

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

Indexed in  
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

## Adolescenti e chirurgia estetica: considerazioni etiche e giuridiche

Paola Delbon

## Effetti reciproci tra malattia cronica e maturazione

Salvatore Di Maio

## Premio "Enzo Silvio" 2012

### Interventi educativo-preventivi rivolti alla prevenzione e promozione della salute integrale degli adolescenti

Mónica Elba Borile

## NEWS&VIEWS

### Celiac disease and infertility: a mini review

Maria Teresa Garozzo, Stefania Tomarchio, Alfina Coco, Elena Lionetti, Mario La Rosa, Salvatore Leonardi

## GIOVANI MEDICI

### Un adolescente con enterite ed eosinofilia colica: colite eosinofila?

Elisa Maria Gabriella Marrella, Maria Chiara Garani, Valentina Bonifacci, Giulia Querzoli, Maria Rita Govoni

## FRONT LINE

### Una vita bevuta

Elisabetta Salis

## Endo-Thal

### Prevalence of ovarian cysts in female patients with beta-thalassemia major in Fars province, South Iran

Mehran Karimi, Behdad Jenabali Jahromi, Naficeh Dastgheib, Talieh Kazerooni, Abbas Jabbarian, Mohammad Sabet Eghlidi, Vincenzo De Sanctis

ORGANO UFFICIALE

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

**SCRIPTA  
MANENT  
EDIZIONI**



## **“Quando curate soggetti con patologia cronica o rara domandatevi: quali delle loro qualità può diventare parte della nostra vita?”**

L'8 maggio ricorre la giornata mondiale della talassemia ed il 26 novembre il 70° Anniversario della presentazione della prima comunicazione scientifica sulla microcitemia da parte di Ida Bianco ed Ezio Silvestroni presso l'Accademia Medica Romana.

L'Italia è tra i paesi leader nella cura di queste malattie ereditarie. L'evoluzione della terapia della talassemia ha completamente trasformato, nel tempo, la storia di questa malattia, portandola da una patologia rapidamente fatale a una condizione compatibile con una lunga sopravvivenza e con una buona qualità di vita. Oggi molti soggetti sono sposati ed hanno realizzato il loro desiderio di diventare genitori e nonni.

Il percorso del progresso terapeutico, tuttavia, non si è ancora concluso. Negli ultimi 25 anni, le nuove terapie chelanti del ferro, il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali, la stimolazione dell'emoglobina fetale, hanno ulteriormente migliorato le prospettive di vita di questi pazienti. In anni più recenti sono state sviluppate altre linee di ricerca, in particolare la terapia genica e il trapianto in utero. Sono tutti aspetti affascinanti della ricerca clinica e di laboratorio, impensabili in tempi non molto lontani.

La sfida alla talassemia, tuttavia, si può vincere anche favorendo la resilienza e l'inserimento psicosociale dei pazienti.

La resilienza misura, nella fisica meccanica, la resistenza all'urto di un materiale ed esprime la qualità opposta alla fragilità. In psicologia connota la capacità delle persone di far fronte agli eventi stressanti o traumatici e di riorganizzare in maniera positiva la propria vita dinanzi alle difficoltà.

Una recente nostra indagine condotta in collaborazione con la prof.ssa Zani, la dr.ssa Basile, il prof. Masera e l'Associazione Lotta alla Talassemia di Ferrara (ALT), che verrà pubblicata tra breve in un libro curato da Persiani Editore di Bologna dal titolo: “Resilienza e qualità di vita : come vincere la sfida della talassemia”, ha valutato le difficoltà che i pazienti adulti con talassemia hanno incontrato nel divenire adulti, quali ostacoli hanno dovuto affrontare, quali di questi ostacoli hanno superato e come, quali aiuti hanno ricevuto e da chi, quali aspettative sono state realizzate, quali invece deluse e perché, il rapporto con la malattia e la percezione di sé.

I dati raccolti hanno confermato quanto era già emerso nel 1972 in una ricerca condotta su ragazzi adolescenti con talassemia, cioè la maggiore capacità dei pazienti di fronteggiare e gestire le difficoltà della vita quotidiana, un chiaro esempio di comportamento resiliente per affrontare le difficoltà di ogni giorno.

In conclusione, la malattia cronica è “una condizione patologica che richiede terapie e/o riabilitazione per un lungo periodo di tempo o che, una volta guarita, comporta delle sequele o richiede un follow-up, influenzando la qualità di vita del paziente”, che affronta la malattia con una serie di meccanismi di reazione e di adattamento che possono essere di tipo positivo o negativo.



Pertanto, gli obiettivi delle cure mediche dovranno garantire la migliore assistenza possibile indipendentemente dalla malattia e dalla prognosi, creando le condizioni affinché il paziente possa avere una vita affettiva e sociale uguale a quella dei coetanei.

L'alleanza terapeutica tra Associazioni, medici, operatori sanitari e pazienti, possono ulteriormente contribuire a dare senso ad un impegno comune e quindi favorire alcuni aspetti di resilienza che rendono meno difficile la convivenza con la patologia cronica.

Vincenzo de Sanctis



**Ciao Renzo,  
ti ricorderemo sempre con grande affetto.  
Il tuo impegno rimarrà in tutti noi come esempio  
di una vita dedicata ai pazienti con talassemia.**

# Rivista Italiana di dell' MEDICINA Adolescenza

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

**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 (Paganica, 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 Bolson, Argentina)  
 Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)  
 Yarden 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. Sobi (Ludhiana - Punjab, India)  
 Ashraf Soliman (Doha, Qatar)  
 Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

**SEGRETARIA DI REDAZIONE**

Luana Tisci (Ferrara)

**STAFF EDITORIALE**

Direttore Responsabile Pietro Cazzola  
 Direzione Generale Armando Mazzù  
 Direzione Marketing Antonio Di Maio  
 Consulenza Grafica Piero Merlini  
 Impaginazione Stefania Cacciaglia



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  
EDIZIONI 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 MilanoÈ 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. 37

Vincenzo De Sanctis

**Adolescenti e chirurgia estetica:  
considerazioni etiche e giuridiche** pag. 41

Paola Delbon

**Effetti reciproci tra  
malattia cronica e maturazione** pag. 46

Salvatore Di Maio

**Premio "Enzo Silvio" 2012**

**Interventi educativo-preventivi rivolti  
alla prevenzione e promozione  
della salute integrale degli adolescenti** pag. 50

Mónica Elba Borile

**NEWS&VIEWS****Celiac disease and infertility: a mini review** pag. 51

Maria Teresa Garozzo, Stefania Tomarchio, Alfina Coco,  
 Elena Lionetti, Mario La Rosa, Salvatore Leonardi

**GIOVANI MEDICI****Un adolescente****con enterite ed eosinofilia colica: colite eosinofila?** pag. 54

Elisa Maria Gabriella Marrella, Maria Chiara Garani,  
 Valentina Bonifacci, Giulia Querzoli, Maria Rita Govoni

**FRONT LINE****Una vita bevuta** pag. 58

Elisabetta Salis

**Endo-Thal****Prevalence of ovarian cysts in female patients  
with beta-thalassemia major****in Fars province, South Iran** pag. 61

Mehran Karimi, Behdad Jenabali Jahromi,  
 Naficeh Dastgheyb, Talieh Kazerooni, Abbas Jabbarian,  
 Mohammad Sabet Eghlid, Vincenzo De Sanctis

# Adolescenti e chirurgia estetica: considerazioni etiche e giuridiche

Paola Delbon

Centro di Studio e di Ricerca di Bioetica dell'Università degli Studi di Brescia (con il contributo della Fondazione Poliambulanza)  
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica - Sezione di Sanità Pubblica e Scienze Umane.

## Riassunto

Gli Autori propongono alcune considerazioni riguardo alla chirurgia estetica negli adolescenti: si possono individuare limiti generali di liceità degli interventi di chirurgia estetica su minori che non siano previsti nell'esclusivo interesse del minore in termini di tutela della salute fisica e dell'equilibrio psicologico durante l'adolescenza. Numerosi fattori devono essere presi in considerazione nella valutazione del miglior interesse dell'adolescente che richieda un intervento di chirurgia estetica (comparazione tra possibili esiti dell'intervento e mancata effettuazione dello stesso, età, maturità, stato psicologico ed emotivo, motivazioni avanzate dal minore, possibilità di procrastinare l'intervento): i genitori – legittimati ad esprimere il consenso ai trattamenti – e i medici hanno una speciale responsabilità nella tutela del minore. In data 22 maggio 2012 il Parlamento Italiano ha approvato una legge che vieta gli interventi di plastica mammaria ai minori con l'eccezione dei casi di malformazioni.

**Parole chiave:** adolescenti, chirurgia estetica, consenso informato, aspetti etici.

## Adolescents and cosmetic surgery: ethical and legal aspects

### Summary

*The Authors make some considerations about adolescents seeking cosmetic surgery: there are general limits on aesthetic surgery on minors unless these operations are not in the sole objective interest in terms of health and psychological balance during adolescence. Many factors should be taken into account when considering the best interest of an adolescent seeking cosmetic surgery (surgical outcomes compared with not have surgery, age, maturity, psychological and emotional state, child's motives put forward for surgery, whether the procedure can or should be postponed): both parents – who can legally provide informed consent – and physicians have special responsibility in the protection of minor. On 22 May 2012 the Italian Parliament passed a law establishing ban on breast implants in teenage patients – exceptions are cases of malformation –.*

**Key words:** adolescents, cosmetic surgery, informed consent, ethical aspects.

Nell'ambito degli interventi di chirurgia plastica è possibile distinguere gli interventi di chirurgia ricostruttiva, volti a correggere "malformazioni congenite o causate da traumi demolitivi" e dunque con "l'obiettivo primario di restituire la funzione e migliorare l'immagine di pazienti gravemente menomati, vittime di traumi significativi... o di patologie destrucenti" e gli interventi di chirurgia estetica ovvero "gli interventi che modificano, correggono o migliorano l'aspetto estetico e funzionale del corpo": tali ultimi

interventi sono spesso motivati da "desideri ed esigenze soggettive di adeguamento ad un ideale corporeo" (1).

La chirurgia estetica è oggetto di grande riflessione anche perché "chiama in causa elementi cruciali della realtà sociale contemporanea, come la commercializzazione della medicina, il rapporto degli individui col corpo e il ruolo dei mass media nell'influenzare entrambi" (2).

Il legame tra chirurgia estetica e promozione della tutela della

salute deriva dal fatto che *“non si può disconoscere che il rapporto tra estetica e vita emotiva, sociale e familiare possa essere strettissimo, tant’è che dopo un intervento che abbia risolto seri problemi fisiognomici non si può escludere che il paziente rielabori la propria immagine interiore così da acquisire sicurezza nei rapporti con gli altri, oltre che con se stesso”*: il carattere terapeutico di un intervento chirurgico estetico risulta *“nella misura in cui una determinata condizione fisica – a prescindere dalla considerazione oggettiva patologica – sia percepita dal soggetto interessato, sul piano psico – sociale, come fonte di malessere e disagio”* (3); d’altra parte non deve essere sottovalutata l’impressione di Alcuni (4) che *“le pratiche chirurgiche finalizzate al raggiungimento di un’ideale di bellezza, all’inseguimento dei canoni estetici in voga, siano l’incipit di una medicina non più tesa alla cura della malattia di un ‘paziente’, ma alla soddisfazione di un sogno estetico del ‘cliente’”*.

Se tali interventi possono dunque incidere in misura favorevole sulla vita sociale, affettiva e lavorativa di un soggetto che non vive serenamente ma con disagio psicologico la propria corporeità, e dunque tradursi in un incremento della fiducia e della sicurezza psicofisica dell’interessato, *“il chirurgo estetico non può... supinamente accettare di intervenire su soggetti che cercano di curare ossessivamente le loro nevrosi ed insicurezze attraverso vari e continui perfezionamenti chirurgici, e sarà invece doveroso per il chirurgo l’indirizzare tali pazienti ad uno psichiatra, per tentare di risolvere le problematiche di specifico interesse”* (5).

Resterebbero dunque escluse dall’ambito terapeutico le *“richieste di intervento deformate da logiche di ‘desiderio’ che possono ritorcersi contro gli stessi soggetti ‘desideranti’ e che si traducono in una sorta di ‘accanimento estetico’ o in mero sfruttamento del corpo o dettate da patologie psichiatriche (c.d. dismorphofobia)”* (6).

Nell’ambito della chirurgia estetica pare fondamentale l’offerta al paziente di una informazione completa in relazione alla natura dell’intervento, alle modalità di esecuzione, al rapporto rischi – benefici – con particolare riguardo alle aspettative soggettive del paziente ovvero ai limiti di realizzabilità dell’intervento e all’eventualità che le aspettative del paziente non siano soddisfatte del tutto –, alle possibili complicatezze psico-fisiche, alle conseguenze sullo stato di salute del paziente.

OppORTUNA pare dunque, anche in relazione alla citata natura non strettamente terapeutica dell’atto e all’incidenza che esso può avere sull’immagine che la persona ha di sé e dunque alle notevoli implicazioni che può comportare nella vita personale, familiare e sociale dell’interessato, la proposta di una consulenza psicologica volta appunto a verificare la effettiva consapevolezza da parte della persona e il grado di ponderazione della sua scelta, e la previsione, dopo l’acquisizione del consenso e prima dell’esecuzione dell’intervento, di uno spazio di tempo utile ai fini della manifestazione di un eventuale ripensamento o della conferma meditata della decisione espressa.

