

Vol. 3 - n. 2 - Suppl. 1 - Maggio - Agosto 2005

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

Joint Meeting

Adolescent Medicine and Thalassemia
in the Centre of the Mediterranean Area

Catanzaro 6 - 9 Ottobre 2005

Organo ufficiale
della Società Italiana
di Medicina
dell'Adolescenza



Indexed in
EMBASE/Compendex
Geobase/Scopus



Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

SCRIPTA
MANENT
EDIZIONI

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

DIRETTORE SCIENTIFICO

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO EDITORIALE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Ettore De Toni (Genova)
Teresa De Toni (Genova)
Carlo Pintor (Cagliari)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Giuseppe Saggese (Pisa)
Calogero Vullo (Ferrara)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Hala Al Rimawi (Irbid, Jordan)
Thanaa Amer (Jeddah, South Arabia)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Gianna Vaccari (Ferrara)



Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Marketing Armando Mazzù
Sviluppo Nuove Tecnologie Antonio Di Maio
Consulenza grafica Piero Merlini
Impaginazione Felice Campo

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003
Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060
Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



CONFINDUSTRIA

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.
Pagamento: conto corrente postale n. 20350682 intestato a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

Stampa: Parole Nuove s.r.l. Brugherio (MI)

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.

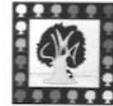
Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano



A.C.S.A. & S.T.E. Onlus
Associazione Catanzarese
per gli Studi Auxologici
e per lo Studio delle Talassemie
ed Emoglobinopatie



M.A.G.A.M.
Mediterranean Action Group
for Adolescence Medicine



S.I.M.A.
Società Italiana
di Medicina dell'Adolescenza
Affiliata alla Società
Italiana di Pediatria

Joint Meeting

ADOLESCENT MEDICINE AND THALASSEMIA IN THE CENTRE OF THE MEDITERRANEAN AREA

Teatro Politeama, Auditorium "A. Casalinuovo"

Catanzaro 6 – 9 Ottobre 2005

Editori

G. Raiola, M. C. Galati, V. De Sanctis, D. Salerno



Joint Meeting

ADOLESCENT MEDICINE AND THALASSEMIA IN THE CENTRE OF THE MEDITERRANEAN AREA

Catanzaro 6 – 9 Ottobre 2005

Moderatori e Relatori

Abdeen Z.	<i>Jerusalem</i>	Fonseca H.	<i>Lisbon</i>
Abdou M.O.	<i>Alexandria</i>	Funaro A.	<i>Cosenza</i>
Acuto S.	<i>Palermo</i>	Galanello R.	<i>Cagliari</i>
Al Rimawi H.	<i>Ibrid</i>	Galati M.C.	<i>Catanzaro</i>
Aleni N.	<i>Catanzaro</i>	Gareri D.	<i>Catanzaro</i>
Alikasifoglu M.	<i>Istanbul</i>	Garofalo N.	<i>Palermo</i>
Anastasi S.	<i>Catania</i>	Ginsburg K.	<i>Philadelphia</i>
Angastiniotis M.	<i>Nicosia</i>	Grande B.	<i>Catanzaro</i>
Arcuri P.P.	<i>Catanzaro</i>	Gurnari A.	<i>Reggio Calabria</i>
Arcuri V.M.	<i>Catanzaro</i>	Hardoff D.	<i>Haifa</i>
Arrigo T.	<i>Messina</i>	Iacono A.	<i>Naples</i>
Barillà M.	<i>Catanzaro</i>	Kattamis C.	<i>Athens</i>
Battaglia Don Mimmo	<i>Catanzaro</i>	Kerem N.	<i>Haifa</i>
Bernasconi S.	<i>Parma</i>	Leporace P.	<i>Cosenza</i>
Bertelloni S.	<i>Pisa</i>	Liotta A.	<i>Palermo</i>
Bianchi di Castelbianco F.	<i>Rome</i>	Maggio A.	<i>Palermo</i>
Bianchi M.	<i>Ferrara</i>	Magro S.	<i>Catanzaro</i>
Bona G.	<i>Novara</i>	Mancuso L.	<i>Palermo</i>
Bruno F.	<i>Rome</i>	Mangiagli A.	<i>Syracuse</i>
Caldarone G.	<i>Rome</i>	Mantelli I.	<i>Catanzaro</i>
Cannistrà L.	<i>Catanzaro</i>	Marrari E.	<i>Catanzaro</i>
Capanna M.	<i>Perugia</i>	Mayer M.C.	<i>Naples</i>
Cappellini D.	<i>Milan</i>	Mor R.	<i>Crotone</i>
Caruso Nicoletti M.	<i>Catania</i>	Mussari E.	<i>Catanzaro</i>
Castellano G.	<i>Santander</i>	Napoli A.	<i>Reggio Calabria</i>
Cavallo L.	<i>Bari</i>	Officioso A.	<i>Naples</i>
Cervo A.	<i>Salerno</i>	Orlandi V.	<i>Ferrara</i>
Chiavetta S.	<i>Palermo</i>	Parsi M.R.	<i>Rome</i>
Chiarelli F.	<i>Chieti</i>	Pasquino A.M.	<i>Rome</i>
Cianciulli P.	<i>Rome</i>	Piga A.	<i>Turin</i>
Cicogna A.	<i>Catanzaro</i>	Pintor C.	<i>Cagliari</i>
Cicognani A.	<i>Bologna</i>	Puzzonia L.	<i>Catanzaro</i>
Consarino C.	<i>Catanzaro</i>	Raiola G.	<i>Catanzaro</i>
Cundari C.	<i>Rome</i>	Rizza R.	<i>Catanzaro</i>
D'Ascola G.	<i>Reggio Calabria</i>	Rizzi P.	<i>Catanzaro</i>
Danzinger Y.	<i>Petah</i>	Ruggero L.	<i>Lecce</i>
De Luca F.	<i>Messina</i>	Salerno M.	<i>Napoli</i>
De Luca G.P.	<i>Cosenza</i>	Scarpati M.	<i>Reggio Emilia</i>
De Sanctis V.	<i>Ferrara</i>	Sobti P.	<i>Delhi</i>
De Simone M.	<i>L'Aquila</i>	Stefano I.	<i>Taranto</i>
Destito D.	<i>Catanzaro</i>	Sweeney G.B.	<i>New Jersey</i>
Di Maio S.	<i>Naples</i>	Tatò L.	<i>Verona</i>
Ercan O.	<i>Istanbul</i>	Tonini G.	<i>Trieste</i>
Farina P.	<i>Ferrara</i>	Vecchio M.	<i>Catanzaro</i>
Fatarella R.	<i>Catanzaro</i>	Veltri F.	<i>Catanzaro</i>
Fiorelli G.	<i>Milan</i>	Vitale A.	<i>Catanzaro</i>
Fiscina B.	<i>New York</i>		

Sommario

Giovani, etica, politica, solidarietà, speranze pag. 5

M. Capanna

Bambini perfetti, imperfetti, quasi perfetti pag. 8

M. R. Parsi

La ginecomastia pag. 10

L. Tatò

La fase di transizione nel deficit dell'ormone della crescita (GH):

quale strategia d'intervento? pag. 14

G. Raiola, M.C. Galati, V. De Sanctis, M. De Simone

L'adolescente con ipotiroidismo congenito: risultati delle attuali strategie d'intervento pag. 23

M. Salerno, R. Militerni, L. Sergi, R. Simeone, D. Cioffi, G. Montesano

Come impostare un programma terapeutico globale nell'adolescente obeso tra Centro Specialistico e Pediatra di Famiglia pag. 27

M. De Simone, S. Chiavetta, G. Raiola, M.L. Iezzi

L'obesità: quali ripercussioni a distanza? pag. 32

F. De Luca, G. Salzano

Dove andremo con le immagini? pag. 35

V.M. Arcuri, P.P. Arcuri, F. Serrao, G. Raiola, M.C. Galati

La diagnostica di laboratorio e strumentale negli adolescenti con "strana" sintomatologia pag. 37

G. Bona, N. Castellino

Approccio psicologico all'adolescente con malattia cronica pag. 41

A. Officioso, G. Griso, M. Salerno

Consumo di fumo, alcol e droghe negli adolescenti pag. 45

S. Bertelloni

L'inadeguatezza dello sviluppo sessuale maschile: reale o immaginaria? pag. 49

S. Di Maio

Talassemie: correlazioni genotipo-fenotipo pag. 53

R. Galanello, C. Sollaino, L. Perseu, L. Cipollina, S. Satta, C. Perra

Terapia genica delle emoglobinopatie: stato dell'arte pag. 55

S. Acuto, R. Di Marzo, D. D'Apolito, E. Baiamonte, R. Calzolari, M. Bagliesi, V. Motta, B. Spina, A. Troia, F. Vito, G. Spinelli, A. Maggio

Nuove prospettive della terapia ferrochelante pag. 60

A. Maggio

Crescita e statura finale nei pazienti con talassemia maior pag. 64

A. Mangiagli, S. Campisi, G. Piccolo, V. Bombace

Il retesting nei pazienti talassemici con deficit di GH pag. 68

M. Caruso-Nicoletti, C. La Rosa, A. Mangiagli, A. Campisi, M.C. Galati, G. Raiola, V. De Sanctis

Bone disease in Thalassemia pag. 73

A.T. Soliman

Pseudoxanthoma elastico nelle talassemie pag. 80

P. Cianciulli

Linee guida per la diagnosi e la terapia della cardiopatia talassemica pag. 83

T. Cogliandro, G. Derchi, L. Mancuso, M.C. Mayer

La malattia drepanocitica pag. 88

M.M.C. Galati, G. Raiola, V.M. Arcuri, P.P. Arcuri, S. Magro

Sports and sickle cell disease pag. 94

H.S. Al-Rimawi

**Il ruolo delle associazioni per una umanizzazione dell'assistenza:
collaborazione nel rispetto dei ruoli specifici** pag. 97

A. Iacono

**Il ruolo delle associazioni per una umanizzazione dell'assistenza:
collaborazione nel rispetto dei ruoli reciproci** pag. 102

I. Stefano

ABSTRACTS

**Sindrome colitica acuta in talassemico da probabile infezione da Yersinia enterocolitica:
descrizione di un caso** pag. 105

R. Trunfio, F. Mammì, A. Perri

Valutazione dei servizi offerti da uno studio pediatrico territoriale pag. 106

G. De Luca, G. Panza

La storia di Valerio, adolescente morto di obesità pag. 107

L. Russo, P. Ecuba, P. Capone, R. Carulli, A. Coppola, S. Miele

Educazione alla salute, scuola e pediatria di famiglia pag. 109

G. De Luca

Valutazione dell'insulino-resistenza in 48 giovani pazienti affetti da beta-talassemia pag. 111

F. Tallerico, G. Zimatore, M.C. Galati, S. Magro

Sostegno psicologico e sociale a pazienti affetti da talassemia: progetto NEMO pag. 113

G. Carrubba, R. Romeo, A. Gambino, S. Siciliano

Giovani, etica, politica, solidarietà, speranze

M. Capanna

Presidente Consiglio dei Diritti Genetici

■ Riassunto

Per capire davvero i giovani, gli adulti devono ricordarsi di quando avevano, loro, 18-20 anni. Per educarli ai valori alti dell'impegno, della moralità, della responsabilità. Per cambiarsi nel mondo e cambiare il mondo.

Young people, ethics, politics, solidarity expectations

■ Summary

To really understand young people, adults should remember when they were 18-20 years old. To educate them to the high values of commitment, of morality, of responsibility to change themselves in the world and to change the world..

Introduzione

E' per lo più tipica di ogni generazione la tendenza a lamentarsi della successiva. "Ah, i giovani d'oggi"... Quasi sempre il ritornello significa: non hanno spina dorsale, spirito di sacrificio, danno per scontati i diritti, ma ignorano i doveri e via dicendo. Si tratta di un riflesso conservatore e, soprattutto, di una indebita generalizzazione.

Non è affatto vero che tutti i nuovi venuti al mondo siano così. In ogni epoca (compreso il 1968) vi è una parte di giovani abulici, conformisti, menefreghisti e persino cretini; ma vi è pure un'altra parte che non si rassegna all'esistente, che è inquieta e si interroga, che vuole capire e conoscere, e impegnarsi, in vari modi, per cambiare la realtà effettuale delle cose. Sono innumerevoli i fattori e le condizioni che decidono, nei diversi frangenti storici, quale delle due parti costituisca la maggioranza.

Non sarà mai possibile capire davvero i giovani, se non si compie uno sforzo autentico per guardare il mondo con i loro occhi – e vederlo con i loro occhi – entro il groviglio di paure e speranze che li animano, di insicurezze e di "certezze" che li pervadono, di tensioni e contrasti che li paralizzano (fino alla disperazione) o che, all'opposto, li rendono dinamici e consapevoli.

Oggi. Un giovane (occidentale), che abbia adesso 20 anni, è nato

a metà degli anni Ottanta, in una società, ricordate?, dominata dallo yuppismo reaganiano, dall'edonismo dilagante, da una visione del successo a tutti i costi, basata sulla competitività esasperata (la parola d'ordine era: prevali! Se, per riuscirci, devi calpestare l'amico o il fratello, non esitare a farlo); la politica si è così ridotta ad affare e ladrocinio – do you remember Tangentopoli?, che, come è noto, non è finita – per cui ci si è trovati di fronte non a qualche caso isolato, seppur grave, di corruzione, ma dinanzi a un verminaio di ruberie, che ha visto protagonisti capi di governo, ministri, segretari di partito, parlamentari, imprenditori e quant'altro.

Il tutto condito dal liberismo economico sfrenato, quel fondamentalismo del mercato per nulla regolato dalla libera competizione, ma dominato dai poteri dei più forti e del più forte fra questi nel mondo, in particolare dopo la caduta del Muro di Berlino e la dissoluzione del blocco dell'Est.

Quella cultura dice al giovane d'oggi, fin dalla nascita, e continua a ripetergli ossessivamente: "Consuma"!

Consuma tutto, dal giubbotto firmato alla gonna griffata, dall'orecchino al telefonino, al computer, alla televisione, alla droga, alla discoteca; e va da sé che al compimento del 14° anno ti spetta di diritto il motorino, la cilindrata superiore a 16 e l'auto (a sedici valvole) a 18.

Tu consumi, e non affaticarti a pensare (a questo ghe pensi mi, ci penso io, nel dialetto padano di Arcore); meglio se mi voti – ma se non lo fai, va bene lo stesso. Vai avanti così e, se per buona sorte, scamperai alle stragi del sabato sera, e poi sarai così fortunato da trovare un lavoro (senza restare a bighellonare a casa dei tuoi genitori fino a 30-35 anni), sarai un adulto perfettamente omologato, quanto di meglio destinato a perpetuare l'intero meccanismo che ti ha prodotto.

Lagnarsi è inutile. Nulla puoi contro il grande "principio TINA": There is no alternative, non c'è alternativa, come sentenziò il primo ministro inglese Margaret Thatcher. Perciò, proporsi di cambiare il mondo è idea velleitaria e infantile. Molto meglio "vivere", ovvero: consumare la vita.

Stando così le cose, i giovani di oggi sono, semplicemente, meravigliosi. Potevano essere molto più bolliti di quanto non siano. Fermo restando che solo una parte è tale. Ma, nel rilevarlo, dobbiamo essere sinceri: sono stati e sono forse meglio gli adulti (anche qui, ovviamente, non tutti)?

È appropriato chiedersi: che genitori sono mai quelli che fanno poco o nulla affinché i loro figli crescano secondo valori costruttivi e invece ne assecondano o addirittura ne favoriscono la passività? Educare è faticoso. Perché significa (e questo vale tanto per i genitori che per gli insegnanti) e-ducere: quel "condurre fuori", e dunque "far crescere", le potenzialità interiori – cognitive, psichiche, culturali, spirituali, ben al di là di quelle fisiche – di quel qualcosa di fantastico che è un organismo umano in sviluppo.

Educare, in senso autentico, è il contrario di indottrinare. Ecco un'altra ragione per cui è difficile. Ma è indispensabile. A meno che non si voglia allevare giovani spenti, vecchi già a vent'anni. Io non sopporto quegli adulti che non si ricordano di quando avevano, loro, 16-18-20 anni. È questa amnesia che li trasforma, quando va bene, in predicatori insopportabili (che i giovani, giustamente, irridono).

Voglio dire: c'è una dimensione dell'essere giovani che, mediamente, va al di là della diversità dei contesti storici. È data da un'infinità di dinamiche. Il conflitto fra il crescere e il regredire (per esempio: chi è quel giovane che non ha immaginato almeno una volta il suicidio?). La curiosità, e perciò la voglia di imparare e sapere. La scoperta del proprio corpo, legata alle meraviglie e ai timori connessi. La voglia di futuro e, insieme, l'ansia di andarci incontro. Il senso di invulnerabilità: la morte appare come una possibilità remota. Il forte legame di amicizie. Le prime esperienze amorose. Le certezze semplificate: l'angoscia dell'inadeguatezza e, accanto, il solido timbro dell'originalità: tutto ciò che preesiste è obsoleto. La predisposizione, dunque, alla contestazione. Com'è possibile, altrimenti, proporsi di volare con le proprie ali?

Volare da dove? Ecco la prima grande questione che un giovane avverte. Se non gli trasmettiamo la memoria storica (veritiera, intendo, non quella manipolata), egli sentirà il vuoto alle spalle e sarà come un albero dalle radici tagliate. Non sapendo da dove viene, non saprà nemmeno dove andare e, soprattutto, non

saprà perché sceglie una certa direzione piuttosto di un'altra.

La memoria storica è decisiva. Perché il mondo è così com'è? Se tre quarti dell'umanità sono costretti a vivere nella disperazione e nella miseria, proprio grazie a quei meccanismi finanziari ed economici che presiedono all'attuale globalizzazione unipolare, è evidente che la cosa non è imputabile al caso.

Esempio: con i soldi, spesi in un solo giorno nella illegale guerra contro l'Iraq, riusciremmo a vaccinare tutti i bambini poveri del mondo impedendone la morte; se, potendo questo, l'Occidente non lo fa – come non lo sta facendo – non è evidente che si tratta di un atto di criminalità organizzata?

Se dunque il mondo è stretto fra guerra e terrorismo, tra povertà per tanti e opulenza per pochi, e anche per molti di quei pochi il lavoro sta diventando un miraggio, e per tutti aumentano la precarietà e l'insicurezza, potrà anche darsi, se gli diciamo la verità su tutto questo, che i giovani si impegnino per trasformare il mondo. Volare verso dove? Ecco l'altra grande questione, a cui i giovani sono sensibili. Si concentrano qui i temi fondamentali dell'etica, della solidarietà, della politica, della responsabilità.

Sull'etica. Potrei ucciderti. Se non lo faccio non è solo perché, altrimenti, passerei all'ergastolo il resto dei miei giorni, ma soprattutto perché, ponendo fine alla tua esistenza, mi priverei del tuo cuore e della tua mente e io stesso diventerei più solo e più povero umanamente. Non ho dunque bisogno di un comandamento inciso su tavole di pietra, che mi prescriva di "non uccidere".

Me lo impone il mio essere umano fra esseri umani. E me lo impone il mio essere parte di un tutto, la mia inscindibile relazione con tutti gli esistenti (animati e non), sì che anche lo strappo di un filo d'erba non può lasciarmi indifferente, figurati l'omicidio, l'insidia a un bambino, lo stupro, l'oppressione di una persona e di un popolo, la guerra.

Sulla solidarietà. Spesso la si confonde con il dare ai bisognosi le briciole del nostro sovrappiù. No. La solidarietà è qualcosa di ben più profondo della generosità e persino della carità. Lo dice la stessa etimologia della parola.

Il latino solido (da cui "solidarietà") indica "rendere compatto", "rinforzare", "consolidare", "rendere resistente, forte" e anche, a proposito di fratture, "saldare"; "solidum" definisce ciò che è "massiccio", "duro", "forte", ma anche, in senso traslato, ciò che è "intero", "pieno", "compiuto" e, in quanto tale, "duraturo", "incrollabile", "verace", "reale".

La solidarietà, dunque, non è un semplice sentimento, già di per sé importante, ma è visione e concezione del mondo. Consapevolezza che il "villaggio globale" è divenuto così piccolo, ed è così delicato, che anche la più minuscola delle scelte, delle decisioni, delle trasformazioni provoca ripercussioni in ogni angolo. Coscienza che l'interdipendenza è, al di là delle apparenze, totale e continua: lo è negli uomini, tra loro, fra gli uomini e la natura, come fra l'acqua e l'aria; lo è tra l'economia e l'ecologia, tra la ricchezza (a spese di altri) e la povertà (a vantaggio di altri), tra la materia e lo spirito.

La solidarietà è pensiero operante di trasformazione, è program-

ma per l'azione. La sensibilità dei giovani a questi temi è potenzialmente molto alta. Basta guardare ai milioni di impegnati nei movimenti di volontariato (laico e cattolico) nel mondo, costituiti dai giovani di oggi, e da quelli di ieri (la generazione degli "anni formidabili", tranne i pochi pentiti).

Sulla politica. Nell'attuale globalizzazione a senso unico, guidata dall'alto verso il basso e dai più forti contro i più deboli, le decisioni di fondo sono prese dall'oligopolio delle società multinazionali, per le quali è indifferente se il presidente degli Usa è repubblicano o democratico, essendo ambedue gli schieramenti sul loro libro paga.

La politica è così ridotta a politika; stretta sempre più nel suo ruolo ancillare; non decide, segue: come le salmerie l'esercito (da qui l'attuale teatrino, pressoché inconcludente).

L'unico antidoto alla politika è il ritorno alla politica come partecipazione diretta, ideale e pratica, il contrario della delega passiva. Un giovane che non fa questa politica, compie la scelta politica peggiore: lascia infatti ad altri di praticarla al suo posto.

La storia, anche recente, ha dimostrato che se i giovani si sollevano, senza sfuggire al presente e prendendo in mano il loro futuro, possono innescare grandiosi processi di cambiamento.

È possibile – ed è fondamentale – che il giovane del nuovo millennio divenga il "nuovo politico", assumendo il ruolo di "artista per eccellenza", in quanto "artefice del buon governo e della giustizia", secondo la pregnante definizione che Pindaro dava del politico autentico.

Essendo l'uomo "animale sociale", non può sfuggire alla politica. Se non la fa, la subisce. E, subendola, ne viene schiacciato. E un giovane, che si lasci schiacciare, è un giovane con le ali tarpate. Come l'etica è regolatrice della felicità personale (si è felici quando si ha un buon rapporto con se stessi e, per averlo, bisogna essere in equilibrio con gli altri), così la politica è la base per "la massima felicità possibile del maggior numero possibile di persone".

Non nel senso che la "produce", ma in quanto determina le condizioni – di equità, giustizia, libertà, pace – perché la felicità possa esistere come dimensione personale e collettiva insieme, individuale e sociale.

Se opportunamente motivati, i giovani capiscono al volo che il loro diritto alla felicità è pari al loro dovere di costruirla.

Sulla responsabilità. Da respondeo, "rispondere". La responsabilità è una prerogativa ineliminabile degli esseri umani. Ognuno di noi può agire o no, parlare o tacere, pensare o vegetare, sce-

gliere o non decidere. In ogni caso, date le relazioni che ci collegano con gli altri e l'ambiente, ogni nostro atto (o la sua assenza) produce conseguenze in noi e negli altri, e viceversa.

Perciò è comunque impossibile sfuggire alla responsabilità. Decidi di essere "irresponsabile"? Ti assumi, semplicemente, la responsabilità dell'irresponsabilità. In nessun modo si può scappare.

È stupefacente notare quanto tardi nella storia siano emersi il termine e il concetto di responsabilità. Compaiono per la prima volta, in inglese e francese, nel periodo che intercorre fra due grandi eventi: la rivoluzione americana e quella francese. Se ne incontra la prima traccia nel 1787, nel *Federalist* di Alexander Hamilton, scritto insieme a James Madison e John Jay.

Da appena duecento anni (poco più) siamo consapevoli di dover rispondere delle conseguenze – in noi e negli altri – di ogni nostro atto.

Il fatto decisivo è che adesso lo sappiamo. Oggi, con lo straordinario potere della tecnica, la responsabilità – di ognuno e di tutti gli esseri umani – è aumentata enormemente. Se non ne facciamo buon uso, possiamo distruggere noi stessi e il mondo.

Insegnare tutto questo ai giovani – e ducarli a questi valori – è una polizza sul futuro umano per loro e per gli adulti. Oltre al fatto, non trascurabile, di avere al mondo giovani – e adulti – meno psicofarmaci, che si può debellare quel male di massa che è divenuta la depressione, e i suoi derivati.

Siamo giunti al punto che oggi non esiste più, sostanzialmente, l'informazione. È sostituita dalla propaganda, divenuta una merce fra le altre. Fabbriata, pagata, comprata e venduta, come le altre. Poiché viviamo nel regno dell'inganno, diviene vitale attenersi al principio: se sai, sei; se non sai, sei in balia altrui. L'unico modo per dotarsi di spirito critico, senza restare prigionieri nella gabbia delle apparenze.

Quando argomento tutto questo ai molti giovani che incontro in ragione del mio lavoro, noto senza eccezioni un'attenzione viva, che sfocia spesso in accesi approfondimenti. Buon segno. Sotto la cenere, forse, molti giovani avvertono che è loro compito cambiarsi nel mondo e cambiare il mondo. E che, proporsi meno di questo, significa vivere al ribasso la propria esistenza.

Capiscono, spesso più rapidamente e più in profondità degli adulti, che ognuno di noi, da solo, è piccolo, ma, come frazione del mondo, è immenso come l'universo.

Perciò nemmeno il cielo stellato è sopra di noi, perché ne siamo parte integrante. Responsabilità meravigliosa.

Bambini perfetti, imperfetti, quasi perfetti

M.R. Parsi

Psicologa, Psicoterapeuta, Presidente della Fondazione "Movimento Bambino"

Riassunto

Il concepimento è un avvenimento che accade sempre più tardi nelle nostre vite; in media un bambino a famiglia. Questi bambini sono soggetti a stress multipli che riguardano troppe e alte aspettative da parte dei genitori e un alto e reale rischio di solitudine. Tutta questa "insicurezza emozionale" è stata messa in rilievo da Alice Miller, che è stata, molte volte, incaricata dalla Fondazione Movimento Bambino (Italia). Dal 1993, il focus di questa fondazione è stata la diffusione della cultura del bambino e dell'adolescente, includendo la protezione legale dal punto di vista di una maggiore garanzia dei diritti dei minori. In questo senso, la cultura del bambino include la sua crescita e considera lo stesso primo e migliore, come portatore di pieni diritti legali.

Parole chiave: genitori, figli, Convenzione Internazionale sui Diritti dell'Infanzia

Perfect, imperfect, nearly perfect children

Summary

Conception is happening always later in our lives; on average one child per family. These children are being subjected to multiple stresses including parents' too high expectations and an all too real risk of loneliness. All this "emotional unease" is highlighted by Alice Miller, who has been charged many times by the Fondazione Movimento Bambino (Italy). Since 1993, the aim of this foundation has been the diffusion of infant and adolescent culture, including legal protection from the point of view of increased observance of minors' rights. In this sense, child culture includes child growth and considers the child, first and foremost, as bearer of full legal rights.

Key words: parents, children, International Convention on Childhood Rights

Introduzione

Eredi a cui riusciremo ad aprire tutte le strade del successo, soddisfatti, eclettici e interessanti o "poveri bambini ricchi", sempre più isolati, invidiati, compatiti e ovviamente troppo impegnati? Quale verità si nasconde nelle trame più profonde della psicologia dei nostri bambini, oramai tutti "perfetti per caso o per forza", perché se ne fanno sempre meno, sempre più tardi, sempre più caricandoli di aspettative immani. Che vita stiamo proponendo loro, una vita da bambini superdotati, perfetti, quasi perfetti? Quanta natura chiediamo loro di sottomettere al nostro egoistico desiderio di far brillare le loro/nostre doti? Sicuramente ciò rappresenta per loro un'importante fonte di disagio, producendo incrinature e fragilità dal punto di vista emotivo. Un po' come accadeva, un tempo, per i cosiddetti "bambini dotati", in una

società dove, oramai, devono tutti essere necessariamente iperdotati e la normalità non può che essere vista come una mortificante mezza misura.

I bambini di oggi sono iperattivi, spesso, ma in realtà molto introversi e tendono a trascorrere da soli sempre più tempo. Questa tendenza all'isolamento è maggiore nei bambini più compiacenti alle esigenze genitoriali di perfezione: tali bambini, per quanto appagati dalla loro vita interiore, dichiarano spesso di sentirsi soli. Per queste ragioni, molti cercano di nascondere le proprie doti per farsi accettare meglio dagli altri.

La cultura dell'infanzia, al contrario, ci dovrebbe portare ad una maggiore sensibilizzazione di tipo etico verso il rifiuto del concetto di perfezione, quasi perfezione e perfettibilità nel bambino.

La bioetica dell'infanzia ci insegna, infatti, che il bambino è persona e che ogni dinamica inadeguata, a livello intrafamiliare ed extrafamiliare, presenta qualcosa che avrà delle conseguenze importanti, per la sua personalità, dovute al fatto che non ci stiamo rivolgendo a lui/lei, in quanto persona, ma magari solo in quanto erede delle nostre qualità, che deve impegnarsi a fondo per emergere: figlio, minore, inteso in senso deteriore come persona mancante di qualcosa, anziché come persona a tutto tondo, con sue caratteristiche e specificità.

Ogni dinamica in cui i genitori vogliono il figlio perfetto rappresenta un modo relazionale assolutamente non adeguato e sottilmente violento, rappresenta per un bambino qualcosa di estremamente difficile da elaborare, perché ne mina la fiducia nel mondo degli adulti, nell'autorità e nelle regole. Quando si parla di violenze ci si immagina quasi sempre una trascuratezza grave o un abuso fisico. In realtà i tipi di violenza che un bambino può subire, dentro o fuori la famiglia, sono di gran lunga superiori a due! E' comunque un trauma, e un trauma molto grave, non solo quando i genitori abusano, trascurano, picchiano, si comportano in modo feroce e violento con il figlio, ma anche quando il bambino viene esposto alla violenza più sottile, quasi sofisticata, sia in famiglie unite che in corso di separazione.

E' per proteggere i bambini da tutti i tipi di violenze e per 'riconoscerli davanti a tutti' come persone, soggetti portatori di diritti, che il 20 Novembre 1989 al Palazzo di Vetro delle Nazioni Unite, a New York, si è approvato all'unanimità il testo della Convenzione Internazionale sui Diritti dell'Infanzia. Un evento di importanza storica. Per la prima volta, infatti, i diritti del bambino

sono entrati a pieno titolo nel mondo giuridico internazionale. Il diritto al gioco, anzitutto. E il diritto a non essere perfetto dovrebbe conseguirne. Una delle forme di violenza più sottili, infatti, è quella dell'aver aspettative immani, enormi, sproporzionate sui propri figli. Costringerli ad essere dei forzati della prestazione, dei bambini prodigio ad ogni costo.

Come se non fosse prodigioso ogni bambino!

Eppure c'è qualcosa di profondamente dannoso oltre che di immorale nello sfruttare le qualità di un bambino, spettacolarizzandone i successi e le prestazioni. La psicologa Alice Miller, nel suo libro *Il dramma del bambino dotato* e la ricerca del vero sé spiega con parole piene di umanità e commozione cosa accada ad un bambino cui venga chiesto di conformarsi in modo rigido e perfetto alle aspettative di eccellenza dei genitori: diventa un bambino cui viene sottratta l'infanzia, un bambino – capolavoro che è stato in ogni caso abusato, con un danno psicologico, fatto di depressione o di vuoto interiore, praticamente incalcolabile. Egli si chiede, nel profondo, se sarebbe stato mai amato, se non fosse stato un bambino "educato, coscienzioso (...) bambino comodo, che in fondo non era affatto un bambino".

Ma perché fare una cosa del genere ad un bambino? Perché non concedergli/le di essere se stesso, un prodigio vivente, una fonte pura di energia e creatività, senza mortificarlo con adultizzazioni precoci e violenze sottili?

Forse siamo solo profondamente diseducati all'etica dell'infanzia, alla cultura dell'infanzia e non si può che recuperare il tempo perduto; è un'operazione che va accelerata, spinta ancora in avanti, velocemente, prima di fare troppo male ai bambini.

La ginecomastia

L. Tatò

Dipartimento Materno Infantile e di Biologia-Genetica Università degli studi di Verona

Riassunto

La Ginecomastia è un aumento della ghiandola mammaria nel maschio. È solitamente determinata da un aumento degli estrogeni o comunque da uno sbilanciamento del rapporto tra estrogeni e androgeni. L'aumento è limitato alla parte tubulare, perché per la proliferazione degli acini è necessario il progesterone. Vi sono tre momenti in cui si sviluppa una ginecomastia per così dire fisiologica: la presentano il 60-90% dei neonati nei primi giorni di vita, il 40% dei ragazzi alla pubertà e molti anziani sopra i 50 anni. Vi sono poi numerose situazioni patologiche che vanno escluse prima di definire la ginecomastia idiopatica, come spesso avviene nella rara ginecomastia prepubere. Sono cause di ginecomastia i tumori del seno, i tumori secernenti estrogeni o con capacità di innalzare gli estrogeni, le alterazioni della trasformazione degli androgeni in estrogeni, alcuni casi di sindrome surreno genitale, gli ipogonadismi acquisiti o congeniti, le alterazioni del metabolismo dovute a gravi epatopatie e il digiuno prolungato. Vi è poi un lungo elenco di farmaci che aumenta continuamente, sono farmaci che interferiscono a livello recettoriale o potenziano le alterazioni del metabolismo degli estrogeni, vanno poi ricordate alcune droghe come la marijuana e l'eroina e naturalmente l'abuso di alcolici. Sono stati proposti vari trattamenti soprattutto per la molto frequente e disturbante ginecomastia puberale. Il diidrotestosterone, il clomifene e il Danazol sono abbandonati perché inefficaci o dannosi; molte speranze avevano suscitato gli inibitori della aromatasi che tuttavia hanno deluso. Attualmente rimangono come terapie proposte: la chirurgica, il tamoxifene o il raloxifene e per casi selezionati la terapia radiante con basse energie.

Parole chiave: ginecomastia; adolescenza

Gynecomastia

Summary

Gynecomastia is defined as an increase of mammary gland in male. It is usually caused by a rise in estrogens, or else by an unbalanced ratio between estrogens and androgens. The volume increment is limited to the tubular region, since progesterone is required for the proliferation of acins. There are three major cases in which gynecomastia can be considered physiological: a variable degree of gynecomastia is displayed by 60-90% of newborns, 40% of pubertal boys and many elderly over 50 yrs. In addition, several pathological conditions have to be excluded before the diagnosis of idiopathic gynecomastia is formulated, as the case of the rare prepubertal gynecomastia. The most frequent causes of gynecomastia are: breast cancer, estrogens-secreting tumours or tumours increasing the estrogens' levels, perturbation of the conversion of androgens into estrogens, some cases of congenital adrenal hyperplasia, most congenital or acquired hypogonadisms, many hepatic pathologies, and, finally, even a prolonged fast can lead to gynecomastia. Moreover, there are several drugs, acting at the level of receptors or altering the metabolic pathways of estrogens, that can cause gynecomastia, along with some illegal drugs, such as marijuana and heroin, and alcohol abuse. Many therapeutic treatments have been proposed, especially for the frequent pubertal gynecomastia. Recently, dihydrotestosterone, clomiphene and Danazol have been abandoned for poor efficacy and sometimes even harmful effects. The aromatase inhibitors gave rise to great promises, however never fulfilled. Nowadays, the proposed therapies include: surgery, tamoxiphene, raloxiphene, and, only in selected cases, the radiant therapy at low energy dosage.

Key words: gynecomastia; adolescence

Introduzione

La ginecomastia è un aumento in genere a carattere benigno della ghiandola mammaria nel maschio, è in genere un reperto occasionale, tranne in quelle giganti, che non supera i 4 cm di diametro e solo in fase di espansione può essere rilevata per la presenza di dolore spontaneo. Il disco viene apprezzato al di sotto dell'areola ed è mobile rispetto alla cute e di consistenza parenchimatosa, di solito è facilmente distinguibile dai cuscinetti di grasso molto più soffici. Solo se è fonte di grave imbarazzo viene trattata, se persistente o non legata ad un particolare squilibrio fisiologico, va accuratamente diagnosticata per escluderne la presenza come sintomo di una patologia maggiore. Si riconoscono tre picchi di comparsa: è presente in circa il 60-90% dei neonati per un periodo più o meno breve ed è dovuta al passaggio transplacentare di estrogeni materni. Il secondo si sviluppa alla pubertà, iniziando a circa dieci anni con un massimo sviluppo tra i 14 ed i 15 anni ed un declino più o meno rapido negli anni successivi. Interessa circa il 40% dei ragazzi, la scomparsa avviene in circa due anni nel 75% dei soggetti ed in tre nel 90%, fortunatamente nella maggioranza dei casi non supera di molto gli 0,5 cm e solo nel 10% ha dimensioni imbarazzanti perché rilevabile ad occhio nudo dai coetanei. Il terzo picco interessa i maschi tra i 50 e gli 80 anni; non sono descritte differenze razziali (1, 2).

Alla nascita il tessuto mammario appare uguale dal punto di vista istologico nei due sessi e persiste in uno stato di quiescenza, salvo casi particolari, durante il periodo prepubere, preparandosi alla differenziazione che avverrà alla pubertà. Nella maggioranza dei maschi durante il periodo puberale si assiste ad una proliferazione temporanea dei dotti ghiandolari, seguita successivamente da una regressione e dall'atrofia. Questo fenomeno è sostenuto dagli estrogeni, che continuano nella loro stimolazione nella femmina, portando a maturazione il tessuto duttale e promuovendo in concorso con il progesterone la maturazione degli acini. Mentre gli estrogeni stimolano la maturazione della ghiandola, gli androgeni la inibiscono e quindi ad uno sbilanciamento tra questi, come avviene alla pubertà quando il testosterone ha un incremento di 30 volte, viene attribuita la ginecomastia (1). Il testicolo adulto secerne circa il 15% dell'estradiolo circolante e il 5% dell'estrone, mentre rispettivamente l'85% dell'estradiolo deriva dalla aromatizzazione del testosterone ed il 95% dell'estrone dall'aromatizzazione dell'androstenedione prodotto dal surrene (1). L'aromatizzazione avviene prevalentemente a livello del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo, vi è poi una certa interconversione tra estrone ed estradiolo e tra androstenedione e testosterone, entrambi i processi sono sostenuti dalla 17-chetosteroido reductasi (1).

Al di fuori dei tre citati picchi di comparsa, la ginecomastia è vista con sospetto di patologie maggiori o la conseguenza della assunzione accidentale o terapeutica di sostanze contenenti estrogeni o comunque interferenti con il loro metabolismo. Di particolare interesse per il Pediatra è la Ginecomastia prepubere, forma molto rara ma in genere fonte di allarme giustificato

presso i genitori. In genere alla fine di tutta una serie di indagini anche complesse si decide per una forma idiopatica (3),

A tutte le età un assorbimento eccessivo di estrogeni può derivare dall'ingestione accidentale di carne di animali indebitamente trattati (4), dall'uso anche terapeutico di creme vaginali contenenti estrogeni (5), dall'uso di lozioni per capelli contenenti estrogeni (6), dall'esposizione agli estrogeni come rischio professionale (7).

L'elenco dei farmaci che con vari meccanismi possono determinare ginecomastia si allunga periodicamente ed è destinato ad allungarsi ulteriormente: la digitale e lo spironolattone hanno strutture vicine agli estrogeni e possono determinare questa patologia (8), il chetoconazolo, bloccando la sintesi degli steroidi a livello delle cellule di Leydig, sbilancia il rapporto estrogeni androgeni ed un meccanismo analogo si ritrova nei farmaci anti-neoplastici con azione tossica sulle cellule di Leydig (2), la cimetidina, agendo a livello dei recettori bloccando il legame del testosterone, provoca ginecomastia nell'1% dei soggetti che la assumono dopo circa due mesi, la ranetidina sembra meno in causa (9), la fenitoina (Dilantin) aumenta la conversione del testosterone in estradiolo (9). Sono inoltre in causa antileucemici, antitubercolari, gli inibitori delle proteasi utilizzati nell'HIV e soprattutto antidepressivi come i triciclici (9). Numerose droghe come la Marijuana e l'eroina, particolarmente importante sembra essere la ginecomastia che si sviluppa negli etilisti cronici con o senza presenza di cirrosi (2). Di particolare interesse pediatrico è la ginecomastia che può insorgere a seguito della somministrazione di hCG, il che non stupisce vista la presenza nei tumori bronchiali secernenti hCG ed in quelli testicolari che producono la stessa sostanza, la quale a sua volta può stimolare la produzione di estrogeni o mediarne l'innalzamento via un eccesso di produzione di testosterone; tale secrezione può presentarsi anche nei tumori a cellule di Leydig, ancora più rari sono i tumori autonomi della mammella che sono di solito monolaterali (2-9). Nei soggetti che presentano una caduta nella secrezione di testosterone o una resistenza periferica allo stesso, viene pertanto a verificarsi per azione dell'aromatasi un eccesso relativo di estrogeni derivati dalla trasformazione degli steroidi surrenalici o da una produzione testicolare di estrogeni (9). Sono situazioni di varia frequenza, che tuttavia a fronte di una ginecomastia persistente o di una certa dimensione o prepubere vanno prese in attenta considerazione. La più classica è l'anorchia, che di solito si ritrova come reperto occasionale nel criptorchidismo con testicoli non palpabili. Sono soggetti con una verga normale, testimone di una pregressa presenza nella vita embrionale di una secrezione importante di testosterone, presumibilmente legata alla presenza di tessuto testicolare successivamente totalmente o parzialmente scomparso. In questi soggetti, che a volte hanno forme familiari, vi è uno squilibrio tra concentrazioni di estrogeni e di androgeni di derivazione da secrezioni extratesticolari o da trasformazione di androgeni surrenalici (9). Molto più frequente è la ginecomastia nei soggetti affetti da sindrome di

Klinefelter; essa si presenta in circa la metà di questi soggetti se non sono mosaici e in circa un terzo di quelli con mosaico. Questi soggetti presentano in genere valori circolanti di testosterone normali o ridotti della metà, lo squilibrio con gli estrogeni si sviluppa nel tempo sotto lo stimolo dell'Lh che cresce all'epoca puberale; tale squilibrio mette in moto un meccanismo simile a quello della anorchia (10). La resistenza periferica agli androgeni si sviluppa per un difetto insito nel gene che ne codifica i recettori e che risiede sul cromosoma X. Sono soggetti con livelli normali di testosterone, un cariotipo maschile, ma elevati livelli di gonadotropine ed un grado variabile di femminilizzazione. Queste sindromi vanno da un grado elevato di femminilizzazione a soggetti con la sindrome di Reifenstein, cioè un'ipospadia con ginecomastia in soggetti con fenotipo maschile (9). Analoghe situazioni si possono verificare per situazioni acquisite tipo gravi orchiti di origine virale o traumi, particolarmente frequenti nell'adulto, o gravi forme neurologiche come la distrofia miotonica o i gravi traumi della colonna con danno del midollo spinale (9). Vi sono poi alcune sindromi caratterizzate più che altro da pseudoermafroditismo e dovute a deficit negli enzimi che presiedono lo scambio tra androstenedione e testosterone e tra estrogeni e testosterone e cioè la chetosteroido reductasi (11) e la 17 α -idrossisteroido reductasi (12). L'adrenarca a volte si può complicare per la comparsa di ginecomastia e questo è particolarmente presente in alcune forme di sindrome surrenogenitale; la più frequente di queste è il difetto di 11 β -idrossilasi, ove l'eccesso di ormoni sessuali surrenalici viene sovente trasformato in estrogeni con disequilibrio tra testosterone ed estrogeni e comparsa di ginecomastia (13).

Una situazione che meriterebbe maggiore attenzione e che viene probabilmente a torto considerata come rara è la sindrome da eccesso di aromatasi. L'aromatasi è un complesso enzimatico composto dall'aromatasi citocromo P450 e la flavoproteina NADPH-P450 reductasi e catalizza la trasformazione degli androgeni in estrogeni. Solitamente si esprime in una forma, raramente ereditaria, di ginecomastia prepubere, ma non è escluso che sia in relazione con questa forma anche la ben più frequente ginecomastia puberale transitoria (14).

La ginecomastia è presente inoltre in quelle alterazioni metaboliche conseguenti a gravi epatopatie, al digiuno prolungato soprattutto nelle fasi di recupero (2).

Esito invece di uno squilibrio metabolico unito a secrezione ormonale è la ginecomastia da prolattina (15), un iter tutto diverso è quello degli ermafroditismi veri, dove lo squilibrio è legato alla secrezione contemporanea dei vari ormoni maschili e femminili più o meno equilibrata o meglio squilibrata (2). Nessuna azione è oggi attribuita ai fitoestrogeni; questi sono da diversi anni introdotti nella nostra dieta, come contenuti nella soia e solo recentemente se ne sono studiati scientificamente gli effetti che sembrano non essere sempre concordanti con quelli degli estrogeni di origine sintetica o animale (16).

I trattamenti più diffusi, soprattutto per la ginecomastia adole-

scenziale, sono quello analgesico e quello chirurgico. Le ragioni della richiesta sono in genere legate all'imbarazzo di stare in gruppo da parte di questi adolescenti che sono spesso oggetto di scherno da parte dei compagni. Il trattamento chirurgico è anche tra tutti quello preferito da questi adolescenti, è rapido, richiede una breve ospedalizzazione o addirittura può essere oggetto di day surgery, tuttavia non è privo di inconvenienti, come il possibile cambiamento di colore dell'areola in forma permanente, una deviazione del capezzolo ed una possibile alterazione dei rapporti nella zona (17).

Data anche la frequenza della forma come situazione scomoda ma tutto sommato fisiologica, sono stati proposti vari trattamenti medici basati sulla correzione dello squilibrio tra testosterone ed estrogeni. Il più ovvio era l'uso del diidrotosterone, la cui efficacia tuttavia non è provata e che va somministrato per via endomuscolare (18).

Altro trattamento, anche se un po' datato, è quello con clomifene citrato. Il clomifene è un agente con debole azione estrogenica che stimola la produzione di GnRH con conseguente iperproduzione di LH ed FSH; la sua efficacia non è dimostrata (19).

Altro prodotto che è stato proposto qualche anno fa è il Danazol, questi inibisce la fuoriuscita dall'ipofisi di LH ed FSH bloccando l'asse ipofisi gonadi; ne è stata dimostrata l'efficacia contro placebo, ma purtroppo il suo uso genera uno sgradevole aumento di peso nei pazienti che ne limita l'uso (20).

Maggiore successo sembra potersi ottenere con l'uso degli antiestrogeni, e del tamoxifene e del più recente raloxifene. Sono prodotti che agiscono a livello dei recettori estrogenici inibendo l'azione degli estrogeni, sono entrambi prodotti di largo uso in terapia oncologica. Hanno un certo numero di effetti indesiderati soprattutto sulla coagulazione, il primo può dare anche vomito, il secondo vampate di calore, il fatto tuttavia che ne limita l'uso è che per ottenere una riduzione del 50%, così come anche nelle altre terapie mediche occorrono 3-4 mesi (19, 21).

L'entusiasmo iniziale suscitato dagli inibitori dell'aromatasi, che sembravano la scelta più fisiologica in base alla supposta patogenesi della forma è oggi molto scemato per i risultati deludenti ottenuti con l'anastrozolo contro placebo (22). Nelle forme patologiche alcuni autori consigliano l'uso di elettroirradiazioni a basso dosaggio e a bassa penetrazione (8-12 MeV), da preferirsi per la migliore tollerabilità alle radiazioni X. Naturalmente nel cancro della mammella, quando necessario, si usano energie molto maggiori, è tutto da dimostrare se questa tecnica oggi utilizzata in via ancora abbastanza sperimentale nell'anziano sia da provare nella ginecomastia adolescenziale, fatto tutto sommato fisiologico (23).

Bibliografia

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328,490
2. Mahoney CP. Adolescent Gynecomastia-differential diagnosis and management. *Ped Clin North Am* 1990; 37:1389

3. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. *Clinical Endocrinol* 2004; 61:55-60
4. Fara GM, del Corvo G, Bernuzzi S, Bigatello A, di Pietro C, Scaglioni S, Chiumello G. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet* 1979; 2:295
5. DiRaimondo CV, Roach AC, Meador CK. Gynecomastia from exposure to vaginal estrogens cream. *N Engl J Med* 1980; 302:1089
6. Gottswinter JM, Korth-Schutz S, Ziegler R. Gynecomastia caused by estrogen containing hair lotion. *J Endocrinol Invest* 1984; 7:383
7. Harrington JM, Stein GF, Rivera RO, de Morales AV. The occupational hazards of formulating oral contraceptives- a survey of plant employees. *Arch Environ Health* 1978; 33:12
8. Rifka SM, Pita JM, Vigersky RA, Wilson YA, Loriaux DL. Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:338
9. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of testes and male reproductive tract. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *Williams textbook of Endocrinology*, 10th ed Philadelphia Saunders press, 2003, p 744
10. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome *Lancet* 2004; 364:273
11. Castrò-Magana M, Angulo M, Uv J. Male hyponadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-Ketosteroid reductase. *N Engl J Med* 1993; 328:1297
12. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Stoller R, Goodwin WE. Male pseudohermaphroditism secondary to 17 α -Hydroxysteroid Dehydrogenase deficiency: Gender role change with Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:391
13. Hochberg Z, Even L, Zadik Z. Mineralcorticoids in the mechanism of gynecomastia in adrenal hyperplasia caused by 11 β -hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1991; 118:258
14. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Misiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:348
15. Nagel TC, Freinkel N, Bell RH, Friesen H, Wikber JF, Metzger BE. Gynecomastia, prolactin, and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36:428
16. Setchell K, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi J. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997; 350:23
17. McGrath MH, Mukerji S. Plastic surgery and the teenage patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13:105
18. Eberle AJ, Sparrow TJ, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986; 109:144
19. Khan HN, Blaney KW. Endocrine treatment of physiological gynecomastia. *Br Med J* 2003; 327:301
20. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of Danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynecomastia, results of a prospective study in 55 patients. *Am R Coll Surg Engl* 1990; 72:296
21. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson M. Beneficial effect of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal Gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145:71
22. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, Diamond FB, Backeljauw PF, Members of the AstraZeneca Gynecomastia study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4428
23. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncology* 2003; 4:30

La fase di transizione nel deficit dell'ormone della crescita (GH): quale strategia d'intervento?

G. Raiola¹, M.C. Galati², V. De Sanctis³, M. De Simone⁴

¹U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza, U.O. di Pediatria; ²U.O. di Ematonecologia Pediatrica, U.O.S. Terapia delle Talassemie ed Emoglobinopatie A.O. "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro; ³U.O. di Pediatria ed Adolescentologia; Arcispedale "S. Anna" Ferrara; ⁴Clinica Pediatrica, D.pt. Medicina Sperimentale, Università di L'Aquila

RIASSUNTO

Nei pazienti con GHD generalmente la terapia con GH viene sospesa al raggiungimento della statura definitiva. La fase di transizione è quel periodo della vita in cui, dopo aver completato la crescita staturale, si raggiunge il completamento dello sviluppo fisico e metabolico. Dati recenti hanno messo in evidenza il significativo beneficio del proseguimento della terapia con GH nel corso di questa fase. Gli endocrinologi pediatri, dopo il raggiungimento dell'altezza adulta finale, devono rivalutare la diagnosi di GHD. Per la sua sicurezza, il test da stimolo con Arginina+GHRH è il metodo che deve essere impiegato. I giovani adulti in cui vi è persistenza del GH-deficit, dovranno continuare il trattamento.

Parole chiave: GHD, fase di transizione, retesting, terapia con GH

Transition phase in growth hormone (GH) deficit: which interventions on strategy

SUMMARY

GH therapy in patients with GHD is commonly discontinued when linear growth is complete. The transition phase represents a newly defined developmental stage that serves to complete the aspects of physical and metabolic development that remain immature after attainment of adult height. Recent data demonstrate significant benefits from continuation of GH therapy throughout the transition phase. Paediatric endocrinologists should re-evaluate the diagnosis of GHD after attainment of adult height. Because of the lack of the side-effects, the Arginine + GHRH test is the recommended method for reevaluation of childhood-onset GH deficit in young adults when pituitary GHD is suspected. If the patient remains GH-deficient, GH therapy should be continued.

Key words: GHD, transition phase, retesting, GH therapy

Introduzione

Il classico quadro clinico del severo deficit di GH (GHD) in età pediatrica è caratterizzato da: bassa statura armonica, aspetto da cherubino, adiposità centrale, ipoplasia muscolare, pubertà ritardata e crisi ipoglicemiche a digiuno. In passato il trattamento di questi soggetti si focalizzava sul miglioramento della crescita lineare; inoltre i bambini con deficit di GH e le loro famiglie, generalmente venivano rassicurati dai medici sul fatto che la terapia sarebbe stata sospesa al completamento della crescita staturale.

Nel corso degli anni, sono stati meglio valutati gli effetti che questo ormone può esercitare direttamente o indirettamente sul muscolo, osso, tessuto adiposo, sintesi proteica, sulla funzionalità cardiaca e cognitiva e sul sistema immunitario (Tabella 1). L'aver riconosciuto

all'ormone della crescita queste azioni e le possibili conseguenze del suo deficit, ha fatto sì che gli endocrinologi pediatri si ponessero dei nuovi interrogativi per garantire un corretto management dei pazienti con deficit dell'ormone della crescita (GHD) ad insorgenza infantile. Alla luce di questi interrogativi, le rassicurazioni fatte sulla limitazione del periodo di trattamento alla sola fase di crescita svaniscono ed emerge sempre più un nuovo gruppo di pazienti in "fase di transizione". Questi possono essere considerati soggetti in fase adolescenziale avanzata o giovani adulti che devono ancora completare la crescita lineare e la maturazione puberale. In questo lavoro affronteremo le problematiche che investono i pazienti con GHD nel periodo che va dall'età infantile alla "fase di transizione" (Tabelle 2 e 3) ed in particolare:

Tabella 1. Azione metaboliche del GH

Metabolismo proteico	→	↑ Sintesi proteica in tutte le cellule
Metabolismo lipidico	→	↑ Mobilizzazione degli FFA dai depositi di grasso
Metabolismo dei carboidrati	→	↓ Incorporazione del glucosio e ossidazione nelle cellule muscolari ↑ Sintesi del glicogeno nelle cellule muscolari
Metabolismo osseo	→	↑ Turnover osseo
Omeostasi dell'acqua e del sodio	→	↑ Ritenzione di acqua e sodio

Tabella 2. GHD infantile: scopi della terapia.

- Normalizzazione della crescita e dell'altezza durante l'infanzia
- Appropriata sincronizzazione della crescita e della maturazione puberale
- Ottenimento di un'altezza definitiva nella norma (nell'ambito del target genetico)
- Ottimizzazione del BMD e della composizione corporea
- Evitare i possibili effetti collaterali correlati al trattamento con GH

Tabella 3. GHD in età adulta: scopi della terapia.

- Migliorare la composizione corporea: riduzione del grasso viscerale e aumento della massa muscolare
- Migliorare la qualità della vita
- Aumentare la densità ossea
- Ridurre i rischi cardio-vascolari

- 1) la definizione del GHD dopo il completamento della crescita lineare;
- 2) i fattori predittivi di persistenza di GHD dopo il completamento della crescita lineare e l'individuazione dei soggetti da sottoporre a retesting per valutazione della secrezione dell'ormone della crescita;
- 3) i potenziali svantaggi e vantaggi della terapia durante il periodo di transizione;
- 4) l'individuazione del più appropriato dosaggio di GH dopo il completamento della crescita lineare;
- 5) management dei pazienti che non desiderano continuare (o riprendere) il trattamento con ormone della crescita;
- 6) management delle condizioni non GHD, trattate con GH.

Definizione del GHD dopo il completamento della crescita staturale

Nel 1958, quando fu introdotto il GH estratto da cadavere, vi erano pochi dubbi e controversie sulla diagnosi di GHD infantile. I pazienti affetti presentavano una grave compromissione della crescita, secondaria all'ipopituitarismo, con livelli di GH molto bassi. Nel 1985 l'introduzione dell'ormone della crescita ricombinante ha fatto sì che si allargassero i confini della diagnosi di GHD, anche ai pazienti con moderata insufficienza dell'ormone somatotropo.

Il complesso sistema di controllo della secrezione del GH e la pulsatilità con la quale l'ormone viene secreto, rendono impossibile esprimere un giudizio con un singolo valore di GH determinato su un campione ematico prelevato random. Pertanto la valutazione della riserva ipofisaria di GH tradizionalmente si basa sulla risposta a due test da stimolo(1-6).

Attualmente, in età pediatrica, viene ritenuto normale un picco di GH dopo stimolo superiore a 10 ng/ml (7); mentre negli adulti, vari Autori ritengono normali valori, dopo stimolo, compresi tra 3 e 5 ng/ml (7-9). Considerando che la secrezione del GH subisce un fisiologico declino che inizia al completamento della fase puberale, probabilmente una normale risposta di GH nel periodo di transizione si colloca a metà strada tra i valori di normalità dell'età infantile e quelli dell'età adulta. Un corretto approccio al paziente con GHD dovrà considerare: l'eziologia e severità del deficit della crescita, la morfologia ipofisaria, i valori pretrattamento delle IGF-I e IGFBP-3, la risposta del GH ai test da stimolo, la risposta al trattamento con ormone della crescita, la composizione corporea, il profilo lipidico, valori delle IGF-I e delle IGFBP-3 al completamento della terapia. Questo modello di approccio integrato sicuramente dà meno enfasi al semplice risultato di un singolo test, mentre valorizza il quadro clinico nella sua complessità, permettendo una maggiore individualizzazione della diagnosi.

