

Rivista Italiana **MEDICINA** di dell' **Adolescenza**

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (2nd part)

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T Soliman, Heba Elsedfy, Nada A Soliman, Islam Kassem, Rania Elalaily, Paola Delbon, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi

Accessi al pronto soccorso di minori per abuso di alcolici Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna

Raimondo Maria Pavarin

Emiagenesia della tiroide associata a tiroidite di Hashimoto in un adolescente

Vincenzo De Sanctis

CASO CLINICO

Endo-Thal

Selected Highlights of the IX International Symposium of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) on Growth, and Endocrine Complications in Thalassemia

Vincenzo De Sanctis, Soad K. Al Jaouni, Heba Elsedfy, Mehran Karimi, Shaker Mousa, Ashraf T Soliman, Mohamed El Kholi

Realizza

il loro

potenziale





Una grande perdita per la SIMA. In “memoria di Armando”

Il 12 novembre u.s. Armando Mazzù, Editore di Scripta Manent di Milano, è deceduto inaspettatamente nel sonno. Per tutti coloro che hanno avuto la fortuna di conoscerlo rappresenta una grande perdita per l'editoria scientifica medica e per la Società di Medicina dell'Adolescenza.

Ho incontrato per la prima volta, a Milano, Armando Mazzù nel 2003. Mi avevano colpito molto il Suo interesse per la pediatria ed adolescentologia, il Suo aspetto pacato e riflessivo, la disponibilità ad accogliere il progetto editoriale della SIMA per la preparazione della Rivista ufficiale della nostra Società (RIMA).

Dalla fondazione della rivista non ci ha mai fatto mancare il Suo sostegno e disponibilità, anche nei momenti più difficili per l'Editoria italiana.

È stata una “persona speciale”, che non potrò mai dimenticare. Mi mancheranno molto le lunghe telefonate non solo per organizzare al meglio i contenuti e la periodicità della nostra rivista ma anche la Sua sensibilità ed umanità nel seguire lo stato di salute di mamma.

In 12 anni di collaborazione abbiamo sempre mantenuto un rapporto formale anche se ognuno di noi sentiva nei confronti dell'altro una sincera e profonda amicizia, ed un profondo rispetto professionale.

In qualità di Editore in Chief della RIMA ho ricevuto numerose manifestazioni di cordoglio per la Sua scomparsa non solo dall'Italia ma anche dall'Egitto, Qatar, India, Turchia, Stati Uniti, Grecia, Malesia, a testimonianza degli apprezzamenti per un Editore sempre accorto e soprattutto un Professionista esemplare.

La vita continua anche se la perdita di un caro Amico ci mette in profonda crisi. Continueremo “in memoria di Armando” con la stessa determinazione, volontà e caparbia. È quanto desiderano anche il dr. Pietro Cazzola ed il dr. Antonio Di Maio di Scripta Manent.

Alla famiglia del Sig. Mazzù le nostre più sincere e profonde condoglianze. Ci stringiamo a tutti Voi in questo momento di grande dolore.

Le persone come Armando non muiono per sempre, solo si allontanano. Lo porteremo sempre nei nostri cuori.

Vincenzo De Sanctis



RILASTIL®
LABORATORI MILANO

Sana, elastica, fantastica.

[SICURI]
Formule ad elevata tollerabilità testate su pelli sensibili e reattive • Senza parabeni • Senza derivati del grano
• Senza profumo • Clinicamente testate
• 5 Metal tested* • Ipoallergeniche**

MANTIENE
ELASTICA
LA PELLE

COPRE GLI
INESTETISMI

CONTRASTA IL
FOTOINVECCHIAMENTO
(SPF 15)

ASSICURA
UN COLORITO
NATURALE

RIDUCE LE RUGHE
CON UN EFFETTO
LIFTING

RILASTIL COSMETIC CAMOUFLAGE LIFTREPAIR

COPRENTE E LIFTANTE, IL FONDOTINTA 2 VOLTE EFFICACE.

Quando la pelle del viso è segnata da rughe, macchie cutanee ed invecchiamento precoce il make up abituale non basta. **Liftrepair** è il nuovo fondotinta **Rilastil** ad azione anti-age liftante con una perfetta copertura degli inestetismi. Un colorito omogeneo e radioso per una pelle morbida ed elastica, sempre perfetta. IN FARMACIA.

* Testati per Nickel, Cromo, Palladio, Mercurio, Cobalto - ognuno inferiore a cinque parti per milione.

Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.

** Prodotti formulati per ridurre al minimo il rischio di allergie.



Rivista Italiana di MEDICINA dell'Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Teresa De Toni (Genova)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Domenico Lombardi (Lucca)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)
Monica Borile (El Bolsón, Argentina)
Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Luana Tisci (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Socio Fondatore Armando Mazzù
Direzione Marketing Antonio Di Maio
Consulenza Grafica Cinzia Levati
Impaginazione Cinzia Levati

Scripta Manent s.n.c.

Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

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

Stampa: Lalitotipo s.r.l.
Settimo Milanese (MI)



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

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.

Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a: Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

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

Sommario

Editoriale pag. 72

Vincenzo De Sanctis

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (2nd part) pag. 76

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T Soliman, Heba Elsedfy, Nada A Soliman, Islam Kassem, Rania Elalaily, Paola Delbon, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi

Accessi al pronto soccorso di minori per abuso di alcolici. Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna pag. 82

Raimondo Maria Pavarin

CASO CLINICO**Emiagenesia della tiroide associata a tiroidite di Hashimoto in un adolescente** pag. 88

Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal

Selected Highlights of the IX International Symposium of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) on Growth, and Endocrine Complications in Thalassemia pag. 91

Vincenzo De Sanctis, Soad K. Al Jaouni, Heba Elsedfy, Mehran Karimi, Shaker Mousa, Ashraf T Soliman, Mohamed El Kholy



CONFINDUSTRIA

Omnitrope 15 mg/1,5 ml per SurePal

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatropina* (corrispondenti a 30 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatropina* (45 UI). *Prodotto da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 15. La soluzione è limpida e incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Lattanti, bambini e adolescenti. - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency, GHD*). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard [SDS] dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate. **Adulti.** - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. **Posologia. Popolazione pediatrica.** La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. **Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio I > 1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. **Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatore delle epifisi. **Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die. **Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). **Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'IGF-I di velocità di crescita fosse inferiore a +1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatore delle piastre epifisarie. **Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici.**

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m ² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti. Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I. In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta. **Popolazione pediatrica.** Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die. **Modo di somministrazione.** L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipodistrofia. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatore delle epifisi. Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche simili, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). **Sensibilità all'insulina.** La somatropina può ridurre la sensibilità

all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina. **Funzione tiroidea.** L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipotiroidismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna.** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia.** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi.** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani.** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute.** Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche simili. **Popolazione pediatrica. Pancreatite.** Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali. **Sindrome di Prader-Willi.** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale.** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Insufficienza renale cronica.** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Il trattamento congiunto con glucocorticoidi può inibire l'effetto favorente la crescita dei medicinali contenenti somatropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glucocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glucocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e cidospirina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento.** Non sono stati

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (2nd part)

Vincenzo De Sanctis¹, Ashraf T Soliman², Heba Elsedfy³, Nada A Soliman⁴, Islam Kassem⁵, Rania Elalaily⁶, Paola Delbon⁷, Salvatore Di Maio⁸, Giuseppe Millimaggi⁹

¹ Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy; ² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³ Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁴ Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ⁵ Specialist Dental Surgeon, Primary Health Care, Supreme Council of Health, Doha, Qatar;

⁶ Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar; ⁷ Department of Surgery, Radiology and Public Health, Public Health and Humanities Section, University of Brescia, Italy - Centre of Bioethics Research (with the contribution of Fondazione Poliambulanza); ⁸ Emeritus Director in Pediatrics, "Santobono - Pausilipon" Hospital, Naples, Italy;

⁹ Radiology Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Summary

Multifactorial techniques have been proposed to increase accuracy and help control for variation that may occur in any one single age indicator'. The different methods are associated with varying degrees of uncertainty and precision. No age estimation method or group of methods today can determine the exact chronological age of a minor. Much research is still needed on age estimation methods. This is still an ongoing process with advance imaging technology and statistical interpretation.

Key words: Forensic age estimation, minors, diagnostic techniques.

Una revisione delle tecniche diagnostiche utilizzate nella scienza forense per la valutazione dell'età nei soggetti minori (Parte II)

Riassunto

La valutazione dell'età nei soggetti minori è un processo a complesso che richiede molto esperienza da parte dell'esaminatore. Ad oggi, non sono disponibili metodiche che consentono di effettuare con precisione questa valutazione. Pertanto, ulteriori studi sono necessari affinché si possa arrivare con un certo grado di precisione a raggiungere questo obiettivo.

Parole chiave: Scienza forense, minori, tecniche diagnostiche, età.

Introduction

Multifactorial techniques have been proposed to increase accuracy and help control for variation that may occur in any one single age indicator'. The different methods are associated with varying degrees of uncertainty and precision, and this is not always well understood. In the UK the clearest guidance on the assessment of age is that provided by the *Royal College of Paediatrics and Child health* (RCPCH) in 1999.

The guidelines state that - 'In practice age determination is extremely difficult to do with certainty and no single approach to this can be relied upon. In this second part, the Authors describe the medical testing techniques used for the age assessment in minors with the purpose to estimate as correct as possible their age.

Skeletal maturation techniques

The technique for assessing skeletal maturity consists of visual inspection of the developing bones. Various areas of the skeleton have been used: the foot, the ankle, the hip, the elbow, the hand-wrist, and the cervical vertebrae.

a. Carpal X-ray

Skeletal maturity or bone age describes the degree of biological maturation. The most common method of skeletal maturity assessment uses a radiograph of the left hand and wrist to determine the different stages in bone maturation. There are two different techniques, namely *Greulich and Pyle* and the *Tanner and Whitehouse* (TW2 and 3) methods (41-43).

The GP method has been derived from white children population,

from birth to the age of 18 years, for the female sex and up to 19 years for the male sex, of upper socioeconomic level in United States of America during the 1930s and the second edition was published in 1959. Bone age determination is performed by comparing the left hand-wrist radiograph of a patient with the GP atlas, so it is relatively simple and convenient.

The *Greulich and Pyle* atlas is widely used and is so far the most common assessment method of bone age. However, this technique has some limitations, especially during puberty: (a) 11.5 and 12.5 years of bone age in girls and 14.5 years of bone age in boys are not represented in the atlas; (b) hand and wrist radiographs are difficult to assess between 11 and 13 years of bone age in girls and between 13 and 15 years of bone age in boys. The TW method has been derived from British children in the 1950s and revised as TW3 method in 2001. The TW3 method uses a detailed shape analysis of several bones, and bone age assessment by TW3 method is performed by scoring each ossification centers and plotting the final sum. Thus, some researchers claim that the TW3 method provides high reproducibility and less intra- and inter-observer difference (44-47), but it is time-consuming and difficult to apply.

Correct radiographic technique is essential, because wrong positioning of the hand may alter greatly the appearance of the bones.

Skeletal maturation, the process of transformation of the skeleton from cartilage into bone tissue, is regulated by endocrine, genetic and nutritional factors and can be slowed or accelerated both by disease and by physiological mechanisms (48-50). Even in healthy children of the same chronological age, the grade of skeletal maturation, as well as pubertal development, may differ (51). Among healthy controls the prevalence of cases with accelerated skeletal maturation was almost 33%, whereas delayed skeletal maturation was observed in 11% of controls (52-54).

The adductor sesamoid usually becomes visible radiographically 0.5 year after the onset of pubic hair development, 0.75 year after the initiation of height spurt and 0.7 year before peak height velocity. It indicates that puberty has already started and that height velocity is in the accelerating phase and that 88% of adult height is reached (55).

Other studies show an even greater discrepancy in bone age when the country of residence as well as ethnicity, is taken into account (56, 57). This may be due to factors such as antenatal causes, general health, nutrition, climate, or vitamin D and calcium levels. Socioeconomic status, illness, malnutrition and poor hygiene significantly affect the rate of ossification of bones with those people of lower socioeconomic status having a slower rate of bone maturation (55-57).

In terms of accuracy, *Ranta* (58) described that the margins of discrepancy to age assessments in Sweden are 6 months for children aged 0-2 years, 12 months for 2-9 year olds and 24 months for 9-18 year olds.

In addition, evidence suggests that children are developing ear-

lier today than in the 1930's when the method was developed. Therefore, using this method may result in more subjects being younger than the apparent age of the skeleton indicates, particularly in the case of girls (59-61). Furthermore, the *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) states that a boy's skeleton today is fully developed at the age of 16 to 17 and a girl's at 15 to 16 years. This standard differs from the GP atlas by two to three years (60, 62).

The need for an alternative method of determining age and maturity has been raised by the International Atomic Energy Agency regulatory body, which does not allow X-ray examination except when clinically justified for the individual (i.e. when a court order exists, based on criminal charges) (63).

MRI offers an alternative, non-invasive and radiation-free method of examination. The grading system presented clearly identifies different degrees of epiphyseal fusion of the distal radius. Inter-rater and intra-rater reliabilities are high and the learning curve is steep because of clear and simple criteria, even for a non radiologist. Complete fusion occurs at the age of 17-18 years in the ethnic groups examined, with faster maturation among Argentinean and Malaysian boys in comparison with Algerian and Swiss. A complete fusion is very unlikely to occur at 17 years of age (63).

Other methods include the skeletal age from elbow radiographs, the appearance of the iliac apophysis of the pelvis (*Risser's sign*), the analysis of the ossification of the first rib, the X-ray of the shoulder area, the investigation of the development of cervical vertebrae, the fusion of growth plate maturation of the knee.

b. Elbow X-ray

The *Sauvegrain et al.* method (64) of assessing skeletal age from elbow radiographs is useful during the 2 years of the pubertal growth spurt: between 11 and 13 years in girls and between 13 and 15 years in boys. This method uses four ossification centres of the elbow: lateral condyle, trochlea, olecranon apophysis, and proximal radial epiphysis. It is based on a 27-point scoring system (Table 5).

Table 5.

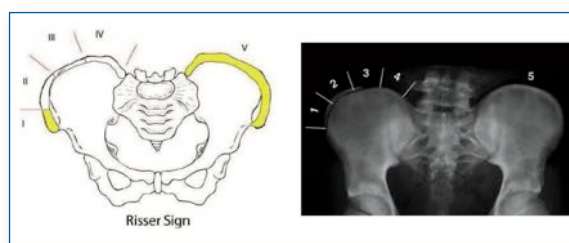
Risser's sign grading.

Risser 1: 25% iliac apophysis ossification Anterior Superior iliac spine (anterolateral) Seen in prepuberty or early puberty.
Risser 2: 50% iliac apophysis ossification Ossification extends halfway across iliac wing Seen immediately before or during growth spurt.
Risser 3: 75% iliac apophysis ossification. Indicates slowing of growth.
Risser 4: 100% ossification, with no fusion to iliac crest . Indicates slowing of growth.
Risser 5: Iliac apophysis fuses to iliac crest. Indicates cessation of growth.

The scores of these structures are summed, a total score is determined, and a graph is then used to determine the skeletal age. This simple, reliable, and reproducible method complements the *Greulich* and *Pyle* atlas, which does not allow assessment of skeletal age in 6-month intervals during the phase of accelerating growth velocity. In clinical practice, maturity can best be evaluated by associating skeletal age, annual growth rate, and Tanner stages (65, 66).

The apophysis of the the pelvis appears laterally on a pelvic X-ray and moves towards the spine as a person approaches adulthood. Risser's sign is a measure of the growth left in the spine, where 5 stages have been defined (Table 5 and Figure 6).