Se tali aspetti riguardano gli interventi di chirurgia estetica in generale, in caso di minore si pongono ulteriori e specifiche problematiche etiche, giuridiche e psicologiche, a partire dalla definizione della titolarità del consenso al trattamento, di norma facente capo al rappresentante legale dell’incapace ovvero agli esercenti la potestà genitoriale in caso di paziente minore: se da un lato può affermarsi che *“nella fattispecie della chirurgia estetica... non si tratta in generale di interventi medici necessari, ancor meno salva-vita...”* e anzi di *“atti personalissimi, che non possono essere compiuti da persona diversa da diretto interessato, senza cioè che sia possibile farsi sostituire da alcuno né dai genitori né dal legale rappresentante”*, d’altra parte alcune situazioni estetiche anche in età adolescenziale possono essere fonte di particolare disagio e dunque assumere una forte rilevanza psicologica.

Anche in tale contesto risulta primaria l’autorizzazione dei genitori *“i quali si configurerebbero come medium della volontà del figlio, attenti ad una corretta informazione da dare e sufficientemente certi che le motivazioni avanzate per l’intervento non siano del tutto slegate dal contesto terapeutico o condizionate da un’aspettativa poco reale, dettata da una non obiettiva e proporzionata percezione del mondo e degli ideali sociali che circondano l’adolescente”* (7).

Se dunque per effettuare un intervento di chirurgia estetica nei confronti di un soggetto minore è necessaria la previa acquisizione del consenso dei genitori, è il minore stesso a dover aver espresso e ripetuto il desiderio di sottoporsi a tale intervento, nella consapevolezza dei benefici e al contempo dei limiti della chirurgia estetica e di ciò che l’intervento comporta, anche in relazione alla fase della convalescenza (8).

Non può tralasciarsi al riguardo la considerazione che la principale fonte di informazione in materia per i minori è rappresentata dai mezzi di informazione ed in particolare anche da reality shows che potrebbero generare aspettative irrealistiche e fornire una immagine distorta della stessa chirurgia estetica (9): proprio gli stessi mezzi di informazione potrebbero diventare strumento importante per rafforzare nell’adolescente un’immagine positiva del proprio aspetto fisico e informarlo riguardo tutti gli aspetti, compresi i possibili rischi, correlati agli interventi di chirurgia estetica (10).

Nell’ambito della chirurgia estetica imprescindibile è dunque il riferimento primario alla volontà del minore e d’altra parte fondamentale è il potere-dovere di cura di cui sono titolari i genitori, esplicantesi anzitutto in una funzione di garanzia e protezione, attraverso una valutazione meditata delle richieste del minore, alla luce delle motivazioni sottese ai desideri espressi, all’età e alla maturità psicofisica raggiunta dallo stesso, ed alle implicazioni del trattamento in discussione: anche attraverso l’aiuto del chirurgo estetico è necessario operare un previo bilanciamento del rapporto tra i possibili benefici e le possibili implicazioni dell’intervento sulla condizione psico-fisica del minore, anche ed in particolare alla luce delle condizioni soggettive del caso di specie.

Alla base delle richieste di intervento presentate da minori vi è spesso l'obiettivo del raggiungimento di un ideale di bellezza che trova affermazione e diffusione attraverso i mezzi di informazione anche quale veicolo di affermazione nella società, anche al prezzo di un livello non indifferente di sofferenza: "... giovani e giovanissimi sono sempre più pronti a sopportare il dolore per migliorarsi, disposti a soffrire pur di uscire dalla mediocrità, per avere successo, per diventare persone affermate, famose... la soglia del dolore che i giovani sono oggi disposti a sopportare si è notevolmente alzata, tra incoscienza e disinformazione, perché esclusivamente dalla bellezza, o meglio dall'essere considerati belli, pare dipenda ora tutta l'esistenza" (11).

Entro tale contesto fondamentale è il ruolo di "garanzia" svolto anzitutto dai genitori e dal chirurgo estetico esplicantesi anzitutto in un dialogo, anche attraverso più colloqui, volto a discutere con il minore la richiesta dallo stesso avanzata, ad indagare le motivazioni per cui il minore vuole sottoporsi ad un intervento di chirurgia estetica e a favorire la partecipazione consapevole al processo decisionale.

Oltre dunque alla valutazione dell'aspetto strettamente clinico – anche alla luce del fatto che il minore è un soggetto in crescita –, importante è la considerazione dell'aspetto emotivo e dunque la valutazione della maturità psichica e della capacità decisionale del soggetto, per determinare quale "peso" attribuire alla volontà espressa dal minore: anche attraverso la considerazione delle aspettative dell'intervento riguardo ai cambiamenti fisici realizzabili e alle implicazioni a livello personale e di riscontro sociale e la verifica della consapevolezza del minore dei limiti della chirurgia estetica e delle possibili complicanze e rischi (12).

Se nel periodo della formazione le persone mostrano generalmente un più alto livello di insoddisfazione rispetto al proprio aspetto fisico, può risultare difficile distinguere quanto di tale insoddisfazione sia dovuto all'età e quanto a fattori di altro tipo (13).

Anche in tal senso fondamentale diviene l'attività di consulenza-valutazione effettuata dal medico, tenuto conto dell'età dell'interessato, soggetto ancora ad importanti cambiamenti dal punto di vista fisico e ad un'evoluzione dell'identità personale, e dunque

in una fase di continuo e rapido sviluppo che impone di valutare i benefici che l'intervento di chirurgia estetica richiesto dal minore potrebbe apportare non solo in relazione alla situazione contingente ma in una prospettiva a lungo termine (14).

L'American Society for Aesthetic Plastic Surgery (<http://surgery.org>) ha elaborato linee guida per valutare la "capacità" dei teenagers che richiedono intervento di chirurgia estetica con particolare riguardo al livello di sviluppo fisico raggiunto dal minore, alla maturità psichica dell'interessato ovvero alla sua capacità di valutare i benefici e i limiti dell'intervento richiesto ed avere aspettative realistiche, alla comprensione da parte del minore e dei genitori dei rischi che l'intervento comporta e delle limitazioni che caratterizzerebbero il periodo post-operatorio.

Con Legge 5 giugno 2012, n. 86

("Istituzione del registro nazionale e dei registri regionali degli impianti protesici mammari, obblighi informativi alle pazienti, nonché divieto di intervento di plastica mammaria alle persone minori") è stato introdotto nel nostro ordinamento il divieto di effettuare interventi di plastica mammaria a soli fini estetici alle persone minorenni, con l'eccezione dei casi di gravi malformazioni congenite: l'art. 2 comma 1 ("Limiti di età") stabilisce infatti che "L'impianto di protesi mammaria a soli fini estetici è consentito soltanto

su coloro che abbiano compiuto la maggiore età. Il divieto di cui al primo periodo non si applica nei casi di gravi malformazioni congenite certificate da un medico convenzionato con il Servizio sanitario nazionale o da una struttura sanitaria pubblica".

Il divieto vuole evitare l'effettuazione di tale intervento in soggetti che non hanno ancora completato il proprio sviluppo e dunque in una fase di formazione in cui è possibile una modificazione spontanea del volume del seno, una evoluzione della percezione dell'immagine e dunque dell'atteggiamento psichico della minore rispetto alla scelta in discussione.

Particolare attenzione è rivolta anche alla discussione riguardo alla possibilità di applicazione della chirurgia estetica in caso di minori affetti da sindrome di Down: in tale caso infatti la decisione in materia, anche con finalità terapeutiche (miglioramento della dinamica respiratoria, dell'alimentazione e del linguaggio), si basa soltanto sulla volontà dei genitori e non su quella dell'interessato. Il Comitato Nazionale per la Bioetica (15) sostiene da



un lato la legittimità degli interventi che rispondono ad esigenze di tipo funzionale, seppur con la prudenza resa necessaria dal dover considerare "la loro complessità e dolorosità, il loro carattere non definitivo... e che certi tratti e difetti fisici possano, di contro, attenuarsi con la crescita del bambino"; dall'altro ovvero in riferimento agli interventi meramente estetici il *Comitato Nazionale per la Bioetica* ritiene che "l'accettazione della disabilità non debba passare attraverso la modifica esteriore del corpo, ma attraverso il riconoscimento della persona, che si esprime nella relazione e nell'accettazione della sua condizione esistenziale" e "non ravvisa pertanto ragioni etiche che possano giustificare nei confronti della persona con sindrome di Down un trattamento diverso da quanto previsto, nei confronti del minore o dell'incapace, che, in quanto inidoneo ad esercitare quei diritti personalissimi di cui è titolare non può essere sottoposto a trattamenti medici non necessari per la sua salute".

In relazione a tali ultimi interventi, le principali motivazioni sottese alla richiesta dei genitori sono riconducibili all'intento di "annullare o ridurre il più possibile la manifestazione della diversità iscritta nel suo corpo" e di "ridurre lo stigma sociale ed evitare eventuali reazioni di rifiuto, soprattutto in quei contesti sociali dove la cultura dell'integrazione è meno sviluppata" (16).

La questione della chirurgia estetica sul minore con sindrome di Down deve essere affrontata inoltre senza trascurare le problematiche legate all'anestesia, al decorso post-operatorio e allo stesso ricovero tenuto conto della peculiare fragilità del minore Down, e in generale di ogni minore, ricoverato in una struttura sanitaria, lontano dal contesto familiare quotidiano di riferimento e tenendo in considerazione il fatto che i bambini e gli adolescenti costituiscono un gruppo particolarmente vulnerabile poiché "stanno ancora sviluppando la consapevolezza del corpo, del tempo e del futuro, senza percepire l'utilità del ricovero e delle procedure associate" (17).

Le considerazioni effettuate riflettono l'applicazione del principio di beneficità in tale peculiare ambito dove la definizione di ciò che è il bene per la persona interessata non può prescindere da una considerazione della dimensione complessiva e dunque anche psico-sociale della stessa.

Ciò risulta indubbiamente maggiormente complesso laddove il soggetto non abbia ancora completato il suo sviluppo psico-fisico e dunque abbia non sempre una percezione definitiva, una consapevolezza assolutamente matura, della propria condizione.

Per quanto riguarda dunque gli interventi meramente estetici sui minori e sulle persone incapaci di dare un consenso, il *Comitato Nazionale per la Bioetica* ritiene che vi siano limiti generali alla liceità di tali interventi a meno che essi non rispondano ad un esclusivo interesse oggettivo dell'interessato sotto il profilo della salute e dell'equilibrio psicologico dell'età adolescenziale e sanisce l'"inaccettabilità di interventi sproporzionati, in quanto eccessivamente invasivi o inutilmente rischiosi e inadeguati rispetto ai possibili benefici richiesti dal paziente".

Fondamentale dunque il richiamo al criterio della proporzionalità, ovvero la valutazione della liceità e dell'opportunità dell'intervento sulla base del bilanciamento dei possibili rischi e dei possibili benefici, in relazione alle condizioni psico-fisiche del minore, alla funzionalità degli organi interessati, e ai risultati attesi dalla persona.

Alcuni (18) sottolineano come la diffusione delle richieste di interventi di chirurgia estetica tra i minori possa essere forse determinata anche dal fatto che "nessuno riesce a mostrare loro un modello al quale guardare non per il sorriso perfetto, non per il seno prosperoso, non per un naso da statua greca, ma per quanto umanamente rappresenta...".

D'altra parte la vulnerabilità e l'instabilità da un punto di vista psicologico dell'adolescente, soggetto in piena fase di formazione della propria identità, influenzano la capacità dello stesso di prendere una decisione riguardo ad un intervento assolutamente libera da pressioni e condizionamenti e dunque pienamente consapevole.

Entro tale contesto la responsabilità del medico coinvolto emerge anzitutto nel rapporto circolare medico-minore-genitori, relazione che deve essere costruita sulla base di una informazione corretta e accurata relativamente a tutti gli aspetti dell'intervento chirurgico in discussione, nell'ambito di un effettivo dialogo e quindi di una vera e propria consulenza che consenta anche di far emergere le motivazioni alla base della richiesta avanzata del minore e valutare la possibilità di ulteriori modalità e misure – rispetto al ricorso alla chirurgia estetica – per affrontare e superare la situazione di disagio vissuta.

Tale processo di comunicazione e consulenza diviene dunque fondamentale per acquisire gli strumenti per una valutazione ponderata dell'opportunità dell'intervento stesso, tenuto conto delle aspettative dell'interessato, del rapporto rischi-benefici, non soltanto da un punto di vista strettamente clinico: anche tale decisione, seppur con le peculiarità evidenziate, deve infatti essere orientata alla tutela del miglior interesse del minore, soggetto in una fase di evoluzione psico-fisica e ancora privo di una piena capacità decisionale, e dunque deve essere improntata anzitutto sulla valutazione della possibilità e dell'opportunità di procrastinare l'eventuale intervento ad una fase di acquisita maturità da parte dell'interessato.

## Bibliografia

1. Comitato Nazionale per la Bioetica. Aspetti bioetici della chirurgia estetica e ricostruttiva. 5 luglio 2012.
2. Ghigi R. Per piacere. Storia culturale della chirurgia estetica. Bologna. Il Mulino. 2008; 143.
3. Comitato Nazionale per la Bioetica. Op. cit.
4. Sivieri Tagliabue C. Appena ho 18 anni mi rifaccio. Storie di figli, genitori e plastiche. Milano. Bompiani. 2009; 10.

5. Ricci G, Fedeli P. *La chirurgia estetica tra percezione sociale e modello etico-deontologico*. *Difesa Sociale*. 2004; 2:130.
6. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Op. cit.*
7. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Op. cit.*
8. American Society of Plastic Surgeons. *Plastic Surgery for Teenagers Briefing Paper*. <http://www.plasticsurgery.org>
9. Bernant MA. *Ethics of cosmetic plastic surgery in adolescents*. Virtual Mentor. 2005.
10. Pearl A, Weston J. *Attitudes of adolescents about cosmetic surgery*. *Ann Plast Surg*. 2003; 50:629.
11. Sivieri Tagliabue C. *Op. cit.*: 231.
12. McGrath MH, Mukerji S. *Plastic surgery and the teenage patient*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2000; 13:105-118.
13. Simis KJ, Verhulst FC, Koot HM. *Body image, psychosocial functioning, and personality: how different are adolescents and young adults applying for plastic surgery?*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2001; 5:669-678.
14. Hilhorst MT. *Philosophical pitfalls in cosmetic surgery: a case of rhinoplasty during adolescence*. *Med Humanities*. 2002; 28:61-65.
15. Comitato Nazionale per la Bioetica, *Op. cit.*
16. Comitato Nazionale per la Bioetica, *Op. cit.*
17. Abbate B. *La chirurgia plastica estetica nei bambini con sindrome di Down: aspetti tecnici ed etici*. *Minerva Pediatrica*. 2010; 62:589.
18. Sivieri Tagliabue C. *Op. cit.*: 232.

