

Rivista Italiana
MEDICINA
di
dell'
Adolescenza

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

Dolore toracico nell'adolescente: approccio diagnostico e terapeutico

Giuseppe Raiola, Maria Concetta Galati, Domenico Salerno, Antonella Centonze

UPDATE

La ginecomastia. Come diagnosticarla, come trattarla

Vincenzo De Sanctis, Antonella Savelli, Sara Ciccone, Lorenzo Mambelli,
Alessia Paladini, Rita Tanas

FRONT LINE

L'adolescenza avanzata

Fabio Franchini, Gaetano Cotena

Emothal

**Implementazione del sistema informativo/informatico
di una unità operativa dedicata all'assistenza dei soggetti talassemici
(II parte)**

Antonino Mangiagli, Corrado Mangiagli, Giulia Maggiore

Periodico quadrimestrale - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) - Art. 1, comma 1 DCB Milano

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA DELL'ADOLESCENZA

SCRIPTA
MANENT
EDIZIONI

pubblicità



Michele De Simone,
Neve Aquilana (acrilico, 40 x 60).

Dichiarazione di Catanzaro 2010

Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil), German Castellano (Torrelavega, Spain), Monica Borile (El Bolson, Argentina), Giuseppe Raiola (Catanzaro, Italy), Mario Caligiuri (Cosenza, Italy), Vincenzo de Sanctis (Ferrara, Italy)

Umanesimo e Gioventù

- Riconoscere il ruolo dell'essere umano così come la sua vulnerabilità.
- Evidenziare l'importanza della lotta contro l'estinzione della specie.
- Favorire un'educazione continua per costruire una democrazia partecipativa per contrastare l'illegalità e la criminalità.
- Le Società e gli Stati dovranno promuovere l'educazione, la formazione e lo sviluppo generale dei bambini e degli adolescenti. Dovranno, inoltre, sostenere lo sviluppo e la protezione della dignità di ciascun individuo.
- Le leggi dovranno garantire l'assistenza sanitaria integrale agli adolescenti e giovani adulti per tutto ciò che concerne la prevenzione e le cure in conformità con le loro caratteristiche psico-fisiche-sociali. Le leggi dovranno, inoltre, promuovere la partecipazione dei giovani e garantire il pieno esercizio della loro cittadinanza.
- I professionisti incaricati dell'assistenza sanitaria integrale dovranno avere un'adeguata competenza in Adolecentologia e dovranno ricevere una formazione specialistica continua.
- Introdurre nella vita quotidiana il concetto di sensibilità.
- Considerare i valori come essenza dell'educazione.
- Promuovere una politica di trasparenza e di amore verso il prossimo, valorizzando le competenze necessarie per l'assistenza e offrendo tutte le cure necessarie.
- Ribadire che l'emarginazione sociale è alimentata dall'indifferenza e dalla negligenza.
- Dare la possibilità agli adolescenti di poter raggiungere una propria identità, di poter decidere e scegliere il proprio futuro, comprendere e gestire la propria vulnerabilità, raggiungere un'indipendenza economica, avere la libertà di pensiero, scegliere la propria sessualità, conoscere e sviluppare i propri diritti e leadership.
- Agire attivamente nel processo di crescita degli adolescenti e sostenere tutti i possibili aspetti per la costruzione di una degna identità.
- Dare la giusta rilevanza agli adolescenti, favorire in nome dei diritti dell'uomo la loro integrazione nel mondo, per esaltare la loro competenza nell'offrire e ricevere cure.

L'idea di preparare questa dichiarazione è nata in occasione del 4th Joint Meeting on Adolescent Medicine che si è tenuto a Catanzaro dal 14 al 16 Ottobre 2010, organizzato dal Coordinatore della MAGAM (Mediterranean and Middle East Action Group for Adolescent Medicine) Giuseppe Raiola, a cui vanno i nostri più sentiti ringraziamenti per aver organizzato un convegno di alto livello scientifico, culturale e sociale.

Il testo originale della dichiarazione di Catanzaro è stato preparato in spagnolo. Nella traduzione abbiamo cercato di fare il nostro meglio per mantenere lo spirito ed i valori che la dichiarazione vuole trasmettere a tutti coloro che si occupano di giovani.

Con Giuseppe Raiola desidero ringraziare non solo gli Estensori di questo documento ma tutti coloro che hanno preso parte al Convegno di Catanzaro.

La MAGAM con la partecipazione di M. Angastiniotis, G. Castellano Barca, B. Fiscina, M. El Kholi, D. Hardoff, C. Kattamis, A. Soliman, J.C. Suris e di numerosi Colleghi italiani è stata molto lieta di dare il benvenuto e condividere con Laura Rosario Batalla, Monica Elba Borile, Roberto Curi Hallal, Gustavo Girard, Luis Rodriguez Molinero, Eduardo Alfredo Panza, Diego Jesus Salazar l'impegno a favore degli adolescenti.

Eduardo Alfredo Panza ha presentato il progetto Atocha, che ha lo scopo di aiutare e sostenere i ragazzi di un piccolo paese della Argentina. La Sua presentazione è stata molto coinvolgente ed a tratti commovente. Cerchiamo anche noi di essere presenti e di contribuire a dare a questi ragazzi un futuro migliore

Giuseppe Raiola ha iniziato a raccogliere fondi per questa iniziativa che merita tutta la nostra attenzione e solidarietà.

Prima di concludere l'Editoriale di fine anno, desidero ringraziare il Presidente della SIMA Silvano Bertelloni ed il CD della Società, tutti coloro che hanno contribuito attivamente alla realizzazione della RIMA, i Colleghi della MAGAM e del Sud America, i Lettori, le Aziende Farmaceutiche per l'attenzione che hanno voluto riservare alla nostra rivista e Scripta Manent per il continuo sostegno e collaborazione per questa iniziativa editoriale, iniziata nel Settembre del 2003.

A tutti Voi ed alle Vostre Famiglie i più cari auguri per un sereno Natale ed Anno Nuovo.

Vincenzo de Sanctis

pubblicità

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Hala Al Rimawi (Irbid, Jordan)
Thaana Amer (Jeddah, South Arabia)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)
Monica Borile (El Bolsón, Argentina)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Gianna Vaccari (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: Cromografica Europea s.r.l.
Rho (MI)



CONFINDUSTRIA

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

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.

Pagamento: conto corrente postale n. 20350682 intestato a: Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

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

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

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

Sommario**Editoriale** pag. 1

Vincenzo De Sanctis

Dolore toracico nell'adolescente: approccio diagnostico e terapeutico pag. 5

Giuseppe Raiola, Maria Concetta Galati, Domenico Salerno, Antonella Centonze

UPDATE**La ginecomastia.****Come diagnosticarla, come trattarla** pag. 13

Vincenzo De Sanctis, Antonella Savelli, Sara Ciccone, Lorenzo Mambelli, Alessia Paladini, Rita Tanas

FRONT LINE**L'adolescenza avanzata** pag. 22

Fabio Franchini, Gaetano Cotena

Emothal**Implementazione del sistema informativo/informatico di una unità operativa dedicata all'assistenza****dei soggetti talassemici (II parte)** pag. 25

Antonino Mangiagli, Corrado Mangiagli, Giulia Maggiore

Ferriprox®

deferiprone 100 mg/ml soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Ferriprox 100 mg/ml soluzione orale
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni ml di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (25 g di deferiprone in 250 ml e 50 g di deferiprone in 500 ml). Eccipienti: Ogni ml di soluzione orale contiene 0,4 mg di Giallo Sunset (E110). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA Soluzione orale. Liquido limpido, di colore arancio-rossastro.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Ferriprox è indicato nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferossamina è controindicata o non adeguata.
4.2 Posologia e modo di somministrazione La terapia con deferiprone deve essere iniziata e mantenuta da un medico esperto nel trattamento di pazienti talassemici. **Posologia** Deferiprone viene comunemente somministrato per via orale a dosi pari a 25 mg/kg di peso corporeo, tre volte al giorno, per una dose quotidiana totale di 75 mg/kg di peso corporeo. La posologia per chilogrammo di peso corporeo va calcolata arrotondandola ai 2,5 ml più vicini. Consultare la tabella sotto riportata per la posologia raccomandata in base al peso corporeo, a incrementi di 10 kg.
Tabella posologica Per ottenere una dose di circa 75 mg/kg/die, usare il volume di soluzione orale consigliato nella seguente tabella, in base al peso corporeo del paziente. La tabella elenca pesi corporei ad incrementi di 10 kg.

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera totale(mg)	Dose (mg, tre volte/die)	ml di soluzione orale (tre volte/die)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Dosi giornaliere totali di oltre 100 mg/kg di peso corporeo non sono raccomandate a causa del rischio potenzialmente aumentato di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9). L'effetto di Ferriprox nella riduzione dei livelli di ferro nell'organismo è direttamente proporzionale al dosaggio e al livello di sovraccarico di ferro. Dopo aver iniziato la terapia con Ferriprox, si consiglia di monitorare ogni due - tre mesi le concentrazioni di ferritina nel siero o di altri indicatori del carico di ferro nell'organismo, al fine di valutare l'efficacia a lungo termine del regime di chelazione nel controllo del carico di ferro nell'organismo. Regolare il dosaggio in base alla risposta e agli obiettivi terapeutici di ciascun paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro nell'organismo). Se i livelli di ferritina nel siero scendono al di sotto di 500 µg/l, prendere in considerazione la sospensione della terapia.
Popolazione pediatrica I dati a disposizione sull'uso del deferiprone nei bambini tra 6 e 10 anni d'età sono limitati e non sono disponibili dati sull'uso del deferiprone nei bambini di età inferiore ai 6 anni.
Modo di somministrazione Uso orale.
4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Storia di episodi ricorrenti di neutropenia. Precedenti di agranulocitosi. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Allattamento (vedere paragrafo 4.6). A causa del meccanismo sconosciuto della neutropenia indotta da deferiprone, i pazienti non devono assumere medicinali noti per essere associati a neutropenia, o in grado di causare agranulocitosi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Neutropenia/Agranulocitosi. E' stato dimostrato che deferiprone causa neutropenia, inclusa l'agranulocitosi. La conta dei neutrofili del paziente deve essere controllata ogni settimana. Negli studi clinici, il monitoraggio settimanale della conta dei neutrofili si è dimostrato efficace nell'individuare casi di neutropenia ed agranulocitosi. La neutropenia e l'agranulocitosi si sono risolte con l'interruzione del trattamento. Se un paziente sviluppa un'infezione durante il trattamento con deferiprone, interrompere la terapia e monitorare la conta dei neutrofili più frequentemente. Ai pazienti deve essere consigliato di riferire immediatamente al medico qualsiasi sintomo indicativo di infezione, quale febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza.

Di seguito si illustra il trattamento suggerito per i casi di neutropenia. Si raccomanda di creare un protocollo di gestione simile prima di iniziare a trattare un paziente

con deferiprone. Il trattamento con deferiprone non deve essere iniziato nei pazienti neutropenici. Il rischio di agranulocitosi e di neutropenia è superiore se la conta basale assoluta di neutrofili (ANC) è inferiore a $1,5 \times 10^9/l$. **Nel caso di neutropenia:** Dare istruzioni al paziente affinché interrompa immediatamente il deferiprone e qualsiasi altro prodotto medicinale che possa causare neutropenia. Si deve consigliare al paziente di limitare il contatto con altri individui per ridurre il rischio di infezione. Ottenere una conta ematica completa (CBC), una conta dei globuli bianchi (WBC), corretta per la presenza di globuli rossi nucleati, una conta dei neutrofili ed una delle piastrine, immediatamente non appena l'evento viene diagnosticato, quindi ripetere quotidianamente. Dopo il ripristino della conta dei granulociti neutrofili, si consiglia di effettuare ogni settimana una conta ematica completa, una conta dei globuli bianchi, dei neutrofili e delle piastrine, per tre settimane consecutive, per accertarsi che il paziente si riprenda pienamente. Se insorgesse qualsiasi sintomo di infezione in concomitanza con la neutropenia, eseguire le colture e procedure diagnostiche del caso ed iniziare il regime terapeutico appropriato. **Nel caso di neutropenia grave o agranulocitosi:** Seguire le istruzioni fornite sopra e somministrare una terapia adeguata, quale ad esempio il fattore stimolante le colonie di granulociti, iniziando lo stesso giorno in cui viene identificato l'evento; somministrare quotidianamente finché non si risolve la condizione. Provvedere all'isolamento protettivo e, se indicato clinicamente, ricoverare il paziente in ospedale. Le informazioni disponibili sulla risomministrazione sono limitate. Pertanto, in caso di neutropenia, si consiglia di non risomministrare il prodotto. La risomministrazione è controindicata nel caso di agranulocitosi. Visti i risultati della genotossicità, non si può escludere il potenziale cancerogeno di deferiprone (vedere paragrafo 5.3). **Concentrazione plasmatica di Zn²⁺** Si consiglia di monitorare la concentrazione plasmatica di Zn²⁺, e in caso di carenza assicurare l'apporto supplementare. **Pazienti HIV-positivi o altri pazienti immunocompromessi** Non sono disponibili dati sull'uso di deferiprone in pazienti HIV-positivi o in altri pazienti immunocompromessi. Dato che deferiprone può essere associato a neutropenia ed agranulocitosi, non si deve iniziare la terapia in pazienti immunocompromessi a meno che i potenziali benefici superino i potenziali rischi. **Insufficienza renale o epatica e fibrosi epatica** Non vi sono dati disponibili sull'uso di deferiprone in pazienti con insufficienza renale o epatica. Dato che deferiprone viene eliminato principalmente per via renale, esiste il rischio potenziale di un aumento di complicanze nei pazienti con funzione renale compromessa. Allo stesso modo, poiché il deferiprone è metabolizzato nel fegato, si deve esercitare cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Monitorare la funzione renale ed epatica in questa popolazione di pazienti durante la terapia con deferiprone. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con deferiprone nel caso di un aumento persistente dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica. Nei pazienti talassemici, esiste un'associazione tra la fibrosi epatica ed il sovraccarico di ferro e/o l'epatite C. Prestare attenzione particolare per accertare che la chelazione del ferro nei pazienti con epatite C sia ottimale. Si consiglia di monitorare attentamente l'istologia epatica in questi pazienti. **Colorazione dell'urina** Informare i pazienti che l'urina può subire una colorazione rossastro/marrone dovuta all'escrezione del complesso ferro-deferiprone. **Sovradosaggio cronico e disturbi neurologici** Sono stati osservati disturbi neurologici in bambini trattati per diversi anni con dosi pari a 2,5 - 3 volte la dose raccomandata. Si ricorda ai medici prescrittori l'impiego di dosi superiori a 100 mg/kg/die non è raccomandato (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). **Eccipienti** Ferriprox soluzione orale contiene il colorante Giallo Sunset (E110), che può causare reazioni allergiche. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** A causa del meccanismo sconosciuto della neutropenia indotta da deferiprone, i pazienti non devono assumere medicinali noti per essere associati a neutropenia, o in grado di causare agranulocitosi (vedere paragrafo 4.3). Non sono state riferite interazioni tra deferiprone ed altri medicinali. Tuttavia, visto che deferiprone si lega ai cationi metallici, esiste il rischio di interazioni tra deferiprone e prodotti medicinali contenenti composti cationici trivalenti, quali gli antiacidi a base di alluminio. Pertanto, si sconsiglia l'assunzione concomitante di antiacidi a base di alluminio e deferiprone. La sicurezza dell'uso concomitante di deferiprone e vitamina C non è stata studiata formalmente. Basandosi sulla interazione avversa riportata che può insorgere tra deferossamina e la vitamina C, si deve essere cauti quando si somministrano contemporaneamente deferiprone e vitamina C. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento** **Gravidanza** Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso del deferiprone nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare una gravidanza, a causa delle proprietà clastogeniche e teratogene del medicinale. Queste donne devono essere informate della necessità di fare uso di misure contraccettive e di sospendere immediatamente il deferiprone in caso di gravidanza o di una gravidanza programmata (vedere paragrafo 4.3). **Allattamento** Non è noto se il deferiprone venga escreto nel latte umano. Non sono stati condotti studi riproduttivi prenatali e postnatali su animali. Le madri che allattano non devono assumere il deferiprone. Se il trattamento è inevitabile, l'allattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.3). **Fertilità** Non sono stati notati effetti sulla fertilità o sul primo sviluppo embrionale negli animali (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente. **4.8 Effetti indesiderati** Le reazioni avverse riportate più frequentemente nel corso della terapia con deferiprone nei trial clinici sono: nausea, vomito, dolore addominale e cromaturia; questi sintomi sono stati riportati da più del 10% dei pazienti. La reazione avversa più grave riportata con l'utilizzo del deferiprone nei trial clinici è stata l'agranulocitosi, definita come una conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/l$; tale reazione è stata osservata in circa 1% dei pazienti. In circa il 5% dei pazienti sono stati riportati episodi meno gravi di neutropenia. Frequenza degli effetti indesiderati: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Dolore toracico nell'adolescente: approccio diagnostico e terapeutico

Giuseppe Raiola¹, Maria Concetta Galati², Domenico Salerno³, Antonella Centonze³

¹U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza-U.O.C. di Pediatria;

²Ematologia pediatrica; ³U.O.C. di Chirurgia Pediatrica. A.O. "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro

RIASSUNTO

Nell'infanzia e nell'adolescenza, i dolori toracici sono relativamente comuni e autolimitanti. A causa della stretta associazione tra dolore toracico, cardiopatie e morte improvvisa negli adulti questo sintomo è causa di notevole ansietà nei ragazzi, nei loro genitori e nei medici. Gli Autori prendono in esame le più frequenti cause di dolore toracico, la diagnostica e l'eventuale trattamento. Infine anche il dolore toracico dovuto ad abuso di sostanze (in particolare cocaina) e monossido di carbonio. La conoscenza della patologia, un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo permetteranno di formulare una corretta diagnosi e di pianificare un'adeguata strategia d'intervento. L'articolo viene corredato da alcuni casi clinici.

Parole chiave: dolore toracico, adolescenti, diagnosi, trattamento.

Chest pain in adolescents: a diagnostic and therapeutic approach

SUMMARY

In children and in adolescents, chest pain is relatively common and self-limiting. The close association in adults between chest pain, cardiopathies and sudden death is the cause of intense anxiety in boys and in their parents and even doctors. The Authors describe the most frequent causes of chest pain, the diagnosis and treatment. Finally, the causes of chest pain due to drug abuse (in particular cocaine) and to carbon monoxide poisoning are also examined. Good knowledge of the problem, an accurate history and a careful examination of the patient are useful to choose the most suitable treatment. The article is accompanied by some clinical observations.