Figure 6.
Grading (based on iliac crest divided into 4 quadrants).



c. Iliac crest

Iliac crest usually appears at 16 years in males and 15 years in females, and fuses with the iliac bone at 19 years. Furthermore the ischial tuberosity appears at 17 years in males and 15 years in females and fuses in both sexes at 20 years (Table 6) (67). Recently, ossification of apophysis of the iliac crest has been assessed by pelvic radiographs and sonography for correlation with chronological age (68, 69). However, further studies are needed in order to decide whether these apophysis might be appropriate for routine age estimation according to local ethnic backgrounds. Recently, ossification of apophysis of the iliac crest has been assessed by pelvic radiographs and sonography for correlation with chronological age (68, 69). However, further studies are needed in order to decide whether this apophysis might be appropriate for routine age estimation according to local ethnic backgrounds.

Table 6.
Risser's sign grading and the expected age of iliac apophysis ossification.

Girls		Boys	
Risser	Age	Risser	Age
1	13.8	1	15.2
2	14.3	2	15.2
3	14.7	3	16.3
4	16.0	4	16.3
5	16.1	4	18.0

d. Collar bone X-ray

Evaluation of the progress of ossification of the cartilage at the sternal end of the clavicle is suggested to estimate the age of persons who are assumed to be older than 18 years, because all other developmental systems under examination have completed their growth by this time.

There are several radiological imaging techniques like conventional X-ray, CT, magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound which have been employed so far to study the clavicular ossification status. Conventional radiography has been successfully employed in this context, but the major problems faced in using this technique were suboptimal image quality and misinterpretation due to the overlapping of other skeletal parts like ribs, vertebrae and mediastinal soft tissue structures.

The age of onset of ossification of the medial clavicle appeared generally to be earlier in females than in males.

Traditional classification systems differentiate between 5 stages of clavicle ossification (70):

- Stage 1: the ossification centre has not yet ossified.
- Stage 2: the ossification centre has ossified; the epiphyseal cartilage has not ossified.
- Stage 3: the epiphyseal cartilage is partially ossified.
- Stage 4: the epiphyseal cartilage is fully ossified.
- Stage 5: the epiphyseal cartilage has fused completely and the epiphyseal scar is no longer visible.

Ossification stage 1 usually occurs in the male subjects at a minimum age of 15.7 years. Stage 4 is when the epiphyseal plate is fully ossified but the physseal scar is visible. This occurs at 20 years for women and at 21 years for men. Stage 5 is when the physseal scar is not visible.

This occurs at 26 years for both sexes.

Computed tomography (CT) is the gold standard method for age diagnostics when assessing ossification status, because it allows imaging of the medial epiphysis of the clavicle without any overlapping. The MR scans shows a less advanced ossification stage than CT-based images. Although CT provides useful information, referring physicians should be aware of the associated radiation risk and need for judicious use. The risk of radiation-induced cancer is estimated to be higher in infants and children and lower in the elderly patients (71).

A typical thoracic CT scan can give a radiation dose approximately 15 to 70 times higher than single view (posterior-anterior) of chest X-ray, depending on the CT scan protocols (low dose i.e. 1.5 mSv or high dose i.e. 7 mSv) used.

Establishing radiation-free imaging methods for the assessment of clavicular ossification in forensic age determination is desirable as it reduces radiation exposure in living individuals. For this purpose the stage of ossification of the right medial clavicular epiphysis was determined prospectively by *Schulz et al.* using sonography in 309 male and 307 female healthy volunteers.

The classification of stages according to *Schulz et al.* was used

Table 7.

Classification of stages of the ossification of the medial clavicular epiphysis (From: Schulz R et al. Ultrasound studies on the time course of clavicular ossification. *Int J Legal Med.* 2008; 122:163-7).

Stage 1: The medial end of the clavicle is configured acute-angled. A bony center of ossification is not representable.
Stage 2: The medial end of the clavicle is separated from the bony center of ossification by a sound gap.
Stage 3: Both an ultrasound gap with a bony center of ossification and a fully ossified epiphyseal plate with a convex curved end of the clavicle are representable.
Stage 4: The medial end of the clavicle is convex curved. A bony center of ossification is not representable.
The earliest ages at which the respective ossification stages were observed were 17 years for stage 2, 16 years for stage 3, and 22 years for stage 4.

for this purpose (Table 7). Stage 2 was first noticed at the age of 14.4 years in males, and at the age of 14.1 years in females. Stage 3 was first achieved by males at the age of 17.6 years and by females at the age of 17.4 years. Stage 4 first occurred in males at the age of 19.3 years and at the age of 18.9 years in females. The mean age for stage 1 was 13.6 years.

The mean age of stage 2 ranged between 17.3 and 17.6 years. For stage 3 the mean age varied from 20.7 to 21.2 years, and for stage 4 from 23.3 to 23.5 years.

The Authors concluded that sonographically determined stage 4 clavicular ossification provides evidence for the completion of the nineteenth year of life in males and the eighteenth year of life in females. In order to increase the reliability of age determination using this method they recommended that findings be recorded by at least two experienced independent examiners who then reach a consensus (72).

e. X-ray of first rib.

Analysis of the ossification of the first rib has only recently been suggested for age estimation in the living. *Garamendi et al.* proposed this as an approach that may be used in addition to analysis of the clavicle ossification as it can be analyzed from the same set of X-ray images (73).

f. X-ray of cervical vertebrae

This is another approach which has only recently been suggested for age estimation in the living.

The maturation stages of the cervical vertebrae were described by *Lamparski* (74, Figure 7) and were modified by *Hassel* and *Farman* (75).

The six stages of maturation of the cervical vertebrae are reported in Table 8.

Figure 7.

Lamparski stages of cervical maturation.

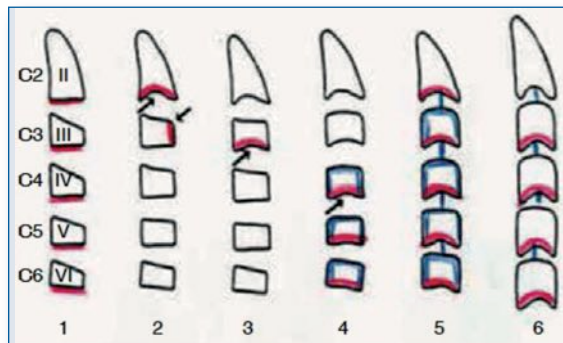


Table 8.

Hassel and Farman stages of maturation of the cervical vertebrae.

Stage	Indicator
1. Initiation	The inferior border of C2, C3 and C4 is flat. The upper ridges of C3 and C4 are triangular and grow thinner from posterior to anterior. There is a 100% of growth
2. Acceleration	A concavity begins to develop in the lower border of C2 and C3. The lower border of C4 is flat. The bodies of C3 and C4 are slightly rectangular. There is 65-85% of growth
3. Transition	In the lower ridge of C2 and C3 a well-defined concavity is formed and the formation of a concavity begins in the lower ridge of C4. C3 and C4 have a rectangular shape. There is 25 to 65% of growth
4. Deceleration	In the lower ridge of C2, C3 and C4 a well-defined concavity appears. The borders of C3 and C4 begin to look more squared. There is a 10 to 25% of growth
5. Maturation	In the lower ridge of C2, C3 and C4 a well-defined concavity is present. The bodies of C3 and C4 are almost squared. There is a 5 to 10% of growth
6. Completion	In the inferior ridge of C2, C3 and C4 a well-defined concavity is observed. The bodies of C3 and C4 are squared. Pubertal growth has ended

Ethical and deontological issues

Age estimation in forensic practice raises ethical and deontological issues. Since most age estimation investigations are based on medical examination, the basic principles of biomedical ethics need to be respected in each step of these procedures (76, 77). The minor should be made aware of the procedure and informed in a manner and language that he/she can effectively understand, taking into account the assumed age, and all the others circumstances of the specific case.

It has to be taken into account balancing of benefits and risks

related to the age estimation techniques, the possible physical and psychological harm done to the minor during certain examinations as well as the importance that children are treated in a manner which takes into account the needs related to their age. The "Position Paper on Age Assessment in the Context of Separated Children in Europe" (78) and the *Separated Children in Europe Programme* (SCEP) "Statement of Good Practice" (79), in order to provide concrete recommendations to States and other relevant stakeholders on how to ensure full respect to the rights of separated children – defined as "under 18 years of age, outside their country of origin and separated from both parents, or their previous legal, or customary primary caregiver" –, tackle important issues related to age assessment, including, among the others, information, informed consent, possibility to refuse to undergo exams, appointment of a guardian.

The SCEP "Statement of Good Practice"'s standards on age assessment first outlines that "age assessment procedures should only be undertaken as a measure of last resort, not as standard or routine practice, where there are grounds for serious doubt and where other approaches, such as interviews and attempts to gather documentary evidence, have failed to establish the individual's age"; then "If an age assessment is thought to be necessary, informed consent must be gained and the procedure should be multi-disciplinary and undertaken by independent professionals with appropriate expertise and familiarity with the child's ethnic and cultural background. They must balance physical, developmental, psychological, environmental and cultural factors... Examinations must never be forced or culturally inappropriate. The least invasive option must always be followed and the individual's dignity must be respected at all times. Particular care must be taken to ensure assessments are gender appropriate and that an independent guardian has oversight of the procedure and should be present if requested to attend by the individual concerned" (D5.1); "The procedure, outcome and the consequences of the assessment must be explained to the individual in a language that they understand..." (D5.2)

The best interest of the child must be a primary consideration during these procedures, in line with the *United Nations Convention on the Rights of the Child* (1989) that states that "In all actions concerning children, whether undertaken by public or private social welfare institutions, courts of law, administrative authorities or legislative bodies, the best interests of the child shall be a primary consideration." (art. 3)

Conclusions

The assessment of chronological age is difficult, even amongst children who have grown up within the same social and economic environment and come from similar ethnic backgrounds. Any medical assessments of age should only take place in the context of a holistic assessment process.

Most age assessments require specific knowledge of different countries of origin, their cultures and religions. Specialists do not feel sufficiently prepared and social workers themselves frequently require further specialised assistance and training in this area. While some courses cover the issues, at present there is no statutory guidance or training.

Furthermore, there is also an ethical dimension to take a decision to subject any person (particularly a child) to a potentially unsafe radiation. This ethical dimension is more acute when the exposure to radiation is for an administrative, rather than a medical, purpose and where the benefit from the exposure is doubtful.

A combination of several methods is generally recommended to arrive at better estimates. In most cases this is done by achieving an age estimate from each method separately.

The *Study Group on Forensic Age Diagnosis* (AGFAD; agfad.uni-muenster.de/english/start.htm) published guidelines on age diagnosis on living individuals for criminal, civil and asylum proceedings. They advocate a multifactorial method that includes: medical examination, dental x-ray, X-ray of the hand, psychological interview and X-ray of the clavicle is performed if the estimated age is at least 18 years.

Physicians involved in writing expert report must be cognizant of the ethical dimension of their conclusion and expressing opinion in the Court of Justice should be cautious because there is no solid scientific basis of the references.

References

41. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. 2nd ed. London: Academic Press, 1983.
42. Tanner JM, Healy MJ, Goldstein H, Cameron N. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method)* London: W.B Saunders Company; 2001.
43. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
44. King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, et al. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br J Radiol*. 1994; 67:848-51.
45. Cole AJ, Webb L, Cole TJ. Bone age estimation: a comparison of methods. *Br J Radiol*. 1988; 61:683-6
46. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol*. 1986; 37:119-21.
47. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, et al. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child*. 1999; 81:172-3.
48. De Luca F, Baron J. *Skeletal Maturation*. *The Endocrinologist* 1999; 9:286-92
49. Fleshman K. Bone age determination in paediatric population as an indicator of nutritional status. *Trop Doct*. 2000; 30:16-8

50. Karlberg P, Taranger J. The somatic development of children in a Swedish urban community. *Acta Paediatr Scand.* 1976 (Suppl 258): 1-148.
51. Mora S, Boechat MI, Pietka E, et al. Skeletal age determinations in children of European and African descent: applicability of the Greulich and Pyle standards. *Ped Res.* 2001; 50:624-8.
52. Gilli G. The assessment of skeletal maturation. *Horm Res.* 1996; 45 (Suppl 2):49-52.
53. Groell R, Lindblichler F, Riepl T, et al. The reliability of bone age determination in Central European children using the Greulich and Pyle method. *Br J Radiol.* 1999; 72:461-4.
54. Sugiyama Y, Nakazawa O. Roentgen diagnosis of skeletal development. Tokyo, Japan, Chugai-Igaku Company, 1972.
55. Chapman SM. Ossification of the adductor sesamoid and adolescent growth spurt. *Angle Orthod.* 1972; 42:236-44.
56. Schmeling A, Reisinger W, Loreck D, et al. Effects of ethnicity on skeletal maturation: consequences for forensic age estimations. *Int J Legal Med.* 2000; 113:253-8.
57. Ontell F, Ivanovic M, Ablin D, et al. Bone age in children of diverse ethnicity. *Am J Roentgenol.* 1996; 167:1395-8.
58. Ranta H. Age Assessment of a Child, University of Helsinki, Department of Forensic Medicine, Annex 7 of Separated Children in Europe Programme, Report of the Workshop on Age Assessment and Identification, Bucharest, 20-22 March 2003
59. Save the Children, UNHCR & UNICEF. Separated Children in Europe Programme: Statement of Good Practice, 4th Revised Edition, Save the Children, Denmark, 2009
60. Royal College of Paediatrics and Child Health UK, X-Rays and Asylum Seeking Children: Policy Statement, 19th November 2007.
61. Kim DH. Assessment of bone age during pubertal age. *J Korean Soc Paediatr. Endocrinol.* 2011; 16:135-8.
62. Hindmarsh P. Letter to Children's Commissioner of England, 29th May 2007.
63. Dvorak J, George J, Junge A, Hodler J. Age determination by magnetic resonance imaging of the wrist in adolescent male football players. *Br J Sports Med.* 2007; 41:45-52.
64. Sauvegrain J, Nahum H, Carle F. Bone maturation. Importance of the determination of the bone age. *Methods of evaluation (general review).* *Ann Radiol (Paris).* 1962; 5:535-41.
65. Charles YP, Canavese F, Diméglio A. Skeletal age determination from the elbow during pubertal growth. *Orthopade.* 2005; 34:1052-3.
66. Diméglio A, Charles YP, Daures JP, et al. Accuracy of the Sauvegrain method in determining skeletal age during puberty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:1689-96.
67. Buckberry JL, Chamberlain AT. Age estimation from the auricular surface of the ilium: a revised method. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2002; 119:231-9.
68. Schmidt S, Schiborr M, Pfeiffer H, et al. Sonographic examination of the apophysis of the iliac crest for forensic age estimation in living persons. *Sci Justice.* 2013; 53:395-401.
69. Wittschieber D, Vieth V, Dornick C, et al. The iliac crest in forensic age diagnostics: Evaluation of the apophyseal ossification in conventional radiography. *Int J Legal Med.* 2013; 127:473-9.
70. Schmeling A, Schulz R, Reisinger W, et al. Studies on the time frame for ossification of the medial clavicular epiphyseal cartilage in conventional radiography. *Int J Legal Med.* 2004; 118:5-8.
71. Manuel K, Schulz R, Vieth V, et al. Enhanced possibilities to make statements on the ossification status of the medial clavicular epiphysis using an amplified staging scheme in evaluating thin slice CT scans. *Int J Legal Med.* 2010; 124:321-5.
72. Hillewig E, Degroote J, Van der Paelt T, et al. Magnetic resonance imaging of the sternal extremity of the clavicle in forensic age estimation: towards more sound age estimates. *Int J Legal Med.* 2013; 127:677-89.
73. Schulz R, Schiborr M, Pfeiffer H, et al. Sonographic assessment of the ossification of the medial clavicular epiphysis in 616 individuals. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013; 9:351-7.
74. Lamparski DG. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. *Treatment Timing: Orthodontics in Four Dimensions.* University of Michigan, Ann Arbor, Michigan: Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry, School of Dentistry and Center for Human Growth and Development, McNamara, JA Jr. Kelly ed., 2002.
75. Hassel B, Farman A. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995; 107:58-66.
76. Focardi M, Pinchi V, Be Luca F, Norelli GA. Age estimation for forensic purposes in Italy: ethical issues. *Int J Legal Med.* 2014; 128:515-22.
77. Thevissen PW, Kvaal SI, Dierckx K, Willems G. Ethics in age estimation of unaccompanied minors. *JFOS.* 2012; 30 (Suppl. 1):85-102.
78. Separated Children in Europe Programme (SCEP), Position Paper on Age Assessment in the Context of Separated Children in Europe. 2012. Available at <http://www.separated-children-europe-programme.org/p/1/76/position-papers> [Accessed August 2015].
79. Separated Children in Europe Programme (SCEP), Statement of Good Practice. 4th Revised Edition. 2009. Available at <http://www.separated-children-europe-programme.org/p/1/91/translations-statement-of-good-practice> [Accessed August 2015]

Correspondence:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Private Accredited Hospital

Viale Cavour, 128 - Ferrara (Italy)

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesantis@libero.it

Accessi al pronto soccorso di minori per abuso di alcolici

Risultati preliminari di uno studio condotto nell'area metropolitana di Bologna

Raimondo Maria Pavarin

Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche, DSM-DP, Ausl Bologna, Italy.

