzione degli eventi acuti un ruolo importante lo svolgono le manovre volte a prevenire le infezioni, che nel soggetto con SCD possono rivelarsi fatali. Le linee guida consigliano di sottoporre a profilassi vaccinale a partire dai due mesi di vita tutti i bambini con SCD tramite vaccino antipneumococcico 13-valente, da continuare dopo i 24 mesi con il vaccino polisaccaridico 23-valente (7, 8). Nonostante esistano diverse evidenze scientifiche sulle modalità e sulle tempistiche delle dosi di richiamo, la maggior parte della comunità scientifica sostiene l'importanza di effettuare un richiamo del vaccino contro lo pneumococco proprio durante l'adolescenza (9).

Si suggerisce, inoltre, all'adolescente con SCD di effettuare la vaccinazione anti influenzale a cadenza annuale e, in considerazione del momento storico e dei rischi associati all'infezione, quella anti SARS-CoV-2 (10).

L'attività di prevenzione degli eventi acuti necessariamente deve prevedere, inoltre, che il paziente, consapevole della sua condizione, eviti quei comportamenti a rischio che possano favorire l'insorgenza delle crisi vaso-occlusive. Occorre che il ragazzo/a venga responsabilizzato alla stretta aderenza al regime terapeutico, in particolare all'eritrocitoafesi (consigliata per ridurre la percentuale di HbS nel sangue a valori < 30% del totale dell'emoglobina) ed alla terapia con idrossiurea).

L'idrossiurea (HU) ha un effetto pleiotropico: oltre ad indurre la produzione di HbF, induce anche importanti variazioni a livello cellulare: ad esempio la deformabilità delle cellule HbS, migliora il flusso ematico e riduce l'adesione endoteliale. Inoltre potrebbe avere anche un effetto sulla prevenzione dello *stroke* facendo diminuire la velocità di flusso al doppler transcranico (TCD).

La terapia con HU viene usata anche in caso di Sindrome polmonare acuta (*Acute Chest Syndrome*) e ipertensione polmonare.

Le complicanze neurologiche sono frequenti e tra le più serie e disabilitanti. Lo *stroke* sintomatico si verifica in circa l'11% dei pazienti con SCD prima dei 20 anni e circa il 35% presenta lesioni silenziose alla RMN con relativo coinvolgimento psico-cognitivo e *deficit* di apprendimento.

Programmi di *screening* per la prevenzione dell'ictus ischemico sono stati condotti con l'uso del TCD che misura le velocità di flusso ematico delle grandi arterie della base cranica. Una velocità ematica > 200 cm/s a livello dell'arteria cerebrale media correla con elevato rischio di *stroke* nei soggetti omozigoti HbS/HbS (11). Molti esperti raccomandano uno *screening* annuale con TCD per i bambini da 2 a 16 anni.

b. Gestione delle complicanze croniche. Le complicanze croniche che si possono osservare nella SCD sono multisistemiche e dipendono sia dalle caratteristiche intrinseche della patologia sia dagli interventi terapeutici (come il sovraccarico di ferro in corso di terapia trasfusionale cronica) volti a contenerla.

Le alterazioni metaboliche ed endocrinologiche mostrano un'elevata incidenza e spesso i bambini e adolescenti con SCD presentano alterazioni dell'accrescimento e della maturazione scheletrica con modificazioni della composizione corporea, secondarie alle carenze di fattori nutrizionali ed alle aumentate richieste dovute ad uno stato ipermetabolico (12).

L'iposomia rappresenta il disturbo endocrino che si riscontra più frequentemente nei bambini con SCD, in particolare durante l'adolescenza lo *spurt* accrescitivo risulta ritardato di circa 1.5 anni rispetto alla popolazione di riferimento. Questo dato auxologico si associa a livelli plasmatici di IGF-1 inferiori rispetto a quanto atteso per l'età ed il sesso.

Spesso la causa di queste alterazioni è legata ad un pregresso insulto vascolare a livello ipofisario in corso di una crisi vaso-occlusiva, che determina alterazioni della produzione di ormone della crescita associate a quadri neuroradiologici di *empty sella*, che possono essere trattate in casi molto selezionati con terapia ormonale sostitutiva (13).

Un'altra importante problematica endocrina tipica dell'adolescente con SCD è il ritardo puberale, stimato in circa 2 anni rispetto ai coetanei, che tuttavia di solito nell'età adulta evolve in una normale maturazione sessuale in entrambi i sessi. In una percentuale di pazienti, invece, la pubertà ritardata sottende un quadro di insufficienza gonadica ad eziologia multifattoriale. Oltre all'iposomia e all'ischemia dovuta ai fenomeni vaso-occlusivi, infatti, sia il regime trasfusionale non supportato da un'adeguata ferrochelazione che l'idrossiurea possono avere effetti negativi sullo sviluppo puberale e/o sulla spermatogenesi (14).

Il ritardo puberale inevitabilmente presenta anche risvolti psicologici in quanto l'adolescente con SCD, oltre alle sfide tipiche di questa critica età della vita, deve convivere con la diagnosi di malattia cronica associata, rispetto ai coetanei, ad un ritardato *spurt* accrescitivo e puberale.

Le possibili alterazioni endocrino-metaboliche possono anche interessare la componente ossea; in questi casi si utilizza l'espressione "Sickle Bone Disease" (15), ad indicare le problematiche ossee ad eziologia multifattoriale riscontrate nella drepanocitosi. È inoltre incrementato il rischio di sviluppare alterazioni dell'omeostasi del glucosio negli adolescenti con SCD, in particolare se sottoposti a regime trasfusionale cronico; nel monitoraggio del rischio diabetologico risulta utile misurare i livelli sierici di fruttosammina, che meglio dell'emoglobina glicosilata riflette il controllo glicemico delle settimane precedenti.

Conclusioni. La gestione cronica della SCD rappresenta una sfida significativa in adolescenza. Le problematiche intrinseche di questo delicato momento della vita si scontrano inevitabilmente con gli accertamenti e le terapie a cui il paziente deve regolarmente sottoporsi. Il coinvolgimento sistemico della patologia si riflette nella necessità di gestire in maniera cronica una serie di altre problematiche che possono interessare diversi organi ed apparati nel corso della SCD (1) (**Tabella 1**).