Corrispondenza:

**Dott.ssa Paola Delbon**

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,  
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica -  
Sezione di Sanità Pubblica e Scienze Umane  
Viale Europa, 11 – 25123 Brescia  
e-mail: paola.delbon@med.unibs.it

# Effetti reciproci tra malattia cronica e maturazione

Salvatore Di Maio

Primario Emerito della Azienda Ospedaliera Pediatrica "Santobono-Pausilipon" di Napoli.

## Riassunto

Scopo di questo articolo è mettere in evidenza gli effetti reciproci tra malattia cronica e stadio di maturazione. Mentre ogni malattia cronica può avere un impatto negativo sul processo di maturazione, tipicamente sul versante puberale, è vero anche il contrario e, cioè, i cambiamenti fisiologici del soggetto e i conseguenti adattamenti psicomatici possono avere un impatto sulla storia naturale e, comunque, sull'evoluzione di una malattia cronica.

Parole chiave: maturazione, adolescente, malattia cronica.

## The reciprocal effects of chronic condition and maturational processes

### Summary

*The aim of this paper is to analyse the reciprocal effects of chronic condition and adolescent development by reviewing the effect of maturational processes on the course and management of chronic disease. While any chronic condition can potentially impact on maturation process, the reverse also is true because both physiological changes and psychological adjustments can have an impact on the natural history and disease outcome.*

Key words: maturation, adolescent, chronic disease.

Scopo di questo lavoro è di richiamare l'attenzione del pediatra e del pediatra adolescentologo sull'impatto che il grado di maturazione raggiunta da un individuo ha su un processo morboso cronico da cui egli sia affetto, mentre generalmente in letteratura viene riportata e discussa la condizione reciproca, cioè l'impatto negativo del processo morboso cronico sulla maturazione.

## Premessa

Più di un secolo fa la Pediatria si è imposta come specialità medica per la progressiva presa di coscienza del fatto che i problemi di salute del bambino sono diversi da quelli dell'adulto e che la risposta di un bambino alla malattia e, più in generale, allo stress varia con l'età (1). Infatti, che l'età fosse un fattore importante nell'inizio e nell'evoluzione di una malattia è un concetto ben chiaro già alla fine del diciannovesimo secolo e nei primi

anni del Novecento, come si legge in uno dei più noti trattati di Pediatria di quell'epoca (2):

*... "idiosyncrasy of age... we see that the cells also differ according to the age of individual... this... helps to explain why the cells of a child react to a stimulus in quite a different manner from that of the adult. Not only is the period of childhood a factor in disease, but the period of adolescent also"...*

Tuttavia l'età cronologica di un individuo non necessariamente coincide con la sua età di maturazione (3, 4), e pertanto l'età cronologica è di limitata utilità nella valutazione della crescita e della maturazione.

Il concetto di età biologica è più utile in quanto esprime lo stadio di sviluppo del corpo verso la maturità, attraverso lo studio dei cambiamenti anatomici del corpo, della maturazione scheletrica, di quella dentale, dello sviluppo delle caratteristiche sessuali

secondarie, meccanismi tutti influenzati da fattori genetici, di genere, socioeconomici, ambientali e nutrizionali.

Di seguito si cercherà di dimostrare come la valutazione della fase o stadio di maturazione durante le diverse età pediatriche abbia specifiche applicazioni cliniche. D'altra parte non ne va dimenticata l'utilità in fisiologia: si pensi, ad esempio, all'importanza di una corretta "classificazione" delle ragazze e dei ragazzi nella seconda decade di vita, l'età adolescenziale, per una sana e appropriata attività sportiva (5, 6).

## Variabilità biologica, crescita e maturazione

L'ambito di variabilità in crescita e in sviluppo tra individui della stessa età cronologica è grande, e particolarmente evidente nel fenomeno auxologico puberale del picco della velocità di crescita della statura (PHV).

La maturazione è il processo attraverso cui si diviene maturi, in altre parole è la progressione verso lo stato "maturo": essa è per tanto un fenomeno dinamico, mentre la maturità è uno stato, la condizione di chi ha raggiunto l'obiettivo finale.

La maturità varia a seconda del sistema biologico considerato: ad esempio, la maturità sessuale è la piena capacità di riprodursi; la maturità scheletrica è lo scheletro adulto completamente ossificato; un ruolo particolare è svolto dalla maturità del sistema nervoso e di quello endocrino (neuroendocrino) in quanto sono essi a regolare gerarchicamente, pur se con un interscambio con la periferia, la maturazione sessuale, quella somatica e quella scheletrica durante la fanciullezza e la adolescenza.

Può essere utile ricordare come in lingua inglese vengano usati termini diversi per meglio definire concetti diversi di "tempo". La parola "time" indica il tempo sul calendario, cioè la data di un evento rispetto ai dati anagrafici del soggetto; la parola "timing" si riferisce a quando uno specifico evento maturativo si verifica nel singolo soggetto (esempio: l'età di comparsa dei peli pubici, o l'età della massima velocità di crescita scheletrica durante lo spurt puberale, o l'età del menarca), e concettualmente essa indica lo spazio di tempo proprio del verificarsi di un fenomeno con specifiche caratteristiche biologiche. *Tempo of growth*, infine, si riferisce al ritmo, alla cadenza o andatura con cui la maturazione progredisce (per esempio, quanto rapidamente o lentamente il giovane passa dagli stadi iniziali della maturazione sessuale allo stato maturo), in pratica indica la velocità con cui si realizza un fenomeno o una sequenza di fenomeni; è un'espressione ripresa dal mondo musicale dall'auxologo Franz Boas, come ricorda J. Tanner (7)..... Certi bambini suonano lo spartito della crescita in modo "andante", altri "allegro", qualcuno "lentissimo". Sembra che nella regolazione del metronomo l'eredità abbia una notevole influenza, ma non ne conosciamo il meccanismo fisiologico...

Timing e tempo variano considerevolmente tra gli individui, e

variazioni nella progressione implicano variazioni di velocità di cambiamento.

Riassumendo, gli individui differiscono considerevolmente nel timing e nel tempo di maturazione. Per esempio, due bambini possono avere le stesse dimensioni, cioè aver raggiunto lo stesso livello di crescita ma essi possono essere in posizioni completamente diverse nel cammino verso le dimensioni adulte o, più in generale, verso la maturità: un bambino può aver raggiunto il 65% della statura adulta, l'altro può aver raggiunto il 75%. Gli individui diventano adulti con uno scheletro completamente ossificato, ma essi raggiungono questo stato in tempi diversi e raggiungono un'altezza definitiva diversa. Questo fenomeno esprime la fondamentale differenza tra crescita e maturazione: la prima focalizza le dimensioni raggiunte ad un dato punto nel tempo (time), la maturazione, invece, si riferisce al timing e al tempo of growth nella progressione verso lo stato biologico maturo, cioè focalizza la velocità, il ritmo di progressione nel percorso verso le dimensioni adulte.

## Impatto della maturazione sulla storia naturale delle malattie

Molta attenzione viene data in letteratura all'effetto negativo delle malattie croniche sulla crescita e sul processo puberale, effetto più evidente in quelle dove prevalgono malnutrizione e infiammazione cronica, quali la fibrosi cistica e la malattia infiammatoria cronica intestinale; non comuni sono le segnalazioni sull'impatto che il processo maturativo raggiunto ha sull'evoluzione naturale di una malattia cronica, conseguenza della diversa reazione delle cellule a seconda dell'età e del grado di maturazione raggiunti.

In verità ci sono effetti reciproci tra malattia cronica e processo di maturazione: mentre ogni malattia cronica può interferire, transitoriamente o in modo permanente, con i processi fisiologici di maturazione e di sviluppo, è vero anche il contrario, e cioè le trasformazioni fisiologiche, e conseguentemente gli adattamenti psicosociali, possono avere un'influenza negativa sulla storia naturale di una malattia. La tabella 1, ripresa e modificata da Suris et al (8), riassume le relazioni di reciprocità tra il processo di maturazione e la malattia cronica.

Esaminiamo alcune malattie per le quali è possibile evidenziare tale reciprocità.

Le complicanze del *Diabete Mellito (DM)* raramente si osservano prima della pubertà. La pubertà "modifica" la risposta dei tessuti alla iperglicemia; infatti nel DM gli anni prepuberali proteggono dalle complicazioni a livello renale (9) e a livello retinico (10), e l'inizio del diabete durante la pubertà è in sé stesso un importante fattore di rischio indipendente anche quando il controllo metabolico è soddisfacente, cioè la pubertà ha un "effetto permissivo" sulle complicanze microvascolari (11).

L'iperglicemia è condizione necessaria al processo di microan-

Tabella 1.

Reciprocità tra il processo di sviluppo e la malattia cronica.

Effetto della malattia cronica sul processo di maturazione	Effetto del processo di maturazione sulla malattia cronica
<p><i>Processi biologici</i> Pubertà ritardata o assente o arrestata. Bassa statura. Ridotta massa ossea.</p>	<p><i>Processi biologici</i> Le aumentate richieste caloriche per la crescita e la pubertà hanno un impatto negativo sulla malattia. Gli ormoni steroidei sessuali possono incidere negativamente sulla malattia, ad esempio essi, insieme con il GH, compromettono il controllo del diabete mellito.</p>
<p><i>Processi psicologici</i> Immaturità.</p>	<p><i>Processi psicologici</i> Scarsa compliance alla terapia e cattivo controllo della malattia.</p>
<p><i>Comportamenti sociali</i> Riduzione dell'indipendenza e dell'autostima, relazioni difficili con i coetanei, isolamento sociale.</p>	<p><i>Comportamenti sociali</i> Comportamenti a rischio per la salute: alimentazione inappropriata, abuso di alcol e droghe, comportamenti sessuali a rischio.</p>

giopatia ma non sufficiente in quanto accanto a condizioni di suscettibilità genetica agiscono fattori ormonali (12). In base a queste evidenze i test screening per la retinopatia e la nefropatia del bambino diabetico sono raccomandate generalmente all'epoca di inizio della pubertà, anche se è sempre necessario un atteggiamento prudente (13).

Poter prevedere il timing del PHV e la intensità della crescita durante la pubertà nel singolo paziente è fondamentale in ortopedia e in ortodonzia.

Nella scoliosi idiopatica dell'adolescente, infatti, il successo del trattamento dipende dall'epoca dell'intervento; infatti esiste una stretta relazione tra crescita della colonna del paziente e la progressione della curva scoliotica: la rapida crescita del tronco al tempo dello spurt puberale causa un peggioramento della curvatura (14).

Problematiche simili si incontrano in Ortodonzia. Il tempo ottimale per una correzione efficace dello scheletro facciale del paziente è ritenuto il periodo di accelerata crescita mandibolare; pertanto, prevedere nel singolo soggetto il tempo (timing) di crescita accelerata è centrale per l'efficacia della terapia ortodontica (15).

Non è facile dimostrare, con i dati presenti in letteratura, l'impatto della maturazione sulla storia naturale della malattia infiammatoria cronica intestinale, comunque essa è più comune in adolescenza, cioè nella seconda decade di vita. Similmente, una presentazione atipica della celiachia è più comune tra adolescenti ed adulti nei quali il periodo di latenza fino alla diagnosi è più lungo (16).

Nell'età prepuberale l'asma colpisce prevalentemente i maschi, mentre in età adolescenziale l'asma si osserva prevalentemente

nel sesso femminile. Negli studi sulla storia naturale dell'asma il sesso femminile e la maturazione puberale sono stati riconosciuti fattori di rischio per la persistenza dei sintomi asmatici dalla fanciullezza all'età adulta (17).

Secondo gli stessi Autori è verosimile che la diminuzione della responsività delle vie aeree del maschio sia mediato dall'elevazione del livello di testosterone serico.

L'età di inizio del lupus eritematoso sistematico pediatrico ne influenza decisamente la prognosi: il rischio di danno d'organo è infatti inversamente correlato con l'età d'inizio dei sintomi dato che la prognosi peggiore si osserva nei più piccoli (18).

Un esempio del ruolo dell'età e della maturazione sul decorso delle malattie in Neurologia pediatrica è offerto dall'epilessia rolandica e dalle altre "epilessie focali benigne della fanciullezza" che hanno un decorso generalmente favorevole, in quanto le convulsioni e le caratteristiche anomalie elettroencefalografiche si risolvono alla pubertà. Queste ultime si trasmettono con ereditarietà autosomica dominante con una penetranza età-dipendente e sono ritenute conseguenza di un disordine funzionale geneticamente determinato della maturazione del cervello (19). Il rapporto fisiopatologico è di difficile definizione, anche se è noto, da osservazioni cliniche sulle donne e dalla ricerca sugli animali di laboratorio, che gli ormoni gonadici esercitano una profonda influenza sull'eccitabilità dei neuroni, sulle convulsioni e sull'epilessia; si tratta di complessi problemi clinici di cui è paradigmatica l'epilessia catameniale, cioè una forma in cui i caratteri delle convulsioni sono legate alla fluttuazione ormonale del ciclo mestruale (20).

Distinte sono le indicazioni per la tonsillectomia in base alla età, in quanto per l'età prescolare l'indicazione principale è l'iperplasia

delle tonsille, per quella adolescenziale l'ascesso peritonsillare, per i giovani adulti è la tonsillite cronica (21).

