- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Recenti Prog Med 2022; 113: 495-554

Le principali complicanze endocrinologiche nelle emoglobinopatie: buone pratiche cliniche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)*

MADDALENA CASALE[1], MARINA BALDINI[2], PATRIZIA DEL MONTE[3], ANTONIA GIGANTE[4], ANNA GRANDONE[5], RAFFAELLA ORIGA[6], MAURIZIO POGGI[7], FRANCO GADDA[8], ROSALBA LAI[9], MONIA MARCHETTI[10], GIAN LUCA FORNI[11]

[1]Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [2]Centro Malattie Rare, UOC Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [3]SSD Endocrinologia, Ospedali Galliera, Genova; [4]Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), Fondazione per la Ricerca sulle Anemie ed Emoglobinopatie in Italia - For Anemia, Genova; [5]Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [6]SSD Talassemia, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Università di Cagliari; [7]UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; [8]UOC Urologia, Dipartimento di Chirurgia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [9]SC Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", ASL 8, Cagliari; [10]Day Service Ematologia, SOC Oncologia, Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; [11]Centro Emoglobinopatie e Anemie Congenite, Ospedali Galliera, Genova.

Pervenuto il 22 aprile 2022. Accettato il 2 maggio 2022.

Riassunto. Introduzione. Attualmente le endocrinopatie sono le complicanze più frequenti nei pazienti con emoglobinopatia, e la presenza di indicazioni a supporto del processo decisionale e dell'appropriatezza delle cure è una crescente necessità della comunità medica. **Metodi.** Il comitato direttivo della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ha selezionato un panel multidisciplinare e multiprofessionale di esperti nella gestione delle emoglobinopatie e delle endocrinopatie in pazienti pediatrici e adulti e di esperti con competenze metodologiche e organizzative per produrre raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche disponibili unitamente al parere degli esperti, al fine di supportare il processo decisionale e l'appropriatezza delle cure. Il progetto ha seguito un approccio sistematico mutuando l'approccio del Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC). **Risultati.** Il panel ha suddiviso il problema clinico in 14 aree di interesse, formulato 100 domande cliniche ed elaborato 206 raccomandazioni cliniche, ognuna riportante la forza della raccomandazione e il grado di accordo all'interno del panel. Per ogni endocrinopatia analizzata, è stata prodotta una sezione descrittiva al fine di consentire al lettore di prendere in esame i singoli aspetti della prevenzione, diagnosi e trattamento e accedere all'interpretazione delle prove e alle raccomandazioni formulate dal panel. **Conclusioni.** Il presente documento si basa sugli standard internazionali di analisi a cui si riferisce in maniera critica e contestualizzata e rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano.

Parole chiave. Emoglobinopatie, ipogonadismo, ipoparatiroidismo, ipotiroidismo, metabolismo del glucosio, peso, pubertà, sistema endocrino, sovraccarico di ferro, talassemia.

The Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies: Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE).

Summary. Background: The treatment of endocrinopathies in haemoglobinopathies is a continually expanding research area; therefore, recommendations supporting the appropriateness of treatments are a pressing need for the medical community. Methods: The Management Committee of SITE selected and gathered a multidisciplinary and multiprofessional team including experts in haemoglobinopathies and experts in endocrinopathies, who have been flanked by experts with methodological and organizational expertise, in order to formulate recommendations based on the available scientific evidence integrated by clinical experience. The project followed the systematic approach for the production of clinical practice guidelines according to the methodology suggested by the National Center for Clinical Excellence, Quality and Safety of Care (CNEC). Results: Out of 14 topics 100 clinical questions were addressed and 206 recommendations were elaborated. Strength of recommendations, panel agreement, general description of the topic, and interpretation of evidence were reported. Conclusions: Good Practice Recommendations are the final outcome of translational research and allow to transfer the latest research knowledge to the daily clinical practice of endocrine complications in haemoglobinopathies.

Key words. Endocrine system, glucose metabolism, haemoglobinopathies, height, hypogonadism, hypoparathyroidism, hypothyroidism, iron overload, puberty, thalassemia.

**Nota per gli utilizzatori*: il presente documento di Buone Pratiche (BP) rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano. Le BP si basano sugli standard internazionali di analisi a cui si riferiscono in maniera critica e contestualizzata: tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari. Spetta, pertanto, alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Premessa

Il trattamento delle endocrinopatie nelle emoglobinopatie è una area di ricerca in rapida espansione; di conseguenza, è probabile che le raccomandazioni basate sulle prove attuali possano subire delle variazioni man mano che vengano pubblicati nuovi studi.

L'approccio basato sull'evidenza del presente documento faciliterà il rapido aggiornamento delle raccomandazioni le quali saranno aggiornate ogni volta siano disponibili nuove prove.

In ogni caso l'aggiornamento del documento avverrà ogni 3 anni.

Il presente documento di Buone Pratiche (BP) è organizzato in due grandi sezioni:

1. una parte principale che riporta per ciascun argomento di interesse le domande cliniche formulate dal panel, una breve descrizione di carattere generale dell'argomento, l'interpretazione delle prove e le raccomandazioni per la pratica clinica.
   Questa parte del documento si apre con l'elenco delle domande cliniche formulate e le relative raccomandazioni, prosegue con una breve sezione dedicata alla definizione della endocrinopatia analizzata al fine di consentire al lettore di prendere in esame i singoli aspetti della prevenzione, diagnosi e trattamento e accedere all'interpretazione delle prove e alle raccomandazioni formulate dal panel.
2. n. 2 Appendici:
   - in Appendice 1 sono riportate le tabelle di sintesi:
     tabella 1. Esami di screening per patologia endocrinologica per i soggetti con emoglobinopatia; tabella 2. Completamento diagnostico di un soggetto con esami di screening alterati.
   - in Appendice 2 sono riportate l'elenco delle domande formulate dal panel.

Per le raccomandazioni è stata utilizzata la seguente classificazione:

- *Raccomandazione forte a favore (verde)*: viene fornita una raccomandazione forte quando vi è un'elevata certezza delle prove che dimostrano che i benefici complessivi dell'intervento sono chiaramente maggiore degli svantaggi.
- *Raccomandazione forte contro (rosso)*: quando vi sono prove ad alta certezza che dimostrano che gli svantaggi complessivi dell'intervento sono chiaramente maggiori dei benefici. Una raccomandazione forte contro viene utilizzata anche quando l'esame delle prove mostra che un intervento non è sicuro.
- *Raccomandazione condizionata a favore (giallo)*: quando i benefici dell'intervento sono maggiori degli svantaggi, ma l'evidenza disponibile non può escludere che gli effetti negativi siano pochi o assenti.
- *Raccomandazione condizionata contro (arancione)*: viene data una raccomandazione condizionata contro quando gli svantaggi dell'intervento sono maggiori dei benefici e ciò non è dimostrato da forte evidenza. Questa raccomandazione viene utilizzata anche dove c'è forte evidenza di effetti sia benefici che dannosi, ma dove l'equilibrio tra loro è difficile da determinare.
- *Indicazione di consenso del panel (bluastro-viola)*: il consenso del panel può essere in Pieno Accordo, Accordo Intermedio o Disaccordo in riferimento alla raccomandazione. Questo tipo di indicazione risulta fondamentale soprattutto qualora non esistano prove sufficienti per fornire una raccomandazione basata sull'evidenza e il panel consideri importante fornire una raccomandazione.

Metodi

La Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ha intrapreso un progetto volto a integrare, con metodo sistematico, le evidenze disponibili con le opinioni degli esperti, al fine di raggiungere un adeguato grado di consenso sulle raccomandazioni per la pratica clinica.

Per il raggiungimento di questo scopo, è stata condotta una revisione sistematica delle linee guida (LG) sulle endocrinopatie disponibili in letteratura, seguita dalla formulazione e discussione strutturata di specifiche raccomandazioni per la pratica clinica nelle emoglobinopatie.

Il lavoro ha portato allo sviluppo di raccomandazioni raggruppabili in specifiche aree.

Chi ha elaborato la BP

Il comitato direttivo (CD) SITE ha selezionato e riunito un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale costituito da esperti in emoglobinopatie ed esperti in endocrinopatie, al quale sono stati affiancati esperti con competenze metodologiche e organizzative, al fine di creare raccomandazioni basate sull'integrazione delle evidenze scientifiche disponibili unitamente al parere degli esperti, con lo scopo di supportare i clinici nel processo decisionale migliorando così l'appropriatezza delle cure.