Key words: chest pain, adolescents, diagnosis, treatment.

Introduzione

Il dolore toracico nel bambino e nell'adolescente è un dei più comuni motivi per i quali si consulta il pediatra o ci si reca in pronto soccorso.

Generalmente non rappresenta un sintomo importante e di rado è indice di patologie a carico dell'apparato cardiaco e respiratorio (1-2). Tuttavia la stretta associazione, nei pazienti adulti, tra dolore toracico, cardiopatie e morte improvvisa è spesso causa di notevole allarmismo. Una buona conoscenza del problema, un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo permetterà di formulare una diagnosi e di adottare la più consona strategia d'intervento.

Nella Tabella 1 vengono riportate le più frequenti cause di dolore toracico (3).

Si presenta in egual misura in entrambi i sessi, con un'età media

di presentazione di 13 anni; talvolta è ricorrente. Nella maggior parte dei casi l'obiettività clinica è negativa ed i dati di laboratorio e/o strumentali sono di scarso aiuto.

Un'accurata anamnesi riveste un ruolo di primaria importanza. In particolare, bisognerà:

- mettere a proprio agio il paziente facilitando la descrizione del dolore con parole proprie ("il mio cuore andava di corsa", "era come se avessi nel torace un uccello che batteva le ali", "avvertivo palpitazioni");
- valutare la personalità del paziente edei genitori e le interazioni familiari (per escludere cause psicologiche del dolore);
- indagare su eventuali malattie cardiache e morti improvvise per cause cardiache nella familiarità.

Tabella 1.

Cause più frequenti (%) di dolore toracico
in età pediatrico-adolescenziale.

– Dolore toracico idiopatico	12-85%
– Muscoloscheletrico	15-31%
– Polmonare	12-21%
– Miscellanea	4-21%
– Psicogeno	5-17%
– Gastrointestinale	8%
– Cardiaco	6%

Cause e manifestazioni cliniche

Dolore toracico idiopatico (fitte precordiali)

È la più frequente causa di dolore toracico in età pediatrica (12-85%). La fitta dolorosa può manifestarsi a riposo o nel corso di una moderata attività fisica, può durare da qualche secondo a qualche minuto, è ben localizzata in un punto situato lungo il margine sternale di sinistra o in corrispondenza dell'itto della punta. Può essere esacerbato dalla respirazione profonda o da una pressione manuale esercitata sullo sterno o sulla gabbia toracica. Non sono presenti segni d'infiammazione (3).

La causa è sconosciuta.

Se dopo un'accurata anamnesi, un accurato esame obiettivo e l'eventuale esecuzione di esami strumentali e di laboratorio non sarà riscontrata alcuna causa che possa essere alla base della sintomatologia dolorosa, potrà essere posta diagnosi di dolore toracico idiopatico.

Disordini muscolo-scheletrici

Rappresentano la seconda causa di dolore toracico in età pediatrica e adolescenziale, con prevalenza dal 15 al 31% (4).

Stiramenti, spasmi, affaticamenti muscolari

Strappi muscolari interessanti il grande e/o piccolo pettorale possono verificarsi in giovani atleti (ginnasti e sollevatori di pesi). Fratture da sforzo possono osservarsi in tennisti e vogatori. I nuotatori possono presentare dolori toracici secondari ad un lungo trattenimento del respiro durante uno sforzo fisico particolarmente intenso.

In letteratura è stata rilevata una stretta relazione tra sollevamento dei pesi e dissecazione dell'aorta, quale conseguenza di un intenso sforzo isometrico (5); recentemente è stato descritto un caso di un giovane atleta di 12 anni che presentò un improvviso dolore al rachide e al torace mentre praticava nuoto (stile a farfalla). Sottoposto a TAC del torace si diagnosticò dissecazione dell'aorta toracica discendente e un massivo emotorace destro

(Standford Tipo B). Fu quindi sottoposto ad intervento chirurgico ma, a causa di un danno multi organo, morì dopo cinque giorni. L'esame istopatologico di un campione dell'aorta dissecata, non evidenziò degenerazioni della media o necrosi. L'anamnesi personale e familiare era negativa per malattie cardiovascolari. Questo paziente aveva una struttura muscolare da adulto, ma il diametro del lume dell'aorta non era proporzionato, in quanto era di soli 11 mm.

In questo giovane paziente, a quanto pare, il nuoto ha provocato una manovra di Valsava con un innalzamento della pressione arteriosa acuta e conseguente dissecazione su base meccanica di un'aorta toracica sottosviluppata (6).

Gli altri fattori di rischio che predispongono a dissecazione dell'aorta in età pediatrico-adolescenziale sono le anomalie cardiovascolari (sindrome di Turner, sindrome di Marfan e altre anomalie del tessuto connettivo), l'ipertensione, i traumi e il sollevamento di pesi (7).

Traumi toracici non penetranti (traumi diretti)

L'impegno di molti teenagers in attività sportive li espone ad accidentali traumi del torace (nel 2% dei soggetti in età pediatrica).

Il trauma toracico può causare dolore localizzato, tumefazione ed iperemia nella zona interessata. Se al dolore si associano aritmia e brevi atti respiratori, dovrà essere presa in considerazione la contusione del miocardio e un emopericardio (3).

Costocondrite

È una delle più frequenti cause di dolore toracico; spesso preceduta da un'infezione delle vie respiratorie superiori o da un'attività fisica intensa. È di più frequente riscontro nel sesso femminile. La sintomatologia dolorosa generalmente si esacerba con i profondi atti respiratori e può durare da qualche secondo a qualche minuto. Tende ad essere monolaterale, prevalentemente a livello della IV-VI articolazione condrocostale. Non sono presenti segni d'infiammazione. Elemento essenziale per la diagnosi di costo-condrite è rappresentato dalla riproducibilità clinica del dolore mediante la palpazione o la mobilizzazione della parte interessata o del braccio e della spalla omolaterale. In molti pazienti il disturbo si auto-limita, anche se nel corso dell'adolescenza si possono avere intermittenti esacerbazioni.

Sindrome di Tietze

La sindrome di Tietze è una infiammazione non suppurativa localizzata dell'articolazione costo-condrale, costo-sternale o sterno-clavicolare. Rara in età pediatrica si manifesta più frequentemente negli adolescenti e nei giovani adulti. Non vi è differenza di sesso. Deve essere differenziata dalla costo-condrite e dalle neoplasie. Nella maggior parte dei casi l'origine è sconosciuta ma, di recente, l'origine del disturbo sembrerebbe essere attribuita ad infezioni delle vie aeree superiori con tosse eccessiva, così come a traumi minimi che possono passare inosservati. Il dolore può essere riprodotto palpando la parte interessata.

Malformazioni della colonna vertebrale

Uno stimolo doloroso, nato da un'irritazione primitiva di una radice dorsale, può essere riferito alla parete toracica, così come si verifica nel caso delle radicoliti.

Questa sintomatologia può insorgere in pazienti con cifosi di grado elevato (malattia di Scheuerman) (8). La cifosi viene determinata da caratteristiche deformazioni a cuneo delle vertebre toraciche.

La stessa patogenesi vale anche per lo schiacciamento dei corpi vertebrali, lesioni scheletriche di natura infiammatoria o neoplastica, compressione del midollo spinale (tumore, ascesso epidurale, collasso vertebrale).

Disordini respiratori

La prevalenza di dolore toracico dovuto a cause respiratorie varia dal 12% al 21%.

Tosse persistente e severa

Il dolore è secondario allo stiramento dei muscoli della parete toracica o dalla stimolazione dei nervi intratoracici (9).

Asma

Le cause sono d'attribuire alla presenza di: dispnea, iperpernea, iperespansione polmonare, tosse, stiramento della muscolatura toracica, ansia, tachipnea; più raramente pneumotorace e pneumomediastino.

Polmonite, Pneumotorace, Pleurite, Pneumomediastino, Embolia polmonare, Inalazione di corpi estranei

A rischio per pneumotorace sono i soggetti con asma, fibrosi cistica, inalazione di corpo estraneo e sindrome di Marfan (9). Generalmente insorge con dispnea e dolore toracico. Il pneumomediastino spontaneo è una rara entità clinica che, difficilmente, può essere osservata in pazienti pediatrici (10).

L'embolia polmonare si osserva raramente in età pediatrica, può causare dolore toracico associato a tosse, emottisi, dispnea e tachicardia (11).

Disordini gastrointestinali

Esofagite da reflusso gastro-esofageo

I disordini gastrointestinali rappresentano circa l'8% delle cause di dolore toracico in questa fascia d'età (12). La più comune causa intestinale di dolore toracico è il reflusso gastro-esofageo con esofagite. Il dolore può non essere specifico o può essere descritto come un bruciore retrosternale, che viene ad essere aggravato dall'aumento della pressione intraddominale, dalla posizione supina ed è correlato con l'assunzione di cibo.

Il trattamento di prima scelta è rappresentato dagli anti H2 e dagli inibitori della pompa protonica.

Spasmi o stenosi esofagee

Di rara osservazione, oltre al dolore retrosternale è presente disfagia.

Corpi estranei in esofago

Dolore retrosternale, disfagia e odinofagia

Ingestione di sostanze caustiche

Spesso a scopo suicidario; è presente dolore retrosternale e disfagia.

Ernia iatale

Iperdistensione gastrica

Può essere causata da iperdistensione dello stomaco causata da iperventilazione, deglutizione frequente di saliva, introduzione eccessiva di liquidi ed aerofagia.

Occasionalmente pazienti con ulcera peptica, colelitiasi, epatite, ascesso subfrenico o pancreatite, possono presentare dolore riferito al torace inferiore (in quanto le porzioni posteriori e laterali del diaframma sono innervate dai nervi intercostali. Il sistema d'innervazione della porzione centrale e di quella anteriore, invece, determina un fenomeno di sinalgia delle regioni della spalla e del collo) (12).

Cause mammarie nella femmina

Secondarie a: tensione mammaria, mastite, traumi, terapia estrogenica, neoplasie (rare) (12). Raramente il dolore toracico è associato a dispnea. In questi casi deve far sospettare una embolia polmonare (12).

Cause mammarie nel maschio

Secondarie a ginecomastie e neoplasie (rare).

Cause varie

Nella Tabella 2 vengono riportate le altre cause che possono essere alla base del dolore toracico. Esamineremo solo alcune di queste:

Drepanocitosi

Nella malattia drepanocitica le crisi vaso-occlusive possono causare dolore toracico. La conseguenza immediata della crisi vaso-occlusiva, generalmente del microcircolo, è il dolore, che tende a diffondersi dando spesso la sensazione soggettiva di "fine imminente".

Il paziente si presenta al pronto soccorso in preda a crisi d'ansia, tachicardico, febbrile, talvolta con nausea e vomito. Quando viene interessato il macrocircolo oltre al dolore, in genere localizzato, si instaura un danno d'organo grave (SNC, polmoni). Le crisi vaso-occlusive interessano prevalentemente l'apparato scheletrico, ma sono anche colpiti i muscoli, il polmone, gli organi addominali e il sistema nervoso.

Tabella 2.

Miscellanea del dolore toracico.

- Infarto splenico
- Irritazione diaframmatica (*ascenso sottodiaframmatico, ascessi o tumori epatici, manovre chirurgiche in prossimità del diaframma*)
- Dolore radicolare nella fase iniziale d'infezione da herpes zoster
- Crisi vaso occlusive in soggetti con anemia drepanocitica *
- Febbre del Mediterraneo
- Effusione pleurica (*collagenopatia*)
- Pleurodinia
- Leucemia
- Tumori toracici
- Feocromocitoma
- Dolore toracico psicogeno
- Fumo di sigaretta
- Abuso di droghe (*cocaina*)
- Farmaci tossici
- Avvelenamento da CO

Il dolore addominale viene spesso interpretato come appendicite, gli infarti polmonari come polmoniti; per tale motivo possono essere intrapresi iter diagnostico-terapeutici inadeguati ed a volte dannosi.

Di fronte ad un paziente con crisi falcemica, i provvedimenti terapeutici d'attuare sono (Tabella 3):

Tabella 3.

Terapia in corso di crisi vaso-occlusive nell'anemia drepanocitica.

- Farmaci analgesici
- Idratazione
- Profilassi antibiotica
- Transfusione o eritroferesi
- Somministrazione di O₂
- Supporto psicologico

Il sintomo dolore deve essere affrontato prontamente, con decisione e razionalità. La scelta del farmaco deve essere effettuata conoscendo la risposta individuale all'analgesico e, valutando, i possibili effetti collaterali. Ad esempio, l'impiego di morfina dovrà essere preclusa in pazienti con infarto polmonare, in quanto questi farmaci possono causare depressione respiratoria. L'infusione e.v. continua di narcotici può dare risultati eccellenti

in termini di sedazione della sintomatologia algica, ma richiede la collaborazione di uno specialista in terapia del dolore.

Altri trattamenti da associare sono l'idratazione, l'antibiototerapia e l'eventuale trasfusione o exanguino trasfusione (13).

Pleurodinia (Malattia di Bornholm)

Può verificarsi a qualsiasi età, ma è più comune nei bambini. È generalmente causata da infezioni da virus Coxsackie B ed Echovirus. L'inizio è brusco, con febbre, dolore intenso, talora intermittente, al torace o nella parte alta dell'addome. Si possono associare: iperestesia locale, tumefazione dei muscoli colpiti e respiro superficiale. All'ascoltazione del torace possono essere apprezzati degli incostanti sfregamenti pleurici (generalmente evidenti in concomitanza degli episodi dolorosi). Gli esami di laboratorio sono di scarsa utilità; la conta dei GB è variabile, ma è frequente una elevazione dei granulociti neutrofilii. La VES può presentare valori normali o particolarmente elevati. L'RX del torace è per lo più negativo. Non sono frequenti le complicanze anche se sono descritte: pleurite fibrinosa, pericardite, orchite e meningite asettica. Generalmente il decorso ha una durata di 2-3 giorni.

Tumori

I tumori toracici e la leucemia raramente si presentano con dolore toracico. Si presume che il dolore sia secondario a compressione meccanica dei nervi intercostali o del midollo allungato, o a infiltrazione ossea da parte delle cellule tumorali

È stato descritto in letteratura il caso di una paziente di 12 anni che presentava da circa 6 mesi un dolore localizzato a livello del torace anteriore e tumefazione sternale. L'anamnesi era negativa per eventi traumatici. L'esame radiografico e la TAC del torace rivelavano una lesione osteolitica che dissolveva la corticale del corpo dello sterno, sia anteriormente che posteriormente, mentre la RMN mostrava un segnale di bassa intensità in T1-pesata e di elevata intensità in T2-pesata. La scintigrafia ossea, eseguita con tecnezio, evidenziava un aumento della captazione del radiofarmaco a livello sternale, del grande trocantere del femore e della estremità della tibia di destra. L'esame radiologico di questi ultimi due distretti ossei, confermava la presenza di lesioni osteolitiche. Sottoposta a biopsia della lesione sternale, la diagnosi istologica fu di "istiocitosi a cellule di Langherans (LCH)". Venne trattata con chemioterapia (citarabina più vincristina) e la paziente guarì (14). La localizzazione sternale è estremamente rara, rappresenta infatti, meno dell'1% delle localizzazioni ossee da LCH (15) e, nel 79% dei casi (16), si tratta di lesioni singole. La più frequente sede di localizzazione è il cranio, seguono in ordine decrescente di frequenza: femore, mandibola, pelvi, costole, rachide, scapola, omero e clavicola.

Fumo di sigarette

Il dolore toracico secondario a irritazione polmonare è uno tra i sintomi più comuni dell'esposizione al fumo.

In Italia, sono oltre un milione e duecentomila i giovani fumatori, cioè circa il 20% tra i 15 e i 24 anni con un costante incremento con l'età (17). Recenti dati dimostrano un'età media di inizio del fumo intorno ai 17 anni, senza differenze significative tra maschi (17,2 anni) e femmine (17,8 anni).

Inoltre, solo una minoranza inizia a fumare oltre i 18 anni, mentre 1/5 dei fumatori acquisisce l'abitudine prima dei 15 anni (17), derivandone che per ridurre la diffusione del fumo nei soggetti adulti è indispensabile ridurre il numero delle persone che iniziano a fumare in giovane età mediante interventi molto precoci di prevenzione primaria (18).

L'esposizione diretta e indiretta al fumo, pone in serio pericolo la salute delle gestanti, dei neonati e dei bambini. I bambini e i neonati esposti al fumo di tabacco, rispetto ai soggetti non esposti, presentano più possibilità di presentare infezioni delle prime vie aeree e asma.

Stupefacenti

Un altro problema emergente è il consumo di sostanze stupefacenti in particolare l'ecstasy, il crack e la cocaina.

Il crack (sotto forma di piccoli cristalli opalescenti) viene da molti preferito alla cocaina in polvere, per i suoi effetti rapidi ed intensi, per il suo basso costo per dose e per la facilità di confezionamento e trasporto della dose. Il crack in granuli, non solubile, si "fuma". Fumare ha la stessa intensità e rapidità di effetti dell'iniezione endovenosa.

Gli abituali consumatori di crack possono presentare una vera e propria sindrome, definita "polmone da crack" (19).

Il dolore toracico, in questi soggetti, è un evento frequente e peggiora nelle profonde inspirazioni. Sembra essere dovuto all'irritazione bronchiale da parte della cocaina stessa, dei prodotti di combustione del crack o dei prodotti utilizzati per favorire la combustione (ad es. butano). Altre cause di dolore toracico che devono comunque essere prese in considerazione nell'utilizzatore di crack sono l'ischemia miocardica acuta, il pneumotorace e il pneumomediastino.

La cocaina può indurre spasmo delle arterie coronarie epicardiche con possibile ischemia e infarto, possibile formazione di trombi endocoronarici da attivazione piastrinica (attraverso l'attivazione della aggregabilità piastrinica indotta dalle catecolamine), proliferazione intimale di cellule muscolari lisce che possono favorire, assieme alla formazione di trombi, l'ostruzione acuta coronarica. La proliferazione intimale potrebbe essere sollecitata da fattori di crescita liberati dalle piastrine. Le modificazioni arteriose intramiocardiche nei cronici consumatori di cocaina, fa sì che qualsiasi stimolo che aumenti la domanda di O₂ miocardica possa comportare ischemia (20, 21).