Fattori predittivi sulla persistenza del deficit di ormone della crescita dopo il completamento della crescita staturale: quali pazienti sono da sottoporre a retesting per valutare la capacità secretiva dell'ormone della crescita?

Allen (10) ed altri, hanno evidenziato come la maggior parte dei pazienti con GHD trattati con ormone somatotropo nel corso dell'infanzia, generalmente non presentano un deficit persistente o totale, ma piuttosto una insufficiente secrezione di GH.

Numerosi studi segnalano una normale riserva di GH nei pazienti con GHD ad insorgenza infantile, sottoposti a retesting a conclusione della crescita staturale. Diverse sono le spiegazioni per l'apparente normalizzazione della secrezione di GH: l'arbitraria defini-

zione del cutoff per la diagnosi del GHD, l'ampia variabilità e la mancanza di riproducibilità dei test da stimolo e la maturazione del controllo ipotalamico sulla secrezione dell'ormone della crescita, dovuto in parte agli effetti degli ormoni sessuali (8, 11-15).

L'esecuzione del retesting permette di individuare i soggetti in cui è necessario continuare la terapia. Pazienti con deficit di GH su base organica (16,17) (malformazioni congenite, difetti della linea mediana, interventi eseguiti a livello ipotalamico-ipofisario, irradiazione cranica) (18,19), con deficit ipofisari multipli o con alterazioni anatomiche documentate con RMN (23, 24), hanno verosimilmente un GHD persistente (20, 22). Altri fattori associati con la persistenza di GHD includono l'età molto giovane al momento della diagnosi e la presenza di bassi valori di IGF-I e IGFBP-3 dopo sospensione del GH (8, 14, 18, 20, 25). Lo stato secretivo di GH è meno prevedibile in pazienti con diagnosi di GHD idiopatico o isolato, posta durante l'infanzia. In questi pazienti il retesting eseguito al completamento della crescita ha dato valori di normalità in una percentuale che va dal 30 all'85%. L'ampia variabilità osservata deriva dalla eterogeneità dei soggetti studiati e dai differenti valori soglia utilizzati per la definizione della diagnosi GHD (12, 14-16, 21, 26, 27). È poco verosimile che bambini con diagnosi di GHD parziale o disfunzione neurosecretoria presentino una persistenza del deficit dopo il periodo infantile (12, 16). Le linee guida pubblicate per la diagnosi e la gestione del GHD nei pazienti adulti, raccomandano di eseguire il retesting, al raggiungimento dell'altezza finale, in tutti quei soggetti con diagnosi di GHD idiopatico ad insorgenza in età infantile o con disfunzione neurosecretoria (5, 8, 9, 28). Un periodo di "washout" che può andare da 1 a 3 mesi (5, 7) deve far seguito alla sospensione della GH terapia. Questa usualmente viene attuata quando la crescita è inferiore a 2 cm/anno.

Il test all'insulina è stato considerato il gold standard per la valutazione della secrezione dell'ormone della crescita in età adulta. Il test combinato Arginina/GHRH ha un potere diagnostico simile a quello all'insulina (29), è facilmente eseguibile e più sicuro: per questo motivo oggi viene da molti considerato il test d'elezione nel retesting. Deve però essere considerato il fatto che il test risulta essere inappropriato in quei soggetti con deficit neurosecretorio, poiché l'uso del GHRH sintetico bypassa il disturbo ipotalamico (13, 19), dando una falsa e rassicurante immagine della capacità secretiva del GH. Queste raccomandazioni sono state recentemente riportate in una consensus sul trattamento del GH nell'adolescenza (30):

1. i pazienti in terapia con GH devono essere sottoposti a dosaggio delle IGF-I e delle IGFBP-3 al raggiungimento dell'altezza finale, prima della sospensione della terapia e al momento del retesting per la secrezione del GH;
2. i pazienti il cui GHD sembra essersi risolto, possono essere seguiti clinicamente e con periodiche determinazioni delle IGF-I dopo la sospensione.

Ulteriori studi sono necessari per valutare: il profilo lipidico, la composizione corporea (massa magra, massa grassa), la massa ossea e l'ecocardiografia (31).

Potenziali vantaggi e potenziali effetti collaterali della terapia con ormone della crescita nei pazienti con GHD nella fase di transizione

Nella passata decade è stata osservata un'aumentata mortalità nei pazienti adulti con GHD non trattato. Tuttavia, come è stato notato da Moltich, non sono stati ancora effettuati studi prospettici che dimostrino che la terapia con GH nei pazienti adulti sia in grado di ridurre la percentuale di mortalità (32).

L'effetto del trattamento con ormone della crescita sul metabolismo lipidico, sulla composizione corporea e sulla mineralizzazione ossea è stata ben documentata negli adulti e, più recentemente, nei pazienti in fase di transizione (33). Murray e Shalet (34) hanno dimostrato che i soggetti con peggior profilo lipidico e più basso indice di massa corporea, avevano la migliore risposta alla terapia. Gli effetti collaterali associati al trattamento con ormone della crescita in età adulta sono generalmente modesti (edema transitorio, mialgie, artralgie) e si osservano meno frequentemente in pazienti con insorgenza del deficit in età infantile rispetto agli adulti GHD. Il fisiologico effetto antinsulinico del GH, senza alterazioni del metabolismo dei carboidrati, è ben conosciuto e ha una particolare rilevanza durante il periodo di transizione, periodo in cui la sensibilità all'insulina è ridotta anche in soggetti sani. Questo fenomeno è influenzato significativamente dall'asse GH/IGF-I (35). Dosi più basse di ormone della crescita durante il periodo adolescenziale contribuiscono a ridurre questo potenziale problema. Tra gli altri possibili effetti collaterali ricordiamo la sindrome del tunnel carpale (36) ed il rischio neoplastico. Alcuni studi hanno dimostrato che i soggetti con i più alti livelli circolanti di IGF-I sono a più alto rischio per carcinoma della prostata e della mammella (37, 38).

Individuazione della dose di GH durante la fase di transizione (Tabella 4)

Nella pratica clinica, nei pazienti che hanno concluso la crescita lineare, sono state impiegate dosi di GH tipiche per l'età adulta, pertanto risulta ragionevole interrogarsi sulla correttezza di questo approccio nei pazienti in fase di transizione, visto il largo gap tra gli standard delle dosi pediatriche di GH e quelle usate nei pazienti adulti con GHD.

Un dosaggio stabilito sulla scorta del peso corporeo, fa sì che in un bambino di 10 anni con un peso di 30 kg vengano somministrate dosi di GH dalle 6 alle 10 volte maggiori (0.18 – 0.30 mg/kg/settimana), rispetto a quelle impiegate in un adulto di 45 anni con un peso di 70 kg ($< 4 \mu\text{g/kg/die} = 0.03 \text{ mg/kg/settimana}$ o una dose fissa non calcolata sul peso corporeo, poi a 0.2 – 0.8 mg/die) (9, 32). Oggi, inoltre, vengono prescritte dosi di GH più elevate, sopra gli 0.7 mg/kg/settimana nei soggetti in fase puberale, sulla scorta di un significativo aumento dell'altezza finale in quei pazienti trattati

Tabella 4. Raccomandazioni per il trattamento con GH nei pazienti in fase di transizione.

- Al momento della fusione epifisaria ridurre la dose del GH a 0.18/mg/settimana e mantenerla per 2 anni (sino al 25° anno di vita?)
- Monitorare la risposta clinica e le IGF-I (quest'ultime devono mantenere i valori all'interno delle 2DS per età e sesso; ideale tra 0 e 1DS)
- Al raggiungimento del picco di massa ossea e muscolare, ridurre la dose di GH gradualmente ai livelli usualmente impiegati in età adulta
- Monitorare la risposta clinica e le IGF-I (quest'ultime devono mantenere i valori a metà del range di normalità per età e sesso)
- Per i pazienti nei quali viene nuovamente somministrato GH dopo un periodo di sospensione della terapia, è possibile adottare uno schema che preveda un aumento graduale della dose dell'ormone onde minimizzare la possibile insorgenza di effetti collaterali (artralgie ed edema)

con il suddetto dosaggio, rispetto a quelli che avevano ricevuto una dose standard di 0.3 mg/kg/settimana (39).

Un approccio terapeutico alternativo può consistere nel tentare di riprodurre un normale fisiologico declino della secrezione di GH in età adulta, che deve seguire il completamento della pubertà. Ciò deve essere effettuato riducendo gradualmente la dose di GH, probabilmente nell'arco di 5 anni. Sulla scorta degli studi eseguiti, si dovrà quindi individuare la dose ideale da impiegare nella fase di transizione. In uno studio condotto in doppio cieco, i pazienti con GHD ad insorgenza infantile, trattati nella fase di giovani adulti con dosi di 25 mg/kg/die (0.18 mg/kg/settimana), avevano un significativo miglioramento della percentuale della massa corporea grassa e magra rispetto ai pazienti che avevano ricevuto dosi pari a 12.5 mg/kg/die (0.09 mg/kg/settimana)(40). In un altro studio randomizzato controllato sono state valutate le risposte alle stesse dosi impiegate nel precedente studio. Una significativa risposta dose dipendente era testimoniata da un aumento delle IGF-I, mentre per quanto riguarda il contenuto minerale osseo non si avevano differenze significative tra i gruppi; ciò è suggestivo per una differente sensibilità del fegato, rispetto all'osso al GH (41). Ulteriori osservazioni a sostegno di dosi più elevate di GH, nel periodo di transizione sono state fornite da Colao et al. (35). Gli autori hanno osservato che la somministrazione di GH alla dose di 10 – 12 mg/kg/die (0.07 – 0.08 mg/kg/settimana), in un gruppo di adolescenti precedentemente trattati con GH, era insufficiente a normalizzare le IGF-I, i lipidi e i parametri cardiovascolari (35). Tutto ciò ha portato gli Autori a suggerire l'impiego di dosi raddoppiate, in quanto sembrerebbe essere molto più appropriato questo approccio terapeutico in questa fascia di età. La dose ideale in questi pazienti sembra essere intorno a 0.18 mg/kg/settimana (25 mg/kg/die). Un'altra importante variabile che influisce sul dosaggio del GH è

il sesso. Molti dati della letteratura dimostrano significativa differenza tra il sesso maschile e quello femminile rispetto alla normale secrezione di GH e alla risposta alla terapia con GH. Le ragazze e le donne generalmente hanno una più elevata secrezione di GH endogeno rispetto ai ragazzi e agli uomini. Nel periodo pre-puberale la produzione di ormone somatotropo nelle femmine, è più alta del 30% circa rispetto a quella riscontrabile nel sesso maschile; questa differenza è mantenuta o persino aumentata anche dopo la pubertà (42). Le donne con GHD non trattato hanno valori sierici di IGF-I più bassi rispetto agli uomini, in presenza di sovrapponibili livelli di GH (43, 44). In aggiunta, in un ampio studio di giovani adulti con insorgenza di GHD in età infantile è stato osservato un aumento delle IGF-I, dose-dipendente, nel sesso femminile (38). Queste osservazioni sottolineano l'antagonismo che gli estrogeni hanno sul GH (45). La somministrazione di GH (somministrato sulla scorta del peso corporeo), in pazienti GHD di sesso femminile, procura un miglioramento della funzionalità cardiaca e della massa grassa, simile a quella osservata nei maschi, mentre il miglioramento delle IGF-I e della massa magra è inferiore; ciò suggerisce una differente sensibilità tissutale secondaria all'interazione tra GH ed estrogeni.

Gli endocrinologi pediatri hanno mostrato una certa lentezza nel valorizzare il sesso nel management del GH deficit nei bambini, ma recentemente Cohen ha notato un rapporto dose/effetto (0.18 vs 0.35 vs 0.7 mg/kg/sett) modesto nella modificazione dell'SDS della statura nelle ragazze (le due dosi più alte si dimostravano più efficaci rispetto alla dose più bassa, ma non vi erano differenze tra di loro), ma significativo nei ragazzi (46).

Nei pazienti con deficit multipli, nel determinare la dose appropriata di GH, dovrebbero essere considerati gli effetti che la somministrazione di steroidi sessuali potrebbero avere. La terapia sostitutiva con estrogeni riduce (mentre la terapia con testosterone accresce) la sensibilità del GH nel tempo, portando a un relativamente ridotto trattamento nella donna e a un ipertattamento nel maschio (43,47,48). In pratica, per ottenere un soddisfacente livello di IGF-I in donne che ricevono terapia sostitutiva con estrogeni, sono richieste dosi di GH quasi raddoppiate rispetto a quelle in sola terapia con ormone della crescita. Tali osservazioni inducono a suggerire che il GH venga somministrato a dosi più elevate qualora si debba ricorrere all'impiego di estrogeni, che dovrebbero essere preferenzialmente utilizzati per via transdermica, per consentire un'ottimizzazione della risposta al GH (32). Tenendo conto che i fattori età e sesso-dipendenti possono influire sui risultati del trattamento, probabilmente il dosaggio appropriato per i pazienti in fase di transizione sarà più elevato per le giovani donne che per i maschi. Chiaramente il rapporto rischio/beneficio del trattamento con ormone della crescita è ottimizzato dall'impiego delle dosi efficaci più basse. Mancano tuttavia linee guida per consigliare la dose appropriata in età adolescenziale. Un ragionevole approccio potrebbe essere quello di ridurre la dose standard impiegata nel periodo infantile di 0.3 mg/kg/settimana, approssimativamente alla metà (0.18 mg/kg/settimana); l'impiego di questa dose è supportato dal

beneficio ottenuto dalla composizione corporea notato da Underwood (40). Questa riduzione dovrebbe essere instaurata al momento della fusione epifisaria e mantenuta per almeno 2 anni, probabilmente sino al 25° anno di vita (46), monitorando la risposta clinica e le IGF-I. È stato raccomandato che i livelli di IGF-I vengano mantenuti a valori che si collochino intorno al 50° percentile per età e sesso (16). I valori delle IGF-I possono presentare delle notevoli variazioni (30-40%) nello stesso individuo; contribuiscono a ciò diversi fattori come la nutrizione, il ciclo mestruale e le variazioni stagionali. Per quanto appena detto è facilmente intuibile che la dose di GH da somministrare non può essere individuata sulla scorta di una singola determinazione delle IGF-I; realisticamente, il mantenimento delle IGF-I all'interno delle 2 SD per età e sesso, dovrebbe essere in grado di garantire il bilancio tra il massimo beneficio clinico e il minimo potenziale rischio (28). Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea e muscolare, la dose di GH può essere ridotta gradualmente ai livelli impiegati in età adulta, nel giro di 6-12 settimane, facendo in modo che le IGF-I mantengano i loro valori a metà del range di normalità per età e sesso. Per i pazienti nei quali viene nuovamente somministrato il GH dopo un periodo di sospensione della terapia, è possibile adottare uno schema che preveda un aumento graduale della dose dell'ormone, onde minimizzare la possibile insorgenza di effetti collaterali, spesso riscontrati nei pazienti adulti (artralgie ed edema). L'AACE raccomanda d'iniziare, nella fase di transizione, con una dose da 0.4 a 0.8 mg/die aumentando questo dosaggio da 0.2 a 0.4 mg/die ogni 4-6 settimane sino ad arrivare ad una dose di mantenimento da 1.2 a 2.0 mg/die (0.12 -0.2 mg/kg/settimana) (9). Probabilmente una giovane donna dovrebbe ricevere una dose doppia rispetto a quella che deve ricevere un giovane uomo.

Management dei pazienti che non desiderano continuare (o riprendere) il trattamento con ormone della crescita

Per decenni lo scopo del trattamento con GH nei bambini è stato quello di aumentare la crescita, cercando di garantire un'altezza finale adeguata. Certamente ciò ha fatto sì che si allargasse l'impiego del trattamento con GH anche in quei bambini con disordine della crescita in cui la secrezione dell'ormone della crescita è normale. Sin dalla scoperta, avvenuta negli anni 90, che gli adulti con deficit di GH sono soggetti a una significativa mortalità, la comunità degli endocrinologi pediatri ha sicuramente pagato quella scarsa attenzione che ha posto alle conseguenze metaboliche da GHD. Il risultato è stato alimentare l'aspettativa, nei pazienti e nei loro genitori, che questa terapia ormonale potesse essere sospesa non appena fosse finita la crescita staturale. Alla luce di questa aspettativa, gli endocrinologi pediatri trovano una grande resistenza da parte di molti post-adolescenti, quando si prospetta loro la possibilità di continuare o reintrodurre il trattamento. È indispensabile che a questi pazienti ven-

gano fornite delle chiare informazioni in merito alle conseguenze che il GHD può avere in età adulta, particolarmente sui rischi cardiovascolari. Alcuni studi hanno evidenziato un aumento del numero delle placche ateromatose a livello delle arterie carotidiche e femorali (49). L'aumento dello spessore dell'intima e della media (IMT) delle suddette arterie (49, 50) è stata riscontrata anche in assenza dei classici fattori di rischio aterosclerotici. Questo è sintomo di un precoce cambio morfologico nella parete dei vasi nel corso dell'aterogenesi (51). Recentemente è stato evidenziato in giovani pazienti (età tra 8.1 -16.9 anni) con GHD comparati con soggetti sani, un significativo aumento del valore dell'IMT dell'arteria carotide comune; ciò confermerebbe la precocità del processo aterosclerotico nei soggetti con deficit dell'ormone somatotropo (52). Il trattamento con GH sarebbe in grado di far regredire tali processi aterosclerotici (53).

Dovrebbero essere fornite adeguate informazioni anche sul fatto che l'impatto a distanza sul GHD non trattato dopo l'infanzia non è conosciuto e, che ancora oggi, devono essere ben identificati i relativi rischi e benefici di un trattamento a lungo termine con GH in età adulta.

Per stabilire se i pazienti in trattamento possono definitivamente uscire dalla terapia è opportuno che, al completamento della crescita lineare, vengano sottoposti a controlli delle IGF-I, dei lipidi, della composizione corporea e della mineralizzazione ossea; solo in questa maniera si potrà decidere sulla linea da adottare nel periodo post-infantile. Siccome la funzione ipotalamica può subire un deterioramento progressivo nel tempo, pazienti che hanno ricevuto irradiazione cranica dovrebbero essere monitorati molto attentamente con frequenti determinazioni delle IGF-I.

La suscettibilità dei pazienti adulti con GHD a presentare uno sconvolgimento del metabolismo lipidico e un aumento della massa grassa, deve prendere in considerazione anche una regolare attività fisica e un regime dietetico adeguato e l'eventuale impiego di agenti ipolipemizzanti. Se vi dovesse essere l'evidenza di un declino dello stato di salute nel tempo, si dovrà valutare l'opportunità di reintrodurre la terapia con GH. Gli stessi pazienti potranno aprirsi alla possibilità di una eventuale ripresa della terapia, quando loro stessi noteranno i cambiamenti fisici con l'aumento dell'obesità centrale, la riduzione della resistenza alla fatica.

Management delle condizioni non GHD, trattate con GH

Le condizioni non GHD che si giovano di un trattamento con GH includono: S. di Turner (ST), Sindrome di Prader Willi (SPW), Piccoli per età gestazionale (SGA), Insufficienza Renale Cronica (IRC) e Bassa Statura Idiopatica (BSI). Non tutte necessitano di un particolare management durante la fase di transizione.

Le pazienti con Sindrome di Turner presentano numerose problematiche che coinvolgono il sistema riproduttivo, l'apparato cardiovascolare, l'apparato scheletrico e il metabolismo, che

richiedono un'attenta e puntuale gestione nella fase suddetta (54). Queste pazienti dovranno essere sottoposte a un attento monitoraggio auxoendocrinologico che comprenda la valutazione dell'altezza adulta definitiva, dell'assetto tiroideo, del metabolismo dei carboidrati, della densitometria ossea e dell'eventuale necessità d'instaurare terapie ormonali sostitutive (55).

La Sindrome di Prader-Willi è caratterizzata da obesità, bassa statura, ipogonadismo, ipotonia, problemi cardiovascolari, ipertensione, diabete, apnea da sonno e ritardo mentale; tutti disturbi che richiedono una gestione particolarmente oculata nella fase di transizione. Una parte dei pazienti con PWS possono risultare GHD e, posti in trattamento con ormone somatotropo nel corso dell'infanzia, mostrano un miglioramento della crescita, un aumento della massa magra, un incremento della forza muscolare e un decremento della massa grassa. In questi la valutazione endocrinologica dovrebbe includere il monitoraggio del metabolismo dei carboidrati, della funzione gonadica e tiroidea. Allo stato non vi sono evidenze cliniche che dimostrino l'utilità di proseguire il trattamento con GH durante la fase di transizione; comunque sono necessari ulteriori studi. Recentemente l'FDA ha approvato la controindicazione del trattamento con GH in pazienti con SPW con grave obesità o insufficienza respiratoria (segnalati decessi in particolare nel sesso maschile) (56, 57).

Nei pazienti Piccoli per età gestazionale e con Bassa Statura

Idiopatica trattati con GH nel corso dell'infanzia, il programma di monitoraggio dovrebbe prevedere un follow-up auxologico per accertare l'altezza adulta finale. La terapia con GH può essere sospesa prima del raggiungimento della statura finale. Il trattamento con GH in questi soggetti, non richiede una specifica attenzione nel corso della fase di transizione, eccetto che negli SGA che possono manifestare problemi metabolici.

Nella Insufficienza Renale Cronica è fondamentale che i pazienti in trattamento con GH vengano sorvegliati attentamente dal nefrologo, ma non è richiesto un particolare monitoraggio auxoendocrinologico nel corso della transizione.

Conclusioni

Fornire ai pazienti in terapia con GH tutte le informazioni necessarie per far comprendere loro l'importanza che questo ormone riveste, non solo per incrementare la crescita, ma anche per normalizzare la composizione corporea ed il metabolismo, può contribuire a preparare questi soggetti ad un eventuale prolungamento della terapia anche nel periodo che segue il completamento della crescita staturale.

All'inizio della terapia con GH, si dovrebbe sempre chiarire che lo scopo del trattamento è sì quello di permettere una corretta crescita staturale, ma anche quello di garantire uno stato di benessere derivante dal mantenimento di un corretto "equilibrio

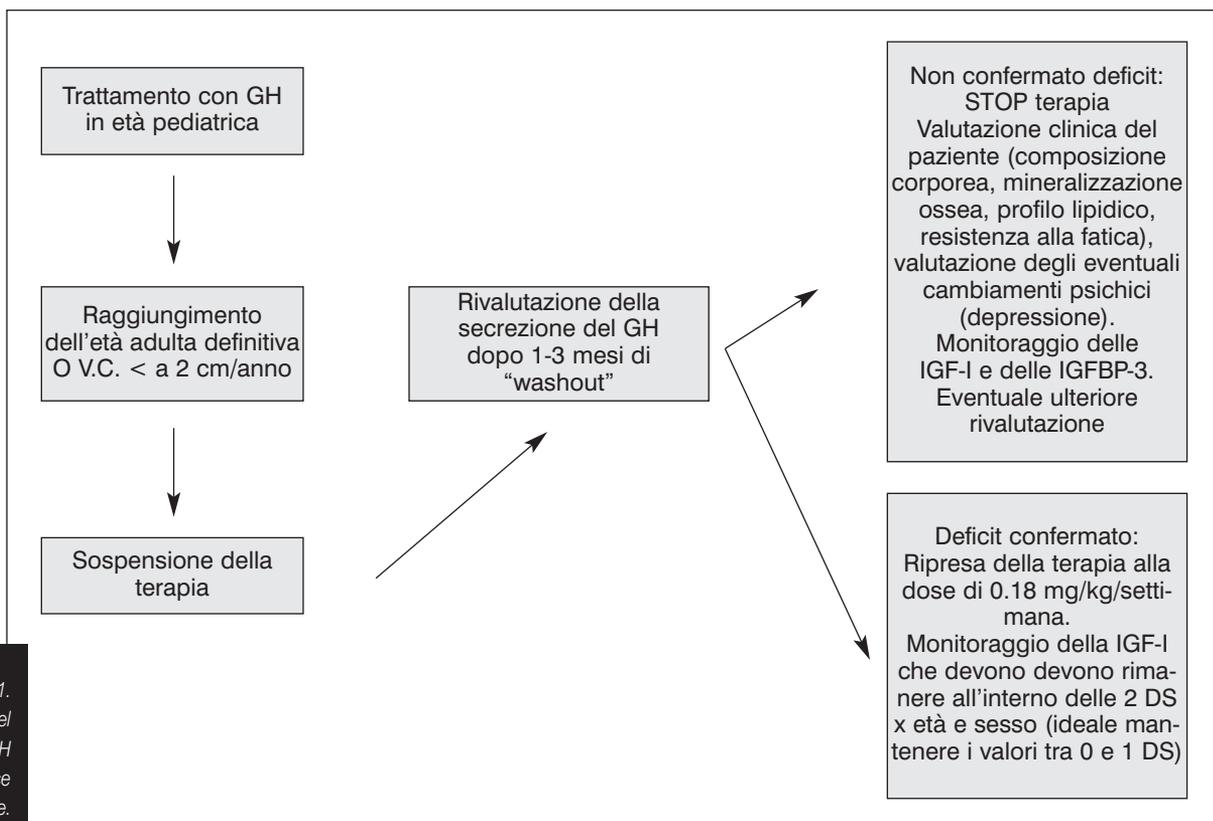


Figura 1. Algoritmo del trattamento con GH durante la fase di transizione.

corporeo". Questo paradigma deve essere considerato analogamente al trattamento standard dell'ipotiroidismo congenito, situazione nella quale la terapia sostitutiva viene regolarmente continuata anche dopo la fine della crescita, per garantire lo stato di benessere del soggetto ipotiroidico.

Fattori come l'etiologia e l'età d'inizio in età infantile in associazione a bassi livelli di IGF-I, sono predittivi per una persistenza di GHD in età adulta e dovrebbero costituire parte di un integrato e individuale approccio alla diagnosi di persistenza di GHD.

Il regime ottimale di trattamento deve ancora essere definito per questa popolazione di pazienti: comunque nei soggetti con GHD permanente il trattamento dovrebbe essere continuato ininterrottamente ad una dose che approssimativamente dovrebbe collocarsi a metà di quelle utilizzate nel corso dell'infanzia. Questo dosaggio dovrebbe essere mantenuto per tutto il periodo di transizione.

Pazienti con deficit di GH idiopatico e/o isolato devono essere individuati per quanto concerne il loro stato secretivo di GH. La terapia con ormone della crescita deve essere reintrodotta nei soggetti con insignificante e bassa risposta al test da stimolo. Le IGF-I e le IGFBP-3 dovrebbero essere monitorate regolarmente e le dosi di GH dovrebbero essere adeguate al fine di garantire dei valori di IGF-I all'interno del range di normalità per età e sesso. Sicuramente per ottimizzare lo stato di salute di questi nostri pazienti si dovrà variare l'approccio e la gestione di queste problematiche sin dal periodo infantile.

Si dovrà quindi avere l'accortezza di variare la dose di GH non solo sulla scorta del peso, ma si dovrà anche individualizzare la dose dell'ormone da somministrare, sulla base del sesso, della risposta accrescitiva, dei valori delle IGF-I o delle IGFBP-3 e sulla scorta delle variazioni della composizione corporea e dello stato metabolico (58) (Figura 1).

Bibliografia

- Allen DB, Fost NC. Growth hormone for short stature: panacea or Pandora's box? *J Pediatr Surg* 1990; 117:16
- Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassarola F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532
- Rosenfeld RG. Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:349
- Bright GM, Julius JR, Lima J, Blethen SL. Growth hormone stimulation test results as predictors of recombinant human growth hormone treatment outcomes: preliminary analysis of national cooperative growth study database. *Pediatrics* 1999; 104:1028
- Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus.. ten years after the availability of Recombinant Human Growth Hormone workshop held in Pisa, Italy, 27 March 1998. *Horm Res* 1998; 50: 320
- Saenger P. Growth hormone in growth hormone deficiency. *Br Med J* 2002; 13: 325: 58
- GH Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence; summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19:203
- AACCE Growth hormone task force. American Association of clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and in children – 2003 update. *Endocrine Practice* 2003; 99:64
- Allen DB. Issues in the transition from childhood to adult growth hormone therapy. *Pediatrics*. 1999; 104:1004
- Toogood AA, Shalet SM. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1997; 423:117
- Tauber M, Moulin P, Picnokowaki C, et al.: Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patient after completion treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:349
- Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cistemino M, Loche S, Severi F.: Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1324
- Quigley CA, Chipman JJ, Baxter WJ, et al. Predictors of adult growth hormone (GH) deficiency (GHD) in patients with childhood-onset disease (abstract P1-152). Denver: 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society; 2001
- Quigley CA. Childhood-onset growth hormone deficiency: reassessment of GH status after completion of growth. *Int J Clin Pract (Suppl)* 2002; 126:8
- Aimaretti G, Baffoni C, Bellone S, Di Vito L, Corneli G, Avat E, Benso L, Camanni F, Ghigo E. Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH releasing-hormone-plus-arginine test. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3693
- Reutens AT, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK. Evaluation and application of a highly sensitive assay for serum growth hormone (GH) in the study of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:480
- Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5245
- Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:95
- Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1195
- Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:311-6
- Thomas M, Massa G, Maes M, Beckers D, Craen M, Francois I,

- Heinrichs C, Bourguignon JP; Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (BSGPE). Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Horm Res* 2003; 59:7
23. Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1577
 24. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4649
 25. de Boer H, van der Veen EA. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2032
 26. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, Cicognani A, Balsamo A. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1284
 27. Castro C, Trivin C, Souberbielle JC, Zerah M, Brauner R. Growth hormone deficiency: permanence and diagnosis in young adults. *Horm Res* 2002; 58:165
 28. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:379
 29. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafa BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2067
 30. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *GH and IGF Res* 2001; 11:137
 31. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, Sacca L, Lombardi G. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1671
 32. Molitch ME. Diagnosis of GH deficiency in adults—how good do the criteria need to be? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87:473
 33. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case control study. *Circulation* 2002; 106:939
 34. Murray RD, Shalet SM. Adult growth hormone replacement: lessons learned and future direction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4427
 35. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, Sinaiko AR. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4817
 36. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63
 37. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998 23; 279:563
 38. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393
 39. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3653
 40. Underwood LE, Attie KM, Baptista J; Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5273
 41. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J, Moshang T, Blum WF, Chipman JJ, Quigley CA, Attanasio AF. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4124
 42. Roemmich JN, Clark PA, Mai V, Berr SS, Weltman A, Veldhuis JD, Rogol AD. Alterations in growth and body composition during the puberty: III. Influence of maturation, gender, body composition, fat distribution, aerobic fitness, and energy expenditure on nocturnal growth hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1440
 43. Span JP, Pieters GF, Sweep FG, Hermus AR, Smals AG. Gender differences in rhGH-induced changes in body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4161
 44. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:550
 45. Schwartz E, Wiedemann E, Simon S, Schiffer M. Estrogenic antagonism of metabolic effects of administered growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29:1176
 46. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:90
 47. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3956
 48. Gotheerstrom G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4657
 49. Markussis V, Beshyash MF, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high resolution ultrasonography in symptom free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340:1188
 50. Capalbo B, Patti L, Oliverio U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, Fazio S, Di Rella F, Biondi B, Lombardi G, Sacca L. Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1378
 51. Groobbee D, Bots M. Carotid artery intima media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236:567
 52. Kostro JS, Tolwinsja J, Urban M, Gardziejczyk M, Glowinska B. Cardiac mass and function, carotid artery intima media thickness,

- homocysteine and lipoprotein levels in children and adolescents with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1405
53. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:453
54. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS & Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23:120
55. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW & Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:193
56. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res* 2005; 63:33
57. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124:333
58. Lee KW, Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. *Horm Res (Suppl)* 2001; 56:29

Corrispondenza:

Dr. Giuseppe Raiola

U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza

U.O. di Pediatria

A.O. "Pugliese - Ciaccio", Catanzaro

e-mail:giuseppe.raiola@virgilio.it

L'adolescente con ipotiroidismo congenito: risultati delle attuali strategie d'intervento

M. Salerno¹, R. Militerni², L. Sergi², R. Simeone¹, D. Cioffi¹, G. Montesano¹

¹Department of Pediatrics, University "Federico II", Naples; ²Chair of Infantile Neuropsychiatry, Second University of Naples

Riassunto

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una delle più frequenti tireopatie dell'infanzia riscontrabile in 1:3000 - 3.500 nati. La prognosi di questi pazienti è nettamente migliorata con l'introduzione dello screening neonatale, tuttavia sono segnalate lievi alterazioni neurologiche relative sia al quoziente intellettivo che ad attività motorie e scolastiche in età pediatrica. Pochi sono gli studi che hanno valutato l'efficacia a lungo termine della diagnosi e del trattamento precoce di tale patologia. Adolescenti con IC trattati entro il primo mese di vita e adeguatamente seguiti nel tempo con periodici controlli clinici ed ormonali presentano una normale crescita, un normale sviluppo puberale e raggiungono una statura adulta adeguata o addirittura superiore al loro potenziale familiare. Per quanto riguarda invece il versante neuropsichico sono da segnalare la persistenza, in alcuni soggetti, di disturbi cognitivi, difetti nella memoria e nell'attenzione. Inoltre, nonostante il precoce trattamento e l'attento follow-up, in giovani adulti con IC si osservano disturbi comportamentali con una maggiore incidenza di tratti psicopatologici rispetto ai coetanei. In conclusione, sebbene l'outcome complessivo dei soggetti con IC sia notevolmente migliorato con l'introduzione dello screening, sono spesso presenti lievi deficit neuropsichici, suggerendo quindi che qualcosa nel trattamento dei pazienti con IC deve essere ancora migliorato.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, crescita, quoziente intellettivo, L-tiroxina

Adolescents with congenital hypothyroidism: results of the present intervention strategies

Summary

Congenital hypothyroidism (CH), detected in 1:3000 to 3.500, is one of the most common thyroid diseases in childhood. The prognosis for children and adolescents with CH is greatly improved with neonatal screening. Although screening ensure early treatment, developmental problems in relation to IQ, motor function and school-associated outcomes are still reported in follow-up studies in children. A few studies have evaluated the long-term outcome of these subjects. Adolescents treated from the first month of life and adequately followed-up, grow normally, have a pubertal development at a normal age and reach a final height within or above their target height. However, psychoeducational outcome studies revealed enduring cognitive and motor deficits, in addition to memory, attention and behaviour problems in young adults with CH. Associated outcome variables that should be taken into account are: the age at diagnosis, the severity of CH, L-thyroxine starting dose, the compliance to the treatment and the affective relationship between parents and affected patients during childhood and adolescence. In conclusion, despite the early diagnosis and treatment subjects with CH may have persistent selective impairments, suggesting that more optimal treatment might be possible.

Key words: congenital Hypothyroidism, growth, intelligence quotient, L-Thyroxine

Introduzione

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una delle più frequenti endocrinopatie congenite dell'infanzia (1 su 3.000/3.500 nati vivi) ed è anche una delle più comuni cause di ritardo mentale attualmente prevenibili mediante screening neonatale 1.

Nel 10% circa dei casi l'IC è la conseguenza di un difetto nella sin-

tesi degli ormoni tiroidei (disormonogenesi), caratterizzato da trasmissione autosomica recessiva, ma nella maggior parte dei casi (85%) l'IC è sporadico ed associato ad una disgenesia della tiroide. Si tratta cioè di un difetto dello sviluppo della tiroide che include un eterogeneo gruppo di anomalie quali: agenesia, ectopia ed

ipoplasia della tiroide. Dati recenti della letteratura suggeriscono che anche per la disgenesia tiroidea ci possa essere una familiarità nel 2% dei soggetti (2). Inoltre studi su modelli animali hanno dimostrato che mutazioni dei fattori di trascrizione, TTF-1, TTF-2, PAX8, che regolano lo sviluppo della tiroide possono essere responsabili di alcune forme di disgenesia tiroidea, tuttavia il riscontro di tali alterazioni nei soggetti con IC è ancora molto raro e pertanto la disgenesia tiroidea è da considerarsi, al momento, una malattia poligenica o multifattoriale (3, 4). Nel rimanente 5% dei casi l'ipotiroidismo può essere secondario ad un deficit ipotalamo e/o ipofisario oppure transitorio, per lo più legato al passaggio transplacentare di anticorpi materni antitiroide, o all'utilizzo di sostanze o farmaci inibenti il funzionamento della tiroide.

Dall'introduzione dello screening in Italia, verso la fine degli anni 70, notevoli progressi sono stati ottenuti nella diagnosi e nel trattamento di tale patologia con netto miglioramento della prognosi neurologica ed auxologica.

Outcome intellettuale

Dall'analisi dei dati presenti in letteratura emerge un outcome intellettuale ed una performance scolastica complessivamente soddisfacenti. Sebbene il quoziente intellettivo (QI) dei bambini ed adolescenti con IC sia in generale normale, spesso risulta di alcuni punti più basso dei fratelli o dei controlli (5, 6) ed in alcuni casi viene segnalato un complessivo deficit nelle attività visuo-spaziali, nelle aree di linguaggio, memoria ed attenzione (7). Diversi fattori possono essere responsabili di tali sottili disfunzioni neurologiche ed in generale del più basso QI riscontrato in alcuni di questi soggetti: età di inizio della terapia, severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi, durata dell'ipotiroidismo intrauterino, documentata dal ritardo della maturazione ossea in epoca neonatale, dose di L-tiroxina inizialmente somministrata ed infine compliance al trattamento soprattutto durante l'adolescenza.

Certamente un più grave ipotiroidismo alla diagnosi documentato dai bassi valori di Tiroxina (T4) o di Tiroxina libera (FT4) è responsabile di un QI più basso rispetto ai controlli o rispetto agli stessi fratelli (8-12). Spesso soggetti con severo ipotiroidismo alla diagnosi sono anche quelli che presentano un più grave ritardo della maturazione ossea al momento della diagnosi. Un'età scheletrica particolarmente ritardata è indicativa di ipotiroidismo iniziato già in utero, sia per insufficiente passaggio transplacentare di T4 materna sia per una insufficiente produzione di T4 fetale come spesso accade nei soggetti affetti da agenesia della tiroide. Il ritardo della maturazione ossea così come la severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi è comunque considerato un indice prognostico sfavorevole dello sviluppo mentale del soggetto con IC (13-15).

Negli ultimi anni si è molto discusso su quale sia la dose ottimale con cui iniziare la terapia sostitutiva dei pazienti affetti da IC. Numerosi dati in letteratura hanno evidenziato che dosi iniziali di L-T4 tra 10 e 15 mg/kg/die, superiori a quelle utilizzate nei primi anni dello screening (5-6mg/kg/die), sono in grado di normalizzare in

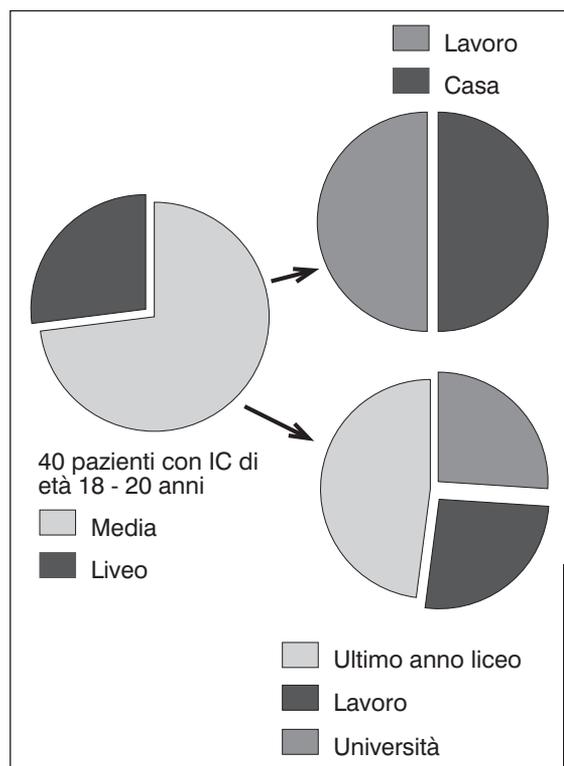


Figura 1. Scolarizzazione in 40 giovani adulti affetti da ipotiroidismo congenito diagnosticato mediante screening neonatale.

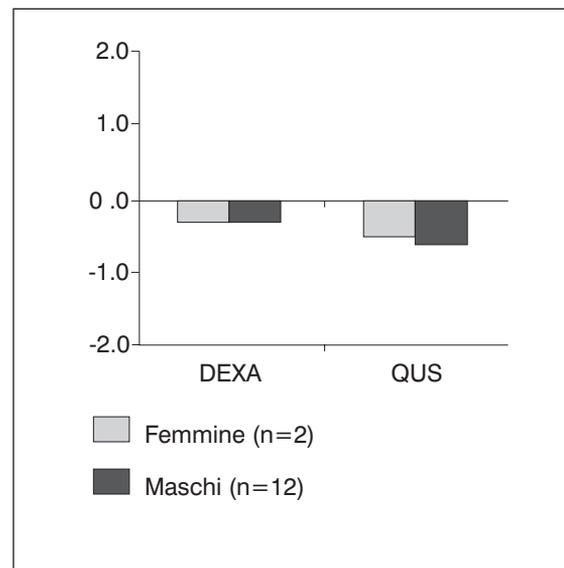


Figura 2. Mineralizzazione ossea valutata mediante DEXA e osteosonografia (QUS) al raggiungimento della statura finale in giovani adulti affetti da ipotiroidismo congenito diagnosticato mediante screening neonatale.

breve tempo sia i livelli di ormoni tiroidei circolanti sia i livelli di TSH, riducendo quindi la durata dell'ipotiroidismo ed assicurando al soggetto una migliore prognosi neurologica (16-19). Il trattamento con alte dosi di L-T4 è in grado di migliorare l'outcome intellettuale dei soggetti con grave ipotiroidismo alla diagnosi annullando le differenze, in precedenza osservate, rispetto ai soggetti con modesto

ipotiroidismo alla diagnosi (16, 17). L'utilizzo di dosi $>10\text{mg/kg/die}$, consigliato dall'Accademia Americana di Pediatria già da molti anni (20), non ha trovato subito una rapida applicazione per il timore di sovratrattare tali pazienti. Come è noto anche l'ipertiroidismo può avere effetti collaterali sia sulla crescita che sullo sviluppo intellettuale. Tuttavia i recenti dati della letteratura indicano che almeno nei primi anni di osservazione il trattamento con alte dosi di L-T4 non è associato ad effetti collaterali sulla crescita o ad un'eccessiva maturazione ossea (18). Inoltre la più precoce normalizzazione dei livelli di TSH insieme ad una normalizzazione dei livelli di FT4 è associata ad un migliore QI (18). È chiaro tuttavia che è sempre necessario un attento e frequente controllo dei livelli ormonali specie nei primissimi mesi di trattamento.

La compliance al trattamento è un altro elemento importante nella gestione e nell'outcome del bambino e dell'adolescente con IC. Infatti una scadente compliance al trattamento, con valori persistentemente elevati di TSH durante il follow-up, è stata dimostrata essere responsabile di un più basso QI in adolescenti di 12 anni (6). Inoltre la valutazione longitudinale di un gruppo di adolescenti tra i 14 ed i 16 anni ha messo in evidenza che al di fuori dei controlli medici prestabiliti la compliance al trattamento diminuisce. Controlli domiciliari "a sorpresa" degli adolescenti hanno evidenziato una riduzione dei livelli di T4 con aumento significativo dei livelli di TSH. Una più frequente sorveglianza dei pazienti ed una rieducazione dei soggetti e dei loro genitori determinava un miglioramento della compliance ed un significativo aumento del QI (21).

Scolarizzazione

Da alcuni studi della letteratura emerge un ritardo del linguaggio e disturbi dell'apprendimento durante la scuola elementare (22). In alcuni casi è stata segnalata dagli insegnanti una riduzione del rendimento scolastico e dell'attenzione rispetto ai compagni di scuola, tuttavia una migliore capacità di apprendimento veniva segnalata in quei soggetti che avevano ricevuto alla diagnosi un trattamento con dosi più alte di L-T4 (23).

La performance scolastica valutata come età d'inizio della scuola media in una ampia coorte di soggetti con IC non è risultata significativamente diversa dalla popolazione normale (23). Tuttavia una maggiore severità dell'IC alla diagnosi, una bassa dose iniziale di L-T4, una scadente compliance al trattamento ed alcuni fattori socio-economici ed ambientali quali un più basso livello socio-professionale della famiglia, una madre non impegnata professionalmente o la presenza di un solo genitore rappresentano dei fattori di rischio per un ritardo nell'inizio della scuola media.

Come mostrato nella Figura 1, la valutazione della scolarizzazione in giovani adulti con IC valutati all'età di 18-20 anni mostra che il 27% ha lasciato la scuola dopo la licenza media, il 73% frequenta o ha terminato il liceo, di questi il 19% frequenta l'Università.

Di coloro che hanno lasciato la scuola dopo la licenza media solo il 50% ha un'occupazione lavorativa.

Crescita e pubertà

Dal punto di vista auxologico l'outcome del paziente affetto da IC è decisamente soddisfacente. La statura definitiva in soggetti diagnosticati attraverso lo screening neonatale è significativamente migliore dei soggetti diagnosticati tardivamente in era pre-screening (24). Sia i maschi che le femmine con IC iniziano la pubertà in epoca normale e presentano una normale progressione delle tappe puberali. Tutti raggiungono una statura adulta normale, adeguata o superiore al loro bersaglio familiare (Tabella 1). Sia la pubertà che la crescita sono meno vincolati ai vari fattori esaminati per l'aspetto neurologico, sebbene una cattiva compliance o un inadeguato trattamento possano interferire sulla progressione puberale, sullo spurt puberale o sull'epoca del menarca (24, 25).

Mineralizzazione ossea

È noto che gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo sul metabolismo osseo. Nell'adulto la terapia prolungata con L-T4, soprattutto ad alte dosi, si associa ad una ridotta mineralizzazione ossea ed aumentato rischio di fratture. Una significativa riduzione della mineralizzazione ossea è stata riscontrata in bambine e adolescenti trattate con alte dosi di L-T4 per patologie tiroidee (26). Dai dati presenti in letteratura in soggetti affetti da IC non emerge alcuna riduzione del contenuto minerale osseo in età pediatrica e adolescenziale (27, 28). Dati recenti su giovani adulti con IC, diagnosticati e trattati entro il primo mese di vita indicano che la mineralizzazione ossea valutata sia mediante DEXA che mediante osteosonografia risulta nei limiti della norma sia nei maschi che nelle femmine, suggerendo quindi che una terapia prolungata con L-T4 che risulti in normali livelli di TSH non compromette la mineralizzazione ossea (29).

Conclusioni

Sebbene dopo l'introduzione dello screening neonatale l'outcome del bambino con IC sia decisamente migliorato e non si osservino più casi di ritardo mentale, l'analisi dei risultati a lungo termine, otte-

Tabella 1. Sviluppo puberale e statura finale in 55 giovani adulti affetti da ipotiroidismo congenito diagnosticato mediante screening neonatale.

55 pazienti con IC età 17 ± 0.5 anni	Femmine (n=41)	Maschi (n=14)
Età B2/G2 (anni)	10.3 ± 1.2	11.3 ± 1.0
Età P2 (anni)	19.9 ± 1.5	11.2 ± 1.6
Età menarca (anni)	12.5 ± 1.2	
Statura finale (cm)	162.0 ± 6.0	174.5 ± 6.6
Target (cm)	156.3 ± 5.6	169.2 ± 4.5

nuti nella prima generazione di soggetti diagnosticati tramite screening, indica che ancora molta attenzione deve essere posta nella gestione di questi pazienti. Sulla base delle esperienze acquisite emerge infatti che è possibile migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con IC:

- 1) riducendo la durata dell'ipotiroidismo neonatale;
- 2) sorvegliando attentamente l'adeguatezza della terapia e la compliance al trattamento durante l'infanzia e l'adolescenza da parte del medico curante e/o del centro di riferimento.

Bibliografia

1. Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001; 358:86
2. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343:441
3. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Mol Med Today* 2000; 6:36
4. Kopp P. Perspective: Genetic defects in the Etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2002; 143:2019
5. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996; 39:561
6. Salerno M, Militeri R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:105
7. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 105:515
8. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 1987; 110:700
9. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1988;24:6
10. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121:581
11. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124:903
12. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Ped* 1999; 432:88
13. Wasnievska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. Clinical study: In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespectively of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol* 2003; 46:1
14. Van Vliet G. Neonatal Hypothyroidism: Treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9:79
15. Salerno M, Di Maio S, Militeri R, Argenziano A, Valerio G, Tenore A. Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:1
16. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:222
17. Bongers-Shokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 126:292
18. Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di Maio S. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:45
19. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyabira R, Skeels M, Nelson JC, La Franchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 141:786
20. American Academy of Pediatrics. New-born screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91:1203
21. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124:383
22. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:407
23. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Ped* 2001; 90:1249
24. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:377
25. Toubanc JE, Bain P. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res* 2002; 58 :136
26. Radetti G, Castellan C, Tato L, Platter K, Gentili L, Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res* 1993; 39:127
27. Weber G, Mora S, Bellini A, Bosco M, Prinster C, Siragusa V, di Natale B. Bone mineral metabolism and thyroid replacement therapy in congenital hypothyroid infants and young children. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:277
28. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Ped* 1997; 86:704
29. Salerno M, Lettierio T, Esposito A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A, Padula S, Del Puente A. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur JEndocrinol* 2004; 151:689

Come impostare un programma terapeutico globale nell'adolescente obeso tra Centro Specialistico e Pediatria di Famiglia

M. De Simone¹, S. Chiavetta², G. Raiola³, M.L. Iezzi¹

¹Clinica Pediatrica - Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di L'Aquila; ²Pediatria di Famiglia, Palermo
³U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza, U.O. di Pediatria A.O. "Pugliese-Ciaccio - Catanzaro

RIASSUNTO

L'obesità dell'infanzia e dell'adolescenza ha raggiunto livelli allarmanti e può essere associata a molteplici patologie dell'età adulta. In ambiente ambulatoriale la diagnosi di obesità viene effettuata grazie all'uso di indici ottenuti prendendo in considerazione i rapporti tra peso e statura. Inoltre si rende necessaria anche una prima valutazione di fattori di rischio endocrino-metabolici, cardiovascolari e così via. Più recentemente è stato introdotto anche per il bambino l'impiego del Body Mass Index (BMI) (kg/m²). Considerato però che i limiti soglia, per definire l'obesità in età evolutiva, variano a seconda del sesso e dell'età cronologica, i valori devono essere confrontati con tabelle di riferimento (centili), idonee per la popolazione esaminata. Un BMI >85° percentile per età e sesso viene considerato suggestivo di obesità. Nel presente articolo vengono discusse le principali strategie multidisciplinari di prevenzione e trattamento. Compito del Pediatra di Famiglia è quello di modificare lo stile di vita e della alimentazione non solo del paziente bensì di tutto il nucleo familiare. Le abitudini dei genitori influiscono in modo rilevante sullo sviluppo delle scelte alimentari, per tale motivo essi devono essere necessariamente coinvolti nel trattamento. Gli interventi principali per il trattamento di un'obesità in età adolescenziale devono essere mirati ad un controllo del peso attraverso: a) riduzione dell'intake energetico che garantisca un normale accrescimento e sviluppo, b) aumento della spesa energetica attraverso un'adeguata attività fisica e sportiva tendente a ridurre la sedentarietà; c) interventi mirati e multidisciplinari sulla famiglia. L'utilizzo di farmaci non deve essere assolutamente consigliato e comunque resta sempre di competenza di un Centro Specialistico. Il trattamento andrebbe riservato solo ai pazienti con elevato grado di obesità e con presenza di rilevante morbidità e dopo che tutti i presidi terapeutici precedentemente esposti non abbiano ottenuto una riduzione di peso. Sono esclusi in età adolescenziale altri trattamenti medico-chirurgici utilizzati per l'adulto. Conclusioni: La prevenzione di future patologie croniche in età adulta dipende dalla nostra abilità a prevenire l'inizio dell'obesità nei bambini. Questo deve rappresentare il principale obiettivo del Pediatra di Famiglia.

Parole chiave: obesità, prevenzione, strategie terapeutiche

Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice

SUMMARY

Obesity in children and adolescents has reached alarming levels. Obesity in childhood and adolescence may be associated with a range of medical and psychological complications, and can predispose individuals to serious health problems in adult life, including type 2 diabetes, hypertension, dyslipidaemia and other metabolic disorders. Evaluation of obesity in the pediatric office or clinic should include baseline assessment of weight for height and body fatness and evaluate other health-risk factors. The majority of children will have exogenous obesity and will not require extensive diagnostic testing. Body Mass Index (related to reference standards for age and sex) is recommended as a practical measure of overweight and obesity in adolescents and is used in monitoring individual progress in clinical practice. In this article, we discuss key concepts of prevention and treatment strategies. Watching television for long hours, lack of physical activity, and intake of fast food and soft drinks are also examined as potential contributing factors in the obesity epidemic. The recommended treatment for an overweight adolescent to achieve a more healthful weight uses four primary behavioural strategies: (a) reduce energy intake while maintaining optimal nutrient intake to protect growth and development, (b) increase energy expenditure by promoting more phy-

sical exercise and less sedentary activity, (c) actively engage parents and primary caretakers as agents of change, and (d) facilitate a supportive family environment. Pharmacotherapy and surgical therapy are more aggressive and historically adult interventions with greater risk that are being considered for severely obese adolescents who have serious obesity-related medical complications and who have failed with other more conventional therapies. Conclusions: Prevention of future chronic disease in children and adults may depend on our ability to prevent the onset of obesity in young children. This should be a primary goal of pediatricians, family health care professionals, and public health professionals.

Key words: obesity, prevention, treatment strategies

Introduction

Secondo i dati dell'ultimo progetto di sorveglianza finanziato dal Ministero, la prevalenza dell'eccesso di peso, valutato secondo il metodo di Cole, in bambini di 8 anni è del 35,04% .

Questo valore è il più alto in Europa, ed in più si è dimostrato un trend positivo di sovrappeso dai Paesi del Nord Europa verso quelli dell'area Mediterranea e lo stesso gradiente positivo verso il Sud è rilevato nello studio italiano dove vengono riscontrati valori percentuali di sovrappeso ed obesità sommati superiori al 45%.

Questi alti valori di prevalenza ed il trend in aumento, osservato in tutti i Paesi del mondo, permettono di considerare l'obesità in età pediatrica come un problema di sanità pubblica.

È noto che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti in sovrappeso tenderà a mantenere o a peggiorare l'eccesso ponderale da adulti e che proprio questi soggetti abbiano la possibilità di sviluppare la cosiddetta "Sindrome Metabolica".

Si tratta, quindi, di un fenomeno complesso che richiede l'attivazione di importanti risorse e la messa a punto di strategie soprattutto di tipo preventivo che vedono la partecipazione di diverse figure professionali. In queste strategie preventive un ruolo centrale deve essere giocato dal Pediatra di Famiglia (PdF) che ha un rapporto di continuità e di conoscenza con il bambino-adolescente e la sua famiglia.

Qualora ci si trovi di fronte a soggetti con reale eccesso ponderale, il PdF dovrà attivare un percorso diagnostico-assistenziale che sia quanto più personalizzato possibile.

Se la diagnosi di obesità risulta facile, sicuramente difficile è individuare un percorso terapeutico valido e soprattutto accettato dall'adolescente.

Percorso sicuramente multidisciplinare, rivolto alla "globalità" dell'individuo, che guardi cioè tanto al contesto socio-familiare del soggetto, quanto alle motivazioni personali e familiari che hanno portato all'eccesso ponderale, e che riesca a modificare persistentemente le abitudini alimentari e di vita, non perseguendo il raggiungimento di un rapido calo ponderale che troppo spesso si rivela di breve durata.

Nell'ambito di questo intervento multidisciplinare, il PdF può assumersi il ruolo di "regista" di questo iter diagnostico-assistenziale.

Qualora vi sia il sospetto di una "obesità secondaria", oppure presenza di obesità grave per entità, con reale rischio clinico di

patologie associate, o, infine, una refrattarietà protratta all'intervento terapeutico proposto, si renderà necessario l'invio al Centro Specialistico di 2° livello.

In questo caso, è importante che il PdF riesca a concordare, con il referente del Centro Specialistico, un programma gestionale specifico, adattato alle caratteristiche dell'adolescente, collaborando nel suo monitoraggio clinico.

Compiti del PdF

Quantificare l'entità dell'obesità

In ambiente ambulatoriale la diagnosi di obesità, nel bambino e nell'adolescente, viene effettuata grazie all'uso di parametri antropometrici ed in particolar modo ad indici ottenuti prendendo in considerazione i rapporti tra peso e statura. Infatti, da questi due parametri, correttamente rilevati, è possibile estrapolare con semplici formule i valori teorici normali e quindi calcolare quanto il peso reale del soggetto si discosti dal peso ideale.