Infine, un singolare esempio di distinti effetti biologici in funzione dello stato di maturazione è offerto dall'uso dell'imatinib, farmaco di prima scelta nel trattamento della leucemia mieloide cronica. Il farmaco determina una significativa decelerazione della velocità della crescita staturale solo se iniziato in età prepuberale; in aggiunta, se la terapia continua mentre compare e progredisce la pubertà, si osserva una crescita di recupero (22). Il fenomeno è stato confermato da altri Autori (23) ma la spiegazione di questo effetto differenziale è sconosciuta, e si può solo speculare che probabilmente gli steroidi sessuali esercitino un effetto protettivo sulla funzione del "piatto di crescita" verso l'azione del farmaco.

## Conclusioni

Il bambino e l'adolescente sono individui "bioculturali" sintesi delle interazioni tra crescita, maturazione e sviluppo in un determinato tempo e in un particolare ambiente (24). In questa riflessione ci siamo limitati alla discussione degli aspetti più strettamente somatici, richiamando l'attenzione sul valore che la conoscenza dello stadio di maturazione di un soggetto con malattia cronica possa aggiungere alla comprensione della storia naturale e alla interpretazione dell'evoluzione del processo morboso.

## Bibliografia

1. Behrman RE. Overview of Pediatrics in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition WB Saunders, Philadelphia 2003, p. 1.
2. Hamburger F. General Pathogenesis and Pathology of Childhood, in: "The diseases of children" edited by M Pfaundler and A Schlossmann, English Translation edited by HLK Shaw e L La Fetta, JB Lippincott Company Philadelphia and London, 1908; 1:5.
3. Tanner JM. La Pubertà in: Tanner JM "AUXOLOGIA dal feto all'uomo", edizione italiana a cura di L Benso, UTET Torino 198; 52-67.
4. Malina RM. Growth and maturation: do regular physical activity and training for sport have a significant influence? In: *Pediatric Exercise Science and Medicine*. Armstrong N and van Mechelen W (Eds.) Oxford: Oxford University Press 2000; 95-106.
5. Engebretsen L, Steffen K, Bahr R, et al. The International Olympic Committee Consensus Statement on age determination in high-level young athlete. *Br J Sports Med* 2010; 44:476-484.
6. Tsolakis C, Messinis D, Stergioulas A, et al. Hormonal responses after strength training and detraining in prepubertal and pubertal boys. *J Strength Cond Res*. 2000; 14:399-404.
7. Tanner JM. "L'età maturativa" e i problemi degli anticipi e dei ritardi di maturazione in: Tanner JM "Auxologia dal feto all'uomo", Edizione Italiana a cura di L Benso, UTET Torino 1981; pp. 68-75.
8. Suris J-C, Michaud P-A, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I : developmental issues. *Arch Dis Child* 2004; 89:938-942.
9. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785-794.
10. Salardi S, Porta M, Maltoni G, et al. Infant and toddler type 1 diabetes, complications after 20 years' duration. *Diabetes Care* 2012; 35:829-833.
11. Dahlquist G, Rudberg S. The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:795-800.
12. Lane PH. Diabetic Kidney Disease: impact of puberty. *Am J Physiol: renal physiol* 2002; 283:F589-F600.
13. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl 1):S85-S89.
14. Busscher I, Wapstra FH, Veldhuizen AG. Predicting growth and curve progression in the individual patient with idiopathic scoliosis: design of a prospective longitudinal cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:93-101.
15. San Roman P, Palma JC, Oteo MD, et al. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. *Eur J Orthod* 2002; 24:303-311.
16. Kochlar R, Jain K, Thapa BR, et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients *Indian J Gastroenterol* 2012; 31:116-20.
17. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma. Sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:325-331.
18. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48:779-784.
19. Panayitopoulos CP, Michael M, Sanders S, et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008; 131:2264-2286.
20. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on Neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006; 47:1423-1440.
21. Mattila PS, Tahkokallio O, Tarkkannen J, et al. Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:37-44.
22. Shima H, Tokuiama M, Tanizawa A, et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011; 159:676-681.
23. Bansal D, Shava U, Varma N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:481-484.
24. Malina RM. Biological Maturation in: Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O Growth, maturity and physical activity, 2nd edition. Human Kinetics Champaign IL 2004; p.277.
25. Malina RM. Biological Maturation in: Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O Growth, maturity and physical activity, 2nd edition. Human Kinetics Champaign IL 2004; p.307.

Corrispondenza:

Salvatore Di Maio

Primario Emerito della Azienda Ospedaliera Pediatrica "Santobono-Pausilipon" di Napoli  
Via degli Aranci 59, 80067 Sorrento (NA)  
Cellulare 3398188758 - Fax 0818706029  
e-mail: dimaiosalvatore@tin.it

# XVII Congresso Nazionale SIMA & Dal Neonato all'Adolescente IV Edizione

Mondello Palace Hotel, Palermo 13-15 dicembre 2012

## Educatori tra Pari: Fuori le Mura!

**Interventi educativo-preventivi rivolti alla prevenzione  
e promozione della salute integrale degli adolescenti**

**Mónica Elba Borile**

Sociedad Argentina de Salud Integral del Adolescente SASIA ([www.sasia.org.ar](http://www.sasia.org.ar)). Confederación de Adolescencia y Juventud de Iberoamérica y el Caribe (CODAJIC - [www.codajic.org](http://www.codajic.org))  
E-mail: borilemonica@gmail.com

### Introduzione

Riconoscendo la necessità di sviluppare un nuovo e diverso approccio alle problematiche adolescenziali e offrire competenze specifiche nei percorsi formativi diretti agli studenti di Medicina si inaugura nel 2004 il programma Educatori tra Pari: Attori e Promotori Comunitari nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Nazionale di Comahue nella Patagonia Argentina.

### Origine del Programma

È il progetto pilota avviato nel 2000 dall'ong Rehué a El Bòlson, Río Negro Argentina .[www.rehueong.com.ar](http://www.rehueong.com.ar). Una decina di ragazzi, volontari, si è prestata all'esperimento. Una pediatra, due psicologhe e una docente hanno avviato il primo corso di capacitazione (preparazione) di adolescenti, su temi indicati da loro stessi: effetti di alcol e droghe, sesso e contraccezione, depressione, disturbi d'ansia, disturbi alimentari, suicidio, violenza in famiglia e nelle istituzioni, bullismo. L'idea è cambiare il ruolo dell'adulto nell'attività di prevenzione.

Medici, assistenti sociali ed educatori fanno un passo indietro: si concentrano sulla formazione di gruppi di studenti che trasmettono i contenuti ai coetanei. Il gruppo autodenominatosi Cable a Tierra fa prevenzione usando la creatività (cortometraggi, forum in Internet, spot pubblicitari radiofonici, volantini con l'applicazione delle tecnologie più recenti) per favorire una crescita armonica e la capacità di esprimere un progetto di vita.

### Obiettivi

Proporre spazi per l'educazione alla salute nella scuola differenziati in modo tale da assicurare zone decentrate per attività e gruppi specifici secondo l'età evolutiva adolescenziale. Spazi per condividere esperienze che riconoscono gli interessi, le conoscenze e motivazioni degli adolescenti che richiedono il rispetto, riservatezza, un ambiente accogliente, e attività che soddisfino le loro esigenze ed aspettative.

### Materiali e metodi

- 1° Fase: Corso formativo "Prevenzione e promozione della salute integrale degli adolescenti" per gli studenti proposto da un team interdisciplinare.
- 2° Fase: Processo di programmazione .Scelta della scuole sede per rispondere a specifici e reali bisogni socio-educative della popolazione e la proiezione di sostenibilità, impegno e atteggiamento della comunità educativa.
- 3° Fase: Attività di diagnosi strategica attraverso strumenti di valutazione e gestione dei processi partecipativi (ricerca combinata quali/quantitativa, formale e informale: tecnica Delphi, questionari, interviste).
- 4° Fase: Organizzazione e Gestione: Progress Report. Progettazione locale di attività. Pianificazione semestrale degli interventi. Definizione dei contenuti e degli obiettivi (brainstorming, brainwriting) per indirizzare costantemente le esigenze individuate.
- 5° Fase di implementazione: Applicazione dei componenti del programma. Si precisa che viene fatta una valutazione con incontri quindinali di coordinamento e progettazione degli interventi di rete.
- 6° Fase Finale o del feedback. Valutazione della somministrazione questionario (Tre momenti diversi dell'azione formativa: pre-test, post-test, follow-up).

### Risultati

L'iniziativa da impulso a buone pratiche di apprendimento-servizio con una nuova generazione di cooperazione e solidarietà che promuove iniziative di continuo incontro e dialogo tra Scuola/Università per favorire la salute integrale degli adolescenti. L'effettivo coinvolgimento degli studenti promuove la loro inclusione sociale come promotori della salute attraverso labori nelle comunità educative.

Anno	Alunni di Medicina	Scuole inserite nel Programma	Adolescenti alunni delle Scuole	Facilitatori Tirocinanti
2004	48	11	735	7
2005	57	9	590	12
2006	50	7	530	20
2007	107	13	1037	22
2008	68	11	643	13
2009	69	13	525	10
2010	61	11	477	7
2011	60	15	505	7
<b>Totale</b>	<b>520</b>	<b>15</b>	<b>5042</b>	<b>98</b>

### Conclusioni

Questo programma riconosce che le attività con la comunità educativa sono essenziali nella promozione della salute integrale. Si sviluppano delle risorse e competenze necessarie dei futuri medici rispondendo con flessibilità alle nuove esigenze sociali degli adolescenti. Accresce la consapevolezza che ci sono le possibilità di azione e promozione della salute, offrendo opportunità concrete per rafforzare le competenze per lo sviluppo individuale, comunitario e advocacy. Le statistiche e gli indicatori elaborati sono disponibili per gli interessati.



# News&Views

## Celiac disease and infertility: a mini review

Maria Teresa Garozzo, Stefania Tomarchio, Alfina Coco, Elena Lionetti, Mario La Rosa, Salvatore Leonardi

Department of Pediatrics, University of Catania, Italy

### Summary

Celiac disease (CD) is a chronic enteropathy whose clinical manifestations vary greatly. The atypical symptoms of CD, usually seen in older children and adults, include reproductive changes, such as infertility, recurrent miscarriage, intrauterine growth restriction and preterm delivery. Those changes can involve both women and men. The etiology of infertility in women can be related to a deficiency in essential nutrients, a shortened reproductive period or deregulation of the immune system. In men, instead, infertility is linked to gonadal dysfunction. Abnormalities of sperm morphology and motility are found in both untreated and treated patients.

In conclusion, the reproductive changes in the celiac patient are multifactorial in nature. These pathological manifestations are correlated to different concurrent genetic, nutritional and environmental factors, besides exposure to gluten. However, a strict gluten free diet is important to prevent fertility disorders in adulthood.

**Key words:** Celiac disease, infertility/subfertility, diet.

### Malattia celiaca ed infertilità: una mini review

### Riassunto

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica le cui manifestazioni cliniche variano notevolmente. I sintomi atipici della MC, che si riscontrano più frequentemente negli adolescenti e negli adulti, comprendono anche disordini della sfera riproduttiva (infertilità, aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina e prematurità). Tali disordini possono interessare sia le donne che gli uomini. L'eziologia dell'infertilità nelle donne può essere correlata a: carenza di nutrienti essenziali, riduzione del periodo riproduttivo ed alterazioni del sistema immunitario. Negli uomini invece l'infertilità sembra legata ad una disfunzione gonadica, consistente in anomalie della morfologia e della motilità degli spermatozoi. Tali alterazioni sono riscontrabili sia nei pazienti non trattati che in quelli trattati.

In conclusione, le alterazioni della sfera riproduttiva nel paziente celiaco hanno un'eziopatogenesi multifattoriale. Esse sono correlate, oltre che all'esposizione al glutine, a fattori genetici, nutrizionali e ambientali concomitanti. Una dieta priva di glutine è quindi fondamentale per prevenire l'insorgenza di infertilità in età adulta.

**Parole chiave:** malattia celiaca, infertilità, dieta.

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by the ingestion of gluten-containing grains in susceptible individuals. The disease was first described in 1888 by Samuel Gee, who reported patients with malabsorption related to a reversible atrophy of intestinal mucosa of the small bowel. The term celiac dis-

ease was used in the second half of the 1940's for the first time and at that time gluten sensitivity was observed exclusively in children (1). The prevalence of CD in the general population is about 0,5-1% with a female predominance (female/male: 3/1); however, it may vary in different geographical areas. The genetic

predisposition is related to human leucocyte antigen (HLA) class II genes: most CD patients are HLA-DQ2 positive, while those remaining are usually HLA-DQ8 positive (2). The clinical manifestations of CD show wide variation, and the clinical spectrum is extensive, including cases with either typical intestinal or atypical extraintestinal features, silent forms and potential forms (3). The atypical clinical picture is usually seen in older children and adults and may include persistent anemia due to iron, folic acid or vitamin B12 deficiency, hypertransaminasemia, osteoporosis, neurological symptoms (epilepsy, ataxia), hypoproteinemia, hypocalcaemia, dermatitis herpetiformis, recurrent cankers, hematologic signs and reproductive changes (4, 5). This form corresponds to 50-90% of undiagnosed cases. In cases of potential CD the immuno-serologic tests and family history are positive, but the histopathologic examination yields a negative result (6, 7). Untreated celiac disease has been associated with higher rates of infertility, recurrent miscarriage, intrauterine growth restriction (IUGR), preterm delivery, preeclampsia, placental abruption, stillbirth and fetal malformations (i.e. cardiac malformations, neural tube defects) (8).