Per quanto esposto, nel sospetto che ci si trovi, dinnanzi a un soggetto che abbia potuto abusare di sostanze stupefacenti, deve essere presa in considerazione la possibilità di effettuare uno screening sulle urine e la ricerca dei metaboliti urinari della cocaina.

Meccanismi fisiopatologici responsabili d'ischemia miocardica dopo l'uso di cocaina

La cocaina inibisce la ricaptazione di noradrenalina da parte delle terminazioni nervose adrenergiche e potenzia gli effetti delle catecolamine circolanti sugli organi bersaglio. Ciò provoca un'aumentata stimolazione simpatica del cuore e dei vasi periferici, che determina un maggiore lavoro del cuore e dei vasi periferici, quindi un incremento del consumo di O₂. L'aumento del lavoro del cuore in soggetti con coronaropatie può essere il solo meccanismo del dolore toracico da cocaina.

L'aumento delle resistenze nel circolo coronario associato alla tachicardia e all'ipertensione potrebbero spiegare l'ischemia in assenza di coronaropatia.

Caso clinico (osservazione personale)

Un paziente di 21 anni, affetto da microdrepnanocitosi, con cattiva compliance alla terapia, dall'età di 16 anni presentava frequenti crisi vaso-occlusive che richiedevano l'ospedalizzazione e, mediamente una volta l'anno, si complicavano con broncopolmoniti. Ritenevamo che il peggioramento dell'andamento clinico del paziente fosse da attribuire alla sua usuale cattiva compliance al trattamento. Posto in terapia con idrossiurea il paziente mostrava un netto miglioramento delle condizioni cliniche con scomparsa delle crisi vaso-occlusive, sino a quando giungeva al ricovero ospedaliero per astenia ingravescente e dispnea al minimo sforzo.

All'EO: condizioni generali scadute, tachicardia, ritmo di galoppo, epatomegalia, qualche rantolo alle basi polmonari. L'esame ecocardiografico rivelava un alterato rilasciamento diastolico del ventricolo destro, ventricolo sinistro di dimensioni conservate con depressa cinesi globale (FE = 46%), ipertensione polmonare, ingrandite le sezioni di destra. Nel sospetto di microembolia polmonare veniva sottoposto a scintigrafia polmonare che mostrava una disomogenea distribuzione parenchimale del radiofarmaco nel terzo medio superiore del polmone destro, con area più decisamente fredda in sede apicale, nel terzo medio anteriore e più piccola in sede mantellare. Posto in trattamento specifico si assisteva a un miglioramento delle condizioni cliniche che ne permettevano la dimissione.

A 6 mesi di distanza si rendeva necessario un nuovo ricovero a causa del ripresentarsi della sintomatologia caratterizzata da astenia intensa e dispnea al minimo sforzo. ECG: tachicardia sinusale, extrasistolia ventricolare trigemina. Ecocardiografia: funzione sistolica non valutabile. Scintigrafia polmonare: irregolare e disomogenea la distribuzione del radiofarmaco con presenza di multiple aree fredde in entrambi i polmoni, soprattutto a destra.

Indagando sulle abitudini di vita del ragazzo, si apprendeva che sin dall'epoca del primo ricovero aveva iniziato far uso di sostanze stupefacenti, fumando cocaina e crack, con probabile effetto di vasocostrizione della circolazione polmonare, proliferazione delle cellule muscolari lisce della media e dell'intima dei vasi, maggiore

consumo d'ossigeno. Tutto ciò predisponeva il paziente alle crisi vaso-occlusive, nonostante il trattamento della patologia di base.

Effetti del consumo di marijuana

L'uso della cannabis produce effetti tossici a livello dell'apparato respiratorio per esposizione sia di breve che di lunga durata: frequenza di assunzione e quantità assunte rappresentano un fattore fondamentale nel determinismo di eventuali patologie polmonari.

Va tenuto presente che i soggetti che abusano di cannabis sono in elevata percentuale (69%) anche fumatori di tabacco ed è quindi difficile distinguere gli effetti del fumo di cannabis rispetto a quelli ampiamente noti del tabacco (22). Sebbene studi clinici di questo tipo siano rari e non tutti concordi, la maggioranza delle ricerche dimostra come l'effetto della cannabis espliciti un effetto additivo nei confronti del tabagismo (23). La particolare modalità di aspirazione dello "spinello" (inspirazione profonda e prolungata seguita da una manovra di Valsalva) espone il polmone ad un contatto quantitativamente maggiore e prolungato con le sostanze in esso contenute, rispetto ad una sigaretta di tabacco; è infatti dimostrato che i livelli di monossido di carbonio e di deposito di catrame sono rispettivamente cinque e quattro volte superiori dopo assunzione di uno spinello rispetto ad una singola sigaretta (24). In uno studio longitudinale è stato evidenziato come il piccolo ma significativo decremento del volume medio espiratorio forzato al primo secondo (FEV1) negli utilizzatori di cannabis è il doppio di quello attribuibile al fumo di tabacco. Anche dopo robuste ma brevi esposizioni al fumo di cannabis (5 spinelli al giorno per 6-8 settimane) si sviluppano significative riduzioni, dose dipendenti, della FEV, reversibile dopo cessazione dell'uso (25). La presenza di tosse, catarro, dispnea, sibili sono risultati essere più frequenti negli abituali consumatori rispetto ai non consumatori.

Le principali conseguenze che possono derivare dall'uso della cannabis sono: cronica infiammazione delle vie aeree, granulomi, pneumotorace, tumori e infezioni (contaminazione della cannabis da parte di batteri gram negativi e/o spore fungine), danno del tappeto muco ciliare o cambiamenti nella competenza immunologica locale (26).

Avvelenamento da monossido di carbonio (CO)

L'avvelenamento da monossido di carbonio è la più frequente causa di morte da avvelenamento accidentale in ogni età, ma sovente non viene riconosciuto tempestivamente per l'aspecificità dei sintomi. Non a caso il monossido di carbonio viene soprannominato il "killer silenzioso": è un veleno allo stato gassoso, incolore, insapore inodore; questo viene prodotto dalla incompleta combustione, per carenza di ossigeno (la combustione completa porta alla formazione di anidride carbonica) di legna, carbone, petrolio, kerosene, metano, propano.

Nell'ambiente domestico sono presenti numerose possibili fonti di avvelenamento (impianti di riscaldamento autonomo con cattiva manutenzione e ambienti inadeguati) (Tabella 4) (27).

La sintomatologia spesso è subdola; poiché si verifica maggior-

mente nel periodo invernale viene spesso scambiata per una banale virosi delle vie aeree (28). Il CO determina ipossia tissutale attraverso due meccanismi:

- si lega all'Hb nello stesso sito dell'ossigeno formando la carbossiemoglobina (COHb) che, a causa della sua affinità per l'Hb > di 250 volte rispetto a quello dell'O₂, provoca un grave blocco del trasporto dell'O₂;
- provoca uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina residua, riducendone pertanto la capacità di cedere O₂ ai tessuti.

Un ulteriore danno tissutale può essere provocato dal legame del CO con altre proteine della cellula (enzimi della respirazione cellulare). La quantità di monossido di carbonio assorbita è direttamente proporzionale alla durata dell'esposizione, alla concentrazione nell'ambiente e alla ventilazione stessa.

Difficilmente si pensa che il dolore toracico, accompagnato da tachicardia, possa essere un sintomo da riferire ad avvelenamento da CO.

I casi di pazienti che hanno presentato un interessamento cardiaco, con quadri che vanno dall'aritmia all'infarto miocardico, vengono per lo più descritti in persone con pregressa cardiopatia, anche se oggi appaiono segnalazioni simili in età pediatrica e adolescenziale.

Nel sospetto di avvelenamento da monossido di carbonio è indispensabile eseguire la determinazione della COHb (valori normali 1-3%; nei fumatori 5-6%).

Per meglio definire la gravità dell'avvelenamento da CO, le indagini da eseguire comprenderanno anche i biomarcatori cardiaci, la cui elevazione si associa a necrosi cardiaca e muscolare (troponina I cardiaca, mioglobina, CPK-MB, peptide natriuretico tipo B).

Il trattamento comprende l'allontanamento dall'ambiente in cui è avvenuta l'esposizione al monossido di carbonio, somministrazione di ossigeno al 100% (da mantenere sino alla normalizzazione dei valori della COHb). L'emivita della COHb è di 4-6 ore in aria ambiente, di 1 ora respirando ossigeno puro e si riduce a 15-30 minuti in camera iperbarica (29).

Tabella 4.

Comuni fonti di avvelenamento di CO.

- Marmite di automobili
- Grill a carbone da appartamento
- Fumo di tabacco
- Camini e focolari difettosi
- Fuochi
- Attrezzature o motori che bruciano combustibili
- Asciugatori per vestiti
- Apparecchi a gas e riscaldamenti in tende a campeggio o camper

Bambini e adolescenti con sintomi aspecifici quali cefalea e/o vertigini, polipnea, dolore toracico e tachicardia potrebbero essere vittime di avvelenamento da monossido di carbonio. Inoltre, dolore toracico e tachicardia con obiettività clinica negativa dovrebbero venir riconosciuti come espressione d'ipossia. Nel sospetto di esposizione al CO, il paziente, insieme al suo nucleo familiare, dovrebbe essere sottoposto a screening per dosaggio della COHb, onde evitare pericolose sottovalutazioni con conseguenze, purtroppo, non infrequentemente tragiche.

Cause Cardiache

Il dolore toracico di natura cardiogena è un evento raro in età pediatrica e adolescenziale, con una prevalenza inferiore al 6% (30). Nella Tabella 5, vengono riportate le più comuni cause cardiache di dolore toracico in età pediatrico-adolescenziale (30).

Cause Psicogene

I disturbi psicogeni rappresentano dal 5-10% delle cause di dolore toracico nei bambini. L'incidenza è più elevata durante l'adolescenza e nel sesso femminile. È possibile ipotizzare un disturbo psicogeno in presenza di ansia ed eventi stressanti (morti per malattie cardiovascolari o malattie in familiari, separazione o divorzio dei genitori, abuso fisico o sessuale, attacchi di panico); si osserva una netta discrepanza tra la severità dei disturbi che il soggetto accusa e il reperto obiettivo assolutamente negativo

(31). Il dolore toracico, non infrequentemente, si associa a dolori addominali ricorrenti e cefalea.

Conclusioni

Una buona conoscenza della fisiopatologia e dell'anatomia del torace contribuirà a finalizzare l'esame obiettivo ed il percorso diagnostico-terapeutico dell'adolescente con dolore toracico (Tabella 6).

Le alterazioni della parete toracica rientrano tra le cause più comuni delle toracoalgie e sono, generalmente, facilmente riproducibili. In questi casi vi è un'irritazione dei tessuti parietali dai quali partono gli stimoli che, seguendo i nervi intercostali, raggiungono i gangli delle radici dorsali, percorrono le vie spinali afferenti e arrivano ai centri cerebrali, dove sono interpretati come dolori netti, superficiali e localizzati. È possibile, inoltre, che uno stimolo doloroso, nato da un'irritazione primitiva di una radice dorsale, sia riferito alla parete toracica, come si verifica nel caso delle radicoliti. Le strutture somatiche e viscerali hanno alcune vie nervose sensoriali in comune e, pertanto, un disturbo viscerale può esprimersi con manifestazioni dolorose a livello T1-T6. Anche i problemi addominali possono causare dolore toracico in quanto le porzioni posteriori e laterali del diaframma sono innervate dai nervi intercostali e possono, pertanto, "riferire" la sensazio-

Tabella 5.

Cause cardiache di dolore toracico.

- Infiammatorie: pericarditi, miocarditi (infettive: virus, batteri; non infettive: LES, M. di Crohn, sindrome post cardiologica)
- Aumentata richiesta miocardica di ossigeno o ridotta disponibilità: cardiomiopatia (dilatativa o ipertrofica), stenosi aortica, stenosi subaortica, stenosi aortica sopravvalvolare, aritmie
- Anomalie delle arterie coronarie: congenite e acquisite (arterite coronaria-malattia di Kawasaki, post chirurgiche, vasculopatia coronarica post trapianto, ipercolesterolemia familiare, diabete mellito)
- Miscellanea: dissecazione aortica, rottura di aneurisma aortico, ipertensione polmonare, mixomi atriali, device cardiaci/stent
- Droghe: cocaina, overdose di sostanze simpaticomimetiche

Tabella 6.

Dolore toracico nell'adolescenza: strategia d'intervento in base alla sintomatologia.

Sintomi	Tipo d'intervento
Dolore toracico acuto presumibilmente funzionale o idiopatico	Follow-up e indagini specifiche in base alla sintomatologia clinica
Dolore toracico associato a palpitazioni, sincope o patologia cardiaca sottostante	Valutazione cardiologica ed eventuali esami strumentali (ECG, ecocardiografia, ecc.)
Dolore toracico secondario a una causa specifica sottostante	Ulteriori approfondimenti sulla base della valutazione clinica
Dolore toracico cronico funzionale o idiopatico	Approfondimento diagnostico per sospetta origine psichiatrica, asma o patologia gastroesofagea

ne dolorosa al torace inferiore e all'addome; il sistema d'innervazione della porzione centrale e di quella anteriore, invece, determina un fenomeno di sinalgia delle regioni della spalla e del collo. Nel corso dell'esame obiettivo dovranno essere valutati i segni vitali e si dovrà effettuare un'attenta valutazione (percussione e palpazione) delle pareti toraciche e dell'addome e dell'apparato cardiaco e respiratorio (auscultazione). Dovranno essere sempre esclusi possibili traumi toracici. Per quanto concerne l'impiego di esami strumentali, la valutazione dovrà comprendere una radiografia del torace. Ulteriori esami (di laboratorio e/o strumentali) quali emogasanalisi, enzimi miocardici, ECG (a riposo, dopo sforzo, Holter), ecocardiografia, scintigrafia polmonare, ecografia addominale, sono raramente necessari a meno che non vi siano indicazioni specifiche raccolte dall'anamnesi e/o dall'esame obiettivo.

Il paziente che giunge alla nostra osservazione sintomatico, con un dolore non palesemente di natura funzionale o muscolo scheletrico, dovrà essere sottoposto ad ossigenoterapia e monitoraggio cardio-respiratorio.

L'approccio al dolore toracico nell'adolescente dovrà essere affrontato tenendo conto sia degli aspetti somatici che di quelli psicosociali, data la loro stretta connessione e reciproca influenza. Il corretto approccio clinico e metodologico, eviterà inutili, stressanti e costose indagini.

Bibliografia

- Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, et al. Pediatric chest pain: a prospective study. *Pediatrics* 1988; 82:319-323.
- Raiola G, Galati MC, De Sanctis V, et al. Il dolore toracico nell'adolescente. *Minerva Pediatr* 2002; 54:623-630.
- Kocis KC. Chest pain in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1992; 42:189-203.
- Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, et al. Pediatric chest pain: a prospective study. *Pediatrics*. 1988; 82:319-323.
- Risch WD, Koubenec HJ, Beckmann U, et al. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution, and heart rate in man. *Pflügers Arch* 1978; 374:115-118.
- Uchida K, Imoto K, Yanagi H, et al. Acute aortic dissection occurring during butterfly stroke in a 12-year-old boy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:366-368.
- Fikar CR, Koch S. Etiologic factors of acute aortic dissection in children and young adults. *Clin Pediatr (Phil)* 2000; 39:71-80.
- Wenger DR, Frick SL. Scheuermann kyphosis. *Spine* 1999; 24:2630-2639.
- Selbst SM. Chest pain in children. *Am Fam Physician* 1990; 41:179-186.
- Olgun H, Türkyılmaz A, Aydın Y, Ceviz N. Spontaneous pneumomediastinum in a child as a rare cause of chest pain. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37:51-52.
- Buck JR, Connors RH, Coon WW, et al. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg* 1981; 16:385-391.
- Evangelista J, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. *J Pediatr Health Care* 2000; 14:3.
- Schilirò G. Il trattamento delle crisi vaso-occlusive nella malattia drepanocitica. In atti del 1° Convegno "Adolescenza: verso un approccio multidisciplinare". Catanzaro 8-9 maggio 1998; 24-40.
- Tsuchie H, Okada K, Nagasawa H, et al. Langerhans cell histiocytosis of the sternum. *Ups J Med Sci*. 2009; 114:121-125.
- Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85:2278-2290.
- Wells CPO. The button sequestrum of eosinophilic granuloma of the skull. *Radiology* 1956; 67:746-747.
- Pacifici R. Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale: prospettive ed impegni. X Convegno Nazionale: Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale, 30 maggio 2008; www.iss.it
- Bertelloni S, Raiola G. Frontiere pediatriche dell'adolescenza. In: Burgio GR, Bertelloni S, Eds. *Una pediatria per la società che cambia*. Milano, Tecniche Nuove 2007, p. 167-182.
- Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK et al. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest* 1995; 107:233-240.
- Cucco RA, Yoo OII, Cregler L. Nonfatal pulmonary edema after "freebase" cocaine smoking. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:179-181.
- Murray RJ, Albin RJ, Mergner W. Diffuse alveolar hemorrhage temporally related to cocaine smoking. *Chest* 1988; 93:427-429.
- Poultou RG, Brooke M, Moffitt TE, et al. Prevalence and correlates of cannabis use and dependence in young New Zealanders. *NZ Med J* 1997; 110:68-70.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone and non-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:209-216.
- Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, et al. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318:347-351.
- Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, et al. Subacute effects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *N Engl J Med* 1976; 294:125-129.
- Taylor DR, Hall W. Respiratory health effects of cannabis: position statement of the thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2003; 33:310-313.
- Meredith T, Vale A. Carbon monoxide poisoning. *Br Med J* 1988; 296:77.
- Kasel SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician* 1993; 48:1100-1104.
- Selbst SM. Chest pain in children. *Pediatrics* 1985; 5:1068-1070.
- Mathieu OR Jr. Chest pain in childhood. In: Reece RM, Editor. *Manual of emergency pediatrics*. Philadelphia: WB. Saunders Co, 1992; 330-331.
- Alfven G. The covariation of common psychosomatic symptoms among children from socio-economically differing residential areas. An epidemiological study. *Acta Paediatr* 1993; 82:484-487.