I membri costituenti il panel scientifico provengono dalle seguenti aree di competenza: 2 clinici esperti in emoglobinopatie e 4 specialisti in endocrinologia esperti nella gestione di pazienti affetti da emoglobinopatie. Hanno partecipato, per le parti di competenza, anche uno specialista urologo esperto in distubi della fertilità maschile nelle emoglobinopatie e una specialista ginecologa esperta in disturbi della fertilità femminile nelle emoglobinopatie.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Fasi di sviluppo del documento

Nel 2019 il CD SITE ha individuato i membri del panel multidisciplinare, successivamente ha informato le società scientifiche specifiche per le endocrinopatie del progetto chiedendo la loro partnership al progetto.

Il progetto ha seguito un approccio sistematico mutuando l'approccio del Manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC).

Il metodo alla base del manuale metodologico è il sistema GRADE unitamente alla sua evoluzione GRADE-ADOLOPMENT che consente di valutare se è sufficiente un adattamento al contesto o l'adozione di raccomandazioni già esistenti per rispondere a determinati quesiti.

Questo approccio ha permesso al panel, di utilizzare LG già esistenti e di contestualizzarle alla popolazione in target producendo raccomandazioni formulate specificatamente per le emoglobinopatie.

Fase 1: definizione del problema, costruzione dei quesiti, ricerca della letteratura, stesura delle raccomandazioni

Il panel degli esperti ha suddiviso il problema clinico in 14 aree di interesse; entro queste aree, sono state identificate specifiche popolazioni: uomo, donna, adulti, bambini.

Per ogni area, il panel scientifico ha individuato specifici scenari e formulato le corrispondenti domande cliniche.

Nell'Appendice 2 si trova il dettaglio delle domande cliniche approvate.

Sono state effettuate l'identificazione, la valutazione e la selezione delle LG evidence-based disponibili sulla prevenzione e trattamento dell'endocrinopatie pubblicate tra il 1° gennaio 2010 e il 30 giugno 2021.

La ricerca è stata effettuata tramite una revisione sistematica di quattro principali fonti di dati: 1) banche dati specifiche di LG; 2) agenzie internazionali di salute produttrici di LG; 3) banche dati bibliografiche con riferimento alle sole LG; 4) banche dati generaliste. Le parole chiave utilizzate per la ricerca bibliografica sono: diabete mellito, malattie del sistema endocrino, disturbi della crescita, ipogonadismo, ipoparatiroidismo, ipotiroidismo, sovraccarico di ferro, complicanze beta-talassemia, beta-talassemia, anemia falciforme, disturbo dell'accrescimento staturale, disturbo dello sviluppo puberale, infertilità femminile, infertilità maschile, gravidanza, disturbi del metabolismo glucidico, ipocorticosurrenalismo, deficit di ormone della crescita (growh hormone deficiency - GHD) nell'adulto.

La ricerca è stata completata con metodo manuale e interrogando gli esperti del panel per eventuali *missing papers*.

La valutazione critica delle LG in termini di qualità, attualità e contenuti trattati è stata valutata dal panel, che ha ritenuto necessario integrare quanto selezionato con studi clinici focalizzati su evidenze specifiche per le emoglobinopatie.

Il panel, a causa della pandemia da covid 19 che ha ritardato la pubblicazione o revisione di articoli, ha ritenuto di dover mantenere aperta la finestra di pubblicazione per introdurre ulteriori eventuali evidenze scientifiche alle evidenze selezionate.

La ricerca bibliografica ha identificato nel complesso 229 titoli e abstract. Dopo una prima valutazione – eseguita sulla base degli abstract – e una seconda – effettuata sulla base dei testi integrali – sono stati considerati pertinenti in totale 189 tra LG e documenti di riferimento.

Una volta completata la valutazione della revisione della letteratura gli autori hanno risposto alle domande formulate specificando le evidenze utilizzate a supporto della risposta.

Gli autori hanno presentato e discusso quanto predisposto, nel corso di 18 riunioni plenarie svolte in modalità virtuale tra marzo 2021 e maggio 2021.

In seguito alla presentazione delle risposte, si è svolto un processo di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Il metodo GRADE è stato perseguito per attribuire il grado di forza delle raccomandazioni; le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole.

Schema di grading

Per la valutazione delle prove relative all'efficacia clinica è stata adottata la metodologia di Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) descritta e illustrata all'indirizzo https://www.gradeworkinggroup.org

Diversamente da altri sistemi, GRADE non stabilisce un nesso lineare fra la qualità delle prove e la forza della raccomandazione, ma include nella formulazione della raccomandazione anche la valutazione del rapporto fra benefici e danni dell'intervento e dei valori e delle preferenze dei pazienti.

Il sistema GRADE suddivide sulla base della valutazione del disegno dello studio, la qualità delle prove in quattro livelli:

1. prove di qualità elevata;
2. prove di qualità moderata;
3. prove di qualità bassa;
4. prove di qualità molto bassa.

Negli studi sperimentali la qualità delle prove è elevata, ma può essere diminuita valutando – per ciascuno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

degli esiti considerati – aspetti relativi alla validità interna ed esterna dello studio; negli studi osservazionali la qualità delle prove è molto bassa, ma può essere aumentata valutando – per ciascuno degli esiti considerati – aspetti relativi alla dimensione dell'effetto.

Il GRADE formula raccomandazioni forti o deboli a favore o contro l'intervento preso in esame suddividendole in:

- raccomandazione forte a favore;
- raccomandazione debole a favore;
- raccomandazione debole contro;
- raccomandazione forte contro.

"A favore" esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti desiderabili di un intervento siano superiori agli effetti avversi.

"Contro" esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti avversi di un intervento siano superiori agli effetti desiderabili.

Di norma, una evidenza di alta qualità porta a una raccomandazione forte, ma può accadere che, valutando le differenze tra la popolazione descritta e la popolazione target, l'accettabilità da parte dei pazienti e l'applicabilità degli interventi, la raccomandazione venga indicata come "debole". Viceversa, vi possono essere circostanze in cui l'evidenza è tecnicamente modesta, ma non ci sono aspetti negativi o controversi del trattamento e l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte.

Inoltre, le risposte da parte del panel degli autori è stata anche formulata sulla base della comune esperienza clinica, anche in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica.

Fase 2: definizione del testo, revisione, pubblicazione, aggiornamento

Le raccomandazioni sono state scritte utilizzando un testo chiaro e privo di ambiguità. Laddove necessario, sono state inserite note che comprendono informazioni su limiti e condizioni di applicabilità, nonché dettagli sulle popolazioni target, sugli interventi, sul setting e sugli outcome.

Al fine di migliorare la formulazione, risolvere ambiguità, rimuovere affermazioni futili o potenzialmente pericolose e suggerire commenti e criticità, è stato effettuato un processo di wording.

La versione finale del documento è stato inviata, per revisione esterna, a esperti indipendenti e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, con il fine di ricevere loro commenti e proposte di modifica o integrazione.

I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal panel degli autori, i quali hanno risposto ai commenti e hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti.

Si prevede di aggiornare il documento di BP ogni tre anni, a partire dalla data di pubblicazione. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque una metodologia simile basata sull'approccio GRADE e GRADE ADOLOPMENT. Le ricerche della letteratura saranno fatte a partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

La presa in carico delle complicanze endocrinologiche del paziente con emoglobinopatia

Raccomandazioni

Quesito n.1. Qual è la presa in carico delle complicanze endocrinologiche nei pazienti con emoglobinopatia

Raccomandazione 1.1. Nei pazienti con emoglobinopatia si raccomanda di eseguire valutazioni endocrinologiche regolari (esame clinico e screening laboratoristico), anche in assenza di sintomi e segni specifici per patologia endocrinologica.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Nei centri di cura per le emoglobinopatie, si raccomanda di includere lo specialista endocrinologo nel team di cura.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Attualmente i disordini endocrinologici rappresentano le complicanze più frequenti e con il maggiore impatto sulla qualità di vita dei soggetti con emoglobinopatia, raggiungendo tassi di prevalenza molto alti soprattutto nei soggetti in regime trasfusionale regolare[1].