Recentemente è stato introdotto, come nell'adulto, l'impiego del Body Mass Index o indice di massa corporea (BMI) detto anche indice di Quetelet, calcolato dal rapporto tra il peso ed il quadrato della statura (kg/m^2). Considerato però che, utilizzando questo indice, i valori soglia per definire l'obesità in età evolutiva variano a seconda del sesso e dell'età cronologica, i valori devono essere confrontati con tabelle di riferimento (centili), idonee per la popolazione esaminata. Un BMI $>85^{\circ}$ percentile per età e sesso viene considerato suggestivo di obesità.

Attualmente la metodica migliore per definire il sovrappeso e obesità nell'età evolutiva sembrerebbe quella di Cole che è stata anche adottata dall'International Obesity Task Force, e cioè definire il BMI secondo Cole.

Valutare il rischio anamnestico personale dell'adolescente e della sua famiglia

- L'Anamnesi Familiare metterà in evidenza eventuali fattori di rischio (obesità, NIDDM, dislipemie, ipertensione, malattie cardio-vascolari, disturbi del comportamento alimentare).
- L'Anamnesi personale Fisiologica potrà evidenziare se l'adolescente sia stato uno SGA (questi soggetti, per la peculiare situazione ormonale stabilitasi durante la vita intrauterina, caratterizzata soprattutto dall'increzione di insulina, possono

andare incontro a una sindrome polimetabolica con aumento della pressione arteriosa e della colesterolemia quando si verifica un recupero eccessivo di peso e si stabilisce una situazione di sovrappeso).

Permetterà, inoltre, di conoscere le abitudini nutrizionali e di vita, soprattutto quelle indicate come "fattori di rischio" per l'obesità:

- Recall alimentare con particolare riguardo alla qualità e modalità di assunzione dei cibi;
- Ore giornaliere dedicate alla TV, video games/computer;
- Numero ore al giorno di studio post-scolastico;
- Attività fisica e sportiva;
- L'Anamnesi personale Patologica dovrà inoltre evidenziare l'epoca di comparsa del sovrappeso e il suo andamento. Di particolare rilevanza è la valutazione dell'adiposity rebound, in quanto un incremento del BMI prima dei 5 anni (adiposity rebound precoce) viene riconosciuto come un indicatore precoce di rischio di sviluppo di obesità.

Valutare la situazione clinica attuale e il rischio di patologia correlato

Tale approccio, se correttamente eseguito, può consentire al medico di porre, in prima istanza, una diagnosi differenziale tra obesità semplice e secondaria e di predisporre indagini di secondo livello:

- Crescita staturale e calcolo del BMI;
- stadiazione puberale, con particolare attenzione agli anticipi puberali;
- presenza di irsutismo, iperattività androgenica, alterazioni mestruali, complicanze osteoarticolari, broncopneumoniche, dermatologiche, cardiache, ipertensione, etc.;
- Sviluppo psicomotorio e problematiche psicologiche e comportamentali.

Utile per una prima ed immediata valutazione della distribuzione di grasso e il rilevamento di:

- Circonferenza della vita e Rapporto vita/fianchi (WHR);
- Plicometria cutanea.

Recenti lavori indicano che sia la circonferenza vita che il WHR correlano, in età adolescenziale, con il rischio metabolico.

La misurazione delle pliche cutanee nelle 4 sedi tradizionali: bicipitale, tricipitale, sottoscapolare, sovraillaca, rappresenta un rapido metodo di misura di adiposità e di distribuzione di grasso. Se non eseguita da un operatore esperto, però, la metodica può non fornire dati omogenei in quanto risente negativamente della somma di due errori: quello oggettivo, legato alla metodica e quello soggettivo legato all'inesperienza dell'operatore. Inoltre l'utilizzo della plicometria cutanea può risultare non attendibile nelle gravi obesità. Tuttavia sembra che la plica tricipitale, il cui limite dell'85° centile definisce un bambino obeso, sia quella che meglio si correla con la percentuale di grasso corporeo in bambini di età compresa tra 6-14 anni.

La plicometria assume particolare importanza quando si vuole determinare, durante il dimagrimento, la ridistribuzione del tes-

Tabella 1. Calcolo della percentuale di massa grassa dalla plicometria cutanea.

Equazione di Durning – Rahaman:

- densità corporea (maschio) = $1,1533 - 0,0643 \times \log$ sommatrice pliche
- densità corporea (femmina) = $1,1369 - 0,0598 \times \log$ sommatrice pliche

Formula di Siri:

percentuale di massa grassa = $4,95 / \text{densità corporea} - 4,5 \times 100$

suto adiposo o quando ci si trovi dinanzi ad un soggetto con accumuli di grasso settorializzati. Inoltre derivazioni logaritmiche sono state elaborate per risalire dalla misurazione delle pliche cutanee al calcolo della densità corporea e quindi della quantità di massa grassa espressa in percentuale (Tabella 1).

Valutare l'opportunità di indagini diagnostiche di primo livello

In assenza di sospetto di obesità secondaria sarà utile eseguire indagini di laboratorio per escludere la presenza di alterazioni metaboliche, nei soggetti francamente obesi e nei soggetti sovrappeso ma con familiarità per fattori di rischio cardiovascolare.

Nel caso in cui ci sia il sospetto di una "obesità secondaria", oppure ci si trovi dinanzi ad un soggetto con obesità di grado elevato che abbia potuto già stabilire complicanze endocrino-metaboliche, il PdF deciderà l'invio del paziente ad un Centro Specialistico.

La presa in carico del soggetto da parte del centro specialistico prevederà l'esecuzione di indagini laboratoristiche-strumentali di 2° e 3° livello a seconda dei casi:

- OGTT
- Funzionalità tiroidea
- Funzionalità surrenalica ed ovarica
- GnRH test in situazioni di pubertà precoce associata
- Molecole solubili come fattori precoci di attivazione endoteliale ed altre citokine infiammatorie responsabili di processi aterosclerotici precoci
- Studio della viscosità ematica ed aggregabilità piastrinica
- Calorimetria
- Ecografia genito-pelvica ed epatica
- ECG e spirometria
- Studio della composizione corporea
- F.O.
- Cariogramma e studio genetico
- RMN

Intervento terapeutico globale

Sia nella prevenzione che nel trattamento dell'obesità il PdF gioca un ruolo fondamentale. Tuttavia la gestione del paziente

obeso non è affatto semplice, considerati i fallimenti delle terapie dietetiche. Molti fattori concorrono al fallimento del trattamento (Tabella 2).

Compito del pediatra è quello di modificare lo stile di vita e dell'alimentazione non solo del paziente bensì di tutto il nucleo familiare. Le abitudini dei genitori influiscono in modo rilevante sullo sviluppo delle scelte alimentari, per tale motivo essi devono

Tabella 2. Fattori ostacolanti un trattamento dietetico nell'adolescente obeso.

Modelli di alimentazione scarsamente influenzati da considerazioni di tipo salutistico

Desiderio di sperimentare nuovi modelli alimentari

Rifiuto delle regole imposte dalla famiglia

Incremento del consumo dei pasti nei fast-food

Abuso di soft-drink

Mangiare fuori pasto

Necessità di omologazione al "gruppo"

Genitori poco motivati

Appartenenza a determinate categorie sociali

Influenza negativa dei mass media

Tabella 3. Modificazioni comportamentali.

Modificare il proprio stile a tavola

Consumare i pasti a tempi stabiliti

Ridurre le ore di TV e computer

Ridurre il consumo dei pasti nei fast-food

Ridurre in consumo di soft-drinks

Proporre a tavola cibi e quantità uguali per tutti i componenti la famiglia

Modificare le abitudini negli acquisti nei supermercati

Creare nuovi interessi di vita sociale

Evitare comportamenti sedentari e stimolare attività fisica e sportiva

Tabella 4. Caratteristiche principali di una dieta in età evolutiva.

Determinare una lenta e graduale riduzione del peso fino ad un valore accettabile

Non determinare fame eccessiva tra i pasti principali

Determinare un buon controllo metabolico

Non determinare un'eccessiva perdita di massa magra

Favorire una normale crescita staturale

Non risultare troppo rigida

Essere di facile esecuzione

essere necessariamente coinvolti nel trattamento. I principali interventi sulle modifiche comportamentali sono illustrati in Tabella 3.

Importante è considerare che la peculiarità dell'età evolutiva è quella di presentare un regolare accrescimento staturale. Ne consegue che, in un paziente ben disposto a cambiare i propri stili di vita ed atteggiamenti comportamentali, la stabilizzazione del peso, nel senso di un non aumento, determinerà, anche se in tempi più lunghi, calo ponderale che oltre a risultare più fisiologico sarà più duraturo. Però ciò è da ottenere più difficilmente nel periodo tardo dell'adolescenza quando la curva di crescita tende a rendersi piatta.

Quindi, il trattamento dietetico è soltanto uno degli approcci terapeutici dell'obesità in età evolutiva. Laddove sia necessario un intervento dietetico, con grammatura degli alimenti, il PdF ha a disposizione varie tipologie di diete: dieta normocalorica, ipocalorica bilanciata, a basso apporto di carboidrati o di lipidi. Attualmente l'attenzione maggiore è rivolta verso una ipocalorica bilanciata, che ricalca i principi della dieta mediterranea.

Un corretto schema dietetico dovrà presentare le caratteristiche riportate in Tabella 4

Sempre compito del pediatra è l'educazione all'attività fisica e sportiva. La prima deve tendere a ridurre la sedentarietà. Il camminare, giocare, andare in bicicletta, salire le scale, restare seduti solo per il tempo necessario a consumare i pasti e studiare è attività fisica. L'attività sportiva, almeno 3 ore a settimana, è tutto ciò che si svolge in una struttura adeguatamente attrezzata. Sono preferibili le attività aerobiche o comunque quelle che impegnano le grosse masse muscolari (nuoto, pallavolo, calcio, basket etc).

È da ricordare che l'attività sportiva in un soggetto obeso deve essere programmata sempre in rapporto ai propri limiti di capacità cardio-respiratoria.

Però come già accennato, troppo spesso il controllo dell'appetito in questo periodo è difficile ed è sufficiente un benché minimo fattore turbativo, per indurre l'adolescente ad interrompere il programma terapeutico. È fondamentale allora predisporre un intervento multidisciplinare, in collaborazione con un centro specialistico di 2° livello, che veda coinvolti operatori con competenze specifiche quali il dietologo e lo psicologo. Quest'ultimo potrà attuare sedute di terapia familiare laddove esistano problematiche psicologiche e/o comportamentali determinanti obesità reattive. L'integrazione del programma terapeutico con un Centro Specialistico si rende, inoltre, sempre necessaria quando ci si trovi dinanzi ad obesità ingravescenti e/o secondarie.

Infine, l'uso dei farmaci per il trattamento dell'obesità dell'adolescenza non deve essere assolutamente consigliato e comunque resta sempre di competenza del Centro Specialistico.

Oggi sono utilizzabili per il trattamento dell'obesità solamente la sibutramina e l'orlistat. Il trattamento andrebbe riservato solo nei pazienti con elevato grado di obesità e con presenza di rilevante morbidità e dopo che tutti i presidi terapeutici precedentemente esposti non abbiano ottenuto una riduzione di peso.

Sono esclusi in età adolescenziale altri trattamenti medico-chirurgici utilizzati per l'adulto.

Bibliografia

1. Bar-Or O, Foreyt J, Bouchard C, Brownell KD, Dietz WH, Ravussin E, Salbe AD, Schwenger S, St Jeor S, Torun B. Physical activity, genetic and nutritional considerations in childhood weight management. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:2
2. Breat C, Van Winckel M, Val Leeuwen K. Follow-up results of different treatment programs for obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86:397
3. Caroli M, Carceri V, Cavazza G, Giacchi M, Pecoraio PL, Larocca M, Leclerque C. Childhood obesity prevalence and risk factors in Italy. *Int J Ob* 2003; 27 (Suppl. 2):14
4. Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey *Br Med J* 2000; 320:1240
5. Crespo CJ, Smith E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television Watching, energy intake, and obesity in US children: results from the 3th National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:360
6. Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL. Television viewing and television in the bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children. *Pediatrics* 2002; 109:1028
9. De Simone M et al. A 30-year history of overweight children in L'Aquila (Italy): life-time overweight and morbidity. IX Int. Cong. Of Auxology, Torino, Settembre 2000. 2000; 32:55
10. De Simone M, et al. Increased visceral adipose tissue is associated with increased circulating insulin and decreased sex hormone binding globulin levels in massively obese adolescent girls. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:438-444
11. Bedogni G, Iughetti L, Ferrari M, De Simone M, et al. Association of waist circumference and body mass index with fasting blood insulin in severely obese children: a cross sectional study. *Diabetes Nutr Met* 2002; 15:160
12. De Simone M, et al. Lipoprotein (a) in childhood. Correlation with lipemic profile, body fat distribution and family history for cardiovascular disease. *Jl Endocrinol Invest* 2003; 45:453
13. De Simone M, Desideri G, et al. Early endothelial cell and platelet activation in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3145
14. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *The Lancet* 2002; 360:473
15. Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Dom J. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:220
16. Glenny AM, OMeara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes* 1997; 9:715
17. Golan M, Weizman A, Apter A, Fainaru M. Parents as the exclusive agents of change in the treatment of childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1130
18. Golan M, Fainaru M, Weizman A. Role of behavior modification in the treatment of childhood obesity with the parents as the exclusive agents of change. *In J Obes* 1998; 22:1217
19. Ikeda JPI, Mitchell RA. Dietary approaches to the treatment of the overweight pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:955
20. Kelsey KS, Campbell MK, Vanata DF. Parent and adolescent girl's preferences for parental involvement in adolescent health promotion programs. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:906
21. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4:295
22. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357:505
23. Neumark-Sztainer D, Story M, Ackard D, Moe J, Perry C. The "family meal": views of adolescents. *J Nutr Educ* 2000; 32:329
24. Sothern MS, von Almen TK, Schumacher HD, Suskind RM, Blecker UA. Multidisciplinary approach to the treatment of childhood obesity. *Del Med J* 1999; 6:255
25. Sothern MS. Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:995

L'obesità: quali ripercussioni a distanza?

F. De Luca, G. Salzano

U. O. Clinica Pediatrica Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Policlinico Universitario di Messina

Riassunto

Diversi studi hanno mostrato un raddoppiamento della prevalenza di sovrappeso ed obesità nei bambini ed adolescenti italiani nel corso dell'ultimo ventennio, con una maggiore percentuale di obesi tra i maschi ed un esordio sempre più precoce. Nel 95% dei casi l'obesità infantile è essenziale, legata principalmente ad un errato stile di vita (alle abitudini alimentari incongrue, alla sedentarietà). La rimanente percentuale è dovuta a cause genetiche, ad endocrinopatie o a terapie farmacologiche prolungate. È stimato che il 40-60% dei bambini obesi mantiene l'eccesso ponderale nell'età adulta. Quindi risulta di fondamentale importanza prevenire e/o correggere il sovrappeso sin dall'età pediatrica. Se la persona tende ad essere obesa fin dall'età infantile, infatti, può presentare una serie di conseguenze precoci che sono di tipo respiratorio, osteo-articolare, o a carico dell'apparato digerente e di carattere psicologico. Nell'ambito delle complicanze a medio e lungo termine riveste un ruolo centrale la sindrome metabolica, caratterizzata da iperinsulinismo, diabete tipo 2, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia, ipertensione arteriosa, rischio aumentato per malattie cardiovascolari, iperandrogenismo e quindi da policistosi ovarica. Sulla base delle conoscenze attuali, considerata l'elevata frequenza e la gravità delle complicanze a breve ed a medio-lungo termine connesse alla condizione di obesità e dato il progressivo aumento della sua prevalenza in tutto il mondo, si può concludere che l'obesità rappresenti una nuova malattia sociale che potrà causare, in assenza di un'azione immediata, problemi sanitari molto gravi per milioni di persone nei prossimi anni.

Parole chiave: obesità adolescenziale, sindrome metabolica, sindrome x

Obesity: what are the long-term consequences?

Summary

Several studies have shown that prevalence of overweight and obesity among Italian children and adolescents have increased 2-fold over the past two decades, with the highest rates among boys and a more precocious onset. In 95% of cases childhood obesity is essential, principally caused by a wrong lifestyle (high fat diet, sedentary behaviour). The remaining % is due to genetic causes, endocrine diseases or prolonged therapies. It is considered that 40% of obese children will keep overweight in the adult life. Therefore, it is very important to prevent and correct overweight from the paediatric age. There is an increasing amount of data showing that being overweight during childhood and adolescence is significantly associated with precocious complications, which are respiratory, orthopaedic, gastrointestinal and psychological ones. The Insulin Resistance Syndrome plays a central role among the middle and long-term complications of obesity and it includes hyperinsulinemia, type 2 diabetes, hyperlipidemia, hyperuricemia, hypertension, increased risk of atherosclerotic cardiovascular diseases, hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. On the basis of the current knowledge, in consideration of the high frequency and the importance of the short and middle-long term complications of obesity, it is reasonable to conclude that obesity represents a new social disease that will lead, in the absence of immediate interventions, to serious health problems for million people in the next future.

Key words: adolescent obesity, metabolic syndrome, x syndrome

Introduzione

L'obesità in età evolutiva è il disturbo nutrizionale più frequente nei Paesi occidentali e la sua prevalenza ha mostrato un progressivo ed allarmante incremento nel corso degli ultimi anni sia

nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, tanto da essere definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come la "nuova epidemia".

In Italia, si è passati da una prevalenza del 6% negli anni '60 al

15% degli anni '80, al 20% degli anni '90 fino ad arrivare al 36% dei nostri giorni in alcune regioni del meridione (Campania). Ciò ha indotto sia l'OMS che il Servizio Sanitario Nazionale ad avviare campagne di sensibilizzazione e di prevenzione sin dalla prima infanzia. Tale necessità deriva dal riscontro che circa il 40-60% dei bambini obesi mantiene l'eccesso ponderale nell'età adulta con tutti i problemi medici ad esso correlati (1). Quindi risulta di fondamentale importanza la prevenzione del sovrappeso sin dalle prime epoche della vita, individuando e correggendo precocemente i fattori di rischio implicati nella sua patogenesi (abitudini alimentari incongrue, sedentarietà, errato stile di vita). Ovviamente una corretta ed adeguata prevenzione deve passare attraverso una precisa modalità di valutazione della condizione di sovrappeso ed obesità, per garantire un'omogenea conoscenza epidemiologica del problema.

Il sovrappeso, che è definito come un eccesso di grasso corporeo in relazione alla massa magra, può essere variamente quantificato. In età adulta, il metodo più utilizzato per determinare l'eccesso di peso è il rapporto peso/statura, definito come indice di Massa Corporea (IMC o BMI = peso in kg/statura in metri elevata al quadrato). Pertanto un BMI >25 definisce un soggetto sovrappeso, mentre un BMI >30 definisce un soggetto obeso. In età pediatrica, in cui c'è la variazione della statura dovuta all'accrescimento, il problema è più complesso. I metodi più utilizzati fanno riferimento ad indici ottenuti prendendo in considerazione i rapporti tra peso e altezza. Uno di questi è rappresentato dall'Eccesso Ponderale Percentuale che valuta la percentuale di peso in eccesso rispetto ad un peso ideale [(peso reale - peso ideale x 100)/peso ideale].

Il soggetto, per essere definito obeso, deve presentare un eccesso ponderale superiore al 20%.

Il grado di obesità si definisce lieve se l'eccesso ponderale è compreso tra il 20 ed il 40%, moderato se compreso fra il 40 ed il 60% e grave se superiore al 60%.

Più recentemente anche per il bambino è stato introdotto l'indice di massa corporea. Un BMI superiore al 95° centile per età e per sesso viene considerato suggestivo di obesità, mentre si parla semplicemente di sovrappeso se il BMI è >85° centile.

Nel 95% dei casi l'obesità infantile è essenziale, legata alla costituzione (familiarità), alle abitudini alimentari incongrue, alla sedentarietà. La rimanente percentuale è dovuta a cause genetiche, ad endocrinopatie o a terapie farmacologiche prolungate.

Secondo quanto dichiarato nelle Linee Guida del National Institute of Health (NIH) americano, un BMI gravemente patologico espone a numerosi rischi per la salute.

Se un tempo le complicanze endocrino-metaboliche e cardiovascolari risultavano esclusivo appannaggio dell'età adulta, oggi diventano sempre più facilmente riscontrabili nel bambino ed in particolar modo nell'adolescente obeso.

Se la persona tende ad essere obesa fin dall'età infantile, può presentare una serie di conseguenze precoci che sono di tipo respiratorio (affaticabilità, apnea notturna), osteo-articolare,

dovute a carico meccanico (varismo/valgismo degli arti inferiori, dolori articolari, mobilità ridotta, piedi piatti), o a carico dell'apparato digerente (calcolosi biliare, statosi epatica) e di carattere psicologico. I bambini in sovrappeso infatti tendono a sviluppare un rapporto difficile con il proprio corpo e con i coetanei, con conseguente isolamento che spesso si traduce in un aggravamento delle abitudini sedentarie e peggioramento della condizione.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato che nell'ambito delle complicanze a medio-lungo termine, un ruolo centrale è svolto dalla sindrome metabolica (sindrome X), prima appannaggio esclusivo dell'età adulta, ma che presenta un aumento della propria incidenza anche in età evolutiva. Essa è caratterizzata dall'iperinsulinismo, dall'iperlipidemia (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia), dall'iperuricemia, dall'ipertensione arteriosa, dal diabete di tipo 2, da un aumentato rischio di malattie cardiovascolari di tipo aterosclerotico, dall'iperandrogenismo e quindi dalla policistosi ovarica (2). Complicanze a lungo termine interessano anche la l'alterazione della funzione riproduttiva e lo sviluppo di neoplasie (tratto enterico, prostata, seno) (3).

Più dettagliatamente, una delle principali conseguenze a medio termine dell'obesità infantile è rappresentata dall'aumento dei valori della pressione arteriosa, valutabili mediante percentili corretti per età, sesso ed altezza. Approssimativamente il 20-30% dei bambini obesi tra i 5-11 anni ha valori aumentati di pressione diastolica o sistolica. Il meccanismo attraverso cui l'obesità determina incremento dei valori pressori sembra basarsi su una condizione di iperinsulinismo con insulino-resistenza ed attivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina, che causano un alterato assorbimento di sodio ed una diminuita natriuresi. Inoltre la pressione arteriosa degli adolescenti obesi risulta essere più sensibile all'intake di sodio. Infine da segnalare che l'eccedenza ponderale comporta alterazioni emoreologiche con aumento dell'aggregabilità piastrinica e viscosità ematica.

L'alterazione metabolica più frequente dell'obesità è rappresentata dalla presenza di insulino-resistenza/iperinsulinismo, che ha un ruolo cruciale nello sviluppo della ridotta tolleranza ai carboidrati e del diabete mellito tipo 2 (DMT2). Quest'ultimo ha presentato un progressivo aumento della sua frequenza in età pediatrica ed adolescenziale nel corso degli ultimi anni, rappresentando attualmente 1/5 delle nuove diagnosi di diabete in età puberale. L'85% dei bambini ed adolescenti con DMT2 sono obesi o in sovrappeso alla diagnosi. Pertanto recentemente l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda che tutti i bambini e giovani che presentino un sovrappeso ed abbiano almeno due fattori di rischio vengano testati per il DMT2 dall'età di 10 anni o all'inizio della pubertà ed ogni due anni successivamente.

Le modificazioni endocrino-metaboliche indotte dall'obesità iniziate nell'infanzia si correlano ad elevata morbilità in età adulta ed a mortalità nel medio-lungo termine. Nell'ambito delle nume-

rose alterazioni endocrine secondarie (ridotta secrezione di GH, ipercortisolismo, menarca precoce, irsutismo, irregolarità mestruali, diminuzione della β HCG, aumento degli androgeni), la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) risulta essere uno dei più comuni disturbi della funzione riproduttiva della donna, rappresentando un complesso eterogeneo di situazioni cliniche fra loro correlate, molto simile a quelle osservate nell'obesità (aumento della secrezione ovarica di androstenedione e testosterone, riduzione della SHBG, alterata secrezione di gonadotropine).

Un breve accenno, nell'ambito delle complicanze a distanza, meritano sicuramente quelle gastrointestinali, rappresentate dalle steatosi (infiltrazione di grassi tra gli epatociti), dalla steatoepatite (note di infiammazione e fibrosi nelle zone portal), dalla colelitiasi (con aumentata dimensione della colecisti), dalla pancreatite (acuta e ricorrente) e dal reflusso gastroesofageo.

Alla luce di quanto descritto, risulta indispensabile ed urgente l'attuazione di validi programmi di prevenzione che mirino al cambiamento degli stili di vita errati.

Il trattamento di un bambino o adolescente obeso deve porsi come obiettivo primario non tanto quello di promuovere una rapida perdita di peso ed un pronto recupero del peso ideale, ma piuttosto quello di recuperare il controllo del peso corporeo tramite la correzione di abitudini alimentari e di stili di vita, mediante un approccio educativo multidisciplinare (pediatra, psicologo, dietista) che coinvolga l'intera famiglia.

Considerata l'elevata frequenza e la gravità delle complicanze a breve ed a medio-lungo termine connesse alla condizione di obesità e dato il progressivo aumento della sua prevalenza in tutto il mondo, si può concludere che l'obesità rappresenti una nuova malattia sociale che potrà causare, in assenza di un'azio-

ne immediata, problemi sanitari molto gravi per milioni di persone nei prossimi anni.

Il pediatra può avere un ruolo molto importante nel contenimento di questo fenomeno, attraverso un'opera di prevenzione basata sulla promozione dell'allattamento al seno e sulla pratica di uno svezzamento non precoce (oltre i 4 mesi), condotto con modalità corrette ed a base di alimenti non solidi.

Una rigorosa limitazione dello sviluppo ponderale durante il I anno di vita e la diffusione precoce nelle famiglie di una cultura contraria all'incremento ponderale eccessivo costituiscono il contributo fondamentale che un pediatra può dare nella battaglia contro l'obesità.

Bibliografia

1. Viner RM, Cole TJ. *Adult socioeconomic, educational, social, and psychological outcomes of childhood obesity: a national birth cohort study.* *Br Med J* 2005; 330:1354
2. Steinbergerer J, Daniels SR. *AHA Scientific Statement. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Risk in Children.* *Circulation* 2003; 107:1448
3. Iughetti L, Bemasconi S. *L'obesità in età evolutiva. 1a edizione italiana.* Mc Graw Hill, 2005

Corrispondenza:

Prof. Filippo De Luca

U.O.C. Clinica Pediatrica

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche

Policlinico Universitario di Messina "G. Martino"

Via Consolare Valeria - 98100 Messina

e-mail: filippo.deluca@unime.it

Dove andremo con le immagini?

V.M. Arcuri¹, P.P. Arcuri¹, F. Serrao¹, G. Raiola², M.C. Galati³

¹U.O. di Radiologia; ²U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza-U.O. di Pediatria; ³U.O. di Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera di rilievo Nazionale Pugliese Ciaccio, Catanzaro

RIASSUNTO

L'imaging diagnostico ha compiuto, nel breve volgere dell'ultimo quarto di secolo, un progresso tecnologico di enorme rilievo. L'introduzione delle nuove tecnologie quali Ultrasonografia, Tomografia Computerizzata Spirale, Risonanza Magnetico Nucleare, Radiologia Digitale, ha rivoluzionato l'approccio diagnostico al paziente in età pediatrico-adolescenziale. Ma nuove tecnologie di imaging molecolare, quali PET e PET-CT sono già in uso all'inizio del millennio e aprono nuovi orizzonti diagnostici, in particolare in oncologia pediatrica.

Parole chiave: ultrasuoni, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, tomografia ad emissione positronica

Future trends in pediatric and adolescent imaging

SUMMARY

Diagnostic imaging has made dramatic progress in the last quarter of the twentieth century. New imaging technologies, such as ultrasound, Spiral CT, MRI and digital radiography offer special opportunities for success in the paediatric contest. Other new molecular imaging techniques in the last five years, such as PET and PET-CT, open up new horizons, especially in paediatric oncology.

Key words: ultrasounds, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography

Introduzione

L'avvento delle tecnologie di imaging negli ultimi venticinque anni ha di fatto modificato l'approccio diagnostico in radiologia pediatrica.

I protocolli diagnostici devono essere continuamente aggiornati in base all'introduzione delle nuove tecniche ed alla loro diffusione. Paradigmatico è il riorientamento in campo urologico, dove l'ecografia con utilizzo di mezzo di contrasto sta rapidamente soppiantando la cistografia retrograda nello studio del reflusso vescico-ureterale (1).

Imaging radiologico tradizionale

L'avvento della tecnologia digitale ha modificato radicalmente la diagnostica sia di radiologia tradizionale (Rx torace, Rx dirette addominali, Rx scheletrica) che quella contrastografica.

I principali vantaggi legati alla radiologia digitale sono legati a:

- migliore qualità delle immagini;
- Riduzione della quantità della dose.

Imaging ecografico

L'ecografia è stata sempre considerata gold standard per l'età pediatrica.

Aree di esplorazione difficili per l'età adulta, come il cranio e il torace, in età pediatrica sono squisitamente occasionali.

Inoltre è noto che gli ultrasuoni sono privi di rischio ed in moltissime diagnosi rappresentano indagine iniziale e finale (come in campo genitale).

La possibilità di utilizzare i mezzi di contrasto, seppure con le limitazioni dovute alle prescrizioni farmacologiche per alcuni, ne ha ulteriormente implementato le capacità diagnostiche.

Tomografia Assiale Computerizzata

La tomografia computerizzata ha implementato notevolmente le possibilità diagnostiche grazie all'avvento della tecnologia spirale. L'uso della TAC ha comunque limitazioni nell'uso dovute all'esposizione alle radiazioni ionizzanti. (2).

Tuttavia, l'implementazione tecnologica in ordine a:

- notevole velocità nell'esecuzione delle indagini;
- non necessità di sedazione;
- possibilità di studio di più distretti nello stesso tempo.

Offre nuove prospettive nello studio di numerose patologie dell'età pediatrico-adolescenziale.

Sono allo studio sistemi che possano ridurre la dose che attualmente ne limitano l'uso (3).

Risonanza Magnetica

Al contrario della TAC, la RMN, tecnologia basata sull'uso dei campi magnetici, non ha le limitazioni protezionistiche della Tomografia Computerizzata.

Le più recenti implementazioni tecnologiche sono:

- fast imaging, ricostruzioni tridimensionali e studio di dinamica dei fluidi;
- tecniche di diffusione-perfusione;
- apparecchiature di tipo "aperto" ad alto campo magnetico con bobine di tipo whole-body (4).

Esse stanno rapidamente estendendo il campo di utilizzo della RMN nelle patologie dell'età pediatrico-adolescenziale.

Nuove tecniche

Le nuove frontiere dell'imaging sono quelle collegate con lo studio della neoangiogenesi (imaging molecolare) (5).

La Tomografia ad emissione di positroni (PET), associata eventualmente con la TC (PET-CT), rappresenta una possibilità di studio importantissima nella patologia oncologica pediatrica (6).

L'imaging di fusione, tra le diverse tecniche, già effettivo con l'avvento della PET-CT, è un ulteriore avanzamento diagnostico in diverse patologie oncologiche.

Gli sviluppi in nuove condizioni di interventi chirurgici effettuati

con ausilio di robotica stanno imponendo una svolta anche per l'imaging (7).

Conclusioni

Dalla scoperta dei raggi X nel 1895, le applicazioni dell'imaging sono diventate esponenzialmente importanti per la diagnosi clinica. Alla luce delle più recenti implementazioni tecnologiche in tutti i campi, soprattutto nello studio dei processi immunologici e di neoangiogenesi, si possono oggi prendere in considerazione tre nuovi ambiti per la radiologia (8):

- Radiologia medica
- Radiologia chirurgica
- Radiologia cellulare

Quest'ultima è la nuova frontiera della radiologia diagnostica.

Con queste nuove condizioni i radiologi che si occupano di diagnostica in campo pediatrico-adolescenziale devono confrontarsi per fornire al clinico pediatrico informazioni sempre più dettagliate in base alle quali molti protocolli diagnostico-clinici potrebbero essere cambiati.

Bibliografia

1. Riccabona M, Fotter R. Reorientation and future trends in paediatric uro-radiology. *Pediatr. Radiol* 2004; 34:295
2. Donnelly LF. Reducing radiation dose associated with pediatric CT by decreasing unnecessary examinations. *AJR* 2005; 184:655
3. McHugh J, Kosucu F. CT dose reduction in paediatric patients. *AJR* 2005; 184:1706
4. Huisman T, Sorensen AG. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain: techniques and application in children. *Euro Radiol* 2004; 14:59
5. Wysong P. Pediatric Cancer Patients Benefit from FDCO-PET. *Medscape Medical News* 2005. <http://www.medscape.com/viewarticle/507002>
6. Kaste SC. Issues specific to implementing PET-CT for paediatric oncology: what we have learned along the way. *Pediatr Radiol* 2004; 34:205
7. Kant AJ, Klein MD, Lagenberg SE. Robotics in pediatric Surgery: perspectives for imaging. *Pediatric Radiol* 2004; 34:454
8. Chung M. Three Domains in Diagnostic Radiology. *Kor J of Radiol* 2000; 1:3

La diagnostica di laboratorio e strumentale negli adolescenti con "strana" sintomatologia

G. Bona, N. Castellino

Clinica Pediatrica, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara

■ Riassunto

E' un errore ritenere gli adolescenti prevalentemente sani, in realtà l'adolescente è un individuo che si ammala poco, ma muore spesso. Le patologie proprie dell'adolescenza sono relativamente rare e i quozienti di mortalità aumentano per alcune malattie, prevalentemente tumori, e per cause violente come infortuni, suicidi ed omicidi.

Le motivazioni che spingono gli adolescenti e/o i loro genitori a rivolgersi al medico hanno la caratteristica di rispondere alla regola delle tre M, cioè Molteplicità, Mimetizzazione e Mutevolezza.

Per "Molteplicità" si intende la concomitanza di più motivi alla base di una consulenza medica e viceversa il riscontro da parte del medico di bisogni misconosciuti o sottovalutati. Per "Mimetizzazione" si intende il fenomeno per cui spesso gli adolescenti tendono a nascondere un problema psico-socio-comportamentale dietro ad un problema di salute. Per "mutevolezza" si intende quella caratteristica degli adolescenti di presentarsi al medico curante con nuove problematiche una volta risolto un primo problema di salute. Il medico che si trova di fronte ad un paziente adolescente ha l'arduo compito di giungere al più presto ad una corretta diagnosi e alla prescrizione di una adeguata terapia anche se spesso i sintomi riferiti possono essere strani e poco suggestivi di una specifica malattia.

Future trends in pediatric and adolescent imaging

■ Summary

It's a mistake to retain adolescent mainly healthy, really adolescent is a subject who falls ill rarely, but he often dies. The characteristics pathologies of the adolescence are relatively rare and the quotients of mortality increase for some illness, mainly tumors and for violent causes as accidents, suicides and murders.

The motivations that drive adolescents and/or their parents to speak with a doctor, have the characteristic to answer at the Rule of the 3 "M" (Molteplicità, Mimetizzazione e Mutevolezza): Variety, Comouflage and Changeability. Variety concerns the concomitance of many reasons at the base of a medical consultation and vice versa the checking of the doctor of underestimated and undervalued needs. Comouflage concerns the phenomenon for which the adolescence often hide a psico-social-behaviour problem behind an health problem. Changeability concerns that characteristic of the adolescents to appear to the doctor with new problems after that they have solved an health problem. Doctor, who is in front of an adolescent patient, has the arduous task to succeed at a right diagnosis and at prescription of an adequate therapy also if the referred symptom often can be strange and unpuggestive of a specific illness.

Introduzione

L'adolescenza, secondo la definizione dell'OMS, è "il periodo della vita dell'individuo il cui inizio coincide con la comparsa dei primissimi segni di maturazione puberale e il cui termine sopravanza la conclusione della pubertà stessa identificandosi con l'arresto dell'accrescimento somatico, vale a dire con la conclusione di quella che viene comunemente definita come l'età evolutiva".

È una fase dello sviluppo umano caratterizzata da importanti e profondi cambiamenti sia sul piano fisico che psicologico, mediante i quali il corpo e la psiche raggiungono la maturità. In età adolescenziale le cause di morbilità e mortalità, come evidenziato dalle indagini epidemiologiche, sono diverse da quelle proprie dell'età infantile e dell'età adulta ed è un errore ritenere gli adolescenti prevalentemente sani, semplicemente perché hanno superato le malattie proprie dell'infanzia e non sono ancora soggetti alle affezioni proprie dell'adulto. Paradossalmente "l'adolescente è un individuo che si ammala poco, ma muore spesso", infatti mentre le patologie proprie dell'adolescenza sono relativamente rare e, per lo più di limitata rilevanza clinica e epidemiologica, tra gli adolescenti aumentano i quozienti di mortalità per alcune malattie, prevalentemente tumori, e per cause violente come infortuni, suicidi ed omicidi.

Chiunque si occupi di soggetti in età adolescenziale deve sempre tener presente che le motivazioni che spingono gli adolescenti e/o i loro genitori a rivolgersi al medico hanno la caratteristica di rispondere alla cosiddetta "Regola delle tre M", cioè Molteplicità, Mimetizzazione e Mutevolezza.

Per molteplicità si intende non solo la frequente concomitanza di più motivi alla base della richiesta di consulenza medica da parte dei giovani, ma anche al frequente riscontro da parte del medico, di bisogni misconosciuti o sottovalutati. Con il termine mimetizzazione viene indicato il fenomeno per cui spesso gli adolescenti, in modo conscio o inconscio tendono a nascondere dietro un problema di salute apparentemente primitivo un disagio psico-socio-comportamentale molto più rilevante. La mimetizzazione è legata soprattutto al linguaggio eminentemente corporeo privilegiato in questa fascia di età per cui, molto spesso, sono proprio i messaggi di tipo fisico a veicolare comunicazioni appartenenti alla sfera psichica ed affettiva. Spesso la mimetizzazione è causata e/o mantenuta dagli stessi genitori o dai familiari del giovane che "non lo capiscono più", lo sentono "strano", "diverso", "lontano", "assente", talora anche "ostile" e sono più propensi ad accettare l'idea di un male organico a cui sia possibile dare un nome, una definizione e una specifica terapia che l'idea di un disagio psichico che in qualche modo li possa coinvolgere e forse anche colpevolizzare. Di qui deriva la tendenza a richiedere in modo ripetitivo e pressante accertamenti diagnostici, anche complessi e sofisticati allo scopo di "guardare dentro" e diagnosticare la vera causa del malessere o della "malattia"

del figlio. Infine la mutevolezza corrisponde a quella peculiare caratteristica degli adolescenti, i quali, dopo aver risolto mediante terapia o spontaneamente o semplicemente accantonato un primo problema riguardante la loro salute, tendono a presentarsi dal medico curante con nuove problematiche. Un aspetto importante da non dimenticare è purtroppo il frequente uso e abuso di sostanze stupefacenti e di alcol in questa età.

L'assistenza sanitaria degli adolescenti necessita, quindi, di medici con un bagaglio culturale e modalità di approccio diverse da quelle tradizionali. Di fronte ad un paziente adolescente il medico ha quindi l'arduo compito di giungere il più presto possibile a una corretta diagnosi e alla prescrizione di un'adeguata terapia anche se spesso i sintomi accusati e riferiti a questa età possono essere "strani" e "vaghi" e poco suggestivi di una specifica malattia o sindrome. Escluse le situazioni di emergenza, per lo più molto rare, un'anamnesi condotta in modo adeguato e corretto diventa di fondamentale importanza per un primo inquadramento diagnostico e associata ad un accurato e approfondito esame clinico permette di escludere molte possibili cause. Gli esami di laboratorio e strumentali permettono poi di completare l'iter diagnostico, ma devono sempre essere scelti e pianificati sulla base di dati anamnestici e dell'obiettività clinica.

Prenderemo qui di seguito brevemente in esame gli esami laboratoristici e strumentali utili nella valutazione di adolescenti con dolore toracico, con episodi sincopali e con dolore addominale ricorrente.

Il dolore toracico è accompagnato di solito a grande preoccupazione sia del paziente che della sua famiglia anche a causa della grande eco data dai media ai casi di morte improvvisa nei giovani atleti. La maggior parte degli studi ha dimostrato che il dolore toracico in età evolutiva è raramente dovuto a patologie organiche importanti. In gran parte dei casi si tratta di disturbi che originano da problemi transitori della parete toracica, come costocondriti, dolori secondari a tosse persistente, traumi o strappi muscolari. Circa in un terzo dei casi è idiopatico, mentre nei rimanenti viene considerato di origine funzionale. Assai più raramente sono in gioco malattie cardiache, vascolari o polmonari di rilievo. Non vanno poi dimenticati nell'adolescente l'abuso di sostanze stupefacenti come la cocaina e in particolare nel sesso femminile l'uso di contraccettivi orali, che possono provocare turgore e dolore mammario e talvolta dolore toracico, in presenza del quale va sempre esclusa un'embolia polmonare. Nella sindrome da iperventilazione per lo più correlata a situazioni di stress psicologico è l'iperventilazione stessa che causa dolore toracico come risultato della dilatazione gastrica, dell'aerofagia, dello spasmo del diaframma sinistro o dell'induzione di una aritmia cardiaca transitoria. Il dolore toracico psicogeno è un dolore reale alla cui base ci sono spesso situazioni di ansia, paura, depressione e scarsa autostima, può essere

causa di perdita di giorni di scuola, di ridotta attività fisica e di isolamento.

Quasi sempre la valutazione clinico-anamnestica permette un primo orientamento diagnostico, ma quando è assolutamente negativa può essere sufficiente la rassicurazione e discussione del fenomeno con il paziente e/o i suoi familiari. Nei dolori toracici di chiara origine muscolo-tendinea e/o articolare può essere utile la prescrizione di un sintomatico come un antinfiammatorio non steroideo (un FANS) per alcuni giorni. Di fronte a dubbi o una particolare ansietà da parte del paziente e/o dei suoi genitori può essere utile eseguire alcuni esami di base come l'ECG, l'RX torace, l'emocromo, mentre esami più specifici come il dosaggio degli enzimi cardiaci, l'ecocardiogramma, l'Holter, i tests spirometrici, i tests reumatici, l'endoscopia digestiva, la pH-metria o la ricerca di sostanze stupefacenti nelle urine andranno riservati a casi attentamente selezionati clinicamente. Di fronte ad un dolore toracico ricorrente può essere utile eseguire un ecocardiogramma, essendo il prolapsio della mitrale tra le cause di origine cardiaca la forma più frequente.

Il 15-20% dei soggetti in età evolutiva può presentare un episodio lipotimico-sincopale dovuto ad un'ipossia cerebrale da causa ischemica, asfittica o da entrambe. In particolare in età adolescenziale possono verificarsi episodi lipotimici vasovagali, sincopi cardiogene, crisi collassiali, crisi da emicrania, crisi psicogene, sincope da iperventilazione. Anche in questi casi la diagnosi deve basarsi sui dati anamnestici ed obiettivi che permettono in molte situazioni di indirizzare la diagnosi e in alcune addirittura di formularla. Durante l'esame obiettivo importante è la rilevazione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo (una caduta di 30 mmHg della PA dopo 10' dal passaggio dal clino all'ortostatismo è considerata un test positivo). L'ECG permette di distinguere le sincope a probabile origine cardiogena da quelle non cardiogene. In caso di episodi sincopali ricorrenti o quando l'eziologia della sincope non è chiara, per evidenziare l'esistenza del meccanismo vasovagale è utile eseguire il Tilt test che consiste nel variare ripetutamente la postura del clino all'ortostatismo mediante letto basculante, sia in condizioni basali che dopo somministrazione di dosi crescenti di isoproterenolo, con monitoraggio continuo dell'ECG, della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca. Il test viene considerato positivo

se riproduce la sintomatologia sincopale e questo avviene nel 70-80% degli adolescenti che hanno ricorrenti sincope. I sintomi evocati da questo test sono associati a ipotensione e/o bradicardia per mancanza delle normali risposte cardiovascolari necessarie a mantenere un'adeguata pressione arteriosa durante la stazione eretta.

In un adolescente con un episodio sincopale da sforzo va sempre eseguita un'attenta valutazione cardiologica clinica e strumentale in particolare un ECG con la valutazione all'intervallo QTc.

Nel 15-20% dei casi di emicrania, anche in assenza di crisi cefalgica, si verificano alterazioni dello stato di coscienza, soprattutto nell'emicrania vertebro-basilar. In questi casi i dati anamnestici e clinici sono fondamentali, poiché mancano indagini strumentali e di laboratorio specifiche. Alcuni farmaci spesso utilizzati in età adolescenziale come gli antidepressivi triciclici, gli ansiolitici, le fenotiazine, i diuretici, di antistaminici possono causare delle sincope iatrogene così come l'iperventilazione scatenata da cause emotive.

Nelle crisi psicogene la perdita di coscienza è simulata e la caduta a terra "dolce" mai rovinosa. In questo caso è utile una consulenza psicologica.

Si stima che il 10-20% della popolazione tra i 4 e i 16 anni presenti dolori addominali ricorrenti (DAR), termine utilizzato per indicare una condizione morbosa caratterizzata dalla presenza di reali episodi dolorosi addominali parossistici che persistono per più di tre mesi ed interferiscono con le normali attività. I DAR possono essere sintomo di disordini organici, ma nella maggior parte dei

casi sono di natura funzionale. A volte sono accompagnati da disturbi neurovegetativi come nausea o pallore, o da altre manifestazioni dolorose come la cefalea. A seconda delle modalità di presentazione dei DAR è possibile riconoscere tre varianti cliniche, DAR associati a sintomatologia dispeptica, DAR parossistici e DAR associati ad alterazioni dell'alvo.

La diagnosi di DAR di origine funzionale è sostanzialmente una diagnosi di esclusione di patologie organiche di base. Una storia clinica dettagliata e un esame obiettivo mirati alla ricerca di sintomi o segni di allarme (Tabella 1) associati eventualmente all'esecuzione di alcuni semplici esami di laboratorio permettono nella maggior parte dei casi di giungere ad una corretta diagnosi. Anche in questo caso la richiesta degli

Tabella 1. Segni di allarme in soggetti con DAR.

Familiarità per ulcera peptica o malattia infiammatoria cronica	Perdita di peso o rallentamento delle curve di crescita
Localizzazione precisa lontano dall'ombelico	Febbre, artralgie, rash cutaneo
Risveglio notturno per dolori addominali	Sangue nelle feci
Irradiazione del dolore alla schiena o alla spalla	Diarrea
Vomito	

accertamenti andrà sempre guidata dalle valutazioni anamnestica e clinica. Gli esami ematochimici di base comprendono: emocromo, VES, PCR, anticorpi antigliadina di classe IgA, anticorpi antitransglutaminasi (TGA), immunoglobuline, antigeni fecali dell'*Helicobacter pylori* (HpSA), esame urine, coprocultura, ricerca sangue occulto nella feci, intradermoreazione di Mantoux, mentre l'ecografia addominale rappresenta l'esame strumentale di base. Tutti gli altri accertamenti andranno richiesti sulla base del sospetto clinico e sempre per gradi nel-

l'ambito della diagnostica differenziale dei DAR. Il ruolo dell'endoscopia diventa fondamentale nel sospetto di una malattia infiammatoria cronica o di ulcera gastro-duodenale.

L'adolescenza è quindi uno dei periodi più importanti, ma anche più difficili e critici della vita di un individuo e la medicina dell'adolescenza deve perciò occuparsi non solo dei problemi tipici di questa età e della loro eziologia, ma anche cercare di attuare un approccio il più possibile adeguato e attento alle richieste, spesso nascoste, di ogni singolo adolescente.

Approccio psicologico all'adolescente con malattia cronica

A. Officioso, G. Griso, M. Salerno

Dipartimento di Pediatria, University "Federico II", Napoli, Italia

RIASSUNTO

Introduzione: Malattia cronica ed adolescenza sono due "marker events" che quando si sovrappongono, irrompendo nella vita di un individuo, sinergicamente contribuiscono a strutturare tratti del loro carattere. Per l'adolescente è determinante l'esigenza di sentirsi normale, per cui anche una semplice diversità fa crescere in lui l'idea di un'insostenibile imperfezione che a sua volta porta all'introiezione di un'immagine corporea imperfetta e quindi di un'immagine di Sé impoverita. La crisi a cui vanno incontro alla diagnosi o durante una malattia cronica va ben oltre il danno biologico. Oggetto di questo studio è stato osservare, dal punto di vista psicologico, una popolazione di adolescenti con patologia cronica. **Pazienti e metodi:** Sono stati studiati 20 pazienti con deficit di GH di età compresa tra 13-19 anni e 20 soggetti sani come controllo. **Risultati.** I pazienti adolescenti con deficit di GH presentano un tratto del carattere di tipo ossessivo con una rilevante area del controllo. **Conclusioni:** i dati ottenuti suggeriscono la necessità di una corretta valutazione psicologica fin dall'esordio della malattia per garantire all'adolescente aspettative realistiche e promuovere una migliore qualità di vita, valutando sia le sue risorse interne che quelle del sistema familiare.

Parole chiave: adolescenza, malattia cronica, ansia, depressione, tratto ossessivo, deficit di GH

The psychological approach to adolescents with chronic diseases

SUMMARY

Introduction: *Chronic disease and adolescence, two marker events that, overlapping, break into the life of an individual and synergically contribute to structure traits of their character. Adolescents have a need to feel normal and even a simple diversity engenders a feeling of an unbearable imperfection, it can lead to the introjection of a poor body image that become a poor Self image. Adolescents go through the crisis at onset or during a chronic illness that often goes beyond the biological damage. Aim of this study was to carry out a psychological assessment in a group of adolescents with a chronic pathology. Patients and methods: 20 patients aged 13 - 19 yrs, with a GH deficit have been studied, and 20 healthy subjects as control group. Results: GHD adolescent patients present an obsessive character trait, with a relevant control area. Conclusions: The collected data suggest the necessity of a correct psychological evaluation since the inception of the disease to guarantee to the adolescents realistic expectations and promote a better quality of life, evaluating both his personal resources and the ones from the family environment.*

Key words: adolescence, chronic disease, anxiety, depression, obsessional trait, GH deficit

Introduzione

È ormai riconosciuta l'importanza che assumono i correlati psicologici in una malattia ed ancor più in una malattia cronica(1). Quando si tratta di un paziente adolescente, allora, diventa

necessaria una corretta valutazione psicologica fin dall'esordio della malattia, per garantire all'adolescente aspettative realistiche, valutando sia le sue risorse interne sia quelle del sistema familiare, in modo da accertarsi dell'esistenza di altre potenziali

sorgenti di stress o di angoscia. L'adolescenza può essere variamente definita, ma è sicuramente esatto definirla come la risposta emotiva alla pubertà (2) o anche una tappa del ciclo di vita, che rappresenta un "marker events", cioè un evento (secondo il modello di Levinson Daniel) (3) che segna lo sviluppo della personalità, che avviene in un determinato momento di tempo, ma che è parte del lungo processo di crescita e maturazione.

La crisi del giovane adolescente investe più aree:

- l'area dell'immagine del corpo;
- l'area relazionale o delle competenze sociali (autonomia-dipendenza);
- l'area della sessualità.

L'area dell'immagine del corpo - L'esperienza corporea è centrale nella strutturazione della conoscenza e nell'organizzazione della personalità (4). La coscienza del proprio corpo non è un dato originario, ma viene costruita, nel corso di un processo dialettico con "l'altro", facendo arrivare gradualmente il bambino alla coscienza di sé. L'adolescente deve rielaborare la sua immagine corporea, deve superare il lutto per la "perdita" del corpo infantile e integrare nella sua immagine i genitali fisicamente maturi. L'adolescente ha l'esigenza di sentirsi "normale", per cui la più piccola diversità fa corrispondere in lui l'idea di un'insostenibile imperfezione, egli vuole piacersi e piacere agli altri, per poter essere accettato nei vari gruppi, nella società (5).

L'area relazionale o delle competenze sociali (autonomia-dipendenza) - L'adolescente sente la necessità di sperimentare la sua autonomia e lentamente, con sofferenza, tenta di liberarsi dal controllo delle sue figure parentali. L'emancipazione dal controllo dei genitori e dalla loro dipendenza emotiva dipende dall'atteggiamento assunto dai genitori e da forti relazioni con ragazzi della stessa età.

L'area della sessualità - I mutamenti che si verificano nel corpo dell'adolescente possono essere al contempo motivo di orgoglio e di imbarazzo. Anche in questo caso gioca un ruolo importante l'atteggiamento dei genitori nei riguardi del sesso che i ragazzi hanno vissuto negli anni precedenti. Se i genitori hanno trattato questo tema con imbarazzo, invece che con naturalezza, può svilupparsi nell'adolescente un analogo imbarazzo ed una certa insicurezza. In ogni caso è il giovane che decide il proprio comportamento sessuale.

In una malattia cronica sono investite queste stesse aree, infatti la malattia rimanda all'imperfezione del corpo, ad un deterioramento dell'immagine corporea e di conseguenza ad un disturbo dell'immagine di Sé, ad una perdita di Sé (un parte di me non funziona, può diventare "io non sono OK"). Il tentativo di realizzare la propria autonomia subisce un profondo scacco, perché si diventa dipendenti a vita dai farmaci e dai care givers e la dipendenza emotiva dai genitori tende a rafforzarsi invece che assottigliarsi. Nel gruppo dei pari ci si sente diversi e la sperimentazione della sessualità non prende il giusto spazio.

Diventa di facile comprensione come il modo individuale con cui un adolescente reagisce ad un evento stressante, quale una

malattia, possa portare alla costruzione di specifici tratti del carattere (7, 8).

Considerando, poi, che l'unità psicologica non è l'individuo, ma l'individuo nei suoi contesti sociali significativi, allora è importante, già dal primo colloquio, la valutazione delle risorse familiari e dei rischi derivanti da particolari dinamiche familiari, che contribuiscono a strutturare nel paziente quelle difese che diventano ulteriore fonte di sofferenza insieme alla malattia.

In questo lavoro presentiamo un'esempio di valutazione psicologica, che ci ha permesso di identificare uno specifico tratto del carattere in un gruppo di adolescenti con Deficit di GH (GHD).

Disegno della ricerca e metodi

La popolazione studiata è costituita da 40 adolescenti, di cui 20 con GHD, di età compresa tra i 13 e 19 anni, seguiti presso l'ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica del Dipartimento Di Pediatria dell'Università di Napoli Federico II.

Una popolazione di controllo di 20 ragazzi/e sani selezionati per età e fascia sociale in un liceo scientifico di Napoli.

Valutazione psicologica

Intervista semi-strutturata sia agli adolescenti che alle famiglie, per valutare la percezione della malattia e per consentire loro il libero fluire di pensieri ed emozioni. Inoltre abbiamo indagato sulla collocazione socioambientale del paziente e della famiglia. Griglia di osservazione per sistematizzare i dati sul "linguaggio del corpo" (9).

Test proiettivo di personalità quale il Test della Figura Umana (10, 11). Test psicometrici per misurare ansia (Anxiety scale questionnaire; IPAT Scala d'Ansia) (12, 13), depressione (CDI - Children's Depression Inventory) (14, 15) e tratti ossessivi (MOCI - Maudsley Obsessional - Compulsive Questionnaire) (16, 17).

Risultati

Intervista non-strutturata

La madre è risultata la persona di riferimento sempre coinvolta, il padre singolarmente è risultato assente e bassa la partecipazione della coppia genitoriale al primo colloquio, mentre alla richiesta di incontri familiari successivi non abbiamo avuto alcun rifiuto. Il percorso emozionale delle famiglie è comune a qualunque patologia, l'emozione varia dall'esordio, alla diagnosi, alla cura: paura, rabbia, depressione e solo dopo, e non sempre, accettazione per la malattia. Il livello socioambientale è riportato in Tabella 1.

Test della Figura Umana

Dal Test della Figura Umana si evidenzia un tratto ossessivo suggerito da alcuni indici specifici quali: il tratto ripetuto (80%); ridisegnare sulla stessa linea (80%); ripetute cancellature (33%).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche di pazienti con deficit di GH e controlli.

Dati Demografici	GHD	Sani
Pazienti (n°)	20	20
Età (anni)	16,15+1,98	16,30+1,83
Sesso (%) F/M	F 30/70	F 60/40
Classe Bassa (%)	60	50
Classe Media (%)	33	40
Classe Alta (%)	7	10

L'età proiettata risulta essere la stessa dell'età cronologica; il livello di maturità è appropriato all'età nell' 80%

Test dell'Ansia e Depressione

L'ansia, come mostrato in Tabella 2, risulta al di sopra del 50° percentile (60.2 ± 5.2) e più alto dei controlli sani (42.2 ± 15). La depressione, come mostrato in Tabella 2, ha un livello alto (71.1 ± 18.7 percentile) paragonato ai sani (19.3 ± 8.4 percentile).

Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory test

Il risultato totale del MOCI è 15.9 ± 1.5 significativamente più alto dei normali controlli 7.1 ± 2.9 , $P < 0.0001$, come mostrato in Tabella 2.