Corrispondenza:

Dr. Giuseppe Raiola

Via XX Settembre 37 – 88100 Catanzaro

Tel./Fax 0961/726757

e-mail: raiola.giuseppe@teletu.it



La ginecomastia. Come diagnosticarla, come trattarla

Vincenzo De Sanctis¹, Antonella Savelli², Sara Ciccone³, Lorenzo Mambelli², Alessia Paladini², Rita Tanas¹

¹ U.O.C. di Pediatria Ospedaliera – Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

² Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Ferrara

³ Medico Chirurgo - Ferrara

RIASSUNTO

Gli Autori riportano l'esperienza personale relativa a 425 soggetti, in età evolutiva, con ginecomastia e discutono gli aspetti diagnostico-terapeutici delle forme fisiologiche e patologiche. La ginecomastia consiste nell'ingrandimento benigno della ghiandola mammaria, in un maschio, dovuto alla proliferazione della componente ghiandolare e stromale della mammella. Nell'adolescenza la ginecomastia è, sostanzialmente, dovuta allo sbilancio tra androgeni liberi ed estrogeni liberi. La ginecomastia puberale usualmente regredisce in poche settimane od alcuni mesi. Una accurata anamnesi, un approfondito esame obiettivo e pochi esami di laboratorio sono necessari per la diagnosi. Diversi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento delle macromastie. Tuttavia, in Italia, il loro utilizzo viene considerato off-label perché sono stati registrati per altre patologie. Il trattamento chirurgico andrà consigliato nei soggetti che non rispondono al trattamento medico o con importante disagio psicologico. Molte tecniche sono state impiegate per la correzione chirurgica. Le complicanze della mastectomia-liposuzione consistono nella: ridotta sensibilità del capezzolo, necrosi del capezzolo ed areola mammaria, ematoma, sieroma ed infezioni.

Parole chiave: ginecomastia, diagnosi, trattamento, complicanze.

Gynecomastia: its evaluation and treatment

SUMMARY

The Authors report their experience on 425 children and adolescents with gynecomastia and discuss some concepts about diagnosis and treatment. Gynecomastia is a benign enlargement of the male breast as a result of proliferation of the glandular component and is mainly attributable to imbalance between free androgens and free estrogens. In adolescents, pubertal gynecomastia is usually a physiologic condition that may regress in few weeks-months. A general medical history, a careful physical examination and few laboratory tests are necessary for the evaluation of gynecomastia. Various drugs have been used for the therapy but their use in Italy is limited because are considered off-label for gynecomastia treatment. The indication of surgery is the presence of a gross and/or persistent breast enlargement that becomes embarrassing to the adolescent. Many techniques are available for surgical correction of gynecomastia. Complications of mastectomy-liposuction include decreased or absent nipple sensation, necrosis of the nipple-areola complex, hematoma, seroma and infections.

Key words: gynecomastia, diagnosis, treatment, complications.

La ginecomastia è un segno clinico di comune osservazione nella pratica professionale. È più frequente in età neonatale ed adolescenziale, raramente è dovuta a patologie, spesso determina un importante disagio psicologico nell'adolescente. In tutti i casi richiede una diagnosi differenziale con le ginecomastie patologiche e le pseudo ginecomastie. Questo lavoro riporta una revisione della letteratura e l'esperienza personale relativa a 425 soggetti, in età evolutiva, con ginecomastia.

Definizione

Con il termine "ginecomastia" viene indicato l'ingrandimento benigno della ghiandola mammaria, in un maschio, dovuto alla proliferazione della componente ghiandolare e stromale della mammella (1-4), che può riconoscere varie eziologie (fisiologica, idiopatica, secondaria a patologie o assunzione di farmaci). Le ginecomastie false o pseudo ginecomastie, sono dovute all'accumulo regionale di tessuto adiposo sottocutaneo nella

regione mammaria (lipomastia), a processi flogistici locali, neurofibromatosi, linfangioma, ematoma, lipoma, cisti dermoidi o a tumori mammari (5).

Cenni di anatomia ed istologia della mammella

Le mammelle sono formate dal corpo ghiandolare e dal corpo adiposo. Il corpo ghiandolare non presenta grandi variazioni individuali mentre varia la consistenza del corpo adiposo. Nel maschio la mammella si arresta ad uno stadio di sviluppo infantile, la ginecomastia diviene clinicamente evidente quando il diametro della ghiandola supera i 0.5 cm² (2).

Istologicamente la ghiandola mammaria è una ghiandola tubulare-ramificata costituita da 12-20 lobi ghiandolari separati tra loro da setti di tessuto fibroso-adiposo. Ciascun lobo contiene dotti escretori e lobuli e fa capo ad un'unica unità escrettrice, il dotto galattoforo che prima di aprirsi all'esterno presenta una dilatazione ampollare: il seno galattoforo. Il lobulo consiste di un numero variabile di acini, immersi in un connettivo discretamente cellulare che forma lo stroma ghiandolare e va incontro a modificazioni funzionali in risposta a stimoli ormonali (6). Gli effetti ormonali sulle diverse strutture mammarie sono complessi e possono essere così riassunti:

1. l'iniziale sviluppo della gemma mammaria è dovuto agli estrogeni;
2. la crescita dell'epitelio duttale è stimolata dagli estrogeni, dagli steroidi surrenalici e dal GH (mediato dall'IGF1), mentre per lo sviluppo degli acini è necessaria anche l'azione del progesterone e della prolattina;
3. la crescita delle cellule mioepiteliali è stimolata dagli estrogeni, mentre i meccanismi che controllano lo sviluppo dello stroma non sono stati ancora chiariti;
4. il cortisolo e l'insulina esplicano una azione permissiva sullo sviluppo della ghiandola mammaria.

Fisiopatologia dello sviluppo mammario nel maschio

Normalmente nel maschio i testicoli secernono nel plasma circa 6 mg/die di testosterone e solo 6-10 µg/die di estradiolo e 2.5 µg/die di estrone (che costituiscono circa il 15% dell'estradiolo e il 5% dell'estrone circolanti nel plasma) (2, 7).

La maggior parte degli estrogeni circolanti derivano dalla conversione extraghiandolare dei loro precursori in tessuti extra gonadici come fegato, tessuto adiposo, muscolo, rene, osso e cute attraverso l'interconversione di estradiolo a estrone nei tessuti extragonadici. La maggior parte di tali ormoni circolano legati alla SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) che ha un'affinità di legame più elevata per gli androgeni rispetto agli estrogeni (7).

Frazioni libere di questi ormoni possono attraversare le membrane cellulari e quindi interagire con i recettori intracellulari per gli steroidi nei vari organi bersaglio. In alcuni tessuti bersaglio androgeno-sensibili il testosterone viene convertito in diidrotestosterone che si lega al recettore intracellulare per gli androgeni (7).

La fisiopatologia della ginecomastia riconosce sostanzialmente uno sbilancio tra androgeni liberi ed estrogeni liberi (7). Questo sbilancio si può verificare a causa di una:

1. eccessiva produzione o ridotta clearance e metabolismo degli estrogeni (modificazione dei livelli di SHBG, estrogeni esogeni, aumentata sintesi a livello testicolare o surrenalico, aumentata aromatizzazione locale o periferica degli androgeni);
 2. aumentata sensibilità del tessuto mammario agli estrogeni circolanti;
 3. ridotta produzione di androgeni (surrenalica, testicolare), aumentato metabolismo o clearance o alterato effetto del testosterone a livello recettoriale (insensibilità agli androgeni).
- L'aromatasi (CYP19) è l'enzima che catalizza la biosintesi degli estrogeni a partire dagli androgeni. L'aromatasi è espressa in molti tessuti (ovaie, testicoli, tessuto ghiandolare mammario, cervello). Numerose sono le condizioni cliniche in cui si verifica una aumentata produzione di estrogeni da eccessiva aromatizzazione extraghiandolare. Le forme genetiche sono rare. L'eccesso di aromatasi, nel maschio, può clinicamente manifestarsi sottoforma di ginecomastia prepuberale e/o pubertà precoce eterosessuale (5).

Ginecomastia fisiologica

La ginecomastia si presenta soprattutto in tre epoche della vita (5). In **età neonatale** è di abituale riscontro (60-90%) in entrambi i sessi, ed è caratterizzata da una rapida remissione spontanea (1-2 mesi). Può raggiungere il diametro di 2 cm. L'eziopatogenesi di questa forma è prevalentemente legata all'influenza esercitata dagli estrogeni prodotti nella unità feto-placentare.

Il secondo periodo fisiologico coincide con la pubertà. La prevalenza della ginecomastia, da una revisione della letteratura, su 7600 soggetti in età puberale, varia dal 4% al 69% (5). Tra i 10 e 16 anni, secondo Nydick, il 38% dei ragazzi sviluppano una ginecomastia transitoria, con un picco di prevalenza del 69% a 14 anni (8). Di solito insorge negli stadi G3 PH3 e G4 PH4 della maturazione puberale secondo Tanner. Nel 10-20% dei casi lo sviluppo mammario è unilaterale (5, 8).

I meccanismi eziopatogenetici della ginecomastia puberale non sono ancora perfettamente conosciuti. Queste difficoltà nascono dal fatto che le variazioni ormonali possono essere fugaci, l'azione biologica dell'ormone può persistere anche quando il segnale è scomparso; gli studi dell'animale sono di limitato valore in quanto l'azione dell'ormone è specie-specifica (3, 10).

Nella pubertà normale gli estrogeni, che provengono nell'uomo dal testicolo, dalla surrenale (in piccola parte) e dalla trasformazione periferica di "pre-ormoni" (testosterone-androstenedione-deidro-

pandrosterone), mostrano un aumento relativo rispetto al testosterone, specialmente nelle ore diurne. Questo transitorio squilibrio è risultato più marcato nei ragazzi affetti da ginecomastia (9, 10).

Un possibile ruolo della leptina sulla attività aromatasica, a livello del tessuto adiposo e mammario, è stato recentemente ipotizzato da Dundar e coll. (11).

Da un punto di vista anatomico-istologico vengono distinti tre tipi di ginecomastia puberale (12, 13):

- **Tipo I: florido** o attivo (fase iniziale): caratterizzato da un aumento numerico dei dotti galattofori, che si presentano ectasici; iperplasia dell'epitelio duttale; proliferazione fibroblastica dello stroma peridutale; riduzione volumetrica delle cellule adipose.
- **Tipo II: fibroso** o inattivo (fase avanzata): dotti galattofori ancora ectasici, ma spesso ridotti di numero; epitelio duttale ipotrofico o atrofico; diffusa ialinizzazione dello stroma, con sostituzione fibrosa del tessuto adiposo e conseguente ipo-acellularità.
- **Tipo III: intermedio** o misto: con zone presentanti le caratteristiche istologiche dei due tipi precedenti.

A distanza di 1-2 anni dall'insorgenza della ginecomastia sono già nettamente evidenti i segni di una evoluzione verso di tipo fibroso. Ciò è importante, in quanto una eventuale terapia medica, non ha un pratico effetto sulla evoluzione di una ginecomastia allo stato fibroso.

Il terzo picco compare nell'adulto tra i 50 e 80 anni. Interessa il 30-50% della popolazione maschile ed è spesso associato all'aumento della massa corporea, all'assunzione di farmaci o lieve ipogonadismo primario (14, 15).

Storia naturale della ginecomastia in rapporto all'entità ed alla durata

In rapporto alle dimensioni della ghiandola mammaria e alla sua morfologia la ginecomastia può avere un decorso variabile (10, 16, 17):

- a. ginecomastia puberale fisiologica. La ghiandola mammaria ha le caratteristiche della seconda-terza fase di Tanner. Di regola, le mammelle hanno eguali dimensioni, ma può anche accadere che il loro sviluppo sia asimmetrico. Questo quadro tende a regredire spontaneamente in un periodo di tempo che varia da poche settimane ad alcuni mesi (6 mesi). Nel 90% dei casi si risolve entro 3 anni (8).
- b. ginecomastia puberale persistente. Questo termine si applica ai casi in cui la ghiandola mammaria persiste più a lungo (10, 16). L'evoluzione è caratterizzata dalla scarsa tendenza alla regressione (3).
- c. macromastia (o macrogincomastia): è caratterizzata da un aumento della ghiandola mammaria tale che il diametro supera i 5 cm ed a volte supera i 10 cm. Vi è una separazione tra l'areola e il capezzolo e la circostante area mammaria, con un

quadro che ripete quello della fase 4-5 di Tanner. L'evoluzione è caratterizzata dalla scarsa tendenza alla regressione (3).

Esperienza personale dal 1980 al 2009

Negli ultimi 26 anni sono stati esaminati, presso la Divisione di Pediatria ed Adolescentologia Ospedaliera di Ferrara, 425 soggetti affetti da ginecomastia.

In ogni soggetto è stata valutata l'età di insorgenza, l'entità, la mono-bilateralità, la durata, l'evoluzione della ginecomastia, il grado di maturazione puberale, la statura e la presenza o meno di un varicocele.

L'entità della ginecomastia è stata valutata con un calibro e distinta in: lieve (superava di poco l'areola mammaria), moderata (diametro di 3-4 cm), importante o macromastia (diametro > 5 cm). Nella maggior parte dei casi si era manifestata in età puberale e si situava in una fascia di età compresa tra i 12 e 15 anni, con un picco di incidenza (76%) a 13.6 anni (Figura 1).

La diagnosi di ginecomastia in rapporto alla fase di sviluppo puberale, secondo *Tanner*, era così distribuita: 84 casi in fase iniziale di pubertà (volume testicolare compreso tra 4 e 6 ml), 235 casi in fase intermedia di pubertà (volume testicolare compreso tra 8 e 12 ml) e 85 casi in fase avanzata di pubertà (volume testicolare compreso tra 15 e 25 ml) (Figura 2).

Una ginecomastia lieve era presente in 307 casi, una forma moderata in 55 casi ed importante in 44 casi. L'iperplasia mammaria è risultata bilaterale nel 91% dei casi, monolaterale nei rimanenti (4.2% a destra e 4.7% a sinistra).

In alcuni casi selezionati è stata effettuata una valutazione endocrinologica, genetica ed ecografica della regione mammaria e testicolare. In 16 pazienti la ginecomastia era secondaria a somministrazione di farmaci (hCG o androgeni), in 3 casi a patologia cromosomica (sindrome di *Klinefelter*), in 1 caso a sindrome surrenogenitale da deficit di 21 idrossilasi, in 5 casi ad epatopatia cronica (Figura 3), in 2 casi ad igroma cistico, in 2 casi a neurofibromatosi, in 1 caso ad ematoma secondario a trauma.

Una statura superiore al 90° centile, per l'età, è stata documentata nel 32.5% dei ragazzi con ginecomastia moderata e nel 46.8% dei soggetti con macromastia (Figura 4).

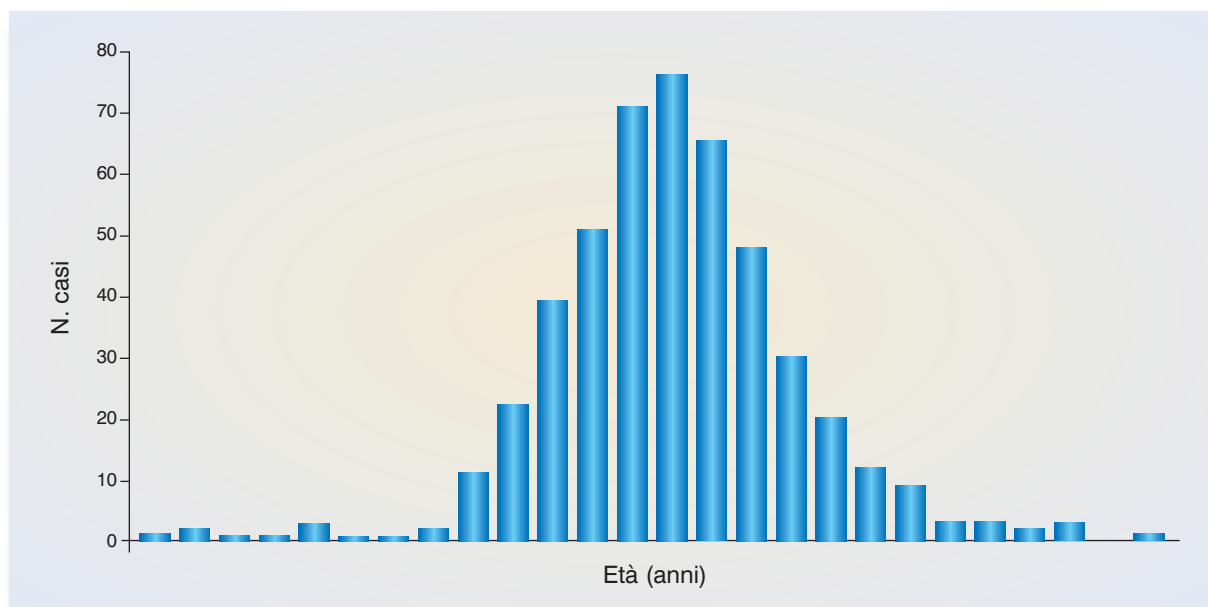
In 120 casi (29.5%) è stata riscontrata la presenza contemporanea di ginecomastia e varicocele di grado 2-3.

Nel corso del follow-up condotto su 220 pazienti, per un periodo superiore a 3 anni, si è osservato che la ginecomastia lieve regredisce nella maggior parte dei casi (84%). Nelle forme moderate una regressione è stata notata nel 47% dei soggetti. La ginecomastia importante (macromastia). Nel 20% dei casi + andata incontro a parziale regressione.

Una mastectomia-liposuzione è stata effettuata nel 12% dei soggetti con ginecomastia moderata e nel 31% dei soggetti con ginecomastia importante.

Figura 1.

Distribuzione dei 425 casi di ginecomastia in rapporto alla età osservati dal 1980 al 2009 presso la Divisione di Pediatria Ospedaliera dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara.



Venti adolescenti con ginecomastia moderata-importante sono stati trattati con diidrotestosterone per via percutanea per 3 mesi. Nel 20% dei soggetti trattati abbiamo osservato una riduzione quasi completa della ginecomastia e nel 30% una parziale regressione. Nei rimanenti casi la ginecomastia è rimasta invariata. In

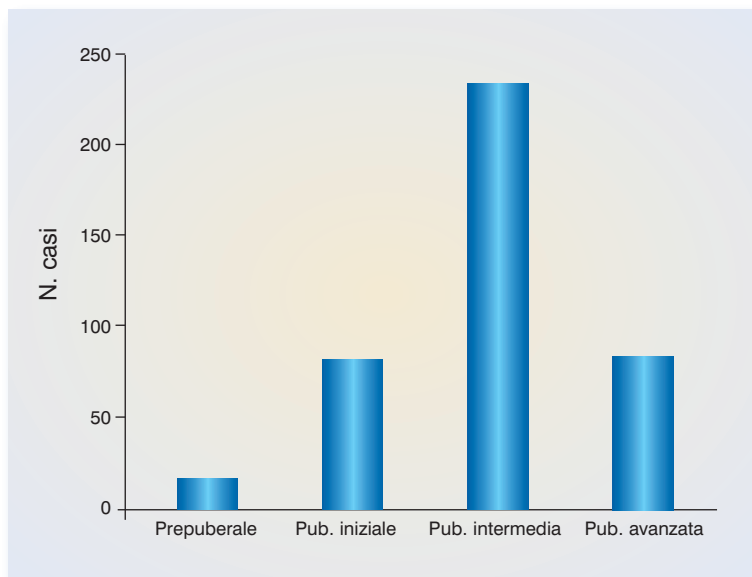
sostanza, i risultati del nostro studio confermano che la ginecomastia puberale è di frequente osservazione nell'adolescente. Dal punto di vista clinico è possibile distinguere forme fisiologiche e non fisiologiche. La maggior parte delle ginecomastie puberali sono fisiologiche e possono essere transitorie o persistenti.