Recentemente, è stato calcolato che il rischio di sviluppare una nuova complicanza endocrinologica a cinque anni è pari a circa il 10%, anche in un gruppo di soggetti con valori soddisfacenti di ferritina, concentrazione epatica di ferro (liver iron concentration - LIC) e concentrazione cardiaca di ferro (T2*) misurati alla risonanza magnetica[2]. L'accumulo patologico di ferro è certamente il fattore causale principale per lo sviluppo di endocrinopatie, ma è evidente che i parametri di sovraccarico di ferro attualmente utilizzati sono correlati, ma non realmente predittivi per lo sviluppo di una nuova complicanza endocrinologica. Inoltre, la storia naturale delle complicanze endocri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

nologiche dimostra che c'è un grado iniziale e temporaneo di reversibilità, ma la maggior parte dei disordini endocrinologici conclamati è essenzialmente irreversibile[3].

Un altro aspetto peculiare delle complicanze endocrinologiche nelle emoglobinopatie è legato alla difficoltà di sospettare la comparsa di un disordine sulla base di segni e sintomi clinici, in quanto, spesso, essi sono comuni a segni e sintomi della malattia di base, rendendo impossibile uno screening su base clinica e anamnestica.

Pertanto, è fondamentale un monitoraggio attivo e regolare dei disordini endocrinologici per poter identificare e gestire il prima possibile le nuove complicanze, non solo dal punto di vista di compenso della funzione deficitaria ma anche di ottimizzazione del sovraccarico di ferro. Dunque, lo specialista endocrinologo deve diventare parte integrante del team di cura, date la frequenza delle complicanze, la necessità di un monitoraggio regolare e la gestione precoce e continuativa dei deficit endocrinologici[4].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5] e Forni et al.[6].

Disturbo dell'accrescimento staturale

Raccomandazioni

Quesito n.2. Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per un disturbo dell'accrescimento staturale?

Raccomandazione 2.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per un disturbo dell'accrescimento staturale a partire dalla presa in carico del paziente con una cadenza di sei mesi, fino al completamento dello sviluppo staturale e puberale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.3. Come va eseguito lo screening per i disturbi dell'accrescimento staturale?

Raccomandazione 3.1. La modalità di screening raccomandata è l'accurata valutazione clinica e auxologica (peso, altezza, indice di massa corporea [BMI], altezza da seduto, velocità di crescita, stadio di Tanner) ogni sei mesi, plottando tutti i valori su curve di crescita appropriate (curve di Cacciari per pazienti italiani, WHO per pazienti non caucasici) e rapportandoli al target genetico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.4. Quali pazienti hanno un disturbo dell'accrescimento staturale?

Raccomandazione 4.1. Hanno un disturbo dell'accrescimento staturale:

- grave bassa statura (statura ≤ -2,5 deviazioni standard [DS]);
- statura ≤ -1,5 DS rispetto al target familiare e velocità di crescita (VC) ≤ -2 DS o ≤ -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi;
- statura≤ -2 DS con VC ≤ -1 DS valutata a distanza di almeno 6 mesi, o decremento della statura di 0,5 DS in un anno in bambini al di sopra di 2 anni;
- in assenza di bassa statura , VC ≤ -2 DS su un anno, o ≤ -1,5 DS su due anni consecutivi.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.5. Quali valutazioni e indagini sono raccomandate in caso di disturbo dell'accrescimento staturale?

Raccomandazione 5.1. Nei pazienti con disturbo dell'accrescimento staturale, si raccomanda di verificare il controllo ottimale della terapia per l'emoglobinopatia e di valutare:

- Hb pretrasfusionale;
- indici di flogosi;
- funzionalità epatica e renale, elettroliti, proteine totali ed elettroforesi, esame chimico-fisico delle urine;
- screening per la malattia celiaca (antiTG ± AGA a seconda dell'età del soggetto con valutazione concomitante delle IgA);
- funzionalità tiroidea (FT4, TSH);
- metabolismo fosforo-calcio (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, PTH e vitamina D).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 5.2. In caso di normalità dei suddetti esami e del persistere dell'anomalia della crescita, si raccomanda di eseguire dosaggio di IGF1 e test dinamico per la valutazione della secrezione dell'ormone della crescita.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 5.3. Per confermare il deficit di GH, si suggerisce di utilizzare il test al GHRH+ arginina, al glucagone o alla clonidina in base all'esperienza del centro come test dinamici.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Raccomandazione 5.4. Hanno il deficit di GH i pazienti con picco del GH <8 ng/ml in due test di stimolo diversi eseguiti in giorni diversi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 5.5. In caso di utilizzo del test con GHRH+arginina, hanno deficit di GH i pazienti con picco del GH <20ng/ml.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 5.6. Prima dell'inizio della terapia con rGH, si raccomanda di valutare metabolismo glucidico, funzionalità tiroidea e ipofisaria (ACTH, cortisolo, FT4 e TSH, in età puberale LH, FSH, testosterone totale/estrogeni) e di eseguire RMN della regione ipotalamo-ipofisaria.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.6. Qual è la terapia per il disturbo dell'accrescimento staturale?

Raccomandazione 6.1. Si raccomanda di ottimizzare la terapia trasfusionale chelante e lo stato nutrizionale, correggere eventuali patologie endocrine individuate (ipotiroidismo, alterata omeostasi glucidica, disturbi dello sviluppo puberale).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 6.2. Per i pz affetti da GHD, si raccomanda di utilizzare rhGH alla dose di 0.025-0.035 mg/kg/die (0,160-0,240 mg/kg/settimana) sottocute in un'unica somministrazione serale.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.7. Come monitorare i pazienti con un disturbo dell'accrescimento staturale in trattamento con rhGH?

Raccomandazione 7.1. Nei soggetti in terapia con rhGH, si raccomanda di rivalutare ogni 6 mesi i parametri auxologici, IGF1, glicemia, annualmente il profilo lipidico, le altre tropine ipofisarie e annualmente l'età ossea.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 7.2. Nei pazienti in età di transizione trattati con GH dall'età infantile si raccomanda la ripetizione del test dinamico dopo sospensione di almeno un mese della terapia con GH, per valutare la necessità di proseguire o meno la terapia a un dosaggio appropriato per l'età.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.8. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 8.1. Vanno valutati dallo specialista endocrinologo i pazienti con diagnosi di disturbi dell'accrescimento staturale nella fase di inquadramento, i pazienti con sospetto deficit di GH o di altra endocrinopatia, i soggetti con deficit di GH e/o altri ormoni per l'inizio del trattamento e il monitoraggio durante il trattamento.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

La bassa statura è una condizione altamente prevalente tra gli individui con talassemia, con percentuali comprese tra l'8 e il 75%. Tale condizione diventa solitamente evidente dall'età di 5-6 anni nei maschi e dagli 8 anni nelle femmine, ma nei pazienti ben trasfusi e ben chelati può essere osservata dopo i primi 10 anni di vita, con ritardo o attenuazione dello spurt di crescita puberale e riduzione dell'altezza finale[7].

Segni e sintomi

La bassa statura nei pazienti talassemici è frequentemente disarmonica con una riduzione del rapporto tra segmento corporeo superiore e inferiore, causata da una predominante crescita degli arti e brevità del tronco. Questa caratteristica è legata a meccanismi non ancora completamente chiariti. L'anemia cronica, il sovraccarico di ferro, la tossicità dei farmaci ferrochelanti e in particolare della desferrioxamina, la platilospondilia e il ritardo puberale sono i fattori maggiormente associati alla disproporzione corporea e alla bassa statura[7].

Diagnosi

Un deficit dell'accrescimento staturale va sospettato quando un bambino presenta:
- statura ≤ -2 DS con VC ≤ -1 DS valutata a distanza di almeno 6 mesi, o decremento della statura di 0,5 DS in un anno in bambini al di sopra di 2 anni;
- grave bassa statura (statura ≤ -2,5 DS);
- statura ≤ -1,5 DS rispetto al target familiare e velocità di crescita (VC) ≤ -2 DS o ≤ -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi;
- in assenza di bassa statura, VC ≤ -2 DS su un anno, o ≤ -1,5 DS su due anni consecutivi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Per facilitare il calcolo automatico della DS, il panel suggerisce l'utilizzo di calcolatori automatici affidabili, come per esempio: http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3 . In questo modo anche medici non esperti in auxologia possono orientarsi adeguatamente e predisporre una visita auxologica specialistica.