Nella prevenzione degli eventi acuti e nella gestione delle complicanze croniche, infatti, un primo passaggio fondamentale è rappresentato dall'aderenza alle terapie (regime trasfusionale cronico con associata ferrochelazione, idrossiurea), spesso un punto critico per il paziente in fase adolescenziale.

Il ragazzo/a con SCD ovviamente non può essere lasciato solo nella complessa gestione della sua malattia. Il supporto genitoriale, fondamentale nei primi anni di vita, deve continuare ad essere un elemento imprescindibile a cui si devono affiancare altre figure (psicologo, insegnanti, prima il pediatra curante e poi il medico di famiglia) che possano aiutare a sostenere il peso dell'adolescente con SCD.

Tabella 1.

Possibili croniche manifestazioni cliniche in corso di drepanocitosi

INTERESSAMENTO CARDIO- RESPIRATORIO	Asma bronchiale Ipertrofia adenoidea con possibili apnee notturne Ipertensione polmonare	Valutazione routinaria della saturazione Monitoraggio annuale della funzionalità polmonare (spirometria) e cardiaca (EcoCG) Visita ORL, se anamnesi positiva per russamento.
INTERESSAMENTO RENALE	Ematuria Ipostenuria Enuresi Insufficienza renale cronica	Valutazione routinaria della funzionalità renale (cistatina C più affidabile della creatinina) Esame urine semestrale
INTERESSAMENTO EPATICO	Sequestro epatico	Ecografia addome ogni sei mesi
INTERESSAMENTO VASCOLARE	Ipertensione arteriosa	Valutazione routinaria della pressione arteriosa
DISTURBI METABOLICI	Carenza di zinco, folati e vitamina D	Monitoraggio semestrale degli indici di assorbimento
INTERESSAMENTO SPENICO	Iperplenismo (sequestro splenico cronico)	Ecografia addome ogni sei mesi.
INTERESSAMENTO OCULARE	Retinopatia proliferativa	Visita oculistica annuale
INTERESSAMENTO CUTANEO	Frequenti ulcere cutanee	
INTERESSAMENTO ODONTO-STOMATOLOGICO	Ipominalizzazione della dentina Malocclusione Assottigliamento del bordo della mandibola Prominenza ossa zigomatico e parietale	Controlli odontoiatrici annuali

Bibliografia

1. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica AIEOP – Gruppo di Lavoro “Patologia del globulo rosso”. Linee Guida per la Gestione della Malattia Drepanocitica in Età Pediatrica in Italia. Versione 3 del 30.01.2018.
2. Alzahrani M, Damraj M, Essa M, et al. HLA-identical related hematopoietic stem cell transplantation in severe sickle cell disease: age is not a barrier to successful outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2021.
3. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood.* 2010; 115:3447-52.
4. Zaidi AU, Glaros AK, Lee S, et al. A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1):460.
5. Sange I, Cherukuri PB, Parchuri V, et al. Sickle Cell Disease and the Respiratory System: A Tangential Perspective to the Hematopulmonological Dilemma. *Cureus.* 2021; 13(6):e15562.
6. Mayor S. Standards for adult sickle cell disease aim to reduce gaps in care. *BMJ.* 2008; 337(7662):a771.
7. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3(3):CD003427.
8. Martin OO, Moquist KL, Hennessy JM, et al. Invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(1).
9. Le Ng X, Alikhan M, Stark JM, et al. Comparison of pneumococcal vaccination response in children with sickle cell disease: HbSS and HbSC. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019; 47:564-69.
10. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Vaccinazione Anti SARS-CoV-2/COVID19. Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione Anti SARS-COV-2/COVID19. Marzo 2021.
11. Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of Stroke in Sickle Cell Disease. *J Clin Med.* 2021; 10(18):4232.
12. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):56.
13. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu P, et al. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 200; 17:601-6.
14. Soliman AT, Alaaraj N, Yassin M. The Effects of Treatment with Blood Transfusion, Iron Chelation and Hydroxyurea on Puberty, Growth and Spermatogenesis in Sickle Cell Disease (SCD): A short update. *Acta Biomed.* 2021; 92(4):e2021386.
15. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, et al. Mechanisms of Bone Impairment in Sickle Bone Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(4):1832.

Dismenorrea in adolescenza: il dolore silenzioso

Michele Vecchio ¹, Carlo Alfaro ², Davide Fortunato Foschini ¹, Luisa Occhiati ¹, Raffaele Cerchione ¹, Ludovica Fedi ¹, Emma Acampora ², Luigi Tarallo ².

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli;

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

Introduzione. Per dismenorrea si intende dolore associato alle mestruazioni o che le precede di 1-3 giorni, tale da interferire con il regolare svolgimento delle attività quotidiane. È il più comune disturbo ginecologico in età adolescenziale, con una prevalenza stimata dal 20 al 90% nelle varie casistiche. Può essere primaria o secondaria ad altra patologia. Rappresenta la prima causa di assenza da scuola o dal lavoro o di limitazione delle attività sociali e sportive nelle ragazze.

Materiale e metodi. Abbiamo indagato presenza e caratteristiche della dismenorrea in una coorte di 87 ragazze sane di età compresa tra 14 e 20 anni tramite questionario anonimo *online*.

Risultati. La prevalenza della dismenorrea nel campione studiato è stata di 84%. Il 47% ha riferito di avere sintomi tutti i mesi. Tutte le ragazze presentavano sintomi il giorno stesso delle mestruazioni, il 16% anche il giorno prima, il 71% anche il giorno dopo, il 43% anche i giorni successivi. È stata misurata l'intensità del dolore tramite scala numerica (NRS da 0 a 10): il 32% lo ha definito >7. Il 15% ha riferito interferenza con la frequenza scolastica o la vita sociale. Il 20% non parla con nessuno del problema, il 50% con la madre, il 30% con medico di famiglia e/o ginecologo.

Conclusioni. Nell'adolescenza il disturbo è molto presente e può interferire con la qualità di vita. Ciononostante, la dismenorrea è sottovalutata anche dalle donne stesse che ne soffrono, portate a credere che sia normale convivere con il dolore. La nostra piccola casistica supporta l'importanza di aumentare la consapevolezza su questa condizione e la necessità di diffondere la possibilità di intervento terapeutici.