Accesses to the Emergency Room by minors for alcohol abuse. Preliminary results of a study performed in the Metropolitan Area of Bologna

Summary

This study reports the data relating to alcohol-correlated admissions for subjects aged between 12 and 17 years in the period 2009/2014 in the Emergency Rooms of the Metropolitan Area of Bologna, Emilia-Romagna region (northern Italy). Four hundred and twelve episodes were identified involving 391 subjects: 37% females, 22% non-natives, 17% non-residents. 66% arrived at night, 52% at the weekend, 26% by ambulance. In 12% of the cases there was also the use of illegal substances, and of mind-control drugs in 4%.

It is estimated that 6.6 accesses are due to alcohol every thousand accesses to the emergency room, with an incidence of 1.6 per thousand residents, both data being on the rise.

The trend among the younger people who consider alcohol to be a psychoactive substance warrants close attention, above all in relation to potential prevention policies. Non-native minors, who seem to be more susceptible to problematic alcohol-related risks, are also reported.

Key words: *Minors, emergency room, alcohol, psychoactive substances, non-natives.*

Riassunto

Questo studio riporta i dati relativi agli accessi alcol correlati di soggetti con età compresa tra 12 e 17 anni nel periodo 2009/2014 nei reparti di pronto soccorso dell'Area Metropolitana di Bologna, Regione Emilia-Romagna (Italia del Nord).

Sono stati identificati 412 episodi che coinvolgono 391 soggetti: 37% femmine, 22% non nativi, 17% non residenti. Il 66% arriva di notte, il 52% nel fine settimana, il 26% in ambulanza. Nel 12% dei casi vi era anche uso di sostanze illegali, nel 4% di psicofarmaci. Si stimano 6.6 accessi dovuti all'alcol ogni mille accessi al PS e una incidenza di 1.6 su mille residenti, dati entrambi in aumento. La tendenza tra i più giovani a considerare l'alcol come una sostanza psicoattiva va osservata con molta attenzione, soprattutto in relazione a potenziali politiche di prevenzione. Si segnalano i minori non-nativi, i quali sembrano maggiormente esposti ai rischi di problematiche alcol correlate.

Parole chiave: *Minori, pronto soccorso, alcol, sostanze psicoattive, non nativi.*

Introduzione

Gli studi condotti in Italia confermano che gli stili del bere e le esperienze con l'alcol sono eterogenee e complesse, con aspetti che seguono la tradizione ed altri che sono in contrasto con essa.

La situazione odierna sembra proporre una compresenza di due modelli di consumo di alcol: 1) da un lato il modello giovanile, di tipo ricreazionale, caratterizzato dall'assunzione, generalmente lontano dai pasti, di superalcolici, birra e aperitivi alcolici; 2) dal-

l'altro lato il modello adulto, che predilige l'assunzione di vino di regola durante i pasti e nell'ambito strettamente familiare (1).

In Italia 7 milioni di persone hanno ammesso di avere avuto almeno un comportamento alcolico a rischio nell'ultimo anno, comprendendo in tale categoria non solo il consumo giornaliero non moderato ed il binge drinking, ma anche l'uso di alcolici da parte dei ragazzi con età inferiore a 16 anni. I comportamenti a

rischio più frequenti si osservano tra gli ultra sessantacinquenni, tra i giovani di età compresa tra 18 e 24 anni e tra gli adolescenti di età inferiore a 18 anni (2).

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità, nella fascia di età compresa tra 12 e 17 anni si stima un consumo a rischio per il 23.7% dei maschi e per il 17.2% delle femmine; inoltre il 17% circa di tutte le intossicazioni alcoliche giunte in un pronto soccorso (PS) è registrato per ragazzi e ragazze sotto i 14 anni di età (3).

Mentre in Italia mancano studi specifici, numerosi lavori pubblicati nella letteratura internazionale indicano il pronto soccorso come uno dei luoghi in cui è possibile monitorare l'andamento del fenomeno tra i minorenni (4, 5), studiare nuove tendenze (6), valutare l'impatto di politiche di prevenzione (7) ed individuare il profilo dei giovani maggiormente a rischio (8-10).

In questo articolo si riportano i dati preliminari di uno studio sugli accessi ai PS dell'area metropolitana di Bologna, correlati ad uso/abuso di alcol, tra minori di età compresa tra 12 e 17 anni, nel periodo che va dallo 01/01/2009 al 31/12/2014.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi agli accessi alcol correlati di soggetti con età compresa tra 12 e 17 anni nel periodo compreso tra l'1/1/2009 ed il 31/12/2014 negli 11 reparti di pronto soccorso dell'Area Metropolitana di Bologna, Regione Emilia-Romagna (Italia del Nord).

Fonte dei dati

Dall'accettazione del paziente in PS al momento della eventuale dimissione, il personale medico e infermieristico compila una scheda informatizzata in cui vengono raccolte informazioni sui dati socio sanitari e sul motivo di accesso. Alcuni campi vengono compilati sulla base di codifiche predefinite, altri sono aperti e gli operatori possono scrivere liberamente senza vincoli. Con l'utilizzo di parole chiave derivanti dall'ICD-10, dal database di ciascun PS sono state selezionate le visite correlate ad uso/abuso di alcol e successivamente ne è stato analizzato il contenuto (11, 12).

Le informazioni sono state ottenute retrospettivamente ed ogni singolo caso è stato analizzato e validato da una équipe comprendente sociologi, psicologi, psichiatri ed epidemiologi.

Per questa ricerca, sono state utilizzate le informazioni di ogni soggetto relative al primo accesso al PS nel periodo considerato.

Variabili

Le informazioni sull'arrivo al PS derivano dai dati raccolti elettronicamente al momento della presentazione al PS: sesso, età, nazionalità, residenza, giorno, ora e codice TRIAGE.

Le informazioni sugli esiti (rifiuto del trattamento, dimissione volontaria), sulle problematiche correlate (traumi) e sulle altre

sostanze psicoattive utilizzate sono state ottenute analizzando le informazioni dei singoli casi.

I dati erano in forma anonima e in relazione alla nazione di nascita sono stati costruiti due gruppi: i soggetti nati in Italia (nativi) ed i soggetti nati in altre nazioni (non nativi) (13).

I non-nativi sono stati divisi in sei gruppi: paesi a sviluppo avanzato (PSA), paesi membri dell'unione europea, altre nazioni europee, Asia, Africa, America (esclusi Stati Uniti e Canada, inseriti nel gruppo PSA) (14).

Il dato relativo ai livelli di alcolemia all'accesso non è stato raccolto. I dati relativi ai successivi ricoveri ospedalieri erano disponibili per i soli residenti.

Analisi statistiche

Le analisi sono state effettuate utilizzando STATA 14.

Le variabili continue e discrete sono state analizzate utilizzando rispettivamente il test t di Student ed il test del chi-quadrato.

Per il calcolo dell'incidenza è stata utilizzata la popolazione residente nel territorio dell'Area Metropolitana di Bologna (15).

Risultati

Tra i 69.672 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni che si sono rivolti ad un PS tra il 2009 ed il 2014, abbiamo identificato 412 episodi collegati ad uso/abuso di alcol che coinvolgono 391 soggetti, con una media di 1.09 episodi per soggetto.

In questa fascia di età si stimano 6.6 accessi dovuti all'alcol ogni mille accessi al PS, con una prevalenza più elevata tra i maschi e tra i non-nativi, in aumento nel tempo (Tabella 1).

La Tabella 2 descrive le caratteristiche al primo accesso dei 391 soggetti selezionati.

Arrivo

La maggior parte dei pazienti aveva 16 anni: sette su dieci arrivano al PS di notte, la metà nel week end. Le femmine sono il 37%, i non residenti il 17%, i non-nativi il 22%. Il 4% riguarda soggetti nati in paesi dell'unione europea, il 3% in altri paesi europei, il 5% in altri paesi a sviluppo avanzato, il 3% nati in Asia, il 3% nati in Africa, il 4% nati in America latina.

Tabella 1.

Totale soggetti che si sono rivolti ai PS ogni 1.000 accessi (età 12-17 anni).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Intero periodo
Maschi	5.96	8.12	5.56	7.24	8.96	8.89	7.31
Femmine	3.80	5.74	4.44	5.34	5.73	9.12	5.68
Nativi	4.58	6.15	5.29	5.70	7.00	7.86	6.08
Non-nativi	7.23	12.49	4.39	10.74	10.96	16.08	9.65
Totale	4.99	7.08	5.11	6.43	7.56	8.99	6.61

Tabella 2.

Area Metropolitana di Bologna 2009/2012- accessi di minorenni al Pronto Soccorso per problemi alcol correlati.

	Maschi (247)	Femmine (144)	Totale (391)	P
Caratteristiche demografiche				
Età media± SD	16.0±1.2	15.6±1.3	15.8±1.3	0.003
% <15 anni	17.0	20.1	18.2	0.012
% 15 anni	32.4	36.1	33.8	
% 16 anni	41.7	27.1	36.3	
% 17 anni	8.9	16.7	11.8	
% non residenti	18.6	15.3	17.4	0.400
% non nativi	27.1	13.2	22.0	0.001
Arrivo (%)				
di notte (dalle 20 alle 8)	68.4	60.4	65.5	0.108
nel weekend (dalle ore 17 del venerdì alle ore 8 del lunedì)	53.4	50.7	52.4	0.600
accesso coatto	19.4	6.9	14.8	0.001
ambulanza	27.1	25.0	26.2	0.645
Triage (%)				
rosso	2.4	2.1	2.3	0.791
giallo	27.1	25.0	26.3	
verde	58.3	63.2	60.1	
bianco	12.2	9.7	11.3	
Altre sostanze (%)				
Psicofarmaci	2.4	6.3	3.8	0.058
Sostanze illegali	13.0	9.0	11.5	0.240
Cannabis	6.1	2.8	4.9	0.144
Amfetamine	0.4	0	0.3	0.445
Allucinogeni	1.2	0	0.8	0.184
Eroina	0	0.7	0.3	0.190
Benzodiazepine	0	0.7	0.3	0.190
Complicazioni (%)				
Intossicazione alcolica acuta	15.8	9.0	13.3	0.058
Coma etilico	3.2	0	2.1	0.029
Overdose alcol+sostanze illegali o legali	1.6	4.2	2.6	0.124
Sindrome di astinenza	1.2	0	0.8	0.184
Traumatismi (%)				
Autolesione e tentato suicidio	0.4	1.4	0.8	0.282
Omicidio e lesioni da terzi	1.6	2.1	1.8	0.739
Incidenti stradali	3.2	0.7	2.3	0.106
Cadute accidentali	6.1	8.3	6.9	0.395
Altre esterne	0.8	0.7	0.8	0.900
Esito (%)				
Rifiuta ogni trattamento	0.8	3.5	1.8	0.055
Si allontana dal reparto	1.2	0	0.8	0.184

La maggior parte degli accessi avviene di domenica (45%), il mese con la frequenza più elevata è gennaio (17%). Uno su quattro è arrivato in ambulanza, molti giovani sono stati portati al PS dalle forze dell'ordine (accessi coatti).

Complessivamente un terzo era stato classificato come grave dai professionisti che avevano valutato il caso.

Complessivamente l'88% dei soggetti aveva un uso problematico di alcol ("abbondante assunzione di alcol", "abuso di alcol", "alterazione alcolica", "stato di ebbrezza", "intossicazione acuta"), l'11% dipendenza da alcol ("dipendenza", "sindrome di astinenza"), l'1% altre complicazioni di tipo medico sanitario.

Più in particolare, si segnala che nel 13% dei casi si è riscontrata una intossicazione acuta di alcolici, nel 3% overdose di alcol e altre sostanze legali o illegali, nel 2% coma etilico, nell'1% sindrome di astinenza da alcol.

Oltre all'alcol, nel 15% dei casi è stato rilevato anche un uso di altre sostanze psicoattive, in particolare psicofarmaci (4%) e sostanze illegali (12%). Tra queste ultime si evidenzia la cannabis (5%), ma si segnalano anche consumi di eroina, benzodiazepine, amfetamine e allucinogeni.

Nel 13% dei casi sono stati riscontrati dei traumi: 7% cadute accidentali, 2% incidenti stradali, 2% atti violenti (aggressioni), 1% autolesioni o tentati suicidi.

Alla dimissione, nel 12.3% dei casi si consiglia di rivolgersi al medico curante, nel 2.5% si consiglia di rivolgersi ad un servizio di Neuropsichiatria infantile, nel 2.1% si attiva un altro servizio (Tribunale dei minori, Comunità minorile), nell'1.5% si consigliano altri accertamenti diagnostici, nello 0.5% di rivolgersi al SERT, nello 0.5% una terapia farmacologica. Si segnala che 6 soggetti erano ospiti in una struttura per minori, 4 maschi e 5 non nativi (tra cui una femmina).

Tra i 323 giovani residenti nell'area metropolitana di Bologna il 6.2% (20 casi) è stato ricoverato per intossicazione acuta di alcol, con percentuali più elevate tra i maschi (7%) rispetto alle femmine (4.9%).

Differenze di genere

Relativamente al sesso, tra le femmine osserviamo un'età mediamente più bassa, un abuso più elevato di psicofarmaci ed una maggiore percentuale di soggetti che rifiutano il trattamento proposto dal personale del reparto. Tra i maschi invece si rileva una quota più elevata di non-nativi, di soggetti con accessi coatti, con intossicazioni alcoliche acute e con coma etilici.

Andamento temporale

Per quanto riguarda l'andamento temporale, sono in aumento il numero di accessi (98 nel biennio 2009/2010, 131 nel biennio 2011/2012, 162 nel biennio 2013/2014) e la quota di soggetti che rifiutano il trattamento proposto (1% nel 2009/2010, 3.7% nel 2013/2014 P 0.048). L'incidenza per mille residenti è di 1.4 nell'intero periodo, più elevata per i maschi e per i nativi, in aumento nel 2014 rispetto agli anni precedenti (Tabella 3).

Tabella 3.