Nei pazienti con emoglobinopatia si raccomanda di eseguire lo screening per la bassa statura dal momento della loro presa in carico, con rivalutazioni seriate ogni 6 mesi. Prima di poter definire una crescita patologica, si impone un periodo di osservazione con la valutazione della velocità di crescita di almeno 6-12 mesi. La velocità di crescita, ovvero il cambiamento di peso o altezza in un determinato periodo di tempo (per es., i centimetri di altezza guadagnati in un anno), è un indice di crescita più sensibile rispetto a una singola misurazione.

Lo screening per la bassa statura prevede la valutazione di: percentili di altezza in piedi e da seduto, stadio puberale secondo le tavole di Tanner, indice di massa corporea (BMI), proporzioni dei vari segmenti scheletrici e ogni eventuale nota dismorfica, presenza di lesioni simil-rachitiche a carico del carpo e delle ginocchia e la presenza di platispondilia. Necessario richiedere misurazione dell'altezza dei genitori per la valutazione del target genetico.

Le tavole percentiliche da utilizzare sono locali (Cacciari, Allegato 1) per i pazienti caucasici cresciuti in Italia, internazionali (WHO, Allegato 2, https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm) per i pazienti di altra etnia o provenienza.

Il calcolo del target genetico si esegue secondo la seguente formula[8]:

- [(statura madre + statura padre +13 cm se maschio) / 2] ± 8 cm
- [(statura madre + statura padre - 13 cm se femmina) / 2] ± 8 cm.

La valutazione delle proporzioni corporee consiste nella misurazione dall'apertura delle braccia (Arm Span), dal rapporto tra altezza da seduti/altezza totale e dal rapporto tra lunghezza del tronco/lunghezza delle gambe. La lunghezza delle gambe può essere determinata misurando l'altezza da seduti e sottraendola all'altezza totale (altezza subischiatica). Il rapporto altezza da seduti/altezza totale va riportato su opportune curve di riferimento[9]. La valutazione del BMI si esegue con il calcolo peso (kg)/ altezza al quadrato (metri^2).

È consigliabile che nel paziente con bassa statura si verifichi l'adeguatezza della terapia trasfusionale e chelante e che vengano eseguiti i seguenti esami ematochimici:

- emocromo e indici di flogosi;
- funzionalità epatica e renale, elettroliti, emogasanalisi, proteine totali ed elettroforesi, esame chimico-fisico delle urine;
- screening per la malattia celiaca (antiTG ± AGA a seconda dell'età del soggetto con valutazione concomitante delle IgA);
- funzionalità tiroidea (FT4, TSH);
- metabolismo fosfo-calcico (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, PTH e vitamina D);
- IGF-1.

Quando siano state escluse le cause sopraelencate di bassa statura, va indagato un deficit di GH, attraverso test da stimolo del GH[10]. La valutazione del GH basale e della secrezione spontanea del GH (notturna o il profilo delle 24 ore) non sono raccomandate, per l'ampia variabilità nei valori di GH.

La somministrazione di steroidi gonadici nei giorni precedenti il test (*priming*) è stata suggerita nei bambini in età pubere che però siano ancora prepuberi, allo scopo di ridurre il numero dei falsi positivi in quanto la normale secrezione di GH in età pubere dipende anche dall'azione degli ormoni sessuali. Tuttavia, il priming con steroidi nei bambini in epoca peripuberale rimane un argomento controverso. Un rallentamento della crescita nel periodo puberale o immediatamente precedente può dipendere il più delle volte da un ritardo costituzionale di crescita e pubertà o da una patologia della pubertà stessa, problematiche che non prevedono l'utilizzo di ormone della crescita.

Il test da stimolo del GH si esegue secondo protocolli standardizzati.

Un picco di GH <8 ng/ml in 2 test di provocazione effettuati in 2 giorni differenti è indicativo di deficit di GH. Il test all'ipoglicemia insulinica è stato storicamente quello principale, ma a oggi è meno usato per i rischi che comporta l'ipoglicemia, particolarmente in una popolazione fragile come i soggetti con talassemia. Qualora si utilizzi il test GHRH+arginina, stimolo molto potente per la secrezione di GH che agisce sia a livello ipotalamico sia direttamente a livello ipofisario, è indicativo di deficit di GH un picco <20 ng/ml.

Una RM della regione ipotalamo-ipofisaria è utile per valutare le dimensioni dell'ipofisi, nel sospetto di un sovraccario ghiandolare di ferro e per escludere patologie da effetto massa.

I pazienti che sono stati trattati per GHD in età infantile devono essere sottoposti a retesting durante l'età di transizione, definita come quella compresa tra il momento di raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni, dopo almeno un mese dalla sospensione della terapia con rhGH (eccettuati i pazienti con panipopituitarismo o con malformazioni congenite della regione ipotalamo-ipofisaria o portatori di mutazioni genetiche che comportano un deficit di GH, in cui il retesting non è necessario). È importante sottolineare come l'età di transizione sia un periodo critico per l'acquisizione del picco di massa ossea e muscolare. In caso di de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

ficit di GH confermato, la terapia può essere ripresa, adeguandone i dosaggi, che saranno intermedi tra quelli del bambino e quelli, più bassi, che si utilizzano nell'adulto.

Terapia

Il primo approccio fondamentale alla bassa statura in un bambino con emoglobinopatia è garantire un corretto regime trasfusionale, mantenendo un valore di Hb pretrasfusionale tra 9,5 e 10,5 g/dL[7] e un adeguato bilancio del ferro, mantenendo un valore di ferritina normale o il più possibile vicino alla norma[7,11].

Tuttavia, i farmaci ferrochelanti stessi possono causare tossicità ossea e indurre disturbi della crescita[5] come è stato osservato per dosaggi di deferoxamina >40 mg/kg/die. Infatti, è riportata una rapida ripresa della velocità di crescita in seguito alla riduzione della deferoxamina a una dose <40 mg/kg/die e per tale ragione, fino a completamento della crescita staturale, non è indicato superare questo dosaggio, per evitare la tossicità ossea[5]. Inoltre, è necessario regolare il dosaggio di deferoxamina in riferimento al valore di ferritina, utilizzando il calcolo dell'indice terapeutico secondo la seguente formula:

Indice terapeutico = dose media giornaliera (mg/kg)/ ferritina (μg/L)

La dose media giornaliera si calcola con la seguente formula:

dose effettivamente somministrata a ogni infusione × numero di dosi giornaliere/7

Per prevenire danni da tossicità da deferoxamina è necessario mantenere stabilmente l'indice terapeutico della deferoxamina <0,025. Il deferasirox, farmaco ferrochelante orale assunto in monosomministrazione giornaliera, non è stato associato a disturbi della crescita nei bambini trattati a partire dai 2 anni di vita[12].

Nel bambino con bassa statura vanno corretti eventuali disordini endocrinologici potenzialmente associati al deficit di crescita (ipotiroidismo, disturbi del metabolismo glucidico, ritardo dello sviluppo puberale) ed eventuali deficit nutrizionali, vitaminici o di micronutrienti (carenza di folati, vitamina D, vitamina A, zinco)[5].

In caso di diagnosi confermata di deficit di GH, va iniziata terapia con rhGH alla dose di 0,025-0,035 mg/kg/die in un'unica somministrazione sottocutanea serale, per mimare gli effetti metabolici della fisiologica secrezione di GH. La risposta alla terapia sostitutiva è molto variabile, probabilmente legata alla diversa gravità del deficit di GH, alla compliance al trattamento sostitutivo e a una diversa risposta individuale dei pazienti[13]. È necessario individualizzare la dose della terapia sostitutiva, cercando di raggiungere la dose minima efficace[14]. La valutazione della crescita durante il trattamento con rhGH è il parametro più importante per il monitoraggio dei bambini con deficit di GH in trattamento sostitutivo. Il monitoraggio sierico dei livelli di IGF-1 è utile, soprattutto per valutare compliance e sicurezza ma non correla sempre alla risposta clinica[14]. Quando i livelli di IGF-1 sono al >+2 deviazioni standard, andrebbe considerata una riduzione della dose di rhGH per mantenere i livelli di IGFI nel range di normalità.

Algoritmi predittivi suggeriscono che la risposta alla dose di rhGH nel primo anno di terapia è una delle variabili predittive più importanti per l'efficacia del trattamento.