Bibliografia

1. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014; 36:104-13.
2. Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:428-41.
3. Paladini A, La Fauci G, Fornaro M, Valletta E. Cicli da indagare (anamnesi e ancora anamnesi). *Medico e Bambino pagine elettroniche.* 2013; 16(5). <https://www.medicoebambino.com>.

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

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

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

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

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

Preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

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

Articoli con organizzazioni come autore

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

Articoli in supplementi al fascicolo

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

Libri

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

Capitolo di un libro

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

Figure e Tabelle

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

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

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

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

Come e dove inviare gli articoli

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

Dott Gabriella Pozzobon
Presidente SIMA ed Editor in Chief
Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

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

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

XIX Congresso Nazionale

SIMA

01 MARZO 2022

01 SETTEMBRE 2022

FAD ASINCRONA

Responsabili Scientifici

ARMADO GROSSI

GABRIELLA POZZOBON



XIX Congresso Nazionale

SIMA

Congresso Virtuale

01 MARZO 2022

01 SETTEMBRE 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 CORSO FAD XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMA in cui mettono a disposizione dei discenti 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 cromosomopatia, 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**

COVID-19 e impatto sull'adolescente

Gabriella Pozzobon

Esperienza Clinica in adolescenza

Andrea Campana

Vaccini anti Sars Cov2 negli adolescenti

Attilio Boner

Questionario SIMA: l'emotività dell'adolescente durante il lockdown

Anna Ogliari

Il disagio scolastico adolescenziale

Piero De Luca, Mariella De Simone

Disturbi dell'alimentazione

Sominetta Marucci

Aumento del disagio psicologico

Rosalba Trabalzini

Conseguenze delle variazioni degli stili di vita dell'adolescente

Giovanni Farello, Valentina Nanni

Variazioni dei tempi dello sviluppo puberale

Stefano Stagi

PROGRAMMA

3

**II SESSIONE
ADOLESCENTE E CRONICITÀ**

Oncologia

Giuseppe Milano

Gastroenterologia

Ruggiero Francavilla

Cardiologia

Elisabetta De Blasis

Neuropsichiatria

Leonardo Zoccante

Imparare a gestire chi porta la falce nel sangue

Salvatore Recupero

Fitspiration e l'ped tra adolescenti in pandemia

Ludovica Fedi

Didattica a distanza: cosa ne pensano i ragazzi di un istituto superiore della penisola sorrentina

Luisa Occhiati

Deflessione dell'umore nella patologia cronica: causa e conseguenze della mancata aderenza alla terapia

Martina Finamore

PROGRAMMA

4

Un'insolita sindrome delle belle donne: nuova mutazione del gene Hsd17b3 in una adolescente con virilizzazione alla pubertà

Vittoria Berveglieri

Un caso di panipopituitarismo e diabete insipido da germinoma bifocale intracranico

Sabina Cenciarelli

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

Giampaolo Reina

L'adolescente nello studio del Pediatra

Serenella Castronuovo

III SESSIONE

ENDOCRINOLOGIA ADOLESCENZIALE E DINTORNI

A volte i "cromosomi" nell'adolescente non sono quello che sembrano: importanza del tempestivo approccio terapeutico

Rossella Gaudino

Terapia con GH in adolescenza: sospendo o continuo?

Armando Grossi

Ginecologia adolescenziale

Vincenzo Bruni

PROGRAMMA

5

L'adolescente grande obeso: quale futuro?

Graziano Grugni

L'ovaio policistico: attualità e prospettive

Maria Grazia Ubertini

IV SESSIONE

ADOLESCENTE E SESSUALITÀ

Adolescenti LGBTQI+

Carlo Alfaro

Identità di genere: un percorso lungo una vita

Piernicola Garofalo

La contraccezione d'urgenza

Susanna Filippis

Infezioni e malattie sessualmente trasmesse nell'adolescente

Cecilia Bonin

PROGRAMMA

6

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 

ID Evento ECM: 339460

Ore Formative: 9

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.

CLICCARE QUI
per iscriverti



INFORMAZIONI

Carlo **ALFARO** | Napoli
 Vittoria **BERVEGLIERI** | Verona
 Attilio **BONER** | Verona
 Cecilia **BONIN** | Verona
 Vincenzina **BRUNI** | Firenze
 Andrea **CAMPANA** | Napoli
 Serenella **CASTRONUOVO** | Roma
 Sabina **CENCIARELLI** | Milano
 Elisabetta **DE BLASIS** | L'Aquila
 Piero **DE LUCA** | Napoli
 Mariella **DE SIMONE** | Napoli
 Giovanni **FARELLO** | L'Aquila
 Ludovica **FEDI** | Napoli
 Susanna **FILIPPIS** | Milano
 Martina **FINAMORE** | Milano
 Ruggiero **FRANCAVILLA** | Bari

Piernicola **GAROFALO** | Palermo
 Rossella **GAUDINO** | Verona
 Armando **GROSSI** | Roma
 Graziano **GRUGNI** | Milano
 Simonetta **MARUCCI** | Spoleto
 Giuseppe **MILANO** | Roma
 Valentina **NANNI** | L'Aquila
 Luisa **OCCHIATI** | Napoli
 Anna **OGLIARI** | Milano
 Gabriella **POZZOBON** | Milano
 Salvatore **RECUPERO** | Milano
 Giampaolo **REINA** | Palermo
 Stefano **STAGI** | Firenze
 Rosalba **TRABALZINI** | Roma
 Maria Grazia **UBERTINI** | Roma
 Leonardo **ZOCCANTE** | Verona

FACULTY

XIX Congresso Nazionale

SIMA

Congresso Virtuale

01 MARZO 2022

01 SETTEMBRE 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



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).

Prevalence and evolution of HCV infection in TDT children, adolescents and young people in Greece: The experience of a tertiary Thalassemia Unit

Christos Kattamis¹, Myrto Skafida², Stavroula Kostaridou³, Antonios Kattamis²

¹ First Department of Pediatrics, National Kapodistrian University of Athens, 'Agia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece

² Hematology –Oncology Thalassemia Unit, First Department of Pediatrics, National Kapodistrian University of Athens, 'Agia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece

³ Pediatric Clinic General Children's Hospital of Pendeli, Athens Greece.