Several studies have demonstrated the implications of celiac disease on the reproductive health of women and some of them suggest a higher prevalence of undiagnosed celiac disease in patients with infertility. In this regard, in 2003 Fasano *et al.* published a very large study examining the prevalence of undiagnosed CD in American patients of both genders. That study reported a 6.25% prevalence of celiac disease in patients presenting with "idiopathic" infertility though the genders of those patients were not specified (9). In 2011, Choi *et al.* enrolled 191 patients, ages 25-39, who presented to their center for care of either primary or secondary infertility of at least 12 months duration. In the screened population of infertile women 2.1% had CD. The observed frequency of 2.1% was not significantly different from that in an age-matched North American population, but in patients with unexplained infertility, the CD prevalence of 5.9% was significantly higher (10).

The etiology of infertility seems to be related to many mechanisms of action. First of all, a deficiency in essential nutrients such as iron, folic acid, vitamin B12, zinc and selenium in the mother may be found; but nutritional factors are probably not of major importance in the unfavorable outcomes (11). In addition, coeliac women have a shortened reproductive period with delayed menarche and early menopause. Moreover, dysregulation of the immune system has been evoked to account for the adverse outcome of pregnancy in apparently healthy women with only relatively minor nutritional disturbances. According to this theory, it has been demonstrated that the placentas in mothers

affected with celiac disease appear to be abnormal. In particular, TTG expression and apoptosis were reported to be increased in trophoblast cells using immunohistochemical analysis and *in situ* hybridization methods, suggesting a possible mechanism of injury in both the fetal and maternal parts of the placenta (12). Others have noted that maternal celiac disease autoantibodies bind directly to the syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity suggesting a possible mechanism for compromised placental function (13). Early pregnancy loss could conceivably relate to some alteration in coagulation affecting placental or fetal microvascular function. Additional studies are needed to further explore and elucidate these mechanisms. Identifying celiac disease in infertile woman would be beneficial if institution of a gluten free diet could improve fertility and pregnancy outcomes.

This hypothesis is plausible and has been suggested by case reports and small prospective studies (14-16). A gluten-free diet would be an attractive infertility treatment option.

Identification of celiac disease in infertile woman would also be helpful given the higher rate of serious illnesses and mortality in patients with untreated celiac disease.

As opposed to the findings in women, gonadal dysfunction is demonstrated in coeliac men.

Semen analysis revealed marked abnormalities in sperm morphology and motility, similar to Crohn's disease, with sperm morphology apparently improving following removal of dietary gluten (17).

Moreover, in men CD exerts a known effect on gonadal function, as teratozoospermia and asthenozoospermia (in 46% and 75% respectively),

which has proven to be reversible upon a gluten-free diet (18). In addition, the father's disease may also influence the course of pregnancy and the expected outcome of delivery significantly. Namely, the genomes of both parents have a decisive role in relation to normal embryogenesis and satisfactory placental function, and from this aspect paternal genes may conceivably be even more important than maternal ones (19). Furthermore, in celiac men plasma hormone levels are altered. Plasma testosterone and free testosterone index are increased while dihydrotestosterone is reduced, indicating androgen resistance. These hormone levels appear to normalize with improved small bowel architecture on a gluten-free diet (17). However sexual behavior is compromised: sexual satisfaction, including frequency of intercourse, is reduced in celiac patients, but improves after a year of treatment with a gluten-free diet (17). However, there has not been much research to show the link between celiac disease and male infertility. In fact most of the studies on fertility in celiac men were performed in the 1970s and 80s (20-23), indicating a huge unmet need for updated information.



In conclusion, it has been reported that the pathology of CD on reproduction is multifactorial in nature. These pathological manifestations are correlated to different concurrent genetic, nutritional and environmental factors, besides exposure to gluten. However, it is imperative to follow a strict gluten free diet to reduce the influence of risk factors upon the pregnancy. Gluten sensitivity should be considered in pathological states of pregnancy even in symptom free patients. Assessment and therapy of anti-TTG positive patients and follow-up of pregnancies in female patients with CD always require multidisciplinary cooperation. In addition, we wish to emphasize that, regarding pregnancy outcomes, male members of the couples should also be taken into account.

## References

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
2. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-195.
3. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30:219-231.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-1743.
5. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981-2002.
6. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:65-68.
7. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-151.
8. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, et al. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:16.
9. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-292.
10. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med* 2011; 56:199-203.
11. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, et al. Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46:332-335.
12. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extra-villous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol* 2007; 26:125-134.
13. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, et al. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:16.
14. Stazi AV, Mantovani A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14:454-63.
15. Zimmer KP. Nutrition and celiac disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41:244-7.
16. Rajput R, Chatterjee S. Primary infertility as a rare presentation of celiac disease. *Fertil Steril*. 2010; 94:2771.e5-7.
17. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5810-5814.
18. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:3-7.
19. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001; 49:169-175.
20. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality. *Gut* 1982; 23:608-614.
21. Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease—drugs, ill health, or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:57-60.
22. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983; 24:127-135.
23. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:661-671.

Corrispondenza:

Dott.ssa Alfina Domenica Coco

Department of Pediatrics, University of Catania

Via S. Sofia, 86-95123 Catania, Italy)

e-mail: alfinas@hotmail.it



## Un adolescente con enterite ed eosinofilia colica: colite eosinofila?

Elisa Maria Gabriella Marrella<sup>1</sup>, Maria Chiara Garani<sup>2</sup>, Valentina Bonifacci<sup>2</sup>, Giulia Querzoli<sup>3</sup>, Maria Rita Govoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara; <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica, Università degli Studi di Ferrara

### Riassunto

Viene descritto il caso di un adolescente con sintomatologia gastroenterica acuta (vomito, diarrea, dolore addominale), ad andamento recidivante, associata ad intensa eosinofilia della mucosa colica all'esame istologico, in assenza di febbre e di una chiara eziologia. Veniva, pertanto, posta diagnosi di colite eosinofila(CE).

Vengono discussi il quadro clinico della CE, il suo possibile rapporto con una diatesi allergica, le difficoltà diagnostiche e le opzioni terapeutiche.

**Parole chiave:** diarrea, colite eosinofila, adolescente.

### An adolescent with enteritis and eosinophilic infiltration of colon: is it eosinophilic colitis?

### Summary

*We describe a 16 years old adolescent with acute and recurrent gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhea, abdominal pain) in absence of fever and markers of inflammation's markers. The histology of gastrointestinal tract showed a relevant eosinophilic infiltration of colic mucosa.*

*Therefore, a diagnosis of eosinophilic colitis (EC) was done. We discuss the clinical findings of EC, its possible relationship with allergy, the diagnostic challenges and the therapeutic strategies.*

**Key words:** diarrhea, eosinophilic colitis, adolescent.

### Caso clinico

Luca è un ragazzo di 16 anni, fumatore accanito, con una storia precedente di buona salute e positività dei prick tests per acaro, muffle e graminacee, senza particolare rilevanza clinica. La sua dieta è libera. Ci segnala un episodio di edema del volto dopo assunzione di ketoprofene. Non assume farmaci.

Arriva al nostro ambulatorio per la comparsa da circa una settimana di vomito, scariche diarroiche (6-7 al giorno), dolore addominale in apiressia, calo ponderale di 5 kg. Viene ricoverato, posto a digiuno ed in idratazione parenterale, con graduale ripresa dello stato di benessere.

Gli esami ematici e gli accertamenti culturali sono nella norma. Il

dato anamnestico di calo ponderale ci induce ad eseguire un'ecografia addominale, che mostra un ispessimento della parete colica dx, con contenuto fluido corpuscolato e diversi linfonodi mesenterici. Dopo 4 giorni viene dimesso in buone condizioni generali con diagnosi di "gastroenterite acuta di verosimile natura epidemica".

A casa sta bene qualche giorno poi ricompaiono diarrea e vomito, che migliorano spontaneamente in 4-5 giorni. A distanza di circa 15 giorni dall'episodio iniziale Luca presenta ancora diarrea a vomito e torna in ambulatorio. È molto sofferente, pallido, defedato, disidratato, l'addome è molto dolente, anche se trattabile; è apiretico.

Al suo arrivo in ospedale ripetiamo gli esami che ci confermano la negatività degli indici di flogosi; nei giorni successivi continua a presentare scariche diarreiche numerose ed acquose, senza muco o sangue, associate a dolore addominale.

Gli esami non ci aiutano e dimostrano la negatività degli ANCA, ASCA, TGA, e della calprotectina fecale. Ripetiamo gli esami culturali delle feci, che non evidenziano alcun agente infettivo, così come negative risultano tutte le sierologie eseguite. Troviamo una ipoprotidemia con ipoalbuminemia; le IgE totali risultano aumentate. Dato il rifiuto da parte del ragazzo di sottoporsi ad una esofagogastroduodenoscopia richiediamo l'esecuzione di un'entero RM, che non dimostra alterazioni organiche di rilievo. Dopo alcuni giorni di diarrea senza miglioramento clinico e molti colloqui Luca accetta l'esame endoscopico, che viene effettuato in sedazione, con biopsie multiple a tutti i livelli anatomici esaminati. Il quadro macroscopico dimostra la presenza di gastrite cronica antrale ed assenza di lesioni macroscopiche rilevanti a livello colico.

Il referto istologico descrive un'estesa infiltrazione granulocitaria eosinofila della mucosa colica ( $> 60$  cell/10 HPF), con estensione alla muscolaris mucosae con aspetti di degranulazione degli eosinofili e modificazioni rigenerative epiteliali. (Figure 1, 2A, 2B). Il quadro istologico, insieme alla sintomatologia presentata ci fa porre diagnosi di colite eosinofila.

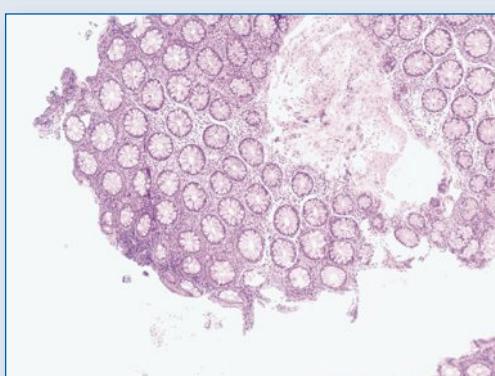
Iniziamo una terapia con disodiocromoglicato; le condizioni cliniche del ragazzo migliorano lentamente con graduale normalizzazione dell'alvo e ripresa di un'alimentazione normale.

Dopo alcuni giorni dalla dimissione rivediamo Luca, il quale ci riferisce un ulteriore miglioramento clinico con assenza di dolore addominale e diarrea.

Nelle settimane successive Luca sta bene; la sintomatologia gastrointestinale si è spenta e c'è una ripresa ponderale. Il diso-

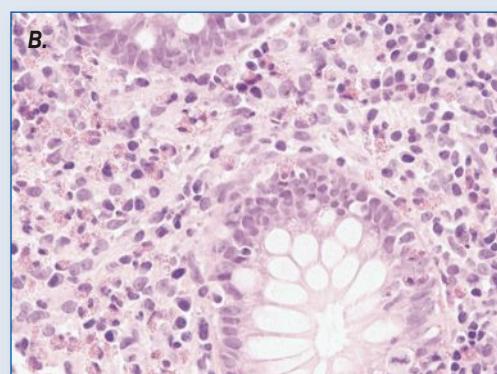
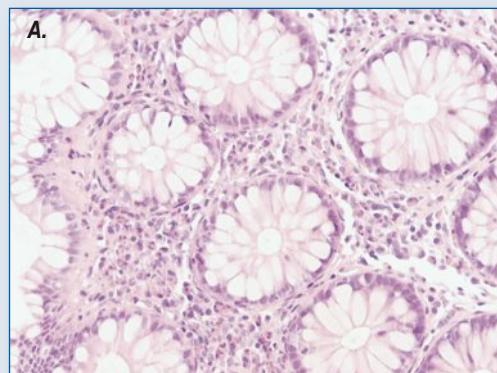
**Figura 1.**

La sezione mostra un incremento marcato dell'infiltrazione eosinofila della mucosa e muscolaris mucoase (Ematossilina-eosina, x10).



**Figura 2.**

- A.** Ematossilina - eosina, x 20.  
**B.** Ematossilina - eosina, x 40.



**A-B.** Mucosa colica con un incremento degli eosinofili ( $> 60/\text{HPF}$ ) e caratteristiche patologiche aggiuntive di insulto incluso la degranulazione degli eosinofili e i cambiamenti rigenerativi epiteliali.

diocromoglicato viene gradualmente ridotto fino alla completa sospensione dopo 3 mesi.

Un'ecografia di controllo documenta pareti intestinali normali con residua linfoadenopatia. Proponiamo una esofagogastroduodenoscopia di controllo che Luca rifiuta. A tutt'oggi non abbiamo osservato recidive.

## Discussione

La colite eosinofila (CE), codificata tra le malattie rare, è stata descritta per la prima volta da Kaijser nel 1937(1). I casi riportati appartengono per la maggior parte alle popolazioni Caucasiche, con una lieve predominanza nei maschi.

Essa fa parte dei disordini gastrointestinali eosinofili primari

**Tabella 1.***Classificazione dei disordini gastrointestinali eosinofili primari (EGIDs).*

<b>Eosinofilia primaria</b>	<b>Eosinofilia intestinale secondaria</b>
Esofagite eosinofila primaria	Infezioni gastrointestinali parassitarie e fungine
Gastroenterite eosinofila primaria	Sindrome ipereosinofila (HES)
Colite eosinofila primaria	Malattie sistemiche (connettiviti, vasculiti, celiachia, MCI, GVDH, )
Proctocolite allergica dell'infanzia	Farmaci (naprossene, rifampicina, interferoni tacrolimus, clozapina, oro)
Ipersensibilità ad alimenti/allergia IgE mediata Non IgE mediata	

(EGIDs) (Tabella 1), un gruppo non frequente di disturbi gastrointestinali in cui gli eosinofili infiltrano la parete intestinale senza una causa evidente, e di cui l'esofagite eosinofila rappresenta il quadro con maggiori evidenze cliniche e migliore definizione diagnostica. Nell'80% dei casi si osservano eosinofilia del sangue periferico e concentrazioni elevate di IgE sieriche (2).