Durante la terapia con rhGH, è indicato uno stretto monitoraggio dei possibili effetti collaterali, come cefalea, papilledema, nausea e vomito, ipertensione endocranica, edema periferico per ritenzione di fluidi, artralgia, mialgia, sindrome del tunnel carpale, parestesie, reazioni al sito di iniezione, scivolamento epifisi femorale, scoliosi progressiva. La terapia con rhGH è stata associata anche allo sviluppo di ipotiroidismo, ipocortisurrenalismo e ad alterazioni del metabolismo glucidico, soprattutto diabete[15]. La gestione di questi effetti avversi può includere la temporanea riduzione del dosaggio o la sospensione del GH. Nei pazienti talassemici, che sono a rischio di deficit multipli di ormoni pituitarici, è necessario monitorare lo sviluppo di altri deficit ormonali (funzione tiroidea, cortico-surrenalica, ormoni sessuali, secondo le indicazioni riportate in questo documento).

Criteri di sospensione della terapia con rhGH sono: altezza finale raggiunta, altezza finale approcciata con la velocità di crescita <2 cm totali in 1 anno.

Si consiglia un test di stimolazione del GH dopo un intervallo di 1 mese dalla sospensione della terapia sostitutiva. Se si conferma la diagnosi di deficit di GH nell'età della transizione, è indicato continuare la terapia sostitutiva, per le importanti azioni metaboliche del GH anche in età adulta. L'adeguamento della terapia sostitutiva nel paziente adulto, in funzione degli obiettivi di cura, dovrebbe essere condotto in stretta collaborazione con gli endocrinologi.

È fondamentale una stretta collaborazione tra il medico esperto nella gestione delle emoglobinopatie e lo specialista endocrinologo in considerazione della complessità clinica e patogenetica della malattia. L'anemia cronica, la possibile interferenza del regime trasfusionale e del sovraccarico di ferro sui test di funzionalità ghiandolare, l'epatopatia cronica e le patologie cardiache associate, rendono necessario un approccio diagnostico e terapeutico differente rispetto ai comuni (singoli o combinati) quadri di ipofunzione endocrinologica osservati in altri contesti clinici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Punti controversi

- Controversie relative all'aspetto diagnostico riguardano soprattutto i cut-off del picco di GH distintivi per deficit, che subiscono variazioni in base al tipo di test utilizzato, all'indice di massa corporea del soggetto, alla fascia d'età e al ricorso o meno al priming con steroidi sessuali[16]. Infatti, è molto discussa la necessità di eseguire il priming con steroidi sessuali per aumentare la specificità del test di stimolo del GH. Le strategie applicate dagli endocrinologi pediatri variano da nessun priming, al ricorso a esso solo nei bambini con ritardo puberale, fino a indicazione per tutti bambini prepuberi, senza una chiara consensus sulla modalità di esecuzione e le indicazioni per la sua applicazione[17].
- Non c'è unanime accordo sul tipo di test di provocazione da utilizzare e sul limite del picco di GH maggiormente predittivo per deficit di GH, anche in considerazione dell'influenza su tale valore di fattori come BMI e metodo di laboratorio utilizzato per il dosaggio del GH[18].
- Per quanto riguarda la terapia, non c'è accordo pieno sulla dose di partenza con rhGH e sulla definizione di risposta terapeutica. La variabilità nelle percentuali di bambini *poor responders*, che nei vari studi è stata riporatata tra il 13 e il 36%, è stata addebitata oltre che a scarsa compliance, fattori ambientali e genetici, anche a differenze nella definizione della risposta alla terapia con rhGH che rimane tuttora controversa[16].
- È molto discussa anche la durata ideale della terapia, per l'assenza di studi sugli effetti a lungo termine, soprattutto nei soggetti affetti da emoglobinopatie[10] e per i risultati contrastanti relativi agli eventi avversi e alla mortalità in soggetti trattati con rhGH[19].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], NICE[14], de Sanctis et al.[15], Murray et al.[16], Collett-Solberg et al.[17], Ngim et al.[19], Grimberg et al.[20], Growth Hormone Research Society[21], Wu et al.[22], AIFA[23].

Disturbo dello sviluppo puberale

Raccomandazioni

Quesito n.9. Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per i disturbi dello sviluppo puberale?

Raccomandazione 9.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per disturbi dello sviluppo puberale a partire dall'età puberale, cioè 12 anni, con cadenza semestrale, fino a completamento dello sviluppo puberale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.10. Come va eseguito lo screening per i disturbi dello sviluppo puberale?

Raccomandazione 10.1. La modalità di screening raccomandata è la valutazione dello stadio di Tanner, la misurazione del volume testicolare e della velocità di crescita.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.11. Quali pazienti maschi hanno un disturbo dello sviluppo puberale?

Raccomandazione 11.1. Hanno un disturbo dello sviluppo puberale i pazienti maschi con assenza di segni di sviluppo puberale (volume testicolare <4 ml) dopo i 14 anni e i soggetti con mancata progressione puberale dopo un inizio spontaneo della pubertà entro un periodo di 6-12 mesi.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.12. Quali pazienti femmine hanno un disturbo dello sviluppo puberale?

Raccomandazione 12.1. Hanno un disturbo dello sviluppo puberale le pazienti femmine con assenza di telarca dopo i 13 anni o con mancata progressione puberale dopo un inizio spontaneo della pubertà, o con mancata comparsa di menarca dopo 4 anni dalla comparsa del telarca o con assenza di menarca entro i 16 anni di età.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 12.2. In caso di ritardo puberale, si raccomanda il dosaggio di LH, FSH, 17 Beta-estradiolo nelle femmine, testosterone totale nei maschi, TSH, FT4, prolattina, IGF-1, la valutazione dell'età ossea ed ecografia pelvica nella femmina, a completamento diagnostico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 12.3. In tutti i pazienti con mancato inizio di sviluppo puberale, entro l'età di 13 anni nella femmina e 14 anni nel maschio, si raccomanda un breve ciclo di 3-6 mesi di terapia ormonale (estrogeni nella femmina e testosterone nel maschio) a basse dosi, seguito da un periodo di sospensione con rivalutazione clinico-laboratoristica, per discriminare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

il ritardo costituzionale di crescita e pubertà dall'ipogonadismo ipogonadotropo.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 12.4. Hanno ritardo costituzionale di crescita e sviluppo puberale i ragazzi/e con un disturbo dello sviluppo puberale, come precedentemente definito, bassi valori di LH, FSH, 17β-estradiolo nelle femmine e testosterone totale nei maschi, con ripresa dello sviluppo puberale dopo 1-2 cicli di induzione della pubertà con ormoni a basse dosi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 12.5. Hanno ipogonadismo ipogonadotropo i ragazzi/e con un disturbo dello sviluppo puberale, come precedentemente definito, ridotta velocità di crescita, bassi valori di LH, FSH, 17β-estradiolo nelle femmine e testosterone totale nei maschi, con assenza di sviluppo puberale dopo 1-2 cicli di induzione della pubertà con ormoni a basse dosi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 12.6. In caso di diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo, si raccomanda di eseguire RM ipofisaria e valutazione degli ormoni ipofisari a completamento diagnostico.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.13. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale?

Raccomandazione 13.1. Nel caso di ritardo costituzionale di crescita e sviluppo puberale con inizio spontaneo della pubertà, si suggerisce rassicurazione e vigile attesa, in accordo con il paziente e i genitori, con periodici controlli clinico-laboratoristici ogni 3-6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 13.2. In tutti i pazienti con mancato inizio di sviluppo puberale, si raccomanda un breve ciclo di 3-6 mesi di terapia ormonale (estrogeni nella femmina e testosterone nel maschio) a basse dosi, seguito da un periodo di sospensione con rivalutazione clinico-laboratoristica, per discriminare il ritardo costituzionale di crescita e sviluppo puberale dall'ipogonadismo ipogonadotropo.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 13.3. In caso di mancato inizio dello sviluppo puberale, si raccomanda di iniziare la terapia non prima di un'età cronologica di 14 anni o un'età ossea di 12 anni nel sesso maschile; non prima di un'età cronologica di 13 anni o di un'età ossea di 11 anni nel sesso femminile.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.14. Qual è la terapia ormonale per il ritardo puberale nei maschi?