Abstract

Background: Prior to implementation of HCV screening of donors the prevalence of HCV infection in TDT children and young people was high, while the studies on the clinical and histopathological process of HCV infection were limited. **Objectives:** Study of the prevalence and the evolution of clinical and histopathological process of HCV infection in TDT patients aged 1-25 years. **Patients and Methods:** During 1991-92, 466 TDT patients were tested for HCV infection and chronic hepatitis C. Routine methods were used for diagnosis of β -thalassaemia, liver enzymes and ferritin; second generation tests for anti-HCV and HCV-RNA assays. Histological findings of chronic hepatitis C were evaluated on Knodell's criteria. **Results:** Of 466 TDT patients, aged 1-25 years, screened, 233 found infected. The prevalence of HCV infection related positively to the age and number of transfusions (15.6% for ages 6-10 vs 82.6% for 21-25yrs). All affected patients, except 2(0.9%), had a subclinical course that evolved

to chronic hepatitis in ~70%. Normal ALT levels were found in 100(42.9%) and PHALT levels in 133 (57.1%). The infected 233 patients were classified in three groups: A) 132(56.6%) with positive HCV-RNA and PHALT; B) 30(12.9%) HCV-RNA (+) with normal ALT and C) 71(30.5%) with negative HCV-RNA and normal ALT. Liver histological findings showed significantly higher HAI score in group A (8.4 \pm 2.1) compared to group B (4.9 \pm 1.4); in group C, HAI was normal in 22/30(73.3%). Severe fibrosis score (\geq 4) was found mainly in patients of group A with CPV, or CAV combined with cirrhosis. **Conclusions:** In TDT young patients followed for 11.65 \pm 8.5(1-20) years after HCV infection, the prevalence of infection was increasing with age, the clinical course was subclinical and mild, proceeding slowly to chronic hepatitis. Histological findings were more severe in group A compared to group B and C; no one experienced liver failure or hepatocellular carcinoma up to the age of 25 years.

Key words: Transfusion Dependent Thalassemia, HCV infection, prevalence, HCV infection evolution, children, adolescents.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a disease of significant global impact affecting more than 170 million people worldwide, with an estimated prevalence of 2.8% ranging from 1 to >10 %. HCV infection is known to occur in high prevalence in populations of East and Central Asia, Middle East and North Africa and Central Africa. In some regions of Egypt, the incidence is as high as 14-22% (1-3).

In normal individuals the annual infection rate is difficult to evaluate, as infection is clinically asymptomatic, proceeding slowly to chronicity in about 80% of patients (4, 5). In contrast extremely high prevalence of HCV infection were found in Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) patients born prior the implementation of HCV screening blood donors.

In 1990 the reported prevalence of HCV infection after HCV antibody testing were: 32.3% for U.K, 34% for France, 72.2% for Italy and 40-50% for Greece (6-8).

The wide variation of prevalence was attributed to differences in the prevalence of HCV infection in blood donors, in the age composition of the studied cohorts and in the number of blood units transfused. In developed countries the risk of infection after screening of blood donors with second and third generation HCV tests was significantly minimized and nullified with the use of Nucleic Acid Test (NAT) (9-11).

Studies on the prevalence parallel to the clinical and histopathological course of HCV infection in normal children and adolescents are limited (12, 13). In TDT patients similar studies on the process of clinical and histopathological course of HCV infection in children and young people are also scanty. In developed countries extensive studies on the prevalence and histopathological process of chronic HCV infection in TDT patients concern, as a rule cohort of adult patients. At the first years of 90's the cohorts of TDT patients in developing and undeveloped countries consisted mainly of children and adolescents.

Furthermore, in countries which are not or are partially implementing HCV screening of donors, publications showed a wide range of prevalence (32%-78%) of HCV infection for the younger age groups (14-18). However, studies on the evolution of histological findings of chronic hepatitis C in TDT children and adolescents are extremely rare, if any.

As studies on the longstanding histopathological process of HCV infection in TDT children and young people were and are limited we thought worth to study retrospectively a selected group of TDT young people, born prior the initiation of HCV screening of donors and followed regularly and closely for 1-20 years after HCV infection. This presentation is based on the retrospective evaluation of patients' records, on the results of HCV screening of 571 TDT patients followed during 1991-1992 in our Unit and on relative presentations and publications of the Unit (19-21).

Patients and methods

Patients were selected from a cohort of 571 patients aged 1-35 years followed in the Unit and screened for HCV in 1991-2. The prevalence of HCV infection in the whole cohort was 46.4% (260/571).

For this study only patients born between 1966 (the year of starting frequent transfusions treatment) and 1990 (the year of starting HCV screening of donors) were considered. The cohort consisted entirely of children and adolescents aged 1-25 years. For the definition of "adolescence" we used the WHO expanded definition, which includes also young people covering ages from 11-24 years.

Inclusion criteria were: age 1-25 years; complete records with prolonged clinical follow and sequential relevant hematological and biochemical assessments; precise diagnosis of homozygous β th or compound with ($\delta\beta^0$) th, necessitating frequent transfusions; screening for HCV infection with anti-HCV and HCV-RNA (qualified) tests.

The exclusion criteria were: age above 25 years; incomplete records; chronic hepatitis B; human immunodeficiency virus antibodies; and mild Thalassemia Intermedia (TI) occasionally or not transfused.

For the study 466 TDT patients were eligible. All patients were frequently transfused (every 2-3 weeks) with 10-12 ml/kg/ BW Packed Red Cells (PRCs) preserving hemoglobin levels above 9g/dl. Quantity of transfused PRCs and units of blood were recorded for evaluation of the annual transfusion iron input.

Sequential assessments of ferritin (2-3 times annually) were used to monitor chelation the-

rapy. Liver function was followed on sequential estimations of liver enzymes, mainly alanine aminotransferase (ALT), 2-3 times annually and more frequently when indicated.

Histological findings of the liver were evaluated on liver biopsy specimens, basically on patients with viremia (HCV-RNA positive) as a prerequisite for treatment. Liver biopsy was performed after written informed consent.

For statistical analysis, the student t-test and chi-square test were used.

The Ethic Committee of "Agia Sophia" Children Hospital approved permission for medical review, waiver of informed consent and anonymous publication of data according to the declaration of Helsinki.

Methods

Diagnosis of β -thalassemia major TM and thalassemia intermedia TI was based on universally accepted clinical and hematological criteria used in our Unit (22). For characterization of genotype molecular methods detecting the β -gene cluster mutations, prevailing in the Greek population were used (23).