L'eziologia e la patogenesi sono poco chiare. Il riscontro, nella maggior parte dei pazienti, di elevati livelli di IgE totali e di una storia di riniti allergiche, dermatiti atopiche ed allergie a farmaci o alimenti, suggerisce una predisposizione atopica nella patogenesi di questo disordine (3, 4); non è chiaro se i disordini gastrointestinali eosinofili siano IgE mediati o meno; alcuni lavori suggeriscono che le IgE siano responsabili dell'accumulo degli eosinofili nella mucosa colica, mentre altri studi ipotizzano un processo non IgE mediato, con coinvolgimento dei Th2 CD4 + (5). L'infiltrato eosinofilo può essere presente a vari livelli del tratto enterico (esofagite, enterite, colite eosinofila) e a diversa profondità nella parete mucosa. La CE rappresenta la forma più rara dei EGIDs, la sua incidenza non è nota, anche se è in aumento il suo riconoscimento nell'ultima decade.

La presentazione clinica è variabile e dipende dalla sede e dalla profondità dell'infiltrazione eosinofila, che può interessare solamente lo strato mucoso od estendersi agli strati muscolare e sieroso (3-5).

I sintomi comprendono dolore addominale, nausea, diarrea e perdita di peso. Possono associarsi segni di malassorbimento, con ipoprotidemia, o quadri di occlusione o perforazione intestinale nelle forme ad interessamento più profondo (2, 3) (Tabella 2).

Le caratteristiche cliniche e la storia naturale si differenziano notevolmente in base all'età di presentazione.

Durante l'infanzia la CE è solitamente associata agli alimenti, risponde bene alla dieta di eliminazione ed è autolimitata. Nei giovani adulti invece tende a cronicizzare, con periodi di apparente remissione e altri di riattivazione, e richiede spesso un trattamento farmacologico (2).

Il quadro endoscopico dimostra alterazioni modeste e non carat-

teristiche; sono descritte aree di mucosa eritematoso, perdita del pattern vascolare o ulcerazioni superficiali. In molti casi la muco-sa appare quasi normale (6).

La diagnosi si basa essenzialmente sulla presenza di un marcato infiltrato eosinofilo alla biopsia colica, con estensione alla lamina propria ma anche alla muscularis mucosa e sottomucosa; possono essere evidenti ascessi criptici e iperplasia linfonodale. Non esistono criteri diagnostici condivisi e non è stabilito un cut off condiviso nella conta degli eosinofili come accade per l'esofagite eosinofila; è necessaria l'esclusione di quadri di eosinofilia intestinale secondaria, come la malattia celiaca, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le coliti da farmaci, disordini autoimmuni (Tabella 2).

Nel nostro caso ci siamo chiesti se l'eosinofilia potesse essere l'espressione di un fatto infettivo intercorrente; l'andamento a pause, la negatività degli esami colturali e sierologici, dei markers di flogosi compresa la calprotectina fecale, e l'assenza di febbre, ci hanno fatto escludere questa ipotesi. Per quanto riguarda l'aumento delle IgE ed i precedenti allergici di Luca, pur se clinicamente non rilevanti, essi potrebbero qualche modo essere asso-

**Tabella 2.***Possibili manifestazioni cliniche di esordio della colite eosinofila.*

Dolore addominale
Calo ponderale
Malassorbimento
Diarrea ematica/non ematica
Eosinofilia periferica
Ascite eosinofila
Ostruzione intestinale (volvolo, invaginazione)
Enteropatia proteino-disperdente
Perforazione intestinale

ciati all'eosinofilia tissutale così cospicua; i dati della letteratura riportano infatti che nell'80% dei casi si osservano eosinofilia del sangue periferico e concentrazioni elevate di IgE sieriche (2). Un interessante lavoro di Behjati valuta retrospettivamente una serie di pazienti pediatrici con diagnosi di CE; viene considerata "marcata" una conta eosinofila > 20 cellule/HPF, e gli Autori si interrogano se questa condizione, associata a sintomi gastrointestinali, possa essere considerata un' entità clinica a se stante, e se il grado di infiltrazione eosinofila possa essere considerato un utile marker di severità di malattia. Essi peraltro non trovano una significativa associazione tra una storia di atopia ed eosinofilia della mucosa, come ci si potrebbe aspettare se quest'ultima fosse associata ad un processo allergico di base, mentre osservano un aumento delle IgE nei casi con più marcata eosinofilia tissutale (4). L'infiltrato eosinofilo nella mucosa, nella lamina propria e nella muscularis mucosae sono stati dimostrati nelle proctocoliti allergiche della prima infanzia; anche le malattie infiammatorie croniche intestinali sono caratterizzate dalla presenza di eosinofili nelle cripte epiteliali; alcuni autori attribuiscono grande importanza alla ricerca di eosinofili intraepiteliali e alla degradazione degli eosinofili, come indicatori di attività patologica; tali aspetti, presenti anche nel nostro caso, sono giudicati aspecifici da altri (4, 7).

Non esistono protocolli terapeutici basati su trials randomizzati controllati e la terapia è basata sulla severità delle manifestazioni cliniche (3). La dieta di eliminazione rappresenta l'approccio terapeutico d'elezione nelle forme dell'infanzia (latte vaccino e soia), mentre può essere tentato nelle forme ad esordio giovanile laddove sia stato possibile identificare un preciso fattore scatenante (8). Alcuni autori suggeriscono di tentare una dieta di eliminazione (cosiddetta dieta dei 6 elementi: latte, soia, grano, crostacei, uova, nocciole), ma tale approccio, oltre che ad essere di difficile attuazione per il paziente, soprattutto adolescente, non trova un ampio consenso (8). La terapia farmacologica più ampiamente utilizzata nei casi descritti in letteratura è basata sull'utilizzo di corticosteroidi per via orale (prednisone) che determinano solitamente una rapida risoluzione dei sintomi. Gli steroidi agiscono inibendo i fattori di crescita degli eosinofili, come IL-3, IL-5 e GM-CSF. A volte può essere necessaria la corticoterapia di mantenimento a basse dosi per controllare la malattia (2, 3, 8). Gli agenti immunomodulatori come l'azatioprina, da soli o in combinazione con gli steroidi, regolano i fattori di crescita riducendo l'infiltrazione eosinofila; il montelukast, farmaco antileucotrieno, agisce sul reclutamento degli eosinofili nell'intestino. Anche il ketotifene, anti H1, e il disodiocromoglicato, stabilizzatore delle mast cells, hanno un ruolo nell'armamentario terapeutico. Nuovi approcci farmacologici prevedono l'uso dei farmaci biologici (omalizumab, mepolizumab), elettivamente attivi su IL-5. Nessuno degli schemi terapeutici descritti ha tuttavia evidenze di efficacia controllata (1, 6).

La prognosi della CE è in genere buona nella prima infanzia, con remissione per lo più spontanea; negli adolescenti l'andamento

clinico può essere cronico, con periodi di benessere alternati a fasi di attività (9, 10). L'opzione terapeutica adottata nel nostro caso, il disodiocromoglicato, è stata dettata dall'età del paziente e dalla sua storia pregressa di allergia, anche se tale dato potrebbe non essere correlato al quadro gastroenterologico di CE. Il risultato clinico è stato soddisfacente e la terapia è stata sospesa dopo alcuni mesi. Ad un follow up di 2 anni non abbiamo osservato recidive. In conclusione, dai dati ad oggi disponibili, la CE resta una quadro "intrigante", la cui diagnosi risulta difficile, non fondata da precisi criteri, e, secondo alcuni, senza provata autonomia clinica. La diatesi allergica non sembra sicuramente associata al quadro clinico enterico. Sono necessari studi prospettici e controllati per chiarire se l'eosinofilia colica sia la vera causa dei sintomi clinici, e se il grado e l'entità dell'infiltrazione eosinofila siano marker di severità di malattia; è necessario inoltre definire quale sia il più adeguato management terapeutico.

## Bibliografia

1. Kajiser R. Zur kenntnis der allergischen affektionen des verdaunngskanals vom stadtpunkt des chirurgen aus. *Arch Klin Chir* 1937; 188:36-64.
2. Alfadda AA, Martin A, Storr, Eldon Shaff, et al. *Eosinophilic colitis. Epidemiology, clinical features, and current management*. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 4:301-309.
3. Oh HE, Chetty R. *Eosinophilic gastroenteritis: a review*. *J Gastroenterol* 2008; 43:741-750.
4. Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, et al. *Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series*. *JPediatric Gastroenterol Nutr* 2009; 49:208-215.
5. Bischoff SC, Ulmer FA. *Eosinophils and allergic disease of the gastrointestinal tract*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22:455-479.
6. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. *Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment*. *Br Med Bull* 2011; 100:59-72.
7. Pacilli M, Eaton S, Clarke A, et al. *Clinical significance of eosinophilia and chronic inflammatory infiltrate in children's rectal biopsies* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 519-522.
8. Collins MH. *Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29:109-117.
9. Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. *Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs)*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:234-238.
10. Kelly JK. *Eosinophilic gastroenteritis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:S28-35.

Corrispondenza:

Dott.ssa Elisa Maria Gabriella Marrella

U.O. Clinica Pediatrica,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Cell: 3478217003

e-mail: elisamariag.marrella@student.unife.it



## Una vita bevuta

Elisabetta Salis

Classe III B Liceo, Sassari.

Chi disse che il migliore amico dell'uomo è il cane, non aveva ancora conosciuto la bottiglia. Eppure, tra essa e l'uomo vi è un sodalizio molto forte: basti pensare al detto *"annegare i dispiaceri nell'alcol"*. Il fatto che poi ad annegare in un bicchiere di gin sia l'uomo, mentre i dispiaceri rimangono tranquillamente a galla a guardarla soccombere, è un dettaglio senz'altro trascurabile. Soprattutto se si considera che, nonostante sia un dovere dei genitori evitare ai figli cattive compagnie, sempre più giovani trascorrono i sabati sera in compagnia dell'alcol, col quale sembra abbiano stretto una solidale amicizia, a prescindere dagli effettivi dispiaceri. Infatti non si può certo dire che i ragazzi di oggi bevano alla morte di un tiranno, come esortava invece a fare il poeta greco Alceo parecchi secoli or sono.

Piuttosto, il bicchiere ed il suo contenuto sono diventati compagni di tante serate all'insegna dell'allegria e dell'esagerazione, con le relative conseguenze spiacevoli.

Se infatti per i più il viaggio nel mondo dell'oblio, immerso nei fumi dell'alcol, si conclude solo con un fastidioso mal di testa come souvenir, per altri la destinazione è un'altra.

Non sono certo poche le persone, giovani e non, che hanno pagato con la vita il prezzo di un cocktail.

L'imprudenza causata dall'alcol, che forse troppo spesso viene scambiata per coraggio, si traduce infatti in incidenti d'auto o furiose liti dall'esito sanguinoso, mentre il numero delle vittime dirette o indirette della sconsideratezza è sempre crescente. Più che l'alcol in sé, in realtà, il vero responsabile è colui che ne abusa, in quanto è universalmente noto, fin dai tempi più remoti, che ogni cosa, se fatta con moderazione, non è generalmente dannosa: *"est modus in rebus"*, scriveva il poeta latino Orazio. Nonostante ciò, sembra che i giovani attualmente preferiscano l'eccesso, l'andare oltre i limiti imposti dalla ragione, dalla società, e dalla salute stessa, forse per confermare a sé stessi e agli altri un insano senso di superiorità.

Ma se c'è qualcosa che è veramente superiore a tutti, senza alcuna eccezione, quella è proprio la morte, che fin troppo spesso viene sottovalutata a tal punto da scherzarci, da andarci direttamente incontro, finché essa si vendica portando via con sé una vita. E le persone, al pari delle cellule cerebrali distrutte dall'alcol,

non sono rimpiazzabili. Ma quando si è in compagnia ci si scorda volentieri dei pericoli sempre in agguato, si mette da parte il buonsenso e si dà il via alla fiera delle vanità, dove il più forte è quello con maggior resistenza, quello che incassa senza batter ciglio litri su litri di alcol e che si ubriaca più volte, in nome del *"voyerismo"* e di un'inutile trasgressione.

Del resto, bere è cosa da adulti, da grandi, altrimenti non ci sarebbero tutte quelle restrizioni sugli alcolici.

Al pari delle *"grida"* manzoniane esse sono pure formalità che rimangono comunque troppo deboli per non essere abilmente aggirate in uno sfoggio di adolescenziale sprezzo per le regole. L'adolescenza oggi comincia presto, assieme all'incessante desiderio di crescere e di dimostrare agli altri di che tempra si è fatti. E in attesa che giunga l'età della maturità, quella della presunta responsabilità, si inganna il tempo con un sorso di vodka, giusto per provare a sé stessi che cosa significhi sentirsi grandi, e far vedere agli altri quanto bene si sa recitare la parte degli adulti.

Purtroppo, così facendo, molti non la raggiungono nemmeno,



l'età adulta, perché l'alcol è così: amico fedele e compagno di tante occasioni, ma inguaribile traditore che non esita, una volta caduti nella sua trappola, a spedire all'altro mondo. E crescere vuol dire anche questo, discernere il giusto dall'errore, saper riconoscere quando l'abitudine diventa vizio e l'intraprendenza impulsività.

Maturità vuol dire non crogiolarsi nell'illusorio senso di onnipotenza che la giovane età conferisce, perché il filo della vita può essere tagliato in qualunque momento, e a nulla serve preten-

dere di essere ancora troppo giovane per lasciare questa Terra.