L'esistenza di patologie in grado di determinare iperplasia mammaria comporta, in molti casi, la necessità di un approfondimento diagnostico.

L'alta percentuale di varicocele (29.5%) e la presenza di una statura superiore al 90° centile stanno ad indicare un probabile deficit della attività della 17-chetosteroidoreduttasi (18) con conseguente alterato rapporto testosterone-estradiolo e confermano l'influenza del GH sullo sviluppo della ghiandola mammaria, in particolare nei ragazzi con macromastia (2-5).

Figura 2.

Distribuzione dei 425 casi di ginecomastia in rapporto alla fase di maturazione puberale osservati dal 1980 al 2009 presso la Divisione di Pediatria Ospedaliera dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara.



Ginecomastie secondarie

Un aumento delle dimensioni della mammella può conseguire alla somministrazione di numerosi farmaci, alla presenza di malattie congenite o acquisite che comportano una irregolare produzione o metabolismo degli steroidi, a processi neofornativi (19-21). Le più frequenti cause di ginecomastia patologica vengono riportate nella Tabella 1. La presenza di ginecomastia in un soggetto prepubere è di rara osservazione. L'ezio-

Tabella 1.

Condizioni che comportano lo sviluppo della ginecomastia.

I. FISILOGICHE

- neonatali
- puberali
- invecchiamento
- rialimentazione

II. PATOLOGICHE

Tumori ormoni secernenti

- surrenalici (iperproduzione di steroidi)
- ipofisari (prolattina)
- testicolari (cellule di Leydig; cellule germinali: estrogeni; tumore gonadico hCG secernente)
- da produzione ectopica di hCG

Tumori non secernenti ormoni

- ca. mammario

Malattie sistemiche

- epatiche (cirrosi)
- renali (insufficienza renale cronica in dialisi)
- polmonari croniche (fibrosi cistica)
- AIDS
- obesità

Malattie endocrine

- ipogonadismo primitivo e secondario
- insensibilità agli androgeni (difetti congeniti nella struttura e funzione dei recettori)
- difetti enzimatici nella sintesi del testosterone (3 β idrossisteroide deidrogenasi, 17 chetosteroide reductasi, 17,20 desmolasi, 17 idrossilasi)
- sindrome da eccesso di aromatasi
- ipertiroidismo (aumentata conversione nei tessuti periferici degli androgeni in estrogeni, aumento SHBG)
- sindrome surreno-genitale

Anomalie cromosomiche

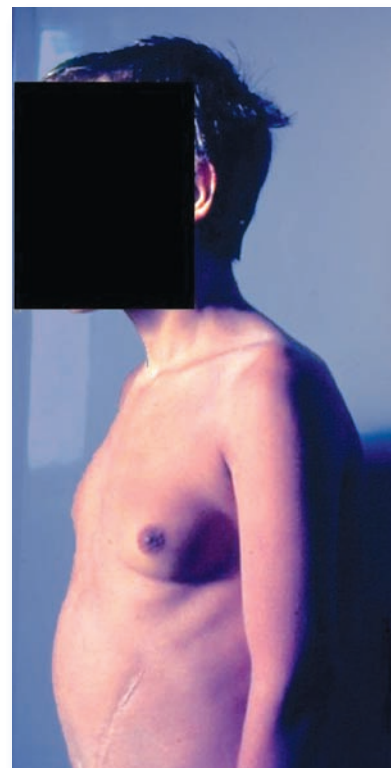
- Sindrome di Klinefelter

III. FARMACI ED ALTRE SOSTANZE

- Ormoni: estrogeni, androgeni, HCG, GH, anabolizzanti
- Antiandrogeni o inibitori della sintesi degli androgeni
- Antibiotici, isoniazide,
- Antiulcera (cimetidina)
- Chemioterapici, antineoplastici
- Cardiovascolari: amiodarone, captopril, digitossina, enalapril, metildopa, nifedipina, reserpina, verapamil, spironolattone
- Psicoattivi (antidepressivi)
- Anfetamine, eroina, marijuana, eroina
- "Endocrine disrupters"

Figura 3.

Marcata ginecomastia in un adolescente di 17 anni con talassemia major e cirrosi epatica (De Sanctis V, osservazione personale).



ca, endocrine disrupters (5). La prevalenza delle malattie croniche è in progressivo aumento, anche in età pediatrica e adolescenziale, pertanto, è facile presumere che il loro ruolo come causa di aumentato volume mammario sarà progressivamente maggiore con il trascorrere degli anni. Queste affezioni comprendono la fibrosi cistica, la malattia cronica intestinale, la sindrome da immunodeficienza acquisita e, ovviamente, le malattie croniche epatiche. In queste condizioni, l'aumento del volume mammario è dovuto alla ridotta capacità del fegato a metabolizzare gli estrogeni e l'androstenedione, che rimane così disponibile per la trasformazione in estrogeni (21).

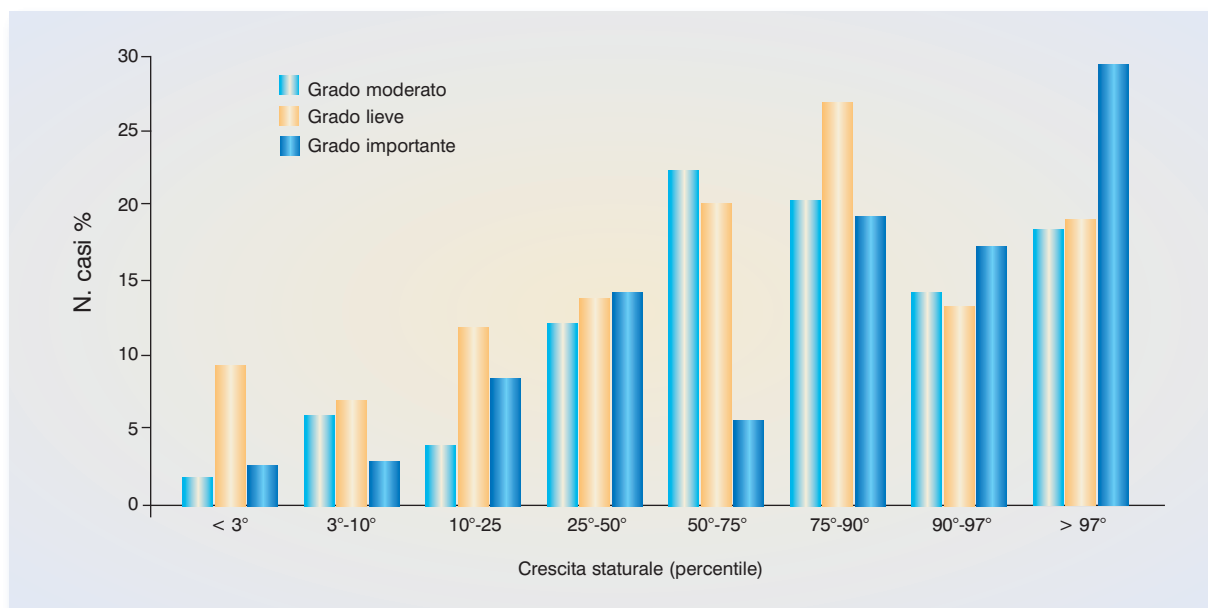
logia spesso resta sconosciuta, in alcuni casi è secondaria a tumori surrenalici o testicolari, ad aumentata attività aromatasica, sindrome surrenogenitale (da deficit di 21 idrossilasi o 11 β idrossilasi), assunzione di farmaci, terapia con ormone dell'accrescimento, assunzione di alimenti contenenti estrogeni, prodotti del commercio per l'igiene personale contenenti sostanze ad attività estrogeni-

Iter diagnostico

Nella valutazione della ginecomastia dovranno essere considerati sostanzialmente 3 aspetti: l'identificazione della ginecomastia, la diagnosi differenziale e la valutazione delle cause.

Figura 4.

Distribuzione dei 425 casi di ginecomastia (lieve, moderata, importante) in rapporto al percentile della statura osservati dal 1980 al 2009 presso la Divisione di Pediatria Ospedaliera dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara.



Identificazione del problema

L'anamnesi è fondamentale; bisognerà chiedere se quadri simili sono stati osservati nella famiglia, se vi è stata l'assunzione di farmaci, se sono presenti malattie croniche, epatiche o renali. L'uso di sostanze voluttuarie, che possono essere causa di ginecomastia può essere negato e, pertanto, questa possibilità dovrà essere tenuta presente anche quando non viene dichiarata.

L'esame obiettivo del paziente dovrà valutare le dimensioni corporee (peso, statura, rapporto segmento superiore ed inferiore, sviluppo dei genitali e dei segni che possono indicare l'esistenza di una qualsiasi affezione che possa accompagnarsi a ginecomastia patologica).

L'esame della ghiandola mammaria deve essere eseguito in maniera tale da evitare l'errore di confondere un eccesso di tessuto adiposo con un aumento delle dimensioni della ghiandola. Il soggetto va messo in posizione supina tenendo la zona periareolare fra pollice ed indice, in caso di ginecomastia si apprezzerà una massa discoide, compatta, retroareolare, spesso dolente alla palpazione (5).

Se l'ingrossamento della mammella è dovuto alla combinazione di ipertrofia ghiandolare ed adipomastia si parla di ginecomastia mista.

Per la classificazione morfologica della ginecomastia è possibile utilizzare quelle di Nydick o Simon (8, 23). La prima comprende le seguenti categorie:

1. la ghiandola è limitata alla regione sottoareolare e non raggiunge il margine dell'areola (bottono mammario)

2. la ghiandola si estende sino ai margini dell'areola (stadio B2, secondo Tanner)
3. l'aumento di volume si estende oltre il margine areolare (stadio B3, secondo Tanner)
4. nei casi in cui l'aumento di volume oltre l'areola sia cospicuo, la mammella può assumere le caratteristiche del seno femminile (stadio B4-B5, secondo Tanner).

La classificazione di Simon riporta, nei differenti 4 stadi, le seguenti caratteristiche:

1. ingrandimento minimo della mammella, con bottone di tessuto subareolare, senza eccesso cutaneo;
2. moderato ingrandimento della mammella, estendentesi oltre il contorno dell'areola, senza eccesso cutaneo (Figura 5);
3. moderato ingrandimento della mammella, estendentesi oltre il contorno dell'areola, con eccesso cutaneo (Figura 6);
4. marcato ingrandimento, con eccesso cutaneo e femminilizzazione della mammella (Figure 5-7).

Esami diagnostici

Se i testicoli sono piccoli e di consistenza aumentata, bilateralmente, si dovrebbe sospettare la sindrome di Klinefelter e considerare l'esame del cariotipo; se i testicoli sono asimmetrici, si deve sospettare un tumore solido che andrà ricercato con esami ecografici e di laboratorio.

La valutazione endocrina andrà effettuata se si sospetta una forma organica e prevede il dosaggio dell'LH sierico, testostero-



Figura 5.

Ginecomastia di grado 2, secondo Simon, in un adolescente di 13 anni (De Sanctis V, osservazione personale).



Figura 6.

Ginecomastia di grado 3, secondo Simon, in un adolescente di 15 anni (De Sanctis V, osservazione personale).

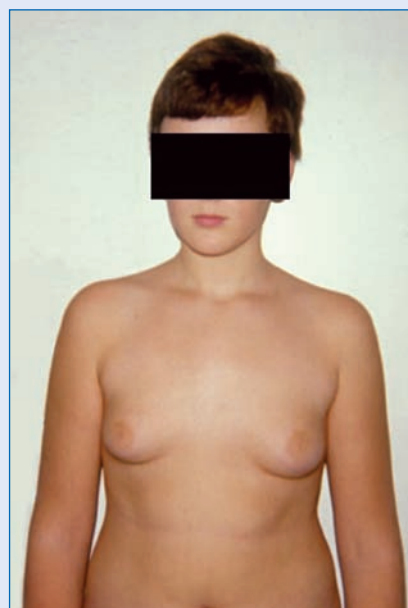


Figura 7.

Ginecomastia di grado 4, secondo Simon, in un adolescente di 13.6 anni (De Sanctis V, osservazione personale).

ne, estradiolo e dell'hCG. Un elevato livello di hCG richiede l'esecuzione di una ecografia testicolare, se negativa, dovrà essere ricercata una neoplasia a sede extragonadica con l'esecuzione di una radiografia del torace e TAC addominale (7).

Se viene documentato un aumentato livello di estradiolo con LH normale o diminuito dovrà essere richiesta una indagine ecografica per escludere un tumore a cellule di Leydig o Sertoli. Se l'esame è negativo, è necessaria una indagine dei surreni per escludere una possibile neoplasia. Se questa è nella norma, si dovrà considerare una possibile aumentata aromatizzazione periferica, che andrà confermata con indagini molecolari per la ricerca dei polimorfismi del gene dell'aromatasi (P450arom) (5, 24).

Un elevato livello di LH con bassi livelli di testosterone, trovano come causa più probabile l'ipogonadismo primario. Comunque se sono bassi sia i livelli di LH che di testosterone, la diagnosi di ipogonadismo secondario dovrebbe essere considerata. In questi casi andranno dosati i livelli di prolattina, per escludere un tumore prolattinosecernente.

Il dosaggio del 17 OH progesterone, basale e dopo stimolo con ACTH, dovrà essere richiesto nel sospetto di una sindrome adrenogenitale ed il dosaggio dell'FT4 e TSH se si sospetta un ipertiroidismo (7).

Se si sospetta un deficit di 11-β idrossilasi bisognerà dosare l'11-desossicorticosterone e l'11-desossicortisolo, di base e dopo ACTH. Se tutti gli esami risulteranno nella norma è giustificata la diagnosi di ginecomastia idiopatica (1-5).

Terapia

La terapia è in stretto rapporto alla eziologia.

Il medico dovrà fornire una dettagliata spiegazione atta a chiarire la transitorietà del fenomeno e la frequenza del sintomo nell'adolescenza. Per le ginecomastie moderate e persistenti (iniziate da non più di 1 anno) che si accompagnano a problemi psicologici, legati al fattore estetico, è opportuno considerare un trattamento medico con: diidrotestosterone per via i.m. o percutanea, danazolo, antiestrogeni (clomifene, tamoxifene, raloxifene), inibitori della aromatasi (testolactone, anastrozolo) (5, 25-32). Questi farmaci, nel nostro Paese, non sono disponibili e vengono considerati off-label per il trattamento della ginecomastia. Da diversi anni utilizziamo, in casi selezionati, il diidrotestosterone (DHT) per via percutanea alla dose di 2.5-5 grammi di gel (contenenti 12.5-25 mg di DHT) per 3 mesi. I pazienti trattati hanno ottenuto risultati soddisfacenti (riduzione del volume della ghiandola mammaria in assenza di effetti collaterali). L'applicazione di tale farmaco migliora il rapporto (T + DHT)/estradiolo.

Il farmaco che, secondo la letteratura, ha dato i migliori risultati, con una scarsa incidenza di effetti collaterali, in studi randomizzati e non randomizzati è il tamoxifene, un modulatore selettivo per i recettori degli estrogeni alla dose di 20 mg/die, per un massimo di 3 mesi. Una regressione completa della ginecomastia è stata ottenuta in circa il 60% dei pazienti (29-32).

Nelle forme ad eziologia iatrogenica la sospensione del farmaco

o delle sostanze voluttuarie porterà alla riduzione del quadro clinico in un periodo di tempo relativamente breve (25-33).

Per tutte le altre forme la terapia è legata alla patologia che ha determinato la comparsa della ginecomastia.

La terapia chirurgica viene usualmente riservata ai soggetti con:

1. ginecomastia importante (3-4 secondo Nydick e 3-4 secondo Simon)
2. persistenza della ginecomastia da oltre 1 anno
3. ginecomastia rapidamente progressiva
4. insuccesso della terapia medica
5. presenza di rilevante disagio psicologico nell'adolescente, che minaccia di compromettere sia l'accettazione di sé che la vita di relazione del ragazzo.

(De Sanctis V. Comunicazione al Congresso Internazionale di Adolescentologia – MAGAM. Catanzaro, 25-27 settembre 2009).

Il trattamento chirurgico ha due principali obiettivi: migliorare l'aspetto estetico e consentire una valutazione istologica in quanto, recentemente, sono stati riportati in letteratura 3 casi di carcinoma duttale in situ in adolescenti, di età compresa tra i 15 e 16 anni) con ginecomastia persistente (34-36).

Molte sono le tecniche chirurgiche utilizzate, la più usata è quella che prevede una incisione periareolare che consente di rimuovere anche l'eventuale eccesso di tessuto adiposo. Tra le complicanze immediate dell'intervento chirurgico troviamo: l'ematoma, il sieroma, l'infezione; tra le complicanze a distanza: i cheloidi, un esito cicatriziale molto evidente, l'introflessione del complesso areola-capezzolo, la necrosi del capezzolo (Figura 8) (37-40).

Nella lipomastia si possono utilizzare le tecniche di liposuzione che consentono di rimuovere l'eccesso di tessuto adiposo a livello della regione mammaria ed ottenere il rimodellamento del profilo toracico (41).

Figura 8.

Necrosi della areola e capezzolo, a destra, in un adolescente di 17 anni sottoposto ad intervento chirurgico di mastectomia e liposuzione per una macromastia. L'areola è stata ricostruita con un tatuaggio. (De Sanctis V, osservazione personale).