Incidenza per 1.000 residenti nell'area metropolitana di Bologna (12-17 anni).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Media nel periodo
Maschi	1.27	1.54	1.95	1.62	1.71	1.81	1.66
Femmine	0.67	0.99	1.08	1.04	1.11	1.47	1.07
Nativi	2.38	3.70	5.41	4.86	5.58	5.13	4.43
Non-nativi	0.32	0.36	0.28	0.29	0.22	0.42	0.31
Totale	0.98	1.27	1.53	1.34	1.42	1.64	1.37

Discussione

I dati analizzati confermano quanto riportato nella letteratura internazionale ed evidenziano un aumento degli accessi di minorenni ai PS per problemi dovuti all'uso o all'abuso di bevande alcoliche (16, 17), più frequenti di notte e nel fine settimana (18), in molti casi con trasporto in ambulanza o accompagnati dalle forze dell'ordine (4). In particolare si distinguono i maschi (19, 20) ed i soggetti nati all'estero, soprattutto in nazioni europee o in paesi altamente sviluppati. Oltre a numerosi casi di intossicazione alcolica acuta (21), si segnalano episodi di coma etilico e di overdose, queste ultime causate da uso combinato di alcol, sostanze illegali e psicofarmaci. Infatti, in molti casi l'abuso di alcolici si accompagna all'uso di altre sostanze psicoattive, in particolare cannabis e psicofarmaci.

Conclusioni

La tendenza tra i più giovani a considerare l'alcol come una vera e propria sostanza psicoattiva va osservata con molta attenzione, soprattutto in relazione a potenziali politiche di prevenzione. Infatti le modalità del bere giovanile si stanno differenziando da quelle degli adulti e questo mutamento in corso va esaminato all'interno dei cambiamenti più generali dei consumi alcolici e delle trasformazioni sociali in atto. In questo processo, particolare attenzione va posta ai minori non-nativi, i quali sembrano maggiormente esposti ai rischi di problematiche alcol correlate.

Bibliografia

1. Marinelli A. Alcol e giovani. Disagio sociale, salute e competitività. Milano: FrancoAngeli; 2011.
2. ISTAT. L'uso e l'abuso di alcol in Italia. 2014. Disponibile sul sito: <http://www.istat.it/it/archivio/-117897>.
3. Osservatorio Nazionale Alcol. Istituto Superiore di Sanità - Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti. CNESPS 2015. Disponibile sul sito: http://www.iss.it/binary/pres/cont/nuovo_indicatore_rischio.pdf.
4. Lovegrove MT. Adolescent presentations with alcohol intoxication to the emergency department at Joondalup Health Campus in 2013. Emerg Med Australas 2015.

5. Herbert A, Gilbert R, González-Izquierdo A, et al. Violence, self-harm and drug or alcohol misuse in adolescents admitted to hospitals in England for injury: a retrospective cohort study. *BMJ open* 2015; 5(2):e006079.
6. Callaghan RC, Sanches M, Gatley JM, et al. Hazardous birthday drinking among young people: population-based impacts on emergency department and in-patient hospital admissions. *Addiction* 2014; 109:1667-75.
7. Gale M, Muscatello DJ, Dinh M, et al. Alcopops, taxation and harm: a segmented time series analysis of emergency department presentations. *BMC public health* 2015; 15:468.
8. Diestelkamp S, Kriston L, Arnaud N, et al. Drinking patterns of alcohol intoxicated adolescents in the emergency department: A latent class analysis. *Addict Behav* 2015; 50:51-9.
9. Driedger GE, Dong KA, Newton AS, et al. What are kids getting into these days? A retrospective chart review of substance use presentations to a Canadian pediatric emergency department. *CJEM* 2015; 1-8.
10. King CA, Berona J, Czyz E, et al. Identifying adolescents at highly elevated risk for suicidal behavior in the emergency department. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25:100-8.
11. Pavarin RM, Lugoboni F, Mathewson S. Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy. *Eur J Emerg Med* 2011; 18:208-14.
12. Pavarin RM, Fioriti A, Fontana F, et al. Emergency Department (ED) presentation and Mortality Rate for Suicidal Behaviour: a follow-up study on attempted suicide referred to the service between January 2004 and December 2010. *Crisis: Journal Crisis Interv Suic Prev* 2014.
13. Pavarin RM. Access to health services for problematic use of illegal psychoactive substances among natives and non-natives: a study in the metropolitan area of Bologna. *Ann Ist Super Sanità* 2014; 50:38-43.
14. Osservatorio Epidemiologico sulle Diseguaglianze - Agenzia Regionale Sanitaria Marche. La salute della popolazione immigrata: metodologia di analisi. Progetto: Promozione della salute della popolazione immigrata in Italia. Accordo Ministero della salute/CCM - Regione Marche. 2009. Disponibile sul sito: http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/prg_area5/Prg_5_Immigrati_metodologia.pdf.pdf.
15. Regione Emilia-Romagna. Rilevazione della popolazione residente per il territorio AUSL di Bologna. 2015. Disponibile sul sito: <http://statistica.regione.emilia-romagna.it/servizi-online/statistica-self-service/popolazione/popolazione-per-eta-e-sesso>.
16. Caffisch M, Uldry V. At the crossover of adolescent and alcohol. *Rev Med Suisse* 2013; 9:406-9.
17. Hides L, Limbong J, Vallmuur K, et al. Alcohol-related emergency department injury presentations in Queensland adolescents and young adults over a 13-year period. *Drug Alcohol Rev* 2015; 34:177-84.
18. Hulse GK, Robertson SI, Tait RJ. Adolescent emergency department presentations with alcohol-or other drug-related problems in Perth, Western Australia. *Addiction* 2001; 96:1059-67.
19. Calle P, Hautekiet A, François H, et al. Alcohol-related emergency department admissions among adolescents in the Ghent and Sint-Niklaas area. *Acta Clin Belg* 2015 May 18:2295333715Y0000000031. [Epub ahead of print]
20. Tadros A, Davidov DM, Coleman J, et al. Pediatric Visits to United States Emergency Departments for Alcohol-Related Disorders. *J Emerg Med* 2013; 44:1034-8.
21. Sánchez Sánchez A, Redondo Martín S, García Vicario M, et al. Hospital emergency events related with alcohol consumption in young. Castile and Leon, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2012; 86:409-17.

Corrispondenza:

Dr. Raimondo Maria Pavarin Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche, DSM-DP, AUSL Bologna
Via S. Isaia 94/A 45100 Bologna – Italy Tel. 0039 051/6584314 Fax 0039 051/6584315 E-mail: raimondo.pavarin@ausl.bologna.it

1° ANNUNCIO

ESPERIENZE A CONFRONTO CASI CLINICI DI ADOLESCENTOLOGIA: TRA DUBBI E CERTEZZE

Ferrara - Aprile e Settembre 2016 – Date da definire (2 incontri al sabato mattina, dalle ore 9 alle ore 13)



Obiettivi: Gli incontri hanno l'obiettivo di presentare casi clinici e di fornire un update sulle più recenti conoscenze in tema di gestione e terapia delle patologie dell'età adolescenziale attraverso il confronto fra i vari operatori sanitari. Verrà dato ampio spazio ai Partecipanti per la discussione dei casi clinici e per la presentazione di esperienze personali.

Modalità di partecipazione: Gli incontri sono rivolti ad un massimo di 15 partecipanti (Pediatria - Medicina Generale — Infermieri , Infermieri Pediatrici). Il termine ultimo per le iscrizioni è il 1° Febbraio 2016.

Allo scopo di limitare la quota di partecipazione (50 Euro , IVA compresa – con l'esclusione del Personale Infermieristico) non sono previsti crediti formativi e frequenza obbligatoria alle attività formative.

Per ulteriori informazioni rivolgersi al Direttore del Corso: Vincenzo De Sanctis, Responsabile Servizio di Pediatria ed Adolescentologia - Ospedale Privato Accreditato " Quisisana" - Ferrara e Coordinatore del Gruppo di Studio della Salute Integrata dell'Adolescente (SGA-ER) – mail: vdesantis@libero.it

Docenti: Paolo Azzolini (Ferrara) Vincenzo de Sanctis (Ferrara) Alberto Marsciani (Rimini) Lamberto Reggiani (Imola) Giuseppe Timoncini (Forlì) Andrea Zucchini (Faenza)

Per le iscrizioni rivolgersi alla Segreteria Organizzativa: Sig.ra Luana Tisci -Ospedale Privato Accreditato "Casa di Cura QUISISANA Srl"
Viale Cavour, 128 – 44121 FERRARA Tel.0532 20 76 22 selezionare 1 - Fax 0532 20 26 46 - e-mail tiscil@quisisanafe.com



condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. **Fertilità.** Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Riassunto del profilo di sicurezza. Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono

spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. **Tabella delle reazioni avverse.** Le Tabelle 1-6 riportano le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per ognuna delle condizioni indicate.

Studi clinici in bambini con GHD

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia [†]			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia [*] , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia [*]			Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede d'iniezione [§]					Edema periferico [*]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambine con sindrome di Turner.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia [*] , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia [*]					Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico [*] , Reazione in sede d'iniezione [§]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età delle pazienti e può essere inversamente correlata all'età delle pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nelle bambine. [†] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambine con deficit di ormone della crescita trattate con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella delle bambine senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia [*] , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Artralgia [*] , Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione [§]				Edema periferico [*]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [§] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita..

Studi clinici in bambini SGA.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia [*] , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia [*]			Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione [§]				Edema periferico [*]

Emiagenesia della tiroide associata a tiroidite di hashimoto in un adolescente

Vincenzo De Sanctis

Servizio di Endocrinologia dell'Età evolutiva e di Adolescentologia- Ospedale Privato Accreditato Quisisana – Ferrara

L'emiagenesia della tiroide è una patologia di rara osservazione nella pratica clinica. Interessa prevalentemente il lobo tiroideo sinistro. Uno studio condotto su 24.032 alunni siciliani, di età compresa tra 11 e 14 anni, ha documentato una prevalenza pari allo 0.05%, una frequenza lievemente maggiore nel sesso maschile ed un'ipertrofia compensatoria del lobo tiroideo destro nel 58% dei casi (1). La funzionalità tiroidea usualmente non è alterata; tuttavia è possibile documentare, nel corso del follow-up, lievi anomalie ecostrutturali e funzionali (ipotiroidismo). Viene riportato un caso di agenesia del lobo sinistro della tiroide in un adolescente di 13 anni, associato a tiroidite autoimmune, ed una breve sintesi della letteratura sull'argomento.

Caso clinico

Un ragazzo di 13 anni veniva inviato all'Ambulatorio di Pediatria ed Adolescentologia dell'Ospedale Privato Quisisana di Ferrara per un check up endocrinologico. Il peso e la statura corrispondevano, rispettivamente, al 45° e 32° centile. Lo sviluppo puberale era compatibile ad una fase iniziale - intermedio di pubertà (PH 3-volume testicolare 6-8 ml).

L'obiettività clinica non era significativa a parte la presenza di un lieve gozzo che interessava il lobo destro della tiroide. Il lobo sinistro non era palpabile. La mamma era in terapia con L-tiroxina per una tiroidite autoimmune.

Venivano richiesti: un controllo della funzionalità tiroidea, degli anticorpi antitireoglobulina ed antiperoxidasi (anti TG e TPO) ed una ecografia tiroidea.

Il TSH risultava lievemente superiore alla norma: 5,3 mUI / L (v.n. 0.5-4.3 mUI / L) mentre l'FT4 e l'FT3 erano nel range della variabilità della norma. Gli anti TG e TPO risultavano entrambi aumentati: 118 IU/mL (v.n. fino a 4.9) e 622 IU/mL (v.n. < 70 IU/mL).

L'ecografia tiroidea mostrava un volume del lobo tiroideo dx pari a 5.1 ml (volume dei 2 lobi al 97° centile pari a 12 ml) (2) con presenza di istmo e marcata ipoplasia del lobo tiroideo di sinistra. Il quadro ecografico della ghiandola era compatibile con un grado 2 secondo Sostre (Tabella 1).

Riassunto

L'emiagenesia della tiroide è una patologia di rara osservazione nella pratica clinica. Molto spesso, nei soggetti che vengono sottoposti a valutazione ecografica della tiroide o del collo, il riscontro è occasionale. Interessa prevalentemente il lobo tiroideo sinistro. Uno studio condotto su 24.032 alunni siciliani, di età compresa tra 11 e 14 anni, ha documentato una prevalenza pari allo 0.05%, una frequenza lievemente maggiore nel sesso maschile ed un'ipertrofia compensatoria del lobo tiroideo destro nel 58% dei casi. Viene riportato un caso clinico in un adolescente di 13 anni con agenesia del lobo tiroideo sinistro, associato a tiroidite di Hashimoto, ed una breve revisione della letteratura.

Parole chiave: Emiagenesia tiroidea, tiroidite autoimmune, patologie associate, adolescente.

Thyroid hemiagenesis associated to hashimoto thyroiditis in an adolescent boy

Summary

Thyroid hemiagenesis is an anomaly of rare observation in the clinical practice. The left lobe is affected more frequently than the right lobe. It is usually incidentally discovered during the investigation of accompanying thyroid disorders. An study with ultrasound performed in 24,032 schoolchildren living in south-eastern Sicily, aged 11-14 years, has estimated a prevalence of thyroid hemiagenesis in 0.05% of children. The frequency was higher in male and a compensatory hypertrophy of the right lobe was observed in 58 % of cases. A careful clinical assessment, including thyroid function tests, thyroid ultrasonography and scintigraphy, plays an important role in diagnosis of thyroid hemiagenesis. The Author reports a case of a 13 year-old adolescent with a left thyroid lobe agenesis associated to Hashimoto thyroiditis and a brief revision of current literature.

Key words: Thyroid hemiagenesis, Hashimoto thyroiditis, associated pathologies, adolescent.

Tabella 1.

Tiroidite di Hashimoto: diagnosi ecografica secondo Sostre e Reyes (J Endocrinol Invest 1991; 14:115-21).

Grado 1.	Ghiandola diffusamente aumentata di volume con un reperto normoecografico simile a quello del tessuto normale.
Grado 2.	Presenza di foci multipli ipoecogeni nel contesto di una ghiandola con un reperto per il resto normoecografico; il pattern è suggestivo di un interessamento più focale che diffuso.
Grado 3.	Ghiandola aumentata di volume con una ipoecogenicità diffusa, ma lieve (più ipoecogena del tessuto normale, ma meno della struttura dello sterno cleido-mastoideo).
Grado 4.	Ghiandola aumentata di volume con ipoecogenicità diffusa e marcata (uguale o superiore a quella dello sterno cleido-mastoideo).

La scintigrafia tiroidea con radiofarmaco Pertecnetato-Tc99 m non documentava la presenza di tessuto tiroideo ectopico. Veniva, pertanto, formulata la diagnosi di "Emiagenesia del lobo sinistro della tiroide e tiroidite autoimmune". Nel corso del follow-up il valore del TSH è ulteriormente aumentato per passare, dopo 9 mesi, a valori pari a 5.9 mUI / L. In considerazione di ciò e della presenza della disgenesia tiroidea è stata consigliata terapia con L-tiroxina alla dose iniziale di 25 µg/die e successivamente di 37.5 µg/die. In occasione dell'ultima osservazione, a distanza di 18 mesi dal primo controllo, il valore di TSH è risultato pari a 2.9 mUI / L con FT4 nei limiti della variabilità normale (12.3 pg/ml - v.n. 9-17 pg/ ml).

Discussione

Viene definita emiagenesia tiroidea l'assenza congenita di un lobo della tiroide. Tale condizione è stata descritta per la prima volta nel 1866 da Handfield-Jones (3). Sino al 2010 sono stati riportati in letteratura oltre 300 pubblicazioni sull'argomento. Nella maggior parte dei casi si tratta della descrizione di casi clinici. In considerazione di ciò viene considerata una patologia rara. La prevalenza di questa anomalia strutturale non è nota, in quanto usualmente asintomatica.

Nell'80% dei casi si tratta di agenesia del lobo sinistro associata, in circa il 50 % dei casi, ad un'agenesia dell'istmo (4).

Il più delle volte la diagnosi viene fatta occasionalmente in pazienti esaminati per patologie tiroidee concomitanti; l'assenza di un lobo tiroideo infatti è solitamente asintomatica.