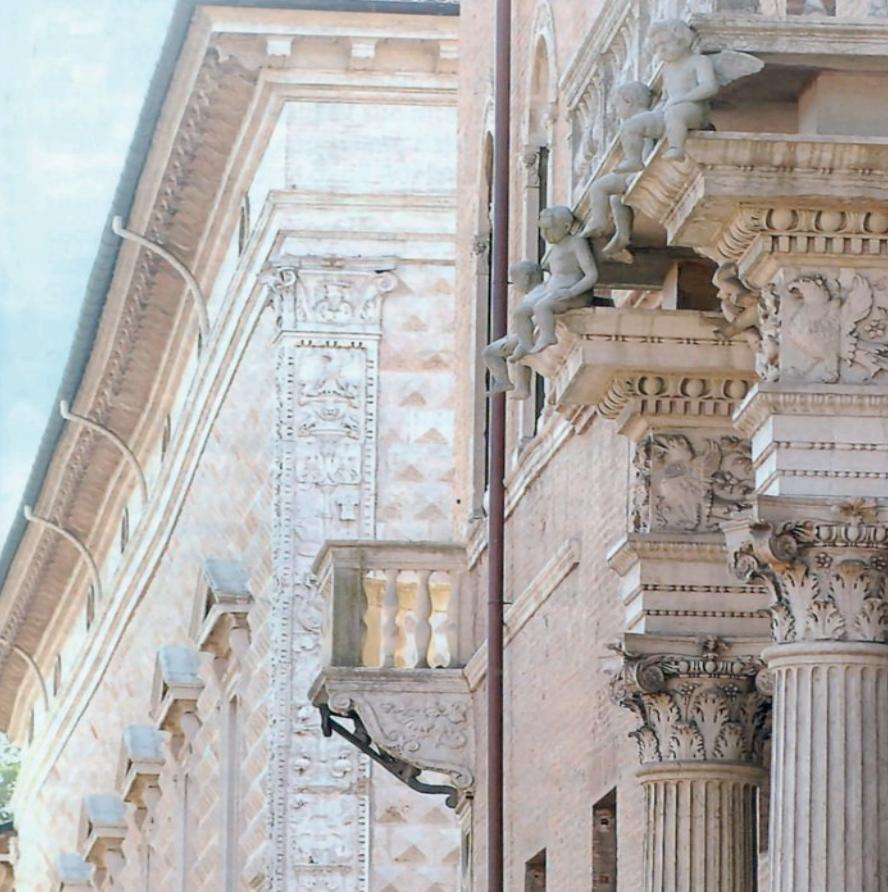
Crescere vuol dire conoscere sé stessi e i propri limiti, sapere quando fermare la mano che versa il vino nel bicchiere e riflettere sempre bene prima di compiere la prossima mossa.

La vita in fondo è tutta una partita, ma la posta in gioco è elevatissima, molto più alta di una semplice scommessa tra amici su chi berrà più drink il prossimo sabato: troppo spesso infatti ad essere bevuta non è solo la vodka, ma anche la vita.

Corrispondenza:

**Elisabetta Salis**

Liceo Classico Canopoleno  
Sassari



**Gruppo di Studio della Salute Integrale  
dell'Adolescenza  
Emilia e Romagna (SGA-ER)**  
[www.sga-er-sga.blogspot.com](http://www.sga-er-sga.blogspot.com)



**Ospedale Privato Accreditato Quisisana  
Ferrara**

# **4° Corso di formazione in Medicina dell'Adolescenza**

**Ferrara, Marzo-Ottobre 2013**

## **Direttore del Corso**

**Vincenzo de Sanctis (Ferrara)**

## **Docenti**

**P. Azzolini (Ferrara), G. Filati (Piacenza), A. Marsciani (Rimini), L. Reggiani (Imola), G. Timoncini (Forlì),  
A. Zucchini (Faenza), S. Clemente (Ferrara), M.R. Gallotta (Ferrara), E. Altieri (Ferrara), F. Zucchi (Ferrara)**

## **Argomenti**

**Aspetti generali, specialistici, ambulatoriali e casi clinici**

**Il programma dettagliato viene riportato nel sito:**

**[www.sga-er-sga.blogspot.com](http://www.sga-er-sga.blogspot.com)**

## **Informazioni ed iscrizioni**

**Sig.ra Luana Tisci, Ospedale Privato Accreditato Quisisana**

**Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara**

**Tel 0532 207622 (selezionare 1) - fax 0532 202646**

**E-mail: [tiscil@quisisanafe.com](mailto:tiscil@quisisanafe.com)**

## **ECM**

**(ECM n.1463): il Corso ha ricevuto 26 crediti per le seguenti figure professionali:**

**Pediatria, Medici di Medicina Generale, Endocrinologia, Ostetricia e ginecologia, Infermieri ed Infermiere pediatrico.**

**Ai fini dell'acquisizione dei crediti formativi sono necessarie: la presenza effettiva a tutta la durata dei lavori**

**(tutti gli incontri) e almeno il 75% delle risposte corrette al questionario di apprendimento**



# Endo-Thal



The official journal of the International Network on Endocrine Complications in Thalassaemia (I-CET)

## Prevalence of ovarian cysts in female patients with beta-thalassemia major in Fars province, South Iran

Mehran Karimi<sup>1</sup>, Behdad Jenabali Jahromi<sup>1</sup>, Naficeh Dastgheyb<sup>1</sup>, Talieh Kazerooni<sup>1</sup>, Abbas Jabbarian<sup>1</sup>, Mohammad Sabet Eghlidi<sup>1</sup>, Vincenzo De Sanctis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Haematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; <sup>2</sup>Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

### Abstract

**Background:** Beta-thalassemia major ( $\beta$ -TM) is an inherited disorder of hemoglobin production in which there is a complete or partial failure in synthesizing  $\beta$ -globin chains. For  $\beta$ -TM patients without cardiac disease, the prognosis for survival is good when they receive regular transfusions and maintain their serum ferritin concentrations below 1500 ng/ml with chelation therapy. Though the prognosis for patients with transfusion-dependent  $\beta$ -TM has improved with extensions into third and fourth decades of life, growth, sexual development and fertility have become new areas of concern. With regards to sexual development and fertility, adnexal lesions (i.e. ovarian cyst - OC) require more awareness and understanding, especially in asymptomatic women 25-40 years old. Our goal in this study is to evaluate the prevalence of OCs in female patients with  $\beta$ -TM.

**Materials and methods:** In a random case-control study at a referral hospital in Shiraz, a major city in the South of Iran, 102 female patients with  $\beta$ -TM aged 14-39 years served as the experimental group, while another 102 healthy females 14-35 years served as the control group. All females completed a 16-question survey followed by an interview. Afterwards, each female received a physical examination and a series of blood tests, along with an abdominopelvic sonogram. Each patient's average serum ferritin levels over the past five years were also calculated, and their hormone levels were studied using the ELISA method. The relationships among these research variables were then analyzed using SPSS software (version 11.5). Associations between the categorical variables were tested using the Fisher exact, Chi-square, and Mann-Whitney tests where significance was accepted at  $P < 0.05$ .

**Results:** In each group, 20 out of the 102 females (19.6 %) had OCs. For both groups, no statistically significant correlations were found between the development of OCs and age, levels of sex hormones (i.e. FSH, LH, estradiol), or other hormones (i.e. prolactin, T4, TSH). Also, in the patient group no statistically significant correlations were found between the presence of OCs and initial age of deferoxamine administration, or the average serum ferritin level over the past five years. In contrast, there was a statistically significant correlation between the finding of OCs and histories of abdominal pain and a patient's initial age of blood transfusion—specifically in patients who had started blood transfusions at older ages.

**Conclusion:** The prevalence of OCs in female  $\beta$ -TM patients was found to be the same as in the control group. However, patients who were started on blood transfusions at older ages and/or had histories of abdominal pain had greater chances of having OCs ( $p < 0.05$ ). Therefore, starting  $\beta$ -TM patients on blood transfusions at early ages is recommended; however, because of iron overload related complications, patients should be monitored and started on iron chelation therapy when needed (serum ferritin  $> 1000$  ng/ml). The lack of statistically significant correlations between the development of OCs and age, levels of sex hormones, other hormones, initial age of deferoxamine administration, or the average serum ferritin level over the past five years, indicate that these factors are not helpful in predicting the presence of OCs.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia major, prevalence, ovarian cyst.

# 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

$\beta$ -thalassemia major ( $\beta$ -TM) is an inherited impairment of hemoglobin production in which there is a complete or partial failure in synthesizing  $\beta$ -globin chains.  $\beta$ -TM is widespread throughout the Mediterranean region, Africa, the Middle East, the Indian subcontinent and Burma, Southeast Asia (including southern China), the Malay Peninsula, and Indonesia.

Originating from geographic regions in which malaria was or remains endemic, and now documented in all ethnic groups,  $\beta$ -TM and its complications constitute an increasing international public health concern (1, 2).

For  $\beta$ -TM patients without cardiac disease, the prognosis for survival is good when they receive regular transfusions and maintain their serum ferritin concentrations below 1500 ng/ml with chelation therapy (3).

These improved survival rates have allowed more insight into the potential complications that have been observed to arise later in adulthood (e.g. endocrinopathies, hepatitis, fertility issues) and that have major impacts on a patient's quality of life (4).

Thus, for children with transfusion-dependent  $\beta$ -TM, beginning chelation treatment with deferoxamine before the age of puberty can help with attaining normal sexual maturation.

With regards to sexual development and fertility, adnexal lesions (i.e. ovarian cysts - OC) require more awareness and understanding, especially in asymptomatic women 25-40 years of age. In this age group in the general population, four out of five ovarian cysts disappeared spontaneously after 3 months (5, 6).

In developed countries, patients with well-managed  $\beta$ -TM now survive into their fifth decade of life. Though in the 21<sup>st</sup> century this represents one of the most dramatic alterations in morbidity and mortality associated with a genetic disease first described seventy-five years ago,  $\beta$ -TM still remains a public health problem worldwide and is thought to be a therapeutic challenge for the next millennium (1).

Consequently, further research is needed in order to understand the emerging complications that are now becoming more prevalent.

Our goal in this study is to evaluate the prevalence of OCs which may affect sexual development, fertility and cause abdominal pain in female  $\beta$ -TM patients.

## Materials and methods

In a case-control study in 2010 at a referral hospital in Shiraz, a major city in the south of Iran, 102 female transfusion-dependent  $\beta$ -TM patients 14-39 years of age (diagnosed based on their complete blood count and hemoglobin electrophoresis), all on iron chelation therapy with deferoxamine given by subcutaneous infusion, were chosen as the experimental group, while another 102 healthy females of almost the same age range of 14-35 years were chosen as the control group. There was no significant difference between the mean ages of the patients and healthy controls.

In order to gather a complete family history, all patients completed a 16-question survey followed by a 30 minute interview. Afterwards, each female received a physical examination and a series of blood tests, along with an abdominopelvic sonography (Medison Accuvix V10, South Korea) after each participant's period in her menstrual cycle. Fasting blood sugar, HCV Ab, HBs Ag, HIV Ab, liver function tests, and urinalysis data were also gathered from each female to test for exclusion factors that included diabetic mellitus, infections, cholelithiasis, hepatitis, pancreatitis, and nephrolithiasis.

Medical records were also analyzed to average the serum ferritin levels over the past five years. Hormone levels were also studied using the ELISA method (Monobind, USA kit) that included: thyroid stimulating hormone (TSH) using TSH Immunoradiometric Assay (IRMA) [ $I_{125}$ ], thyroxine (T4) hormone using T4 Radioimmunoassay (RMA) [ $I_{125}$ ], luteinizing hormone (LH) using LH IRMA [ $I_{125}$ ], follicular stimulating hormone (FSH) using FSH IRMA [ $I_{125}$ ], prolactin using Prolactin (IRMA) [ $I_{125}$ ], and estradiol using Estradiol RIA [ $I_{125}$ ]. The females were also seen by a gynecologist who documented their last menstrual period (LMP) and analyzed their abdominopelvic sonography reports.

The Medical Ethics Committee of Shiraz University of Medical Sciences School of Medicine approved this study and a consent form was signed by all of the participants.

This study evaluated the relationship between OCs and: age, ages at initial blood transfusion and initial deferoxamine administration, liver and spleen size, abdominal pain, serum ferritin level, TSH, T4, LH, FSH, prolactin, and estradiol levels. After gathering the data, relationships

among these research variables were analyzed using SPSS software (version 11.5). Associations among the categorical variables were tested using the Fisher exact, Chi-squared, t-test and Mann-Whitney tests.

Significance was accepted at  $P < 0.05$ .

## Results

In this study, a total of 204 females were evaluated. The experimental group consisted of 102 female patients with a mean age of 19.2 years (SD: 4.7 years), while the control group consisted of 102 healthy females with a mean age of 18.8 years (SD: 4.1 years). The difference between the mean ages of the patients and controls was not statistically significant ( $p = 0.517$ ). In each group, 20 out of the 102 females (19.6 %) were demonstrated to have OCs. The cysts' size varied between 2 and 4 cm; they were diagnosed as simple cysts with a smooth wall, non-septated, containing non-bloody fluid, and presented no accompanying signs and symptoms. Only one needed treatment and in the 6 months follow-up of the womens' history and their clinical sign and symptoms including abdominal pain, no recurrence or change was diagnosed.

No statistically significant correlations were found between OCs in  $\beta$ -TM patients and their age ( $P = 0.971$ ); this was the same for the control group ( $P = 0.223$ ). In contrast, there was a statis-

tically significant correlation between OCs in  $\beta$ -TM patients and their initial age of blood transfusion. Specifically, the incidence of OCs was higher in  $\beta$ -TM patients who had started blood transfusions at older ages (mean age of  $47.8 \text{ months} \pm 76.5$  vs.  $22.5 \pm 31.4$ ,  $P = 0.022$ ). Furthermore, there was no statistically significant correlation between OCs in  $\beta$ -TM patients and the initial age of deferoxamine administration ( $P = 0.062$ ) (Table 1) or the average serum ferritin level over the past five years ( $P = 0.08$ ) (Table 2).