Serum ferritin was estimated by enzyme immunoassay (Ferrizym Abbott) and were used for assessment of iron overload and for monitoring chelation. Liver iron content was estimated on liver biopsy specimens using absorption spectrophotometry and or evaluation of liver siderosis using the grading criteria (I-IV), proposed by Row *et al.* (24).

Anti-HCV antibodies were assessed using second generation ELISA (Abbott HCV EIA) and confirmed by second generation immunoblotting (Chiron RIBA HCV 2, ORTHO). HCV-RNA was evaluated by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) using (Cobas Amplicor HCV test version 2) with a detection limit of >100 copies /ml.

For histological characterization of the three types of chronic hepatitis Knodell's criteria were used. Namely: Chronic Persistent Hepatitis (CPH) is characterized by portal lymphoid hyperplasia, focal hepatocytolysis and preservation of limiting plate, Chronic Active

hepatitis (CAH) with piecemeal necrosis and parenchyma inflammation with or without bridging necrosis and CPH or CAH combined with cirrhosis with the histological findings of CPH or CAH plus nodular formation. The severity of the histological types of chronic hepatitis C was based on Histological Activity Index (HAI) evaluated on Knodell's numerical scoring for:

- i) Periportal and bridging necrosis (score 0-10);
- ii) Intralobular degeneration (score 0-4);
- iii) Portal inflammation (score 0-4);
- iv) Fibrosis (score 0-6).

Based on HAI score the severity of chronic hepatitis was characterized as minimal (HAI \leq 3), mild (HAI 4-6), moderate (HAI 7-12) and severe (HAI>12) (25, 26).

Results

Demographic data

The relevant demographic data of 466 TDT children, adolescents, and young people at the time of anti-HCV and HCV-RNA screening are summarized in **Table 1**. Of interest are:

- i) the high prevalence of HCV infection (50%);
- ii) the percentage of anti-HCV positive patients with normal ALT levels (33.9%) and the percentage of anti-HCV negative patients with increased ALT (22.2%);
- iii) the percentage of TDT intermedia patients (13.3%), who had basically the hematological phenotype of compound heterozygote for β th and ($\delta\beta^0$) thal.

Table 1. Demographic data of 466 TDT patients aged 1-25years, on the year of HCV screening.

Variables	PATIENTS		
	Total	Anti-HCV(-)	Anti-HCV(+)
Number(M/F)	466 (246/221)	233 (122/111)	233 (124/109)
Age in years	1-25	1-25	6-25
Thal. Major N (%)	404 (86.6)	199 (85.4)	205 (87.9)
Thal. Intermedia (*) N (%)	62 (13.3)	34 (54.8)	28 (4.2)
ALT >80u/L N(%)	171 (36.6)	38 (22.2)	133 (77.8)
ALT <80 u/L N (%)	295 (63.3)	195 (65.1)	100 (33.9)

Legend: *Thal Intermedia: Patients started transfusion at the age of 6-12 years.

Evolution of the prevalence of HCV infection

Figure 1 illustrates the age distribution of the whole cohort of 466 TDT patients and the pattern of evolution of the prevalence of HCV infection in relation to age. The age distribution and the prevalence of HCV infection are presented in 5 years intervals; of interest is the extreme heterogeneity in the age distribution between younger patients 1-10 years covering 13.9% of the cohort versus 61.4% of the older patients aged 16-25 years. The difference is the result of the prevention program which started in 1980 reducing rapidly the annual number of births of affected infants.

The prevalence of HCV infection was increasing with age. It started with an incidence of 15.6% in the age group of 6-10 years increasing gradually to 82.5% at the age of 21-25 years. The mean age of 233 HCV affected patients was 11.65 ± 8.51 (range 6-25 years) with most of patients (83.5%) followed for 11-20 years after HCV infection.

The evolution of the prevalence of HCV infection was related not only to the age but much more to the number of blood units transfused in each patient. **Table 2** summarizes the data of the relation of prevalence of HCV infection to the number of blood units and the age sub-groups.

Out of 137 patients aged 21-25 years transfused with a mean of 734 (320-1100) blood units 113 (82.4%) were infected.

Evolution of clinical and biochemical phenotypes

The study of the evolution of clinical and biochemical process of HCV infection in TDT young people was based on the retrospective evaluation of patients' records, looking for clinical findings of acute post transfusion hepatitis (jaundice, darkness of urine, fever, further enlargement of spleen and liver). Of 233 positive anti-HCV patients only in 2 (0.7%) clinical features of acute non-A non-B hepatitis were recorded. One patient had severe jaundice (bilirubin >30 mg/dL) persisted for weeks recovering slowly. Six years later, he had anti-HCV antibodies was free of virus and had normal ALT levels.

These results indicate that the clinical diagnosis of acute hepatitis C in TDT young people was extremely rare; in general, HCV infection had a subclinical course that evolved to chronic hepatitis C in a slow subclinical course worsening

Figure 1. Age distribution of 466 TDT patients aged 1-25 years and incidence of HCV infection in relation to age.

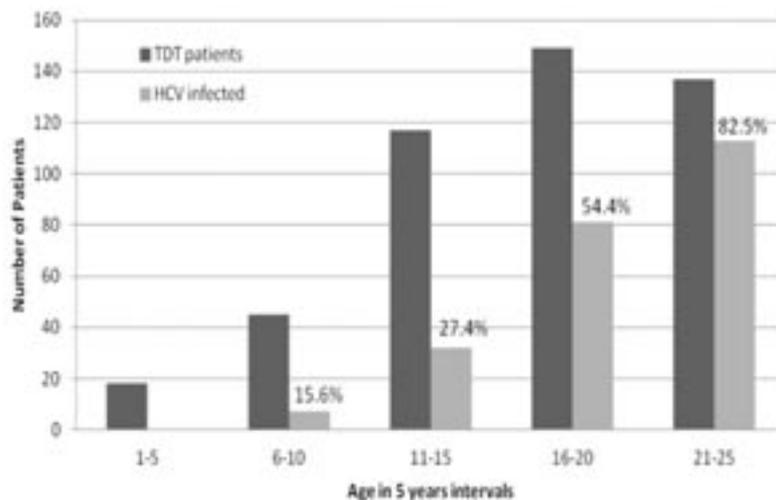


Table 2. Relation of the prevalence of HCV infection to age and units of blood transfused in 466 TDT patients aged 1-25 years.