Shabana et al. (5), in uno studio ecografico della tiroide effettuato

per valutare lo stato carenziale di iodio in 2.845 bambini Belgi, di età compresa tra 6 e 12 anni, hanno riportato una prevalenza dello 0,02%. Nel 2003, uno studio ecografico della ghiandola in 24.032 bambini ed adolescenti Siciliani di età compresa tra 11 e 14 anni, ha riportato una prevalenza più alta, pari allo 0,05% (1). La stessa prevalenza è stata osservata dall'Autore in oltre 2.000 bambini ed adolescenti seguiti, dal 1972 al 2002, in un Servizio di Endocrinologia dell'età evolutiva della stessa città (6).

La prevalenza dell'emiagenesia, secondo alcuni Autori, è lievemente più alta nel sesso maschile (maschi: femmine = 1.4:1.0) (1). La causa dell'anomalo sviluppo della ghiandola, che conduce all'emiagenesia, è sconosciuta; non è chiaro se sia dovuta ad un arresto nella migrazione o nella lobulazione. La ghiandola tiroidea si sviluppa durante la quarta settimana di vita intrauterina dall'invasinazione del primitivo endoderma faringeo e si espande ventralmente formando una struttura bilobata che discende nel collo raggiungendo la sua posizione finale davanti alla trachea durante la settima settimana di vita intrauterina. I lobi tiroidei sono legati dall'istmo, subito al di sotto della cartilagine cricoide. Il dotto tiroglossso si separa dalla ghiandola e viene parzialmente riassorbito entro la 6^a settimana di gestazione (Figura 1).

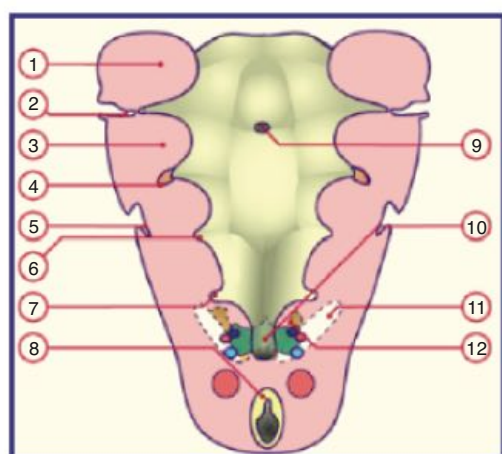
I lobi presentano un'altezza di circa 3 cm e una forma conica con uno spessore che varia da 0,5 cm negli apici e 2 cm nella base. La distanza massima tra i due margini laterali misura invece 7 cm. Il peso varia dai 0,2 g alla nascita ai 20 g dell'adulto.

Normalmente il volume tiroideo dell'adulto oscilla tra 6-12 ml nel sesso femminile e 8-16 ml nel sesso maschile (3^o-97^o centile).

La tiroide presenta una variabilità di peso e dimensioni che dipendono dall'età, dal sesso e dall'ambiente in cui si vive.

Figura 1.

*Embriologia dello sviluppo della ghiandola tiroidea
(sezione anteroposteriore; da www.embryology.ch/anglais/sdigestive/gesicht07.html)*



1. Primo arco faringeo
2. Primo solco faringeo
3. Secondo arco faringeo
4. Tonsille nella tasca del 2° arco faringeo
5. Seno cervicale
6. Terza tasca faringeo
7. Quarta tasca faringeo
8. Tubo neurale
9. Forane ceco
10. Tiroide
11. Residuo seno cervicale
12. Timo

L'emiagenesia della tiroide è stata descritta nei topi eterozigoti per mutazioni dei geni FOXE1/NKX2-1 e PAX8 (14q13 e 2q12-q14) (7, 8). Sono stati descritti alcuni casi familiari; questo dato suggerirebbe la presenza di fattori genetici, anche se non sono stati ancora identificati nell'uomo (9-12).

Per la diagnosi di emiagenesia tiroidea si utilizza in prima battuta l'ultrasonografia. Tale metodica, oltre a documentare l'assenza del lobo e l'eventuale assenza dell'istmo, mostra anche la morfologia, le dimensioni e l'ecostruttura del parenchima residuo.

I test di funzionalità tiroidea completano, poi, la valutazione diagnostica. La scintigrafia tiroidea consentirà di escludere tessuto tiroideo ectopico, un adenoma iperfunzionante della tiroide (adenoma di Plummer) con soppressione del lobo contro laterale e patologie neoplastiche primitive o secondarie della tiroide.

Si è molto dibattuto negli ultimi anni su quando iniziare una terapia sostitutiva con L-tiroxina nei soggetti con ipertireotropinemia isolata. Non esistono in letteratura raccomandazioni per i soggetti con emiagenesia tiroidea. Le indicazioni per iniziare il trattamento medico dovranno tenere in considerazione la volumetria del lobo tiroideo, la sua funzionalità ed evolutività nel corso del follow-up, e la presenza o meno degli anticorpi antitiroidei.

L'emiagenesia tiroidea è frequentemente associata, soprattutto nei soggetti adulti, ad altre patologie. In particolare, l'adenoma tiroideo, l'adenocarcinoma, la tiroidite subacuta, il gozzo multinodulare, l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo (13-17).

Raramente la disgenesia tiroidea è stata riportata in associazione alla tiroidite autoimmune. Nsame et al. hanno riportato, nella discussione del loro lavoro, una frequenza pari allo 0.01% (18). Pertanto, bisognerà informare i ragazzi ed i genitori sulla necessità di un prolungato follow-up allo scopo di identificare ed eventualmente trattare precocemente le patologie associate.

Bibliografia

1. Maiorana F, Carta A, Floriddia G, et al. Thyroid hemiagenesis: prevalence in normal children and effect on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1534-6.
2. Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull World Health Organ.* 1997; 75:95-7.
3. Handfield-Jones. In Hebdbycgjer Systematischen Anatomie des Menschen. Henle J (ed.), Freidrich Vieweg and Braunschweig, Sohn 1866; p. 538.
4. Melnick JC, Sternkowski PE. Thyroid hemiagenesis (hockey stick sign): a review of the world literature and a case report of four cases. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1981; 52:247-1.
5. Shabana W, Delange F, Freson M, et al. Prevalence of thyroid hemiagenesis: ultrasound screening in normal children. *Eur J Pediatr.* 2000; 59:456-8.
6. De Sanctis V, Scarcia S, Raiola G, et al. Emiagenesia della tiroide. *Minerva Pediatr.* 2002; 54:747-8.
7. Fagman H, Grande M, Gritti-Linde A, et al. Genetic deletion of sonic hedgehog causes hemiagenesis and ectopic development of the thyroid in mouse. *Am J Pathol.* 2004; 164:1865-72.
8. Carre A, Castanet M, Sura-Trueba S, et al. Polymorphic length of FOXE1 alanine stretch: evidence for genetic susceptibility to thyroid dysgenesis. *Hum Genet.* 2007; 122(5):467-76.
9. McLean R, Howard N, Murray IP. Thyroid dysgenesis in monozygotic twins: variants identified by scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1985; 10:346-8.
10. Rajmil H, Rodriguez-Espinosa J, Soldevila J et al. Thyroid hemiagenesis in two sisters. *J Endocrinol Invest.* 1984; 7:393-4.
11. Rosenberg T, Gilboa Y. Familial thyroid ectopy and hemiagenesis. *Arch Dis Child.* 1980; 55:639-41.
12. Castanet M, Leenhardt L, Léger J, et al. Thyroid Hemiagenesis Is a Rare Variant of Thyroid Dysgenesis with a Familial Component but without Pax8 Mutations in a Cohort of 22 Cases *Pediatr Res.* 2005; 57:908-13.
13. Piera J, Garriga J, Calabuig R, Bargallo D. Thyroidal hemiagenesis. *Am J Surg.* 1986; 151:419-21.
14. Rashid HI, Yassin J, Owen WJ. A case of Graves' disease in association with hemiagenesis of the thyroid gland. *Int Clin Pract.* 1998; 52:515-6.
15. Lazzarin M, Benati F, Menini C. Agenesis of the thyroid lobe associated with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinol.* 1997; 22:75-7.
16. Shaha AR, Gujarati R. Thyroid hemiagenesis. *J Surg Oncol.* 1997; 65:137-40.
17. Sasaki H, Futata T, Ninomiya H, et al. CT and MR imagings of single thyroid lobe (thyroid hemiagenesis) with Graves' disease. *Postgrad Med J.* 1991; 67:701.
18. Nsame D, Chadli A, Hallab L, et al. Thyroid hemiagenesis associated with Hashimoto's thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2013; 13:414506. Epub 2013 Oct 2.

Correspondence:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Private Accredited Hospital
Viale Cavour, 128 - Ferrara (Italy)

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesantis@libero.it

Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ¹
-------------------	--	--	--	--	--	---

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [‡] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici nella PWS.

Tabella 5. Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Prader-Willi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia [‡] , Iperensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artroalgia [‡] , Mialgia [‡]				Rigidità muscoloscheletrica [‡]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico [‡]				Reazione in sede d'iniezione ⁵
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [‡] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in adulti con GH.D.

Tabella 6. Terapia sostitutiva in adulti con deficit di ormone della crescita

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia [‡] , Sindrome del tunnel carpale				Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artroalgia [‡]	Mialgia [‡] , Rigidità muscoloscheletrica [‡]				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico [‡]					Reazione in sede d'iniezione ⁵
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Riduzione dei livelli sierici di cortisolo. È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento. Sindrome di Prader-Willi. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. Leucemia. Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza post-marketing. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come una radioterapia del cervello o del capo. Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con fastidio o dolore all'anca o al ginocchio. Altre reazioni avverse al farmaco. Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come una possibile iperglicemia dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina libera e ipertensione endocranica benigna. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesta di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio. Sintomi.** Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. **Meccanismo d'azione.** La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilitando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile II). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici. Metabolismo dei lipidi.** La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati.** La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali.** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo.** La somatropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica.** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica.** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di +1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo,

suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $52 \pm 19 \mu g/l$ e $3,7 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. **Eliminazione.** L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 2,76 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari.** La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio fosfato dibasico epitaltrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **Periodo di validità dopo il primo uso.** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Cartuccia chiusa.** Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo e un anello blu su un lato (bromobutile silconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniscono le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna. 1. Lavare le mani. 2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore. 3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante. 4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal 15 seguendo le istruzioni fornite con la penna. 5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool. 6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Sandoz GmbH - Biochemiestr. 10 - A-6250 Kundl - Austria. **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/06/332/010. EU/1/06/332/011. EU/1/06/332/012. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006. Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 02/2015.



Endo-Thal

International Network of Clinicians for Endocrinopathies
in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)



Selected Highlights of the IX International Symposium of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) on Growth, and Endocrine Complications in Thalassaemia

In the Course of IV Pan Arab Hematology Conference
and XIII Saudi Society of Hematology Congress

Etihad Towers - Abu Dhabi (United Arab Emirates), February 6th, 2015

Vincenzo De Sanctis¹, Soad K. Al Jaouni², Heba Elsedfy³, Mehran Karimi⁴, Shaker Mousa⁵, Ashraf T Soliman⁶, Mohamed El Kholy³

¹ Pediatric and Adolescent Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;

² Department of Hematology, King Abdul Aziz University Hospital, Faculty of Medicine, King Abdul Aziz University, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia;

³ Pediatrics Department, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

⁴ Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

⁵ The Pharmaceutical Research Institute, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, NY USA;

⁶ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha, Qatar.

Abstract

The IX Symposium of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) was held in the glamorous city of Abu Dhabi on the 6th of February, 2015 in the Course of IV Pan Arab Hematology Conference and XIII Saudi Society of Hematology Congress. Both meetings were merged with the highlights of the European Hematology Association (EHA). The symposium included four sessions on a wide range of topics covering growth disorders and endocrine complications in thalassaemia. The goals of the meeting were to provide an update on current research, to inspire younger investigators in this field, to promote interaction between different countries, and to introduce the ICET-A group, its aims and directions for its progress.

Key words: Thalassemia, growth, endocrine complications, osteoporosis, testicular microlithiasis, ICET-A symposium.

Endo-Thal

Editor-in-Chief

Vincenzo De Sanctis Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)
Email: vdesanctis@libero.it

Associate Editor

Ashraf T Soliman Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar)
Email: atsoliman@yahoo.com

Editorial Board

Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Ahmed El Awwa (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey), Duran Canatan (Turkey), Bernadette Fiscina (USA)

Introduction

Worldwide many patients with red cell disorders develop transfusion-associated chronic iron overload. β thalassemia major (TM) is an inherited chronic haemolytic anemia that affects a significant segment of the population in certain areas of the world, particularly in a broad belt extending from the Mediterranean basin through the Middle East, Indian subcontinent, Burma and Southeast Asia. In the past 2-3 decades, however, the migration patterns have changed the geographic distribution of this disease and made it a worldwide health problem. The total annual incidence of symptomatic individuals is estimated at 1 in 100,000 throughout the world and 1 in 10,000 people in the European Union. Three main forms have been described: thalassemia major, thalassemia intermedia and thalassemia minor. Individuals with TM usually present within the first two years of life with severe anemia requiring regular red blood cell (RBC) transfusions. Regular RBC transfusion therapy leads to iron overload-related problems including cardiac (dilated cardiomyopathy), endocrine and liver complications (liver fibrosis, cirrhosis) (Figure 1). The IX Symposium of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) was held in the glamorous city of Abu Dhabi the 6th of February, 2015 in the Course of

IV Pan Arab Hematology Conference and XIII Saudi Society of Hematology Congress. Both meetings were merged with the highlights of the European Hematology Association (EHA). The meeting was under the presidency of Prof Soad K. Al Jaouni, MD, FRCPC, Department of Hematology, Faculty of Medicine, King Abdul Aziz University, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. The goals of the meeting were to provide an update on current research, to inspire younger investigators in this field, to promote interaction between different countries, and to introduce the ICET-A group, its aims and directions for its progress. The Symposium included 4 sessions:

I Session: Chairpersons: Soad K. Al Jaouni - Amal El Beshlawy

Vincenzo de Sanctis: *ICET-A an opportunity for improving thalassemia management*

Soad K. Al Jaouni: *The Saudi experience on the effects of endocrine complications and its morbidity in thalassaemia*

Mohamed El Kholy: *Growth in thalassemia*

Heba Elsedfy: *Puberty in thalassemia*

Mehran Karimi: *Testicular microlithiasis in patients with thalassemia major*

II Session: Chairpersons: Heba Elsedfy - Mohamed El Kholy

Shaker Mousa: *Advances in the prevention and treatment of osteoporosis*

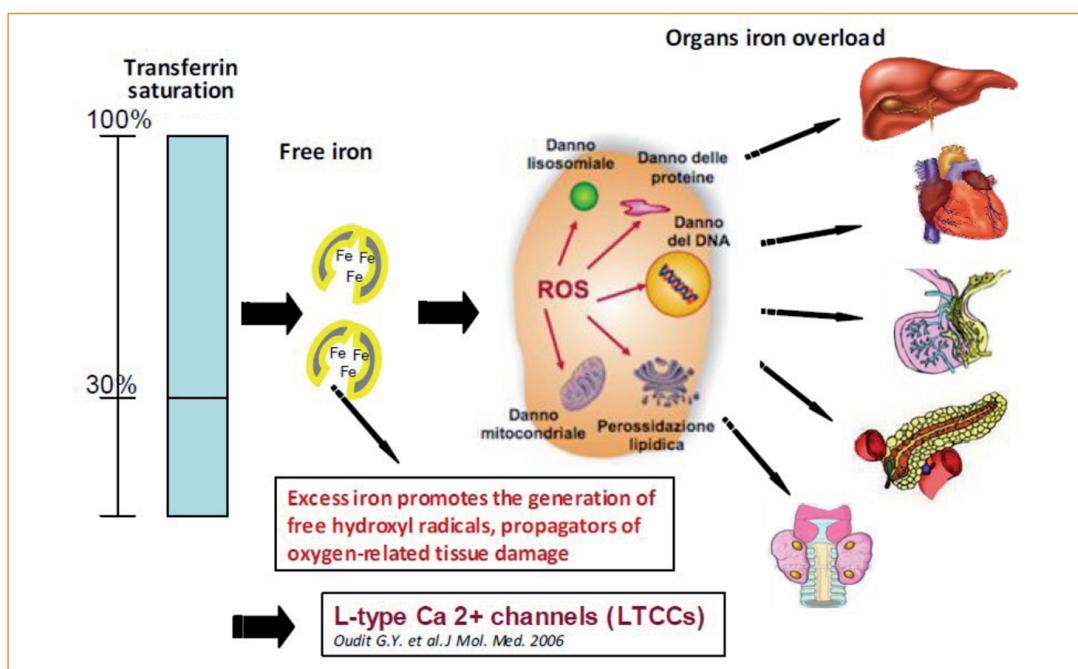


Figure 1.
Effects and distribution
of excess iron.