Discussione

Se la malattia cronica richiede in genere lo sviluppo di un forte senso di responsabilità del paziente e della famiglia, il deficit di GH richiede anche un'incessante autogestione fin dalla diagnosi. Dalla valutazione delle famiglie dei pazienti di questo studio emerge un vissuto di colpa nel genitore e molto di più nella mamma; essi mostrano un forte bisogno di sentirsi attivi, ma il loro modo di esserlo spesso contiene il vissuto di "figlio diverso" e ciò conduce sempre all'iperprotezione con il bisogno di controllare il "figlio piccolo". L'adolescente, che in questa fase della

sua vita vorrebbe svincolarsi, staccarsi dai genitori, è invece costretto ad una dipendenza nei loro confronti (17, 18). I pazienti con GHD vengono sottoposti dalla famiglia al controllo continuo della loro altezza ed ad una terapia iniettiva quotidiana.

Ma se da una parte il controllo può essere utile, dall'altra l'intensità e la rigidità delle regole possono creare disagio. Un trattamento così obbligato, contiene il rischio di fissare la persona piuttosto che farla maturare, interferendo così con il suo "intero sviluppo".

Da questo studio emerge che nei pazienti con deficit di GH è presente un alto livello di ansia e depressione, ma il dato veramente significativo è rappresentato dai valori molto elevati al test per l'ossessione. Una spiegazione a ciò potrebbe essere che la depressione aumenta man mano che il meccanismo di difesa della negazione della malattia non può essere più attivato e l'angoscia viene contenuta dai rituali richiesti dalla gestione della malattia, lasciando niente al caso. Essi sviluppano un'attitudine al perfezionismo, che viene espressa in un'eccessiva precisione, con un controllo esagerato su molti dei loro compiti quotidiani. I risultati ottenuti dal MOCI evidenziano un chiaro disturbo, che caratterizza un disordine ossessivo, infatti lo score totale dei pazienti è due volte quello della popolazione sana. Il Test della Figura Umana ha corroborato i risultati dei test psicometrici.

Non emerge una specifica struttura di personalità, ma sicuramente la gestione della malattia guida il giovane paziente verso un profilo psicologico, dove il tratto ossessivo si stabilizza nel tempo diventando tratto del carattere (19). Alla luce di quanto osservato in questo studio, sarebbe auspicabile che tutte le figure care givers coinvolte nella gestione di una qualunque malattia cronica guardassero all'"intera persona", in modo da evitare la possibilità di strutturare difese che con l'andar del tempo possono diventare un danno che si aggiunge alla loro malattia.

Bibliografia

1. Holmes AM, Deb P, Ment J. The effect of chronic illness on the psychological health of family members *Health Policy Econ* 2003; 6:13

Tabella 2. Valori medi ai test psicologici in pazienti con deficit di Gh e controlli.

	GDH	Controlli		
Ansia (percentile)	60.2 ± 5.2	42.2 ± 15	$P=0.0095$	
Depressione (percentile)	71.1 ± 18.7	19.3 ± 8.4	$P=0.3960$	
MOCI	Total Score	15.9 ± 1.5	7.1 ± 2.9	$P < 0.0001$
	Checking	4.6 ± 0.7	1.8 ± 1.4	$P=0.0013$
	Cleaning	4.5 ± 2.3	2.31 ± 1.2	$P=0.0054$
	Slowness	3 ± 1.9	1.9 ± 1.7	$P = 0.0254$
	Doubting	3.4 ± 0.4	1.15 ± 0.9	$P < 0.0001$

2. Beta Copley. *Il mondo dell'adolescenza*. Astrolabio, 1996
3. Levinson DJ. *La struttura della vita individuale*. In: Saraceno C Editor *Età e corso della vita*. Bologna; Il Mulino, 1986
4. Paul Schilder. *L'immagine del corpo*. Franco Angeli, 1999
5. Annie Birraux. *L'adolescente e il suo corpo*. Borla, 1993
6. Reich W. *Character Structure*. New York: The Noonday Press, 1971
7. Officioso A, Salerno M, Iettiero T, Micillo M, Pisaturo L, Di Maio S. *Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character trait*. *J Ped Endocr Metab* 2000; 13:835
8. Rispoli L. *Psicoterapia corporea e analisi del Carattere*. Boringhieri Totino, 1988
9. Royer J. *Child Personality projection in the drawing of the humane figure*. Firenze 1975; 115-230, Eds OS.
10. Machover K. *Drawing of the Human Figure: A Method of Personality Investigation*. Firenze 1993; 15-46, Eds OS.
11. Busnelli C, dell'Aglio E, Faina P. *Anxiety scale questionnaire*. Firenze 1991, Eds OS.
12. Krug SE, Scheier HI, Cattell RB. *IPAT Scala d'Ansia*. Firenze 1966, Eds OS.
13. Kovacs M. *CDI Children's Depression Inventory*. Firenze 1988, Eds OS
14. Krung SE, Laughlin JE, CDQ. Firenze 1979, Eds.OS.
15. Hodgson RJ, Rachman S. *Obsessional-compulsive complaints*. *Behaviores Ther* 1977; 15:389
16. Sanavio E, Vidotto G. *The components of the Maudsley Obsessional – Compulsive Questionnaire*. *Behav Res Ther* 1985; 23:659
17. De Sanctis V. *Manuale di Adolescentologia*. Pisa, Ed.Picini, 2002
18. Suris J-C, Michaud P-A, Viner R. *The adolescent with a chronic condition, part I developmental issue*. *Arch Dis Child* 2004; 89:938
19. Officioso A, Salerno M, et al. *Adolescents with chronic pathology: body image*. *Min Pediatr* 2000; 52:530

Consumo di fumo, alcol e droghe negli adolescenti

S. Bertelloni

Medicina dell'Adolescenza, Dipartimento di Pediatria, Azienda Universitario, Ospedaliera Pisana, Pisa

Riassunto

L'abuso di fumo, alcol, e droghe negli adolescenti è un importante argomento di salute pubblica nei paesi occidentali, a causa dell'aumentata diffusione e frequenza d'uso di queste sostanze, la disponibilità di derivati e metodi di consumo più potenti, la prevalenza di dipendenza, l'uso associato di più sostanze, l'impatto sull'andamento psicosociale e la persistenza di danni psichiatrici e di problemi derivanti dal continuo consumo anche in età adulta. Negli ultimi anni, nuove forme di dipendenza, come la dipendenza psicologica da Internet, si stanno inoltre diffondendo tra i giovani.

Parole chiave: fumo di sigaretta, alcol, sostanze d'aduso, dipendenza, dipendenza psicologica da internet, adolescenza

Smoke, alcohol and drug consumption by adolescents

Summary

Smoke, alcohol, and substance abuse in adolescents is a major public health problem in Western countries, because of its increase in prevalence and frequency, the availability of more potent products and methods of use, the prevalence of addiction, polydrug use and impact on psychosocial functioning, the possibility of serious psychiatric complications, and the high persistence of use and related problems in young adults. In addition, new forms of addictive behaviour, as Internet addiction disorder, are increasing among adolescents.

Key words: smoke, alcohol, substance abuse, addiction, Internet addiction disorder, adolescence

Introduzione

Nel giugno 2004, sono stati pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) i dati di uno studio epidemiologico [Health Behaviour in School-aged Children (HBSC)] (1), condotto negli anni 2001/2002 su circa 162.000 adolescenti (età 11, 13 e 15 anni) afferenti a 33 paesi europei e a 2 paesi del Nord America. Con tale studio, l'OMS ha cercato di fare il punto della situazione sullo stato di salute degli adolescenti dei paesi occidentali e sull'adozione di comportamenti a rischio. Relativamente al problema dell'abuso di sostanze, cioè fumo di sigaretta, alcol e altre droghe, per il nostro paese i dati presenti in tale studio sono stati poi sostanzialmente confermati dal "5° Rapporto Nazionale sulla Condizione dell'Infanzia e dell'Adolescenza" (2) e dalla "Relazione sulle tossicodipendenze 2005" della Presidenza del Consiglio (3).

Epidemiologia

L'indagine dell'OMS ha dimostrato una situazione abbastanza preoccupante per quanto riguarda il consumo di sostanze d'abuso nei giovani di tutti i paesi occidentali (1). Il fumo di tabacco, l'uso di bevande alcoliche e l'abuso di cannabinoidi sono risultati, sia nei maschi che nelle femmine, frequenti fin dalla prima adolescenza e in costante crescita con l'età (Figura 1a) (1). Come risulta da un'indagine della Società Italiana di Pediatria, tali abitudini, presenti in ambedue i sessi già nei bambini delle scuole medie, hanno una maggiore incidenza nel sesso maschile, ma con una preoccupante percentuale anche nelle ragazzine (Tabella 1) (4), nelle quali è stata anche rilevata, negli ultimi anni, una costante tendenza all'incremento dell'abitudine al fumo e all'uso di alcolici (1).

L'utilizzo di tali sostanze fin dalla prima adolescenza nelle ragaz-

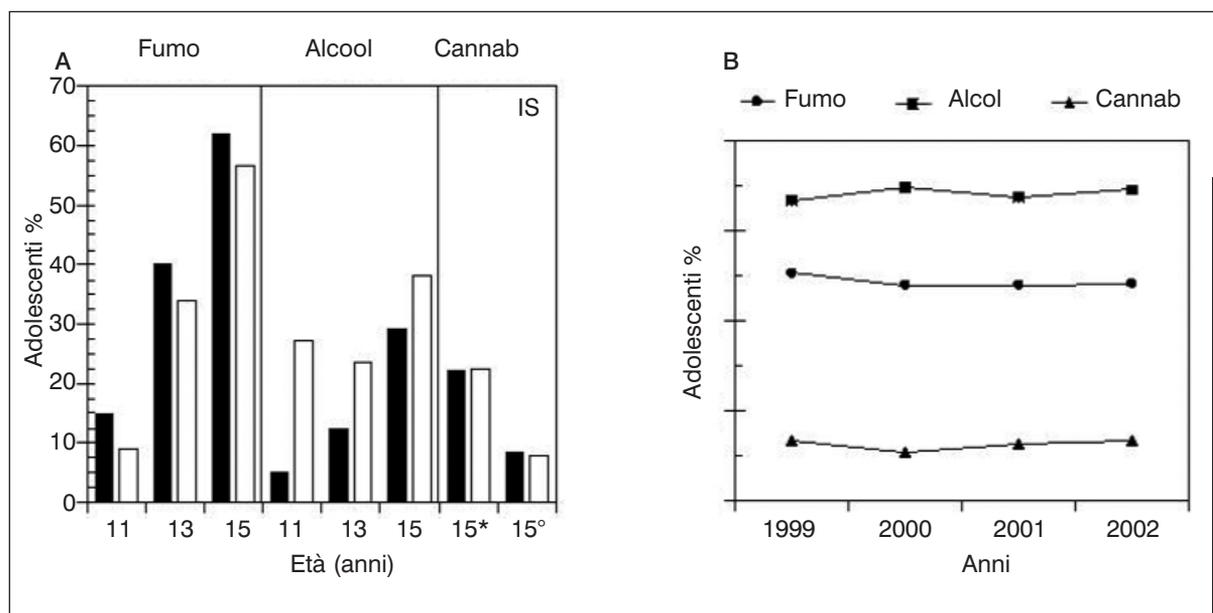


Figura 1. (a): Adolescenti che hanno fatto uso di fumo, alcool, cannabinoidi all'età di 11, 13, 15 anni nell'intero campione OMS (colonne nere) e in quello italiano (colonne bianche) (3); (b). Percentuali di utilizzo nei giovani 15-19 anni di fumo, alcool, cannabinoidi negli anni 1999-2002 (8); *uso saltuario, °uso abituale.

ze potrebbe avere un impatto particolarmente negativo sulla salute adulta in questo sesso per un aumento di patologie cardiovascolari e della sfera riproduttiva, anche in conseguenza dell'uso spesso altrettanto precoce di contraccettivi orali (5).

I dati pubblicati nel "5° Rapporto Nazionale sulla Condizione dell'Infanzia e dell'Adolescenza" (2) hanno sostanzialmente confermato nella popolazione giovanile italiana quanto emerso dall'indagine dell'OMS (1), mettendo inoltre in evidenza come negli ultimi anni l'abuso di fumo, alcolici e cannabinoidi negli adolescenti non abbia presentato alcuna tendenza alla diminuzione (Figura 1b), attestandosi a valori più elevati rispetto a quello di solo pochi anni fa (2).

La "Relazione sulle tossicodipendenze 2005" ha messo in evidenza che oggi si assumono fin dai primi anni dell'adolescenza cannabinoidi "pesanti", cioè ad alta concentrazione di principi attivi (3). Inoltre, si è ampliato il numero di sostanze assunte fin dall'adolescenza (Figura 2) e si conferma il fenomeno della poliassunzione di

sostanze, come ad esempio cocktail di cannabinoidi, cocaina e steroidi anabolizzanti tra i giovani di 15-19 anni, in particolare tra coloro che frequentano le palestre (3). Tali rilievi suggeriscono che nonostante l'impegno che gli organi istituzionali hanno profuso nelle campagne contro le sostanze d'abuso, i risultati rimangono insoddisfacenti (6), suggerendo la necessità di ripensare, in tutto o in parte, le strategie di intervento (7) (v. dopo).

Problematiche emergenti

Alcuni rilievi suggeriscono che un'esposizione eccessiva ai media possa favorire la sperimentazione di sostanze d'abuso (8). Ad esempio, uno studio longitudinale su oltre 1700 ragazzi (età 12-17 anni) ha dimostrato che la promozione nei media era il fattore maggiormente correlato con l'inizio del fumo rispetto alla presenza di tale abitudine in famiglia o nel gruppo dei compagni (9). Inoltre, le marche di sigarette preferite dagli adolescenti statunitensi sono direttamente proporzionali alle spese pubblicitarie nei media delle ditte produttrici (8). L'alcol è spesso associato, sia negli spot pubblicitari che all'interno dei programmi televisivi e nei video musicali, a situazioni di benessere o a "modelli" che dimostrano le loro doti di "vincitori" anche mediante l'assunzione di questa bevanda (8). Questi "modelli" rappresentano un fattore di stimolo per la sua sperimentazione e uso, e quindi ad una loro maggiore diffusione tra i giovani (8, 10), anche come dimostrazione dell'acquisizione di un ruolo sociale "da grande" e "di successo" (10). Per quanto riguarda Internet, molti siti web propagandano falsi benefici dell'uso di varie droghe e organizzano veri "drug clubs" e "rave party" on-line. Tutto questo, oltre a favorire l'iniziazione all'abuso di sostanze, determina la pubblicità e l'uso di "cocktail" sperimentali e di nuove sostanze, spes-

Tabella 1. Uso di fumo ed alcool nei giovani adolescenti italiani (n = 1143; M 545, F 592; età 11-15 anni) (4).

	Maschi	Femmine	Totale
	%	%	%
Fumo	33.0	25.0	33.0
Vino	54.9	44.4	49.3
Birra	55.0	39.1	46.9
Superalcolici	30.3	17.4	23.8
Stato di ubriachezza*	39.1	32.4	35.6

*almeno un episodio negli ultimi 12 mesi

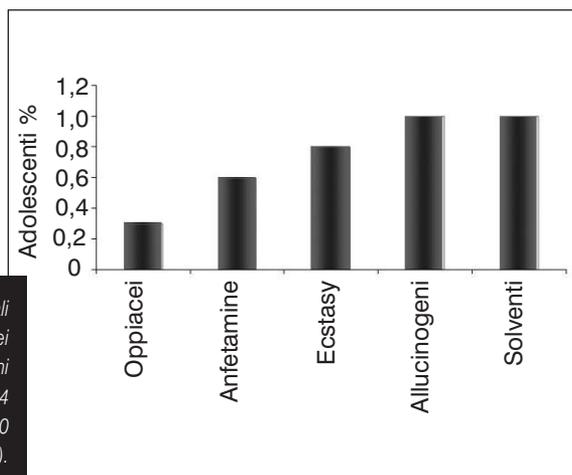


Figura 2. Principali sostanze d'abuso nei giovani di 15-24 anni (da CNR, *Il Sole 24 ore Sanità*, 14 - 20 giugno 2005).

so poco conosciuti in ambito medico (11). Per queste nuove forme di dipendenza e di intossicazione acuta, possono pertanto risultare particolarmente difficili interventi sia di tipo diagnostico che terapeutico (11, 12). Del resto anche la "semplice" televisione offre a volte, anche in orari di largo ascolto, maggiore rilevanza a "scioperi della fame" condotti per la liberalizzazione delle cosiddette "droghe leggere", piuttosto che a seri interventi tesi a mettere in chiara evidenza l'elevata pericolosità di tutte le sostanze d'abuso, per cui deve essere superato il vecchio concetto della distinzione tra droghe "leggere" e "pesanti" (6).

Negli ultimi anni è stata inoltre individuata una nuova condizione clinica [Internet Addiction Disorders (IAD)], che rappresenta una nuova forma di dipendenza psico-comportamentale, conseguente a un uso eccessivo e patologico di Internet (13), caratterizzata da una sintomatologia simile a quella dei soggetti dipendenti da sostanze psico-attive (Tabella 2) (13).

L'instaurarsi di uno IAD ha importanti ripercussioni sulla qualità

Tabella 2. Internet Addiction Disorder: Segni clinici di una nuova "dipendenza".

- Riduzione dell'interesse verso attività diverse da Internet, con stato di apparente benessere e di serenità solo quando il ragazzo è connesso in linea.
- Crescita esponenziale del tempo dedicato alla "rete", con incapacità di controllo nell'uso di Internet e modificazione nelle abitudini di vita (lento, ma progressivo allontanamento dagli amici, abbandono progressivo di altre forme di intrattenimento e svago, come gioco, sport..., stanchezza, ma con perdita di sonno, difficoltà ad alzarsi al mattino, calo del rendimento scolastico, irascibilità).
- Comparsa di sintomi da astinenza (agitazione psicomotoria, ansia, depressione) in seguito all'interruzione dell'uso di Internet.
- Uso assiduo di Internet, nonostante la consapevole comparsa di problemi fisici, psicologici e relazionali.

di vita dell'adolescente, in quanto determina il bisogno di dedicare una quantità di tempo sempre più elevata al mezzo elettronico per ottenere piacere dal contatto on-line. Contemporaneamente, si ha un affievolimento dell'interesse verso le altre attività e la comparsa dei classici segni di astinenza (agitazione psico-motoria, ansia, depressione) in seguito alla sospensione dell'uso di Internet (14). Agevolano l'uso patologico di Internet la presenza di forme di emarginazione legate a problemi di natura psichiatrica, psicologica, relazionali e un tratto della personalità di tipo ossessivo-compulsivo e/o tendente al ritiro socio-affettivo (15). Recenti dati epidemiologici indicano che una percentuale preoccupante di adolescenti tra i 12 e i 18 anni (circa 2.5% dei ragazzi e 1.5% delle ragazze) potrebbe essere affetta da IAD e che una percentuale ancora più elevata (circa il 20%) potrebbe presentare un uso "problematico" di questo mezzo elettronico, pur non arrivando a forme di vera dipendenza (16). Queste percentuali sono in accordo con quanto rilevato anche nel nostro paese, dove recentemente è stato segnalato che circa il 12% degli adolescenti (età 14-21 anni) sembra avere difficoltà a limitare il tempo che trascorre on-line (17), con situazioni di significativa sofferenza in coloro che fanno ricorso alla rete per un tempo maggiore a 22 ore/settimana (17).

Conclusioni

Nonostante le consistenti risorse umane ed economiche utilizzate in progetti di prevenzione dell'abuso di sostanze negli adolescenti, i risultati rimangono insoddisfacenti (7), suggerendo la necessità di seri bilanci sui costi e sull'efficacia dei programmi di prevenzione fino ad oggi finanziati. Nel campo delle tossicodipendenze, i dati epidemiologici disponibili sottolineano la necessità di ripensare, in tutto o in parte, le strategie di intervento e di attuarne di nuove, che tengano conto delle attuali modalità di diffusione delle droghe tra i giovani e delle nuove forme di dipendenza.

"Portare la Pediatria nelle scuole" (18) può essere una strategia per implementare i programmi di prevenzione per gli adolescenti in ambito collettivo. Si tratta di rivalutare o, meglio, di re-inventare la medicina scolastica con nuovi compiti, come quello dell'educazione alla salute, e con la finalità di fare prevenzione "elevando il livello di cultura pediatrica anche nei non pediatri" (18). A tale scopo, si dovrebbe investire nella formazione di un gruppo di pediatri nei quali sviluppare metodiche adeguate di "comunicazione" nei confronti dei giovani (19). Tali medici dovrebbero operare con interventi globali sulle tematiche di salute in epoche nelle quali è più facile l'adozione di comportamenti a rischio; in pratica gli anni della scuola media. Infatti, se abitudini come abuso di alcool, tabacco, droga, o attività sessuale non protetta non iniziano entro i 15 anni più difficilmente saranno intrapresi successivamente (20), probabilmente anche per il processo di maturazione dell'adolescente con conseguente capa-

critica verso comportamenti meramente emulativi, più facilmente attuabili nella prima adolescenza (7).

Un altro modello di intervento potrebbe essere quello di un approccio individuale mediante l'estensione dei bilanci di salute agli adolescenti su temi di reale interesse per la salute dei giovani ed eseguiti da pediatri o da medici di medicina generale adeguatamente formati sui temi della prevenzione dei comportamenti a rischio e sulle modalità di interazione con gli adolescenti (21).

Un terzo modello per nuovi programmi di intervento per innovare i programmi di prevenzione potrebbe quindi essere quella di "portare la Pediatria agli adolescenti" attraverso i media in generale ed Internet in particolare. Si dovrebbero costruire siti web facilmente accessibili ed individuabili con compiti di educazione alla salute e forum di discussione on-line con "veri" esperti in grado di offrire risposte adeguate alle interrogazioni dei giovani e al contempo contrastare i "messaggi promozionali" ai comportamenti a rischio che vengono da molti dei siti web, dei video, dei programmi televisivi (7, 8, 22). Esperienze in tal senso hanno iniziato a dare buoni risultati (22, 23), ma rimangono purtroppo limitate.

Queste nuove modalità di intervento dovrebbero comunque prevedere contenuti di qualità, costantemente aggiornati e l'intervento diretto dei giovani nella loro progettazione e nella loro verifica periodica, anche mediante meccanismi di valutazione sia del sito che degli "esperti" (7). Lo scopo dovrebbe essere quello di "mettere al centro del percorso il minore nella sua interezza psico-fisica, superando i "vecchi" programmi centrati sulle malattie e sulle situazioni a rischio, ...orientando maggiormente la prevenzione verso il sostegno ai bisogni naturali di crescita, piuttosto che alla sola riduzione dei fattori di rischio" (24). Vi è inoltre la necessità forte di migliorare i meccanismi di verifica dei risultati, in quanto in un momento di contrazione della spesa vi dovrà essere una maggiore razionalizzazione nell'allocazione delle risorse, evitando finanziamenti "a pioggia" o la remunerazione di programmi che non si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza dei comportamenti a rischio negli adolescenti (6, 7). Un ultimo aspetto riguarda la necessità di una maggiore interazione tra le varie istituzioni, le società scientifiche e le organizzazioni interessate a promuovere la salute dei giovani in progetti coordinati ed intersettoriali, affinché ognuno non resti chiuso nel proprio "spazio", mentre abitudini e comportamenti degli adolescenti si modificano ancor più velocemente di quanto gli adulti possano progettare di intervenire.

Bibliografia

1. Curie C, Roberts C, Morgan A, Smith R, Settertobulte W, Samdal O, Rasmussen VB. *Young people's health in context. Health Policy for Children and Adolescents 4, World Health Organization Europe, Copenhagen: 2004*
2. Eurispes, Telefono Azzurro. *5° rapporto nazionale sulla condizione dell'infanzia e dell'adolescenza. Roma: 2004*
3. *Relazione sulle tossicodipendenze 2005 della Presidenza del Consiglio al parlamento Italiano*
4. Tucci M. *Le nuove dipendenze. Pediatria Notizie 2004; 12:6*
5. Kendrick JS, Merritt RK. *Women and smoking: an update for the 1990s. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:528*
6. Chabrol H. *Cannabis use in adolescents. Ital J Pediatr 2003; 29:173*
7. Bertelloni S. *Adolescenti e comportamenti a rischio. Occhio Clinico Pediatr 2004; 8:241*
8. Strasburger VC. *Children, adolescents, and the media. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2004; 34:54*
9. Pierce JP, Choi WS, Gilpin EA, Farkas AJ, Berry CC. *Tobacco industry promotion of cigarettes and adolescent smoking. JAMA 1998; 279:511*
10. Bertelloni S, Saggese G. *Novità in medicina dell'adolescenza. Prosp Pediatr, 2005; in stampa*
11. Boyer EW, Shannon M, Hibberd PL. *Web sites with misinformation about illicit drugs. N Engl J Med 2001; 345:469*
12. Wax PM. *Just a click away: recreational drug web sites on the Internet. J Pediatr 2002; 109; www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e96*
13. Goldberg I. *Internet addiction disorder. 1996; http://physics.wisc.edu/~shalizi/Internet%20addiction%20criteria.html*
14. Young KS. *Psychology of computer use: XL. Addictive use of the Internet: a case that breaks the stereotype. Psychol Rep 1996; 79:899-902*
15. Cantelmi T, Giardina Grifo L. *La mente virtuale. Roma: San Paolo, 2002*
16. Johansson A, Gotestam KG. *Internet addiction: characteristics of a questionnaire and prevalence in Norwegian youth (12-18 years). Scand J Psychol. 2004; 45:223*
17. Favaretto G, Morandin I, Gava M, Binotto F. *Internet and psychopathology: an analysis of the use of the Web by 1075 students at secondary school. Epidemiol Psichiatr Soc 2004; 13:249*
18. Burgio GR. *Società Scientifiche. In: Saggese G, editor. "Pediatria: qualche idea per il domani". Minerva Pediatrica 2003; 55:499*
19. Hardoff D, Halevy A, Knishkowsky B. *The Physician's role in adolescents' health education. Ital J Pediatr 2003; 29:398*
20. Perkins K, Ferrari N, Rosas A, Bessette R, Williams A, Omar H. *You won't know unless you ask: the biopsychosocial interview for adolescents. Clin Pediatr 1997;36:79*
21. Bertelloni S, De Luca G. *I bilanci di salute: una realtà perfettibile. Occhio Clinico Pediatr 2004; 8:52*
22. Michaud PA, Suris JC, McPherson A, Mac Farlane A. *Alice in the cyberland: use and abuse of health websites by young people. Ital J Pediatr 2004; 30:198*
23. Michaud PA, Colom P. *Implementation and evaluation of an Internet health site for adolescents in Switzerland. J Adol Health 2003; 33:287*
24. Strambi M. *Insegnare la prevenzione. Riv Ital Med*

Corrispondenza:

Dr. Silvano Bertelloni

Medicina dell'Adolescenza, Dipartimento di Pediatria,
Azienda Universitario Ospedaliera Pisana, Via Roma, 67 – 56125 Pisa
E-mail: s.bertelloni@med.unipi.it

L'inadeguatezza dello sviluppo sessuale maschile: reale o immaginaria?

S. Di Maio

Struttura Complessa di Auxologia e Endocrinologia, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

RIASSUNTO

Il timore di una inadeguatezza sessuale del maschio nasce sia di fronte a problemi reali, quale un ipogonadismo, sia in presenza di condizioni che non sono in alcun modo segno di ipogonadismo o ipogenitalismo, come nel caso del pene infossato nel grasso nel soggetto obeso oppure del pene "sepolto" o del pene "palmato". Mentre nell'infanzia e nella fanciullezza sono i genitori a preoccuparsi, nell'adolescenza è il soggetto stesso ad essere a disagio. Problemi come la ginecomastia sollevano dubbi sul futuro del ragazzo nei genitori, pur se con genitali normali, mentre l'adolescente soffre per il disagio del suo aspetto. È interessante notare come l'esperienza dimostra che già nell'infanzia i genitori di bambini con micropene si preoccupino del futuro sessuale del bambino tanto quanto dell'incombente sindrome ipoglicemica e della insufficienza surrenalica ipotalamo ipofisaria. D'altra parte è interessante ricordare che molti adulti trattati per micropene in infanzia e fanciullezza dichiarano di vivere una vita sessuale, familiare e sociale paragonabile a quella dei controlli normali. Ciò richiede un atteggiamento positivo sul loro futuro. Una prevenzione fondata su un programma educativo e su un supporto psicologico è pertanto necessario sia in presenza di un reale problema come il micropene, sia di fronte a pseudo problemi che comunque creano false convinzioni che possono strutturarsi e creare problemi nella vita adulta.

Parole chiave: inadeguatezza sessuale, adolescenza, micropene

Inadequacy of male sexual development: a real or imaginary issue?

SUMMARY

Fear of sexual inadequacy of male can rise either from real hypogonadism or from a misleading condition as very frequent pseudohypogonadism typical in obese, or buried or webbed penis, in which cavernous corpora are normal despite the anomalous aspect of genitalia. While in infancy and childhood are the parents the anxious about the future, in teen age is the adolescent to be concerned about his adequacy. Problems as gynecomastia associated with normal genitalia can be the cause of parental distress for future adequacy of their son, while adolescent is distressed for present condition. Same problems give the buried or webbed penis. Although these problems are imaginary as far as future sexual adequacy is concerned, they need a psychological support and an educational program. It is interesting to note that also for infancy hypogonadism with micropenis parental distress for the future is present: the parents are worried as much about sexual future capacity as for impending adrenal failure and hypoglycemia. Because men who had been diagnosed with micropenis frequently are comparable to control men in regard to gender issues, body image, social fitness, sexuality, work, family adjustment and the presence of psychopathology, an optimistic attitude regarding their outcome is essential. A preventive educational program and a psychological support are then necessary as much in micropenis as in pseudohypogonadism because misleading ideas on future sexuality can consolidate and cause trouble in adult life.

Key words: sexual inadequacy, adolescent, micropenis

Introduzione

Il timore di una inadeguatezza dello sviluppo sessuale maschile, fondato su segni obiettivi come nel caso di un ipogonadismo, oppure sorto solo per la presenza di una condizione di falso ipo-

genitalismo, come nel caso del pene infossato nel grasso sovrapubico di un soggetto obeso, viene spesso manifestato al pediatra endocrinologo da uno o da entrambi i genitori oppure dallo stesso soggetto interessato, in genere un tardoadolescente o

giovane adulto. Non meno frequentemente tale timore è sotteso a una richiesta generica di "controllo della crescita" e solo durante la visita emerge la preoccupazione principale che ha indotto la consultazione, oppure, infine, come vedremo, viene dichiarata una preoccupazione per problemi apparentemente diversi. Infatti se la centralità del problema è rappresentata dalle dimensioni del pene, ritenute piccole, altre volte a creare angosce di inadeguatezza sono altre condizioni quali la presenza di ginecomastia o addirittura di semplice adipomastia.

Si parla di dismorfopenofobia quando prevale la paura di dimensioni piccole dei genitali in soggetti che sono invece perfettamente normali (1).

Si definisce micropene un pene di conformazione normale ma di dimensioni significativamente più piccole della norma, la cui lunghezza cioè sia inferiore a 2.5 deviazioni standard rispetto alla media. Per definizione quindi il meato uretrale è all'apice del glande, posizione che è espressione del normale sviluppo dell'uretra maschile (2).

Il rapporto tra lunghezza e circonferenza è nella norma; lo scroto

può essere piano, non pendulo o bifido, a seconda della condizione e della concomitante ritenzione testicolare peraltro non costante. Il micropene è determinato da un'anomalia ormonale, nella maggioranza dei casi un deficit di testosterone, che si verifica dopo la organogenesi cioè la differenziazione del pene. Quest'ultima si realizza, da una parte, in presenza di un'adeguata e tempestiva produzione di testosterone tra l'8° e la 14° settimana di gestazione, dall'altra in presenza di una normale sensibilità dei tessuti periferici all'azione degli androgeni. Se dopo la 14° settimana di gestazione, quando la organogenesi peniena è completata, ci sono problemi in qualcuno dei punti dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo-periferia, il pene resterà insolitamente piccolo anche se normalmente formato (1, 2).

Tra le cause più frequentemente osservate ci sono l'ipogonadismo ipogonadotropo da deficit di GnRH ipotalamico, danni testicolari genetici e/o sindromici, o deficit di biosintesi del testosterone; frequenti sono i casi idiopatici (1, 2).

La Tabella 1 riporta la lunghezza del pene stirato espressa in centimetri (3).

È fondamentale una corretta misurazione del pene (2): le misurazioni vanno prese sull'organo stirato fino al punto di resistenza con una mano dell'esaminatore che lo afferra con pollice e indice al livello del glande se il pene è circonciso, altrimenti al livello dei corpi cavernosi subito al di sotto del glande.

Il razionale della manovra di stiramento è fondata sulla dimostrata correlazione tra lunghezza del pene stirato e quella del pene eretto. La lunghezza è misurata lungo la faccia dorsale del pene dalla giunzione peno-pubica, con grasso pubico compresso, sino all'apice del glande al livello del meato uretrale. La depressione del grasso sovrapubico è indispensabile nel soggetto obeso.

Il riferimento agli standard può essere difficile in età adolescenziale, quando il tempo di crescita è variabile; nel ragazzo impubere di età superiore a 11 anni e in quello nello stadio G2 di Tanner, le dimensioni del pene vanno paragonate a quelle normali di 10-11 anni d'età, cioè 6.4 +/- 1.1 cm; per i ragazzi allo stadio G4 e G5 di Tanner le dimensioni del pene vanno paragonate alla norma per gli adulti. Per lo stadio G3 è difficile il riferimento allo standard (2).

Alcune volte il pene, pur se di normali dimensioni, può essere poco visibile. Questo capita o perché il pene è semplicemente coperto da grosse pliche di grasso, oppure perché è affetto da anomalie a carico di cute e sottocute ma non dei corpi cavernosi, che sono di normali dimensioni: si tratta del pene "nascosto" e del pene "palmato". Queste condizioni, che vanno differenziate dal vero micropene e che non sono in alcun modo segno di ipogonadismo (2), rappresentano tuttavia frequentemente motivo di profonda preoccupazione sia dei genitori sia del ragazzo, generando timore di futura inadeguatezza sessuale.

Nel bambino obeso è necessaria solo un'opportuna manovra di compressione dell'eccesso di grasso sottocutaneo; nel caso del pene "sepolto" o "buried" la cute prepuziale è in diretta continuità

Tabella 1.

Età	Media (cm) +/- DS
Neonato 30 W	2.5 ± 0.4
Neonato a termine	3.5 ± 0.4
0-5 mesi	3.9 ± 0.8
6-12 mesi	4.3 ± 0.8
1-2 anni	4.7 ± 0.8
2-3 anni	5.1 ± 0.9
3-4 anni	5.5 ± 0.9
5-6 anni	6.0 ± 0.9
10-11anni	6.4 ± 1.1
adulto	12.4 ± 2.7

Tabella 2.

Micropene in ipopituitarici, prepuberi	5
Criptorchidismo	10
Pubertà ritardata (RCCP 5, Probabile I I, 4);	9
Pene infossato (20), sepolto o palmato	30
Varicocele	3
Ginecomastia	10
Ipospadià corretta	3
Pene ritenuto piccolo in tardoadolescente	2
Eccessiva cute prepuziale in tardoadolescente	1

in alto con la cute della parete addominale, in basso con lo scroto, mentre i corpi cavernosi sono palpabili e di normali dimensioni, tuttavia la cute non aderisce alla fascia di Buck e alla tunica albuginea dei corpi cavernosi (2).

Nel pene "palmato", "webbed", per brevità della cute della faccia ventrale dell'organo, l'attacco della stessa sul rafe penieno è distalizzato per cui essa si tende producendo una palmatura peno-scrotale ventrale: la palmatura è parziale o completa, a seconda della sede più o meno distale dell'attacco (2).

Allo scopo di valutare l'incidenza di tali problemi in un ambulatorio di auxoendocrinologia, comprendente quindi oltre l'adolescente anche l'infante e il fanciullo, abbiamo rivisto la nostra esperienza e la Tabella 2 riassume i casi che negli ultimi 2 anni si sono presentati presso la nostra Struttura per un problema direttamente o indirettamente ritenuto possibile causa di futura inadeguatezza sessuale e solo in pochissimi casi di inadeguatezza in atto.

Risulta chiaro che il problema che si presenta a noi pediatri endocrinologi e adolescentologi è prospettico e potenziale, cioè si tratta di prevenire lo strutturarsi di false convinzioni mediante un sostegno psicologico basato su una corretta informazione.

Analizzando le diagnosi presentate in tabella si osserva che il problema si pone già in età prepuberale e persino in età neonatale. Infatti anche i genitori dei bambini con ipopituitarismo congenito si sono dimostrati preoccupati del futuro sessuale del piccolo, della sua adeguatezza futura ad una normale vita sessuale; delle cinque famiglie, le due con diagnosi in età neonatale hanno percepito la presenza del micropene e il suo significato in modo tanto angosciante quanto la comunicazione da parte del medico dei rischi immediati di ipoglicemia e di insufficienza corticosurrenalica.

Nei bambini con criptorchidismo il futuro in termini di adeguatezza sessuale ha rappresentato nei casi riportati un motivo di preoccupazione dei genitori apparentemente tanto temuto quanto la possibile infertilità.

In età adolescenziale, spesso, anche se sono i genitori a esternare il timore, un silenzio durante il colloquio e un'apparente indifferenza del ragazzo tradiscono la paura dell'inadeguatezza, spesso espressa indirettamente, nella storia riferita dai genitori, da comportamenti di isolamento, interruzione di precedenti incontri con coetanei, soprattutto con "rifiuto di fare la doccia dopo attività sportiva o comunque in una palestra", o da frustrazioni dovute all'atteggiamento dei coetanei. Spesso ciò accade per falsi problemi come nel falso ipogenitalismo dell'obeso; in età prepubere è il genitore a preoccuparsi, invece, in età adolescenziale, specie negli stadi iniziali dello sviluppo puberale, è il ragazzo a manifestare il disagio.

Una particolare categoria nella nostra esperienza è quella dell'adolescente con ginecomastia; questa condizione è particolarmente frustrante per la famiglia e per il ragazzo, ed espressione del disagio del ragazzo è frequentemente un atteggiamento in cifosi, allo scopo di "nascondere" le mammelle; tuttavia in questi

casi anche se le dimensioni del pene sono normali, la presenza di un "attributo femminile" evoca nei genitori angosce sul reale sesso e sul futuro del ragazzo, mentre nel giovane c'è spesso un disagio che si traduce in un'autoesclusione da alcuni momenti sociali, di riunioni di gruppo, che in qualche modo comportano l'esibizione del corpo; inoltre il disagio è tradito anche dall'abbigliamento con l'uso di indumenti grandi.

Negli adolescenti di età 18- 20 anni possono nascere insoddisfazioni sulle dimensioni del pene, immaginando che esso sia piccolo; in una delle nostre osservazioni, nonostante una dichiarata normale attività sessuale, c'era insoddisfazione per un pene stirato lungo 11 cm, e quindi perfettamente normale, ma che era motivo di disagio perché schernito da una occasionale partner, e, pertanto, il giovane chiedeva aiuto per ingrandire l'organo e a tale scopo aveva iniziato una ricerca su internet trovando siti in proposito di cui chiedeva l'attendibilità.

Nel caso della ipospadia corretta, spesso è l'aspetto del glande obiettivamente piccolo rispetto al corpo, non essendone più largo, a provocare problemi anche al solo spogliarsi.

Infine, la presenza di cute prepuziale lunga ritenuta eccessiva perché anche a pene eretto ancora ricopre la base del glande, era ritenuta eccessiva e causa di possibile insoddisfazione della partner e di ridotta soddisfazione per se stesso.

Se si cerca di analizzare la fondatezza delle preoccupazioni rilevate, cioè se l'inadeguatezza sarà reale o è solo immaginaria, il problema è veramente complesso perché anche nei casi di vero ipogenitalismo sono presenti segnalazioni in letteratura di una buona prognosi anche se ci sono molti problemi metodologici.

Gli studi infatti in proposito sono pochi e di difficile esecuzione, investendo ambiti molto intimi e richiedendo per una validazione il concorso della "coppia" e non del solo maschio, mentre in genere i lavori pubblicati in letteratura si basano su questionari rivolti al singolo soggetto.

È innanzitutto fondamentale sottolineare che anche nelle forme immaginarie è importantissima una serena e chiara esposizione della condizione, con un'educazione sullo sviluppo sessuale e sul significato di quanto viene osservato. Nella nostra esperienza di casi di pseudoipogenitalismo, un modo semplice ma efficace è quello di mostrare al ragazzo il pene "espresso" dall'adipe nelle sue reali dimensioni.

Nelle condizioni di pene "nascosto" o "palmato", anche se il pene è di normali dimensioni, c'è una sofferenza legata al disagio dell'aspetto, per cui solo un approccio educativo e eventualmente un supporto psicologico possono prevenire complessi e disturbi psicologici futuri. Non va comunque taciuto che esiste la possibilità di correzione chirurgica plastica.

Particolare interesse hanno gli studi nel maschio con micropene. Centrale è la dimensione del pene, che nella specie umana ha raggiunto dimensioni alte rispetto ad altri primati, forse per un valore simbolico.

Dimensioni del pene stirato di 9.7- 10 cm nell'adulto sono normali, con penetrazione e con normale soddisfazione riferita della

partner. A tale proposito, in caso di vero micropene, alcune coppie si dichiarano felici perché proprio la necessità di posizioni particolari richieste per la penetrazione rinsalda il legame in modo fondamentale per il rapporto di coppia. Inoltre studi sulla evoluzione del micropene nell'adulto dimostrano che le dimensioni adulte sono variabili, rientrando nelle due DS della norma nella maggioranza di essi (3, 4) anche se altri (5) trovano dimensioni inferiori al 10° percentile in 19 su 20 soggetti, e che i soggetti sono paragonabili ai controlli sani riguardo a identità di genere, immagine corporea, performance sociale, sessualità, relazioni familiari e vita lavorativa. In uno studio su 20 soggetti con storia di micropene curato in fanciullezza, Reilly e Woodhouse (5) trovarono che tutti erano eterosessuali, avevano erezione e orgasmo, 9 erano sessualmente attivi con penetrazione vaginale e 7 erano sposati con figli. Tutti erano stati trattati con testosterone e gonadotropine in fanciullezza.

Pertanto anche se è presente una vera condizione di micropene si può con coscienza e scienza prospettare ai genitori e al ragazzo un futuro con sessualità adeguata, anche se l'eziologia potrà evidentemente richiedere terapie specifiche con gonadotropine, gonadorelina e testosterone.

Per quanto riguarda i pazienti con ipospadia, essi possono presentare un variabile grado di incurvamento ventrale del pene determinato da una retrazione fibrosa; la gravità è funzione della sede del meato, essendo tanto più grave quanto più è prossimale la sede del meato. Oltre a presentare un variabile grado di incurvamento ventrale, nella maggioranza dei casi si osserva una forma "a grembiule" del prepuzio causata dalla scarsità o dal-

l'assenza del prepuzio ventrale. Questa anomalia, a parte i disturbi funzionali, crea imbarazzo nel ragazzo. Naturalmente se lievi incurvamenti sono compatibili con la penetrazione e si correggono con il tempo, anomalie maggiori richiedono correzione chirurgica.

In conclusione la prevenzione andrologica oltre che sulla cura delle anomalie quali criptorchidismo, micropene e varicocele, si basa anche su una corretta informazione e sul supporto psicologico, spesso indispensabili nell'adolescente allo scopo di rimuovere dalla mente dei giovani alcune false convinzioni che a lungo andare potrebbero strutturarsi e determinare con il tempo problemi psicologici sempre più difficili da trattare.

Bibliografia

1. Di Maio S, Mirone V. *Problemi andrologici in pediatria*. Pisa, Pacini Editore, 2002
2. Saggese G, Bertelloni S, de Sanctis C, Di Maio S, Federico G, Lala R. *Disturbi della differenziazione sessuale*. In: Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L., editors. *Endocrinologia Pediatrica*. Milano: McGraw-Hill Libri Italia srl, 2001 p.112
3. Bin-Abbas B., Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. *Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis Effect of testosterone treatment on adult penile size Why sex reversal is not indicated*. *J Pediatr* 1999; 134:579
4. Lee PA, Houck CP *Outcome studies among men with micropenis*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1043
5. Reilly JM, Woodhouse CR. *Small penis and the male sexual role*. *J Urol* 1989; 142:569

Talassemie: correlazioni genotipo-fenotipo

R. Galanello, C. Sollaino, L. Perseu, L. Cipollina, S. Satta, C. Perra

^{*)}Struttura Complessa Microcitemie ed altre Malattie Ematologiche Ospedale Microcitemico - ASL8;

^{**)}Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università degli Studi di Cagliari

RIASSUNTO

Le sindromi talassemiche sono un gruppo eterogeneo di anemie, che si distinguono in alfa, beta, delta, delta-beta e gamma-delta-beta talassemie. Le più rilevanti sono le beta talassemie e di questa le forme cliniche sono lo stato di portatore sano, la talassemia major e la talassemia intermedia.

Il portatore sano è clinicamente silente, ma presenta alterazioni ematologiche e dell'assetto emoglobinico. Tuttavia l'interazione di più alleli talassemici possono mascherare il quadro ematologico rendendo difficile l'identificazione dello stato portatore. La talassemia major è il quadro clinico più grave caratterizzato da anemia ed epatosplenomegalia che necessita di continua e regolare terapia trasfusionale e ferrochelante. I pazienti con talassemia intermedia presentano un esordio più tardivo con un'anemia meno marcata, epatosplenomegalia inizialmente meno rilevante ed una non dipendenza dalla terapia trasfusionale. Il termine talassemia intermedia comprende un gruppo di pazienti con manifestazioni cliniche variabili dal portatore sano alla forma più grave, la talassemia major.

Queste informazioni sono utili per comprendere la notevole eterogeneità clinica delle sindromi talassemiche e sono necessarie per lo screening dei portatori e per il trattamento dei pazienti. Sono stati identificati oltre 200 alleli beta talassemici e studi hanno dimostrato che il 40% di questi sono responsabili del 90% delle talassemie nel mondo.

Parole chiave: portatore sano, talassemia major, talassemia intermedia

Thalassemia: genotype-phenotype correlations

SUMMARY

The thalassemic syndromes are an heterogeneous group of anemias, that are distinguished by alpha, beta, delta, delta-beta, gamma-delta-beta thalassemias. The most important are the beta-thalassemia and of it the clinical forms are the status of the healthy carrier, the major thalassemia and the intermediate thalassemia. Healthy carriers are clinically silent, but they alterations sin both how hematologic and hemoglobinic values .

However the interaction of more thalassemic alleles can mask the hematologic pattern, making difficult the identification of the carrier status.

The major thalassemia is the most severe clinical pattern characterized by hepatosplenomegaly anemia that needs a continuous and regular transfusional and ferrochelant therapy.

Patients with intermediate thalassemia show a late onset with a less marked anemia, hepatosplenomegaly at first less important and a non-dependence on the transfusional therapy.

The word "intermediate thalassemia" includes a group of patients with clinical variable symptoms from the healthy carrier to the most severe form, the major thalassemia. This information is useful to understand the remarkable heterogeneity of clinical thalassemic syndromes and is necessary for the screening of the carriers and for the treatment of the patients.

They were identified beyond 200 beta-thalassemic alleles and different studies have shown that the 40% of these are responsible for 90% of the thalassemias in the world.

Key words: healthy carrier, major thalassemia, intermediate thalassemia

Introduzione

Le sindromi talassemiche sono un gruppo eterogeneo di anemie ad ereditarietà autosomica recessiva, dovute alla produzione ridotta o assente di una o più catene globiniche. Si distinguono pertanto le alfa, beta, delta, delta-beta e gamma-delta-beta talassemie. Per la loro frequenza e gravità clinica le più rilevanti sono le beta talassemie. Le forme cliniche della beta talassemia sono lo stato di portatore sano, la talassemia major e la talassemia intermedia (1). Il portatore sano, eterozigote per una mutazione talassemica, è clinicamente silente, ma presenta alterazioni ematologiche (microcitosi ed ipocromia) e dell'assetto emoglobinico (aumento della HbA2) che nella gran parte dei casi ne consentono l'identificazione. Tuttavia l'interazione di più alleli talassemici (alfa e/o delta in associazione con la beta talassemia) o la presenza di alcune mutazioni lievi e silenti (IVS 1-6 T->C, -92 C->T, -101 C->T IVS-2 844 C->G) possono mascherare il quadro ematologico rendendo difficile l'identificazione dello stato di portatore. La talassemia major è il quadro clinico più grave, caratterizzato essenzialmente da grave anemia ed epatosplenomegalia ad esordio nei primi due anni di vita, che necessita di continua e regolare terapia trasfusionale e ferrochelante. I pazienti con il quadro tipico della talassemia intermedia presentano invece un esordio più tardivo con un'anemia meno marcata, epatosplenomegalia inizialmente meno rilevante, tipiche modificazioni della facies ed una non dipendenza dalla terapia trasfusionale. Tuttavia il termine di talassemia intermedia comprende un vasto gruppo di pazienti con manifestazioni cliniche variabili dal portatore sano clinicamente silente alla forma grave di talassemia major. La patologia molecolare e la correlazione genotipo-fenotipo di questi disordini sono stati ampiamente definiti negli ultimi 20 anni. Queste informazioni sono state utili per comprendere la notevole eterogeneità clinica delle sindromi talassemiche ed hanno importanti implicazioni per gli aspetti preventivi, quali lo screening dei portatori, la consultazione genetica e la diagnosi prenatale, e per il trattamento dei pazienti. Sono stati identificati oltre 200 alleli beta talassemici, ma studi di popolazione hanno dimostrato che il 40% di questi sono responsabili del 90% del totale delle talassemie nel mondo (2). La grande maggioranza dei difetti talassemici sono dovuti a singole sostituzioni nucleodidiche o delezioni/inserzioni di pochi nucleotidi,

all'interno del gene o nelle regioni fiancheggianti. Queste mutazioni modificano i meccanismi fondamentali dell'espressione genica, quali la trascrizione, il processamento del RNA messaggero, la traduzione. L'espressione clinica dipende innanzitutto dalla gravità del difetto molecolare a carico del gene beta globinico, ma un ruolo determinante è svolto in alcuni casi dalla coereditarietà dell'alfa talassemia e di determinanti genetici, quali delta-beta talassemia ed HPFH, in grado di aumentare la produzione di catene g e quindi di emoglobina fetale (3-5). La presenza di alleli beta talassemici lievi, la coereditarietà di alfa talassemia e l'aumento dell'emoglobina fetale sono associati con quadri clinici in genere attenuati. Una forma peculiare di beta talassemia è rappresentata dalle mutazioni dominanti che determinano manifestazioni cliniche gravi anche quando presenti allo stato eterozigote. Un aspetto importante della ricerca nel campo della talassemia in fase di sviluppo, è l'individuazione di geni modificatori. Si tratta di geni, non legati al cluster beta o alfa globinico, capaci di influenzare soprattutto la comparsa e la gravità delle complicanze delle sindromi talassemiche, quali la colelitiasi, le complicanze da sovraccarico di ferro, l'osteoporosi e le complicanze trombotiche.

Bibliografia

1. Borgna-Pignatti C, Galanello R. *The Thalassemias*. *Wintrobe's Clinical Hematology*.
2. *A Syllabus of thalassemia mutations*. www.globin.cse.psw.edu
3. Galanello R, Cao A. *Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia*. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:325
4. Weatherall DJ. *Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassemias*. *Nature Reviews Genetics* 2001; 2:245
5. Thein SL. *Genetic modifiers of beta-thalassemia*. *Haematologica* 2005; 90:649

Corrispondenza:

Dr. Renzo Galanello

Via Jenner s.n. - 09121 Cagliari

E-mail: renzo.galanello@mcweb.unica.it

Terapia genica delle emoglobinopatie: stato dell'arte

S. Acuto¹, R. Di Marzo¹, D. D'Apolito¹, E. Baiamonte¹, R. Calzolari¹, M. Bagliesi¹, V. Motta¹, B. Spina¹, A. Troia¹,
F. Vito², G. Spinelli³, A. Maggio¹

¹Unità di Ricerca "P. Cutino", Ematologia II, A.O. "V. Cervello, Palermo; ²Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, Università di Palermo; ³Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo "Alberto Monroy", Università di Palermo

RIASSUNTO

La terapia genica, in pratica il trasferimento del gene β -globinico umano nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente (HSC), rappresenta un potenziale trattamento per la cura della β -talassemia e dell'anemia falciforme. Studi precedenti hanno dimostrato che i vettori oncoretrovirali contenenti il gene globinico e le sequenze regolatrici della Locus Control Region (LCR), non sono in grado di produrre titoli alti né di trasmettere intatto il loro genoma; non riescono ad esprimere livelli di globina sufficienti e mostrano un elevato grado di silenziamento nel tempo. Inoltre, è un problema riuscire, con questi vettori, a trasformare geneticamente un numero sufficientemente alto di cellule staminali che sia rilevante dal punto di vista clinico.

Questo perché i vettori oncoretrovirali richiedono una stimolazione ed espansione delle cellule staminali per una trasduzione efficiente, stimolazione che determina una perdita della potenziale totipotenza.

Recentemente, sono stati compiuti notevoli passi avanti con l'uso di vettori lentivirali. Questi sono in grado di infettare le cellule staminali ematopoietiche umane con alta efficienza mediante protocolli di traduzione in vitro molto veloci.

Utilizzando vettori lentivirali ricombinanti per il gene della β -globina, si è ottenuto un trasferimento molto efficiente in cellule staminali umane, una produzione terapeuticamente sufficiente e per lungo tempo della proteina β -globina.

Nuove modificazioni dei vettori ricombinanti (inclusione di frammenti più ampi di LCR, inclusione di isolatori genomici, selezione in vitro e/o in vivo delle cellule geneticamente modificate), sono auspicabili per ottenere vettori ancora più efficienti e più sicuri da potere utilizzare in trial clinici.

Parole chiave: terapia genica, emoglobinopatie, vettori ricombinanti, isolatori cromatinici.

Genetic treatment of hemoglobinopathies: the status of the art

SUMMARY

Genetic approaches based on the transfer of a regulated human β -globin gene in autologous hematopoietic stem cells (HSCs) represent an attractive potential treatment to cure β -thalassemia and sickle-cell disease (SCD). In early studies, globin gene oncoretrovirus vectors containing regulatory sequences from the locus control region (LCR) failed to generate high titers, and to transmit intact genomes; furthermore these vectors failed to express therapeutic levels of globin, and exhibited significant silencing over time.

In addition, obtaining clinically relevant yields of transduced HSCs remains a challenge with these vectors. This is due to the decline in HSC activity that occurs during the several days of growth factors stimulation in culture required for their efficient transduction.

Recently, considerable progress has been made using lentivirus vectors that are able to infect primitive primary human hematopoietic cells at high efficiencies with much shorter in vitro-transduction protocols.

Effective transduction of very primitive human stem cells has been achieved with therapeutic lentivirus β -globin recombinant vectors resulting in the long term and robust, erythroid-specific production of therapeutically relevant levels of β -globin protein. Further optimizations (such as inclusion of larger LCR sequences, use of genomic insulator sequences, in vitro and/or in vivo selection of transduced cell), are encouraged in order to have reproducible and even higher protein expression and to have safety vectors for clinical applications.

Key words: chromatin insulator, enhancer blocking, erythroid transcription factor, globin enhancer

Introduzione

La terapia genetica consiste nell'introduzione, all'interno delle cellule bersaglio, di sequenze di DNA che contengono le informazioni necessarie a curare un difetto genetico.

La conoscenza dei meccanismi molecolari che determinano l'espressione dei geni, lo sviluppo di modelli animali per diverse patologie e l'acquisizione di tecniche di trasferimento genico, hanno permesso l'applicazione di diversi protocolli di terapia genetica in studi preclinici e clinici (1-3).

Le β -talassemie e l'anemia falciforme sono state, per diverse ragioni, tra le prime malattie monogeniche ad essere candidate per la cura genetica. Si conoscevano le basi molecolari che determinavano la malattia, inoltre il gene globinico, anche se complesso nella sua regolazione, è di piccole dimensioni e si presta ad essere inglobato in vettori ricombinanti per il trasferimento genetico. La terza ragione è che non esistono terapie che sono definitivamente curative da offrire ai pazienti affetti, se non il trapianto di midollo osseo da donatore. Anche se quest'ultimo trattamento può avere successo, c'è, oltre alla difficoltà di trovare un donatore compatibile, il rischio di serie complicanze immunologiche post-trapianto. La terapia genetica ha lo scopo di eliminare il fabbisogno trasfusionale attraverso la sintesi di catene β -globiniche, prodotte dall'espressione di un gene globinico esogeno introdotto all'interno delle cellule bersaglio. In generale, il protocollo prevede la purificazione delle cellule staminali (CD34+) dal midollo osseo del paziente, la correzione genetica ex-vivo mediata da vettori virali ricombinanti per il gene della β -globina umana e difettivi per la replicazione, ed il reimpianto delle cellule geneticamente modificate nel midollo osseo del paziente.

Produzione del vettore

Per la correzione efficiente e permanente del difetto genetico è necessario l'utilizzo di vettori virali; in altre parole, l'utilizzo di virus resi difettivi per la replicazione (mancanti cioè dei geni per la costruzione di particelle virali infettive) ma che conservano la capacità di integrarsi stabilmente nel genoma della cellula ospite e di essere trasmessi alla progenie cellulare (4). Le proteine virali per la produzione delle particelle di vettori sono fornite dalle linee impacchettanti, linee cellulari in coltu-

ra che contengono, stabilmente integrati nel loro genoma, i geni codificanti le proteine virali (5, 6) (Figura 1).