Conclusioni

Il 60-70% dei maschi tra i 14 ed i 15 anni di età presenta un aumento delle dimensioni delle mammelle che regredisce nel 90% dei casi entro 3 anni. È evidente che un simile fenomeno deve essere obbligatoriamente considerato fisiologico, visto che interessa una parte così grande di adolescenti, normali sotto tutti gli altri punti di vista. Tuttavia, accade che: a) il modesto e transitorio aumento delle mammelle non viene accettato dai maschi, probabilmente perché si tratta di un carattere di nuova comparsa, rispetto alla condizione dell'epoca prepuberale, e perché esso manca nel maschio adulto, schema di riferimento per il giovane in via di accrescimento e sviluppo. A causa di ciò, l'aumentato volume della mammella diviene un problema degno di osservazione ed, eventualmente, di terapia; b) anche se infrequentemente, l'aumento di volume della mammella può essere la conseguenza di una condizione patologica, pertanto, è necessario saper esaminare le mammelle del maschio adolescente e distinguere ciò che è espressione di fenomeni che sono compresi nell'ambito del fisiologico da ciò che è invece espressione di patologia.

La diagnostica e la terapia medica o chirurgica andrà riservata ai pazienti con ginecomastia importante e persistente, ed affidata a Centri Specialistici a causa della complessità dell'iter diagnostico e terapeutico (prescrittivo e per i risultati insoddisfacenti riportati in letteratura, in una percentuale non bassa di soggetti trattati chirurgicamente).

Bibliografia

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328:490-495.
2. Lazala C, Saenger P. Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:533-560.
3. De Sanctis V, Bolis A, Corcione S. L'adolescente con ginecomastia. In: *Endocrinologia Pediatrica*. Pacini Ed. 2000, pagg. 119-126.
4. Pearlman G, Carlson HE. Gynecomastia. An update. *The Endocrinologist* 2006; 16:109-115.
5. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: Review. *Ped Endocrinol Rev* 2007; 5:489-499.
6. McKiernan J, Coyne J, Cahalane S. Histology of breast development in early life. *Arch Dis Child* 1988; 63:136-139.
7. Mathur R, Braunstein GB. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997; 48:95-102.
8. Nydick M, Bustos J, Dale JH, et al. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961; 178:449.
9. Large DM, Anderson DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynecomastia. *Clin Endocrinol* 1979; 11:505-521.
10. De Sanctis V, Gamberini MR, Atti G, et al. La ginecomastia puberale persistente. *Min Pediatr* 1984; 36:601.
11. Dunder B, Dunder N, Erci T, et al. Leptin levels in boys with pubertal

- ginecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:929.
12. Abbadessa F, Chillelli M, Massullo A, et al. Le ginecomastie. *Progr Med* 1986; 42:349-359.
 13. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clino-pathology study 351 cases. *Am J Clin Path* 1972; 57:431-437.
 14. Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984; 77:633-638.
 15. Wilson GD, Aiman J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Intern Med* 1980; 25:1-32.
 16. Sultan CH, Bressot N, Garandeau P, et al. Gynecomasties pubertaires persistantes. Etude biologique. *Ann Pediatr* 1980; 29:109.
 17. Marynick SP, Nisula BC, Pita JC, et al. Persistent pubertal macromastia. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 50:128.
 18. Castro-Magana M. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J Med* 1993; 328:1297-1301.
 19. Thompson DE, Reading CJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993; 13:37-45.
 20. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:145-161.
 21. Farthing MJ, Green JR, Edwards CR, et al. Progesterone, prolactin and gynecomastia in men with liver disease. *Gut* 1982; 23:276-279.
 22. Slyper AH. Childhood obesity, adipose tissue distribution. *Pediatrics* 1998; 102:31.
 23. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51:48-52.
 24. Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:618-623.
 25. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1209-1215.
 26. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol* 1973; 19:513.
 27. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, et al. Clomiphene in the treatment of pubertal-adolescent gynecomastia: a preliminary report. *J Pediatr* 1977; 90:651.
 28. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1986; 279:218.
 29. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66:38-40.
 30. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Tamoxifen: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006; 15:142-157.
 31. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004; 13:61-65.
 32. Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35:705-708.
 33. Bruntmanis U, Braunstein GD. Treatment of gynecomastia. *Curr Opin Invest Drugs* 2001; 2:643-649.
 34. Wadie GM, Branever GT, Moriarty KP. Ductal carcinoma in situ in a 16-year-old adolescent boy with gynecomastia: a case report. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1349-1353.
 35. Conoppolo M, Erculiani E, Zampieri N, et al. Ductal carcinoma in situ in a 15-year-old boy with gynecomastia. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:943-945.
 36. Chang HL, Kish JB, Smith BL, et al. A 16-year-old male with gynecomastia and ductal carcinoma in situ. *Pediatr Surg Int* 2008; 26:1251-1253.
 37. Huang TT, Hidalgo GE, Lewis SR. A circumareolar approach and surgical management of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:35.
 38. Saad MN, Kay S. The circumareolar incision: a useful incision of gynecomastia. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66:121-122.
 39. Aslan G, Tuncali D, Terzioğlu A, et al. Periareolar-transareolar-perithelial incision for the surgical treatment of gynecomastia. *Ann Plast Surg* 2005; 54:130-134.
 40. Colombo-Benkman M, Buse B, Stern J, et al. Indications for and results of surgical therapy for male gynecomastia. *Am J Surg* 1999; 178:60-63.
 41. Dolsky R. Gynecomastia: treatment by liposuction subcutaneous mastectomy. *Dermatologic Clin* 1990; 8:469.

Corrispondenza:

Dr. Vincenzo De Sanctis

Ospedale Privato Accreditato Quisisana

Viale Cavour 128 - 44121 Ferrara

Tel. 0532 207622

Fax 0532 202646

e-mail: vdesanctis@libero.it



L'adolescenza avanzata

Fabio Franchini¹, Gaetano Cotena²

¹ Pediatra.

² Dottore in Psicologia.

Gruppo di studio degli aspetti nutrizionali e comportamentali dell'adolescente – Firenze.

L'adolescenza è la fase di sviluppo, dotata di specifici attributi psicologici, situata tra la fanciullezza e l'età adulta. Il termine pubertà si riferisce allo sviluppo fisico, mentre il termine adolescenza si riferisce generalmente all'accrescimento ed allo sviluppo psicologico. Alcuni *Autori* ritengono che, indipendentemente dall'età, i comportamenti psicosociali tipici dei tèn-ager non si osservano finché il giovane non presenta la pubertà. Altri *Autori* ritengono invece che i mutamenti psicosociali si manifestino anche nei giovani con ritardo puberale. È chiaro, tuttavia, che la pubertà e lo sviluppo psicosociale sono interconnessi e che entrambi i fattori sono importanti nella valutazione e nell'assistenza sanitaria dei giovani.

Le ragazze presentano comunemente i primi segni della pubertà fra gli otto e i dieci anni di età, sottoforma di un iniziale sviluppo delle mammelle.

Questa manifestazione è seguita dalla crescita dei peli pubici, da un ulteriore sviluppo mammario, da un'accelerazione dell'accrescimento staturale, da un aumento della massa corporea e del menarca. Nei ragazzi, i primi segni della pubertà compaiono circa due anni dopo che nelle ragazze, fra i dieci e i dodici anni d'età. Le prime manifestazioni puberali, nei ragazzi, sono rappresentate da una pigmentazione della cute scrotale e da un ingrandimento dei testicoli. Successivamente, compaiono i peli pubici, si sviluppa il pene e si manifesta l'accelerazione della crescita. Sia nei ragazzi sia nelle ragazze, le modificazioni somatiche della pubertà richiedono circa quattro anni per completarsi. L'adolescenza avanzata (che si situa fra i diciotto ed i venticinque anni o poco più) è rivolta essenzialmente all'assolvimento di tre impegni:

- 1) ricerca della stabilità sociale ed economica;
- 2) sviluppo di valori;
- 3) presenza di un partner;

È evidente che, nella nostra società, grandi pressioni sono esercitate sugli studenti delle scuole superiori, affinché prendano decisioni concernenti il loro futuro, entrando all'università, dedicandosi a un commercio o iniziando un lavoro.

Il proseguimento dell'istruzione riguarda spesso il raggiungimento della libertà economica, poiché la maggior parte degli studenti universitari continua a dover dipendere finanziariamente dai genitori. Questo fatto può essere fonte di conflitti per molti giovani di questa età.

È facile rendersi conto del fatto che la scelta della professione, nei Paesi in cui non è istituito un servizio sociale di orientamento

professionale, non è fondata sulla constatazione delle attitudini necessarie per l'esercizio di un mestiere o di una professione ma è frutto delle più diverse condizioni di fatto: capricci dei giovani, errori (ambizione) dei genitori, influenza dell'ambiente. Da questo stato di cose, che si verifica, oltre ad altri Paesi, in Italia, verrebbero dei guai gravissimi se non sopperisse all'insufficienza di giudizio positivo nell'orientamento *il fatto che una intelligenza media accoppiata con una volontà sufficientemente buona serve a vincere le più comuni difficoltà che si incontrano nell'esercizio di un mestiere o di una professione*, perciò, anche se la scelta del mestiere

o della professione non è fatta su dati oggettivi, il giovane arriva ad apprendere, in modo sufficiente un mestiere o una professione, qualunque sia il patrimonio attitudinale. Di contro alcuni giovani che non hanno tenuto conto delle disposizioni ed inclinazioni naturali e non hanno avuto chi li orientasse, si pentono della scelta fatta a caso o per motivi infondati; per lo più seguono il mestiere o la professione scelta perché ormai non possono tornare indietro, e subiscono la situazione in cui si trovano aumentando il numero di coloro che non amano il loro mestiere.

Gli adolescenti "anziani" sono impegnati anche nell'elaborazione



di un sistema di valori applicabili agli eventi della vita: questo fatto spiega in parte per quale ragione i giovani universitari evidenziano un inevitabile idealismo.

Durante questo periodo, gli atteggiamenti ascetici sono comuni e molti giovani si uniscono a vari movimenti (come gruppi religiosi, Corpi della Pace, ecc...).

L'adolescente avanzato abbraccia le cause con estremo zelo, considerando spesso le cose in termini di "bianco o nero" e con apparentemente giusta indignazione. Questi atteggiamenti possono essere, per gli adulti (genitori ed insegnanti compresi), fonte di difficoltà di comunicazione, ma questo idealismo è generalmente sano per la società nel suo insieme.

Parte dello sviluppo psicologico dell'adolescenza riguarda le capacità cognitive. Gli adolescenti "anziani" hanno generalmente raggiunto gradualmente, negli anni precedenti, la capacità di verbalizzare i loro concetti.

La maggioranza dei giovani all'inizio dell'adolescenza pensa concretamente ma ha scarsa capacità di prevedere le conseguenze future delle azioni svolte sul momento. I diciannovenni sono invece generalmente capaci di pensare astrattamente e questa capacità favorisce ulteriormente l'idealismo. I diciannovenni e i ventenni sono capaci di discutere per ore gli argomenti che a loro interessano, mentre nei teen-ager più giovani questa caratteristica manca quasi sempre.

Durante l'adolescenza avanzata, il fatto di far parte di un gruppo diventa molto meno importante dello sviluppo di un'intima e stretta relazione con un individuo del sesso opposto.

Questa particolare relazione è diversa dalle precedenti esperienze eterosessuali, perché comporta la creazione di un'intimità particolare e di un particolare interesse nei confronti dell'altro indivi-

duo. In genere, gli adolescenti più giovani considerano le persone del sesso opposto come un "oggetto" da usare piuttosto che come un "individuo" del quale occuparsi intimamente.

Conclusioni

Molti medici dovrebbero offrire assistenza medica a giovani che hanno già raggiunto l'adolescenza avanzata. È importante che il medico che assiste questi giovani sia capace di passare dall'assistenza di tipo pediatrico a quella propria dell'adulto.

Ai giovani che hanno lasciato la propria casa per motivi di studio o di lavoro, è utile fornire indicazioni per continuare ad ottenere un'appropriate assistenza medica nella loro nuova sistemazione. Ai giovani che stanno raggiungendo l'età adulta, è utile fornire un elenco dei medici locali con competenze sugli adolescenti che si interessano dell'assistenza dei giovani adulti: in questo modo, il rapporto fra medico e paziente diventa più professionale, ed il giovane si sente incoraggiato ad assumersi la responsabilità della propria salute.

Bibliografia

- Camaioni M. *Manuale di psicologia dello sviluppo*. Il Mulino, 1993.
- Franchini F, Murganic V, Sgaramella P, et al. *L'adolescenza avanzata*. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 2001; 23:109-110.
- Mussen IH, et al. *Lo sviluppo del bambino e la personalità*. Zanichelli, 1995.
- Nordio S. *Il medico e l'adolescente*. *Medico e bambino* 1991; 3:9.



deferiprone 100 mg/ml
soluzione orale

Ferriprox

*“I dati osservati nei lavori pubblicati in letteratura sono in linea con i risultati degli studi Apotex, nei quali è stata **dimostrata una riduzione della cardiopatia e/o un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Ferriprox in confronto ai pazienti trattati con deferoxamina**”*

(Riassunto delle caratteristiche del prodotto)

Implementazione del sistema informativo/informatico di una unità operativa dedicata all'assistenza dei soggetti talassemici (II parte)

Documento finale del "Corso di formazione manageriale per Direttore di struttura complessa"

Antonino Mangiagli¹, Corrado Mangiagli², Giulia Maggiore³

¹ Specialista in Pediatria – Siracusa

² Ingegnere Informatico - Siracusa

³ Dirigente CEFPAS (Centro per la Formazione Permanente e l'Aggiornamento del Personale del Servizio Sanitario) – Caltanissetta

Implementation of a computerized patient information system in a thalassaemia centre (part 2)

The Authors report their experience on a computerized patient information system being used of Azienda Ospedaliera Umberto I of Siracusa. The system provides for all practical patient-related needs and is readily accepted by the medical staff at the hospital. Security and confidential issues are covered. The limits and the future perspectives are also discussed.

Key words: information system, thalassaemia, computerized report.

Direttore Scientifico

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

Comitato di Redazione

Vincenzo Caruso (Catania), Paolo Cianciulli (Roma), Maria Concetta Galati (Catanzaro), Maria Rita Gamberini (Ferrara), Aurelio Maggio (Palermo)

Comitato Editoriale

Maria Domenica Cappellini (Milano), Marcello Capra (Palermo), Gemino Fiorelli (Milano), Alfio La Ferla (Catania), Turi Lombardo (Catania), Carmelo Magnano (Catania), Roberto Malizia (Palermo), Giuseppe Masera (Monza), Lorella Pitrolo (Palermo), Luciano Prossomariti (Napoli), Michele Rizzo (Caltanissetta), Calogero Vullo (Ferrara)

Segretaria di Redazione

Gianna Vaccari (Ferrara)

International Editorial Board

A. Aisopos (Athens, Greece), M. Angastiniotis (Nicosia, Cyprus), Y. Aydinok (Izmir, Turkey), D. Canatan (Antalya, Turkey), S. Fattoum (Tunis, Tunisia), C. Kattamis (Athens, Greece), D. Malyali (Istanbul, Turkey), P. Sobti (Ludhiana, India), T. Spanos (Athens, Greece)

Riassunto

Gli Autori riportano la loro esperienza sull'utilizzo della cartella clinica computerizzata presso l'Unità Operativa dedicata alla assistenza dei pazienti affetti da talassemia. Il sistema, che prevede la raccolta di tutte le informazioni necessarie per l'assistenza dei pazienti, è stato ben accolto dal personale medico ed infermieristico ed assicura la confidenzialità dei dati raccolti.

I limiti e le prospettive future per una implementazione del sistema informativo/informatico vengono presentate e discusse.

Parole chiave: sistema informatico, talassemia, report computerizzato.

Descrizione del sistema informatico

Architettura: situazione attuale

Il sistema informatico presente all'interno della struttura sanitaria è caratterizzato da una architettura tecnologica di base costituita da:

- componenti hardware centrali: nella fattispecie un server centrale in cui risiede il DataBase contenente i dati dei pazienti ed un DBMS (DataBase Management System) che si occupa della sua gestione;
- componenti hardware periferiche: costituite da stazioni di lavoro remote (cioè non obbligatoriamente attigue alla postazione centrale), stampanti e scanner adeguate alle esigenze architettureali;
- la dotazione, per le suddette componenti hardware, dell'adeguato software di base e d'ambiente (SO, Office applications, ecc.);
- il progetto generale dell'infrastruttura di rete locale (LAN) realizzato attraverso l'utilizzo di un Hub che permette la connessione tra le varie componenti hardware periferiche e la componente hardware centrale;
- un portafoglio di servizi orientati al paziente realizzati attraverso da una serie di applicativi di rete ad hoc.

In particolare nel centro di talassemia è presente attualmente in esercizio un applicativo custom (ovvero creato con un fine ben definito e specifico) che, non utilizzando alcuna funzionalità Web, permette di gestire i dati delle cartelle cliniche dei pazienti talassemici.

Tale applicativo, realizzato secondo una architettura tradizionale Client/Server di tipo Two-Tier (2 livelli) opera su 3 PC, presenti nella struttura ospedaliera. Tale architettura base permette la condivisione delle informazioni all'interno di un singolo reparto, mettendo in evidenza i limiti di cooperazione e integrazione tra i vari reparti presenti in una struttura Sanitaria.

Tutti i PC (Client di primo livello) montano un

sistema operativo Windows e varie Office Applications e interagiscono con il livello di archivio dati (secondo livello) offerto da uno di essi (Server) che è caratterizzato in più dalla presenza di un database (DB).

L'applicativo, la cui installazione è replicata sia sul server che sui due client allocati su due stanze remote, sfrutta il medesimo DB presente sul server; inoltre vi è la possibilità d'accesso multiplo e simultaneo alla linea telefonica esterna grazie alla presenza di un Router che garantisce così la possibilità di sfruttare un unico accesso alla linea telefonica esterna per scambiare dati con altri centri provvisti del medesimo software.

Proprio la replicazione dell'installazione del software su tutte le macchine connesse in rete e la specificità delle informazioni fruibili rappresentano i maggiori inconvenienti di questa architettura Two-Tier.

Funzionalità applicative: situazione attuale

Passando all'analisi delle funzionalità dell'applicativo in questione possiamo distinguerle in:

- Gestione (inserimento, modifica, cancellazione) dell'anagrafica dei pazienti Talassemici.
- Funzionalità gestita dal personale specializzato della struttura il quale si occupa della prima accettazione del paziente.
- Gestione (inserimento, modifica, cancellazione) dei ricoveri, delle trasfusioni, dei risultati degli esami ematochimici, strumentali e clinici dei pazienti.