III Session: Chairpersons: Tarek Owaidah - Mehran Karimi

Mehran Karimi: **Osteopenia/osteoporosis in thalassemia intermedia**

Heba Elsedfy: **Fertility issues in thalassemia**

Vincenzo de Sanctis: **Impaired glucose tolerance in thalassaemia**

Mohamed El Kholy: **Guidelines for the management of endocrine complications**

IV Session - Round Table: The ICET-A Members meet the Doctors - Vincenzo De Sanctis

Soad K. Al Jaouni: **Closing remarks**

ICET-A an opportunity for improving thalassemia management

The major difficulties reported by hematologists or pediatric endocrinologists experienced in thalassaemias in following growth disorders and endocrine complications were: lack of familiarity with medical treatment of endocrine complications (40%), interpretation of endocrine tests (30%), costs (65%), absence of paediatric endocrinologist for consultation on growth disorders and endocrine complications (27%), facilities (27%), other [e.g. lack of collaboration and on-time consultation between thalassaemic centers supervised by hematologists and endocrinologists] (17%).

Therefore, there is a clear need to encourage endocrine follow up of multi-transfused patients and to train more endocrinologists and attract them to this interesting and important field.

There is also room for collaborative research, especially since both epidemiological and clinical data are based on relatively small numbers of patients.

Because any progress made in research into growth disorders and endocrine complications in thalassemia should be passed on to all those suffering from these conditions, on the 8th of May, 2009 in Ferrara (Italy) the *International Network on Endocrine Complications in Thalassemia (I-CET)* was founded. From March 2014, the I-CET acronym has been changed and extended to the *International Network of Clinicians for*

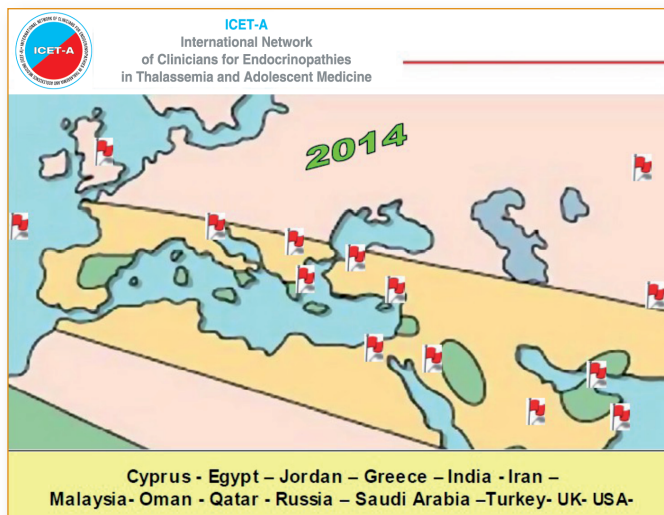
Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A).

The team of doctors who have taken the initiative and have formed the initial core ICET-A group include endocrinologists: Vincenzo de Sanctis (Italy), Ashraf Soliman (Qatar), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy and Heba Elsedfy (Egypt), Giuseppe Raiola and Piernicola Garofalo (Italy), Irfan Ullah and Saif AH Al Yaarubi (Sultanate of Oman), Ploutarchos Tzoulis (UK). In addition doctors experienced in thalassaemia care are supporting the group. These include: Christos Kattamis (Greece), Rania Elalaily and Mohamed Yassin (Qatar), Mehran Karimi (Iran), Shahina Daar and Yasser Wali (Sultanate of Oman), Soad K Al Jaouni (Saudi Arabia), Praveen Sobti (India), Duran Canatan and Yurdanur Kiliç (Turkey), Michael Angastiniotis (Cyprus), Su Han Lum (Malaysia), Hala Al Rimawi (Jordan), Ludmila Papusha, (Russia), Bernadette Fiscina (USA), Maria Concetta Galati, Saveria Campisi and Salvatore Anastasi (Italy) (Figure 2).

The practical objectives of ICET-A are to encourage and guide endocrine follow up of multi-transfused patients in developing countries, to promote and support collaborative research in this field, to encourage and guide endocrinological follow up of multi-transfused patients, and to educate and train more endocrinologists and other paediatricians/physicians to prevent and improve management of the growth and endocrine complications in these patients.

Figure 2.

Nations taking part in the ICET-A Network.



The final goal of the ICET-A program is to train pediatricians and hematologists to:

1. Acquire adequate knowledge and ability to solve problems and interpret data originating from laboratory investigations.
2. Reach an international acceptable standard of knowledge on growth disorders and endocrine complications in thalassaemia
3. Become competent to provide optimal care to individuals suffering from endocrine disorders due to thalassaemia
4. To encourage research in the field of growth disorders and endocrine complications in thalassaemia.

In order to offer to participants or to doctors taking care of thalassaemic patients material that can be easily used and applied to practical clinical situations encountered by pediatricians or hematologists, the Ludhiana Booklet on Growth disorders and Endocrine complications in Thalassaemia, published by Scripta Manent Editions of Milan and prepared by the ICET-A Group will be distributed. The next ICET-A course has been planned in Rome next March.

The Coordinator of ICET-A is Vincenzo de Sanctis and the Director of School of Growth Disorders and Endocrine Complications in Thalassaemia is Ashraf Soliman.

The contents of ICET-A course are:

- Defining thalassemia: explain the molecular basis of thalassemia major
- Defining growth and pubertal abnormalities in thalassemia + (prevalence)
- Defining glycemic abnormalities in thalassemia + (prevalence)
- Defining calcium abnormalities in thalassemia + (prevalence)
- Defining thyroid and parathyroid abnormalities in thalassemia + (prevalence)
- Identifying clinical manifestations of growth, pubertal and endocrine disorders in thalassemia major:
 - How to measure, interpret and analyze growth data
 - How to assess, interpret and analyze pubertal development and fertility problems
 - Symptoms and signs of glycemic abnormalities
 - Symptoms and signs of calcium abnormalities
 - Imaging abnormalities

- Identifying proper use and interpreting different laboratory findings in β -Thalassemia with different growth and endocrine disorders:
 - RBC and hematologic findings, bilirubin and hepatic functions
 - Serum iron and ferritin and relation of high ferritin to endocrine disorders
 - Hepatitis screening in thalassemia --Relation to endocrine abnormalities (growth and glycemic abnormalities)
 - When and how to investigate and interpret GH-IGF-I axis
 - When and how to investigate and interpret pituitary gonadal axis
 - When and how to investigate and interpret glucose abnormalities
 - When and how to investigate and interpret pituitary-thyroid functions
 - When and how to investigate and interpret calcium homeostasis
 - When and how to investigate skeletal changes
 - When, and how to investigate and interpret bone mineral density
- Reviewing imaging findings in "thalassemias or thalassemia syndromes" with different endocrine disorders

Candidates interested in joining the ICET-A Group should send their letter of application for membership to vdesanctis@libero.it and atsoliman@yahoo.com.

The Saudi experience on the effects of endocrine complications and its morbidity in thalassaemia

Endocrine dysfunction in thalassemia is a common complication due to excessive iron overload and sub-optimal chelation.

Disturbances in growth pubertal development, gonadal functions, thyroid, parathyroid, adrenal functions, diabetes and bone complications are commonly encountered.

Summary of two retrospective studies:

1990-2004: Survival and disease complication of TM in single institute at King Abdul Aziz University Hospital (KAUH), Jeddah, Saudi Arabia.

Results: A total of 278 patients were enrolled, endocrine complication were increased with age

Table 1.

Summary of the causes of death and patient clinical characteristics in 278 patients with TM treated at King Abdul Aziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia.

Causes of death	Out of 27 patient	Out of the total 278	Age (Yrs)		Serum ferritin (ng/ml)		
			Mean + SD	Range	Mean $\pm$ SD	Median	Range
Cardiac	12 (44%)	4.32%	19.0 $\pm$ 2.98	16-24	7645 $\pm$ 3404	7750	3000-12600
Infection	7 (26%)	2.52%	14.14 $\pm$ 2.61	10-18	2314 $\pm$ 296	2400	1800-2600
Endocrine	4 (15%)	1.44%	23.0 $\pm$ 1.83	21-25	6375 $\pm$ 2206	6500	3600-8900
Liver	1 (4%)	0.36%	28 $\pm$ 0	--	4000 $\pm$ 0	--	--
Thrombosis	1 (4%)	0.36%	17 $\pm$ 0	--	3500 $\pm$ 0	--	--
Unknown	2 (7%)	0.72%	19.0 $\pm$ 1.41	18-20	3000 $\pm$ 707	3000	2500-3500
Total	27 (100%)	278 (100%)	18-59 $\pm$ 4.21	10-28	5442 $\pm$ 3346	4000	1800-12600

and iron overload. Four patients (1%) died due to endocrine dysfunction as seen in Table 1.

2006-2010: Endocrinopathies in children and adolescents with TM at KAUH. A total of 143 patients were enrolled in the study.

Results: Vitamin D3 deficiency was the commonest (56%) endocrinopathy in both children and adolescents with TM, followed by pubertal delay (29.37%) and hypothyroidism (21%); 7.6% of the patients had no endocrinopathies, and 45.5% had 3 or more endocrinopathies. Growth hormone deficiency was observed in 12.58% of the patients. The overall mean and SD serum ferritin levels were 3400.86 and 3067.43 ng/mL, respectively. Iron overload worsened as the children grew older; the mean and SD serum ferritin levels were 2893 and 1919 ng/mL, respectively for pre-adolescents and 4299 and 4276 ng/mL, respectively for adolescents ($p = 0.0368$).

Conclusions: Comprehensive care with early detection and recognition of disease complications and appropriate transfusion regimen and chelation therapy are the keys to managing, preventing disease complications and improving the quality of life of thalassemia patients (Table 1).

Growth in thalassemia

Growth retardation is commonly reported in children and adolescents with thalassemia major. They are short, have low rate of growth and have either delayed or absent pubertal spurt. In most studies the prevalence of short stature is between 30% and 50%. Well transfused and chelated patients have normal growth until age 8-10 years (Figure 3). On the other hand, in poorly chelated patients, height deficiency may begin at 5-6 years. The pathogenesis of growth failure in thalassemia major is multifactorial (Table 2).

Key contributing factors to their slow growth include chronic anemia, transfusion-related iron overload and chelation toxicity. Other contribut-

Figure 3.

Typical growth curve in thalassemia major.

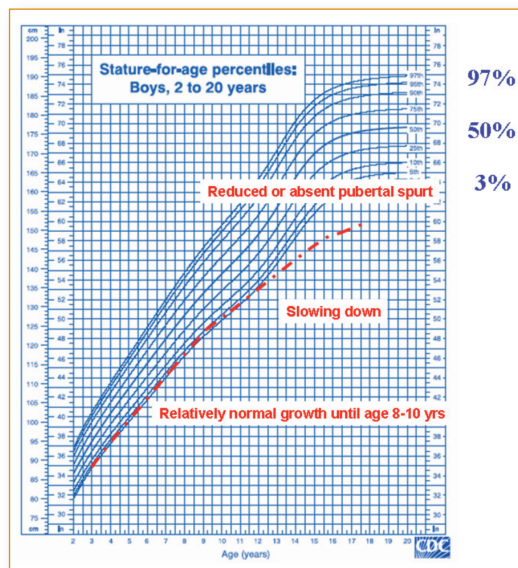


Table 2.

Causes of short stature in thalassemia major.

- Chronic anemia, hypersplenism
- Poor nutrition
- Transfusion-related iron overload
- Endocrinal:
 - Defective GH- IGF-1 axis
 - Hypothyroidism
 - Hypogonadism
 - Diabetes
- Chelation toxicity
- Chronic liver disease
- Psychosocial stress
- Genetic predisposition

ing factors include defective growth hormone-insulin-like growth factor-I axis, hypothyroidism, hypogonadism, diabetes, zinc deficiency, chronic liver disease, undernutrition and psychosocial stress.

Patients' growth should be assessed every 6 months by accurate measurement of standing and sitting heights and weight. Annual growth velocity, body mass index and upper/lower segment ratio are calculated. Mid-parental height is recorded. Growth data are plotted on ethnically adjusted charts or internationally (WHO) adjusted charts. Management consists of optimizing blood transfusion; improving nutrition with high caloric balanced diet and zinc, vitamin D, calcium and folic acid, supplementations. Optimizing iron chelation can be achieved by using the new oral chelators and /or intensive and combined chelation. Also, early diagnosis and treatment of endocrinopathies and induction of puberty at proper time are requisites.

Growth hormone deficiency (GHD) is evaluated after the exclusion of other causes of short stature. A dose of 0.025-0.05 mg/kg/day is usually used and titrated according to clinical response and IGF-I levels. Recombinant GH (rhGH) treatment is not always as effective as expected in non-thalassemic children with GHD and may result in decreased insulin sensitivity and abnormal glucose tolerance. Psychological support is always required

Puberty in thalassemia

Delayed puberty and hypogonadism are the most frequent endocrine complications in patients with thalassemia and are an important cause of growth retardation in adolescence.

Delayed puberty is defined as the complete lack of pubertal development in girls by the age of 13 years, and in boys by the age of 14 years. Hypogonadism is defined in boys by the absence of testicular enlargement (less than 4 ml), and in girls by the absence of breast development by the age of 16 years.

Adolescent thalassaemics may present with delayed puberty or slowly progressive puberty. Arrested puberty is a relatively common complication in moderately or grossly iron overloaded patients with TM. This is characterized by the lack of pubertal progression over a year or longer. In such cases, the yearly growth velocity is either markedly reduced or completely absent. Hypogo-

nadotropic hypogonadism is due to damage from iron deposition in the hypothalamus and pituitary gland but occasionally primary gonadal failure can also occur.

Most adolescent females with TM present with primary amenorrhea (PA), whereas secondary amenorrhea (SA) will invariably develop with time especially in patients poorly compliant to chelation therapy. Ovarian function of these women is normal as they produce the expected number of ova after stimulation therapy. Damage of the ovaries by iron deposition is rarer and is more likely to appear in women of 25-30 years of age because of high vascular activity in the ovaries at this age. The therapeutic approach to delayed puberty should mimic biological and biochemical pubertal changes, aiming at promotion of linear growth as well.

Testicular microlithiasis in patients with thalassemia major

Testicular microlithiasis (TML) is an uncommon condition that is often detected incidentally when scrotal ultrasound (US) is done for various indications. It is seen in males of different age groups, from childhood to old age. However, it is rare in prepubertal boys and in older men more than 60 years of age. Usually, it is bilateral in distribution. Unilateral cases have been occasionally reported. It is asymptomatic and is often diagnosed with imaging. Nevertheless, there are reports of painful testicular microlithiasis.