Age groups in years	Blood Units per patient mean-range	Total Blood Units	Number of patients	Anti HCV (+) N (%)	Infection rate per 103 Units
1-5	46 (18-88)	828	18	0 0	
6-10	176 (20-214)	7,920	45	7 15.6	0.88 (1:1,131)
11-15	307 (166-640)	35,919	117	32 27.4	0.89 (1:1,122)
16-20	519 (162-800)	77,331	149	81 54.4	1.04 (1:954)
21-25	734 (320-1100)	100,558	137	113 82.4	1.12 (1:890)
Total		222,556	466	233 50.0	1.04 (1:955)

steadily. Chronic hepatitis C was followed biochemically by the sequential and persistently high ALT (PHALT) levels (characterized as non-A non-B chronic hepatitis); during the last two years (1991-2) chronic hepatitis C was additionally followed virologically by anti-HCV and HCV-RNA (qualified and quantitative) assays and histologically by liver biopsy.

Based on the results of HCV screening infected TDT children adolescents and young people were classified in three groups. Group A: 132/233 patients with positive anti-HCV and HCV-RNA and PHALT levels [Chronic Hepatitis C (CHC)]; Group B: 30/233 also with positive anti-HCV and HCV-RNA but normal ALT (car-

Table 3. Histological phenotypes, HAI and Fibrosis score in 120 HCV infected TDT patients aged 6-25years classified in three groups: A, B, C

Groups	Type	N (%)	HAI $\bar{x} \pm SD$ (range)	Fibrosis $\bar{x} \pm SD$ (range)
A: N75	CPH	42 (56)	6.8 \pm 1,7 (3-10)	2.5 \pm 0.9 (1-4)
	CAH	17(23)	11.9 \pm 1.6 (10-15)	2.7 \pm 0.9 (1-4)
	*+cirrh	16 (21)	8.9 \pm 2.5 (5-13)	3.7 \pm 0.6 (3-5)
	Total	75 (100)	8.4 \pm 2.1(3-15)	2.8 \pm 0.8 (1-5)
B: N15	CPH	12 (80)	4.9 \pm 1.8 (1-8)	1.37 \pm 0.3 (1-3)
	CAH	2 (6.6)	9,11	3,4
	*+cirrh	1 (3.3)	7	4
	Total	15 (100)	5.4 \pm 2.1 (1-11)	1.53 \pm 0.9 (1-4)
C: N30	CPH	8 (26.6)	2.9 \pm 1.6 (1-4)	1-2
	Normal	22 (74.6)	0	0

Legend: *+cirrh: CPH or CAH with cirrhosis. Statistically higher HAI between groups A vs B and B vs C: $p < 0.003$. Higher Fibrosis score between type CPH or CAH with cirrhosis vs CPH and CAH $p < 0.01$ and between group A vs B; $p < 0.01$.

riers, with mild CHC) and Group C:71/233 patients anti-HCV positive, but negative HCV – RNA (free of virus) and persistently normal ALT (PNALT). These patients recovered.

Liver disease in HCV infected TDT patients
Liver disease was evaluated on specimens of liver biopsy in 90 HCV affected TDT children adolescents and young people with HCV viremia, (75 from group A and 15 from group B) and 30 recovered patients from group C.

Table 3 summarizes the incidence of histological phenotypes, the HAI and fibrosis score in the 120 HCV infected TDT young people. In group A, the more common type of chronic hepatitis C was the Chronic Persistent hepatitis (56%), followed by chronic active hepatitis (23%) and combination of CPH or CAH with cirrhosis (21%). In group B CPH also predominated (80%). The severity of liver disease based on HAI was significantly higher in patients of group A compared to groups B and C ($p=0.003$). Higher was also the severity in histological type of CPH or CAH with cirrhosis compared to types CPH and CAH ($p < 0.01$). In 30 patients of group C liver histology was normal in 22(73.3%) while 8 had CPH with minimal grade HAI < 3 (24). Severe fibrosis (score ≥ 4) was mainly found in

patients with the histological phenotype of CPH/CAH with cirrhosis. In this phenotype fibrosis score was significantly higher compared to the two other phenotypes ($p < 0.01$).

Study of the relation of histological findings with other variables showed that:

- i) ALT and ferritin levels had no differences in the three histological types of liver disease;
- ii) the duration of increased ALT was longer in patients with cirrhosis ($p=0.08$);
- iii) no differences were found for ferritin or siderosis;
- iv) a mild but not statistically positive relation was found between fibrosis and siderosis ($p=0.09$) (19).

Discussion

Extremely high prevalence of HCV infection in TDT children and adolescent young people was observed in developed countries prior to implementation of HCV screening of blood donors while in countries which have not yet implemented donors' screening the prevalence of HCV infection in TDT patients of younger age groups (1-25years) is still high and increases steadily because of improvement of survival and increase of annual births of affected newborns. In developed countries with longstanding screening of donors, HCV infection has been eradicated in the younger age groups of TDT patients, while in adult patients the prevalence of chronic hepatitis C has been reduced after effective treatment with either monotherapy with α -Interferon (INF- α) and pegylated interferons (PEG-IFN) or in combination with ribavirin. On these regimes of treatment complete sustained clearance of HCV was achieved in 40-50% of treated patients (27-30). In recent years the efficacy of treatment was further improved using the expensive Direct Acting Antivirals (DAAs) (8, 31, 32).

In countries with high prevalence of thalassemias, which do not screen (or screen partially) blood donors, HCV infection in TDT patients of young ages is still a major health problem.

This and other studies showed that when donors are not screened, the rate of prevalence of HCV in TDT and young people is rapidly and progressively increased related positively to age and units of blood transfused. In this study patients aged 20-25 years transfused with a mean of 734 (320-1100) units of blood the prevalence of HCV

infection was 82.5% compared to 15.6% of patients aged 6-10 years with a mean of 176 (range: 20-214) units. Similar results on the prevalence of HCV infection in children and adolescents TDT patients have been recently published from developing countries without or with inefficient HCV screening of donors.

HCV infection rate varies widely between cohorts related to age, the number of blood units transfused and the incidence of HCV infection in donors' population (15-18).