Vettori oncoretrovirali

Negli anni '80 furono sviluppate le prime linee impacchettanti e furono prodotti i primi vettori oncoretrovirali ricombinanti per il gene della β -globina umana. I vettori contenevano le sequenze virali minime per garantire l'impacchettamento, la retrotrascrizione e l'integrazione nel genoma dell'ospite; il trasgene consisteva della sequenza codificante il gene β -globinico umano (esoni ed introni) e delle sequenze regolatrici fiancheggianti il gene (promotore e sito di poliadenilazione).

I primi esperimenti di trasferimento genetico nel topo hanno dimostrato la trascrizione tessuto-specifica del gene globinico umano ma i livelli di trascrizione erano molto bassi (1% rispetto al gene β -globinico endogeno). Questi livelli erano, ovviamente, terapeuticamente non efficaci (7, 8). Nel 1987, intanto era stata caratterizzata un'importante sequenza regolatrice nel locus dei geni β -globinici umani (9, 10); questa sequenza, denominata Locus Control Region (LCR), conferisce alti livelli di trascrizione eritroide-specifica ai geni legati in cis (11). Al fine di ottenere livelli d'espressione più elevati, furono costruiti vettori ricombinanti contenenti anche porzioni di LCR. L'inclusione di tali sequenze, se da una parte si è rivelata vantaggiosa perché ha permesso di ottenere alti livelli d'espressione del trasgene, dall'altra si è rivelata problematica perché causa di instabilità del vettore e di

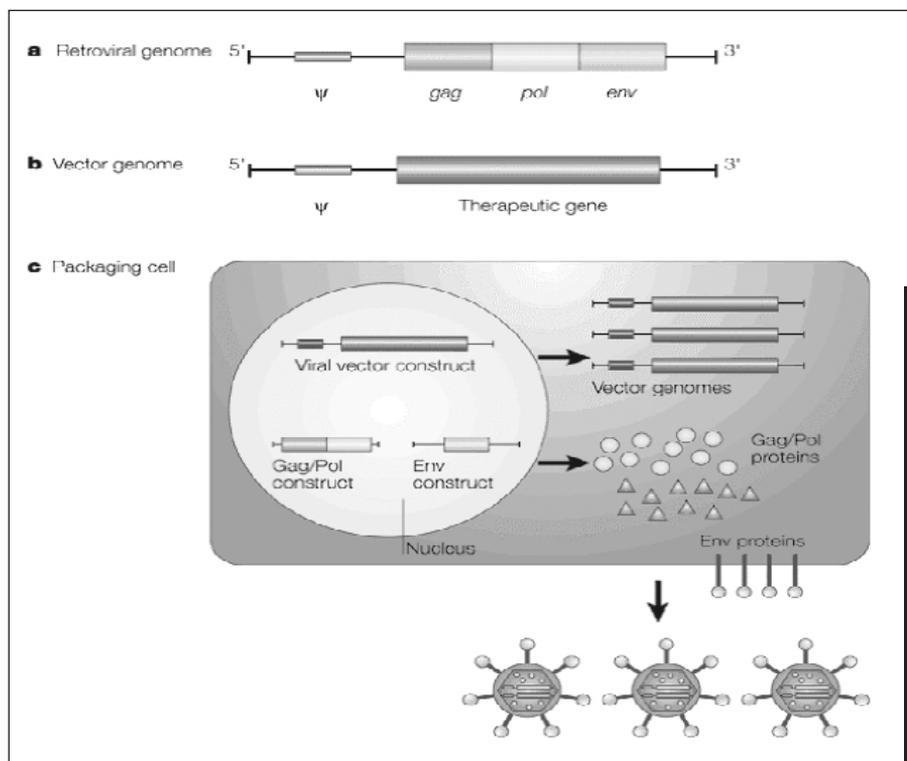


Figura 1. Rappresentazione schematica della linea impacchettante (fibroblasti di topo), deputata alla produzione di particelle retrovirali ricombinanti. *Gag*, *pol*, *env*: geni virali per la produzione delle proteine dell'involucro e per la RNA polimerase; ψ : sequenza per l'impacchettamento; 5' e 3': sequenze virali LTR (long terminal repeats).

bassi titoli virali dei cloni produttori (12-15) Per superare questi problemi, furono costruiti una serie di vettori ricombinanti contenenti combinazioni di frammenti LCR in diversi orientamenti (16) e furono mutagenizzate diverse sequenze nel trasgene che erano causa d'instabilità (17). Questi nuovi vettori trasferivano stabilmente il loro genoma e furono prodotti ad alto titolo.

Nonostante una trasduzione efficiente delle cellule staminali e una migliore trasmissione del vettore, i topi trapiantati non esibivano alti livelli di espressione del gene trasferito e questo veniva silenziato dopo pochi mesi dal trapianto. Il problema del silenziamento è determinato da una serie di modificazioni, tipo metilazione del DNA, a cui vanno incontro le sequenze virali all'interno del genoma dell'ospite (15).

Inoltre, i vettori oncoretrovirali pongono un importante problema che riguarda l'efficienza di trasduzione delle cellule staminali; essi richiedono cellule in divisione per integrarsi stabilmente nel genoma e questo richiedeva prestimolazione ed espansione, con citochine specifiche, delle cellule staminali in coltura, prima del contatto con il vettore. Le cellule stimolate entrano in divisione, sono più facilmente trasdotte dal vettore ma perdono parte del loro potenziale di staminalità e pertanto non sono in grado di ricostituire i midolli del topo per lungo tempo (18).

Vettori lentivirali

Alcuni di questi problemi sono stati superati con l'utilizzo di altri vettori retrovirali derivati da lentivirus; questi sono capaci di infettare cellule quiescenti perché contengono segnali di localizzazione nucleare che gli permettono di penetrare nel nucleo cellulare senza che sia necessario il dissolvimento della membrana nucleare (19, 20); inoltre, possono contenere, oltre al trasgene, ampie zone di DNA di regolazione senza che si determini instabilità del vettore. La presenza nel vettore di sequenze, definite *rev-responsive elements*, facilita il passaggio di trascritti dal nucleo al citoplasma, senza che vengano riarrangiati dai meccanismi di processamento dei messaggeri presenti nel nucleo (21); infine, rispetto ai vettori oncoretrovirali, sono meno propensi ad essere silenziati (22, 23) Sono stati costruiti diversi vettori lentivirali contenenti il gene della β -globina assieme ad ampie regioni di LCR che determinano alti livelli di espressione.

Per questi motivi, diversi gruppi, negli ultimi anni, hanno valutato la possibilità di usare vettori lentivirali per il trasferimento dei geni globinici. Sono stati creati vettori lentivirali contenenti ampie regioni di LCR (circa 3 Kb) e il gene della β -globina o il gene "anti-sickling" β -globina o il gene fetale della γ -globina o geni globinici fusi β/γ . L'utilità terapeutica è stata valutata sia in modelli murini di β -talassemia (intermedia e major), che di anemia falciforme; in entrambi i casi si è dimostrata l'espressione del gene globinico trasdotto con conseguente correzione del fenotipo anemico in topi che contenevano in media 3 copie di trasgene integrati per cellula (24-30). Risultati soddisfacenti si sono ottenuti anche in studi preclinici utilizzando "colture eritroidi in fase

liquida" a partire dalle cellule staminali ematopoietiche di soggetti normali (31) o di pazienti (32).

Nonostante i risultati ottenuti rappresentino importanti passi avanti verso la realizzazione dei primi trial clinici di terapia genica per la β -talassemia, essi rendono evidenti anche gli ostacoli che devono essere ancora superati: i vettori a disposizione richiedono ancora di essere perfezionati con modificazioni che dovrebbero garantire una maggiore efficienza e una maggiore sicurezza.

Silenziamento e variabilità di espressione (PEV)

Nonostante questi avanzamenti, la correzione genetica delle emoglobinopatie in modelli animali è stata ottenuta solo quando la maggior parte o tutte le cellule ematopoietiche vengono geneticamente modificate dal vettore o quando, in media, diverse copie di trasgene (2-4 copie) sono trasferite per cellula. In contrasto, usando gli stessi modelli animali per la β -talassemia e per l'anemia falciforme in studi di trapianto eterologo di midollo osseo, si è dimostrato che livelli di chimerismo da 30 a 50% tra cellule normali di donatore e cellule talassemiche di ricevente determina la completa correzione dei parametri ematologici e patologici (33, 34).

Sebbene le ragioni di questa differenza tra la terapia genetica e gli studi di chimerismo possono essere diverse, è verosimile che i fattori principali che determinano questi risultati contrastanti sono la variabilità d'espressione (PEV) in dipendenza al sito d'integrazione (random) nel genoma, e il silenziamento nel tempo, che sono ancora problemi non risolti.

La maggior parte del genoma cellulare è in una configurazione cromatinica non attiva, in altre parole non accessibile ai fattori di trascrizione specialmente in cellule differenziate quali sono le cellule eritroidi mature, dove si vogliono ottenere e mantenere alti livelli di produzione di globina, ed inoltre, solo il 30% della progenie eritroide generata da cellule staminali trasdotte con in media una copia di vettore per cellula, esprimono ancora il trasgene, nonostante la presenza del vettore nella maggior parte di esse, a causa del fenomeno del silenziamento. Studi di topi trasgenici dimostrano che le sequenze della LCR, che conferiscono al locus dei geni globinici umani una trascrizione indipendentemente dal sito d'integrazione ma dipendente dal numero di copie, sono contenute in un frammento di DNA a monte dei geni β -globinici grande circa 20 Kb (11), una lunghezza non compatibile con l'inclusione in vettori retrovirali. Gli ampi pezzi di DNA inclusi nei vettori lentivirali fino ad ora costruiti non superano le 3-4 Kb ed, evidentemente, non contengono tutte le sequenze per rendere il trasgene un'unità di trascrizione indipendente e non influenzata dalla cromatina circostante.

Una soluzione al problema del silenziamento e del PEV potrebbe essere data dall'inclusione nel vettore di sequenze d'isolatori genomici, elementi genetici che in natura fiancheggiano unità

trascrizionali e determinano domini funzionali indipendenti (proprietà di boundary) (35-37). Questo, assieme ad altri, è un meccanismo di regolazione comune a tutte le cellule degli eucarioti e collabora alla regolazione dell'espressione dei geni; alcuni geni devono essere attivi in determinate cellule e devono essere silenti in altre per la determinazione dei diversi tipi cellulari specializzati che compongono gli organismi.

La possibilità di schermare un vettore integrato dalla cromatina circostante è importante anche per la sicurezza della terapia genetica. Come non si desidera che la cromatina dell'ospite influenzi l'espressione del trasgene, allo stesso modo non è auspicabile che le sequenze contenute nel vettore ricombinante (specialmente le sequenze enhancers, come la LCR, che potenziano l'espressione del trasgene), interferiscano con il programma di regolazione genica della cellula ospite. Recentemente sono stati riportati casi di leucemia in un trial clinico di terapia genetica mediata da vettori oncoretrovirali, in bambini affetti da una grave forma d'immunodeficienza X-linked (X-SCID1) (38). In questi casi, la leucemia è stata determinata dall'inserzione del vettore ricombinante all'interno dell'oncogene LMO2 (39). Anche se questi casi sono molto particolari, poiché diversi fattori possono avere contribuito alla leucemia (il tipo di disordine genetico, la familiarità con altri casi di leucemia, la giovanissima età dei pazienti, la dose di vettore somministrata, il tipo di vettore usato), hanno in ogni caso messo in allarme la comunità scientifica e gli organismi deputati ad elaborare le normative che regolano ed approvano i protocolli di trial clinici. Studi successivi hanno evidenziato che i vettori oncoretrovirali e lentivirali non s'inseriscono in maniera casuale nel genoma cellulare ma, rispettivamente, nei promotori e nelle sequenze codificanti dei geni (40, 41). Recentemente Imren et al. (31) hanno riportato che il vettore lentivirale/ β -globina si inserisce preferenzialmente (86% dei casi) negli introni dei geni associati con la regolazione della proliferazione e del differenziamento delle cellule ematopoietiche implicati in processi di leucemio-genesi. Alla luce di questi risultati è evidente che il rischio di mutagenesi inserzionale era stato in precedenza sottovalutato. L'uso d'isolatori genomici potrebbe, anche in questo caso, migliorare i protocolli di terapia genetica. Questi elementi, infatti, posti ai lati del gene terapeutico, dovrebbero schermarlo, impedendone l'interazione con la cromatina circostante.

Un isolatore genomico, caratterizzato nel DNA di riccio di mare e denominato "sns" è stato isolato e caratterizzato da Spinelli G. et al. (42-45). Il nostro gruppo ha studiato la possibilità di usare quest'isolatore in vettori virali espressi nelle cellule eritroidi. Abbiamo dimostrato che blocca l'interazione tra enhancer e promotori globinici in cellule eritroidi in coltura e che sono presenti fattori nucleari nelle cellule eritroidi che riconoscono e si legano specificamente alle sequenze dell'isolatore sns (46). Abbiamo inoltre le prime evidenze che, in ambiente eritroide, l'isolatore sns riduce il silenziamento e la variabilità d'espressione del trasgene contenuto in vettori oncoretrovirali. Questi risultati sono importanti per incoraggiare l'uso di questo isolatore nella costruzione di vettori per la terapia genetica.

Bibliografia

1. Friedmann T. *Clinical gene therapy: Lesson from the ether dome. Molecular Therapy* 2004; 110:205
2. Frederickson RM. *The seventh annual meeting of the American society of gene therapy. Molecular Therapy* 2004; 110:209
3. Mountain A. *Gene therapy: the first decade 2000*; 18:119
4. Williams DA, Lemiscka IR, Nathan DG, Mulligan RC. *Introduction of new genetic material into pluripotent haematopoietic stem cells of the mouse. Nature* 1984; 310:476
5. Mann R, Mulligan RC, Baltimore U. *Construction of a retrovirus packaging mutant and its use to produce helper free defective retrovirus. Cell* 1987; 33:153
6. Robbins PO, Tahara H, Ghivnazzi SC. *Viral vectors for gene therapy. Trend Biotechnol.* 1998; 16:35-40
7. Dzierzak EA, Papayannopoulou T and Mulligan RC. *Lineage specific expression of human beta-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells. Nature* 1988; 331:3541
8. Karsson S, Bodine DM, Perry L, Papayannopoulou T, Nieuhuis AW. *Expression of the human beta-globin gene following retroviral mediated transfer into multipotential hematopoietic progenitors of mice. Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6062
9. Tuan D, Solomon W, Li Q, London IM. *The "beta-like globin" gene domain in human erythroid cells. Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:6384
10. Forrester WC, Takegawa S, Papayannopoulou T, Groudine M. *Evidence of the locus activation region: the formation of the developmentally stable hypersensitive sites in globin expression hybrids. Nucleic Acid Res* 1987; 15:10179
11. Grosveld F, van Assendelft GB, Greaves DR, Kollias G. *Position-independent, high-level expression of the human beta-globin gene in transgenic mice. Cell* 1987; 51:975
12. Bender MA, Gelinas RE, Miller AD. *A majority of mice show long-term expression of a human beta-globin gene after retrovirus transfer into hematopoietic stem cells. Mol Cell Biol* 1989; 9:1426
13. Plavec I, Papayannopoulou T, Maury C, Mayer F. *A human beta-globin gene fused to the human beta-globin locus control region is expressed at high levels in erythroid cells of mice engrafted with retrovirus-transduced hematopoietic stem cells. Blood* 1993; 81:1384
14. Raftopoulos H, Ward M, Leboulch P and Bank A. *Long term transfer and expression of the human beta-globin gene in a mouse transplant model. Blood* 1997; 90:3414-3422
15. Rivella S, Sadelain M. *Genetic treatment of severe hemoglobinopathies: the combat against transgene variegation and transgene silencing. Semin Hematol* 1998; 35:112
16. Sadelain M, Wang CH, Antoniou M, Grosveld F, Mulligan RC. *Generation of high-titer retroviral vector capable of expressing high levels of the human beta-globin gene. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:6728
17. Leboulch P, Huang GM, Humphries RK, Oh JH, Tuan DY, London IM. *EMBO J* 1994; 13:3065
18. Dorrell C, Gan OI, Pereira DS, Hamley RG, Dick JE. *Expansion of human cord blood CD34(+)CD38(-) cells in ex-vivo culture during retroviral transduction without a corresponding increase in SCID repopulating cells (SRC) frequency: dissociation of SRC phenotype and function. Blood* 2000; 95:102

19. Amado GR, Chen ISY. Lentiviral vectors- the promise of gene therapy within reach? *Science* 1999; 285:674
20. Uchida N et al. HIV, but not murine leukemia virus, vectors mediate high efficiency gene transfer into freshly isolated G0/G1 human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:102
21. Naldini L, Verma IM. Lentiviral vectors. *Adv. Virus Res* 2000; 55:599
22. Lois C, Hong EJ, Pease S, Brown EJ, Baltimore D. Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors. *Science* 2000; 295:868
23. Pfeifer A, Verma IM. Gene Therapy: promises and problems. *Annu. Rev. Genomics Hum Genet* 2001; 2:177
24. May C, Rivella S, Callegari J, et al. Therapeutic hemoglobin synthesis in beta-thalassemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature* 2000; 406:82
25. Pawliuk R, Westerman KA, Fabbri ME et al. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. *Science* 2001; 294:2368
26. Imren S, Payer E, Westerman KA, et al. Permanent and panerythroid correction of murine beta thalassemia by multiple lentiviral integration in hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:14380
27. May C, Rivella S, Chadburn A, Sadelain M. Successful treatment of murine beta-thalassemia intermedia by transfer of the human beta-globin gene. *Blood* 2002; 99:1902
28. Persons DA, Hargrove PW, Allay ER, Hanawa H, Nienhuis AW. The degree of phenotypic correction of murine beta-thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number. *Blood* 2003; 101:2175
29. Levasseur DN, Ryan TM, Pawlik KM, Townes TM. Correction of a mouse model of sickle cell disease: lentiviral/antisickling beta-globin gene transduction of unmobilized, purified hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; 102:4312
30. Rivella S, May C, Chadburn A, Riviere I, Sadelain M A novel murine model of Cooley's anemia and its rescue by lentiviral-mediated human β -globin gene transfer. *Blood* 2003; 101:2932
31. Imren S, Fabry ME, Westerman KA, et al. High level b-globin expression and preferred intragenic integration after lentiviral transduction of human cord blood stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114:953
32. Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D et al. Successful correction of the human beta-thalassemia major phenotype using a lentiviral vector. *Blood* 2004;104:3445
33. Persons DA, Allay ER, Sabatino DE et al. Functional requirements for phenotypic correction of murine beta-thalassemia: implications for human gene therapy. *Blood* 2001; 97:3275-3282
34. Kean LS, Mancini EA, Perry J et al. Chimerism and cure: hematologic and pathologic correction of murine sickle cell disease. *Blood* 2003; 102:4582
35. Bell AC, Felsenfeld G. Stopped at the border: boundaries and insulators. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9:191
36. Gerasinova TI and Corces VG. Chromatin insulators and boundaries: effects on transcription and nuclear organization. *Ann Rev Genet* 2001; 35:193
37. West AG, Gaszner M, Felsenfeld G. Insulators: many functions, many mechanisms. *Genes Dev* 2002; 16:271
38. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003; 348:255
39. Hacein-Bey-Abina S, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003; 302:415
40. Wu X, Li Y, Crise B, Burgess SM. Transcription start regions in the human genome are favored targets MLV integration. *Science* 2003; 300:1749
41. Schroder ARW, Shinn P, Chen H, Bery C, Ecker GR, Bushmann F. HIV-1 integration in the human genome favours active genes and local hot spots. *Cell* 2002; 110:521
42. Palla F, Melfi R, Anello L, Di Bernardo M, Spinelli G. Enhancer blocking activity located near the 3' end of the sea urchin early H2A histone gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2272
43. Melfi R, Palla F, Di Simone P, Alessandro C, Cali L, Anello L, Spinelli G. Functional characterization of the enhancer blocking element of the sea urchin early histone gene cluster reveals insulator properties and three essential cis-acting sequences. *J Mol Biol* 2000; 304:753
44. Di Caro D, Melfi R, Alessandro C, Serio G, Di Caro V, Cavaliere V, Palla F, Spinelli G. Down-regulation of early sea urchin histone H2A gene relies on cis regulative sequences located in the 5' and 3' regions and including the enhancer blocker sns. *J Mol Biol* 2004; 342:1367
45. Di Simone P, Di Leonardo A, Costanzo G, Melfi R, Spinelli G. The sea urchin sns insulator blocks CMV enhancer following integration in human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:987
46. Acuto S, Di Marzo R, Calzolari R, Baiamonte E, Maggio A, Spinelli G. Functional characterization of the sea urchin sns chromatin insulator in erythroid cells. *BCMD (in press)*

Corrispondenza:

Prof. Brunetto Boscherini

Via Panaro, 11 - 00199 Roma

e-mail: brunetto.boscherini@tin.it

Nuove prospettive della terapia ferrochelante

A. Maggio

U.O. Ematologia II con Talassemia, A.O. "V. Cervello", U.O. Ematologia II con Talassemia, Palermo

■ Riassunto

I progressi più significativi nel settore delle emoglobinopatie si sono realizzati in questi ultimi anni nella terapia convenzionale ed, in particolar modo, nella terapia chelante. L'introduzione di nuovi chelanti orali ha aperto nuove prospettive sia per il possibile uso di alcuni di questi in singola somministrazione sia per la possibilità di utilizzare un trattamento associato o sequenziale, utilizzando più farmaci, con notevole incremento della efficacia chelante. Il futuro della terapia chelante sta sicuramente nell'uso di diversi chelanti in monoterapia o politerapia allo scopo di mantenere livelli di ferritina e di ferro intraepatico a valori più vicini possibili alla norma. Tale approccio consentirà, sicuramente, un ulteriore miglioramento della prognosi di queste patologie.

Parole chiave: chelazione, emocromatosi secondaria, terapia talassemica

New perspectives in iron chelating therapy

■ Summary

Chelation treatment for haemoglobinopathy is one of the most significant progress in this field during the last years. The introduction of different oral chelators has determined new perspectives. In fact, the use of single or multi-chelation treatments has improved the chelation efficacy of these drugs. The future of the chelation treatment will be the use of several chelators in mono or multi-therapy with the aim of maintaining ferritin levels and liver iron concentration close to the normal values. This approach will result in a further improvement in the prognosis of these diseases.

Key words: chelation, secondary hemochromatosis, thalassaemic therapy

Introduzione

Uno dei progressi principali, realizzatosi in questi ultimi anni nel controllo e nella prevenzione delle complicanze d'organo delle talassemie, è stato l'introduzione dei chelanti orali nella terapia della emocromatosi secondaria di questa malattia (1).

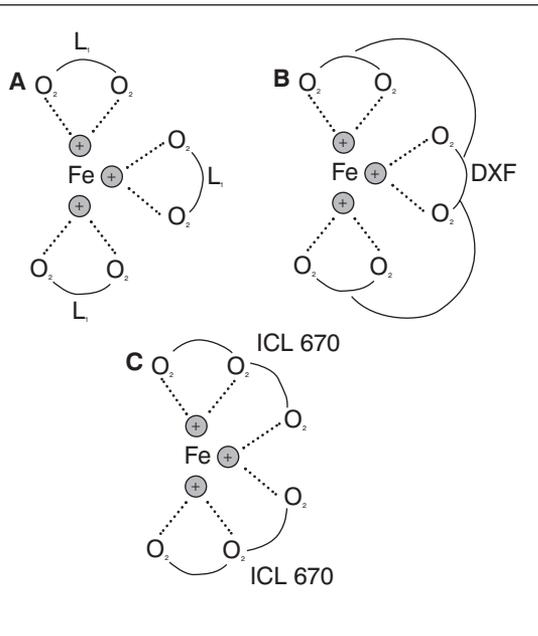
Le proprietà principali di un chelante orale ideale (2) sono differenti ma, tra le tre principali, dobbiamo sicuramente annoverare: a) l'ottimo assorbimento orale; b) la bassa tossicità con elevata capacità escrettrice del ferro per via renale ed epatica; c) una buona efficienza anche in pazienti con pochi depositi di ferro. Un chelante orale deve, inoltre, essere saggiato per la sua capacità di mantenere, da solo (monoterapia) o in combinazione con la desferrioxamina per via sottocutanea (politerapia), sotto controllo i depositi di ferro intraepatici.

Tutto questo porta all'identificazione di quella che può essere definita la miglior terapia possibile. Al fine di decidere la miglior terapia possibile occorre identificare l'obiettivo finale del trattamento, selezionare il trattamento specifico ed, infine, specificare il target del trattamento stesso. Per la talassemia l'obiettivo del trattamento è la prevenzione della mortalità per causa cardiaca. Oggi, la scelta del trattamento può essere fatta attraverso trials clinici randomizzati ed il target del trattamento è il mantenimento di livelli di ferritina al di sotto di 2500 ng/ml (e se possibile anche più bassi) e di LIC tra 3.2 e 7 mg/gr/peso secco (3).

Ma quando iniziare il trattamento chelante?

I criteri per l'inizio della terapia chelante sono: 1) l'aver eseguito almeno 20 trasfusioni; 2) un livello di ferritina >1000 ng/l; 3) una

Figura 1. a) shows the situation of a bidentate chelator (L1 type, hydroxamates, catechol, salicylic acid, oxolates, and so on) in which three molecules are needed to chelate an iron atom (ratio 3:1); b) shows the situation of a hexadentate chelator (Desferrioxamine type) in which a single molecules is sufficient to chelate an iron atom (ratio 1:1); c) shows the situation of a tridentate ligand ICL670, in which two molecules are needed to chelate an iron atom (ratio 2:1).



concentrazione di ferro intraepatico >3.2 mg/gr/tessuto secco (VN= 0.2-1.6 mg/gr/tessuto secco); 4) un'età superiore ai 3-4 anni al fine di evitare alterazioni ossee da desferrioxamina (DF) (4).

Per quanto riguarda il Deferiprone (L1) questo è utilizzabile, dopo i 6 anni, in pazienti con un non adeguato trattamento con desferrioxamina o all'interno di studi clinici controllati.

L'ICL670 è, per il momento, utilizzabile soltanto all'interno di studi clinici della Novartis.

La differenza chimica tra DF, L1 e ICL670 sta nel numero di legami in grado di chelare le molecole di ferro (Figura 1). Esaminiamo, adesso, l'utilizzo di queste molecole nella pratica clinica.

La Figura 2 rappresenta il diagramma di flusso che guida la somministrazione della DF nel paziente con talassemia. La strategia terapeutica è quella di iniziare con dosaggi bassi nei bambini (20mg/kg/peso corporeo) e di aggiustare le dosi nel corso della storia naturale della malattia (40-50mg/kg/peso corporeo) (1). Un'altra forma di somministrazione può rivelarsi necessaria, come quella endovenosa, nel caso in cui l'emocromatosi secondaria sia molto severa (1) (anche se, attualmente, questa può essere sostituita da una terapia associata L1-DF).

La terapia con DF, che rimane il "gold standard" del trattamento chelante, non è, tuttavia, scevra da effetti collaterali (Figura 2) (1). Tali effetti collaterali, tra cui la riduzione della crescita, associati all'alto costo del trattamento che ne preclude l'uso nei paesi in via di sviluppo ed il riscontro, infine, da un'analisi di sopravvivenza, che il 10.7% di 1087 pazienti nati dopo il 1970 e ben chelati dall'età di 5 anni morivano lo stesso per malattia cardiaca, hanno contribuito a stimolare la ricerca di nuovi chelanti orali (5).

La Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie ha condotto diversi trial clinici multicentrici e randomizzati al fine di confrontare l'efficacia dell'L1 nei confronti della DF. Qui di seguito riportiamo i risultati più significativi di questi studi.

Nel primo trial multicentrico randomizzato chiamato RCT1 TM Trial furono arruolati 144 pazienti, 71 nel braccio L1 (75mg/kg/die) e 73 nel braccio DF (50mg/kg/die). Lo studio che aveva come obiettivo la valutazione ad un anno della differenza dei livelli di ferritina nei due gruppi mise in evidenza che la riduzione dei livelli di ferritina fu simile nei due gruppi (238 ± 62 nel braccio DF vs 219 ± 79 nel braccio L1, p=0.81). Una valutazione a più lungo termine (5 anni) non fu in grado di rilevare nessuna differenza nei livelli di ferritina, nella concentrazione del ferro intraepatico, nel segnale epatico alla Risonanza Magnetica Nucleare tra i due trattamenti. Le conclusioni di questo studio a breve e lungo termine furono che l'L1 non presentava effetti collaterali particolari, ed al dosaggio di 75mg/kg/die era in grado di mantenere sotto controllo i depositi di ferro dei pazienti con talassemia major con la stessa efficacia della DF (6).

Una volta dimostrato che L1 da solo era altrettanto efficace della DF, venne disegnato uno studio multicentrico randomizzato al fine di valutare la differenza di efficacia tra L1 (75mg/kg/die), in monoterapia, versus L1 (75mg/kg/die) per 4 giorni alternato a DF

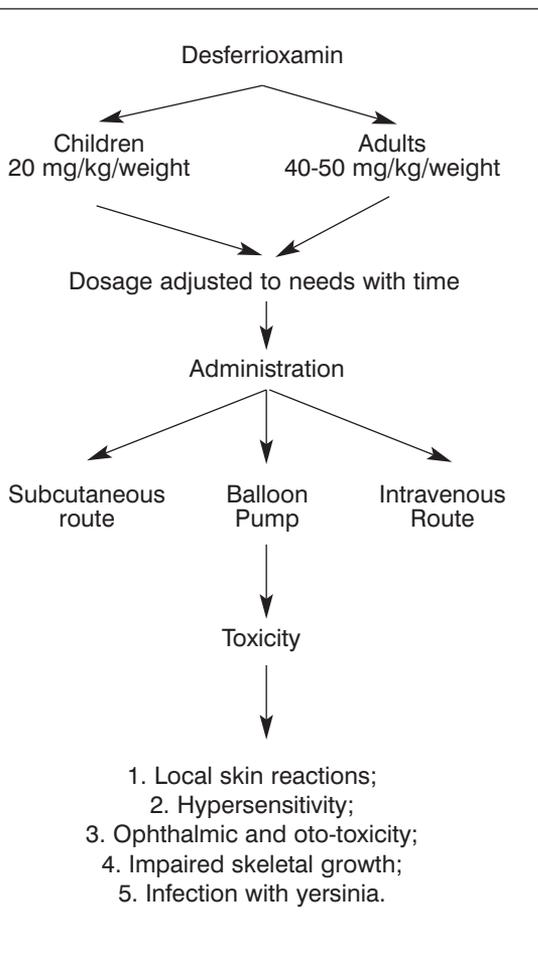


Figura 2. Flow chart about therapy with desferrioxamine mesylate. By B. Wonke (clinical aspects and therapy of thalassemia).

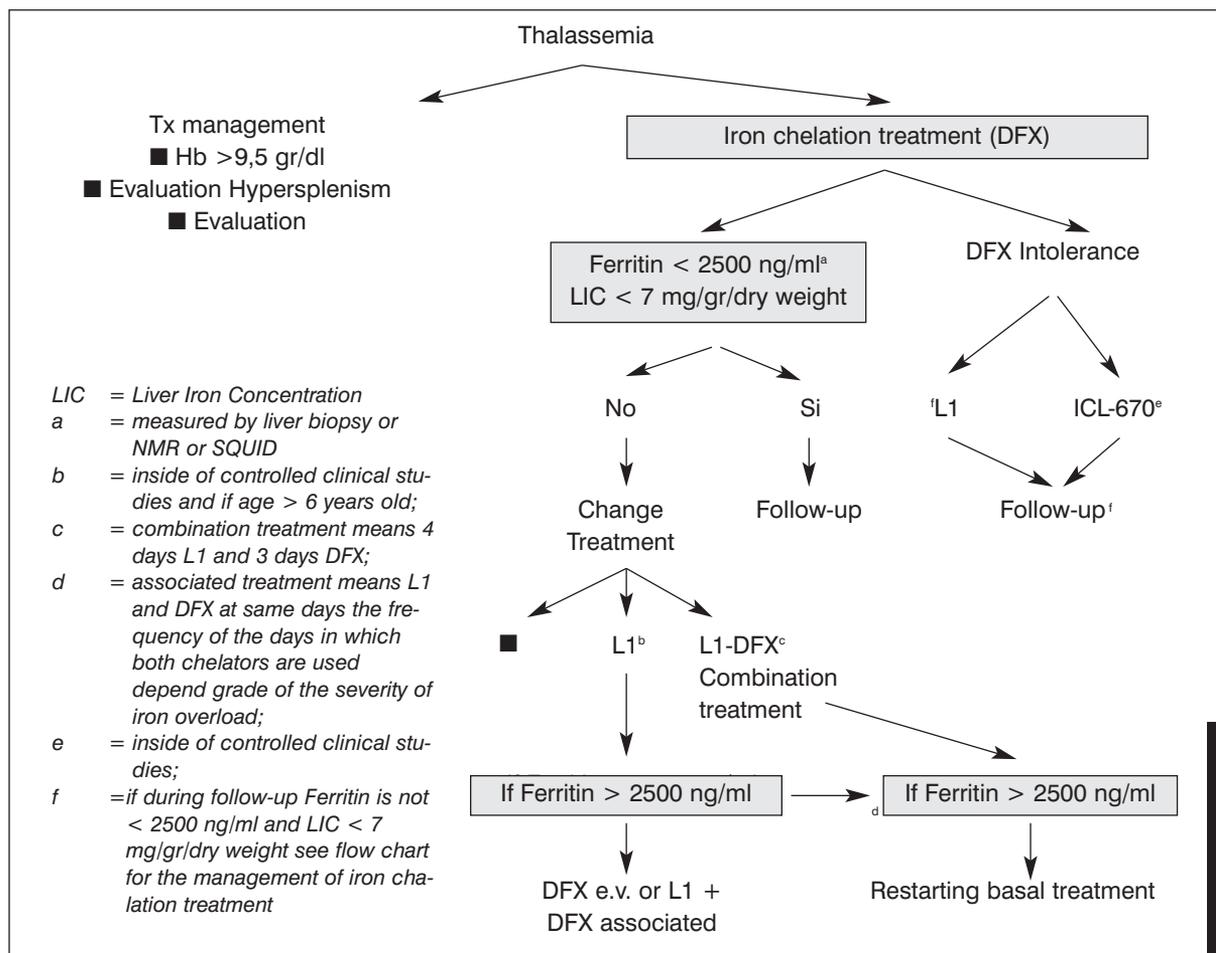


Figura 3. Flow chart about oral chelators in thalassemia syndromes by A. Maggio, P. Rigano, D. Renda, V. Di Salvo (Clinical Aspects and Therapy of Thalassemia)

(50mg/kg/die) per 3 giorni, lo studio RCT2 TM Trial. Nella valutazione ad interim, effettuata nel Settembre 2003 su 69 pazienti (35in L1 e 34 in L1-DF), l'analisi rilevò un maggior decremento dei livelli di ferritina nel braccio L1-DF anche se, probabilmente per il numero ancora insufficiente dei pazienti arruolati, non vi era evidenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Inoltre, la comparazione dei livelli di ferritina ottenuti nel gruppo L1-DF e nel gruppo DF dello studio precedente (RCT1 TM Trial) suggerivano che l'effetto nella riduzione non era legato soltanto all'aggiunta del DF ma all'effetto additivo determinato da ambedue i farmaci.

Si confermava, quindi, il ruolo non secondario del trattamento chelante con L1 in monoterapia o in associazione con il DF nel paziente con talassemia. Altri studi retrospettivi hanno suggerito, inoltre, un effetto sia di cardio-protezione che di riduzione della mortalità in pazienti trattati con L1.

Ultimo farmaco, in fase di sperimentazione clinica da parte della Novartis, è l'ICL670 (7, 8). Si tratta di un composto tridentato (occorrono due molecole per chelare una molecola di ferro). L'escrezione del ferro è dose-dipendente. Ha un'emivita lunga e, quindi, può essere somministrato in una singola dose giornaliera

per via orale. I dosaggi medi utilizzati sono 10 o 20 mg/kg/die in accordo al grado di severità dei depositi di ferro riscontrati (< 7mg/g/peso secco o > 7 mg/g/peso secco). Ha un'escrezione prevalentemente fecale. Non sono stati segnalati notevoli effetti collaterali, tranne una certa tossicità renale. I risultati preliminari in fase III hanno evidenziato un'efficacia nel controllo del sovraccarico marziale solo in pazienti con severo accumulo di ferro (LIC >7mg/g/peso secco). Per tale ragione, tali studi prevedono l'incremento del dosaggio in ambedue i gruppi di pazienti ed una rivalutazione dell'efficacia dopo un altro anno di trattamento. Non rilevanti sono stati gli effetti collaterali riportati. Nella Figura 3 è possibile osservare un diagramma di flusso che può guidare alla scelta nell'uso della terapia chelante. L'obiettivo delle scelte è sempre il mantenimento di livelli di ferritina al di sotto di 2500 ng/ml e di LIC tra 3.2 e 7 mg/g/peso secco che si correla con un'aumentata sopravvivenza dei pazienti stessi. Un altro gruppo di pazienti che necessitano di terapia chelante è rappresentato dai soggetti con talassemia intermedia. La So.S.T.E. sta portando avanti un trial clinico randomizzato e multicentrico, RCT3 Haem Trial, che paragona l'uso della DF vs L1 in pazienti con talassemia intermedia, talassodrepanocitosi e drepanocitosi. In

un'analisi "ad interim" su 86 pazienti di cui 49 nel gruppo L1 e 37 nel gruppo DF non è stato possibile riscontrare nessuna differenza statisticamente significativa nei livelli di ferritina, nell'escrezione urinaria di ferro, nei livelli di transaminasi e nella frazione di accorciamento cardiaca tra i due gruppi. Non vi fu differenza tra i due trattamenti né nella gravità né nel numero degli effetti collaterali riscontrati. Un dato significativo è il riscontro di livelli significativamente più bassi di ferritina in pazienti in trattamento contemporaneo con idrossiurea (HU) (9). Inoltre, questi pazienti non presentavano effetti collaterali particolari. Questo potrebbe essere dovuto ad un controllo dell'espansione midollare da parte dell'HU con un effetto di riduzione sull'assorbimento del ferro in questo gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. Maggio A, Hoffbrand AV. *Clinical aspects and therapy of thalassemia*. Firenze: SEE, 2004
2. Hider RC, Singh S, Porter JB. *Iron chelating agents with clinical potential*. Proc Royal Soc Edinburgh 1992; 99:137
3. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. *Survival in medically treated Patients with homozygous beta-thalassemia*. N Engl J Med 1999; 341:99
4. Rakel RE, Bope ET *Conn's Current Therapy 2004*. Elsevier Inc, U.S.A.
5. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C et al. *Survival and causes of death in thalassemia major*. Lancet 1989; ii:27
6. Maggio A, D'Amico G, Morabito A et al. *Deferiprone versus Deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomised clinical trial*. BCMD 2002; 28:196
7. Galanello R, Piga A, Alberti D et al. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia*. J Clin Pharmacol 2003; 43:565
8. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. *Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia: a randomised, double blind, placebo-controlled, dose escalation trial*. Lancet 2003; 361:1597
9. Maggio A, Rigano P, D'Amico G., Mascolino A. *Treatment with hydroxyurea and iron chelation therapy in patients with haemoglobinopathy*. Eur J of Haematol (in press).

Crescita e statura finale nei pazienti con talassemia maior

A. Mangiagli¹, S. Campisi², G. Piccolo¹, V. Bombace¹

¹U.O.C. di Pediatria, P.O. " Moscatello " Augusta; ²U.O.S. di Talassemia, E.O. " Umberto I", Siracusa

Riassunto

La bassa statura finale è presente in una significativa percentuale di pazienti talassemici regolarmente sottoposti a trasfusione e ben chelati. Il campione di crescita di pazienti con talassemia è caratterizzato da un rallentamento della crescita tra i 9 e i 10 anni di età e una ridotta crescita dello sviluppo puberale. In aggiunta la crescita ridotta del tronco è spesso presente; il tronco corto è più evidente nel periodo della pubertà. Diversi fattori possono influire negativamente sulla crescita nei pazienti talassemici: il più importante contributo è attribuito all'effetto tossico della desferrioxamina e ai disordini endocrini dovuti a un sovraccarico di ferro. L'ipogonadismo ipogonadotropinico è considerato usualmente responsabile dell'insuccesso della crescita puberale, come pure l'aggravarsi delle sproporzioni del corpo durante l'età dello sviluppo. Per valutare l'influenza del rallentamento della pubertà dovuta all'insufficienza di gonadotropine e il suo trattamento (bassa dose a lunga azione testosterone, 6 mesi di terapia) sulla crescita puberale e l'altezza finale in cinque pazienti di sesso maschile con talassemia. In breve la terapia con testosterone era efficace nel trattamento di adolescenti talassemici con pubertà ritardata (altezza finale SDS -1.3 ± 0.5 contro -2.0 ± 0.6 all'inizio della terapia, $p=0.039$; altezza target SDS -0.9 ± 0.4 . Altezza finale in posizione pelvica SDS -2.6 ± 0.5 contro -2.9 ± 0.5 all'inizio della terapia, $p=ns$).

Parole chiave: talassemia maior, crescita, pubertà, bassa statura, tronco corto, pubertà ritardata, terapia con ormoni sessuali

Growth and final stature in patients with thalassaemia maior

Summary

Final short stature is present in a significant percentage of thalassaemic patients regularly transfused and well chelated. The growth pattern of patients with thalassaemia is characterized by a deceleration of growth between 9 and 10 years of age and a reduced pubertal growth spurt. In addition reduced growth of the trunk is often present; short trunk is more evident at pubertal age. Many factors can negatively affect growth in thalassaemic patients: the most important contribution is attributed to the toxic effect of desferrioxamine and to endocrine disorders, due to iron overload. Hypogonadotropic hypogonadism is usually considered responsible for the pubertal growth failure, as well as the aggravation of body disproportion at pubertal age. To evaluate the influence of delayed puberty due to gonadotropin insufficiency and its treatment (low dose long-acting testosterone, 6 months of therapy) on pubertal growth and final height in 5 male thalassaemic patients. In summary testosterone therapy was effective in treating thalassaemic adolescents with delayed puberty (Final height SDS -1.3 ± 0.5 vs -2.0 ± 0.6 at the beginning of therapy, $p=0.039$; target height SDS -0.9 ± 0.4 . Final sitting height SDS -2.6 ± 0.5 vs -2.9 ± 0.5 at the beginning of therapy, $p=ns$).

Key words: thalassaemia maior, growth, puberty, short stature, short trunk, delayed puberty, sex steroids therapy

Introduzione

Gli attuali protocolli terapeutici (1), regime trasfusionale adeguato capace di mantenere i livelli di emoglobina pretrasfusionale intorno a 10 g/dl e terapia ferrochelante con desferrioxamina

(DFO) in grado di prevenire il sovraccarico di ferro parenchimale (inizio della terapia e dosaggi di DFO appropriati ai depositi di ferro), hanno migliorato il quadro clinico, la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti talassemici maior (TM).

Nonostante il miglioramento del quadro clinico una quota non indifferente di pazienti TM non riesce a raggiungere l'altezza target, infatti, i risultati di una recente ricerca dimostrano che su 476 pazienti con TM il 18% ha una statura finale < 2.5 SDS (2).

La statura finale adulta nella popolazione è condizionata essenzialmente da due fattori con i quali correla positivamente:

- statura target familiare;
 - crescita pre-puberale e quindi statura all'inizio della pubertà.
- Lo scatto accrescitivo puberale non sembra, invece, rivestire un ruolo determinante.

La bassa statura finale nei pazienti con TM sembra essere il risultato della ridotta crescita specie in epoca peripuberale e durante la pubertà; molti di loro presentano all'osservazione clinica una sproporzione fra tronco ed arti inferiori per brevità del tronco.

Dai risultati di una nostra precedente ricerca epidemiologica su tutti i pazienti TM del nostro centro (3) è emerso che la bassa statura da seduto (tronco corto):

- costituisce una complicità molto frequente nei pazienti talassemici di entrambi i sessi;
- è presente anche nei pazienti con statura da eretto normale;
- compare precocemente (prima dei 10 anni di età) e raggiunge il massimo della frequenza durante la pubertà.

Crescita, statura finale e pubertà spontanea

Allo scopo di valutare l'influenza della crescita in epoca peripuberale e l'influenza della pubertà sulla statura finale abbiamo studiato la statura eretta e da seduto in un gruppo di 11 pazienti talassemici maior politrasfusi (5 maschi, 6 femmine) dall'inizio della pubertà cominciata spontaneamente (nei maschi all'età di 12.4 ± 1.7 anni, nelle femmine all'età di 11.2 ± 0.8 anni) e durante gli anni occorsi per completare gli stati puberali fino al raggiungimento della statura finale (nei maschi all'età di 18.6 ± 0.9 anni, nelle femmine all'età di 15.7 ± 1.4 anni). I dati auxologici sono stati espressi in Standard Deviation Score (SDS). Tutti i pazienti sono stati sottoposti sin dall'inizio a regimi trasfusionali ad alti livelli (Hb media pretrasfusionale intorno a 9.5 g/dl) e a terapia ferrochelante con DFO s.c (inizio della terapia con DFO s.c. nei pazienti all'età di 3.1 ± 0.8 anni, nelle pazienti all'età di 3.1 ± 1.5 anni). I dati auxologici, l'altezza target, i livelli di ferritina e le dosi di DFO praticate dai pazienti maschi e femmine sono riportati rispettivamente nella Tabelle 1 e 2.

Risultati e conclusioni

I risultati della nostra ricerca confermano quanto è emerso dai nostri studi precedenti:

- la bassa statura da seduto (tronco corto rispetto alla statura normale) è già presente all'inizio dello sviluppo puberale;
- la pubertà, che inizia spontaneamente e nei tempi fisiologici

rispetto alla popolazione generale, non modifica il ridotto accrescimento del tronco, già evidente nell'infanzia;

Tabella 1. Dati auxologici di 5 pazienti maschi TM con pubertà spontanea.

	Vol. Test. 4-5 ml	Statura finale	Test t app.
Δ altezza SDS	-0.1 ± 0.3		
Età cronologica ossea	12.4 ± 1.7 12.1 ± 2.7	18.6 ± 0.9	Età
Altezza SDS per l'età cronologica	-0.7 ± 1.6		
Altezza SDS per l'età ossea	-0.9 ± 0.6		
Picco di velocità di crescita (cm)		7.9 ± 1.5	
Cm cresciuti		19.9 ± 6.2	
Altezza SDS	-0.7 ± 1.6	-1.3 ± 1.1	P=ns
Altezza seduto SDS	-1.8 ± 1.4	-2.6 ± 0.6	P=ns
Target SDS		-1.0 ± 0.6	
Ferritina	2925 ± 1160	1404 ± 761	
ALT	77.6 ± 33.5	43.8 ± 38.1	
DFO	46.6 ± 4	43.7 ± 5.3	
BMI	17.7 ± 2.4	20.3 ± 2.1	

Tabella 2. Dati auxologici di 6 pazienti femmine TM con pubertà spontanea.

	Stad. Pub. B2	Statura finale	Test t app.
Δ altezza SDS	-0.5 ± 0.4		
Età cronologica	11.2 ± 0.8	15.7 ± 1.4	
Età ossea	10.9 ± 0.8		
Altezza SDS per l'età cronologica	-1.1 ± 1.1		
Altezza SDS per l'età ossea	-0.2 ± 0.7		
Picco di velocità di crescita (cm)		6.2 ± 1.6	
Cm cresciuti		14.3 ± 2.6	
Altezza SDS	-1.1 ± 1.1	-1.4 ± 0.7	P=ns
Altezza seduto SDS	-1.6 ± 0.9	-2.8 ± 1.3	P=0.004
Target SDS		-0.8 ± 1.2	
Ferritina	2512 ± 844	2057 ± 1034	
ALT	44.3 ± 29	28.8 ± 9.3	
DFO	43.5 ± 8.1	35.4 ± 14.3	
BMI	17.9 ± 1.4	22.8 ± 1.0	

- lo scarso accrescimento della colonna vertebrale, durante la pubertà, si ripercuote sullo spurt puberale, che è meno marcato, influenzando negativamente la statura definitiva che è al di sotto del target familiare.

Le cause dello scarso accrescimento del tronco non sono ancora perfettamente note, sembra comunque che siano varie.

Si ipotizza che dipenda solo in parte dalla malattia ematologica di base riconoscendo come concause:

- l'entità della siderosi nei vari organi (in particolare nelle ghiandole endocrine) e la sensibilità individuale alla siderosi, responsabili della disfunzione dell'asse ipofisi-gonadi (5), dell'asse GH-IGF1 (6) e dell'asse TRH-TSH;
- l'effetto tossico della DFO, dovuto ai dosaggi inappropriati rispetto ai depositi di ferro (7) o a ipersensibilità individuale (8), che potrebbe interferire indirettamente con il metabolismo cellulare attraverso la deplezione del ferro e di altri ioni importanti (per esempio lo zinco) o direttamente con l'inibizione degli enzimi ferrodipendenti determinando il blocco della sintesi del DNA, della proliferazione dei fibroblasti e della formazione del collagene (osteochondrodysplasia) (9).

Nelle forme più gravi è presente, come riscontro radiologico, un appiattimento dei corpi vertebrali; la platispondilia, una volta instauratasi, è irreversibile e comporta la compromissione dell'altezza definitiva e la sproporzione tronco/arti inferiori.

Crescita, statura finale e ritardo puberale

La disfunzione dell'asse ipofisi-gonadi nei pazienti con TM può manifestarsi con diversi quadri clinici che vanno dal ritardo della pubertà alla totale assenza dello sviluppo puberale in accordo con l'entità del danno determinato dalla siderosi a carico delle ghiandole endocrine.

L'ipogonadismo ipogonadotropo, la più comune complicanza endocrina nei pazienti talassemici causata dalla selettiva perdita della funzione gonadotropica pituitaria, è usualmente considerato responsabile della crescita peripuberale e puberale insufficiente e dell'aggravamento delle alterate proporzioni corporee (deficit auxologico disarmonico).

Recenti studi hanno dimostrato che l'altezza finale e le proporzioni corporee dei pazienti con TM con pubertà spontanea o indotta per ipogonadismo non differiscono, suggerendo che la crescita peripuberale è una fase critica della crescita nei pazienti TM con o senza ipogonadismo (9).

In alcuni pazienti talassemici politrasfusi, curati con gli attuali protocolli, i caratteri sessuali secondari compaiono in ritardo, dopo i 13 anni nella donna e i 14 anni nell'uomo.

Essendo noto che:

- l'esordio tardivo della pubertà è deleterio per l'accrescimento della colonna vertebrale,
- in ambedue i sessi l'incremento dei livelli sierici di testosterone/estrogeni che si verifica in coincidenza del periodo puberale

le amplifica la secrezione pulsatile di GH (senza interferire con la sua frequenza) e conseguentemente i livelli sierici di IGF1 che aumentano gradualmente nel corso della pubertà accelerando la velocità di crescita ed assumendo un ruolo di primo piano nell'induzione dello spurt puberale (10).

Spinti da una loro legittima richiesta di tentare di migliorare la crescita e quindi la prognosi staturale, evitando ripercussioni psicologiche (vedi il confronto auxologico con i coetanei TM e non che hanno già iniziato spontaneamente la pubertà), in un gruppo di 5 pazienti maschi con TM di età 13.4 ± 0.5 anni, altezza da eretto, da seduto e altezza target rispettivamente -2.0 ± 0.6 SDS, -2.9 ± 0.5 SDS e -0.9 ± 0.4 SDS con risposta somatotropica normale ai test farmacologici e ritardo puberale (volume testicolare < 4 ml, picco di LH e FSH al GnRh test di tipo impubere), dopo consenso informato, abbiamo impiegato testosterone ritardo a piccole dosi (50 mg/mese i.m.) per 6 mesi.

Risultati e conclusioni

La statura finale è stata raggiunta all'età 18.5 ± 0.5 anni.

I risultati (da verificare in una casistica più numerosa) in termini di altezza finale da eretto e da seduto sono stati positivi (Tabella 3), ribadendo il ruolo di primo piano esercitato sulla crescita staturale dagli steroidi sessuali nei pazienti TM e in particolare nei pazienti TM con ritardo puberale dovuto, come nel nostro caso, ad una temporanea disfunzione dell'asse ipofisi-gonadi responsabile di una anormale secrezione gonadotropica (11).

Tabella 3. Dati auxologici di 5 pazienti maschi TM con ritardo puberale.

	Vol. test. < 4 ml	Statura finale	Test t app.
Δ altezza SDS	-0.9 ± 0.5		
Età cronologica	13.4 ± 0.5	18.5 ± 0.5	
Età ossea	12.4 ± 0.8		
Altezza SDS per l'età cronologica	-2.0 ± 0.6		
Altezza SDS per l'età ossea	-0.3 ± 0.8		
Picco di velocità di crescita (cm)		8.0 ± 0.6	
Cm cresciuti		20.6 ± 3.8	
Altezza SDS	-2.0 ± 0.6	-1.3 ± 0.5	P 0.039
Altezza seduto SDS	-2.9 ± 0.5	-2.6 ± 0.5	P ns
Target SDS		-0.9 ± 0.4	
Ferritina	2152 ± 1331	2112 ± 1489	
ALT	42.8 ± 54.6	40.3 ± 4.9	
DFO	39.2 ± 5.8	37.5 ± 4.5	
BMI	17.6 ± 1.7	19.3 ± 1.2	

Bibliografia

1. Fosburg MT, Nathan DG. Treatment of Cooley's anemia. *Blood* 1990; 76:435
2. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, et al. Short stature and body proportion in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl 3):811
3. Mangiagli A, Campisi S. Tronco corto e bassa statura disarmonica nei talassemici maior politrasfusi. *Riv Ital Pediatr (JP)* 1997; 23 (Suppl):50
4. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, et al. Gonadal function in patients with thalassemia maior. *J Clin Pathol* 1988; 41:133
5. De Luca G, Maggiolini M, Bria M, Caracciolo M, Giorno A, et al. GH secretion in thalassemic patients with short stature. *Horm Res* 1995; 44:158
6. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, et al. Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassaemia maior. *J Pediatr* 1988; 113:661
7. Mangiagli A, De Sanctis V, Campisi S, et al. Follow-up auxologico e imaging scheletrico nell'osteochondrodysplasia acquisita in una paziente con ipersensibilità alla desferrioxamina. *Min Pediatr* 2000; 52:235
8. De Sanctis V, Stea S, Savarino L, et al. Osteochondrodystrophic lesions in chelated thalassemic patients : an histological analysis. *Calcif Tissue Ital* 2000; 67:134
9. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Raiola G, Skordis N, et al. No difference in pubertal growth and final height between treated hypogonadal and non-hypogonadal thalassemic patients. *Horm Res* 2004; 62:17
10. Martha PM, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrin Metab* 1989; 69:569
11. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jary H, et al. Short stature and failure of pubertal development in thalassaemia maior: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatr* 1997; 156:777

Il retesting nei pazienti talassemici con deficit di GH

M. Caruso-Nicoletti¹, C. La Rosa¹, A. Mangiagli², A. Campisi², M.C. Galati³, G. Raiola⁴, V. De Sanctis⁵

¹Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania; ²U.O. di Pediatria, A.O. Umberto I., Siracusa;

³U.O. di Ematologia pediatrica; ⁴U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza -U.O. di Pediatria;

⁵A.O. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; U.O. di Pediatria ed Adolescentologia², A.O. S. Anna, Ferrara.

Riassunto

Alterazioni dell'asse GH-IGF1 sono state descritte in molti pazienti talassemici con ritardo di crescita e bassa statura. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia con rhGH nell'indurre un aumento della velocità di crescita, pur essendo la risposta variabile e controversa l'efficacia a lungo termine. Poiché oggi conosciamo l'importanza del GH nell'adulto e sappiamo che il paziente con deficit di GH (GHD) persistente deve essere trattato per prevenire la sindrome metabolica da GHD dell'adulto, abbiamo voluto rivalutare la secrezione di GH in un gruppo di pazienti talassemici adulti in cui un GHD era stato diagnosticato nell'infanzia. Il "retesting" mediante test con GHRH più arginina ha evidenziato la presenza di un deficit di GH persistente in 3 su 16 pazienti (19%). Nonostante l'incidenza sia bassa, riteniamo che i pazienti talassemici con GHD diagnosticato nell'infanzia debbano essere sottoposti a "retesting"; in questi pazienti, infatti, il deficit di GH potrebbe incrementare il rischio di patologia cardiovascolare e di osteoporosi, ben note complicanze della talassemia. L'efficacia di un'eventuale terapia sostitutiva con rhGH in questi pazienti dovrà essere valutata.

Parole chiave: talassemia, deficit di GH (GHD), retesting

Retesting of thalassemic patients with GH deficing

Summary

Dysfunction of the GH-IGF1 axis has been described in many thalassemic children with growth retardation and short stature. Several studies have demonstrated that rhGH improves growth velocity in these patients, although response to treatment is variable and long-term efficacy is controversial. Nowadays, we know the important role of GH in the adult and it is well known that adults with persisting GH deficiency (GHD) should be treated to prevent the metabolic syndrome of adult GHD. Hence, we reevaluated GH secretion in a group of adult thalassemic patients, in whom GHD was diagnosed during infancy. The retesting was performed with GHRH plus arginine test; we found that 3 out of 16 patients (19%), exhibited a persisting GHD. Although this incidence of GHD is low, we think that thalassemic patients with GHD diagnosed during infancy should be retested; in these patients, GHD could increase the risk of cardiovascular disease and of osteoporosis, well known complications of thalassemia. The efficacy of replacement therapy with rhGH in adult thalassemic patients should be evaluated.