The US appearance is described as "snow storm" or "heaven full of stars" appearance and consists of localized or diffuse non shadowing multiple small echogenic foci less than 2-3 mm in diameter in testis parenchyma that consist of calcium deposition in seminiferous tubules and/or in interstitium which originates from the degeneration of intratubular debris.

TM is classified as follows: limited (3-4 foci), grade 1 (G1:5-10 foci), grade 2 (G2:11-20 foci) and grade 3 (G3 >20 foci). TML may be associated with both benign and malignant condition such as infertility, testicular torsion, varicocele, epididymal cyst, testicular atrophy, AIDS, cryptorchidism, male pseudo-hermaphroditism, pulmonary microlithiasis, neurofibromatosis and most important with carcinoma in situ of testis and testicular germ cell tumor (TGCT). TML and calcium deposition may have synergistic role in dysfunction of

Figure 4.

Tumor markers (from: De Sanctis V, 2014).

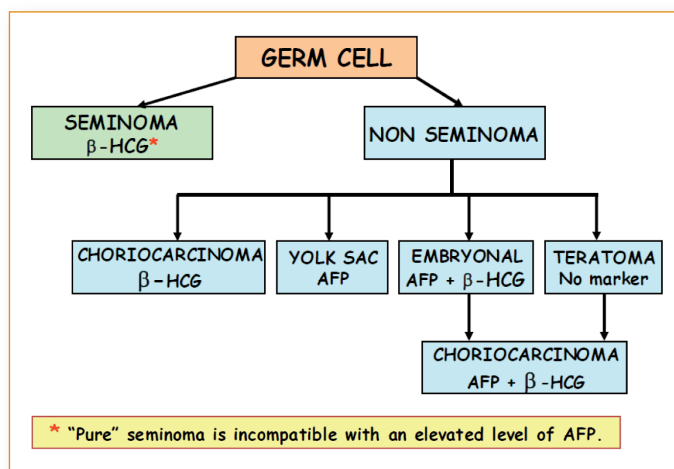


Table 3.

Comparison of laboratory data between patients with and without testicular microlithiasis (TML).

	Serum ferritin (ng/ml)	Ca (mg/dl) Mean ± SD	Ph (mg/dl) Mean ± SD	PTH (pg/ml) Mean ± SD
TML (N = 16)	3840 ± 2364	9 ± 1.2	5.2 ± 1.1	25 ± 21.9
Without TML (N = 116)	2361 ± 2072	8.9 ± 0.8	4.8 ± 1.1	29.9 ± 24.6
p value	0.01*	0.583	0.155	0.40

testis. Testicular microlithiasis is also known as a familial risk factor for TGCT and may have the same etiology and it is also more frequent in healthy male relatives. The importance of TML is due to its premalignant tendency. It has been recommended to encourage self-examination and to perform regular evaluation of tumor markers (α -feto-protein and β chorionic gonadotropin) and US once a year in patients with TML (Figure 4). In summary, we assessed the prevalence of TML by scrotal US in TM patients older than 10 years and evaluated the association with serum ferritin levels, calcium, phosphate and parathyroid hormone levels. We found that the frequency of testicular microlithiasis in TM patients was higher than previous reports.

A correlation was found between TML with age and serum ferritin levels (Table 3), so regular and adequate iron chelation therapy (at least 10-12 hours per day for 5-6 days a week) is recommended. Since TML is occasionally associated with germ cell tumors, clinical and sonographic follow-up is recommended.

Advances in the prevention and treatment of osteoporosis

Osteoporosis is a "Silent disease" because, until a fracture occurs, symptoms are absent.

It is characterized by low bone mass, micro-architectural deterioration, compromised bone strength, and increased risk for fracture. Universal recommendations for osteoporosis prevention include the followings: (a) adequate intake of calcium, vitamin D, (b) weight-bearing and muscle-strengthening exercises to reduce risk of falls/fracture, (c) provide strategies for fall prevention, (d) avoidance of tobacco and alcohol use, (e) talk to your provider about bone health, and (f) have a bone density test and take medication when appropriate

Vitamin D and Fall Risk: In addition to its effect on BMD, may contribute to reduction in fracture risk, improved muscle function

and reduction in risk for falls. Meta-analyses of 5 clinical trials (> 60 YOA) showed significant reduction in risk for falling in those taking vitamin D plus calcium versus those taking placebo. Vitamin D deficiency is prevalent in older adult population because of inadequate sun exposure, use of sunscreen, which would require maintaining 25-hydroxyvitamin D3 at least > 40 ng/mL. The FDA-approved drugs for osteoporosis are:

- Bisphosphonates
 - Alendronate, Alendronate plus D (Fosamax®, Fosamax Plus D®)
 - Risedronate, Risedronate with Calcium (Actonel®)
 - Ibandronate (Boniva®)
- Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)
 - Raloxifene (Evista®)
- Calcitonin (Miacalcin®, Fortical®, Calcimar®)
- Parathyroid Hormone [PTH (1-34), teriparatide]
 - Forteo®
- Estrogen/Hormone Therapy (ET/HT)
 - Premarin®, Estrace®, Prempro®

Osteopenia/osteoporosis in thalassemia intermedia (β -TI)

Osteopenia and osteoporosis represent prominent causes of morbidity in patients of both genders with thalassemia. During the last decade, the presence of osteopenia and osteoporosis in well-treated thalassemics has been described in different studies with high prevalence of up to 50%.

The pathogenesis of osteoporosis in thalassemia is very complicated and differs from the pathogenesis of bone deformities characteristically found in non-transfused patients (thalassemia intermedia), who develop bone distortion mainly due to ineffective hemopoiesis and progressive marrow expansion. Based on a cross-sectional large cohort study of 584 patients with β -TI from 6 comprehensive care centers in the Middle East and Italy, osteoporosis was the most common complications (23%) in patients with β -TI. Osteoporosis in β -TI starts mostly after age of 10. Also, data from Iran ($n = 57$) show BMD and BMC were higher in those with Hb level of more than 10 g/dl and pathologic fracture was observed in 5/57 (9%).

Pathogenesis of osteoporosis in β -TI

Bone marrow expansion

Bone marrow expansion, which is a typical finding in patients with thalassemia, has been considered as a major cause of bone destruction.

Transferrin receptor studies have demonstrated increased bone marrow activity even in patients with low reticulocyte count or marrow hypoplasia. However, there was no direct correlation between serum levels of soluble transferrin receptor and the severity of osteoporosis.

Expansion of BM can cause mechanical interruption of bone, cortical thinning, bone distortion, and increased fragility. This increased osteoclast activity seems to be at least partially due to an imbalance in the receptor-activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)/ osteoprotegrin (OPG) system and the overproduction of cytokines that are involved in the osteoclast differentiation and function. Also, anemia by continuously stimulating EPO synthesis causes BM hyperplasia leading to increase bone resorption through enhanced RANKL levels.

Endocrine complications

Hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes mellitus, and mainly hypogonadism (as delayed

puberty and/or secondary hypogonadism) are considered as major causes of osteopenia/osteoporosis in thalassemia. Hypogonadism is a well-recognized cause of osteoporosis and osteopenia not only in patients with thalassemia but also in the general population and is characterized by high bone turnover with enhanced resorptive phase. However, increased bone marrow activity is also another cause of a thin cortex, pathologic fractures and osteoporosis in TI patients.

Iron overload

Iron deposition in the bone impairs osteoid maturation and inhibits mineralization locally, resulting in focal osteomalacia.

The mechanism by which iron overload interferes in osteoid maturation and mineralization includes the incorporation of iron into crystals of calcium hydroxyapatite, which consequently affects the growth of hydroxyapatite crystals and reduces the bone metabolism unit tensile strength.

Vitamin deficiencies

Vitamin C deficiency in iron overload patients with low levels of serum ascorbic acid induces the risk of osteoporotic fractures.

Vitamin D deficiency is also implicated in the pathogenesis of osteoporosis in thalassemia patients due to the regulatory effect of vitamin D in both osteoclasts and osteoblasts. Adequate calcium intake and vitamin D administration during skeletal development can increase bone mass in adolescents and decrease bone loss in adult life.

Physical activity

Patients with thalassemia have reduced physical activity due to the complications of the disease and the overprotection by their parents who do not encourage muscular activity.

Thus, the lack of physical activity is another predisposing factor for osteoporosis in thalassemic patients and muscle activity has to be encouraged in these patients.

Management of thalassemia-associated osteoporosis

Prevention and general principles

Prevention and treatment of early bone loss is the best policy. Annual checking of BMD starting in adolescence is considered indispensable.

Physical activity must always be encouraged. Exercise has additional benefits: it improves car-

diovascular system, reduces the risk of diabetes, and prevents depression. Smoking should be discouraged. Adequate calcium intake during skeletal development can increase bone mass in adult life and in combination with administration of vitamin D may prevent bone loss and fractures. Early diagnosis and treatment of diabetes mellitus is also important. Furthermore, adequate iron chelation may prevent iron toxicity in the bone and sufficient blood transfusions may inhibit uncontrolled bone marrow expansion.

Hormonal replacement

Prevention of hypogonadism seems to be the most effective way for preventing osteoporosis and other bone deformities in thalassemia patients. Continuous hormonal replacement therapy with transdermal estrogen for females or human chorionic gonadotrophin for males improves bone density parameters. However, hormonal replacement, calcium and vitamin D administration, effective iron chelation, and normalization of hemoglobin levels are important strategies in treatment of these patients.

Other options

Calcitonin (a potent inhibitor of osteoclasts), hydroxyurea (increase HbF production and reduce marrow hyperplasia) and bisphosphonates (for increased bone resorption) are other therapeutic options for osteoporosis in B-TI patients.

Conclusions

Thalassemia-associated osteoporosis is multifactorial and, therefore, very difficult in its management. Osteoporosis is a progressive disease; thus, prevention and early diagnosis are very important. Osteoporosis is more common in TI than TM but other endocrine complications are more common in TM. Adequate hormonal replacement, effective iron chelation, improvement of hemoglobin levels, calcium and vitamin D administration, physical activity, smoking cessation and hydroxyurea therapy are the main to-date measures for the management of the disease. In conclusion, β -TI patients aged ≥ 10 years should undergo the following routine testing including BMD spine, hips, radius, ulna annually, other hormonal and nutritional imbalances should be addressed and spine imaging for back pain or neurological findings as well as calcium and phosphorus monitoring for early diagnosis and prompt treatment.

Fertility issues in thalassemia

Fertility in thalassemia is compromised because of iron-induced hypogonadism; a most common endocrinopathy in thalassemia affecting about 23-55%. Even with presumed adequate chelation- hypogonadism and infertility are common. LIC at 3-9 mg/gr does not seem to eliminate reproductive problems.

Iron induced oxidative stress is probably a significant cause of infertility in thalassemia. Still, consistent chelation since young age can maintain hormonal secretion and fertility. Whereas pregnancy is reported in thalassaemic females (1), paternity is less common in thalassaemic men, even those with normal or near normal spermatogenesis. The exact cause for this discrepancy is unclear. Given the milieu of iron overload in which spermatogenesis is taking place, this may be due to sperm dysfunction associated with variable degrees of hypogonadotrophic hypogonadism (2) and/or ROS-inflicted damage of sperm nuclear DNA (3).

Fertility impairment in TM cases is a complex disorder. One must ascertain which therapy (sex steroid replacement, exogenous gonadotropin administration or improved chelation and transfusion therapy) should be used as the first step for stimulating or restoring the fertility of a particular patient with thalassemia.

Today new assisted reproductive techniques (ART) offer hope to many couples: intra-uterine insemination is used for mild male factor infertility problems and intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) as a management for severe male factor or for recurrent unexplained failed in vitro fertilization (IVF) cycles. ICSI is a procedure that is performed in conjunction with IVF. The pregnancy rate with ICSI is approximately 20% to 40% per cycle.

Impaired glucose tolerance in thalassaemia

Diabetes (IDDM) and impaired glucose tolerance (IGT) are relatively common complications in patients who have been inadequately iron chelated, although these abnormalities have been also observed in well transfused and regularly chelated TM patients, suggesting that the development of diabetes might be caused by other factors such as: individual sensitivity to iron damage, chronic anemia, zinc deficiency and increased collagen deposition secondary to increased activity of the

Table 4.
Prevalence of IGT and IDDM in thalassemia in different countries.

Endocrine complications (% in both sexes)	Country					
	Cyprus (n = 435)	North America (n = 262)	Italy (n = 1,861)	Iran (n = 220)	Turkey (n = 252)	Oman (n = 144)
Hypogonadism	32.5	42	49	35.1	50	50.5
DM/IGT	9.4	5	4.9	8.7	9.3/6.6	24.3/11.8
Short stature/GHD	35	32/3	12.4 (GHD)	39.3	10 (GHD)	
Primary hypothyroidism	5.9	4	6.2	7.7	29	6.2
Hypoparathyroidism	1.2	4	3.6	7.6	4	7.6

iron dependent procollagen proline hydroxylase enzyme, with subsequent disturbed microcirculation in the pancreas.

Prevalence and risk factors of IDDM and IGT

The prevalence of IDDM and IGT in adolescents and young adults with TM mainly treated with desferrioxamine mesylate (DFO) varies in different series from 0 to 11.8 % and from 9.3 to 24.3%, respectively (Table 4).

In TM glucose intolerance usually develops during the second decade of life even though baseline blood glucose levels frequently are normal.

The prevalence variations have been attributed to different patients' genotypes, treatment protocols, chelation therapies in different centres, patients' compliance and associated chronic liver diseases. The strongest predicting factors for the development of IDDM and IGT are: male sex (in subjects with IGT), poor compliance with DFO treatment, advanced age at the start of intensive chelation therapy, liver cirrhosis or severe fibrosis (odds

ratio 9.5, CI 95% 2.8-32.6) and liver iron concentration (in subjects with IGT).

A family history of diabetes is not a significant predictor for future diabetes risk. Moreover, TM patients with clinical diabetes are at a high risk for other complications like endocrine (especially thyroid dysfunctions) or cardiac or both, and should be strictly monitored for these.

Pathogenesis of IDDM in TM patients

The mechanism of abnormal glucose homeostasis in patients with β TM is complex and multifactorial.

The development of diabetes in patients with TM may be due to a combination of insulin deficiency and insulin resistance and this deficiency may be caused by iron deposition in islet cells, exhaustion of β cells or a combination of both, whereas insulin resistance may be due to iron overload in the liver and other parenchymal tissues (Figure 5).