Three studies on the process of liver histopathology in normal children and adolescents with HCV infection, demonstrated that:

- i) the main causes of infection were the transmission from affected mother and from infected blood and blood derivatives;
- ii) the infection was asymptomatic and proceeded slowly and sub clinically to chronic hepatitis C in more than 80%;
- iii) liver disease was generally mild and fibrosis score was lower in patients <15 years of age and in patients with <10 years duration;
- iv) the chronic hepatitis C acquired in childhood is a progressive slow moving disease (12, 33, 34).

The interesting part of this review concerns the study of the process of clinical, biochemical, virological, and mainly the long-term histopathological process of liver disease in TDT children, adolescents, and young people. As a rule, in published studies the cohorts are composed mainly of adult patients; to our knowledge relative studies focusing on TDT patients young people (1-25 years) are extremely rare.

A comprehensive and informative study on the histological findings of chronic hepatitis C in 117 TDT patients aged 26 ± 7 years by the Cooley Care Cooperative Group showed a median Ishak's necro-inflammation score of 4 (range 0-9) and of fibrosis 2 (range:0-6) with significant fibrosis score ≥ 4 in 45% of patients and cirrhosis in 8% (35). In our study histological findings on liver biopsy in 90 HCV-RNA positive patients (75 with PHALT (group A) and 15 with normal ALT (group B) disclosed a significantly higher HAI in group A compared to group B and C ($p < 0.003$) while the most severe histological phenotype was that of combined CPH or CAH with cirrhosis. In this phenotype 8/17 patients had severe fibrosis (score ≥ 4) and the whole cohort of 120 patients severe fibrosis was found in 13

(10.5%) (Table 3). None of the 233 patients followed for 1-20 years after HCV infection developed the severe outcome of liver failure or liver carcinoma. Furthermore, the retrospective study of the cause of death of TDT patients during the period 1966-1990 in our Unit detected only one patient with liver failure due to chronic hepatitis B and none with liver failure or hepatocellular carcinoma related to CHC (36).

In conclusion, this study on the prevalence and the long-term process of HCV infection in TDT children, adolescents and young people, prior the introduction of donors' screening, showed that:

- i) the prevalence of HCV infection was increasing progressively and rapidly related positively to the age, the number of transfused units of blood and the prevalence of HCV infection in the population of donors in Greece;
- ii) the evolution of infection was mild and subclinical and evolved slowly to chronic hepatitis C in the majority of patients 162/233 while 71 patients cleared HCV virus and had a long-standing normal ALT;
- iii) the histological findings of the liver were milder compared to adults and had a slow progressive worsening. None of the patients had clinical evidence of the severe outcome of cirrhosis, liver failure or hepatocellular carcinoma while severe fibrosis was rare. The evolution on clinical course of HCV infection and the severity of liver disease reconciles to that found in normal children and adolescents.

These results are of interest for doctors caring for TDT patients in countries which have not yet implement HCV testing of blood donors and with thalassaemic populations composed mainly of children and young people.

For these countries the above data could be most valuable to formulate relevant programs, (based on sequential ALT, anti-HCV and HCV-RNA essays) to follow TDT patients of young ages, for early diagnosis of HCV infection, for close follow the evolution of infection to chronicity and for implementation and monitoring of appropriate available treatment (1, 37).

References

1. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C infection: An up-date of the distri-

- bution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:7824-40.
2. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat.* 2009; 16:650-8.
 3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Fkaxman AD, Wiersman ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV sero-prevalence *Hepatology.* 2013; 57:1333-42.
 4. Angelucci E, Pilo F. Treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica.* 2008; 93:1121-23.
 5. Tong MJ, El Farra NS, Reikes AR, Ruth LL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995; 332:1463-66.
 6. Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D, Dusheiko G. Antibody of hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassemia major. *J Clin Pathol.* 1990; 43:638-40.
 7. De Montalembert M, Girot R, Mattlinger B, Lefrere JJ. Transfusion dependent thalassemia: Viral complications (Epidemiology and follow-up). *Semin Hematol.* 1995; 32:280-87.
 8. Resti M, Azzari C, Rossi ME, et al. Hepatitis C virus antibodies in beta thalassaemic polytransfused children in long term follow up. *Vox Sang.* 1991; 60:246-47.
 9. Preti D. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivative: current risks, past heritage. *Digest Liver Dis.* 2002; 34:612-7.
 10. Engelfreit CP, Rensing HW, International Forum. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology. *Vox Sang.* 2002; 82:87-111.
 11. Koneman MA, Lok AS. Hepatitis C treatment and barriers to eradication. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2016; 7:e193.
 12. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C infection in childhood: Clinical pattern and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:275-80.
 13. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C Virus Infection. *Pediatrics.* 1998; 101: 481-85.
 14. Resti M, Azzari C, Rossi ME, et al. Hepatitis C virus antibodies in a long term follow up of beta thalassemia children with acute chronic non-A non-B hepatitis. *Eur J Pediatr.* 1992; 151:573-76.
 15. Shanshory MR, Kabbash IA, Soliman HH, Nogy HM. Prevalence of hepatitis C infection among children with β -thalassaemia major in Mid Delta Egypt: a single centre study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013; 107:224-8.
 16. Mansour KM, Aly RM, Abdelvarek SY, et al. Prevalence of HBV and HCV infection among multi-transfused Egyptian thalassaemic patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012; 5:54-8.
 17. Takhiji V, Azizi E, Kordian A, et al. Hepatitis c virus prevalence among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Iran: a systemic review and meta-analysis. *Hematol Transfus Int J.* 2018; 6:163-9.
 18. Ali MA, Arif MM, Arif A, Fatima T. Viral hepatitis C in Thalassemia: Determination of antibody HCV. Frequency in multitransfused thalassemia patients. *APMC.* 2016; 10: 20-5.
 19. Manolaki N, Kostaridou S, Nakopoulou L, Kattamis C. Chronic hepatitis C. Liver histology in patients with β -thalassaemia. *Iatriki.* 1996; 69:79-84. (In Greek; abstract in English).
 20. Nakopoulou L, Manolaki N, Lazaris AC, et al. Tissue immunodetection of c100 hepatitis C virus antigen in major thalassaemic patients. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46:2515-20.
 21. Berdousi H, Manolaki A, Kostaridou V, et al. Long-term follow up of thalassemia patients with hepatitis C and normal aminotransferases treated with interferon alpha. *J Hepatol.* 2002; 36:985S.
 22. Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Ladis V, et al. The clinical phenotype of β and $\delta\beta$ thalassaemias in Greece. *Eur J Pediatr.* 1982; 139:135-8.
 23. Kanavakis E, Traeger Synodinos J, Vrettou C, et al. Prenatal diagnosis of the thalassemia syndromes by rapid DNA analytical methods. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3:523-8.
 24. Row GW, Wand GR, Mezey E, et al. Familial haemochromatosis: Characteristics of the pericirrhotic stage in a large kindred. *Medicine (Baltimore).* 1977; 56:197-211.
 25. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1:431-5.
 26. Bedossa P, Poynard T (for the METAVIR Cooperative Study Group). An algorithm for the grading of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996; 24:289-93.
 27. Syriopoulou V, Daikos G, Kostaridou S, et al. Sustained response to Interferon α -2a in thalassaemic patients with chronic hepatitis C. A prospective 8-year follow-up study. *Haematologica.* 2005; 90:129-31.
 28. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. on behalf of the Italian Society for the study of thalassemia and Italian Association for the Study of the Liver. Management of chronic viral hepatitis in thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood.* 2010; 116 2875-83.
 29. Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, et al. Long-term efficacy of α -interferon in β -thalassaemics with chronic hepatitis C. *Blood.* 1997; 90: 2207-12.
 30. Heathcote JE, Schiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1673-80.
 31. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent advances in antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:6841628.
 32. Shahid I, Almakli WH, Alrabia MW, et al. Hepatitis C virus infection treatment: Recent advances and new paradigms in the treatment strategies. *Inthech.* 2017; 14:285-319.
 33. Badizadegan K, Ionas MM, Ott MJ, et al. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 1998; 28:1416-23.
 34. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: Is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 660-63.
 35. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. and the COOLEY