Key words: thalassemia, growth hormone deficiency (GHD), retesting

Introduzione

La sopravvivenza dei pazienti affetti da beta-talassemia major è significativamente migliorata grazie ai progressi della terapia trasfusionale e ferrochelante. Allo stesso tempo si sono manifestate una serie di complicanze secondarie all'emosiderosi provocata dalla stessa terapia. Difetti endocrini dovuti alla siderosi a carico dell'ipofisi e di altre ghiandole endocrine sono di comune

riscontro in adolescenti e adulti talassemici. Sono stati descritti: deficit di gonadotropine e di GH (GHD), ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, alterata tolleranza glucidica e diabete mellito (1). Lo scarso accrescimento e la bassa statura sono estremamente frequenti nei bambini e adolescenti talassemici e possono essere dovuti a cause endocrine e non endocrine come: difetti nella secrezione di GH, ipotiroidismo, ipogonadismo, ritardo puberale,

anemia, disfunzione epatica, displasia ossea (2). Nei pazienti talassemici con ritardo di crescita sono state osservate diverse anomalie dell'asse GH-IGF1: deficit totale o parziale di GH, disfunzione neurosecretoria, bassi livelli di IGF1 con normale secrezione di GH (3, 4). Questi pazienti sembrano beneficiare del trattamento a breve termine con GH, pur con risultati variabili, mentre controversa è l'efficacia a lungo termine di questa terapia (4-7).

Negli ultimi dieci anni numerosi studi hanno dimostrato l'importante ruolo metabolico del GH nell'adulto e le conseguenze del suo deficit (8). Oggi sappiamo dunque che nei pazienti con GHD diagnosticato nell'infanzia la secrezione di GH deve essere rivalutata al completamento dell'accrescimento. Nei pazienti in cui viene confermata la presenza di un deficit assoluto di GH è opportuno instaurare una terapia sostitutiva, a dosi ridotte rispetto a quelle usate nella fase dell'accrescimento, al fine di prevenire la sindrome metabolica da deficit di GH dell'adulto (9,10).

Abbiamo studiato la secrezione di GH in un gruppo di pazienti talassemici adulti in cui era stato diagnosticato un GHD durante l'infanzia e che erano stati trattati con rhGH. I risultati di questo studio sono stati già pubblicati su *Clinical Endocrinology* (2005) 62, 667-71.

Pazienti e Metodi

Pazienti

Sono stati studiati sedici pazienti talassemici adulti (10 maschi e 6 femmine) con un'età cronologica media di 24.8 ± 3.6 anni (range 21-39). La diagnosi di GHD era stata posta durante l'infanzia o l'adolescenza sulla base di una risposta < 10 ng/ml di GH a due test di stimolo, tra arginina, insulina e clonidina. Tutti i pazienti avevano avuto una risposta compresa tra 5 e 10 ng/ml, compatibile con una diagnosi di deficit parziale di GH. La terapia sostitutiva era stata praticata da un'età media di 11.9 ± 2.4 anni sino al raggiungimento della statura definitiva e al momento dello studio era stata interrotta da una media di 10 ± 3.4 anni.

Come si può osservare dalla Tabella 1, nella maggior parte dei pazienti erano presenti patologie associate, tra cui le più frequenti erano epatite cronica e altri disordini endocrini. Tra i pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo una (PM.) era in terapia sostitutiva, mentre due (GR e TC) l'avevano interrotta a causa della cirrosi epatica. Un paziente era affetto da ipotiroidismo in terapia sostitutiva ed uno da malattia celiaca e seguiva una dieta priva di glutine. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a regime ipertrasfusionale da un'età media di 10 mesi e praticavano terapia ferrochelante con desferrioxamina, iniziata a 2.4 ± 2.0 anni, alla dose di 50 mg/kg/die. Quattro pazienti erano in terapia

Tabella 2. Dati auxologici e clinici di pazienti talassemici adulti con GHD diagnosticato nell'infanzia.

Caso	Sesso	Età	Altezza (SDS)	BMI	Ferritina ($\mu\text{g/l}$)	Patologie associate
CR	F	27	-3.7	20	900	-
CV	F	29	-2.9	23.5	1000	ATG
TS	F	25	-3.9	17.6	4500	Epatite cronica
PM	F	22	-3.7	19.5	2350	Ipogonadismo Epatite cronica
GC	M	21	-2.8	21	2000	Ipotiroidismo /ATG Epatite cronica
CG	M	21	-3.6	20.3	800	-
IR	M	24	-3.0	23.8	900	ATG M. celiaca
RA	M	17	-3.6	19.7	2390	-
GD	M	20	-3.2	21.2	1988	Epatite cronica
TV	M	28	-2.1	20.2	798	Epatite cronica
BT	M	27	-2.0	17.9	1770	-
MD	M	27	-1.0	24.7	1228	Epatite cronica
TC	M	29	-2.2	14	2713	Ipogonadismo Cirrosi epatica
FS	F	25	-2.1	27	2534	Epatite cronica
GR	F	39	-3.3	19.2	1024	Ipogonadismo/ATG Cirrosi epatica
MM	M	26	-1.0	24.7	1500	Siderosi epatica

ATG: alterata tolleranza glucidica

Tabella 2. Risposta del GH al test di stimolo con GHRH più arginina e livelli di IGF1 in pazienti talassemici adulti con GHD diagnosticato nell'infanzia.

Caso	GH (ng/ml) -15'	GH (ng/ml) 0'	GH (ng/ml) 30'	GH (ng/ml) 45'	GH (ng/ml) 60'	GH (ng/ml) 75'	GH (ng/ml) 90'	IGF1 (SDS) (ng/ml)
CR	0.40	1.11	14.2	34.9	14	11.9	12	-1.85 (90.6**)
CV	0.15	1.01	4.08	12.4	13.8	8.30	4.9	-1.32 (151**)
TS	1	7.1	21	36	20	13	7.6	-1.03 (185.1**)
PM	12.5	6.5	80	62	62	45	39	-2.09 (101.2*)
GC	0.16	0.11	9.52	14.8	13.9	11.5	6.6	-1.74 (163.8*)
CG	4.11	10.3	12.9	24.1	17	10.1	5	-1.87 (140.6*)
IR	0.80	0.58	14	18	15	10	7	-1.98 (121.3*)
RA	0.3	0.3	49	51	40	24	13	-1.85 (143.9*)
GD	0.6	1.3	8.6	11	17	15	13	-1.77 (159.6*)
TV	0.5	0.5	23.2	19.7	13.7	6.3	4.1	0.15 (320**)
BT	1.9	1.6	24.3	21.4	15.1	9.2	7.4	-0.59 (235**)
MD	0.4	2.8	54.3	33.7	19	12	9.9	-0.44 (253**)
TC	3	3.2	9.5	10.4	8	9.1	10.2	-1.24 (160**)
FS	3	3.7	6.5	5.8	3.3	4.1	2.2	0.69 (382**)
GR	3.2	5.7	2.4	4.3	2.7	1	1.9	-0.64 (230**)
MM	0.1	0.1	1.0	1.7	3.8	1.7	0.5	-2.50 (10**)

In neretto sono riportati i picchi di risposta del GH; *valori normali 182-780 ng/ml (95% intervallo di confidenza 16-24 anni); **valori normali 114-492 ng/ml (95% intervallo di confidenza 25-39 anni)

chelante orale (deferiprone 75 mg/kg/die) dall'età di 19.3±3.6 anni, ed uno dopo 3 anni di terapia chelante orale era passato ad un regime misto con deferiprone alla dose di 75 mg/kg/die e desferrioxamina alla dose di 25 mg/kg/die.

Metodi

La statura eretta e quella da seduti sono state misurate usando statimetri di Harpenden e le stature sono state espresse in SDS calcolati secondo Tanner (11). È stato calcolato il BMI e valutato la stadio puberale secondo Tanner (11).

Per valutare la secrezione di GH abbiamo utilizzato il test di stimolo con arginina e GHRH. I pazienti, a digiuno e a riposo, hanno ricevuto GHRH in bolo per endovena alla dose di 1 µg/kg seguito dall'infusione di arginina in soluzione al 30% alla dose di 0.5 g/kg (max 30 g). Campioni di sangue sono stati prelevati a -15', 0', 30', 45', 60', 75' e 90' per la determinazione dei livelli di GH. Dal prelievo al tempo 0' è stato dosato anche l'IGF1.

Il GH e l'IGF1 sono stati dosati in chemiluminescenza (Nichols Advantage). I pazienti con una risposta massima del GH < 9 ng/ml sono stati considerati GH deficienti.

Risultati

I dati clinici ed auxologici dei pazienti sono riportati in Tabella 1. L'altezza media nelle femmine era di 142.1±3.9 cm (-3.2 SDS), la statura da seduti di 73.2±5.2 cm (-4.6 SDS) e il BMI 19.7±3.4

(0.5 SDS). Nei maschi la statura media era 158±6 cm (-2.3 SDS), la statura da seduti 76.6±4.3 cm (-4.9 SDS) e il BMI 20.3±2.9 (-0.5 SDS).

I risultati dei test di stimolo del GH e i livelli di IGF1 sono riportati in Tabella 2. Dodici pazienti hanno presentato una risposta normale del GH al test di stimolo, con livello medio di picco pari a 31±20 ng/ml. Un paziente ha avuto una risposta borderline con un picco di GH di 10.4 ng/ml e tre pazienti sono risultati carenti avendo avuto una risposta massima < 9 ng/ml. Il valore medio di IGF1 era 177±90 ng/ml; otto pazienti presentavano livelli di IGF1 al di sotto del 95% dell'intervallo di confidenza.

Discussione

Le alterazioni dell'asse GH-IGF1 sono una delle cause della bassa statura nei pazienti talassemici (2,12); in molti di questi pazienti la risposta del GH ai test di stimolo risulta insufficiente, anche se diverse altre alterazioni dell'asse sono state descritte (13, 14). L'alterazione della secrezione del GH dipende probabilmente da un danno ipotalamo-ipofisario causato dalla siderosi, come suggerito dal riscontro di anomalie strutturali e segni di deposito di ferro a livello ipofisario documentati con la RMN (3). I pazienti talassemici con un deficit di GH sembrano beneficiare del trattamento con rhGH in termini di incremento della velocità di crescita, pur con una risposta variabile, probabilmente dovuta alla possibile coesistenza di altre condizioni che

influenzano la crescita di questi pazienti (4-6). Poiché il GH svolge un ruolo importante non solo per la crescita staturale, ma anche sul metabolismo lipidico e glucidico, così come sulla composizione corporea e sulla mineralizzazione ossea, i pazienti con deficit di GH persistente devono continuare la terapia sostitutiva anche dopo il raggiungimento della statura definitiva, non solo per completare lo sviluppo in termini di massa muscolare e mineralizzazione ossea, ma anche per prevenire le complicanze del deficit nell'adulto che comprendono obesità, riduzione della massa magra, osteopenia, iperinsulinismo, iperlipidemia (15). Nei pazienti adulti con GHD è stato infatti documentato un aumento della morbilità e della mortalità per patologia cardiovascolare e cerebrovascolare (16, 17). È quindi opportuno rivalutare la secrezione di GH nei pazienti con GHD diagnosticato nell'infanzia per individuare coloro che necessitano di continuare la terapia sostitutiva. Non esiste un accordo assoluto in merito alle modalità con cui valutare la secrezione di GH nell'adulto. Il test di stimolo con insulina è considerato il "gold standard" ma presenta un discreto rischio di indurre severa ipoglicemia (18), in alternativa può essere utilizzato il test con GHRH più arginina che, oltre ad essere scevro da effetti collaterali seri, non è significativamente influenzato dall'età. Nell'adulto una risposta al test GHRH più arginina < 9 ng/ml è considerato indicativo di deficit di GH e questo cut-off sembra fornire un'accuratezza diagnostica del 92-95% (19). Nel nostro studio abbiamo rivalutato la secrezione di GH con un test GHRH più arginina in 16 pazienti talassemici adulti con un GHD diagnosticato nell'infanzia. Abbiamo riscontrato un deficit persistente in 3 pazienti (19%) e una risposta borderline in un paziente. La percentuale di GHD da noi osservata è più bassa di quella riportata negli studi sul retesting dei pazienti adulti con GHD ad insorgenza nell'infanzia (33-60%); tra questi le percentuali più basse sono state trovate nei pazienti con deficit parziale idiopatico (20). Abbiamo inoltre osservato valori di IGF1 inferiori alla norma in 7 pazienti in cui la secrezione di GH è risultata normale; questo dato è in accordo con il frequente riscontro di valori bassi di IGF1, pur in presenza di normale secrezione di GH, nei bambini ed adolescenti talassemici (3, 21). Inoltre, inaspettatamente, i livelli di IGF1 sono risultati normali in 2 pazienti con GHD confermato; non sappiamo se in questi pazienti la produzione di IGF1 possa essere sostenuta da fattori diversi oltre il GH; è importante tuttavia che il retesting del GH e la valutazione dei livelli di IGF1 vengano sempre eseguiti in parallelo. Un persistente GHD, sebbene sembri essere presente in una piccola percentuale di pazienti, potrebbe essere un ulteriore fattore di rischio di patologia cardiovascolare ed osteoporosi nei pazienti talassemici (22, 23). Riteniamo pertanto, che i pazienti talassemici adulti con GHD diagnosticato nell'infanzia debbano essere sottoposti a retesting per la secrezione di GH. Nel caso la diagnosi di GHD fosse confermata, la terapia sostitutiva potrebbe essere presa in considerazione al fine di migliorare la funzionalità cardiaca e il metabolismo

osseo; una sua efficacia in merito dovrà comunque essere dimostrata in questi pazienti.

Bibliografia

1. De Sanctis V. On behalf of the Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42:581
2. De Sanctis V, Atti G, Banin P, Orzincolo C, Cavallini AR, Patti D, Vullo C. Growth in thalassaemia major. *Acta Med Auxol* 1991; 23:29
3. Soliman, A, Zalambary M.M, Mazloum Y, Bedair S, Ragab MS, Rogol AD, Ansari B.M. Spontaneous and provoked growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor 1 (IGF1) concentration in patients with beta thalassaemia and delayed growth. *J Trop Pediatric* 1999; 45:327
4. Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with beta-thalassaemia. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:394
5. Theodoridis, C, Ladis, V, Papatheodorou A, Berdousi H, Palamidou F, Evagelopoulou C, Athanassaki, K, Konstantoura O, Kattamis C. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 (Suppl 3):835
6. Low LCK, Postel-Vinay, MC, Kwan EY, Cheung PT. Serum growth hormone (GH) binding protein, IGF-1 and IGFBP-3 in patients with beta-thalassaemia major and the effect of GH treatment. *Clin Endocrinol* 1998; 48:641
7. Cavallo L, De Sanctis, V, Cisternino M, Caruso-Nicoletti M, Galati, MC, Acquafredda A, Zecchino C, Del Vecchio M. Final height in short polytransfused thalassaemia major patients treated with recombinant growth hormone. *J Endocr Invest* 2005; 28: 363
8. Joannsson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2865
9. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet S.M. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol* 1996;44:311
10. Rosenfield RG. Transition from paediatric to adult care for growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;16:645
11. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arc Dis Child* 1976; 51:170
12. Kattamis, C, Liakopoulou, T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; (Suppl 366):111
13. Pintor C, Cella SG, Manso P, Corda R, Dessi C, Locatelli V, Mueller EE. Impaired growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in thalassaemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:263
14. Shehadeh N, Hazani A, Rudolf MCJ, Peleg I, Benderly A, Hochberg, Z. Neurosecretory dysfunction of growth hormone in thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:790-95
15. Feld-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P, KIMS Study Group & KIMS International Board (Aspects of growth hormone deficiency and

- replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Hormone IGF Research J* 2004; 14 (Suppl A):S51
16. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997; 46:75
 17. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-88
 18. Stavrou S, Kleinberg, DL. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in adults. *Endocrinology and Metabolism Clin North America* 2001; 30:545-63
 19. Aimaretti G, Cornelli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni, F, Ghigo E. Comparison between insulin induced hypoglycemia and growth hormone (GH) releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1615
 20. Wacharasindhu S, Cortterill AM, Camacho-Heubner C, Bassler GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol* 1996; 45:553
 21. Saenger P, Schwartz E, Makenson AI, Graziano JH, Levine LS, New MI, Hilgartner MW. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J Pediatr* 1980; 96:214
 22. Mancuso L, Panzarella G., Bartolotta TV, Midiri M, Renda D, Maggio A. Cardiac complications in thalassemia: noninvasive detection methods and new directions in the clinical management. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:439
 23. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koner S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(Suppl 3): 975

Bone disease in Thalassemia

A.T. Soliman

Pediatrics and Endocrinology, Hamad Medical Centre, Doha, Qatar

Summary

Bone disease is common in both transfusion and non-transfusion dependent thalassemia patients and requires early screening and preventive intervention. The annual screening of adolescent patients, once with bone density studies, is recommended, and gonadal hormone replacement is essential. Increasing IGF-I level by improving nutrition with or without GH/IGF-I therapy may improve bone mineral density. The role of osteoclastic inhibitors such as bisphosphonates and calcitonin appears promising.

Key words: bone disease, thalassemia screening and preventive intervention, gonadal hormone replacement, nutrition, osteoclastic inhibitors

La patologia ossea nella talassemia

Riassunto

La patologia ossea è comune nei pazienti talassemici trasfusione-dipendenti; per questo motivo sono richiesti programmi di screening ed interventi di Prevenzione da attuare il più precocemente possibile. È essenziale sottoporre a screening annuale i pazienti adolescenti attraverso lo studio delle densitometria ossea. Essenziale è la terapia sostitutiva con ormoni sessuali. L'aumento del IGF-I attraverso il miglioramento dell'alimentazione con e senza la terapia con GH/IGF-I è in grado di aumentare la densità ossea. Promettente risulta essere il ruolo degli inibitori degli osteoplasti come i bisfosfonati e la calcitonina.

Parole chiave: patologia ossea, talassemia interventi di screening e preventivi, terapia sostitutiva con ormoni sessuali, nutrizione, inibitori osteoclastici

Introduction

As treatment with transfusion programs and chelation therapy has significantly prolonged survival in thalassaemia patients, osteopenia and osteoporosis represent prominent causes of morbidity in young adults of both genders with thalassemia major and intermedia. The early identification of clinical and radiological abnormalities of skeletal dysplasia is of paramount importance in preventing severe bone destruction. Delayed diagnosis and inadequate treatment has led to significant osteoporosis, skeletal abnormalities fractures, spinal deformities, nerve compression and growth failure (1-13).

Clinical and radiographic diagnosis

Most of the patients are asymptomatic until irreversible changes have occurred. At late stages they usually present with symp-

toms of pain, limp, sudden fractures, and neurological emergencies (7). Bone density abnormalities were widespread in both sexes. Fractures are common with the mean age of occurrence being 18 years and abnormal bone density studies were widespread (13-18). The complete skeleton is involved. The most fruitful areas to radiograph are hands, skull, thoracolumbar spine and chest. In infants and children, hematopoietic marrow is distributed throughout the axial and appendicular skeleton, and, consequently, osseous changes may be present distally as far as the phalanges. Abnormalities in the appendicular skeleton become less pronounced as normal developmental regression of red marrow occurs with adequate treatment of the anemia (12-24). The skeletal response to marrow proliferation consists of expansion of the medulla, thinning of cortical bone, and resorption of cancellous bone, which results in a generalized loss of bone den-

sity. Frequently, small areas of lucency resulting from focal proliferation of marrow may be present, often demarcated by coarsened but less numerous trabeculae. In addition, the hypertrophic and hyperplastic marrow may perforate the cortex, proliferate subperiosteally, and stimulate a variety of periosteal responses. Depending on the bone, these factors may result in a variety of radiographic appearances (25-29).

In vertebral bodies, the resorptive process preserves the primary trabeculae at the expense of secondary trabeculae resulting a striated appearance. Biconcavity of the superior and inferior margins of the vertebral bodies or compression fractures may occur. In skull widening of the diploic space with a thinning of the cortices occurs. New bone forms in response to marrow proliferation beneath the periosteum. These bony spicules may be seen radiographically and result in a classic "hair-on-end" appearance. In facial bones hyperactive hemopoiesis within the frontal region results in hypertrophy of osseous structures and a consequent prominence of the lateral margins of the malar eminences, together with anterior and medial displacement of developing teeth (25-29). CT may be required to further evaluate faciomaxillary changes and to clearly define expansile lesions of the pelvis resulting from extramedullary hematopoiesis.

In long and short-long bones cortical thinning, osteopenia, and coarsening of the trabeculae are common. Fractures may occur, although less commonly than expected from the degree of osteoporosis. In ribs widening, generalized osteopenia or localized lucency occur. The presence of "rib-within-a-rib" appearance, subcortical lucency and bulbous expansion of the posterior segments of the ribs appears limited to the ribs (25-30).

Osteochondrodystrophic lesions, mainly affecting long bone metaphyses, can be radiologically evident in homozygotic thalassaemic patients treated with deferoxamine, and their incidence rate varies among authors (31, 32). Bone density abnormalities were widespread in both sexes. X-ray demonstration of osteoporosis occurs after a loss of more than 30% of bone; therefore, it is of limited screening value. Dual X-ray absorptiometry measurement of bone density of the lumbar spine and femoral neck to measure bone mass is quantitative and safe with available control data (12, 16, 17). Assessment of bone turnover, including bone formation and resorption, is important in understanding etiology as well as effect of therapy. Bone specific alkaline phosphatase and plasma osteocalcin are markers of osteoblastic activity (16, 18, 20).

The pathology of bone disease

Bone histomorphometry revealed increased osteoid thickness, osteoid maturation time, and lengthened mineralization lag time, which indicate impaired bone matrix maturation and defective mineralization. In addition, iron deposits appeared along mineralization fronts and osteoid surfaces. Moreover, focal thickened osteoid seams were found together with focal iron deposits (21, 30, 31).

Dynamic bone formation study revealed reduced bone formation rate. These findings indicate that delayed bone maturation and focal osteomalacia are important factors in the pathogenesis of bone disease in a suboptimally transfused thalassaemics with iron overload. Hormonal deficiency, iron deposits in bone, bone marrow expansion, nutritional deficiency and desferal toxicity are important factors (21, 31-32). The bone mineral density (BMD) depends upon bone mineral content and bone size. Particular risk factors for bone disease include small, older patients, low baseline hemoglobin, delayed puberty and/or gonadal failure, high iron stores, calcium/vitamin D deficiency, low circulating IGF-I and IGFBP3 levels, diabetes mellitus, and chronic hepatitis (33-44). However, the mechanisms of bone disease in thalassaemia are not yet clearly known. Many explanations have been offered:

Marrow expansion

Marrow expansion causes mechanical interruption of bone formation as well as cytokine disturbances, which result in increased bone resorption. Even in the highly transfused group, patients develop osteoporosis in part induced by continued but unexpected marrow hyperplasia. Transferrin receptor studies demonstrate increased marrow activity even with reticulocyte absence or hypoplasia (33).

Hormonal determinants of peak bone mass

These include variable affection of growth axis, gonadal axis calcium homeostasis, glucose homeostasis and thyroxin.

i. Disturbed growth axis: (GH) secretion may be normal or subnormal in thalassaemic patients with short stature. However even in the presence of normal GH the IGF-I level is always low indicating a dysfunction of the GH-IGF1 axis in some of them. Several mechanisms have been suggested to cause disorders of GH secretion:

1. pituitary siderosis and atrophy and GH deficiency;
2. neurosecretory dysfunction;
3. hypothalamic growth-hormone-releasing hormone deficiency and/or increased somatostatin activity;
4. partial resistance to GH (34, 39, 41, 45-46).

GH/IGF-I axis plays a critical role in the regulation of bone accretion throughout prepubertal, pubertal, and postpubertal growth phases and in regulating the raise in peak BMD and bone size that occurs during puberty. IGF-I is an important growth factor for osteoblasts and is important for normal 1,25-(OH)D action (47-49).

ii. Delayed puberty and /or hypogonadism:

High prevalence of delayed puberty and hypogonadism occur universally in thalassaemic patients. Hypogonadotropic hypogonadism is due to damage from iron deposition in the hypothalamus and pituitary gland but primary gonadal failure can also occur. Both timing as well as quantity of gonadal steroids are critical for bone acquisition. Gonadal steroids are important not only to bone maintenance but also to acquisition. During puberty, estrogen and testosterone levels rise and contribute to consolidation of bone mass (34, 45, 50-53).

Sex steroid deficiencies in thalassemic patients contribute to low peak bone mass and lead to subsequent risk for osteoporosis. Estrogen blocks activation of the bone metabolic unit. Osteoclast apoptosis also appears to be regulated by estrogens. With estrogen deficiency, the osteoclasts live longer and are therefore able to resorb more bone. Estrogens also retard the bone resorbing effects of PTH. Estrogen is also necessary for epiphyseal closure. In patients with delayed puberty, the GH response to GHRH was reported to be impaired, but the response improved with the onset of spontaneous or induced puberty with sex steroids or gonadotropin (53- 54).

iii. PTH/Vitamin D abnormalities in thalassemia: Hypoparathyroidism due to iron overload may develop in a significant number of thalassemia major patients, especially when chelation therapy is not optimal. However, it is a late complication of the iron overload. The majority present after the age of 16 years and both sexes are equally affected. In addition, IGF-I deficiency may lead to 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency even under normal calcium diet. Low PTH and qualitative and/or quantitative abnormalities of 1,25 dihydroxy vitamin D elicit low bone formation and can variably contribute to bone disease in thalassemic patients (55, 56).

Nutritional status

Children with thalassaemia major, even without endocrinopathy or cardiomyopathy, are significantly shorter and have smaller mid-arm circumference and skin-fold thickness compared to normal age-matched children denoting a degree of undernutrition, despite apparently normal food intake. This can be explained in part by the hypermetabolic status of these children with increased resting metabolic rate and oxygen consumption secondary to anemia, increased cardiac work and bone marrow hyperactivity. Growth improvement and increased IGF-I production after introducing high-caloric diet proved that part of the growth impairment of these patients is correctable by proper nutritional intervention to compensate for their hypermetabolic status. Body mass also predicts osteoporosis. Therefore, small, thin patients are at particular risk (57, 58).

Iron toxicity

A study of the effect of iron overload on bone remodeling in animals showed decreased osteoblast recruitment and collagen synthesis, resulting in decreased bone formation. Iron deposition along the mineralization fronts was associated with increased osteoid seams. Focal thickened osteoid seams were found together with focal iron deposits along osteoid surfaces. Therefore, iron deposition in bone impairs osteoid maturation and inhibits mineralization locally, resulting in focal osteomalacia. The mechanism by which iron interferes with osteoid maturation and mineralization may be explained by the incorporation of iron into crystals of calcium hydroxyapatite, which consequently affects the growth of calcium hydroxyapatite crystals and increases osteoid in bone tissue (59-65).

Desferrioxamine-induced skeletal dysplasia

It is now recognized that skeletal dysplasia can be induced by injudicious use of desferrioxamine. Desferrioxamine-induced skeletal dysplasia manifests as short trunk, genu valgum, metaphyseal widening of long bones, joint stiffness and a decreased growth velocity. Radiological changes include thickened growth plate with widening and cupping of the metaphyses of long bones, sclerosis of subchondral bone, osteoporosis and small radioluscent metaphyseal lesions.

Desferrioxamine can inhibit DNA synthesis, fibroblast proliferation and collagen formation. The toxic effects of desferrioxamine can also be due to a deficiency of trace elements such as copper and zinc (4, 16, 32, 38, 66, 67).

Genetic type of thalassemia

Thalassemic patients with the VDR BB genotype had lower spine BMD than patients with the bb genotype. The BsmI VDR gene polymorphism is associated with osteopenia in thalassaemia (31).

Management of bone disease in thalassemia (68)

Initial bone density by Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) or other accepted methods of measurement should be performed at 8 years for girls and for boys, and annually thereafter. The same method of bone density measurement should be used for each evaluation. The absolute value of bone density varies but the accepted definitions are:

1. Bone density > 1.5 SD below the mean is diagnostic of osteopenia.
2. Bone density > 2.5 SD below the mean is diagnostic of osteoporosis.

Prevention of osteoporosis

Prevention of osteoporosis is the most important priority in managing patients since restoring healthy bone to an osteoporotic skeleton safely is not well proven.

Effective management of iron overload

Requires frequent evaluation of the body iron stores. Serum ferritin measurement, up till now, is still the predictor iron stores. In order to balance between the efficacy and toxicity of desferrioxamine (DFO), the toxicity index (mean daily dose of desferrioxamine in mg/kg, serum ferritin in mg/L) should be monitored on a regular basis and should not exceed 0.025. Direct assessment of hepatic iron content (HIC) by liver biopsy is the best predictor of the total body iron, but the procedure is invasive, risky and difficult to perform repeatedly.

DFO and the orally effective deferiprone (DFP), either alone or together, are effective tools for iron chelation. The two together probably form the best modality of iron chelation. DFP mobilizes iron from the stores while DFO puts it out of the body.

In recent years many effective treatments and prevention plans have been discovered. The most common are:

Calcium

The most important recommendation is to increase calcium intake, either through dietary changes or supplemental pills. It is best for patients to begin adequate calcium intake at an early age, as bone mass begins to decrease around the age of 30. Calcium helps decrease bone loss, strengthen bones, and decrease the risk of fractures. The recommended daily intake for thalassemics is 1,000 mg per day starting at the age of 10-12 years (69,70).

Vitamin D

At least 800 IU per day is recommended for all patients with thalassemia. Many calcium supplements contain vitamin D. Patients can increase vitamin D intake through foods such as: egg yolks; fortified milk and cereals; and fish (71,72).

Nutrition

Nutritional deficiencies are common in thalassemia secondary to the use of desferrioxamine, the hemolytic anemia, and iron overload that accompanies this disease. High caloric diet to compensate for the hypermetabolic state of thalassemic patients proved to increase body weight and IGF-I levels with potentially beneficial effect on bone accretion (57, 58).

Annual evaluation by registered dietitian with recommendation for diets high in calories, low in iron and adequate in calcium, vitamin D, trace minerals (copper, zinc, and selenium) and antioxidant vitamins (E and) is recommended. Counseling for patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus by a registered dietitian and endocrinologist is necessary.

Early and proper correction of endocrine abnormalities

1. Growth Hormone deficiency/resistance

Endocrine evaluation is required if there is fall-off on growth curve, height < 5th centile for age and sex or poor growth velocity for age. Low IGF-1 or IGF BP-3 requires investigation by growth hormone provocative testing. Early diagnosis, and treatment of GH deficiency and/or resistance is recommended before completion of puberty is recommended. GH therapy has increases significantly IGF-I levels and linear growth in thalassemic patients (34, 39, 41, 73, 74). Theoretically, treatment with IGF-I or IGF-I and IGFBP3 appears ideal for thalassemic with low IGF-I secretion and partial GH resistance but needs to be adequately evaluated.

2. Hypogonadism

Girls without evidence of advancing pubertal stage by 12 years and boys by 14 years require testing for the hypothalamic-pituitary gonadal axis. In both sexes, hypogonadotropic hypogonadism is common and should be treated early to assure normal growth and bone accretion (46, 52, 53, 75-78). In boys,

testosterone, human chorionic gonadotropin (HCG) or GnRH therapy can be used. If concomitant testicular siderosis is significant then testosterone replacement is necessary. The starting dose is usually 100-150 mg given monthly as intramuscularly. Testosterone dose needs to be adjusted periodically for patients' age and pubertal status as well as for sexually active men. Estrogen replacement is recommended for amenorrheic adolescent girls and Premarin at a low dose (0.0375 micrograms/day for 6 months). Dose is advanced after 6 months to for additional 6-12 months. Afterwards an oral contraceptive pill replaces Premarin.

3. Hypoparathyroidism

Calcium homeostasis should be evaluated annually with serum ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphates, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D screening. A normal PTH with decreased calcium; or a decreased PTH with normal calcium is diagnostic of hypoparathyroidism. Therapy with an activated 1,25 OH VitD product and calcium is necessary to maintain normal serum calcium and bone integrity (79).

4. Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)

Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is a frequent complication in patients with beta-thalassaemia major. Although IDDM has no significant detrimental effect on bone mineral density and metabolism. However, IDDM children increased IGFBP-3 proteolytic activity and reduced IGF levels. Good glycaemic control is associated with increasing IGF-I level (80-82).

Exercise

Exercise five days a week for at least 30 minutes daily helps reduce bone loss. The best exercises for maintaining bone mass are weight-bearing exercises.

Treatment of established osteoporosis

More puzzling however, is the observation that, despite the normalization of haemoglobin levels, adequate hormone replacement and effective iron chelation, patients continue to show an unbalanced bone turnover with an increased resorptive phase resulting in seriously diminished bone mineral density (BMD). For patients with established osteoporosis: (DEXA score of >2.5 standard deviations). In addition to hormone replacement (estrogen for females, testosterone for males), calcium and vitamin D supplementation, exercise program, treatment should be considered.

Bisphosphonates

These compounds inhibit breakdown of bone and slow down bone removal. They are also shown to increase bone density and decrease the risk of fractures at both the hip and spine. A significant improvement in BMD was observed in most patients treated with Pamidronate. Administration of 30 mg of pamidronate at monthly interval resulted in a significant increase of the BMD of the lumbar spine in all patients, but not the BMD of the femoral neck and the forearm. Whereas administration of 60 mg of pami-

dronate showed a similarly significant increase in the BMD of the lumbar spine in both transfusion-dependent and transfusion-independent patients. Administration of pamidronate was also followed by a clear decrease in the markers of bone resorption (NTX, and TRACP-5b), OPG, and osteocalcin that was similar in patients of both treatment groups. In addition, Alendronate, and zoledronic acid seem to have good efficacy (83-85).

Calcitonin

Calcitonin prevents trabecular bone loss by inhibiting osteoclastic activity. Parenteral and intranasal instillation is available, and the drug is considered to be safe. Preliminary studies in thalassemia are encouraging and demonstrate after one year of therapy, cessation of bone pain and radiographic improvement. The major advantage of bisphosphonate over calcitonin is its oral route (86). The combination of bisphosphonates with other effective agents also needs to be evaluated in randomized trials. Other novel agents that stimulate bone formation, such as teriparatide; a recombinant peptide fragment of PTH and strontium ranelate, a second anabolic agent might be useful additions. In summary, bone disease is common in both transfusion and non-transfusion dependent thalassemia patients and requires early screening and preventive intervention. The annual screening of adolescent patients, once with bone density studies, is recommended, and gonadal hormone replacement is essential. Increasing IGF-I level by improving nutrition with or without GH/IGF-I therapy may improve bone mineral density. The role of osteoclastic inhibitors such as bisphosphonates and calcitonin appears promising.

References

1. Filosa A, DiMaio S, Saviano A, Vocca S, Esposito G. Can adrenarche influence the degree of osteopenia in thalassemia children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:401
2. Lorey F. California newborn screening and the impact of Asian immigration on thalassemia. *Int J Ped Hematol/Oncol* 1997; 4:11
3. Krishnan S, Sturtridge WC, Olivieri NF, Collins AF, Qureshi RY, Krishnan M, et al. A study on children's condition thalassemia using neutron activation analysis and other techniques. *Biol Trace Elem Res* 1994; 43:309
4. Olivieri NF, Basran RK, Talbot AL, Babyn P, Bailey JD. Abnormal growth in thalassemia major associated with deferoxamine-induced destruction of spinal cartilage and compromise of sitting height. *Blood* 1995; 86 (Suppl 1):482a
5. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, Baylink D, Thompson E, English E, et al. Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 1981; 304:1470
6. Sergiacomi G, Palma E, Cianciulli P, Forte L, Papa G, Simonetti G. Clinico-radiological correlation in thalassemia intermedia. *Radiol Med* 1993; 85: 570
7. Pearson HA. 1997. The evaluation of thalassemia intermedia. In: *Proceedings of Thalassemia Intermedia: A Region I Conference. The Genetic Resource: Special Issue* 1993; 11:5
8. Pearson, HA, Cohen AR, Giardina PJ, Kazazian HH. The changing profile of homozygous β -thalassemia: Demography, ethnicity and age distribution of current North American patients and changes in two decades. *Pediatrics* 1996; 97:352
9. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93:20
10. Korovessis P, Papanastasiou D, Tiniakou M, Beratis NG. Incidence of scoliosis in β -thalassemia and follow-up evaluation. *Spine* 1996; 21:1798
11. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Ped Hematol/Oncol* 1992; 14:48
12. Orvioto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:397
13. Rodda CP, Reid ED, Johnson S, Doery J, Matthews R, Bowden DK. Short stature in homozygous β -thalassaemia is due to disproportionate truncal shortening. *Clin Endocrinol* 1995; 42:587
14. Zaino EC, Yeh KJ, Aloia J. Defective vitamin D metabolism in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1985; 445:127
15. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Peck WA Chairman. *Am J Med* 1993; 94:646
16. DeVirgillis ST, Coniga M, Fray F, et al. Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113:661
17. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801
18. Pedrazzoni M, Alfano FS, Gatti C, Fantuzzi M, Girasole G, Campanini C, et al. Acute effects of bisphosphonates on new and traditional markers of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:25
19. Elliot P, Vichinsky A. The Morbidity of Bone Disease in Thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 850:344
20. A Yazigi, G Maalouf, A Inati-Khoriati, H Tamim, C Saab. Bone mineral density in beta -thalassemic Lebanese children. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2:463
21. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Kamsombat P, Choubtum L, Sripitrapradang A, Domrongkitchaipom S, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone Histomorphometry in Children and Adolescents with β -Thalassemia Disease: Iron-Associated Focal Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3966
22. Domrongkitchaipom S, Sirikulchayanonta V, Angchaisuksiri P, Stitchantrakul W, Kanokkantarapong C, Rajatanavin R. Abnormalities in bone mineral density and bone histology in thalassemia. *J Bone Miner Res* 2003 ;18:1682
23. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, Baylink D, Thompson E, English E, Lee M, Burnell J, Finch C. Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 1981; 304:1470
24. Schettini F, Mele M, Mattia DD, Falcone G, Addabbo AD. Bone metabolism in thalassemia major. *J Pediatr* 1987; 111:158
25. Caffey J. Cooley's anemia: a review of the roentgenographic findings in the skeleton. *AJR Am J Roentgenol* 1957; 78:381
26. Korsten J, Grossman H, Winchester PH. Extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia anemia. *Radiology* 1970; 95:257

27. Giuzio E, Bria M, Bisconte MG, Caracciolo M, Misasi M, Nastro M, Brancati C. Skeletal changes in thalassemia major. *Ital J Orthop Traumatol* 1991; 17:269
28. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA: Calvarial and phalangeal vascular impressions in thalassemia. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143:641
29. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA. The ribs in thalassemia. II. The pathogenesis of the changes. *Radiology* 1981; 140:673
30. Long JA Jr, Doppman JL, Nienhus AW. Computed tomographic analysis of beta-thalassemic syndromes with hemochromatosis: pathologic findings with clinical and laboratory correlations. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4:159
31. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, Erten S, Tuck S, Agnew JE, Raja K, Davies K, Hoffbrand AV. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 3:795
32. De Sanctis V, Savarino L, Stea S, Cervellati M, Ciapetti G, Tassinari L, Pizzoferrato A. Microstructural analysis of severe bone lesions in seven thalassemic patients treated with deferoxamine. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:128
33. Korsten J, Grossman H, Winchester PH. Extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia anemia. *Radiology* 1970; 95: 257
34. Soliman AT, Banna NE, Fattah MA, El Zalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with β -thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998; 47:541
35. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:279
36. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993; 13:287
37. Lindsay R.. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. In (BL Riggs Ed), *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press. New York, 1988, p 833
38. DeVirgillis ST, Coniga M, Fray F, et al. Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113:661
39. Low LCK, Postel-Vinay MC, Kwan EYM, Cheung PT. Serum growth hormone (GH) binding protein, IGF-I and IGFBP-3 in patients with β -thalassemia major and the effect of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:641
40. Pollak RD, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with β -thalassemia major and intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111:902
41. Soliman AT, Banna NE, Ansari BM 1998 GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with β -thalassaemia. *Eur J Endocrinol* 2000; 138:394
42. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995; 332:305
43. De Vernejoul MC, Pointillart A, Golenzer CC, Morieux C, Bielakoff J, Modrowski D, Miravet L. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol* 1984; 116:377
44. Conover CA. Insulin-like growth factors and the skeleton. In: Canalis E, (Ed). *Skeletal growth factors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p 101-116, 2000
45. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jary H, Eber S, Lakomek M, Schroter W. Short stature and failure of pubertal development in thalassaemia major; evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatr* 1997;156:777
46. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassemia. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl. 1):72
47. Kasukawa Y, Baylink DJ, Wergedal JE, Amaar Y, Srivastava AK, Guo R, Mohan S. Lack of Insulin-Like Growth Factor I Exaggerates the Effect of Calcium Deficiency on Bone Accretion in Mice *Endocrinology* 144:4682
48. Mohan S, Richman C, Guo R, Amaar Y, Donahue LR, Wergedal J, Baylink DJ. Insulin-like growth factor regulates peak bone mineral density in mice by both growth hormone-dependent and -independent mechanisms. *Endocrinology* 2003; 144:929
49. Stabnov L, Kasukawa Y, Guo R, Amaar Y, Wergedal JE, Baylink DJ, Mohan S. Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plus alendronate on bone density during puberty in IGF-1-deficient MIDI mice. *Bone* 2002; 30:909
50. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zontal L, Vullo C, De Sanctis V, Mele Vendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985;106:150
51. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases: Multicenter study on prevalence of endocrine complication in Thalassemia Major. *Clin Endocrinol* 1995; 42:581
52. Chern J, Lin PS, Kai-Hsin MD, Tsai Wen-Yu MD, Wang Shih-Chung MD; Lu Meng-Yao MD, Lin Dong-Tsamn MD, Lin Kuo-Sin MD, PhD, Lo Su Heuy MD. Hypogonadotropic Hypogonadism and Hematologic Phenotype in Patients With Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003; 25:880
53. Soliman AT, Zalabani MM, Ragab M, Rogol AD, Ansari BM. Spontaneous and provoked gonadotrophin secretion and circulating sex-steroid concentrations and their response to human chorionic gonadotrophin in adolescent boys with thalassaemia major -and delayed puberty. *J Trop Pediatr* 1999; 45:327
54. Lawrence Riggs. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106:1203
55. Aloia JF, Ostuni JA, Yeh JK, Zaino EC. Combined vitamin D parathyroid defect in thalassemia major. *Arch Intern Med* 1982; 142:831
56. Moulas A, Challa A, Choliasos N, Lapatsanis PD. Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in β -thalassemia. *Acta Paediatr* 1997; 86:594
57. Soliman AT, El-Matary W, Fattah MM, Nasr IS, El Alaily RK, Thabet MA. The effect of high-calorie diet on nutritional parameters of children with beta halassaemia major. *Clin Nutr* 2004; 23:1153
58. Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisam S, Nimsakul S, Leelapat P, Tovanabutra S, Tubtong V, De Wier M, Suskind RM. Nutritional factors and thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1996; 74:224
59. De Vernejoul MC, Pointillart A, Golenzer CC, Morieux C, Bielakoff J, Modrowski D, Miravet L. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol* 1984; 116:377
60. Bordat C, Constans A, Bouet O, Blanc I, Trubert CL, Girot R,

- Coumot G. Iron distribution in thalassemic bone by energy-loss spectroscopy and electron spectroscopic imaging. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:29
61. Hiratsuka H, Katsuta O, Toyota N, Tsuchitani M, Akiba T, Marumo F, Umemura T. Iron deposition at mineralization fronts and osteoid formation following chronic cadmium exposure in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143:348
 62. Phelps KR, Vigorita VJ, Bansal M, Einhorn TS. Histochemical demonstration of iron but not aluminum in a case of dialysis-associated osteomalacia. *Am J Med* 1988; 84:775
 63. Dunstan CR, Hills E, Norman AW, Bishop JE, Mayer E, Wong SY, Johnson JR, George CR, Collett P, Kalowski S. The pathogenesis of renal osteodystrophy: role of vitamin D, aluminium, parathyroid hormone, calcium and phosphorus. *Q J Med* 1985; 55:127
 64. Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston S, Boyle IT. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984; 1:821
 65. Bauminger E, Ofer S, Gedalia I, Horowitz G, Mayer I. Iron uptake by teeth and bone: a Mossbauer effect study. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:386
 66. Chan YL, Li CK, Chu WCW, Pang LM, Cheng JCY, Chic KW. Desferrioxamine-induced bone dysplasia in the distal femur and patella of pediatric patients and young adults: MR Imaging appearance. *Am J Radiol* 2000; 175:1561
 67. DeSanctis V, Stea S, Savarino L, Scialpi V, Traina GC, Chiarelli GM, Sprocati M, Govoni R, Pezzoli D, Gamberini R, Rigolin F. Growth hormone secretion and bone histomorphometric study in thalassemic patients with acquired skeletal dysplasia secondary to desferrioxamine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:827
 68. Cappellini M, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J. Endocrine Complications in Thalassemia Major. In: *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia*. TIF 2000, p 41
 69. CC Johnston, JZ Miller, CW Slemenda, TK Reister, S Hui, JC Christian, and M Peacock. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992, 327:82
 70. Milott Joan L, Green Sandra S, Schapira Marilyn M. Osteoporosis: Evaluation and Treatment. *Comprehensive Therapy* 2000; 26:183
 71. Moulas A, Challa A, et al. 'Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in beta-thalassemia.' *Acta Paediatr* 1997; 86:594
 72. Lorraine A, Fitzpatrick. Secondary Causes of Osteoporosis. *Rev. Mayo Clin Proc* 2002; 77:453
 73. Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson BA. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:406
 74. Sartorio A, Conte G, Conti A, Masala A, Alagna S, Rovasio P, Faglia G. Effects of 12 months rec-GH therapy on bone and collagen turnover and bone mineral density in GH deficient children with thalassaemia major. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:356-
 75. Wang C, Tso SO, Todd D. Hypogonadotropic hypogonadism in severe beta-thalassemia: effect of chelation and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68, 511
 76. Soliman AT, Nasr I, Thabet A, Rizk MM, El Matary W. Human chorionic gonadotropin therapy in adolescent boys with constitutional delayed puberty vs those with β -thalassemia major. *Metabolism*. 2005; 54:15
 77. Theodoridis C, Ladicis V, Papatheodorou A et al. Growth and management of short stature in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl 3):835
 78. Katz M, De Sanctis V, Vullo C, Wonke B, McGarriglo HH, Bagni B. Pharmacokinetics of sex steroids in patients with β -thalassemia major. *J Clin Pathol* 1993; 46:660
 79. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:275
 80. Cianfarani S, Bonfanti R, Bitti MLM, Germani D, Boemi S, Chiumello G, Boscherini B. Growth and Insulin-Like Growth Factors (IGFs) in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus at the Onset of Disease: Evidence for Normal Growth, Age Dependency of the IGF System Alterations, and Presence of a Small (Approximately 18-Kilodalton) IGF-Binding Protein-3 Fragment in Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4162
 81. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WW. Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 33:1175
 82. Triantafyllidis G, Ouzouni G, Bizanias S, Karakaidos D, Karahaliou E, Zosi P, Karis C. Bone mineral density in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Endocrine Abstracts* 3 P1. Bioscientifica
 83. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A, Loukopoulos D. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:730
 84. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporosis Intl* 2002; 13:644
 85. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Grundker C, Hofbauer LC. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:680
 86. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93:20
- Correspondence:
Ashraf T Soliman, MD
 Professor of Pediatrics and Endocrinology
 Hamad Medical Centre, PO Box 3050, Doha, Qatar
 E-mail: ATSOLIMAN@yahoo.com

Pseudoxanthoma elastico nelle talassemie

P. Cianciulli

U. O. Day Hospital Talassemia, Ospedale S.Eugenio, Roma

Riassunto

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) è una malattia del tessuto elastico. La condizione ereditaria è molto rara (1:200-400.000). Le anemie congenite emolitiche possono essere associate alle manifestazioni del PXE. Si è supposto che le lesioni PXE possono risultare da un ossidato stress cronico e come conseguenza di un'anemia cronica, sovraccarico di ferro, uno stato di deficienza antiossidante. Quattordici pazienti (il 17% della nostra popolazione) diagnosticati da una biopsia sulla pelle, furono osservati per un periodo di diciotto anni. Al momento della diagnosi, i livelli dell'emoglobina e della ferritina, il genotipo talassemico e l'età splenectomia furono insignificanti per il sorgere della malattia.

Dopo diciotto anni di osservazioni cliniche, soltanto alcuni pazienti mostrarono una drammatica progressione del dissesto della pelle, strisce angioidiche sono progredite in due soggetti. Un paziente aveva ricorrenti perdite sanguigne gastrointestinali e subì un parziale asportamento dello stomaco per un aneurisma gastrico arterioso, l'altro paziente subì il taglio del colon per un infarto intestinale, un altro paziente ebbe un attacco ischemico transitorio.

Quattro pazienti morirono: uno per infarto cardiaco, uno per emorragia intracraniale, uno per un'ipertensione polmonare con un'ipertensione arteriosa dovuta a una stenosi delle arterie renali e uno per una neoplasia al fegato.

Da allora il PXE è una delle cause di attacchi giovanili (condizioni sempre inabili, a volte letali) e di perdita visiva, un accurato monitoraggio sarebbe eseguito abitualmente sul sistema cardiovascolare dei pazienti malati di talassemia e provvederebbe a un appropriato programma educativo per ridurre il rischio di incidenti vascolari.

Parole chiave: pseudoxanthoma elastico, talassemia, sistema cardiovascolare

Pseudoxanthoma alasticum in thalassemias

Summary

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is an elastic tissue's disease. The inherited condition is very rare (1:200-400,000). Congenital haemolytic anemias may be associated with PXE-like manifestations. It is supposed that PXE lesions may result from a chronic oxidative stress as consequence of chronic anemia, iron overload, an antioxidant deficiency status.

Fourteen patients (17% of our population) diagnosed by skin biopsy, were observed over a period of 18 years. At the moment of the diagnosis, hemoglobin and ferritin levels, thalassaemic genotype and splenectomy age were not significant for the disease onset.

After 18 years of clinical observation, only some patients showed dramatic progression of skin involvement, angioid streaks had progressed in two subjects. One patient had recurrent gastrointestinal bleeding and underwent partial stomach removal for gastric artery aneurysm, one underwent colon resection for intestinal infarct, one patient had a transitory ischaemic attack.

Four patients died: one from cardiac infarction, one from intracranial haemorrhage, one from pulmonary hypertension with arterial hypertension due to renal arteries stenosis and one from liver neoplasia. Since the PXE is one of the causes of juvenile stroke (condition always disabling, sometimes lethal) and of visual loss, accurate monitoring should be routinely performed on the cardiovascular system of Thalassaemia patients and an appropriate educational program provided to reduce the risk of vascular accidents.

Key words: pseudoxanthoma elasticum (PXE), Thalassaemia, cardiovascular system

Introduzione

Lo Pseudoxanthoma elastico (PXE) è una malattia genetica molto rara del tessuto elastico.

Si calcola che la sua incidenza sia di 1:200.000/400.000. Malattia a trasmissione per lo più recessiva, si caratterizza per complesse alterazioni metaboliche con errate interazioni cellula-matrice, alterazioni della matrice con mineralizzazione e frammentazione delle fibre elastiche, aggregati di molecole nella matrice, fibrille collagene anomale, fibroblasti di grandi dimensioni con reticolo endoplasmico evidente con ciclo cellulare più veloce.

È una malattia metabolica in cui sono accelerate le lesioni presenti nell'età avanzata con prevalente localizzazione cutanea, cardiovascolare e oculare. Queste localizzazioni possono coesistere, oppure essere presenti in forma isolata. Poiché non tutti gli organi sono colpiti, sono invocati fattori locali predisponenti.

La forma genetica è causata da mutazioni del gene ABCC6 che codifica la proteina di trasporto MRP6. L'accumulo di H₂O₂ nei mitocondri di fibroblasti provenienti da pazienti con PXE genetico fa supporre uno stress ossidativo cronico con formazione di ROS responsabili di danno diretto del DNA dei fibroblasti (1). Nella Talassemia il gene ABCC6 non è coinvolto (2). Il PXE genetico e quello in corso di talassemia sono accumulati da una stessa base biochimica: lo stress ossidativo cronico che nel primo caso si realizza per un deficit di MRP6, nella talassemia è multifattoriale (anemia cronica, deficit del pattern antiossidante, sovraccarico di ferro) (3, 4).

Obiettivi

Abbiamo iniziato nel 1987 la ricerca delle lesioni da PXE su 80 pazienti seguiti in modo continuativo presso il nostro Centro. Tutti i pazienti risultati positivi all'esame clinico sono stati sottoposti a biopsia cutanea. La diagnosi clinica è stata confermata dall'esame istologico in tutti i pazienti sospetti. Da tale anno è iniziato uno studio osservazionale per identificare le complicanze vascolari di questa complicanza non rara nelle anemie emolitiche congenite (5, 6).

Risultati

Dall'esame della nostra casistica 14 pazienti (17%) sono risultati PXE positivi. Tali lesioni sono più prevalenti nel sesso femminile. L'età di comparsa delle lesioni cutanee è compresa tra la seconda e la terza decade. Tuttavia possono apparire anche più tardi a differenza del PXE genetico. In una paziente di 44 anni le lesioni cutanee PXE-like sono state diagnosticate dopo otto anni dalla prima ispezione cutanea risultata negativa. L'età alla splenectomia, il genotipo talassemico (TM-TI), l'entità del sovraccarico di ferro e la gravità dello stato anemico non incidono sullo sviluppo di tale patologia. L'età media

attuale dei pazienti con lesioni PXE-like è di 33 anni, range 20-45. Le lesioni cutanee erano presenti in tutti i pazienti e nel tempo hanno presentato una progressione variabile da caso a caso; in una paziente da 4 mm a 36 cm². Le strie angioidi erano contemporaneamente presenti in una paziente, in un'altra paziente sono apparse dopo 11 anni dalla prima diagnosi. Nel corso degli anni quattro pazienti sono deceduti rispettivamente per infarto del miocardio, emorragia cerebrale, ipertensione polmonare associata a ipertensione arteriosa sostenuta da stenosi delle arterie renali e neoplasia epatica. Inoltre un paziente, in seguito a periodiche emorragie gastriche è stato sottoposto a gastrectomia parziale per la presenza di aneurismi multipli, un altro paziente è stato sottoposto a resezione intestinale per infarto, un terzo ha presentato ripetuti episodi di attacchi ischemici transitori cerebrali.

Negli ultimi tre anni sono stati diagnosticati tre nuovi casi di PXE. Una paziente è giunta alla nostra prima osservazione con parestesie all'arto superiore destro sostenute da area infartuale cerebrale rapidamente evoluta in exitus.

Conclusioni

L'incidenza di tale condizione è frequente nelle sindromi talasemiche e nell'anemia falciforme. Uno studio cooperativo condotto su 179 pazienti italiani afferenti ai Centri di cura per la talassemia di Roma e Palermo affetti da talassemia major, talassemia intermedia e anemia falciforme, ha mostrato un'incidenza globale del 15.4%, con la seguente ripartizione: 15.7% in talassemia major, 17.8% in talassemia intermedia, 3.4% in anemia falciforme (7).

Poiché tale condizione è una delle cause di stroke giovanile (8), condizione sempre invalidante, a volte fatale, occorre diagnosticare e monitorare questa condizione nel normale follow-up dei pazienti con anemie emolitiche congenite e instaurare un programma educativo idoneo a ridurre il rischio di accidenti vascolari (dieta, controllo del peso e della pressione arteriosa, abolizione del fumo, correzione dei disturbi dell'assetto lipidico, protezione degli occhi).