Raccomandazione 14.1. Nei pazienti con ritardo puberale, la terapia ormonale raccomandata nei maschi è testosterone enantato, propionato o cipionato in formulazione depot da somministrare i.m. ogni 4 settimane, con dose iniziale di 50 mg, per un periodo di 3-6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 14.2. In caso di mancata risposta al primo ciclo, si suggerisce di considerare un secondo ciclo di trattamento con un incremento di dose di 25-50 mg, rispetto alla dose iniziale.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 14.3. Nei casi confermati di ipogonadismo ipogonadotropo, si raccomanda di aumentare gradualmente la dose di testosterone fino al raggiungimento della dose dell'adulto nell'arco di 3-4 anni.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 14.4. Solo nei casi confermati di ipogonadismo ipogonadotropo, si suggerisce di prendere in considerazione nei maschi l'utilizzo di gonadotropine, come alternativa al testosterone solo per l'induzione dello sviluppo testicolare a partire dall'età di 14 anni.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.15. Qual è la terapia ormonale per il ritardo puberale nelle femmine?

Raccomandazione 15.1. Nelle pazienti con ritardo puberale, la terapia raccomandata è il 17β-estradiolo a basse dosi, preferibilmente per via transdermica.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 15.2. Si raccomanda di aggiungere la terapia con progestinico alla comparsa del flusso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

mestruale indotto oppure dopo 24-36 mesi dall'inizio della terapia con estrogeni.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.16. Come monitorare i pazienti maschi con ritardo puberale in trattamento?

Raccomandazione 16.1. Si raccomanda di monitorare la risposta alla terapia con testosterone, attraverso la valutazione dello stadio puberale, della crescita staturale, dei livelli di testosterone totale almeno ogni 3-6 mesi e dell'età ossea una volta l'anno.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.17. Come monitorare le pazienti femmine con ritardo puberale in trattamento?

Raccomandazione 17.1. Si raccomanda di monitorare la risposta alla terapia con estrogeni attraverso la valutazione dello stadio puberale, della crescita staturale, delle dimensioni di utero e ovaie all'ecografia almeno ogni 3-6 mesi e dell'età ossea una volta l'anno.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 17.2. Si raccomanda un attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.18. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 18.1. Si raccomanda di riferire allo specialista endocrinologo tutti i pazienti con ritardo dello sviluppo puberale sia nella fase di inquadramento diagnostico che dell'impostazione delle scelte terapeutiche.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Un corretto sviluppo puberale richiede il regolare funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, affinché il soggetto possa raggiungere la piena maturazione sessuale e la potenziale capacità riproduttiva. Rimangono ancora sconosciuti i fattori trigger dello sviluppo puberale e le ragioni precise della grande variabilità interindividuale nell'attivazione dell'asse e nell'induzione e progressione dello sviluppo puberale[24]. Lo sviluppo puberale conduce il soggetto alla comparsa dei caratteri sessuali secondari e al raggiungimento della capacità riproduttiva.

Epidemiologia

I disturbi dello sviluppo puberale rappresentano la più frequente problematica endocrinologica del paziente pediatrico con talassemia major, potendo manifestarsi in maniera variabile dal ritardo puberale all'arresto della progressione puberale, fino a quadri di ipogonadismo[25]; tra essi l'ipogonadismo ipogonadotropo è il quadro di più frequente riscontro[26]. Prevalenza e gravità dell'ipogonadismo in pazienti con talassemia major variano ampiamente nelle diverse casistiche in funzione della fascia di età analizzata, del genotipo dei pazienti, della gestione del sovraccarico di ferro e delle complicanze associate[26]. Secondo dati provenienti da 29 centri nel 2004 su un totale di 3817 pazienti adolescenti e adulti con talassemia major l'ipogonadismo aveva una prevalenza del 38% nelle femmine e del 43% nei maschi[1,5].

Segni e sintomi

Il ritardo dello sviluppo puberale è caratterizzato dalla completa assenza di segni dello sviluppo puberale all'età di 13 anni nelle femmine e 14 anni nei maschi.

L'arresto dello sviluppo puberale è caratterizzato dalla mancata progressione dello sviluppo puberale per un periodo di 6-12 mesi[5]. In questo caso, le dimensioni testicolari si arrestano a 6-8 ml nei maschi e le dimensioni mammarie allo stadio B3 nelle femmine; anche la velocità di crescita risulta fortemente rallentata oppure arrestata[5].

Il ritardo puberale ha un impatto psicologico negativo sia nei pazienti che nei genitori.

Diagnosi

Nella popolazione pediatrica generale la più frequente forma di ritardo puberale è rappresentata dal ritardo maturativo di crescita e sviluppo puberale (CDGP)[27] caratterizzato da un quadro di ritardo di crescita in età evolutiva e ritardo dello sviluppo puberale in adolescenza con una spontanea risoluzione al massimo entro i 18 anni di età, soprattutto nei pazienti con patologie croniche. Esso si riscontra in più dell'83% dei maschi e nel 30-50% delle femmine con ritardo puberale[28]. Tale condizione rappresenta una diagnosi di esclusione e, pertanto, la diagnosi differenziale dovrà essere effettuata con 3 grandi categorie: ipogonadismo ipergonadotropo (rispettivamente 7% dei maschi e 25% delle femmine con ritardo puberale), ipogonadismo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

ipogonadotropo permanente (rispettivamente 9% dei maschi e 20% delle femmine con ritardo puberale) – a sua volta distinto in congenito, isolato o sindromico – e acquisito, e ipogonadismo ipogonadotropo transitorio o funzionale, in cui il ritardo puberale è determinato da una ritardata maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi secondario a una sottostante condizione patologica (20% dei casi di ritardo puberale)[28]. Nel soggetto con talassemia trasfusione-dipendente il ritardo puberale viene spesso collocato in quest'ultima categoria da diversi autori[27], sebbene sia possibile riscontrare, anche se più raramente, forme di ipogonadismo ipergonadotropo da danno gonadico[26]. Si ritiene che il principale meccanismo alla base dell'ipogonadismo nel soggetto con talassemia sia la deposizione di ferro a livello delle cellule gonadotrope ipofisarie, in quanto esse appaiono particolarmente sensibili all'accumulo di ferro indotto dal regime trasfusionale cronico in maniera dose-dipendente[29]. Un altro meccanismo che concorre all'ipogonadismo ipogonadotropo nella talassemia coinvolge il sistema della leptina, uno dei principali attivatori dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nel periodo puberale. In diversi studi, infatti, i livelli di leptina dei soggetti talassemici in vari gruppi di età sono risultati inferiori alla norma[30] e tale alterazione è risultata correlata ai livelli del recettore della transferrina e quindi all'accumulo di ferro[25]. In diversi lavori scientifici, inoltre, è emerso come il genotipo β0/β0, condizionante un maggiore fabbisogno trasfusionale nel tempo, rappresenti un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di complicanze endocrine anche in pazienti in terapia ferrochelante[31]. In particolare, l'86,4% dei soggetti con genotipo β0/β0 sviluppa un ipogonadismo ipogonadotropo rispetto al 25% dei soggetti con genotipo β0/β+[32]. Infine, va considerata la possibilità di un danno gonadico nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo; infatti, negli schemi di condizionamento vengono utilizzati farmaci gonadotossici, quali busulfano, ciclofosfamide e ciclosporina[26].

L'inquadramento del paziente con ritardo puberale parte da una attenta ricostruzione dell'anamnesi. È necessaria valutazione della familiarità per ritardo puberale, pattern di crescita ed epoca di inizio dello sviluppo puberale nei genitori; infatti, tra il 50 e il 75% dei soggetti con ritardo maturativo di crescita e sviluppo (constitutional delay of growth and puberty - CDGP) ha una storia familiare positiva di ritardo puberale[33,34]. Inoltre, nel caso del paziente talassemico sarà importante considerare il genotipo, l'entità del regime trasfusionale, il tipo di farmaco chelante utilizzato e l'intensità del sovraccarico cronico di ferro.