- CARE COOPERATIVE GROUP. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion dependent β -thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica*. 2004; 89:1179-86.
36. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients of thalassemia major. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1054:445-50.
37. Firdaus R, Saha K, Biswas A, Sadhukhan PC. Current molecular methods for the detection of hepatitis C virus in high-risk group population. A systematic review. *World J Virol*. 2015; 4:25-32.

Correspondence:

Christos Kattamis, MD

Emeritus Professor

First Department of Pediatrics

National Kapodistrian University of Athens

'Agia Sophia' Children Hospital

Athens 115 27 Greece

Email: christos.kattamis@gmail.com

Tel. +30-210-9823639

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 Kholly 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

Ashraf Soliman, MD PhD FRCP – Associate Editor

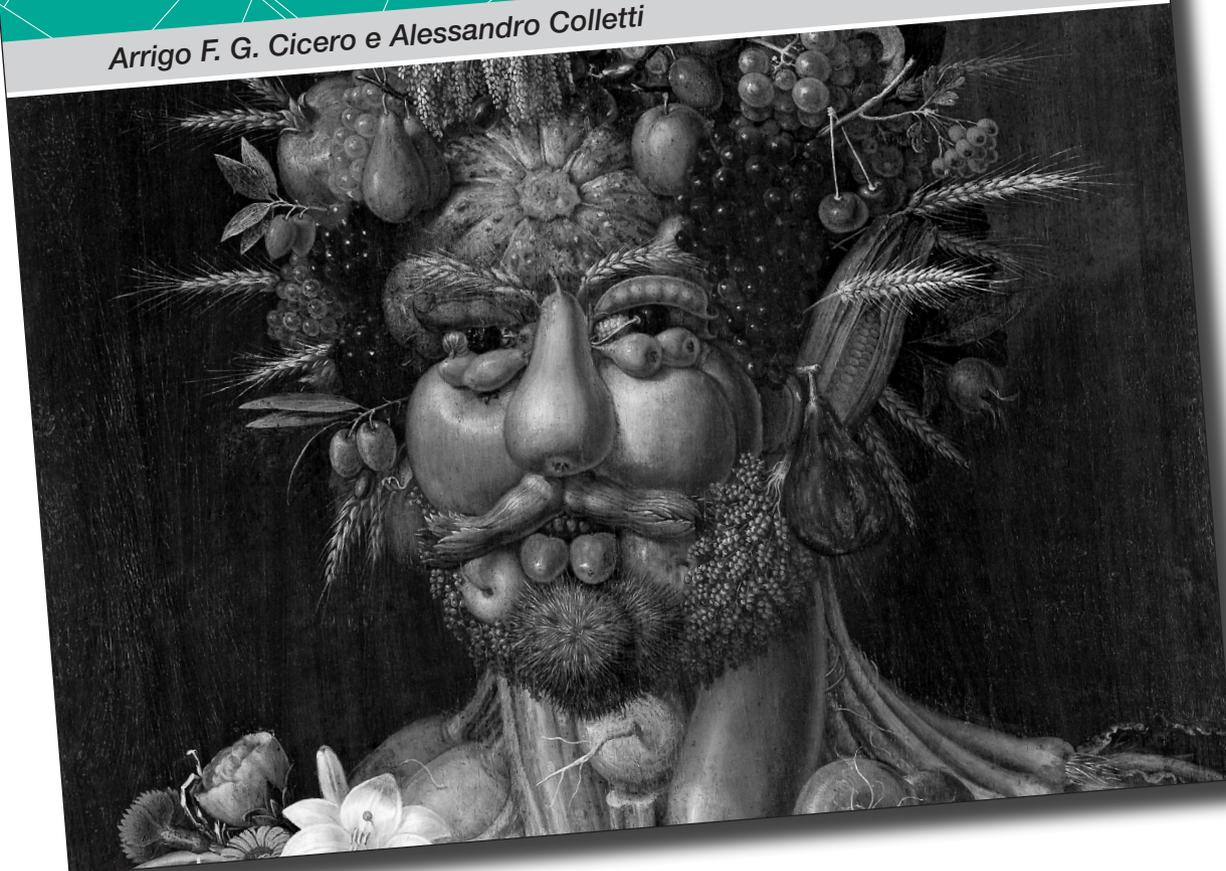
Department of Pediatrics, Hamad Medical Center (HMC),
Doha, Qatar
atsoliman@yahoo.com

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

SALUTEPERTUTTI.IT

LA RIVISTA DELLA SALA D'ASPETTO



facebook



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.