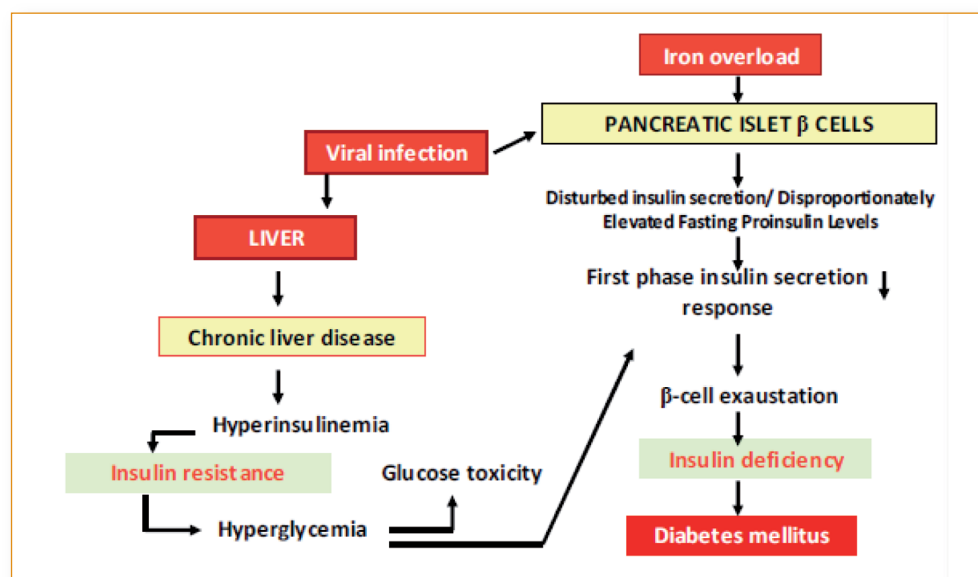
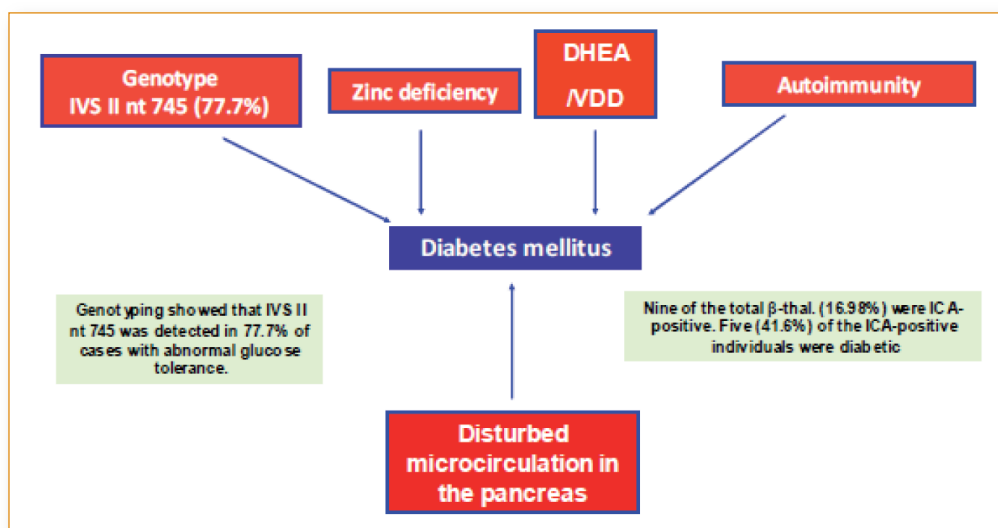


Figure 5.
Pathogenesis
of IGT and IDDM
in thalassemia.

Figure 6.
Additional factors
responsible of IGT
and IDDM
in thalassemia.



Apart from iron overload, other factors responsible for organ damage have been previously pointed out including anaemia and chronic hypoxia that may potentiate the toxicity of iron deposition in endocrine glands along with genetic and ethnic variations. Additional factors are reported in Figure 6.

Moreover, thalassemic patients with clinical IDDM are at a high risk for other endocrine complications (especially thyroid dysfunction) and cardiac dysfunction (Table 5) and therefore should be strictly monitored.

Prevention of IDDM and IGT in β -TM patients

Early onset and regular iron chelation therapy

Table 5.
Associated complications in TM patients with IDDM
(by courtesy of Dr. Alessia Pepe, results of MIOT study).

	DM (N = 86)	No-DM (N = 709)	p-value
Sex (M/F)	35/51	350/359	0.129
Age (yrs)	37.4 $\pm$ 6.2	32 $\pm$ 6.7	< 0.0001
Transfusion starting age (yrs)	1.2 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.6	0.325
Chelation starting age (yrs)	7.6 $\pm$ 6.5	4.9 $\pm$ 4.2	0.001
Splenectomy (%)	81.4	54.6	< 0.0001
Pre-transfusion Hb (g/dl)	9.6 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 0.7	0.094
Serum ferritin (ng/ml)	1611 $\pm$ 2077	1379 $\pm$ 1279	0.492
HCV-RNA positive (%)	54.8	40	0.010
Endocrine comorbidity (%)	76.7	49.2	<0.0001
Hypogonadism (%)	68.6	41.7	<0.0001
Hypothyroidism (%)	41.9	19.5	<0.0001
Hypoparathyroidism (%)	16.3	6.1	0.001
Myocardial iron overload (%)	66.3	53.6	0.026

with DFO is associated with a decline in the incidence of diabetes and impaired glucose tolerance. *Gamberini et al.* studied 273 patients with TM followed from diagnosis in the Ferrara Centre and divided the patients into three cohorts according to the year of birth. The incidence of diabetes mellitus peaked in the early 1980s and declined in the following years from 3.9% in 1986 to 0.8% in 2007. *Farmaki et al.* showed that a regular and intensive combined chelation therapy with DFO and deferiprone improved impaired glucose tolerance, particularly in the early stages of glucose dysregulation.

Treatment and metabolic control

Patients with DM require periodical monitoring of metabolic control and possible complications. In cases where impaired glucose tolerance is present the patients are advised to follow a proper diet, to lose weight if they are obese and to intensify the iron chelation therapy.

Oral anti-diabetic agents (metformin, biguanides, incretins and sulfonylureas) have been used for glycemic control in patients with insulin resistance who were insufficiently managed with diet alone (Tables 6, 7).

Acarbose may be also useful as first-line therapy for glycemic control in patients with hyperinsulinism, at the dose of 100 mg

Table 6.

Medications used in IDDM thalassaemic patients (from: Ref. 30).

- 3 patients (14%) were on diet control alone.
- 6 patients (27%) were on oral antidiabetic drugs (metformin, glimepiride).
- 16 patients (73%) were on insulin.
- 5 patients (23%) were on antihypertensive medication (angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists).
- 5 patients (23%) were on lipid lowering agents (statins or fibrates).
- 7 patients (32%) were on antiplatelet or anticoagulant therapy (aspirin or warfarin).

Table 7.

Oral hypoglycaemic agent used in thalassaemia (from: Ref. 31).

N = 100	N
Insulin-dependent diabetes	5
Diabetes type 2 (Glucose 0' > 126 mg/dl and 120' > 200 mg/dl)	17
Treated with sulfonylureas	3
Treated with biguanides and incretins	11
Treated with incretins	3
Impaired glucose tolerance (IGT)	11
(Glucose 0' > 100 < 126 mg/dl and 120' > 140 < 200 mg/dl)	11
Normal glucose metabolism	67

Table 8.

Prevalence of diabetic complications in thalassaemic patients followed in London (from: Ref. 30) and Ferrara (De Sanctis V, personal observations - 2011).

Diabetic complication	Prevalence in patients attending Joint clinic in London	Ferrara
Microalbuminuria	13.6%	8.3%
Diabetic retinopathy	13.6%	21%*
Charcot neuropathy/Mild neuropathy	4.5%	1.5%**
Cataracts	9.1%	NR
Macrovascular complications	0	0
Diabetic emergencies	0	0

Legend:

* DR was classified as non proliferative diabetic retinopathy (NPDR). Only a few numbers of microaneurysms (1-3) were detected.; **EMG

(orally with breakfast, lunch and evening meals). Metabolic control of IDDM in TM patients may be difficult to achieve. Insulin requirements (0.15-1.72 U/kg) differ due to a wide variation in pancreatic β cell function as determined by C-peptide level and different insulin sensitivity in TM patients with hepatitis C virus infection and/or hepatic dysfunction.

The incidence of retinopathy and nephropathy in TM patients with diabetes is lower than in patients affected by juvenile diabetes, probably because of their normal or below normal serum

levels of cholesterol and triglycerides and to the frequent association with hypogonadism (Table 8).

Monitoring glycaemic control in TM is different when compared with the non-thalassaemic diabetic population.

HbA1c is not a reliable indicator of glycaemic control because the HbA1c test is based on normal haemoglobin and hemoglobinopathies can affect the reliability of the test. Serum fructosamine can provide an alternative way to monitor glycaemic control. However, its assay suffers from poor reproducibility (large inter-assay variation) and lacks an established target range, which limits its usefulness in monitoring glycaemic control in this group of patients.

Guidelines for the management of endocrine complications

Children with thalassemia are living longer due to better care. Physicians dealing with this group of patients now have to contend with new challenges resulting from iron overload.

Endocrine complications represent the most common morbidities encountered. To provide a better quality of life, these complications have to be addressed in a consistent way. For this purpose, ICET-A have compiled a set of recommendations to help physicians provide the best care possible to these patients. Regular monitoring of growth, pubertal development, reproductive ability and endocrine functions in general is essential to achieve a good quality of life in thalassemia major.

Growth assessment every 6 m to one year and Tanner staging every 6 months from 12 years is important. Annual endocrine screening from 10 years or earlier if clinically indicated, for serum TSH, free T4, fasting glucose, oral glucose tolerance test, fasting cortisol, serum calcium and phosphate. Bone mineral density is also done at 10 years of age and then annually. LH, FSH and sex steroids are done at pubertal age.

In conclusion, early diagnosis and optimizing treatment of endocrinopathies as well as proper planning and management of fertility and pregnancy issues are essential. A multidisciplinary team is usually required.

References

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005; 353:1135-1146.
2. Chu WC, Au WY, Lam WW. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 36:1052-1059.
3. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *Pediatr Hematol* 2008; 25:187-94.
4. Abdulzahra MS, Al-Hakeim HK, Ridha MM. Study of the effect of iron overload on the function of endocrine glands in male thalassemia patients. *Asian J Transfus Sci*. 2011; 5:127-31.
5. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassemia major: a multicenter study by the Thalassemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2:249-55.
6. De Sanctis V, Elawwa A, Angastiniotis M, et al. Highlights from the First Thalassemia Forum on Growth and Endocrine Complications in Thalassemia Doha (October 2-3, 2011). *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:672-9.
7. Al Jaouni SK. Prevalence of Thalassemia Disorders and Hemoglobinopathies in Jeddah, Western Saudi Arabia. *J Appl Hematol*. 2010; 1:43-6.
8. Al Jaouni SK. Studies on survival and disease complication of thalassemia major, experience of 14 years at King Abdul Aziz University Hospital. *Med Sci*. 2010; 17:19-28.
9. Al-Agha A, Shabakah SA, Ocheltree A, et al. Endocrinopathies in children and adolescents with β -thalassemia major. *J Appl Hematol*. 2011; 2:20-4.
10. Al Jaouni SK. The pattern of bone disease and its morbidity among thalassemia treated at a single institute in Saudi Arabia. *Hematologica*. 2007; 92:428-9.
11. Al-Elq AH, Al Sayeed HN. Endocrinopathies in patients with thalassemia. *Saudi Med J*. 2004; 25:1347-51.
12. Ayoub MD, Radi SA, Azab AM, et al. Quality of life among children with beta-thalassemia major treated in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2013; 34:1281-6.
13. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassemia. *Horm Res*. 2002; 58:72-9.
14. Wonke B, De Sanctis V. Clinical aspects of transfusional iron overload. *Clin Exp Hematol*. 2001; 12:322-34.
15. Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009; 33:5116-26.
16. De Sanctis V, Savarino L, Stea S, et al. Microstructural analysis of severe bone lesions in seven thalassemic patients treated with desferrioxamine. *Calcif Tissue Ital*. 2000; 67:128-33.
17. Skordis N. Endocrine investigation and follow up in thalassemia. Time for specific guidelines. *Thalassemia Rep*. 2011; 1:e22.
18. El Kholy M, Elsedfy H, Soliman A, et al. Towards an optimization of the management of endocrine complications of thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27:801-5.
19. Duchek M, Bergh A, Oberg L, et al. Painful testicular lithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 138:231-3.
20. Yee WS, Kim YS, Kim SJ, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and clinical significance in population referred for scrotal ultrasonography. *Korean J Urol*. 2011; 52:172-7.
21. Rashid H, Louis R, Weinberg E, et al. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol*. 2004; 22:285-9.
22. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassemia. *Br J Haematol*. 2004; 127:127-39.
23. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 11:167-80.
24. Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, et al. Bone mineral density in beta-thalassemia major and intermedia. *Indian Pediatr*. 2007; 44:29-32.
25. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:237-43.
26. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview. *Curr Diab Rev*. 2013; 9:1573-3998/13.
27. Kidson-Gerber GL, Francis S, Lindeman R. Management and clinical outcomes of transfusion-dependent thalassemia major in an Australian tertiary referral clinic. *Med J Aust*. 2008; 188:72-5.
28. Hafez M, Youssry I, El-Hamed FA, et al. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia: assessment of risk factors. *Hemoglobin*. 2009; 33:101-8.
29. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2:285-91.
30. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassemia major. *Br J Haematol*. 2006; 134:438-44.
31. Barnard M, Tzoulis P. Diabetes and thalassemia. From: Proceedings of the 3rd Pan-European Conference on Haemoglobinopathies and Rare Anaemias. 2013; 3: <http://dx.doi.org/10.4081/thal.2013.s1.e18>
32. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Fructosamine in the management of abnormal glucose metabolism in β -thalassaemia major patients. Ninth Cooley's Anemia Symposium. October 21-24, 2009 page 14.
33. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases: Multicenter study on prevalence of endocrine complication in Thalassemia Major. *Clin Endocrinol*. 1995; 42:581-586.
34. Skordis N, Gourni M, Kanaris C, et al. The impact of iron overload and genotype on gonadal function in women with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2:292-5.
35. Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, et al. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180:360-365.
36. Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotropic hypogonadism in sexually infantile male thalassemic patients with transfusional iron overload. (Oxf.), *Clin Endocrinol*. 2000; 53:33-42.
37. Aitken RJ, Gordon E, Harkiss D, et al. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod*. 1998; 59:1037-1046.

Correspondence:

Vincenzo De Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

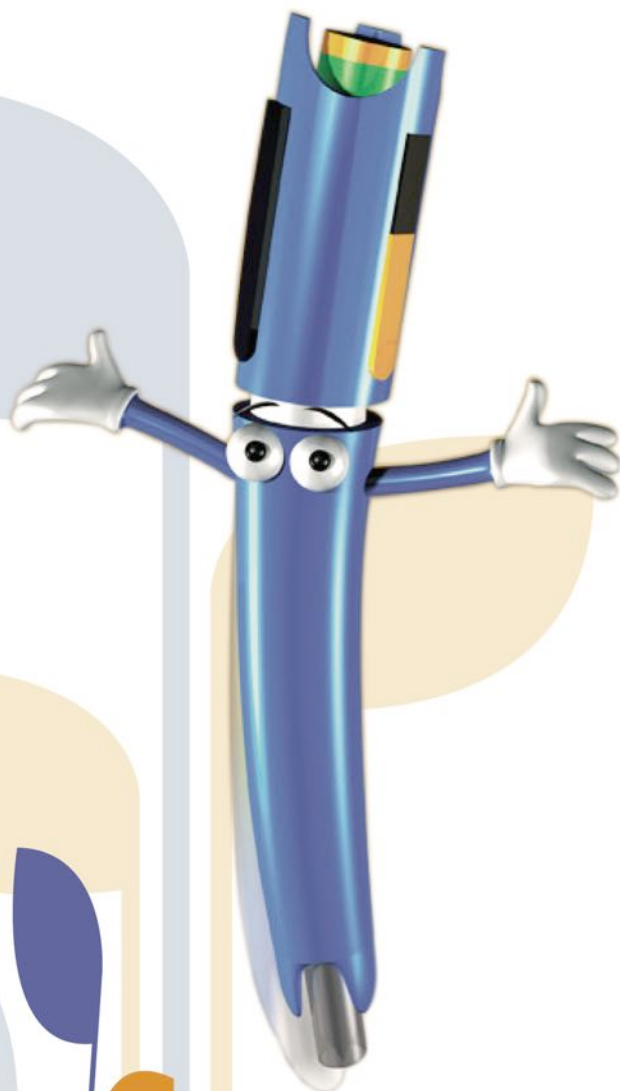
Quisisana Hospital, 44100 Ferrara, Italy

Tel: 39 0532 770243

E-mail: vdesanctis@libero.it

ZOMAJET[®]-2 *Vision*

Senz'ago per una
migliore adesione
alla terapia



PROSE

PROblem Solving in ENdoCrinologia

www.progettoprose.it

in Endocrinologia

FERRING

FARMACEUTICI