Funzionalità gestita dal personale specializzato della struttura il quale a seguito della ricezione dei risultati degli esami si occupa della manipolazione dei dati attraverso le interfacce dell'applicativo.

- Elaborazione tramite interrogazioni dei dati dei pazienti Talassemici .

Funzionalità gestita dai responsabili della struttura che tramite query d'interrogazione sul DB riescono ad elaborare i dati al fine di renderli comunicativi per il paziente attraverso report cartacei.

- Presentazione report sulla base dei dati del paziente Talassemico presenti nello storico.
- Pianificazione dei controlli futuri.

Funzionalità gestita dai responsabili che sulla base dei risultati elaborati pianificano d'accordo con il paziente i futuri controlli e le terapie del caso.

Architettura: risvolti futuri

Per la risoluzione degli inconvenienti propri delle applicazioni a due livelli (Two-Tier), come quelli sopra descritti, viene proposta la realizzazione di un'architettura Three-Tier (3 livelli), architettura che sta alla base delle applicazioni Web moderne. Tale architettura è una evoluzione dell'architettura Client/Server in quanto è contemplato un nuovo modulo intermedio per la gestione del trasferimento dei dati dal livello client al livello archivio dati. L'architettura Three-Tier, infatti, è alla base della realizzazione delle applicazioni Web che si pongono come valida alternativa alle tradizionali applicazioni Client/Server per vari motivi:

- facilità di distribuzione ed aggiornamento: un'applicazione web si trova interamente sul server per cui la pubblicazione sul server coincide con la distribuzione (installazione) e l'aggiornamento effettuato sul server è automaticamente reso disponibile a tutti gli utenti locali e remoti;
- accesso multiplatforma: l'accesso all'applicativo è indipendente dall'hardware e dal sistema operativo utilizzato dagli utenti. Tale aspetto limitava l'utilizzo del precedente applicativo, in quanto legato a configurazioni Hardware/Software rigide;
- risoluzione del costo di gestione: l'uso di Internet come infrastruttura per un applicativo Web riduce notevolmente sia i costi di connettività che i costi di gestione dei clienti;
- scalabilità: un'applicazione Web ben progettata può crescere insieme alle esigenze dell'azienda senza particolari problemi.

Un elemento molto importante nella progettazione di applicazioni Web è il contesto in cui verrà eseguita l'applicazione: Internet, Intranet o Extranet. Riferendoci in particolare ad una applicazione Web in ambito sanitario possiamo affermare che se il contesto di applicazione è Internet occorrerà prendere in considerazione la compatibilità con diversi tipi e versioni di browser che nel caso di una applicazione Web rappresentano i client. Oltre a tale aspetto bisognerà tener conto delle velocità d'accesso alle risorse e di conseguenza alla riduzione delle dimensioni del materiale da

scaricare e all'ottimizzazione dei tempi di risposta da parte del server.

Nel caso di Intranet, ovvero una rete locale dell'azienda ospedaliera al servizio del personale interno alla struttura, vengono meno, causa l'omogeneità della struttura di rete, le considerazioni relative alla compatibilità con i browser e alla velocità d'accesso alle risorse per cui si ha una maggiore libertà nello sviluppo dell'applicazione. Se il contesto d'esecuzione è Extranet, cioè una Intranet accessibile totalmente o in parte dall'esterno vedi ad esempio la possibilità di fornire servizi direttamente fruibili dal malato, è necessario riconsiderare la parte accessibile dall'esterno in base a considerazioni fatte sul contesto Internet. In ogni caso una particolare cura dovrà essere posta nel controllo delle autorizzazioni di accesso all'applicativo da parte degli utenti esterni (Username & Password).

In tali termini la scelta da noi seguita si basa su un'integrazione tra un contesto Intranet, per una gestione interna alla struttura ospedaliera, ed un contesto Internet per garantire la fruizione dei contenuti anche da parte di utenti remoti rispetto la struttura ospedaliera.

Funzionalità applicative: risvolti futuri

Sfruttando i vantaggi che un'architettura Three-Tier (3 livelli) offre rispetto la più obsoleta architettura Two-Tier (2 livelli) e focalizzando sempre la nostra attenzione sulla centralità del concetto di cartella clinica, visto come documento ufficiale ove vengono registrate le operazioni cliniche effettuate sul paziente, analizziamo più in dettaglio le principali fasi di trattamento dei pazienti nella struttura sanitaria al fine di modellare tali fasi in funzionalità presenti all'interno dell'applicativo web da noi proposto per la gestione del paziente. Tali fasi sono:

Accettazione: fase in cui ci si occupa della registrazione dei dati iniziali ed anagrafici dei pazienti definendone le diagnosi d'ingresso e le informazioni di smistamento.

Degenza: fase in cui ci si occupa dell'assegnazione al reparto.

Gestione Reparto: fase in cui ci si occupa degli esami obiettivi, delle valutazioni cliniche e dell'impostazioni di programmi terapeutici.

Gestione Iter di Ricovero: fase in cui ci si occupa delle visite specialistiche, degli esami strumentali, della terapia, della diagnosi, del diario medico, del diario infermieristico e delle osservazioni comportamentali.

Dimissioni: fase in cui ci si occupa della trasmissione della lettera di dimissione con la prescrizione farmacologia al medico di base, della gestione amministrativa e dei costi.

Sulla base delle fasi di trattamento dei pazienti elencate sopra definiamo uno schema funzionale atto a consentire al personale operativo (medici, infermieri, assistenti, ecc.) di effettuare la raccolta delle informazioni. Tale schema funzionale viene compilato in base alle indicazioni delle varie figure professionali che decidono i contenuti, personalizzano la struttura e dispongono la modalità di utilizzo dei dati. Con questa modalità si riesce ad adeguare la compilazione della cartella clinica alle esigenze degli operatori.

Ogni schema funzionale suddivide l'acquisizione delle informazioni in piccoli moduli elementari.

In questo modo l'operatore avrà, in fase di utilizzo, solo la funzionalità richiesta con conseguenti vantaggi sul piano della rapidità operativa e con una riduzione del rischio di errori spesso dovuti sia alla molteplicità di dati visualizzati sullo schermo sia ad un insieme di dati a contorno non consoni alle proprie esigenze e competenze.

Analizziamo in dettaglio tale schema mettendo in evidenza gli attori e le funzionalità da essi gestite facendo notare che per gestione dati si intende l'inserimento, cancellazione, modifica dei dati nell'applicativo. La definizione di tali funzionalità mette in evidenza la possibilità di sfruttare il sistema informativo per l'aggregazione, l'elaborazione e la condivisione di informazioni al fine di offrire servizi sempre più vicini ai bisogni ed alle esigenze dei fruitori finali (Figura 1) ed una architettura che oltre a basarsi su tali principi possa dare la possibilità ad utenti remoti, pazienti o rappresentanti di terze parti, di interagire con il sistema sfruttando unicamente il browser del proprio PC ed una connessione ad Internet (Figura 2).

Figura 1. Fruibilità dei servizi erogati da un sistema informativo di reparto.

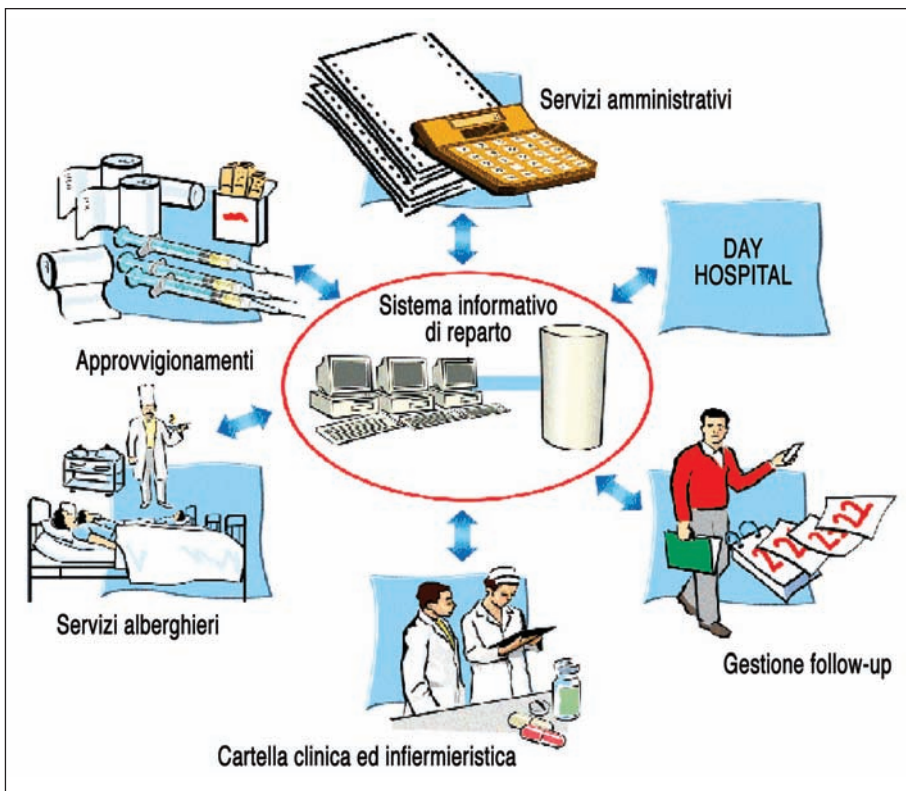
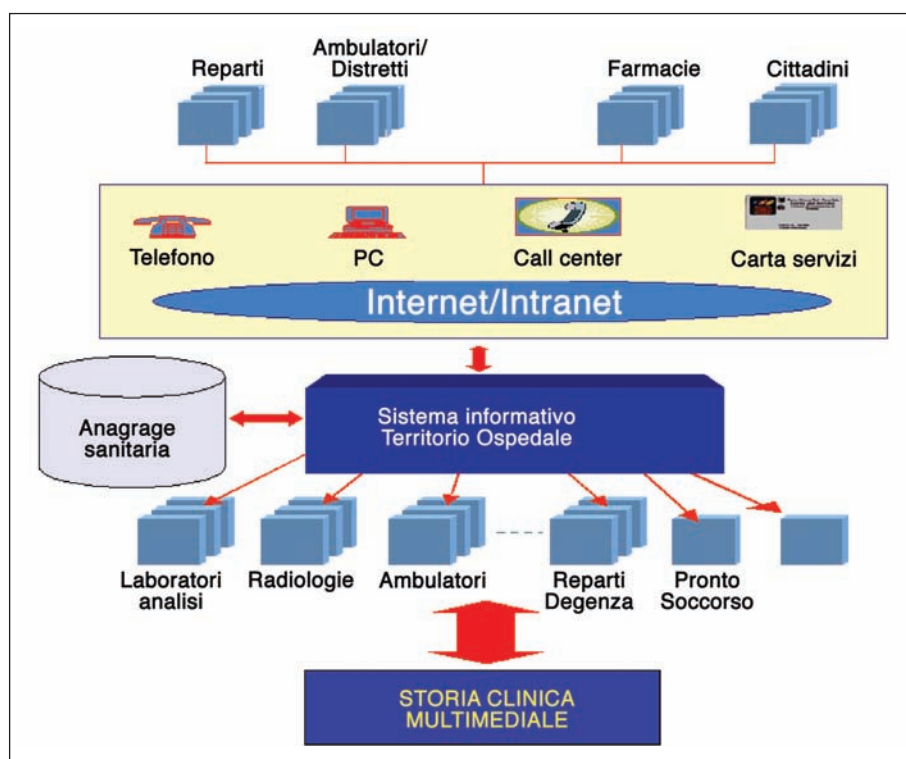


Figura 2. Possibili estensioni dei servizi erogati da un sistema informativo condiviso.



Piano operativo

L'ambizioso progetto di informatizzare le UU.OO. che si occupano dell'assistenza dei pazienti affetti da emoglobinopatie è stato fortemente voluto dalla SITE (Società Italiana Talassemia Emoglobinopatie). L'elaborazione e la realizzazione da parte della EMATIC S.r.l. di una cartella clinica computerizzata per la gestione clinica dei pazienti è stato il primo passo.

Attivare l'informatizzazione non è stato un percorso facile, visto il grosso impegno profuso dagli operatori dell'U.O. che hanno dovuto acquisire dimestichezza con un apparecchio (computer) ed una metodica operativa per molti ostica. Le maggior difficoltà iniziali all'utilizzo delle parti essenziali del programma sono state:

- la digitazione per coloro che non avevano mai utilizzato una macchina da scrivere,
- le scarse conoscenze di applicazioni informatiche.

Tutto il personale dell' U.O. (dopo aver frequentato un corso di informatica di base in ambito socio-sanitario per acquisire in particolare una conoscenza pratica sul sistema operativo Windows, del programma di videoscrittura e dell'applicativo Word) è passato gradatamente e spontaneamente alla gestione computerizzata dei dati clinici della cartella (senza abbandonare ancora la gestione cartacea).

Il problema della "sicurezza" del patrimonio informativo aziendale assume particolare rilevanza, accresciuta anche da recenti normative che prescrivono specifiche attenzioni alla gestione dei dati personali (3-5).

La protezione adeguata del patrimonio informativo aziendale è l'obiettivo primario di un intervento di valutazione dei rischi al fine della predisposizione di un piano della sicurezza (non esiste sicurezza assoluta, qualsiasi sistema informativo è vulnerabile) (6).

Sulla base di standard internazionali della letteratura sulla sicurezza e protezione dei dati e della normativa italiana in materia di privacy, vengono individuati tre requisiti di sicurezza:

- riservatezza (ridurre a livelli accettabili il rischio di accesso ai dati da parte di persone non autorizzate),
- integrità (ridurre a livelli accettabili il rischio di perdita, modifica, correzione e cancellazione di dati non autorizzata e non voluta),
- disponibilità (ridurre a livelli accettabili il rischio che le informazioni non siano disponibili agli utilizzatori del sistema).

La protezione delle informazioni e dei dati si traduce in una serie di attività mirate a garantire il controllo degli accessi tramite l'autenticazione e la gestione dei ruoli degli utenti al fine di garantire l'integrità dei dati.

I dati raccolti sistematicamente e trascritti nella cartella computerizzata saranno: i dati anagrafici dei pazienti ricoverati, i dati clinico-anamnestici, i dati trasfusionali, i risultati degli esami di laboratorio, strumentali e dei vari referti specialistici. I dati saranno raccolti direttamente durante l'intervista (anagrafica pazienti, anamnesi), durante la produzione del dato stesso (visita, esito), prima della dimissione (esami laboratoristici, strumentali) dal personale sanitario medico e infermieristico, responsabilizzati all'acquisizione dei dati in base alle proprie competenze e ruoli per "la definizione della qualità del dato" (completezza, ammissibilità, congruenza), su modello cartaceo e contemporaneamente o successivamente registrati e ordinati secondo modalità cronologica in software di archivio centralizzato su server di rete attraverso postazione PC locale. I dati registrati sono immediatamente disponibili per l'elaborazione.

I dati raccolti giornalmente permetteranno la stampa e la consegna ai pazienti alla dimissione, da parte del personale medico, dei risultati degli esami di laboratorio, strumentali e dei vari referti specialistici, dei dati trasfusionali, di certificazioni varie compresa la relazione clinica per il Medico di famiglia relativa al ricovero e la data del successivo appuntamento.

Inoltre oltre alla visualizzazione e stampa dei risultati in genere o suddivisi per quadri (ematologico, epatico, ecc), alla grafica dell'andamento nel tempo dei valori ematochimici, la raccolta giornaliera dei dati ci permetterà di costruire, aggiornare e accedere rapidamente all'archivio dei pazienti, di conoscere in tempo reale il numero totale e/o per paziente:

- dei ricoveri effettuati nella settimana, nel mese e nell'anno,
- delle trasfusioni effettuate nell'anno,
- il calcolo automatico degli indici di consumo trasfusionale e di introito ed eliminazione del ferro,
- la registrazione della compliance alla terapia chelante.

Il software locale di archiviazione è protetto da password generica a conoscenza solo del personale abilitato alla specifica rilevazione. Il personale destinato alla gestione dati nel software

centralizzato è abilitato da password personale. La sicurezza fisica del dato è garantita attraverso l'utilizzo di uno stabilizzatore di corrente collegato al server dati centrali e a sistemi di backup che permettono il salvataggio dei dati presenti sul server su supporti magnetici ad intervalli regolari.

Le attività previste per la realizzazione del progetto futuro proposto sono:

- **Definizione dell'architettura del sistema:** a seguito di un sopralluogo vengono definite le scelte architettoniche più idonee alla struttura ospedaliera presa in esame.
- **Realizzazione funzionalità del sistema:** a seguito di una serie di interviste con l'utenza finale del prodotto (Medici/Infermieri)vengono definite le funzionalità dell'applicativo basandosi su casi normali e casi limite riguardanti la gestione del paziente.
- **Realizzazione dell'architettura del sistema.**
- **Sviluppo della funzionalità del sistema.**
- **Collaudo:** sfruttando una serie di casi simulati che coinvolgano un team di medici ed infermieri avviene il monitoraggio del corretto funzionamento dell'intera infrastruttura architettonica e dell'applicativo operante su di essa.
- **Formazione del personale:** attraverso attività parallele vengono formati da una parte gli infermieri, che si occuperanno prettamente della gestione degli esami strumentali e dei risultati di laboratorio, dall'altra i medici che attraverso una supervisione e successiva gestione dei dati inseriti dagli infermieri avranno modo di realizzare anche studi statistici sfruttando le funzionalità grafiche del sistema.

Alle attività fin'ora definite sono legate dei tempi di realizzazione e delle interdipendenze che portano alla definizione del seguente Gantt (Figura 3) (7).

Da tale Gantt, ipotizzando un impegno sul progetto da parte di un team composto da:

- 1 capo progetto
- 2 medici referenti di prodotto, al fine di definire i vincoli architettonici e logici
- 2 sistemisti
- 3 analisti-programmatori

deduciamo la durata totale del progetto che si attesta intorno ai tre trimestri.