L'iter diagnostico prosegue con esame clinico e valutazione auxologica: peso, statura e stadio puberale secondo Tanner, valutazione del volume testicolare nel maschio, ricostruzione della curva di crescita con precedenti misure e calcolo della velocità di crescita staturale/anno. La velocità di crescita, ovvero il cambiamento di peso o altezza in un determinato periodo di tempo (per es., i centimetri di altezza guadagnati in un anno), è un indice di crescita più sensibile rispetto a una singola misurazione. La maggior parte dei soggetti con CDGP infatti presenta un rallentamento della crescita staturale in epoca prepuberale con conseguente bassa statura o deflessione della curva di crescita; nei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo isolato la crescita staturale è costante durante l'infanzia mentre in epoca puberale si verifica una deflessione della statura per il mancato spurt puberale[28].

Si procede quindi alla valutazione dell'età ossea, preferibilmente mediante metodica di Greulich e Pyle o di Tanner Whitehouse RUS III[24].

Il dosaggio ormonale prevede, oltre al dosaggio dei livelli di IGF1 e degli ormoni tiroidei, il dosaggio di LH, FSH, estrogeni nella femmina e testosterone totale nel maschio. Livelli elevati di gonadotropine indicano un danno gonadico, molto raro nelle emoglobinopatie. Livelli bassi di LH ed FSH si riscontrano sia nel CDGP che nell'ipogonadismo ipogonadotropo, funzionale o permanente. È utile l'interpretazione contestuale della velocità di crescita per procedere alla diagnostica di II livello[24].

In presenza di gonadotropine basse e una velocità di crescita nel range prepuberale risulta utile eseguire un test al GnRH; una risposta scarsa o con bassi valori di LH ed FSH conferma la diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo, tuttavia, pazienti con CDGP o ipogonadismo ipogonadotropo possono avere entrambi una risposta prepuberale[24]; anche il test allo human Chorionic Gonadotropin (hCG) è stato utilizzato per differenziare il CDGP dall'ipogonadismo ipogonatropo. I livelli di picco di testosterone sono inferiori nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo rispetto ai pazienti con CDGP[24]. In caso di gonadotropine basse è raccomandata una RM encefalo (T2) con studio della regione ipotalamo-ipofisaria[10,24].

In presenza di gonadotropine basse e di una velocità di crescita inferiore al range prepuberale il quadro suggerisce un ipogonadismo ipogonadotropo funzionale o permanente o un deficit ipofisario multiplo per cui vanno eseguiti un controllo globale della funzionalità ipofisaria e una RM encefalo con studio della regione ipotalamo-ipofisaria[24].

Infine, l'ecografia pelvica nella femmina consente di valutare le dimensioni di utero e ovaie[10].

Nei pazienti con ritardo puberale in cui non viene intrapresa la terapia ormonale si raccomanda un monitoraggio clinico-laboratoristico e strumentale con controlli ogni 3-6 mesi per rivalutazione dello stadio puberale, dei parametri auxologici e della velocità di crescita, dei livelli di ormoni sessuali (LH, FSH e testosterone totale) e dell'età ossea una volta l'anno. Obiettivo della rivalutazione è infatti stabilire se vi sia una spontanea progressione puberale o al contrario la necessità di trattamento ormonale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Terapia

Nel paziente con disturbo dello sviluppo puberale con talassemia trasfusione-dipendente, le strategie sono rappresentate da:

- ottimizzazione della terapia ferrochelante attraverso regimi ferrochelanti aggressivi o combinati, che in alcuni studi si sono dimostrati capaci di ripristinare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi[35];
- induzione dello sviluppo puberale con terapia ormonale, che prevede la valutazione complessiva del paziente e andrà individualizzata in base a diversi fattori, tra cui età, entità del sovraccarico di ferro, patologia epatica cronica, aspetti psicologici correlati al mancato inizio o arresto dello sviluppo puberale.

  Dal momento che alla comparsa di un ritardo puberale la presentazione clinica e l'assetto ormonale non permettono di distinguere un quadro di ritardo puberale autolimitantesi e un quadro di ipogonadismo ipogonadotropo, nel maschio è indicato iniziare con un ciclo di 3-6 mesi di testosterone (enantato/cipionato/propionato) a un basso dosaggio (50 mg ogni 4 settimane con somministrazione in muscolo), seguito da rivalutazione, con possibilità di eseguire un secondo ciclo, con incremento di dose di 25-50 mg per altri 3-6 mesi. Se il paziente presenta un incremento del volume testicolare, si provvede alla sospensione della terapia e al monitoraggio clinico della progressione puberale, in quanto questa situazione è indicativa di un semplice ritardo puberale. Una mancata progressione dello sviluppo puberale indica invece una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo e il trattamento verrà ripreso con basse dosi e con un successivo graduale incremento di dose di testosterone di 50 mg ogni 6-12 mesi; una volta raggiunto il dosaggio di 100-150 mg al mese si passerà alla somministrazione ogni 15 giorni, fino alla dose dell'adulto che viene raggiunta gradualmente nell'arco di 3 anni. Esistono studi promettenti sull'uso dell'induzione dello sviluppo puberale nei maschi utilizzando testosterone in gel per via transdermica (iniziando con la dose di 10 mg/die), e questa è probabilmente una opzione che si svilupperà in futuro[36]. L'induzione puberale con testosterone nei maschi permette anche di individuare i pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo, nei quali non si osserva un incremento di volume testicolare in risposta alla terapia, a differenza dei pazienti con semplice ritardo puberale.

  Nei pazienti maschi con ipogonadismo ipogonadotropo confermato, un'opzione di trattamento è rappresentata dall'induzione di sviluppo puberale con gonadotropine (FSH e hCG) per permettere la maturazione e l'aumento di volume testicolare, passando poi a una terapia di mantenimento con testosterone. Secondo alcuni autori questo approccio sarebbe preferibile in quanto più fisiologico; non esistono comunque in letteratura evidenze di un effetto sfavorevole dell'induzione della pubertà con testosterone sullo sviluppo del tessuto spermatogenetico e sulla futura fertilità.

Particolare attenzione va posta nell'usare dosi basse di steroidi sessuali per l'induzione della pubertà, allo scopo di non indurre una precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione. Infatti, mentre basse concentrazioni di estrogeni, sia nella femmina che nel maschio – nel quale il testosterone agisce sull'osso grazie alla sua aromatizzazione a estrogeno –, sono responsabili del picco puberale del GH durante lo spurt puberale e quindi dell'aumento della velocità di crescita in questa fase della vita, concentrazioni da età adulta di estrogeni/testosterone portano a una maturazione dell'osso con fusione delle epifisi e cessazione della crescita.

Nella femmina la terapia ormonale prevede una fase di induzione con basse dosi di estrogeni, seguita da una rivalutazione dopo sospensione della terapia. In caso di mancata progressione puberale, il trattamento con estrogeni viene ripreso con incrementi graduali di dose. Il ciclo di induzione completa dura circa 2-3 anni; al momento della comparsa di perdite ematiche vaginali è necessario aggiungere un progestinico per 10 giorni al mese dal 17° al 26° giorno del ciclo.

Si raccomanda l'uso di 17 beta estradiolo transdermico da 25 µg. La terapia iniziale prevede 3,1-6,2 µg/die (1/8-1/4 di cerotto), da aumentare di 3,1-6,2 µgr/die dopo 6 mesi. Il cerotto va applicato continuativamente e cambiato due volte a settimana (ogni 3,5 giorni). Gli incrementi successivi previsti sono pari a 3,1-6,2 µg fino alla dose di 25 µg (1 cerotto intero). Se non è possibile l'uso della formulazione transdermica, si suggerisce l'uso di etinilestradiolo orale cpr da 10 µg iniziare con 2,5 (1/4 cpr), aumentando a 5 µg al giorno (1/2 cpr) dopo 6-12 mesi.

La terapia con progestinico deve essere effettuata per 10-12 giorni al mese per evitare l'iperplasia endometriale. I farmaci utilizzati sono il medrossiprogesterone acetato 5 mg una volta al giorno, il norestisterone 5 mg, l'utrogestano 200 mg 1 volta al giorno.

È necessario monitorare l'insorgenza di possibili effetti collaterali legati alla terapia, con valutazione della pressione arteriosa e del profilo lipidico. Per il rischio descritto di episodi tromboembolici va prestata particolare attenzione ai soggetti con storia di trombofilia già prima di intraprendere tale terapia.

Lo screening trombofilico, il profilo coagulativo e il dosaggio dei livelli di omocisteina prima dell'inizio della terapia ormonale consentono di individuare una predisposizione allo sviluppo di tali eventi e sono pertanto suggeriti.