Among the 7 patients with normal liver sizes (i.e. they could not be detected below the costal margin (BCM) or were normal on abdominopelvic sonographies), one (14.2%) had OCs. Out of the 37 patients with livers 3 cm BCM, 13.5% of them developed OCs, while out of 45 patients with livers 3-6 cm BCM, 28.9% of them developed OCs. Only one (7.6%) out of the 13 patients with livers greater than 6 cm BCM was diagnosed with OCs. Therefore, the rate of OCs was higher in patients with livers 3-6 cm BCM.

Out of the 20 patients with spleens 3 cm BCM, 10% of them showed OCs. Out of the 26 patients with spleens 3-6 cm BCM, 26.9% of them had OCs, while out of the three patients with spleens larger than 6 cm BCM, one (33.3%) had OCs. Out of the 43 patients who had undergone a splenectomy, 16.3% of them presented OCs. Thus, the probability of finding OCs was higher among the patients with spleens larger than 3 cm BCM.

Table 1.

Relationship between OCs in  $\beta$ -TM patients and initial age for blood transfusion and deferoxamine administration.

Patients	Number of patients	Age of initial blood transfusion (in months) Mean $\pm$ SD	P value	Age of initial deferoxamine administration (in months) Mean $\pm$ SD	P value
Without OCs	82	22.5 $\pm$ 31.4	0.022	79 $\pm$ 62.7	0.062
With OCs	20	47.8 $\pm$ 76.5	0.022	47.8 $\pm$ 80.5	0.062

Abbreviations: OC, ovarian cyst; SD, standard deviation;  $\beta$ -TM, thalassemia major.

Table 2.

Relationship between OCs in  $\beta$ -TM patients and their menstruation and serum ferritin.

Patients (%)	Menstruation (p value = 0.193)				Serum Ferritin (p value= 0.08)			
	Amenorrheic	Oligomenorrheic	Normal menstruation	Total	< 1500 ng/ml	1500-3000 ng/ml	> 3000 ng/ml	Total
Without OCs	65.7	2	20.6	88.2	16.7	20.6	43.1	80.4
With OCs	11.8	0	0	11.8	0	5.9	13.7	19.6

Abbreviations: OC, ovarian cyst;  $\beta$ -TM, thalassemia major.

Table 3.

Relation between OCs in  $\beta$ -TM patients and hormones (FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH and T4)

Patients (%)	FSH Fisher's Exact test P = 0.346			LH Fisher's Exact test P = 0.548			Estradiol Chi-squared test P = 0.110			Prolactin Fisher's Exact test P = 0.172			TSH Fisher's Exact test P = 0.516			T4 Fisher's Exact test P = 0.588		
	< 5 IU/L (NI range)	> 5 IU/L	T	< 5 IU/L (NI range)	> 5 IU/L	T	< 10 pg/mL (NI range)	> 10 pg/mL	T	66-721 mIU/L (NI range)	< 66 mIU/L or > 721	T	0.3-3.9 mIU/L (NI range)	< 0.3 mIU/L or > 3.9	T	4.5-12.5 12.5 µg/dL (NI range)	< 4.5 or > 12.5 µg/dL	T
Without OCs	65.7	14.7	80.4	69.6	10.8	80.4	31.4	49	80.4	78.4	2	80.4	77.5	2.9	80.4	77.5	2.9	80.4
With OCs	14.7	4.9	19.6	16.7	2.9	19.6	3.9	15.7	19.6	17.6	2	19.6	19.6	0	19.6	18.6	1	19.6

Abbreviations: OC, ovarian cyst;  $\beta$ -TM, thalassemia major; T4, thyroxine; NI, normal; T, total

Among the 79 patients diagnosed with amenorrhea, 11.8% of them had OCs. Of the remaining 23 patients, two (8.6%) experienced oligomenorrhea while the rest had normal menstruation, and none had findings of OCs (Table 2). Lastly, there was a higher prevalence of OCs in patients who had a history of abdominal pain (in this study, other causes of abdominal pain, such as cholelithiasis or nephrolithiasis, were excluded) ( $P = 0.004$ ).

No statistically significant correlations were found between the presence of OCs and the levels of the sex hormones (i.e. FSH, LH, estradiol) or other hormones (i.e. prolactin, T4, TSH) (Table 3).

## Discussion

Improved survival rates in  $\beta$ -TM patients have given new importance to the emerging complications involving sexual development and fertility found in those who reach their third and fourth decades of life (4).

Therefore, to understand/assess the present clinical status of our  $\beta$ -TM patients and to define these emerging complications, we performed this study to lay the groundwork for future clinical research.

Ultrasonography has increasingly been used for the assessment of women who present with a wide range of gynecological complaints.

Ultrasound examination involves a detailed assessment of the uterus and the ovaries, which consequently leads to some women being diagnosed with ovarian abnormalities that are not the cause of the presented symptoms (6). However, most ovarian abnormalities are benign and are appropriately managed by obstetrician/gynecolo-

gists. The most common benign neoplasms (i.e. dermoid cysts and serous cystadenomas) account for more than half of these masses and can be managed conservatively with close observation and pain control (7, 9-12). Ovarian masses that warrant intervention are those that are persistent and large (8 cm), symptomatic, or suspected of malignancy based on ultrasound characteristics (e.g. solid, nodules or excrescences, thick septations) (13). When possible, primary care physicians should refer patients who exhibit these characteristics of ovarian cancer to gynecologic oncologists for evaluation (8). However, in non-pregnant patients, most of these masses are functional cysts and spontaneously resolve by 16 weeks (14-18). Functional ovarian cysts and benign neoplasms, which are frequently encountered in pre- and postmenopausal patients, can cause pain, menstrual irregularities, and rarely, intra-abdominal bleeding.

The ultrasound appearance of the cyst, the patient's family history and personal feelings should be considered if a persisting cyst is to be surgically removed or followed by repeated transvaginal ultrasounds (7, 19).

According to our results, it was found that the prevalence of OCs in  $\beta$ -TM patients was the same as for the control group. However,  $\beta$ -TM patients who started blood transfusions at older ages, had histories of abdominal pain, or had hepatosplenomegaly were found to have higher rates of OCs ( $p < 0.05$ ). Therefore, starting blood transfusions at early ages in  $\beta$ -TM females, recommended to control the complications of the disease, may also affect the risk of developing OCs. In order to prevent severe iron overload complications and hepatosplenomegaly, which according to our study is associated with an increased prevalence of OCs, close monitoring and chelation therapy

are mandatory and should be started when needed (serum ferritin > 1000 ng/ml). So, based on our results, prevention of hepatosplenomegaly may be helpful in reducing OCs.

Several factors have been identified to reduce the cost of extra examinations and laboratory evaluations and to help determine when to evaluate patients for OCs. These factors include the initial age of starting blood transfusions, prior histories of abdominal pain, and the presence of hepatosplenomegaly upon physical examinations. The lack of statistically significant correlations between the levels of the sex hormones (i.e. FSH, LH, estradiol) or other hormones (i.e. prolactin, T4, TSH) and the findings of OCs in  $\beta$ -TM patients suggests that these factors are not helpful in predicting the presence of OCs.

## References

1. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med.* 1999; 341:99-109.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001; 79:704-712.
3. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med.* 1994; 331:574-8.
4. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, et al. Thalassemia. *Hematology: Am Soc Hematol Educ Program.* 2004; 14-34.
5. Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, et al. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med.* 1990; 323:713-9.
6. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:345-350.
7. Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008; 35:271-84.
8. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106:589-98.
9. Struyk AP, Treffers PE. Ovarian tumors in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:421-4.
10. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:19-24.
11. Ribic-Pucelj MKB, Peternelj-Marinsek S. Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy: indications, surgical approach and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2007; 52:273-9.
12. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, et al. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1029-34.
13. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:463-70.
14. Nelson MJ, Cavalieri R, Graham D, et al. Cysts in pregnancy discovered by sonography. *J Clin Ultrasound* 1986; 14:509-12.
15. Yuen PM, Chang AM. Laparoscopic management of adnexal mass during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:173-6.
16. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, et al. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:703-7.
17. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, et al. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:585-9.
18. Struyk AP, Treffers PE. Ovarian tumors in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:421-4.
19. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:345-50.

Correspondence:

**Mehran Karimi, MD**

Professor of Pediatric Haematology - Oncology  
Hematology Research Center, Nemazee Hospital  
Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran  
Tel/Fax: +987116473239  
e-mail: karimim@sums.ac.ir

# 6th Joint Meeting on Paediatric & Adolescent Medicine

WORKSHOP ON  
**New diagnostic & therapeutic  
perspectives in Thalassemia**  
NOVEMBER 5<sup>TH</sup>, 2013

**November 5-9, 2013**  
Catanzaro, Italy



# SAVE THE DATE IAAH Paris 2014

16 & 17 juin 2014  
16<sup>th</sup> & 17<sup>th</sup> of June 2014



Université Paris 13

## 18<sup>ème</sup> Congrès Européen de l'International Association for Adolescent Health (IAAH)

Organisé par la Société Française pour la Santé de l'Adolescent (SFSA) et le Diplôme inter-universitaire Médecine et Santé de l'Adolescent, à l'occasion de leurs 16èmes Journées Nationales.

**Organized by the French Society for Adolescent Health (SFSA)  
and the inter-university degree in Adolescent Health  
and Medicine.**



**I•A•A•H**

International Association  
for Adolescent Health

**SFSA**

### INSCRIPTIONS & RENSEIGNEMENTS

Registration & Information

[www.iaah-paris2014.org](http://www.iaah-paris2014.org)

[jpcom@jpcom.fr](mailto:jpcom@jpcom.fr)

**UFR de Santé,  
médecine et biologie humaine**  
74, rue Marcel Cachin  
93017 BOBIGNY cedex

Language: english-french  
Website: [www.iaah-paris2014.org](http://www.iaah-paris2014.org)

### Bien-être à l'adolescence

Essayer et construire, entre autonomie et contraintes:  
une nécessité pour les adolescents, un défi pour les parents  
et les professionnels.

### Adolescent well-being

Experimenting and constructing, between autonomy and  
constraints: a necessity for adolescents, a challenge for parents  
and professionals.

### SCIENTIFIC COMMITTEE:

- Thierry Baubet, Bernard Boudailliez, Priscille Gerardin, Emmanuelle Godeau, Paul Jacquin, Sophie Lemerle, Marie-Rose Moro (France)
- Anne Meynard, Joan-Carles Surís (Switzerland)
- Kirsten Boisen (Denmark)
- Jose Casas (Spain)
- Ylva Tindberg (Sweden)
- Russell Viner (UK)



*Sei un teenager? Sei un genitore? Sei un educatore?*

Con questa app ogni giorno troverai notizie e comunicati in chiave scientifica e pratica su tutto ciò che riguarda le problematiche degli adolescenti in chiave medica, psicologica e di costume.

*Hai necessità di un pediatra o di un esperto in adolescentologia?*

Questa app ti fornirà tutte le informazioni per trovare quello più vicino a te, indicandoti numero telefonico e indirizzo, e mostrandoti sulla mappa il percorso per raggiungerlo.

*Sei un pediatra o un medico interessato all'adolescentologia?*

Questa app ti aggiornerà con la lettura gratuita di articoli scientifici redatti da eminenti esperti e ti offrirà, inoltre, l'opportunità di acquistare, a prezzi vantaggiosi, libri utili per la tua professione.

<http://www.edizioniscriptamanent.it/it/contenuti-per-app/58/adolescent%20planet>

**New application in iTunes!**

<https://itunes.apple.com/us/app/adolescent-planet/id499556967?mt=8>

# Istruzioni agli Autori

## Obiettivo della rivista

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, organo ufficiale della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si propone di favorire la cultura e la conoscenza degli aspetti medici, etici, educativi e psicosociali della età adolescenziale con l'obiettivo di migliorare l'approccio all'assistenza e alle problematiche dell'età evolutiva.

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, quadrimestrale, pubblica articoli di aggiornamento, articoli originali, casi clinici, esperienze sul campo, rassegne specialistiche di Esperti di diverse discipline mediche (pediatria, medicina legale, dermatologia, ginecologia, andrologia, odontoiatria, diagnostica di laboratorio e per immagini, medicina dello sport).

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

**Emothal** è l'organo ufficiale della Società Italiana Taissemie ed Emoglobinopatie. Per l'invio dei contributi scientifici seguire le norme riportate per la R.I.M.A.

## Preparazione degli articoli

Il primo Autore deve dichiarare all'Editor in Chief che i contributi sono inediti ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente anche in materia di etica della ricerca. La redazione si riserva di modificare i testi nella forma per uniformarli alle caratteristiche della rivista.

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

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

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

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

Le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi). I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web:

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

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

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

## Articoli standard di riviste

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

## Articoli con organizzazioni come autore

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

## Articoli in supplementi al fascicolo

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

## Libri

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

## Capitolo di un libro

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

## Figure e Tabelle

Le illustrazioni tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il permesso scritto di riproduzione. Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo ed accompagnate da didascalie redatte su un foglio separato. Le fotografie possono essere inviate come immagini elettroniche (formato JPEG, EPS o TIFF). Ciascuna tabella deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

## Come e dove inviare gli articoli

Il testo dattiloscritto, il materiale iconografico ed il dischetto magnetico (formato PC o Mac) contenente il file con il testo e le tabelle devono essere spediti al seguente indirizzo:

Dott. Vincenzo De Sanctis  
Editor in Chief  
Rivista Italiana di Medicina della Adolescenza  
Ospedale Privato Accreditato Quisisana  
Viale Cavour, 128 - 44121 Ferrara  
e-mail: vdesanctis@libero.it

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

È obbligatorio dichiarare l'esistenza di un conflitto d'interesse. La sua eventuale esistenza non comporta necessariamente il rifiuto alla pubblicazione dell'articolo. La dichiarazione consente alla Redazione ed al Lettore di esserne a conoscenza e di giudicare quindi con cognizione di causa quanto contenuto nell'articolo.

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