Tale durata è calcolata come somma dei tempi di realizzazione delle seguenti attività ipotizzate come attività non sequenziali e sovrapponibili:

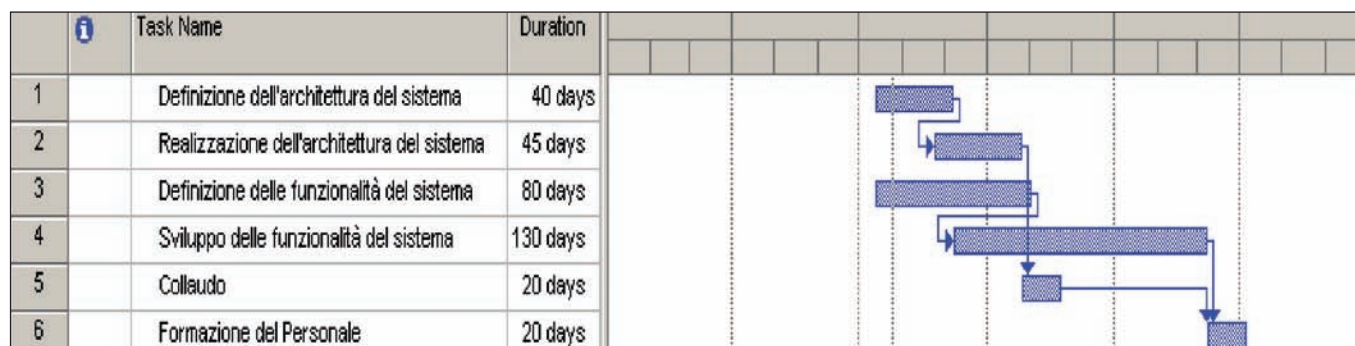
- definizione dell'architettura del sistema: 40 giorni
- realizzazione dell'architettura del sistema: 45 giorni
- definizioni delle funzionalità del sistema: 80 giorni
- sviluppo delle funzionalità del sistema: 130 giorni
- collaudo: 20 giorni
- formazione del personale: 20 giorni

Le condizioni necessarie per lo svolgimento delle attività sono la presenza di tutte le parti coinvolte nell'utilizzo del sistema al fine di definire i bisogni comuni e le loro priorità.

Costi e risorse

Il progetto iniziale, elaborato e gestito dall'U.O. di Ematologia II dell'A.O. V. Cervello di Palermo con la fattiva collaborazione dei consulenti infor-

Figura 3. Diagramma di Gantt del progetto.



matici della EMATIC S.r.l. e del personale sanitario di tutti servizi siciliani dedicati all'assistenza dei pazienti affetti da talassemia ed altre emoglobinopatie, è stato realizzato con fondi della C.E.E.

L'evoluzione del sistema prevede da una parte una notevole fase d'implementazione, legata alla realizzazione di una rete ospedaliera che metta in comunicazione in tempo reale i vari servizi sfruttando anche la possibilità di fruizione delle informazioni distribuite, e dall'altra una partecipazione sinergica delle vari figure professionali interessate alla gestione dei dati dell'applicativo per la definizione della logica applicativa attraverso interviste con il personale tecnico che si occuperà dello sviluppo (8, 9).

Risorse economiche

I costi totali del progetto sono stati stimati tra i 1.000.000 e i 1.400.000 euro suddivisi in:

- 30% costi architetture (Hardware)
- 55% costi funzionali (progettazione e sviluppo Hardware & Software).
- 15% costi per la formazione del personale.

Risorse umane

Il personale coinvolto, oltre al capo progetto e alle risorse esterne che si occupano della progettazione e della realizzazione delle funzionalità del sistema, si identifica nel personale dell'U.O. Semplice di diagnosi e cura delle talassemie ed altre emoglobinopatie, in particolare nelle persone del Direttore dell'U.O. come responsabile del flusso delle informazioni, dei medici dirigenti e/o del personale Infermieristico che si occupano dell'inserimento e gestione dei dati e nel personale aziendale referente del sistema informativo e del controllo di qualità. Le risorse interne, in seguito ad incontri periodici pianificati dal capo progetto e dal Direttore dell'U.O., vengono successivamente formate dagli analisti del team di sviluppo sulla gestione delle varie funzionalità del sistema.

Monitoraggio e valutazione

La tempistica della realizzazione del piano di lavoro sarà dettata dal capo progetto attraverso

diagrammi in cui vengono descritte le varie attività, i loro tempi e le dipendenze tra le stesse.

Incontri periodici o/e per "allarmi" tra il team di sviluppo e il referente della struttura ospedaliera permetteranno di monitorare e verificare lo stato d'avanzamento dei lavori pianificati e di gestire eventuali problemi non preventivati (9).

Il raggiungimento degli obiettivi di breve periodo potrà essere verificato attraverso i seguenti criteri:

- Numero U.O. coinvolte nella rete informativo-informatica,
- Fruibilità delle informazioni del sistema da parte degli operatori dell'UO e delle altre UOOO coinvolte,
- Significatività e condivisione dei dati del sistema,
- Protezione dei dati della cartella clinica,
- Collegamento dei dati della cartella clinica con il sistema informativo gestionale e con il sistema dedicato al controllo qualità,
- Collegamento in rete dei vari centri dedicati all'assistenza dei pazienti affetti da talassemia.

Conclusioni

Utilizzo della attuale cartella clinica cartacea, con l'aumento di volume di dati per ogni paziente, sarà sempre più difficile e logorante. Oggi i medici di reparto passano più del 30-50% del loro tempo a scrivere, copiare e cercare di ricordare i dati del paziente. Se sarà il computer a tracciare il lavoro il personale sanitario potrà dedicare maggior tempo per la gestione del malato che diventerà più celere ed efficiente (9, 10).

Il progetto da noi proposto mette in evidenza l'importanza di gestire una cartella clinica basata sull'integrazione delle informazioni provenienti dai vari reparti di una struttura sanitaria e, nello stesso tempo, la possibilità di fruire delle stesse informazioni, opportunamente filtrate, da parte di utenti finali remoti. Tale intento non potendosi applicare nella realtà tecnologica attualmente presente nella Unità Sanitaria da noi presa in esame ha guidato la nostra proposta di realizzazione di una architettura moderna a tre livelli e di una applicazione Web realizzata su essa.

Tale soluzione permetterà:

- la completa informatizzazione delle aree cliniche (cartella clinica di reparto, diagnostica in rete, altre procedure integrate); l'integrazione dell'area clinico-sanitaria con l'area amministrativa gestionale;

- l'interazione con il paziente al fine di offrire una serie di servizi a valore aggiunto finalizzate ad elevare la percezione della qualità del sistema complessivo da parte del cittadino fruitore del sistema.

Bibliografia

1. Masera G, Strada S, Ronzoni S. *Aspetti Psicosociali nel trattamento delle emoglobinopatie*. In: *Clinica e terapia della talassemia*. SEE Ed. 2000.
2. Piga A. *Guidelines for the clinical management of thalassaemia*. Appendix. T.I.F. 2000.
3. L. R. 30/1993 art. 18. "Sistema informativo regionale locale".
4. P.S.R. 2000/2002. 6.1 "Sistema informativo regionale".
5. D. M. 26/7/1993. "Disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero".
6. *Testo Unico Privacy 196/2003*.
7. Gant HL. *Work, Wages and Profit*. Published by The Engineering Magazine, NY, 1910.
8. Fowler M. *UML Distilled. Guida rapida allo standard*. Addison-Wesley Ed. 1998.
9. Buccoliero L, Caccia C, Nasi G. *Il sistema informativo automatizzato nelle aziende sanitarie*. McGraw-Hill Ed. 2002.
10. Ruscitti G. *Enterprise Digital Architects. A che punto siamo nell' eHealth?* Health Director Europe 2005 .

Correspondence to:

Dr. Antonino Mangiagli
Via Necropoli Grotticelle 28
96100 Siracusa
e-mail: a.mangiagli@libero.it

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	MOLTO COMUNE (≥ 1/10)	COMUNE (≥ 1/100, < 1/10)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia Agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di appetito
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale Vomito	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia
Patologie renali e urinarie	Cromaturia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici

La reazione avversa più grave riferita negli studi clinici su deferiprone è l'agranulocitosi (neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$), con un'incidenza dello 1,1% (0,6 casi su 100 pazienti-anni di trattamento) (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza osservata della forma meno severa di neutropenia (neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$) è 4,9% (2,5 casi su 100 pazienti-anni). Questa percentuale va considerata nel contesto della elevata incidenza di base della neutropenia nei pazienti talassemici, specialmente in quelli con ipersplenismo. Sono stati riferiti episodi generalmente leggeri e transitori di diarrea nei pazienti trattati con deferiprone. Gli effetti gastrointestinali sono più frequenti all'inizio della terapia e nella maggior parte dei pazienti si risolvono entro qualche settimana senza sospendere il trattamento. In alcuni pazienti può essere consigliabile ridurre la dose di deferiprone e quindi riaumentarla gradualmente fino a raggiungere la dose originale. Eventi di artropatia, che variano da dolore lieve in una o più articolazioni fino ad artrite severa con effusione e disabilità significativa, sono anche stati riferiti in pazienti trattati con deferiprone. Le artropatie lievi sono generalmente transitorie. In alcuni pazienti sottoposti a deferiprone è stato riportato un aumento del livello degli enzimi epatici nel siero. Nella maggior parte di questi casi, l'aumento era asintomatico e transitorio, e i livelli sono ritornati ai valori iniziali senza dover sospendere il trattamento o ridurre la dose di deferiprone (vedere paragrafo 4.4). Alcuni pazienti hanno manifestato una progressione della fibrosi associata ad un aumento del sovraccarico di ferro o epatite C. In una minoranza di pazienti, l'assunzione di deferiprone è stata associata a bassi livelli plasmatici di zinco. I livelli si sono normalizzati con l'assunzione orale di zinco. Sono stati osservati disturbi neurologici (quali sintomi cerebellari, diplopia, nistagmo laterale, rallentamento psicomotorio, movimenti delle mani e ipotonia assiale) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2,5 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. I disturbi neurologici sono regrediti progressivamente dopo l'interruzione del deferiprone (vedere paragrafi 4.4 e 4.9). **4.9 Sovradosaggio** Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio acuto. Sono stati tuttavia osservati disturbi neurologici (quali sintomi cerebellari, diplopia, nistagmo laterale, rallentamento psicomotorio, movimenti delle mani e ipotonia assiale) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2,5 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. I disordini neurologici sono regrediti progressivamente dopo l'interruzione del deferiprone. In caso di sovradosaggio, è necessaria una stretta supervisione medica del paziente. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Chelanti del ferro, codice ATC: V03AC02 **Meccanismo d'azione** Il principio attivo è deferiprone (3-idrossi-1,2-dimetilpiridina-4-one), un legante bidentato che si lega al ferro in una proporzione molare di 3:1. **Effetti farmacodinamici** Gli studi clinici hanno dimostrato che Ferriprox è efficace nel promuovere l'escrezione del ferro e che una dose di 25 mg/kg tre volte al dì può prevenire la progressione dell'accumulo del ferro, come determinato mediante ferritina sierica, in pazienti con talassemia trasfusione-dipendente. Tuttavia, la terapia chelante potrebbe non proteggere contro lesioni agli organi indotte dal ferro. **Efficacia e sicurezza clinica** Negli Studi LA16-0102, LA-01 e LA08-9701 è stata confrontata l'efficacia di Ferriprox con quella della deferossamina nel controllo della ferritina presente nel siero in pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. Ferriprox e deferossamina si sono dimostrati equivalenti nel promuovere una stabilizzazione o una riduzione netta del carico di ferro nell'organismo, nonostante la somministrazione continuata di ferro in tali pazienti (tra i due gruppi di trattamento l'analisi di regressione non ha evidenziato alcuna differenza nella percentuale di pazienti con un trend negativo nella ferritina sierica; $p > 0,05$). È stato utilizzato anche l'imaging a risonanza magnetica (MRI), T2*, al fine di quantificare il carico di ferro nel miocardio. Il sovraccarico di ferro provoca una perdita di segnale concentrazione-dipendente all'MRI T2*, il conseguente aumento del livello di ferro nel miocardio riduce i valori MRI T2* miocardici. Valori MRI T2* miocardici inferiori a 20 millisecondi evidenziano la presenza di un sovraccarico di ferro nel cuore. Un aumento dei valori MRI T2* al trattamento indica la rimozione di ferro dal cuore. È stata documentata una correlazione positiva tra i valori MRI T2* e la funzione cardiaca (misurata mediante la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF)). Nello studio LA16-0102 è stata confrontata l'efficacia di Ferriprox con quella della deferossamina nella riduzione del sovraccarico di ferro cardiaco e nel miglioramento della funzione cardiaca (misurata mediante LVEF) nei pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. 61 pazienti affetti da sovraccarico di ferro cardiaco, precedentemente trattati con deferossamina, sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con deferossamina (dosaggio medio 43 mg/kg/die; N=31) o a passare a Ferriprox dosaggio medio 92 mg/kg/die; N=29). Nel corso dei 12 mesi di durata dello studio, Ferriprox ha dimostrato di essere

superiore alla deferossamina nella riduzione del carico di ferro cardiaco. È stato osservato un miglioramento nei livelli cardiaci di T2* di oltre 3 millisecondi nei pazienti trattati con Ferriprox, in confronto alla differenza di circa 1 millisecondo nei pazienti trattati con deferossamina. Allo stesso punto temporale, i valori di LVEF sono aumentati in confronto ai valori di baseline di $3,07 \pm 3,58$ unità assolute (%) nel gruppo trattato con Ferriprox e di $0,32 \pm 3,38$ unità assolute (%) nel gruppo trattato con deferossamina (differenza tra i gruppi; $p=0,003$). Nello Studio LA12-9907 è stata confrontata la sopravvivenza, l'incidenza di cardiopatia e la progressione della cardiopatia in 129 pazienti affetti da talassemia grave trattati per almeno 4 anni con Ferriprox (N=54) o deferossamina (N=75). Gli endpoint cardiaci sono stati valutati mediante ecocardiogramma, elettrocardiogramma, la classificazione della New York Heart Association e di decessi associati a cardiopatia. Alla prima valutazione non sono state osservate differenze significative nella percentuale di pazienti affetti da disfunzione cardiaca (13% per Ferriprox vs. 16% per deferossamina). Nei pazienti affetti da disfunzione cardiaca alla prima valutazione, nessuno dei pazienti trattati con deferiprone presentava un peggioramento dello stato cardiaco ($p=0,245$) in confronto a quattro pazienti (33%) trattati con deferossamina. È stata eseguita una nuova diagnosi di disfunzione cardiaca in 13 (20,6%) pazienti trattati con deferossamina e in 2 (4,3%) pazienti trattati con Ferriprox che erano liberi da cardiopatia alla prima valutazione ($p=0,013$). In linea generale, in confronto ai pazienti trattati con deferossamina, un numero minore di pazienti trattati con Ferriprox ha mostrato un peggioramento della disfunzione cardiaca nel confronto tra la prima valutazione e l'ultima valutazione (4% vs. 20%, $p=0,007$). **I dati osservati nei lavori pubblicati in letteratura sono in linea con i risultati degli studi Apotex, nei quali è stata dimostrata una riduzione della cardiopatia e/o un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Ferriprox in confronto ai pazienti trattati con deferossamina.** **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Deferiprone viene assorbito rapidamente dalla parte superiore del tratto gastrointestinale. La concentrazione di picco sierica avviene tra 45 e 60 minuti dopo l'assunzione di una singola dose in pazienti a digiuno. Questo può prolungarsi a 2 ore nei pazienti non a digiuno. In seguito ad una dose di 25 mg/kg, sono state riscontrate concentrazioni di picco plasmatiche più basse nei pazienti non a digiuno (85 $\mu\text{mol/l}$) rispetto a quelli a digiuno (126 $\mu\text{mol/l}$), benché non si sia notata una riduzione della quantità di deferiprone assorbita quando somministrato con il cibo. **Biotrasformazione** Deferiprone viene metabolizzato prevalentemente in glucuronato coniugato. Questo metabolita non dispone della capacità di legarsi al ferro dovuto alla disattivazione del gruppo 3-idrossi di deferiprone. Le concentrazioni sieriche di picco del glucuronide compaiono da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di deferiprone. **Eliminazione** Nell'uomo, deferiprone viene eliminato principalmente per via renale; dal 75% al 90% della dose assunta si ritrova nell'urina nelle prime 24 ore, nella forma di deferiprone libero, il metabolita glucuronide ed il complesso ferro-deferiprone. La quantità eliminata nelle feci è risultata variabile. L'emivita di eliminazione nella maggior parte dei pazienti è da 2 a 3 ore. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Sono stati condotti studi non clinici su specie animali, tra cui topi, ratti, conigli, cani e scimmie. I risultati più comuni negli animali senza sovraccarico di ferro a dosi di 100 mg/kg/die e superiori sono stati effetti ematologici quali ipocellularità del midollo osseo e conte ridotte di globuli bianchi, globuli rossi e/o piastrine nel sangue periferico. A dosi di 100 mg/kg/die o superiori, si sono osservati casi di atrofia del timo, dei tessuti linfatici e dei testicoli, ed ipertrofia delle ghiandole surrenali in animali senza sovraccarico di ferro. Non sono stati eseguiti studi animali sulla cancerogenicità con deferiprone. Il potenziale genotossico di deferiprone è stato studiato con una serie di prove *in vitro ed in vivo*. Il deferiprone non ha mostrato proprietà mutageniche dirette, ma ha mostrato caratteristiche clastogeniche in test *in vitro ed in vivo* effettuati su animali. In studi sulla riproduzione effettuati su ratti e conigli gravidi senza sovraccarico di ferro, deferiprone si è dimostrato teratogeno ed embriotossico a dosi di solo 25 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sul primo sviluppo embrionale nei ratti maschi e femmine senza sovraccarico di ferro che hanno ricevuto deferiprone per via orale a dosaggi sino a 75 mg/kg due volte al giorno per 28 giorni (maschi) o 2 settimane (femmine) prima dell'accoppiamento e sino alla conclusione dello studio (maschi) o durante le prime fasi di gestazione (femmine). Nelle femmine, un effetto sul ciclo estrale ha ritardato il tempo di conferma dell'accoppiamento a tutti i dosaggi testati. Non sono stati eseguiti studi animali di tossicità riproduttiva prenatale e postnatale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Acqua purificata Idrossietilcellulosa Glicerolo Acido cloridrico, concentrato Aroma artificiale di ciliegia Olio di menta piperita Giallo Sunset (E110) Sucralosio (E955) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 35 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Flaconi in polietilene tereftalato (PET) provvisti di chiusura a prova di bambino (polipropilene) e misurino graduato (polipropilene). Ciascuna confezione contiene un flacone di 250 ml o 500 ml di soluzione orale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Apotex Europe B.V. Darwinweg 20-2333 CR Leiden Paesi Bassi **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/99/108/002 EU/1/99/108/003 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 25/08/1999 Data dell'ultimo rinnovo: 25/08/2009 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 30/09/2010 Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

pubblicità