Bibliografia

1. Sharfetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanism. *Exp Gerontol* 2000; 35:307
2. Hamlin N, Beck K, Baccelli B, Cianciulli P, Pasquali-Ronchetti I, LeSaux O. Acquired pseudoxanthoma elasticum-like syndrome in beta-thalassemia patients. *Br J Haematol* 2003; 122:852
3. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:274
4. Livrea MA, Tesoriere L, Maggio A, d'Arpa D, Pintaudi AM, Pedone E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenic risk in beta-thalassemia. *Blood* 1998; 92:3936

5. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002; 99:30
6. Cianciulli P, Sorrentino F, Maffei L, Amadori S, Cappabianca Mp, et al. Cardiovascular involvement in thalassemic patients with pseudoxanthoma elasticum-like lesions: a long-term follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:700
7. Cianciulli P. Pseudoxanthoma elastico. *Atti del II Convegno Nazionale SOSTE, Napoli 7-9 Nov 2002. Vol 2, 6:49*
8. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Rombos I, Loukopoulos D. Pseudoxanthoma elasticum lesions and cardiac complications as contributing factors for strokes in beta Thalassemia patients. *Stroke* 1997; 28:2421

Linee guida per la diagnosi e la terapia della cardiopatia talassemica

T. Cogliandro¹, G. Derchi², L. Mancuso³, M.C. Mayer⁴

¹UOSC Cardiologia, UOS, Centro della Cardiopatia nelle Talassemie, Osp. S. Eugenio, Roma; ²U.O.S.C. di Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova

³U.O.S.C. di Cardiologia, Laboratorio di Ecocardiografia, A.O. V. Cervello, Palermo; ⁴U.O.S.C. 4^a Medicina Interna, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

Riassunto

Le complicanze cardiache sono tra le più gravi e frequenti complicanze della talassemia major (TM) e intermedia (TI), responsabili di circa il 70% di tutti i casi di morte. Le linee guida sono da applicare a pazienti di età superiore a 12 anni. Esse sono basate su un ben definito inquadramento delle ipotesi patogenetiche della cardiopatia talassemica e dei vari quadri clinici. Il paziente deve essere avviato al cardiologo con una scheda contenente informazioni che ne facilitino l'inquadramento. Le linee guida per la diagnosi prendono in considerazione la frequenza con cui ogni talassemico deve essere sottoposto a controllo cardiologico e ai principali esami strumentali (ECG, ECG dinamico, ECG da sforzo, ecocardioppler, angiocardioscintigrafia, BNP, RMN). Le linee guida per la terapia esaminano dapprima le possibilità di prevenire, mediante corretta terapia chelante, l'insorgenza di complicanze cardiologiche; successivamente stabiliscono la più opportuna terapia per ogni singola complicanza, dallo scompenso cardiaco, alle aritmie, all'ipertensione polmonare.

Parole chiave: talassemia major, talassemia intermedia

Guidelines for the diagnosis and therapy of thalassemic cardiopathy

Summary

Cardiac complications are the most frequent and dangerous complications of Thalassemia major and intermediate, responsible for more than 70% cases of death in these patients. The guidelines are for patients older than 12 years, and are based on pathogenetic hypotheses and clinical aspects of thalassemic cardiopathy. Patients must be sent to the consultant cardiologist with all information about their clinical and haematological conditions. Diagnostic guidelines take on account the frequency of clinical cardiological examination and of all diagnostic evaluations (ECG, dynamic ECG, stress test, echocardioppler, angioscintigraphy, BNP, MR). Therapeutic guidelines take into account the possibility of preventing cardiac complications with optimal chelation therapy, and establish the best therapy for all kind of complications; cardiac failure, arrhythmias, pulmonary hypertension.

Key words: thalassemia major, intermediate thalassemia

Introduzione

Le complicanze cardiache sono tra le più gravi e frequenti della talassemia major (TM) e intermedia (TI), responsabili di circa il 70% di tutti i casi di morte (1).

Le linee guida sono da applicare a pazienti di età superiore a 12 anni. Il paziente deve essere avviato al cardiologo con una scheda contenente informazioni che ne facilitino l'inquadramento (tipo di talassemia, età, Hb media pretrasfusionale, tipo di chelazione e grado di compliance, altre complicanze quali ipotiroidi-

smo, ipoparatiroidismo e diabete) e con quesito specifico (controllo periodico o patologia emergente).

Patogenesi e inquadramento

Le complicanze cardiache della TM e della TI sono dovute a numerosi fattori che interagiscono negativamente e in modo variabile nei singoli individui. Tra i principali fattori annoveriamo: anemia, deposito di ferro nel miocardio, miocardite e iper-

tensione polmonare. Fattori di più raro riscontro sono: pericardite, complicanze endocrine (ipotiroidismo, diabete), pseudoxantoma elastico responsabile di disfunzione o rotture delle corde tendinee e di dilatazione aneurismatica dell'aorta (2).

Dal punto di vista nosografico i vari fattori di danno conducono a quadri di:

- Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o iniziale (non correlata al grado di anemizzazione e alla portata cardiaca): progressivo aumento del diametro telediastolico ventricolare sinistra indicizzato con o senza segni di alterata fase diastolica.
- Disfunzione ventricolare sinistra: aumento del diametro telediastolico ventricolare sinistra indicizzato con riduzione della frazione di eiezione < 50% o rilievo di una riduzione > 10% del valore di base o valore di FS% < 30%
- Disfunzione ventricolare destra asintomatica o iniziale (non correlata al grado di anemizzazione e alla portata cardiaca): progressivo aumento dei diametri delle camere cardiache destra.
- Disfunzione ventricolare destra: aumento dei diametri delle camere cardiache destra con disfunzione globale del ventricolo destro (aumento dell'area del ventricolo destro maggiore di 28 cm²) e valori superiori al 55% del rapporto area del ventricolo destro in sistole/area del ventricolo destro in diastole. Le due valutazioni devono essere contestuali.
- Disfunzione ventricolare destra con ipertensione polmonare: disfunzione ventricolare destra con valori di gradiente trans-tricuspidalico ≥ 40 mmHg.
- Forme a probabile genesi miocardica: disfunzione sistolica del ventricolo sinistro ad esordio improvviso con sintomi "flu-like" e comparsa di nuove alterazioni elettrocardiografiche con rilascio enzimatico prolungato in soggetti di giovane età con o senza segni di sovraccarico di ferro.

Linee guida per la valutazione diagnostica

In questa trattazione si definiranno come appartenenti alla classe I gli esami considerati indispensabili, da eseguire con cadenza annuale in pazienti asintomatici, e come classe II gli esami considerati facoltativi o di minor comprovata utilità, da eseguire con cadenza individualizzata in rapporto alle esigenze.

Esame obiettivo cardiaco (classe I)

Toni aggiunti (III o IV tono); soffi da insufficienza valvolare; reperti fisici obiettivi di scompenso (turgore delle giugulari, epatomegalia, stasi polmonare, edemi declivi).

Variazioni rapide ed ingiustificate del peso corporeo e del volume addominale costituiscono segnale di allerta e motivo di controllo cardiologico anticipato.

Metodiche strumentali

ECG (classe I)

Ritmo cardiaco (extrasistolia sopraventricolare e ventricolare, tachicardia parossistica sopraventricolare, flutter e fibrillazione atriale, run di tachicardia ventricolare); fase terminale ventricolare (negatività di T oltre V1 e V2; durata del QT).

ECG dinamico secondo Holter (classe I/II)

È considerato in classe I se vi sono:

- Sintomi riferibili ad aritmia
- Allungamento del tratto QT
- Aritmie ventricolari ipercinetiche complesse
- Aritmie ipocinetiche
- Segni di disfunzione miocardica

È considerato in classe II se:

- Pazienti asintomatici senza nessuna delle condizioni riportate in classe I con fattori ematologici di rischio per disfunzione miocardica (Hb media pre-Trasfusionale bassa, scarsa chelazione).

Il riscontro di aritmie sopraventricolari o ventricolari non si correla necessariamente a cardiopatia. La tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) richiede più approfondita valutazione. La tachicardia ventricolare sostenuta (TVS) richiede rivalutazione clinica e terapia specifica.

Prova da sforzo e test cardio-polmonari (classe II)

Non vi sono evidenze che tali test siano utili nella stratificazione prognostica dei pazienti con talassemia in fase pre-clinica né forniscono informazioni aggiuntive nella fase di malattia conclamata. Non si consigliano, pertanto, come metodiche di routine ma soltanto nel singolo paziente o in corso di studi clinici.

Ecocardio color Doppler (classe I)

- Valutazione funzione contrattile ventricolare sinistra
Diametri ventricolari e Fractional Shortening (FS) con ecografia M-Mode (v.n. >30%).

Frazione di eiezione (FE) con ecografia bidimensionale "4 camere apicale" attraverso la digitalizzazione delle aree ventricolari sistoliche e diastoliche (v.n. 50%)

Il paziente con talassemia presenta, di norma, circolo ipercinetico con valori di FE ed FS normali – elevati

- Valutazione dimensioni e funzione contrattile VD. "4 camere apicale"

Area del ventricolo destro maggiore di 28 cm² può esprimere un impegno destro.

Rapporto area del ventricolo destro in sistole/area del ventricolo destro in diastole.

Un valore superiore al 55% esprime disfunzione contrattile del ventricolo destro.

Le due valutazioni devono essere contestuali.

In presenza di insufficienza tricuspide significativa si può

avere un "buon" rapporto areaS/areaD ma con area diastolica del ventricolo destro elevata.

- **Valutazione gittata cardiaca**

Si ottiene dalla valutazione dell'area di efflusso del ventricolo sinistro (OTLV) (raggio del tratto di efflusso al quadrato per 3,14) ottenuto dalla proiezione long axis parasternale) moltiplicato per l'integrale del flusso in OTLV (ottenuto in long axis apicale) moltiplicato per la frequenza cardiaca.

Il paziente talassemico presenta di norma elevata portata in relazione al grado di anemia (3).

- **Valutazione pressione polmonare**

Si ottiene con la determinazione della Vmax dell'insufficienza tricuspide con Doppler continuo in "4 camere apicale". (Gradiente = 4 per la velocità dell'insufficienza tricuspide al quadrato). Valori di gradiente uguale o superiore a 40 mmHg indicano ipertensione polmonare.

- **Valutazione indiretta pressione diastolica ventricolare sinistra**

Analisi del flusso trans-mitralico:

- rapporto VE/VA: valori superiori a 2,5 depongono per elevata pressione;

- TD (tempo di decelerazione): valori inferiori a 135-140 msec depongono per elevata pressione;

- IVR (tempo di rilasciamento): valori inferiori a 45-50 msec depongono per elevata pressione.

Pazienti con elevata portata (più anemici) presentano tendenze ad alti valori di VE/VA e brevi valori di IVR e TD anche in assenza di disfunzione miocardica (4).

Altre metodiche ecocardiografiche

I dati sull'utilità del Tissue Doppler Imaging (TDI) (5), Color Doppler Kinesis, Stress Eco (6) nella valutazione della disfunzione miocardica del paziente talassemico sono troppo esigui per entrare nella valutazione di routine e trovano indicazione in singoli pazienti o in corso di studi clinici.

Ventricolografia radioisotopica a riposo e da sforzo (classe II)

Utile per una valutazione affidabile della contrattilità cardiaca a riposo e dell'entità dell'incremento dopo sforzo (7). Non ha i limiti di soggettività che può avere la valutazione ecocardiografica; tuttavia, risulta più dispendiosa, meno diffusa sul territorio e fonte di un eccessivo assorbimento di radiazioni.

Brain Natriuretic Peptide (BNP) (classe II)

La determinazione del BNP trova ampio riscontro in letteratura nella popolazione generale nell'identificazione della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e nella prognosi dello scompenso cardiaco (8). Nella popolazione talassemica tale evidenza non è documentata. La determinazione del BNP è di facile esecuzione, di costo contenuto ed effettuabile anche al letto del

paziente, e potrebbe essere utilizzata per la stratificazione dei pazienti (test negativo: elevata probabilità di assenza di malattia; test positivo: approfondimenti diagnostici o passaggio ad esami successivi).

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) (classe II)

L'utilizzo della RMN nella popolazione talassemica è stato introdotto per la valutazione quali-quantitativa del ferro miocardico e della funzione sistolica globale.

La possibilità di una quantificazione accurata, mediante specifiche metodiche (T2*) dei depositi di ferro, l'utilizzazione clinica e i limiti di tale metodica sono tuttora in corso di valutazione, con studi a favore (9), ed alcune riserve (10, 11).

Per tale motivo, per gli alti costi e la scarsa disponibilità sul territorio, l'uso clinico della RMN richiede ancora ulteriori valutazioni (10). Pertanto, un eventuale dato di risonanza discordante dal quadro clinico-strumentale del singolo paziente può indurre ad una rivalutazione del caso ma non è vincolante ai fini della condotta clinica. Può essere considerata proponibile in caso di soggetti con difficoltà di interpretazione del quadro clinico-strumentale (per esempio, soggetto con sospetta miocardite o sovraccarico di ferro).

Linee guida per la prevenzione della disfunzione cardiaca

L'effetto di prevenzione del danno miocardico è certo per la desferrioxamina, la cui introduzione in terapia ha ridotto l'incidenza di disfunzione miocardica, e aumentato la sopravvivenza (1).

L'efficacia ferrochelante della desferrioxamina e del deferiprone sembrano sovrapponibili (13).

Di recente è stato postulato un'effetto di deplezione del ferro miocardico più marcato per il deferiprone che per la desferrioxamina (14), ma gli studi clinici al riguardo sono pochi, retrospettivi e non esenti da vizi metodologici.

La terapia di associazione o di combinazione dei due farmaci (15) ha presupposti teorici d'interesse, ma non ha ancora documentazioni certe per quanto riguarda l'efficacia nella profilassi.

L'efficacia di nuovi chelanti in studio è ancora da validare.

Nuove prospettive di ricerca riguardano l'uso di calcioantagonisti (16), antiossidanti (17) e carvedilolo (18) ma il loro valore clinico è ancora da verificare.

In sintesi:

- Il paziente con talassemia va trattato con ferrochelanti iniziando dall'età di circa tre anni.
- La scelta del farmaco va individualizzata; intolleranza, bassa compliance, insorgenza di effetti collaterali, e valutazioni personali del medico e del paziente possono indirizzare verso la scelta di uno dei due farmaci maggiori.
- L'azione alternata dei due farmaci riduce gli effetti collaterali di ciascuno di essi; l'azione combinata migliora la chelazione ma con maggiori effetti collaterali.

- La dose dei farmaci, o della combinazione di essi, deve essere atta ad ottenere target terapeutici considerati validi (19).

Linee guida per la terapia

Scompenso cardiaco

A) Prevenzione dello scompenso cardiaco (SC)

Nella fase definita come disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o iniziale si consigliano ACE-inibitori a basso dosaggio, progressivamente crescente (20). Con questi accorgimenti la terapia è ben tollerata nella maggioranza dei pazienti pur tendenzialmente ipotesi. È pratica comune in alcuni centri l'utilizzo del beta-bloccante (carvedilolo) a basso dosaggio con la stessa indicazione.

B) SC moderato ad insorgenza progressivamente ingravescente

- Terapia diuretica con diuretico dell'ansa, a dosi eventualmente crescenti.
- ACE-inibitori se non già in terapia (sartanici come nella popolazione generale).
- Diuretici risparmiatori di potassio.
- Digitale in presenza di fibrillazione atriale per il controllo della frequenza cardiaca.
- Beta bloccanti a basse dosi, frazionate, da aumentare nel tempo.

B1) SC da verosimile episodio miocarditico

- Terapia convenzionale.
- Diagnostica e terapia della patologia infettivo-infiammatoria di base.

C) Scompenso cardiaco grave refrattario

- Trapianto cardiaco e/o meccanismi di supporto al circolo: dati aneddotici in letteratura (21).

Ipertensione polmonare

- Anticoagulanti per os e O₂-terapia in continuo.
- I vasodilatatori ed in particolare i calcio-antagonisti sono efficaci in acuto in meno del 30% dei pazienti, con elevata incidenza di tachifilassi.
- Sildenafil citrato: efficace e ben tollerato in casi aneddotici e in uno studio controllato su 7 pazienti (22).
- Antagonisti dell'endotelina: bosentan il cui utilizzo può risultare limitato dall'effetto di incremento sugli enzimi epatici già frequentemente alterati nei talassemici.

Aritmie ipercinetiche

A) In presenza di segni e sintomi di cardiopatia

- Come per la popolazione generale, privilegiando l'utilizzo di farmaci non inotropi negativi e con bassa probabilità di effetto proaritmico.

- La coesistenza di patologie endocrino-metaboliche può alterare l'effetto dei farmaci.
- Device antiaritmici con indicazione come per la popolazione generale.
- Anticoagulanti in presenza di FA cronica.

B) In assenza di segni e sintomi di cardiopatia

- Come per la popolazione generale.
- Da valutare nel singolo caso metodiche di ablazione del focus aritmogeno.

Terapia ferrochelante nello scompenso cardiaco

L'effetto di prevenzione sulla cardiomiopatia della terapia chelante è certo. Ancora discussa è l'efficacia terapeutica dell'iperchelazione nella disfunzione miocardica; qualche studio, anche recente (7), dimostra effetti positivi (regressione della disfunzione ventricolare). Si ritiene comunque di suggerire una chelazione "intensiva" al comparire di segni di scompenso se vi è evidenza di sovraccarico di ferro, monitorando i possibili effetti collaterali. Le modalità di somministrazione suggerite (7) sono:

- somministrazione continua di desferioxamina attraverso catetere centrale (50-100 mg/kg/die);
- somministrazione continua di desferioxamina per via venosa periferica (100 mg/kg/die) embricando con la terapia sottocutanea;
- somministrazione sottocutanea continua (40/60 mg/kg 7/7 giorni);
- terapia combinata.

Bibliografia

1. Borghina-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and desferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187
2. Mancuso L, Panzarella G, Bartolotta TV et al. Cardiac complications in thalassemia: noninvasive detection methods and new directions in the clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:439
3. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR et al. Left ventricular remodeling, and systolic and diastolic function in young adults with β thalassemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003; 89:762
4. Kremastinos D Th, Tsiapras DP, Tsetsos GA, et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in β -thalassemia major. *Circulation* 1995; 40:307
5. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003; 24:113
6. Hui L, Leung MP, Ha SY et al: Early detection of left ventricular dysfunction in patients with β thalassemia major by dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2003; 89:669
7. Davies BA, O' Sullivan C, Jarritt PH et al: Value of sequential

- monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004; 104:263
8. Freitag MH, Vasan RS : Screening for left ventricular systolic dysfunction: the use of β -type natriuretic peptide. *Heart Fail Monit* 2003; 4:38
 9. Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171
 10. Brittenham GM, Nathan DG, Olivieri NF et al *Lancet* 2003; 361:183 (letter)
 11. St Pierre TG. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassemia, and T2* validation and utility. *Lancet* 2003; 361:182 (letter)
 12. Hoffbrand AV. Diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2140
 13. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus Deferoxamine in patients with thalassemia Major: A randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002 ; 28:196
 14. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360: 516
 15. Mourad FH, Hoffbrand V, Sheikh-Taha, et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121:187
 16. Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, et al. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channels modifiers: possible implications in iron overload. *Circ Res* 1999; 84:1302
 17. Gitto E, Tau DX, Reiter RJ et al. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin; studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine in rat liver. *J Pharm Pharmacol* 1997; 53:293
 18. Oettl K, Greilberger J, Zangger K et al. Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol an antihypertensive drug with antioxidative activity. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:241
 19. Oliveri NF, Nathan DG, Mac Millan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -Thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574
 20. Karvounis HI, Zaglavara TA, Parharidis GE, et al: An angiotensin-converting enzyme inhibitor improves left ventricular systolic and diastolic function in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Am Heart J* 2001; 141:281
 21. Koerner MM, Tenderich G, Minami K, et al. Heart transplantation for end-stage heart failure causes by iron overload. *Br J Haematol* 1997; 97:293
 22. Derchi G, Forni GL, Formisano F, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005; 90:452

La malattia drepanocitica

M.M.C. Galati¹, G. Raiola², V.M. Arcuri³, P.P. Arcuri³, S. Magro¹

¹U.O. di Ematologia Pediatrica; ²U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza, U.O. di Pediatria;

³U.O. di Radiologia, A.O. "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

Riassunto

La malattia drepanocitica è un disordine ereditario dell'emoglobina sempre più diffuso. La causa genetica è nota da diversi decenni, ma le ragioni della sua estrema variabilità clinica non sono chiare. L'emoglobina anomala, HbS, determina distorsione degli eritrociti, anemia emolitica e crisi vaso-occlusive, potenzialmente in tutti i distretti corporei. Molti pazienti non necessitano di cure particolari; in altri, nonostante gli effetti collaterali che ne conseguono, la terapia trasfusionale è d'obbligo per il verificarsi di serie complicanze. L'idrossiurea può migliorare il decorso clinico, anche senza raggiungere elevati dosaggi.

Parole chiave: malattia drepanocitica, Hb S, crisi vaso-occlusive, idrossiurea

Sickle cell disease

Summary

Sickle Cell Disease (SCD) is a common inherited haemoglobin disorder. The genetic cause has been known for decades, yet the reasons for its clinical variability are not fully understood. The abnormal haemoglobin, HbS, causes distortion of red blood cells, hemolytic anaemia, vaso-occlusive dysfunction in virtually any organ system in the body. Although many patients with SCD do not necessitate critical care management, transfusion therapy is an effective treatment for many of the serious complications; however, the side-effects of such regimens can be severe. Hydroxyurea therapy can ameliorate the clinical course of SCD, maximal tolerated doses of HU may not be necessary to achieve a therapeutic effect.

Key words: sickle cell disease, Hb S, vaso-occlusive crisis, hydroxyurea

Introduzione

La malattia drepanocitica non è più appannaggio dell'Italia meridionale, ma ormai problema sanitario nazionale, non solo per la storica emigrazione interna dal Sud verso le città industriali del Nord, ma anche per l'immigrazione di extracomunitari provenienti da paesi ad elevata prevalenza di emoglobinopatie (1). Il termine di malattia drepanocitica include alcune condizioni in cui l'HbS è pari o superiore al 50% (1). La microdrepanocitosi, doppiamente eterozigosi per un allele β S e uno β talassemico, rappresenta quasi la totalità delle anemie falciformi seguite in Calabria. L'HbS è un'emoglobina strutturalmente anomala a causa di una mutazione puntiforme che sostituisce l'adenina del 6° codone del gene β con la timina e determina l'inserimento di una valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 (2). Questa Hb,

moderatamente instabile quando è ossigenata, in presenza di basse tensioni di ossigeno, subisce un processo di polimerizzazione che irrigidisce e distorce le membrane dei globuli rossi che assumono una forma a "falce". La falciformazione fragilizza i globuli rossi, e questo è alla base dell'anemia emolitica cronica; inoltre le emazie a falce, particolarmente nei piccoli vasi, possono impilarsi e formare aggregati e ciò determina le crisi vasocclusive (1, 2).

Il decorso clinico è caratterizzato da uno steady state di emolisi cronica interrotto da crisi. Sebbene le più frequenti siano quelle vasocclusive, si possono verificare crisi emolitiche, aplastiche e di sequestro splenico o epatico (1, 2).

Le crisi vasocclusive possono interessare sia il microcircolo che il macrocircolo; la conseguenza immediata della vasocclusione

Tabella 1. Eventi che possono scatenare crisi vaso-occlusive.

Freddo eccessivo
Alcool
Esposizioni al sole
Intensa attività fisica
Attività sportive di tipo agonistico
Sudorazione profusa
Fumo di sigaretta
Apnea prolungata in acqua
Soggiorno in alta montagna
Frequenza di luoghi chiusi e affollati (discoteche, pub)
Escursioni in elicottero
Immobilizzazione prolungata
Infezioni

nel microcircolo è il dolore che rapidamente si irradia a tutto il corpo dando al paziente la sensazione di morte imminente; la vasocclusione del macrocircolo, oltre al dolore generalmente più localizzato, dà danno d'organo. Le vasocclusioni sono soprattutto a carico dell'apparato scheletrico, ma tutti gli organi possono essere interessati tranne le valvole cardiache, la cornea e il cristallino. A volte l'occlusione vascolare è lenta e silente, ma a lungo andare provoca danni irreversibili. L'intervallo tra una crisi e l'altra può andare da qualche settimana a diversi anni ed è caratterizzato da un apparente pieno benessere che non deve far dimenticare la malattia di base, in modo da adottare uno stile di vita adeguato, volto ad evitare gli eventi che possono scatenare crisi (1-3) (Tabella 1).

Le infezioni possono scatenare le crisi o complicarle. In una casistica del 1989, tra il primo e il terzo anno di vita si aveva un picco di mortalità la cui causa predominante era rappresentata da infezioni (prevalentemente sepsi pneumococciche o da

Tabella 2. Vaccinazioni indispensabili.

Anti-difterite-tetano
Anti-pertosse
Anti-polio
Anti-tbc
Anti-morbillo-parotite-rosolia
Anti-epatite B ed A
Anti-influenza
Anti-tifo
Anti-pneumococco
Anti-meningococco
Anti Haemophilus

Salmonella); è stato inoltre riportato che le meningiti batteriche sono 300 volte più frequenti rispetto alla popolazione generale (4). Oggi la precoce somministrazione di vaccini (Tabella 2), la profilassi penicillinica e un immediato trattamento antibiotico sono stati determinanti nel migliorare i dati di sopravvivenza (1). Pertanto l'anemia microdrepanocitica è un'emopatia complessa, che coinvolge tutti gli organi e apparati con manifestazioni cliniche imprevedibili, che condiziona disagio psicologico per i limiti che impone e per la perenne "spada di Damocle" delle crisi vasocclusive, e che è gravata da un elevato rischio di mortalità, spesso improvvisa. A conferma dell'imprevedibilità della malattia riportiamo alcuni casi clinici.

Casi Clinici

Camilla, 23 anni, β^0 39/ β S aplotipo Benin

Diagnosi all'età di 4 anni in occasione di tumefazione del ginocchio sinistro, con posizione obbligata e impotenza funzionale, in concomitanza a febbre: si pensa dapprima ad una forma reumatica, poi si valorizzano un pregresso episodio di emoglobinuria e dolori addominali e articolari saltuari. Hb = 7,8 g%ml, Htc = 19%, MCHC = 33 g%ml, reticolociti = 13%, test di Coombs negativi. Elettroforesi dell'Hb: HbA2 = 7%, HbF = 7%, HbS = 82%.

Successivamente il decorso clinico è caratterizzato da frequenti crisi vasocclusive e di sequestro splenico che, almeno tre volte l'anno, richiedono l'ospedalizzazione ed eventuale supporto trasfusionale. L'Hb è stabilmente bassa, intorno a 7.5 g% ml. La ragazza è anche enuretica: è noto che i microdrepanociti hanno ridotta capacità di concentrare l'urina per le frequenti e precoci necrosi papillari che riducono la superficie di filtrazione (5, 6).

All'età di 12 anni ricovero per pancreatite acuta, in quell'occasione riscontro di calcolosi della colecisti e successiva spleno-colecistectomia. Lo studio trombofilico rileva: Prot C = 60%, Prot S = 65%, D-dimero = 1012 μ g/ml, eterozigosi per la mutazione C677T del gene della MTHFR, omocisteina = 30 μ mol/l.

In considerazione dell'andamento clinico e dei frequenti ricoveri che interferiscono notevolmente sulla qualità di vita e sul rendimento scolastico, si intraprende una blanda terapia trasfusionale finalizzata a mantenere la % di Hb S <50.

All'età di 16 anni insorgono crisi algiche subentranti all'articolazione scapolo-omeroale destra, con limitazione funzionale; mentre si programma e si esegue RNM nel sospetto di necrosi asettica dell'omero, che risulta negativa, compare zoppia. La Rx del bacino rileva "lesioni pseudo-osteolitiche della testa del femore sx" (Figure 1 e 2), la RNM depone per una diagnosi di "necrosi asettica del femore" (Figura 3). Trattata con le onde d'urto, il quadro è notevolmente migliorato.

Camilla è poco compliant alla terapia ferrochelante e la ferritina è molto elevata (4000 ng/ml), perciò le è stata più volte proposta la terapia con idrossiurea che ha accettato tre anni fa. Attualmente ha il 14% di HbF e, in questi ultimi tre anni, non ci sono stati nuove crisi o altri eventi.

Maria Rosaria, 12 anni, $\beta^{\circ}39/\beta S$ aplotipo Benin, sorella di Camilla

Nata prematura dopo diagnosi prenatale di microdrepanocitosi; insufficienza respiratoria alla nascita; calo progressivo dell'emoglobina fino a 5,8 g% all'età di 2 mesi, allora è successivamente trasfusa al bisogno. Decorso clinico caratterizzato da sporadiche crisi vasocclusive ed Hb intorno a 8 g%ml, Htc = 20%, MCHC = 33 g%ml, HbS = 83%, HbF = 6%, reticolociti = 23%. All'età di 9 anni, viene ricoverata per pancreatite acuta, concomita una crisi di sequestro splenico e si riscontra calcolosi della colecisti. Due mesi dopo viene spleno-colecistomizzata e, in considerazione del decorso clinico che mostra una sorprendente somiglianza con quello di sua sorella, si intraprende una blanda terapia trasfusionale finalizzata a mantenere la % di Hb S <50.

Lo studio trombofilico rileva: Prot C = 59%, Prot S = 60%, AT III = 78%, d-dimero = 980 mg/ml, omocisteina = 36 mmol/l, eterozigosi per la mutazione C677T del gene della MTHFR.

Quando Maria Rosaria ha 11 anni, la madre riferisce di aver notato un'asimmetria degli arti superiori. In effetti il destro è visibilmente più corto del controlaterale, l'ipometria, di circa 5 cm, riguarda il braccio e, a livello dell'articolazione scapolo-omerale destra, non si apprezza l'usuale rotondità che corrisponde alla testa dell'omero. La Rx della spalla destra rileva una notevole erosione della testa dell'omero destro (Figure 4 e 5), confermata dalla RNM in base alla quale si pone diagnosi di "necrosi asettica dell'omero".

Alessandro, 21 anni, IVS1nt110/ βS aplotipo Benin

Diagnosi a 4 anni in occasione di un ricovero per anemia e splenomegalia persistenti.

HbA2 = 4.8%, HbF = 13.7%, HbS = 72.5%.

Grave crisi di sequestro splenico e perciò splenectomia all'età di 7 anni; successivamente decorso clinico caratterizzato da sporadiche crisi vasocclusive, per lo più gestite a domicilio fino all'età di 16 anni, poi sempre più frequenti e importanti, che due o tre volte l'anno richiedono l'ospedalizzazione e, mediamente una volta l'anno, si complicano con broncopolmoniti. Hb = 11g%, Htc = 36%, MCHC = 33g/dl, GB > 15.000/mm, Plt = 700.000/mmc.

All'età di 18 anni inizia terapia con HU; cinque mesi dopo: HbF > 25%, MCV > 100 fl, reticolociti intorno al 6%. Non crisi vasocclusive per un anno, poi, improvvisamente compaiono astenia ingravescente e dispnea al minimo sforzo. All'EO: condizioni generali scadute, tachicardia, ritmo di galoppo, epatomegalia, qualche rantolo alle basi polmonari.

L'ecocardiografia rileva "alterato rilasciamento diastolico del ventricolo dx, ventricolo sx di dimensioni conservate con depresso cinesi globale (FE = 46%), ipertensione polmonare, ingrandite le sezioni dx". La scintigrafia polmonare evidenzia una "disomogenea distribuzione parenchimale del radiofarmaco nel terzo medio superiore del polmone dx, con aree più decisamente fredde in sede apicale, nel terzo medio anteriore e fredde in sede mantellare" (Figura 6).



Figura 1.



Figura 2.

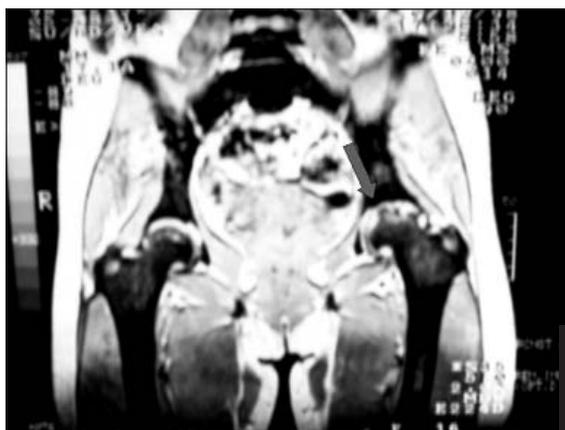


Figura 3.

Viene trattato con digitale, diuretici ed eparina poi sostituita con acenocumarolo finalizzato a mantenere l'INR fra 2 e 2,5.

Lo studio trombofilico rileva: PC = 38%, PS = 54%, ATIII = 80%, una duplice eterozigosi per le mutazioni G20210A del gene del fattore II e C677T del gene della MTHFR.

Dopo 25 giorni una scintigrafia di controllo rileva una modesta



Figura 4.



Figura 5.

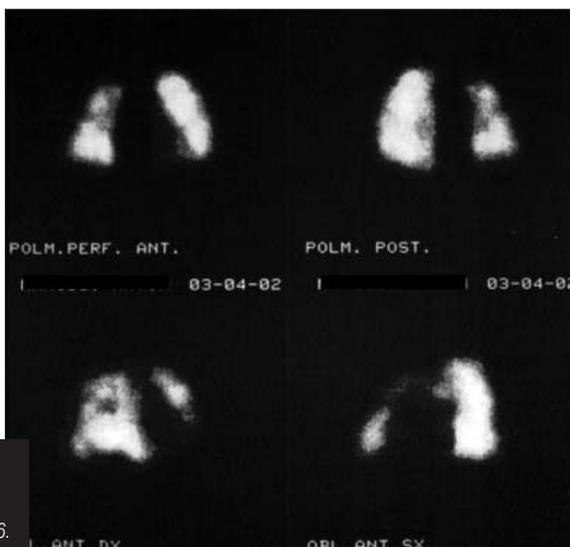


Figura 6.

ripresa della perfusione nel terzo medio superiore del polmone destro (Figura 7) (ai controlli successivi non si registreranno ulteriori miglioramenti); dimesso, continua a domicilio anticoagulanti orali, diuretici e digitale; quest'ultima viene sospesa al controllo cardiologico del mese successivo.

Sei mesi dopo compaiono di nuovo astenia intensa e dispnea al minimo sforzo. L'ECG rileva "tachicardia sinusale, extrasistolia ventricolare trigemina"; all'ecocardiografia la funzione sistolica non è valutabile; la scintigrafia polmonare evidenzia "irregolare e disomogenea distribuzione del radiofarmaco, multiple aree fredde in entrambi i polmoni, soprattutto nel dx" (Figura 8). Riprende il trattamento con digitale, diuretici ed eparina poi sostituita dal warfarin.

Un mese dopo ripete la scintigrafia polmonare che rileva "lieve ripresa bilaterale della perfusione; ancora presenti aree fredde in corrispondenza del terzo medio anteriore del polmone destro e in sede parailare posteriore", non si avranno ulteriori miglioramenti ai controlli successivi. Al momento il ragazzo assume acenocumarolo, diuretici, digitale; la sua qualità di vita è ormai seriamente compromessa.

Discussione

Le manifestazioni cliniche della malattia drepanocitica sono quanto mai varie e imprevedibili. È usuale che persino fratelli, con la stessa definizione genetica, abbiano andamenti clinici contrastanti e sviluppino complicanze che interessano diversi organi. Camilla e Maria Rosaria hanno dati sovrapponibili e un andamento clinico straordinariamente somigliante. Volendo fare a posteriori una ricognizione di fattori prognostici negativi, in entrambe, dei fattori che favoriscono la gelificazione dell'HbS, troviamo: alto MCHC, alta % di HbS - quando aumenta la concentrazione di HbS diminuisce l'affinità per l'ossigeno (1, 7) -, bassa HbF - che inibisce la formazione di polimeri mediante la formazione di molecole ibride $\alpha_2\beta\delta$ che si intercalano nei polimeri e ne interrompono l'accrescimento (1, 8, 9). Fra i fattori che favoriscono la vasocclusione, entrambe hanno elevata conta dei reticulociti - che sono quelli che iniziano l'occlusione vasale poiché esprimono un maggior numero di recettori per l'endotelio e aderiscono con più facilità delle cellule dense e delle cellule falcizzate irreversibilmente che successivamente si aggregano completando il blocco (9) - ridotti livelli di inibitori della coagulazione come la proteina C e la proteina S, d-dimero elevato, omozigosi per la mutazione C677T del gene della 5, 10 metilen-tetraidrolato redattasi (MTHFR) e aumentato livello dell'omocisteinemia (10-14).

L'Htc è inferiore al 25% e si sa che è l'Htc maggiore del 25% a predisporre alle necrosi asettiche (15).

Da quando Camilla è in trattamento con idrossiurea, non si sono più verificate crisi. L'idrossiurea mitiga il quadro clinico nella malattia drepanocitica incrementando l'HbF (3, 16). Ma l'HbF di Camilla non è aumentata di molto: è attualmente intorno al 14%;

gli effetti benefici dell'HU, però, sono evidenti anche se non c'è incremento dell'HbF, suggerendo altri meccanismi protettivi. È stato dimostrato che l'HU riduce la disidratazione cellulare, i neutrofili, le piastrine, i reticulociti, l'espressione di recettori di adesione sui reticulociti, migliora la deformabilità delle cellule: tutto ciò si traduce nella riduzione della viscosità e dell'adesione endoteliale e nel miglioramento del flusso ematico (3, 16-18).

In Alessandro la malattia si manifesta con crisi di sequestro splenico per le quali, anche in questo caso, si ricorre alla splenectomia. È dimostrato che la splenectomia non migliora il quadro clinico, non riduce la gravità e il numero delle crisi vasocclusive; ma le crisi di sequestro splenico sono fra le complicanze più temibili e il loro ripetersi dà indicazione assoluta all'intervento.

Dopo la splenectomia Alessandro sta bene per nove anni, a 16 anni l'andamento clinico subisce un sensibile viraggio. Forse il ragazzo, ormai adolescente ha cambiato il suo stile di vita? L'adolescenza rappresenta un periodo di transizione durante il quale il ragazzo drepanocitico, oltre che con le problematiche tipiche di questa fase di crescita, deve confrontarsi con il ritardo dello sviluppo fisico e puberale, le imprevedibili crisi vasocclusive, le ulcere malleolari, il priapismo, l'ittero o l'enuresi. I limiti imposti dalla malattia condizionano le opportunità di affermare la propria personalità, ostacolano molte attività di gruppo, provocano un senso di diversità rispetto ai coetanei e incrementano la voglia di ribellarsi a queste imposizioni con la trasgressione dei programmi di prevenzione e trattamento (19). Se può essere facile non fare immersione o non andare in elicottero anche per tutta la vita, non è semplice dire ad un adolescente che non può frequentare luoghi chiusi e fumosi come pub o discoteche!

Con l'inizio della terapia con idrossiurea, Alessandro non ha più crisi, ma solo per un anno! Il buon aumento dell'HbF e la riduzione della reticulocitosi indicano una buona risposta alla terapia.

Fra i fattori di rischio vasocclusivo, esaminando i dati di Alessandro, ritroviamo:

- la leucocitosi - e soprattutto i neutrofili, giocano un ruolo essenziale nell'innescare un processo vasocclusivo, come documentato dagli elevati livelli di interleuchina 8, potente fattore chemiotattico, evidenziati nei soggetti con frequenti crisi dolorose (1, 7, 17, 18),
- l'ematocrito superiore a 25% che allunga il tempo di transito delle emazia attraverso il letto capillare, aumentando così la possibilità che la gelificazione si verifichi a livello capillare o addirittura arteriolare (20),
- i ridotti livelli di inibitori della coagulazione come la proteina C, la proteina S e l'ATIII,
- la duplice eterozigosi per le mutazioni C677T del gene della MTHFR e G20210A del gene del fattore II (10-13).

Da quando i nostri pazienti assumono l'idrossiurea abbiamo registrato un miglioramento drammatico della loro clinica, le sporadiche crisi vasocclusive si sono risolte velocemente e col solo uso di FANS; quello di Alessandro è stato l'unico evento importante e che rovina l'ottimismo col quale guardiamo al futuro dei nostri pazienti.

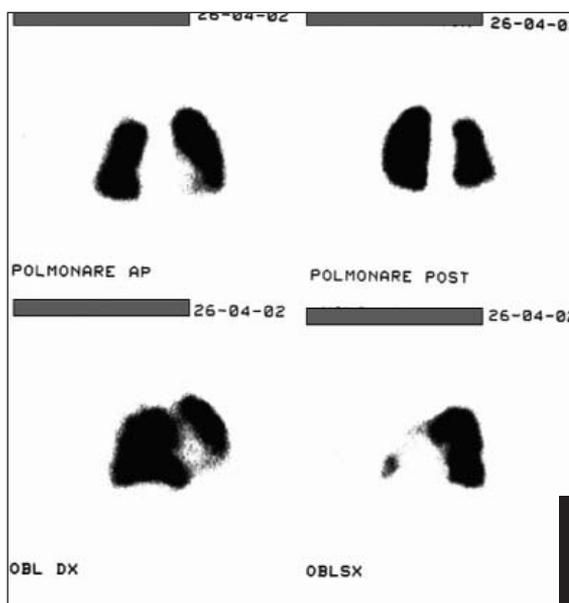


Figura 7.

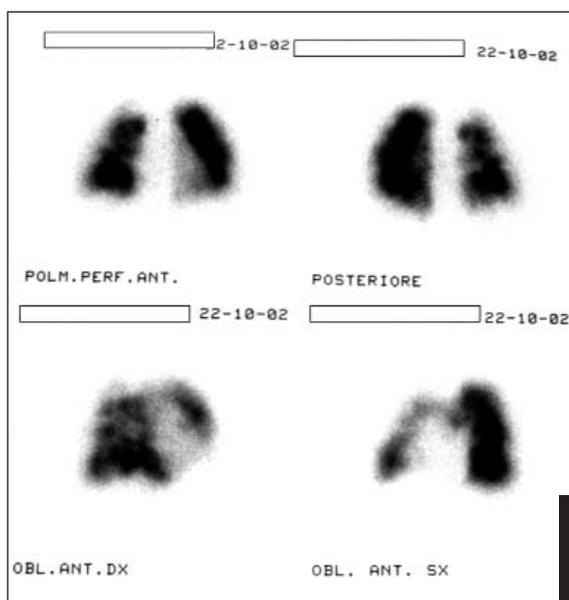


Figura 8.

Indagando sulle abitudini di vita del ragazzo, si scopre che all'epoca del primo episodio di microembolia polmonare, da qualche mese lavorava fino a notte fonda in una discoteca e fumava sostanze stupefacenti. È noto che molte di queste, in particolare cocaina e crack, inducono vasocostrizione della circolazione polmonare, proliferazione delle cellule muscolari lisce della media e dell'intima dei vasi, maggiore consumo d'ossigeno: tutto questo fa sicuramente precipitare la predisposizione alla vasocclusione dovuta alla malattia di base, nonostante l'effetto protettivo della terapia (21). Alessandro, con il trattamento con idrossiurea, ha visto migliorate le sue condizioni, ha ritenuto di star bene e, forse, ha pensato

di poter osare. Ma l'idrossiurea migliora il decorso clinico, forse riduce la mortalità, ma non guarisce: è perciò necessario che i pazienti continuino ad osservare le norme comportamentali che la malattia impone.

Bibliografia

- Schilirò G. *Clinica e Terapia della Malattia Drepanocitica*. Firenze; SEE, 2002.
- Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease*. Oxford University Press, 2001
- Claster S, Vichinsky EP. *Managing sickle cell disease*. *Br Med J* 2003; 327:1151
- Leikin SL, Gallagher D, et al. *Mortality in children and adolescents with sickle cell disease*. *Pediatrics* 1989; 84:500
- Bayazit AK, Noyan A, et al. *Renal function in Children with sickle cell anemia*. *Clin Nephrol* 2002; 57:127
- de Santis Feltran L, de Abreu Carvalhaes JT, et al. *Renal complications of sickle cell disease: managing for optimal outcomes*. *Pediatr Drugs* 2002; 4:29
- Bunn FH. *Pathogenesis and treatment of sickle cell disease*. *N Engl J Med* 1997; 337:762
- Nagel RL, Johnson J, et al. *β -chain contact sites in the haemoglobin S polymer*. *Nature* 1980; 283:832
- Setty BN, Kulkarni S, et al. *Fetal Hemoglobin in sickle cell anemia: relationship to erythrocyte adhesion markers and adhesion*. *Blood* 2001; 97:2568
- Wolters HJ, Ten Cate H, et al. *Low intensity oral anticoagulation in sickle cell disease reverses the prethrombotic state: promises for treatment?* *Br J Haematol* 1995; 90:715
- Schong JB, Kater AP, et al. *Low adjusted dose acenocoumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study*. *Am J Hematol* 2001; 68:179
- Bayazit AK, Kiline Y. *Natural coagulation inhibitors (protein C, protein S, antithrombin) in patient with sickle cell anemia in a steady state*. *Pediatr Int* 2001; 46:592
- Setty BN, Rao AK, et al. *Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection*. *Blood* 2001; 98:3228
- Balasa V, Kalinyak KA, et al. *Hyperhomocysteinemia is associated with low plasma pyridoxine levels in children with sickle cell disease*. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:374
- Athanassiou-Metaxa M, Kirkos J, et al. *Avascular necrosis of the femoral head among children with sickle cell disease in Greece*. *Haematologica* 2002; 87:771
- Charache S, Terrin ML, et al. *Hydroxyurea and frequency of painful crises in sickle cell anemia*. *N Engl J Med* 1995; 332:1317
- Rosse WF, Narla M, et al. *New views in sickle cell disease pathophysiology and treatment*. *Hematology* 2000; 1:2
- Okpala I, Daniel Y, et al. *Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells*. *Eur J Haematol* 2002; 69:135
- Saperi P, Schilirò G. *L'adolescente con malattia drepanocitica*. *Min Pediatr* 2002; 54:517
- Mozzarelli A, Hofrichter J, et al. *Delay time of hemoglobin S polymerization prevent most cells from sickling in vivo*. *Scienze* 1987; 237:500
- Raiola G, Grande B, et al. *Danni acuti d'abuso di sostanze illecite*. *Minerva Pediatrica* 2003; 55 (Suppl. 1 al n 2):42

Corrispondenza:

Dr.ssa M.C. Galati

Unità operativa di Ematologia Pediatrica

A.O. Pugliese, Ciaccio, Catanzaro

e-mail: ecsa@abramo.it

Sports and sickle cell disease

H.S. Al-Rimawi

Pediatric Department, Faculty of Medicine, Jordan University of Science and Technology, Irbid, Jordan

Summary

Adolescents with blood diseases should be encouraged to participate in exercise. Physical activity helps to build stronger muscles and gives better support to the joints, as well as it improves the patient's overall health and fitness. It also can greatly help emotional well being by improving self-esteem and providing social interaction. Sports and exercise in sickle cell disease (sickle cell trait and sickle anemia) needs special consideration. Young athletes with this hematological problem are at high risk of dehydration, heat-related injury, exhaustion, painful episodes, and hip joint problem. Gradual acclimatization to heat, humidity and high altitude, slow conditioning over weeks, and avoidance of dehydration and extreme exercise are recommended to make their sport activity safe. Efforts should be made to educate patients with sickle cell disease that their condition is not a handicap and that they are fit to lead a normal life.

Key words: sports, exercise, sickle cell, sport injury, heat stress, adolescents

Sport e malattia drepanocitica

Riassunto

Gli adolescenti con emoglobinopatie dovrebbero essere incoraggiati a praticare attività sportive. L'attività fisica contribuisce a tonificare la muscolatura, fornisce un migliore supporto alle articolazioni, migliora il benessere e la forma fisica. Può inoltre essere di grande aiuto al benessere psichico, migliorando l'autostima e facilitando la vita di relazione. Gli sport e l'attività fisica nell'anemia falciforme richiedono alcune considerazioni. I giovani atleti sono ad alto rischio di disidratazione, episodi dolorosi. Un graduale adattamento al caldo, all'umidità e all'altitudine, un'adeguata idratazione e un cauto esercizio fisico sono raccomandati per rendere l'attività sportiva più sicura. Ulteriori sforzi dovrebbero essere fatti per far sì che il paziente con anemia falciforme non viva la sua condizione come un handicap ma conduca una vita quanto più possibile normale.

Parole chiave: sport, esercizi, anemia mediterranea, stress febbrile, adolescente

Introduction

Children and adolescents of all ages should be encouraged to participate in sports. Regular physical training and athletic activities helps to build and maintain healthy bones, muscles, and joints. In addition, physically active children and adolescents enjoy other health benefits, such as weight control, lower blood pressure, improved psychological well-being, and tendency to be more physically active as adults (1).

In 1994, the American Academy of Pediatrics published an analysis of medical conditions affecting sport participation with farther revision published in 2001 (2, 3). The list include the medical condition

that needs assessment to determine if participation would create an increased risk of injury or adversely affect the medical condition such as patients with cardiac problems, liver disease, renal problems, musculoskeletal disorders, neurological disorders, respiratory problem, diabetes mellitus and blood diseases etc.

In this report patients with sickle cell disease are taken as examples of such medical conditions. The risk of injury and the possible adverse effect of extensive physical activity in this condition will be reviewed. Possible modification for sport activity in this situation will be discussed depending on the available published information on the risk of participation, and the reported advice of knowledgeable

experts. However, estimation of the risk in particular sports becomes a necessary part of decision-making. If restriction from a sport is believed necessary, the physician should counsel the patient and the family about safe alternative activity.

Sports in sickle cell trait

Sickle cell trait is a descriptive term for a hereditary condition in which an individual has one gene for hemoglobin A and one abnormal gene for hemoglobin S, giving the genetic type AS.

Is there any risk of exercising in sickle cell trait adolescents?

In general, sickle cell trait is a benign condition that does not affect the longevity of the individual. Persons who carry only the sickle cell trait do not have the associated anemia and rarely experienced painful episodes. However, they may have hematuria and hyposthenuria (inability to concentrate urine normally), which may increase dehydration and the risk of heat-stress (4). As well as exercising children and adolescence do not adapt to the extremes of temperature as effectively as adults when exposed to a high climatic heat stress. These factors may affect their sport performance and well being and increase the risk for heat-related illness (4, 5)

It has been suggested that the sickle cell trait is linked to few medical problems that may increase health and performance concerns, which are Exercise-related rhabdomyolysis, Exercise-associated sudden death, and acute splenic infarction (4, 6-11).

Several anecdotal cases of exercise-related rhabdomyolysis (fatal and non fatal) in sickle trait athletes, and sudden death after prolonged strenuous exercise in military service with sickle cell trait have been reported (6, 7). However, in the cases of sudden death, it has been secondary to rhabdomyolysis occurring among sickle cell trait athletes performing at intense exertion under hot conditions, soon after arriving at high altitude (8, 9).

In reported cases with splenic infarction, the clinical picture was characterized by sudden severe left upper quadrant abdominal pain, weakness and nausea. It appears that strenuous physical exertion after arrival at high altitude is the main triggering factors. It is apparently more frequent in non-blacks and typically occurs at high altitude (usually greater than 5,000 feet), although a few cases have been described near sea level (10,11).

Acknowledging that no sports medicine body currently suggests any restrictions for the athlete with sickle cell trait (4), no limitation should be placed on adolescent athletes with sickle cell trait. The ability to perform sprint exercises is not altered in sickle trait subjects, performances in these events were found similar to those of normal subjects, but the ability to perform intense and prolonged exercise is decreased (12, 13).

Thus the most important recommendations for young athletes with sickle cell trait are: to avoid dehydration, and to do gradual conditioning before engaging in exhausting exercise regimens, acclimatization to altitude over an appropriate time, avoid extreme exercise

during illness, and to follow the general guidelines to prevent heat stress (1, 5)

Guidelines to prevent heat stress, based on the recommendation of American Academy of Pediatrics (5)

1. Allow 1-2 weeks for acclimatization to a hot environment.
2. Avoid training in the hottest part of the day (usually between 10 a.m and 4 p.m) during the summer, and to decrease training intensity by monitoring heart rate in hot environments.
3. Drink water before, during, and after exercise. During prolonged cardiovascular exercise, drink 4-9 ounces of fluids (depended on the body weight) every twenty minutes.
4. Wear loose-fitting clothes that allow evaporation of sweat (light-colored, lightweight, and limited to one layer of absorbent material).
5. Take a 10-15 minute rest for every 45-60 minutes of physical activity.

Patients with sickle cell anemia

Sickle cell anemia is a hereditary chronic anemia in which individuals with this disease are carrying two abnormal hemoglobin gene (SS). They are at high risk of painful crisis (vaso-occlusive crisis) that affects the long bone and the vertebrae. Common triggers for sickle cell pain are dehydration, exhaustion, temperature extremes (both cold and heat), low oxygen, infection, and stress. More ever presence of anemia will limit endurance level. Physically active anemic patient will bring on the transition to anaerobic (low-oxygen) metabolism more quickly than in somebody without anemia, this will results in lactic acidosis and causes muscle cramping (13).

Exercising too hard or the hip, as damage to the head of the femur (avascular necrosis) is extremely common in adolescents and young adults with sickle cell anemia and can be accelerated by repetitive for too long — particularly if a person has been inactive for some time or the level of their hemoglobin is low will increase the risk of muscle or joint injury. Active youngsters need to pay particular attention to injury from high-impact sports (14). The most potential risks of exercise and sport in sickle cell anemia are: muscle or joint injuries, heat exhaustion or heat stroke on hot days, triggering painful crisis, aggravation of existing or hidden heart problems (11-13,15).

What sports are best suited for sickle cell anemias?

Sports and activities that require concentration and skill rather than endurance are recommended. A perfect example is walking — an activity that requires no special talent, athletic ability, or equipment. Low Intensity sports are: cricket, golf, bowling, table tennis, skateboarding, fencing, and home exercise. These activities are not vigorous with low intensity but can improve the condition of heart and lungs if they are brisk, sustained, and regular (1, 16). They can be enjoyable, improve coordination and muscle

tone, and relieve tension. Short distance swimming is also recommended because it is easy on the hip joints. Just take care to ensure that individuals do not get chilled either in or out of the water, as it can trigger sickle cell pain.

What sports might worsen patient's medical condition?

Extreme or endurance sports (long-distance competitive racing, for example), that push the body to exhaustion and cause dehydration. Sports that involve cold temperatures (skiing, sky diving) or low oxygen (mountain climbing) will probably trigger sickle cell pain. If an adolescent has avascular necrosis of the hip, sports that involve repetitive jumping (basketball, dance, and gymnastics) may cause further injury to the hip joint. If he has large spleen, contact sports (football, hockey, lacrosse, etc.) present a risk of rupturing the organ, but the level of danger depends on the level of sports competition. A doctor familiar with sickle cell disease can help athletes and potential athletes further sort through these specific issues.

Advices for adolescents with sickle cell anemia to avoid potential risks of sports

- Exercise regularly but not so much that you become really tired.
- Build up your level of activity gradually over the weeks.
- For most activities, build up slowly, and cool down slowly afterwards.
- Drink lots of fluids, particularly water, before, during, and after exercising to prevent dehydration.
- Avoid collision, contact sports or high intensity sports, and avoid strenuous physical activity if the spleen is enlarged.
- For outdoor activities, take appropriate precautions to prevent heat or cold stress, avoid swimming in cold water, and avoid chilling after swimming by immediate drying of the skin.
- Listen to your body for early warning pains and to rest whenever feel tired. Make sure that you take a rest break every 20 minutes to reduce lactic acidosis if you have anemia.
- Be aware of possible signs of heart problems such as: pain or pressure in the left or mid-chest area, left neck, shoulder, or arm during or just after exercising. Sudden lightheadedness, cold sweat, pallor, or dizziness. Should any of these signs occur, stop exercising, and call your doctor.
- If there is pain in the hip or knee withhold exercise and promptly see an orthopedist with sickle cell experience.
- Withhold exercise during illness or stressful conditions.
- You should wait at least 60-90 minutes after a full meal before engaging in exercise.

In conclusion, efforts should be made to educate those with sickle cell disease that their condition is not a handicap and that they are fit to lead a normal life. They should know that exercise is important for staying healthy, but overdoing it can induce injury to the joints and triggers a vaso-occlusive crisis particularly in environments with low oxygen content like high altitudes, or if they become dehydrated, overheated, or exhausted.

References

1. American Heart Association, Statement on Exercise: Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans. *Circulation* 1996; 94:857
2. American Academy of Pediatrics, Committee on sports Medicine and Fitness, Medical conditions affecting sport participation. *Pediatrics* 1994; 94:757
3. American Academy of Pediatrics, Committee on sports Medicine and Fitness, Medical conditions affecting sport participation. *Pediatrics* 2001; 107:1205
4. National Collegiate Athletic Association (NCAA) Guideline 3C, the students-athlete with sickle cell trait. 2001; 62
5. American Academy of Pediatrics, Committee on sports Medicine and Fitness, Climatic heat stress and the exercising child and adolescent. *Pediatrics* 2000; 106:158
6. Wirthwein DP, Spotswood SD, Barnard JJ, Prahlow JA. Death due to microvascular occlusion in sickle-cell trait following physical exertion. *Forensic Sci* 2001; 46:399
7. James CM. Sickle cell trait and military service. *J R Nav Med Serv* 1990; 76:9
8. Le Gallais D, Bile A, Mercier J, et al. Exercise-induced death in sickle cell trait: role of aging, training, and deconditioning. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:541
9. Pretzlaff RK. Death of an adolescent athlete with sickle cell trait caused by exertional heat stroke. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:308
10. Franklin QJ, Compeggie M. Splenic syndrome in sickle cell trait: four case presentations and a review of the literature. *Mil Med* 1999; 164:230
11. Jama AH, Salem AH, Dabbous IA, Massive splenic Massive splenic infarction in Saudi patients with sickle cell anemia: a unique manifestation. *Am J Hematol* 2002; 69:205
12. Thiriet P, Le Hesran JY, Wouassi D et al. Sickle cell trait performance in a prolonged race at high altitude. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 914
13. Bitanga E, Rouillon JD. Influence of the sickle cell trait heterozygote on energy abilities. *Pathol Biol (Paris)* 1998; 46:46
14. Hemigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:81
15. Johnson WH Jr, McCrary RB, Mankad VN. Transient left ventricular dysfunction in childhood sickle cell disease. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:221
16. Epstein L H, Rocco A, Paluch MS, et al. How Much Activity Do Youth Get? A Quantitative Review of Heart-Rate Measured Activity. *Pediatrics* 200; 108:44

Corrispondenza:

Hala Al-Rimawi

Faculty of medicine, Jordan University of Science & Technology
P.O. Box 3030 Irbid 22110, Jordan; E-mail: dima@just.edu.jo

Il ruolo delle associazioni per una umanizzazione dell'assistenza: collaborazione nel rispetto dei ruoli specifici

A. Iacono

Fondazione Italiana "L. Giambrone" per la Guarigione dalla Talassemia

RIASSUNTO

L'area delle malattie croniche è un ambito clinico-assistenziale dove afferiscono pazienti con patologie gravi, gravate da complicanze evolutive, a volte con prognosi infausta. L'associazione è punto di riferimento sia per i pazienti talassemici che per le loro famiglie, si avvale del lavoro di un gran numero di collaboratori volontari e non ha scopi di lucro. L'obiettivo primario dell'Associazione Talassemici è "contribuire a rendere la qualità della vita del talassemico il più possibile simile a quella di un individuo sano fino al traguardo della guarigione". Essa si propone lo scopo di rappresentare a livello cittadino e provinciale le istanze ed i bisogni dei pazienti e di promuovere la ricerca scientifica per la cura e la prevenzione della malattia. Oggi i servizi di pubblica utilità, in particolare la Sanità, sono impegnati in un processo di riforma, in cui la missione è certamente quella di garantire efficienza ed efficacia al servizio attraverso un processo di autonomia gestionale, i cui cardini si possono individuare nella responsabilizzazione degli operatori e nella valutazione e verifica dei risultati. Parlare di Sanità, come è ovvio, vuol dire parlare di tutela della salute, ossia di un fondamentale diritto della "persona", che fa parte di un insieme di diritti di cittadinanza intesi in senso societario, pluralista e solidale, ai quali corrispondono beni collettivi, che possono essere ottenuti solo se i soggetti sociali si relazionano tra di loro. Il D.L. 502/92, alla voce "Partecipazione e tutela dei diritti dei cittadini", prevede specifiche consultazioni degli utenti e delle associazioni non solo per "la raccolta di pareri" ma anche per l'individuazione dei cosiddetti "segnali di disservizi", nonché la presenza delle associazioni all'interno delle strutture sanitarie. Al titolo IV punto 2: "Le regioni promuovono inoltre consultazioni con i cittadini e le loro organizzazioni anche sindacali ed in particolare con gli organismi di volontariato e di tutela dei diritti al fine di fornire e raccogliere informazioni sull'organizzazione dei servizi. Ed ancora al punto 7: "È favorita la presenza e l'attività, all'interno delle strutture sanitarie, degli organismi di volontariato e di tutela dei diritti; le aziende ospedaliere stipulano con tali organismi, senza oneri, accordi o protocolli che stabiliscano gli ambiti e le modalità della collaborazione fermo restando il diritto alla riservatezza e la non interferenza nelle scelte professionali degli operatori sanitari". Quindi, la nuova normativa che regola il Servizio Sanitario Nazionale, riconosce alle associazioni di volontariato ed alle imprese non-profit, due funzioni essenziali: la partecipazione alla umanizzazione delle prestazioni erogate dagli operatori sanitari, il controllo e quindi la valutazione della qualità dell'assistenza erogata ai cittadini. L'approccio terapeutico alle malattie croniche deve configurarsi come una procedura di équipe multidisciplinare e deve prevedere l'intervento di molte figure professionali. Umanizzare il Sistema Sanitario significa, senza dubbio, entrare sempre di più nell'ottica di una cura della persona che non si riduca solo alla terapia, ma si apra a un più disteso e ampio "prendersi cura" della persona. Tutti i "protagonisti" del processo assistenziale debbono mettersi in relazione positiva e porre il paziente al centro del processo di assistenza. L'analisi dei bisogni complessivi del paziente costituisce il punto di partenza per la stesura di un piano di intervento nel quale siano definiti tipologie, quantità e qualità delle prestazioni. Di fatto l'umanizzazione dell'assistenza produce effetti positivi sulla compliance, sull'adattamento e qualità di vita di pazienti, familiari ed operatori. Una équipe multidisciplinare può garantire un trattamento complessivo ed è indispensabile che tutte le figure professionali abbiano esperienza e formazione sulle malattie croniche. Solo un "modello integrato" di assistenza consente di rispondere alle esigenze, fornisce aiuto ai pazienti, familiari e operatori, quindi coniuga in un unico approccio: efficienza, empowerment del paziente, qualità ed umanizzazione dell'assistenza. È dunque riconosciuto un ruolo determinante alle associazioni, il cui ruolo si configura, quindi, nell'ambito di una collaborazione con le Istituzioni, le Strutture Pubbliche, i pazienti e gli operatori. Solo una Associazione fortemente rappresentativa su un territorio ampio può trovare un filo di contatto per l'affermazione di istanze comuni in diversi ambiti di intervento e in situazioni logistiche molto lontane tra loro.

Parole chiave: volontari, senza scopo di lucro, prendersi cura

Role of the associations in the humanization of health care: collaboration and respect of specific roles

Summary

The association is a reference point both for thalassemic patients and their families. It has to be no profit and the people that work for it are all volunteers. Its main target is to contribute to make the quality of life of thalassemic patients, similar to that of healthy persons, and to find a definitive cure for thalassemia. It also has to stand for the rights and the needs of thalassemic patients with regional and national institutions. Today, all the services of public interest, public healthcare in particular, are going through a process of reformation to guarantee the efficiency and the efficacy of the public healthcare service. Public health is certainly one of the fundamental rights of the "person" and it is part of the complex of the citizen's rights in society context. The Italian government decree 509/92 provides that there should be consultations between citizens and associations, not only to collect opinions, but also to identify all the inefficiencies of public health services. This government decree also provides that associations and volunteers should cooperate with hospitals stipulating with them agreements and protocols that establish the terms of cooperation, respecting the right to privacy and without interfering with the professional choices of the medical staff. The new law, that regulates the public healthcare, recognizes to voluntary and no profit associations two main functions: 1) their role in the humanization of the services given by the doctors; 2) the evaluation of the quality of assistance given to the citizens. Humanize the healthcare system means to take care of the patients not only through medical treatments and therapies, but also to analyze their psychological needs so that they can have a better quality of life. Only a multidisciplinary staff can guarantee this kind of assistance. And this is why the role of associations is so important, because only a strongly representative association can work in cooperation with institutions, public structures, patients and doctors, trying to offer patients and their families a better quality of life.

Key words: volunteers, no profit, take care

Introduzione

L'associazione è punto di riferimento sia per i pazienti talassemici che per le loro famiglie.

L'obiettivo primario dell'Associazione Talassemici è "contribuire a rendere la qualità della vita del talassemico il più possibile simile a quella di un individuo sano fino al traguardo della guarigione".

Si propone lo scopo di rappresentare a livello cittadino e provinciale le istanze ed i bisogni dei pazienti ed inoltre di promuovere la ricerca scientifica per la cura e la prevenzione della malattia.

L'Associazione non ha scopi di lucro, ma si propone di favorire:

1. L'assistenza globale ai soggetti affetti da talassemia major attraverso l'attivazione di servizi specializzati per la cura della talassemia.
2. La soluzione dei problemi relativi all'inserimento dei soggetti affetti da talassemia major nella vita scolastica e nella vita sociale.
3. La ricerca scientifica, mediante l'istituzione di borse di studio o altri tipi di incentivazione.
4. La diffusione di informazioni ai familiari, ai pazienti, ai medici, agli operatori sanitari, agli enti pubblici e privati su ogni argomento a carattere divulgativo e attraverso l'organizzazione di congressi, giornate di studio e la pubblicazione dei lavori scientifici.
5. La promozione dei rapporti con le associazioni mediche e dei pazienti, a livello nazionale ed internazionale, con ogni altra organizzazione avente analoghe finalità istituzionali.

Gli scopi sono:

1. Indire seminari di studio per la formulazione di proposte di natura scientifica, tecnica e sociale.

2. Collaborare con tutti gli enti pubblici e privati interessati alle problematiche degli invalidi ed in particolare dei talassemici.
3. Promuovere lo studio comparato della legislazione riguardante i talassemici nei diversi paesi, al fine di procurare materiale utile alle Istituzioni per migliorare la legislazione nazionale vigente.
4. Collaborare con le associazioni mediche, il Ministero della Sanità, gli Assessorati alla Sanità regionali e le Aziende U.S.L. per attivare e/o uniformare su tutto il territorio nazionale l'applicazione del protocollo di cura della talassemia;
5. Organizzare un servizio di volontariato operante sul territorio nazionale con strutture centrali e locali per assistere i talassemici.
6. Assistere i talassemici con azioni di consulenza ed interventi in ogni campo (lavoro, pensionistica, scuola, attività fisica, attività culturali, tempo libero, ecc.), per favorirne il pieno inserimento sociale, collaborando a tal fine con i Ministeri e le Autorità competenti.
7. Redigere e diffondere un organo di informazione per aggiornare gli iscritti sulle attività.
8. Promuovere finanziamenti e borse di studio per la ricerca sulla talassemia.
9. Promuovere raccolte fondi per il raggiungimento degli scopi sociali.

L'Associazione si avvale del lavoro di un gran numero di collaboratori volontari.

Volontario è la persona che opera in modo libero e gratuito e mette a disposizione il proprio tempo e le proprie capacità per gli

altri. Partecipa attivamente ai processi della vita sociale e con le sue organizzazioni sollecita la conoscenza ed il rispetto dei diritti, rileva i bisogni e i fattori di emarginazione e degrado, propone idee e progetti, individua e sperimenta soluzioni e servizi.

Fare volontariato non significa seguire una prescrizione medica né adempiere ad un dovere istituzionale, ma adoperarsi per qualcun altro senza chiedere nulla in cambio. Il volontariato è una finestra della mente che apre il cuore attraverso il dialogo, l'ascolto, la comprensione, la tolleranza.

Il piano sanitario nazionale 98/2000 recita: "Il volontariato rappresenta un momento forte del nuovo patto solidale, in ragione del suo contributo alla umanizzazione del servizio e per le istanze etiche di cui è portatore. Con la sua presenza contribuisce a dar voce ai bisogni dei soggetti svantaggiati e svolge un ruolo importante nella valutazione partecipata della qualità dell'assistenza".

Oggi i servizi di pubblica utilità, in particolare la Sanità, sono impegnati in un processo di riforma del loro funzionamento, in cui la missione è certamente quella di garantire efficienza ed efficacia al servizio attraverso un processo di autonomia gestionale, i cui cardini si possono individuare nella responsabilizzazione degli operatori e nella valutazione e verifica dei risultati.

Naturalmente lo sviluppo della qualità dei servizi rappresenta il terreno su cui giocare la sfida per realizzare questa missione.

Per il raggiungimento degli obiettivi di salute, una delle Azioni Strumentali è La "Partecipazione dei cittadini".

Infatti nel processo di cambiamento istituzionale e sociale, spetta ai cittadini un "ruolo attivo", ruolo assai rilevante per il rilancio delle politiche di tutela della salute, proprio attraverso la capacità dei cittadini di organizzarsi in modo multiforme, si possono individuare strategie differenziate per tutelare diritti volti alla cura ed allo sviluppo di beni comuni, in considerazione del rispetto dei propri diritti e della soddisfazione dei bisogni.

Parlare di Sanità, come è ovvio, vuol dire parlare di tutela della salute, ossia di un fondamentale diritto della "persona", che fa parte di un insieme di diritti di cittadinanza intesi in senso societario, pluralista e solidale, ai quali corrispondono beni collettivi, che possono essere ottenuti solo se i soggetti sociali si relazionano tra di loro.

L'art. 14 del D.Lgs n. 502/92 (confermato dal D.Lgs n. 229/99) attribuisce alle Regioni un compito assai rilevante rispetto alla "partecipazione e tutela dei diritti dei cittadini", in quanto esse devono tener conto delle indicazioni ricavate dalla verifica degli indicatori di qualità ai fini della "programmazione regionale, per la definizione degli investimenti di risorse umane, tecniche e finanziarie".

Le regioni, inoltre, devono prevedere "la partecipazione delle organizzazioni dei cittadini e del volontariato" nelle attività relative alla programmazione, al controllo ed alla valutazione dei servizi sanitari a livello regionale, aziendale e distrettuale.

Gli indicatori che mirano alla qualità dei servizi e delle prestazioni sanitarie relativamente alla personalizzazione ed umanizzazione dell'assistenza e non solo costituiscono gli elementi per la

valutazione dei servizi e di quanto si tenga conto dei diritti del malato, ma rappresentano anche il terreno concreto su cui si può sperimentare una forma di partecipazione diretta dei cittadini nel controllo democratico delle aziende sanitarie.

Gli indicatori, per definizione, sono i fatti e le cose che devono essere valutate per ottenere delle informazioni rispetto al fenomeno che si vuole osservare, in particolare per misurare il livello di rispondenza dei servizi rispetto agli scopi per i quali essi sono organizzati: lo stesso art. 14 prevede che le aziende sanitarie si avvalgano della collaborazione dei cittadini per "la raccolta ed analisi dei segnali di disservizio".

Il sistema degli indicatori di qualità diviene quindi elemento essenziale per il governo delle aziende sanitarie, per il miglioramento della qualità.

Il D.L. 502/92 che alla voce "Partecipazione e tutela dei diritti dei cittadini" prevede specifiche consultazioni degli utenti e delle associazioni non solo per "la raccolta di pareri" ma anche per l'individuazione dei cosiddetti "segnali di disservizio", nonché la presenza delle associazioni all'interno delle strutture sanitarie. Al titolo IV punto 2: "Le regioni promuovono inoltre consultazioni con i cittadini e le loro organizzazioni anche sindacali ed in particolare con gli organismi di volontariato e di tutela dei diritti al fine di fornire e raccogliere informazioni sull'organizzazione dei servizi. Ed ancora al punto 7: "E' favorita la presenza e l'attività, all'interno delle strutture sanitarie, degli organismi di volontariato e di tutela dei diritti; le aziende ospedaliere stipulano con tali organismi, senza oneri, accordi o protocolli che stabiliscano gli ambiti e le modalità della collaborazione fermo restando il diritto alla riservatezza e la non interferenza nelle scelte professionali degli operatori sanitari.

In ogni caso dalla nuova normativa che regola il Servizio Sanitario Nazionale, alle associazioni di volontariato ed alle imprese non-profit, vengano riconosciute in particolare due funzioni essenziali: la partecipazione alla umanizzazione delle prestazioni erogate dagli operatori sanitari, il controllo e quindi la valutazione della qualità dell'assistenza erogata ai cittadini. Di fatto contribuiscono a dar voce ai bisogni dei soggetti svantaggiati e svolgono un importante ruolo nella valutazione della qualità dell'assistenza.

È dunque riconosciuto un ruolo determinante alle associazioni di volontariato e del non-profit nell'ambito di un progetto comune alle Istituzioni, che prevede la complementarietà di ruoli per i diversi aspetti assistenziali, la valorizzazione dei nursing, la collaborazione delle famiglie, la capacità di coalizzare le forze attive operanti in tutti i settori al fine di:

- migliorare la qualità di vita dei pazienti;
- assicurare una migliore risposte alle aspettative di pazienti e famiglie;
- ridurre i tempi di ospedalizzazione, e quindi le giornate di degenza;
- valorizzare e sostenere il lavoro degli operatori sanitari, finalizzandolo al soddisfacimento delle aspettative dei malati;
- valorizzare e sostenere l'opera del Medico di Base tramite l'offerta di un supporto specialistico.

L'area delle malattie croniche è un ambito clinico-assistenziale dove afferiscono pazienti con patologie gravi, gravate da complicanze evolutive, a volte con prognosi infausta.

Accanto al peso della malattia i malati quindi sperimentano numerosi altri problemi quali la solitudine, il dolore, l'angoscia, l'isolamento, la diversità, l'emarginazione, l'incertezza del futuro, e così via.

I vissuti di sofferenza fanno emergere atteggiamenti non facilmente comprensibili ai quali corrispondono bisogni a cui spesso non è facile dare risposte, ma la mancanza di risposta alimenta una sofferenza psicologica continuativa che interessa i pazienti, i familiari e coinvolge anche gli operatori sul piano professionale, personale ed umano.

Tutti i "protagonisti" del processo assistenziale debbono parlarsi e mettersi in relazione positiva tra di loro per migliorare il clima; i pazienti debbono necessariamente essere considerati al centro del processo di assistenza; tutti coloro (Enti e Persone) che intendono migliorare "le condizioni" debbono realizzare un vero e proprio Patto di Solidarietà, che consideri pazienti e genitori partner fondamentali per quanto riguarda gli aspetti legati all'umanizzazione.

Umanizzare il Sistema Sanitario significa, senza dubbio, entrare sempre di più nell'ottica di una cura della persona che non si riduca solamente a terapia, ma si apra a un più disteso e ampio "prendersi cura" della persona.

Perché l'umanizzazione del sistema sanitario sia reale, occorre anche che tutta l'azione sanitaria sia svolta al massimo delle capacità umane, e questa è un'esigenza etica.

Nello stesso tempo, il "prendersi cura" porta a interrogarsi anche sullo stesso concetto di salute. A tale proposito "è importante acquisire una più adeguata visione della salute, che si fondi in un'antropologia rispettosa della persona nella sua integralità. Lungi dall'identificarsi con la semplice assenza di malattie, un tale concetto di salute si pone come tensione verso una piena armonia e un sano equilibrio a livello fisico, psichico, spirituale e sociale".

Si tratta allora di affrontare i temi della Sanità secondo l'ottica di uno Stato Sociale che sappia coniugare insieme assistenza e produttività, efficienza e qualità, giustizia e solidarietà.

Ciò che è in gioco è quella umanizzazione dell'intero sistema sanitario.

In questo senso anche l'introduzione in ambito sanitario di criteri gestionali di tipo aziendalistico è accettabile e condivisibile se essi sono finalizzati all'ottimizzazione dei risultati e nella misura in cui servono a ottimizzare l'impiego delle risorse finanziarie, tecnologiche ed umane, perché "la cura della persona" sia più adeguata e sia garantito a tutti gli uomini, secondo i reali bisogni di ciascuno, il diritto alla tutela della propria salute.

Oggi il paziente sa che la medicina mette a sua disposizione grandi risorse, che egli carica di attese e di pretese, fondate le une sul bisogno, le altre sul diritto e spesso crede che i bisogni e i diritti debbano essere esauditi all'interno di una tecnologia medica di alto livello.

L'analisi dei bisogni complessivi del paziente costituisce il punto di partenza per la stesura di un piano di intervento nel quale siano definiti tipologie, quantità e qualità delle prestazioni.

L'associazione di volontariato analizza le situazioni contingenti di disagio e le necessità emergenti per procedere ad una generalizzazione. Il fine è quello di rivitalizzare il rapporto tra il malato e le Istituzioni ed arrivare ad una effettiva assistenza "olistica", cioè integrale dell'ammalato.

L'approccio terapeutico alle malattie croniche deve configurarsi come una procedura di équipe multidisciplinare e deve prevedere l'intervento di molte figure professionali:

1. medici di medicina generale;
2. medici specialisti;
3. infermieri professionali;
4. consulenti;
5. psicologo;
6. assistente sociale e/o sanitario, altri operatori socio-assistenziali;
7. volontario.

Solo un'équipe multidisciplinare e coordinata da un medico responsabile può garantire un trattamento complessivo (medico, consulenti, psichiatra o psicologo, infermieri, assistente sociale, altri operatori). È indispensabile che tutte le figure professionali abbiano una formazione specifica sulla malattia e sui counselling ed esperienza nel trattamento delle malattie croniche ed in particolare lo psicologo a cui fa capo l'équipe.

È importante fornire risposte adeguate e di qualità, riservare tempo e spazio adeguati ai pazienti e loro familiari.

Un "modello integrato" di assistenza psicologica in "area cronica" consente di rispondere alle esigenze e fornisce contemporaneamente aiuto ai pazienti, ai loro familiari e agli stessi operatori.

L'intervento psicologico deve agire su tre livelli: formazione degli operatori, assistenza ai pazienti e loro familiari, organizzazione del lavoro.

Tale modello consente di coniugare in un unico approccio: efficienza, empowerment del paziente, qualità ed umanizzazione dell'assistenza.

In questa prospettiva, sono stati realizzati studi specifici che mostrano come nel trattamento del malato cronico la gestione delle problematiche emotive, psicologiche e relazionali, se adeguatamente soddisfatte, riduce i "costi" emotivi del trattamento, contribuisce all'umanizzazione dell'assistenza sanitaria e consente un risparmio di risorse sia umane che economiche.

Di fatto l'umanizzazione dell'assistenza produce effetti sulla compliance, sull'adattamento e qualità di vita di pazienti, familiari e operatori.

Gli strumenti sono soprattutto i colloqui, il sostegno psicologico ai pazienti e familiari, le valutazioni psicodiagnostiche. Il lavoro di gruppo e counselling su casi clinici con gli operatori, rappresentano atti fondamentali di confronto ed approfondimento per le strutture assistenziali.

I risultati attesi sono relativi alla compliance, alla vita emotiva

(riduzione dell'ansia, della depressione) e al recupero del livello di qualità di vita dei pazienti; per gli operatori sono invece efficienza, un elevato grado di soddisfazione ed una netta riduzione di rischio del burn-out,

Il ruolo delle associazioni si configura quindi nell'ambito di una collaborazione con le Istituzioni, le Strutture pubbliche, i pazienti e gli operatori.

È dunque riconosciuto un ruolo determinante alle associazioni di volontariato, e del non-profit nell'ambito di un progetto comune alle Istituzioni, che prevede la complementarietà di ruoli per i diversi aspetti assistenziali, la valorizzazione del nursing, la collaborazione delle famiglie, la capacità di coalizzare le forze attive operanti in tutti i settori.

Tuttavia, ancora oggi, molte associazioni ed in particolare coloro che rappresentano piccole categorie di ammalati (malattie rare, malati cronici), hanno difficoltà a relazionarsi con le Istituzioni, ed hanno concrete difficoltà a concordare programmi comuni per favorire l'adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze dei cittadini.

In tale contesto solo una associazione fortemente rappresentativa su un territorio ampio può trovare un filo di contatto per l'affermazione di istanze comuni in diversi ambiti di intervento e in situazioni logistiche molto lontane tra loro.

Una mediazione tra il voler fare e come farlo, può essere la reazione istintiva a un problema sentito in prima persona o vissuto da altri.

Il ruolo delle associazioni per una umanizzazione dell'assistenza: collaborazione nel rispetto dei ruoli reciproci

I. Stefano

Unità Operativa di Microcitemia, Presidio Ospedaliero Padiglione S. Anna, A. O. SS. Annunziata

Riassunto

Le associazioni devono garantire informazione e servizi agli iscritti integrando quelle assicurate dalle istituzioni. Per il buon funzionamento delle associazioni devono essere fissate delle regole e deve esistere una adeguata informazione su di esse sia per il personale sanitario che per l'utenza. Gli ospedali per un corretto funzionamento hanno bisogno di precisione e programmazione ma proprio negli ospedali vi è ansia e tensione: bisogna mediare e avere rispetto da ambo le parti, operatori sanitari e utenti. Le associazioni sono in grado di dare risposte in maniera rapida perché non hanno tempi e i vincoli della pubblica amministrazione. Ma per mantenere questa loro relativa libertà e per acquistare e non perdere consenso le associazioni devono operare nel scrupoloso rispetto delle regole della trasparenza e della democrazia.

Parole chiave: informazione, regole, programmazione

Role of the associations in the humanization of health care: collaboration and respect of specific roles

Summary

The associations have to guarantee information and services to the registered members in order to integrate those assured by the institutions. For their good operation the associations must be regulated by fixed rules well known to both the sanitary staff and the users. The hospitals can't exist without precision and programming but actually they are places full of uncontrolled anxiety and tension. This is why it's necessary mediation and respect from both parts: health workers and users of the service. The associations are in the position to give answers very quickly because they don't have long operating time and bonds as the public service does. But in order to maintain this relative freedom, to acquire consent and not to lose it, they must act with scrupulous respect of the transparency and democracy rules.

Key words: information, rules, programming

Il ruolo delle Associazioni di Volontariato è ovviamente quello di fornire ai propri iscritti le informazioni necessarie per la tutela dei loro diritti, nonché quello di prestare quei servizi che sono previsti dallo statuto delle associazioni, servizi che integrano le prestazioni garantite dalle istituzioni. A tal proposito ci si augura che vi possa essere una proficua collaborazione fra istituzioni e associazioni di volontariato in modo che possano assicurarsi a vicenda la maggiore efficienza ed efficacia possibile.

In ogni tipo di organizzazione, non solo sono necessarie delle regole ma anche la più ampia divulgazione delle stesse allo scopo di stabilire un rapporto positivo di collaborazione e di rispetto tra le varie componenti: in questo caso il personale sanitario e l'utenza ospedaliera. E' necessario tenere presente che, se ci sono degli ambienti in cui tutto deve essere previsto, programmato e organizzato, questi sono, senza dubbio, gli ospedali: per tanto proprio qui bisogna stabilire delle regole molto precise, e proprio qui,

occorre che queste regole siano rispettate, con il massimo scrupolo, da parte di tutti. Ma l'ambiente ospedaliero è caratterizzato anche dalle circostanze tutte speciali in cui si realizza il rapporto servizio – utenza. Vi è infatti tensione ed ansia sia nell'una che nell'altra componente. Gli operatori sanitari vivono una realtà particolare: essi, infatti, sono costantemente a contatto con la sofferenza e hanno sulle spalle il pesante fardello di essere responsabili della vita e della salute dei pazienti. Pertanto, da entrambi i lati servono comprensione, pazienza, disponibilità, rispetto che occorre meritarsi da entrambe le parti.

L'apporto delle Associazioni di Volontariato è particolarmente utile in quanto per la loro maggiore libertà di azione sono in grado di garantire rapidità di azione, di movimento e di coinvolgimento. Nello stesso tempo, proprio per questa libertà che le

caratterizza è necessario garantire chiarezza e trasparenza, e per ottenere questo scopo è necessaria una gestione democratica. L'Associazione mette insieme le diverse esperienze, le diverse conoscenze: è il punto di incontro fra la gente e le istituzioni. L'Associazione deve essere il megafono che amplifica la voce di coloro che ricorrono all'aiuto del Volontariato, per richiamare l'attenzione delle istituzioni spesso tutte concentrate nei loro obiettivi.

Corrispondenza:

Stefano Ippazio

Responsabile Unità Operativa di Microcitemia

Presidio Ospedaliero Padiglione S. Anna

A. O. SS. Annunziata

E-mail: ezio.stefano@libero.it

Abstracts

Sindrome colitica acuta in talassemico da probabile infezione da *Yersinia enterocolitica*: descrizione di un caso

R. Trunfio, F. Mammì, A. Perri

U.O. di Pediatria e Neonatologia, Centro Microcitemico ASL 9, Locri

Introduzione

In passato numerosi lavori hanno descritto la facilitazione alle infezioni da *Yersinia Enterocolitica* (YE) nei Talassemici che usano Desferroxamina(DFO); di fronte ad un paziente Talassemico con gastroenterite febbrile si raccomandava la sospensione della DFO e la contemporanea somministrazione antibiotica. Difficile è l'identificazione della YE nelle feci sia per la sua crescita lenta, sia per la somiglianza con la normale flora fecale.

Caso clinico

In data 2 aprile c.a. si è ricoverato il Talassemico P.P. di anni 14. Da circa una settimana presenta febbre elevata, dolori addominali e diarrea mucosanguinolenta. Negli ultimi giorni epigastralgia e vomito. All'ingresso aspetto sofferente con cute pallida scarsamente idratata; dolore spontaneo ed alla palpazione superficiale in sede epigastrica.

Emocromo: Hb 7.8 GR 2720000 GB 8890 (N.67, L.26, E.3, M.4), Piastrine 127000, VES 1h 127,PCR 80, 50, IgG 14,7,IgA 4,IgM 1,8,GOT 55,GPT46,yGT 10, Glicemia 99, Azotemia 35, Creatinina 0.9 K 3.2, Na 138, Ca 9,9. Ha intrapreso terapia reidratante con soluzioni gluco-saline per fleboclisi, Ceftriaxone 2 g/die e Ranitidina per via endovenosa. Esami coproculturali (3 campioni) sono risultati negativi, mentre la sierodiagnosi di W.W. ha evidenziato positività per Brucella con titolo 1:400. La degenza si è protratta per 7 giorni e in tale periodo è stata sottoposto a due

cicli di emotrasfusione con Pappa di GR isogruppo con normalizzazione dei valori dell'anemia. Dopo qualche giorno dal ricovero regressione della febbre, delle epigastralgie; la normalizzazione completa dell'alvo si è verificata successivamente.

Discussione

L'interpretazione della sierodiagnosi deve tener conto del fatto che la somiglianza antigenica tra YE sierotipo 09 e la brucella può essere responsabile di una reazione di Wright falsamente positiva. Per tale motivo riteniamo che il nostro paziente abbia presentato una infezione da YE. Da qualche tempo avevamo intensificato la terapia DFO con risultati soddisfacenti per quanto riguarda i valori della ferritina (da valori oltre i 2000 a 700). Inoltre il nostro paziente vive in campagna accudendo transitoriamente i maiali che, come è noto, ospitano i sierotipi di solito implicati nella malattia umana.

Conclusioni

Non abbiamo potuto dimostrare la presenza di YE nelle feci del paziente ed inoltre il nostro laboratorio non è in grado di dimostrare la risposta anticorpale con il test di agglutinazione passiva. Riteniamo comunque che la malattia del nostro paziente sia stata causata da un'infezione da YE in quanto la terapia sintomatica ed antibiotica effettuata hanno determinato, da subito, un miglioramento delle condizioni generali.

Valutazione dei servizi offerti da uno studio pediatrico territoriale

G. De Luca^{1,2}, G. Panza¹

¹Pediatria di Famiglia Amantea (CS); ²AFS Berlingò (Associazione di Formazione Sanitaria, Maria Berlingò)

Le nuove esigenze assistenziali hanno determinato un sempre maggiore numero di studi medici con la presenza di più pediatri con l'apporto di personale di segreteria.

Dopo circa due anni di attività di gruppo, nel nostro studio, sito in un'area di circa 20.000 abitanti in provincia di Cosenza, si è pensato di elaborare un questionario da somministrare ai genitori degli assistiti in maniera da valutare il gradimento di tale modificata organizzazione assistenziale. In tale questionario si è anche pensato di verificare il gradimento di piccole indagini diagnostiche praticate all'interno dello studio e di prospettare un'attività di educazione sanitaria e di primo soccorso pediatrico da eseguire con i genitori, nello studio, con il pediatra e di valutare l'interesse verso le medicine alternative. Il questionario conteneva 10 semplici domande con diverse possibilità di risposta: sì, no, non so, forse, e veniva compilato in sala d'attesa dai genitori ed al termine inserito in apposito contenitore. Il questionario era chiaramente anonimo. La distribuzione del questionario è avvenuta per circa 4 mesi e sono state raccolte 400 schede.

Le prime 5 domande riguardavano la gestione organizzativa assistenziale dello studio (congruità di orario di apertura, modalità di accesso, sistema di prenotazione, uso del telefono e presenza di segretaria). La sesta domanda era riferita al gradimento dell'esecuzione in studio di piccole indagini diagnostiche (tampone faringeo, esame urine). La 7, 8, 9 riguardavano la possibilità di trattare con i genitori, in ambulatorio temi di educazione sanitaria e di primo soccorso riguardante i bambini. La 10 domanda riguardava la possibilità che il pediatra praticasse anche terapie mediche

alternative (omeopatia, fitoterapia e via dicendo). Dall'analisi dei 400 questionari risulta che le modalità organizzative attualmente praticate nel nostro studio risultano avere un 90% di gradimento (risposta sì alle prime 5 domande). Ancora più gradito risulta essere la possibilità di eseguire piccole indagini diagnostiche nello studio del pediatra (95% domanda 6). L'82% dei genitori sono disponibili a seguire, presso lo studio del pediatra dei programmi di educazione sanitaria e primo soccorso (risposta sì alle domande 7, 8, 9), mentre il 35% dei genitori gradisce che il pediatra abbia anche competenze di medicine alternative.

Lo studio del pediatra rimane una struttura insostituibile preposta ad effettuare delle prestazioni diagnostiche, terapeutiche e preventive individuali. Una struttura con più pediatri e collaboratrice meglio risponde al gradimento dell'utenza ed alle moderne esigenze organizzative assistenziali basate sui criteri di efficienza, efficacia, etica ed equità. Molto più rispetto al passato si evidenzia una disponibilità dell'utenza a seguire, all'interno dello studio, dei programmi di educazione sanitaria con il pediatra, probabilmente per una migliore organizzazione dello studio percepita dai genitori. Anche l'interesse verso le medicine alternative sembra essere notevolmente accresciuto rispetto al recente passato.

Corrispondenza:

Prof. De Giampaolo Luca

E-mail: giampaolo60@libero.it

La storia di Valerio, adolescente morto di obesità

L. Russo¹, P. Ecuba², P. Capone², R. Carulli², A. Coppola², S. Miele²

¹U.O.A.R.; ²Pediatri Mediterranei Consociati, Distretto Sanitario 47, A.S.L. Napoli 1, Napoli

I Pediatri Mediterranei consociati sono cinque pediatri, ciascuno con una diversa subspecializzazione, che svolgono in gruppo l'attività di pediatri di libera scelta a Napoli, in un'area in pieno centro metropolitano ad alta densità abitativa e con un'utenza mista, medio-borghese. Ad essi si associano di volta in volta, per lo studio e l'approfondimento di casi selezionati, specialisti in diversi settori che arricchiscono le competenze basali del Gruppo.

Una pediatra-neuropsichiatra infantile ed una psicoterapeuta dell'età evolutiva narrano la storia di un adolescente morto per la sua obesità mostruosa e per il quale gli adulti avevano scelto la strada per guarire. Genitori, medici, chirurghi, psicologi riempiono Valerio di sguardi e di richieste ma non gli offrono la sola vera cura che potrebbe saziarlo: la possibilità di scegliere e provare. In questo caso l'obesità che ha caratterizzato la breve vita del nostro paziente, Valerio, ha rappresentato il tentativo di rispondere a due tipi di esigenze: la prima è stata quella di colmare la costante sensazione di noia, solitudine e quindi di vuoto interno con un'ininterrotta introduzione di cibo e la seconda quella di occupare un maggiore "spazio" nel circuito emozionale della famiglia.

Valerio è nato con un peso normale e, fino all'età di tre anni, è vissuto in un paesino della provincia lucana da dove la famiglia si è bruscamente allontanata per problemi riguardanti la relazione genitoriale; a Napoli la madre ha cominciato a lavorare come collaboratrice domestica ed il padre come portiere in uno stabile. Valerio, così piccolo, dunque, trascorreva molte ore della giornata da solo in casa e l'unica consolazione alle sue richieste di attenzione consisteva nella somministrazione sbrigativa di dolciumi da parte del padre che poteva allontanarsi dal suo posto di lavoro giusto il tempo di accontentarlo; è forse a questo punto che possiamo individuare il primo indizio della fissazione di Valerio alla gratificazione orale come difesa dalla solitudine. Valerio è aumentato di peso fino a diventare francamente obeso intorno all'età di 10 anni, quando ha iniziato la prima di una serie numerosa di diete tutte fallite. Ciascuno degli specialisti interpellati di volta in volta ha sempre dato un'importanza prevalente alla dietoterapia ma nessuno ha considerato la possibilità che per il piccolo Valerio l'obesità potesse rappresentare una richiesta di attenzione affidata al corpo il cui strumento era la voracità; due di

queste diete sono state effettuate in regime di ricovero presso centri specializzati dove rimaneva affidato al personale per più mesi e dove il programma terapeutico consisteva nel solo regime dietetico senza che ci fosse neanche l'attenzione all'organizzazione del tempo tra i "pasti". A 14 anni Valerio aveva raggiunto il peso di 150 kg per cui i chirurghi, scelti dai genitori come coloro che avrebbero guarito il figlio, posero l'indicazione alla applicazione di un palloncino gastrico vista la totale negatività di tutti gli esami ematochimici e strumentali. Anche questo tentativo terapeutico fallì per cui Valerio fu sottoposto ad un intervento di bendaggio gastrico nonostante quest'ultimo presupponesse una forte motivazione alla collaborazione che in Valerio non era stata valutata; infatti Valerio dopo qualche mese cominciò a riprendere peso avendo modificato strategicamente il suo modo di nutrirsi scegliendo alimenti che più facilmente potessero attraversare lo stomaco e non fossero così vomitati come l'effetto collaterale dell'intervento di by-pass prevedeva; è sensuale la descrizione che Valerio fa della piacevole sensazione di liquefazione dei biscotti in bocca prima di essere ingoiati. Dopo questo ennesimo insuccesso, all'età di 16 anni circa, senza che Valerio potesse scegliere, gli fu imposta, come ultima risorsa una psicoterapia; prima di procedere ad un by-pass intestinale che a noi è sembrato da subito inadeguato sia per la giovane età del paziente che per la sua organizzazione di personalità, i "medici" hanno pensato alla psicologia come allo strumento che potesse in un tempo limitato risolvere gli ostacoli alla "guarigione" che doveva avvenire a tutti i costi. Il vissuto di Valerio emerso durante i colloqui tenuti con la psicoterapeuta e iniziati all'età di quindici anni è impregnato, infatti, di sentimenti angosciosi relativi all'ambivalenza che ha sempre nutrito verso il suo dover-volesse essere solo. Le radici della sua patologia andavano forse cercate nella storia personale remota attraverso una psicoterapia molto precoce da affiancare alla dieta solo nel momento in cui essa potesse essere stata recepita come un aiuto e quindi come un segnale di attenzione dell'ambiente. La sensazione che emerge leggendo i colloqui fatti con i genitori che erano quelli che riferivano delle decisioni dei chirurghi a Valerio e poi alla terapeuta, è che queste fossero prese mediante l'uso di un algoritmo di quelli che aiutano ad arrivare acriticamente alla soluzione clinica; dai primi incontri di psicoterapia Valerio si è

mostrato adeguato nei gusti, nei gesti e negli interessi; è tranquillo, è un bravo studente, non si tatua, non si sballa ma ha imparato fin da piccolo a nascondersi nel suo stesso corpo affidandogli il difficile compito di cercare di occupare spazio nella mente degli adulti. La voracità di Valerio ha cominciato ad esprimersi anche attraverso la richiesta di un maggior numero di sedute settimanali di psicoterapia e nell'ambito di queste esprimeva continuamente la sensazione di vuoto che insieme alla incapacità a veicolare all'esterno una qualunque forma di aggressività dava il senso della profonda depressione che probabilmente, a nostro parere, era antecedente e preparatoria all'obesità; i genitori furono messi al corrente del rischio che comportava l'intervento sia nell'immediato che a distanza ma la scelta di operare Valerio ormai arrivato al peso di 220 kg ed informato solo a cose fatte, ci dice molto circa la difficoltà dei genitori a poter collaborare al progetto della guarigione con il figlio, preferendo il chirurgo come terapeuta ritenuto in grado di risolvere il problema. La psicoterapia di Valerio proseguita intanto per circa un anno lo aveva portato comunque

alla consapevolezza di poter scegliere una via lenta ma profondamente coinvolgente e diretta alla conoscenza del dolore che era dentro di lui. Il tempo che lui avrebbe voluto non è stato però il tempo degli "altri", di quelli che avrebbero voluto aiutarlo.

Valerio è morto a 17anni, tra grandi sofferenze, in seguito alle complicanze dell'intervento di by-pass intestinale.

L'interesse di questa storia segnala la necessità della comunicazione empatica tra le varie branche mediche che si occupano di patologie multifattoriali nell'interesse vero dei pazienti soprattutto se adolescenti problematici.

Corrispondenza:

Pasquale Maria Capone

Piazza degli Artisti, 27 - 80129, Napoli

Tel. e Fax: 081/5781011

E-mail: Pasquale.capone@fastwebnet.it

Pmc.pmc.1@virgilio.it

Pediatri Mediterranei Consociati

Educazione alla salute, scuola e pediatria di famiglia

G. De Luca

Pediatra di famiglia, AFS (Associazione di Formazione Sanitaria) M. Berlingò

Introduzione

Il pediatra è da sempre il professionista medico che affronta le varie problematiche che interessano l'età dell'accrescimento (1). Ancora non è stato probabilmente coinvolto, in maniera adeguata nelle diverse progettualità scolastiche, mentre invece potrebbe svolgere un ruolo importante sia indirettamente mediante un supporto alle figure professionali nella scuola che si occupano di educazione alla salute, sia direttamente nei confronti dei bambini e degli adolescenti (1, 2).

Normativa scolastica per l'educazione alla salute

In ambito scolastico, le normative che regolano l'intervento educativo e preventivo sanitario sono state introdotte a partire dal 1990, (legge 162/1990, DPR n° 309 del 1990 poi inserita nel T U n° 297 del 16.04.1994). La legge prevedeva l'istituzione dei Centri di Informazione e Consulenze (CIC), all'interno delle scuole secondarie superiori e dei Docenti Referenti, ai quali venivano affidati i compiti di coordinare, progettare e promuovere interventi di educazione alla salute (Tabella 1). La normativa prevedeva, inoltre, la costituzione di un Comitato Tecnico Provinciale con compiti di indirizzo, coordinamento e supporto, definizione delle scelte e dei criteri per l'assegnazione dei fondi alle scuole (3). Altri DPR e direttive ministeriali hanno cercato di stimolare le scuole a produrre dei progetti tali da intervenire nelle situazioni di disagio e prevenire dei comportamenti a rischio. In particolare il D.M. n° 292 del 03.12.1999 ribadisce che la scuola deve elaborare dei propri progetti formativi mediante un'azione concertata con le Aziende Sanitarie Locali (ASL), nel complessivo piano dell'offerta formativa (3). La legge 328 dello 08.11.2000 " legge quadro per la realizzazione del sistema integrato d'interventi e servizi sociali" affidava agli Enti Locali il compito di assicurare interventi atti a garantire la qualità della vita, pari opportunità, abolizione della discriminazione, nonché la formazione di iniziative mirate a prevenire, eliminare o ridurre condizioni di disabilità, di bisogno, di disagio individuali e familiare.

Progetti, pediatra, scuola

Ogni scuola, nell'ambito della propria autonomia, dovrebbe elaborare un serio progetto di educazione alla salute scegliendolo tra gli obiettivi di salute previsti dal Piano Sanitario Nazionale e Regionale per svolgere un'azione preventiva utile ed adeguata. Un maggior coinvolgimento del pediatra nelle attività scolastiche, mirato a modificare i comportamenti dei giovani, potrebbe rappresentare un mezzo innovativo di educazione alla salute. In un tale progetto si tratterebbe di mettere il giovane al centro dell'iniziativa formativa mediante un coinvolgimento attivo in ambito collettivo, cercando, inoltre, di far

Tabella 1. Principali compiti di educazione alla salute del docente referente (da 3, modif.).

- **Mantenere i rapporti con il comitato tecnico provinciale per l'educazione alla salute**
- **Concorrere alla promozione di attività formative rivolte agli insegnanti**
- **Costituire punto di riferimento e di collegamento per la realizzazione dei progetti connessi all'attività di consulenza e di informazione nei "cic"**
- **Offrire consulenze e sostegno organizzativo per la realizzazione delle iniziative proposte da gruppi di studenti**
- **Coinvolgere le famiglie e le realtà locali nell'attività di prevenzione**
- **Favorire la documentazione delle iniziative per la loro diffusione all'interno ed all'esterno della scuola anche nella prospettiva di valutare "i cambiamenti veicolati dalle iniziative preposte e realizzate"**

Tabella 2. Fasi del progetto "self-help" (da 4, modif.)

- Compilazione anonima di un questionario distribuito all'interno della scuola
- Colloquio individuale con il pediatra e valutazione clinica (per affrontare interrogativi riguardanti la crescita, le modificazioni somatiche ed i comportamenti con particolare attenzione ai processi di tutela del benessere personale, ai fattori protettivi e di rischio)
- Discussione fra pari con gli studenti formati
- Discussione in piccoli gruppi, sui risultati dei questionari, poi in plenaria con l'insegnante e l'operatore sanitario

emergere le problematiche individuali, anche basandosi sul vissuto del soggetto nell'ambito scolastico, cioè sviluppando un'alleanza tra pediatri ed insegnanti. Un esempio di coinvolgimento del pediatra è rappresentato dal progetto "self help", attuato da più anni nella città di Cesena (4, 5). Tale progetto consiste in un programma di collaborazione tra ASL (consultorio giovani, servizio di psicologia clinica dell'adolescenza, ufficio educazione alla salute con il pediatra di comunità), e scuola, con l'obiettivo di coinvolgere gli adolescenti nell'autovalutazione e nella tutela del proprio stato di salute (Tabella 2) (4, 5). Il pediatra, insieme agli insegnanti, dovrebbe essere in grado di formare anche alcuni adolescenti su problematiche sanitarie

particolarmente sentite quali la sessualità, la contraccezione e le malattie sessualmente trasmesse. Saranno poi gli adolescenti stessi, in condizioni adeguate, a "passare" le informazioni ai compagni comportandosi da "educatori dei pari". La precisa indicazione dei percorsi metodologici e degli obiettivi formativi, insieme al coinvolgimento attivo dei giovani studenti consentirà di raggiungere i risultati previsti. È necessario quindi che la scuola sia più sensibile verso "le professionalità esterne" alla scuola stessa e ripensi alla metodologia progettuale della promozione alla salute per modificare in positivo alcune abitudini o stili di vita non adeguati dei giovani studenti.

Bibliografia

1. De Luca G, Ruggiero P, Raiola G, Bertelloni S, De Sanctis V. L'assistenza sanitaria territoriale ed i bilanci di salute dell'adolescente. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2004; 2:25
2. Burgio GR. L'adolescente fra soma e psiche, merita il pediatra. *Minerva Pediatrica* 2001; 53:391
3. Mangiagli A, Campisi S. Educazione alla salute nelle scuole. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2004; 2 (Suppl 1):88
4. Mazzini F, Rossi O. "Self-help project": an educational program to support adolescent wellbeing. *Ital J Pediatr* 2003; 29:22
5. Iaia M, Mazzini F. Utilità di una rete di servizi territoriali per l'adolescente. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescente* 2004; 2 (Suppl 1):77

Corrispondenza:

Giampaolo De Luca

E-mail: giampaolo60@libero.it

Valutazione dell'insulino-resistenza in 48 giovani pazienti affetti da beta-talassemia

F. Talerico¹, G. Zimatore¹, M.C. Galati², S. Magro³

¹U.O. Medicina Generale I; ²U.O. di Ematologia Pediatrica; ³U.O. di Microcitemia ed Emopatie Infantili, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

Introduzione

Abbiamo studiato la tolleranza glucidica in una particolare popolazione di soggetti che sviluppa precocemente il diabete in una elevata percentuale di casi sottoponendo ad OGTT 48 soggetti affetti da talassemia di età compresa fra 12 e 16 anni e abbiamo determinato l'insulinemia ad ogni prelievo. I dati ottenuti mostrano una condizione di iperinsulinemia e insulino resistenza in circa l'80% dei casi quale condizione che spesso precede l'esordio di Diabete Mellito insulino-dipendente che si manifesta in una elevata percentuale di questi soggetti con il progredire dell'età.

Scopi

Nel paziente affetto da talassemia, l'emosiderosi è causa di alterato metabolismo glucidico che si manifesta con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e nel 6-18% dei casi con diabete mellito (DM) (1).

Scopo del lavoro è valutare le alterazioni del metabolismo glucidico presenti in un gruppo di giovani talassemici, da noi seguiti.

Pazienti e metodi

Un gruppo di 48 giovani pazienti talassemici di età compresa fra 12 e 16 anni, di cui 30 maschi e 18 femmine, afferenti ai centri per la talassemia di Catanzaro e Crotone, tutti trattati con terapia

ferrochelante intensiva e trasfusione-dipendenti, fu sottoposto a curva da carico di glucosio (OGTT). Lo studio durò tre mesi. Ad ogni soggetto fu somministrata una soluzione di glucosio per os nella misura di 1,75 g/kg di peso corporeo fino ad un peso di 40 kg. Ai soggetti con peso corporeo maggiore di 40 kg venne somministrata la dose standard di 75 g di glucosio dopo 10-12 ore di digiuno notturno.

Furono determinati la glicemia, l'insulinemia ed il C-peptide al tempo 0', 30', 60', 90' 120'. A questi dati abbiamo applicato due metodi semplici e sufficientemente validati, l'Homa e l'ISI-Composito, che misurano la sensibilità insulinica prevalentemente epatica il primo, ed epatica e tissutale il secondo (2-5).

Risultati

Dei 48 soggetti esaminati, 2 risultarono affetti da DM, 6 mostrano ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e 40 normale tolleranza al glucosio (NTG).

Sia nei soggetti IGT che NGT risultarono alti livelli di insulinemia, mentre nei 2 pazienti affetti da diabete mellito i livelli di insulinemia e C-peptide risultarono molto bassi.

In Tabella 1 è riportato lo studio con IR Homa, ISI Homa e ISI composito nei 48 soggetti della nostra casistica. La nostra casistica mostra che ben 32 / 48 (66,7 %) soggetti hanno valori di IR Homa elevati (superiori a $2,7 \pm 0,1$) (2) (3). Gli stessi dati trattati con la metodica ISI Composito e confrontati con la scala "0 - 12" di riferimento (4, 5) mostrano che in 7 casi abbiamo valori superiori al punto medio della scala e in 41 (85,4 %) valori inferiori.

Tabella 1.

Casi Metodi	Popolazione totale n° 48	IGT n° 6 (12,5%)	NGTn° 40 (83,3%)
IR Homa	3,83 ± 2,22 (0,69- 9,08)	5,05 ± 2,12 (2,52-8,12)	3,61 ± 2,05 (0,69-9,08)
ISI Homa	0,39 ± 0,31 (0,03-1,44)	0,23 ± 0,09 (0,12-0,39)	0,41 ± 0,31 (0,11-1,44)
ISI Comp	3,76 ± 2,21 (0,8-10,29)	2,45 ± 0,62 (1,38-3,07)	4,03 ± 2,26 (1,5-10,29)

E ciò conferma l'alta prevalenza di Insulino-resistenza (I-R) nella popolazione esaminata.

Il confronto fra le metodiche usate ha mostrato un alto indice di correlazione tra ISI Homa e ISI Composito ($r = 0,89$; $p < 0,0001$); molto alto è risultato l'indice trovato fra ISI Composito e il prodotto fra Gmedia (Gm) e Imedia (Im) ($r = - 0,77$; $p < 0,0001$); vi è un buon grado di significatività, ma più modesta correlazione fra IR Homa e ISI Homa ($r = 0,57$; $p < 0,0001$) ed inoltre fra IR Homa e ISI Composito ($r = - 0,58$; $p < 0,0001$) e ancora fra IR Homa ed il prodotto $Gm * Im$ ($r = 0,53$; $p < 0,0001$). Nessuna significativa correlazione è stata riscontrata tra ISI Composito e il rapporto incrementale a 30' di I/G ($r=0,17$).

Discussione e conclusioni

La presentazione di un metodo semplice, quantificabile e facilmente riproducibile per la determinazione del grado di I-R, è stato uno dei motivi che ci ha portato a controllare la nostra casistica con tale metodo.

I risultati della nostra esperienza sono stati quelli attesi in base alle premesse teoriche che vedono nell'iperinsulinismo e nell' I-R uno

degli eventi causa della comparsa del DM nel paziente talassemico. In conclusione riteniamo che l'indice di sensibilità all'insulina ricavato dal test da carico orale di glucosio (ISI Composito) sia il metodo più adatto allo studio di piccole popolazioni ed inoltre ben interpreta sia la componente epatica che tissutale dell'insulino resistenza presente nel soggetto talassemico.

Bibliografia

1. De Sanctis V, D'Ascola G, Wonke B. The development of diabetes mellitus and chronic liver disease in long term chelated beta thalassaemic patients, *Postgrad Med J* 1986; 62:831
2. Haffner S, et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19:1138-1141
3. Haffner S, et al. The Homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20:1087
4. Masafumi Matsuda, Ralph A. De Fronzo: Indici di sensibilità all'insulina ricavati dal test da carico orale di glucosio. *Diabetes Care* 1999; 22:1462
5. Stumvoll et al. Uso del test di tolleranza al carico orale di glucosio per la valutazione della secrezione e della sensibilità insuliniche. *Diabetes Care* 2000; 23:295

Sostegno psicologico e sociale a pazienti affetti da talassemia: progetto nemo

G. Carrubba, R. Romeo, A. Gambino, S. Siciliano

Le Talassemie rappresentano una delle sfere patologiche più gravi sia dal punto di vista medico, sia psicologico, viste le diverse problematiche riconducibili a livello individuale, familiare e sociale ad esse correlate.

La Psicologia Preventiva, che considera sia gli aspetti psicologici, individuali che socio-ambientali, dà una maggiore consapevolezza rispetto alle numerose e diverse psicopatologie connesse alla Talassemia ed alle eventuali strategie da utilizzare per una sicura prevenzione.

A tal proposito, nel 1989, il "Gruppo di Lavoro dell'OMS" ha elaborato un programma che prevede le seguenti linee:

- il supporto psico-sociale deve far parte integrante della strategia di intervento globale nella talassemia;
- tale intervento deve essere assicurato ad ogni talassemico e alla sua famiglia;
- la strategia d'intervento deve essere realizzata da un team multidisciplinare coordinato da un clinico e comprendente vari specialisti: un esperto dell'area psicologica, un assistente sociale ed un infermiere professionale.

L'Associazione N.A.T.E.M. (Nuova Associazione Talassemici Emoglobinopatici Microcitemici ONLUS), nasce a Palermo, il 13/07/1998 con lo scopo di migliorare e sostenere l'assistenza sanitaria ai pazienti affetti da emoglobinopatie, promuovere e sensibilizzare l'opinione pubblica circa le complicità connesse alla Talassemia. Il Progetto Nemo parte da un lungo lavoro svolto dagli operatori dell'Associazione N.A.T.E.M. lungo questi anni, e dalla sempre più sostenuta richiesta da parte dei pazienti affetti da Emoglobinopatie di un sostegno olistico.

Da diverso tempo l'Associazione si è avvalsa della collaborazione di uno Psicologo (Dott.ssa Giuseppina Carrubba) e di un Assistente Sociale (Rosa Romeo) per la "presa in carico" dei Pazienti.

In considerazione di ciò, la N.A.T.E.M., (di cui è oggi Presidente il Sig. Antonio Gambino) - in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera "V. Cervello" di Palermo, ed in particolare l'Unità Operativa di Educazione alla Salute (Responsabile Dott. Salvatore Siciliano) e la gentile équipe della Ematologia II con Talassemia

dell'Azienda Ospedaliera "V. Cervello" Palermo (Responsabile Dott. Aurelio Maggio) - si ritiene pronta ad offrire questa assistenza a tutti coloro che si rivolgono al Centro Talassemia dell'Azienda Ospedaliera "V. Cervello", che ne facessero esplicita richiesta. Gli obiettivi che tale progetto si prefigge sono:

- Favorire la comunicazione e lo scambio emozionale tra i pazienti, medici, infermieri, familiari;
- Gestire il disagio emotivo, psicologico, relazionale nei pazienti, nei loro familiari che ugualmente risentono dell'impatto con l'evento malattia, e negli operatori sanitari.

Ci occuperemo di supportare i pazienti nella gestione dell'impatto con la malattia e nel conseguente disagio emotivo e psicologico; alleviare la sofferenza psichica; individuare i bisogni; favorire l'adattamento alle condizioni imposte dalla malattia e l'accettazione della sofferenza.

Il presente progetto, della durata di almeno tre anni, prevede la presenza della figura dello Psicologo e dell'Assistente Sociale, tutti i Giovedì dalle 15:00 alle 18:00, presso l'Ematologia II con Talassemia dell'Azienda Ospedaliera "V. Cervello" a Palermo.

Il progetto verrà così strutturato:

- Colloquio dello Psicologo con i pazienti;
- Colloquio dello Psicologo con i familiari;
- Colloquio con l'Assistente Sociale;
- Organizzazione di gruppi di Auto-Aiuto;
- Incontri periodici con l'équipe medica, per discutere le problematiche che emergono durante i vari colloqui.

Collateralmente a questo progetto, verrà portato avanti uno studio il cui obiettivo sarà quello di verificare in che misura l'essere affetti da una patologia cronica può influire sulle condotte di vita e sulla capacità di sviluppare una forma d'adattamento positivo alla malattia.

Inoltre, con l'ausilio di adeguati strumenti psicometrici, scelti accuratamente (Psicodiagnostica di Rorschach - IRF: Indicatore dei Rapporti Familiari), si vuole verificare in che misura la struttura di personalità del soggetto e le dinamiche familiari associate all'evento, influiscono sulla capacità di affrontare la malattia.

CONSIGLIO DIRETTIVO
SOCIETA' ITALIANA
DI MEDICINA DELL'ADOLESCENZA

PRESIDENTE
V. De Sanctis

VICE PRESIDENTE
C. Pintor

TESORIERE
G. Raiola

CONSIGLIERI
S. Bertelloni, A. Cervo,
S. Chiavetta, G. P. De Luca

REVISORI DEI CONTI
S. Anastasi, A. Mangiagli, G. Russo