Si suggerisce il monitoraggio della "salute ossea" con DEXA solo nei casi in cui sia possibile una valutazione con appropriati valori di riferimento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Punti controversi

- Per quanto riguarda il sesso femminile nonostante un ampio numero di pazienti con talassemia trasfusione-dipendente trattate con terapia ormonale sostitutiva, al momento sono disponibili pochi dati che supportino il clinico nella scelta del migliore regime terapeutico possibile; non vi sono inoltre studi clinici circa i potenziali fattori di rischio ed effetti collaterali della terapia ormonale effettuata in maniera continuativa in adolescenti e giovani adulte con talassemia trasfusione-dipendente[37]. Al momento sono disponibili in commercio diverse formulazioni di estrogeni, in particolare la somministrazione di estradiolo per via transdermica sembra essere più fisiologica rispetto alla somministrazione per via orale, evitando l'effetto di primo passaggio epatico[38,39]. Inoltre, l'associazione degli estroprogestinici orali con l'incrementato rischio di eventi tromboembolici venosi e arteriosi, di modifiche cardiometaboliche sfavorevoli (incremento della pressione arteriosa, alterato profilo lipidico) e alterazioni della funzionalità epatica rende necessaria una particolare attenzione nell'utilizzo di tali farmaci soprattutto nelle pazienti con emoglobinopatia, che presentano uno stato di ipercoagulabilità secondario alla patologia stessa[37].
- Anche nel sesso maschile molte controversie riguardano segnalazioni circa il rischio di episodi tromboembolici e di eventi cardiovascolari in giovani e adulti in terapia con testostosterone. Comunque, nei soggetti con talassemia queste complicanze sono state riportate solo occasionalmente[40]. Pertanto, vanno attentamente considerati potenziali effetti collaterali, soprattutto nei soggetti splenectomizzati e/o con storia di trombofilia prima di intraprendere tale terapia[41].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: de Sanctis et al.[15,42,39], Palmert e Dunkel[24], Howard e Dunkel[28], Salonia et al.[41], Dye et al.[43], Mason et al.[44], Tubman et al.[45].

Ipogonadismo femminile

Raccomandazioni

Quesito n.19. Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per ipogonadismo nelle donne con emoglobinopatie?

Raccomandazione 19.1. Si raccomanda la valutazione per ipogonadismo in presenza di amenorrea primaria (assenza di menarca all'età di 16 anni), amenorrea secondaria (mestruazioni assenti per ≥3 mesi in una donna con cicli precedenti regolari o mestruazioni assenti per ≥6 mesi in donne con cicli precedentemente irregolari) e di oligomenorrea (<9 cicli/anno).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.20. Come va eseguito lo screening per ipogonadismo nelle donne con emoglobinopatie?

Raccomandazione 20.1. Si raccomanda di eseguire, come modalità di screening, la valutazione anamnestica della storia mestruale almeno ogni 6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 20.2. Si raccomanda di eseguire, come modalità di screening, in caso di oligo/amenorrea il dosaggio plasmatico di: FSH, LH, estradiolo ed ecografia pelvica.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 20.3. Si raccomanda di escludere altre cause di oligo/amenorrea, quali iperprolattinemia, iperandrogenismo, ipotiroidismo e gravidanza in corso.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 20.4. Si raccomanda contro l'uso routinario del test di stimolo delle gonadotropine con LHRH.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 20.5. In presenza di ipogonadismo ipogonadotropo, si raccomanda una RM ipofisaria con mdc (se non controindicata) e il controllo dei restanti assi ormonali con i dosaggi di ACTH e cortisolo al mattino, TSH, FT4, prolattina, IGF-1.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.21. Quali pazienti femmine hanno ipogonadismo ipogonadotropo (da causa ipotalamo-ipofisaria)?

Raccomandazione 21.1. Hanno ipogonadismo ipogonadotropo (da causa ipotalamo-ipofisaria) le pazienti con amenorrea primaria o secondaria o oligomenorrea grave (<9 cicli/anno) con livelli bassi o inappropriatamente normali di gonadotropine (FSH e LH) e bassi livelli di estradiolo (confermati in due determinazioni), una volta esclusa l'iperprolattinemia e farmaci interferenti.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.22. Quali pazienti femmine hanno ipogonadismo ipergonadotropo (da causa gonadica)?

Raccomandazione 22.1. Hanno ipogonadismo ipergonadotropo (da causa gonadica) le pazienti in ame-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

norrea o oligomenorrea grave (<9 cicli/anno) con livelli elevati di gonadotropine (FSH e LH) e bassi livelli di estradiolo, confermati ad almeno 2 determinazioni a distanza di 4-6 settimane.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.23. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?

Raccomandazione 23.1. Si raccomanda di iniziare la terapia sostitutiva con ormoni gonadici nelle pazienti con ipogonadismo in età pre-menopausale, una volta escluse controindicazioni.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.24. Quali sono le controindicazioni da considerare prima di iniziare la terapia ormonale sostitutiva?

Raccomandazione 24.1. Si raccomanda di non iniziare la terapia ormonale sostitutiva in presenza di:

- sanguinamenti vaginali da causa non diagnosticata;
- carcinoma mammario in atto o sospetto o pregresso;
- neoplasie ormono-sensibili in atto o sospette o pregresse, incluso il carcinoma dell'endometrio;
- trombosi venosa o arteriosa in atto o sospetta;
- patologia epatica grave;
- reazioni anafilattiche o angioedema in risposta a qualunque componente del trattamento;
- gravi complicanze micro e macrovascolari del diabete;
- ipertensione grave non controllata;
- emicrania con aura.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 24.2. Si suggerisce di valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia ormonale sostitutiva con uno specialista in coagulopatie nelle donne con riconosciuti fattori di rischio trombotico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.25. Qual è la terapia ormonale sostitutiva con ormoni gonadici per l'ipogonadismo nelle donne adulte?

Raccomandazione 25.1. Nelle donne adulte in età pre-menopausale con ipogonadismo si suggerisce terapia ormonale a dosaggio sostitutivo con estradiolo preferibilmente per via transdermica, associato a progestinico ciclico. Nelle donne isterectomizzate non è necessario associare il progestinico.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 25.2.

Quesito n.26. Come monitorare le pazienti con ipogonadismo in trattamento estroprogestinico sostitutivo?

Raccomandazione 26.1. Nelle pazienti con ipogonadismo in trattamento ormonale estroprogestinico sostitutivo, si raccomanda monitoraggio clinico, della pressione arteriosa e della funzionalità epatica, renale, assetto lipidico e glicemia.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 26.2. Si suggeriscono visita ginecologica ed ecografia ginecologica annuali, salvo diversa indicazione clinica.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 26.3. In caso di sanguinamento vaginale non previsto, si raccomanda di escludere una patologia pelvica, in particolare iperplasia endometriale o cancro.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 26.4. Si raccomanda lo screening per il carcinoma mammario appropriato per l'età.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 26.5. Nelle pazienti in terapia per ipotiroidismo si raccomanda controllo di FT4 e TSH dopo 3 mesi dall'inizio della terapia estroprogestinica.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 26.6. Si suggerisce di consultare lo specialista in coagulopatie per valutare l'introduzione di anticoagulanti o antiaggreganti nelle donne con ipogonadismo in terapia ormonale sostitutiva e riconosciuti fattori di rischio trombotico.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.27. Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 27.1. Si suggerisce di riferire allo specialista endocrinologo tutte le pazienti con amenorrea primaria, secondaria e oligomenorrea per l'impostazione diagnostica e terapeutica iniziale e per il monitoraggio almeno annualmente.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Quesito n.28. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista ginecologo?

Raccomandazione 28.1. Si suggerisce di riferire allo specialista ginecologo tutte le pazienti prima dell'inizio della terapia estroprogestinica sostitutiva e almeno annualmente.

Forza della Raccomandazione: Condizionata

Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

L'ipogonadismo ipogonadotropo è la complicanza endocrinologica più frequente nei pazienti trasfusione-dipendenti[5,39,40,46]. Nelle donne, esso è causato da insufficienza ovarica secondaria a deficit della secrezione delle gonadotropine (LH e FSH) ipofisarie. La secrezione pulsatile delle gonadotropine, controllata dall'LHRH ipotalamico, gioca un ruolo fondamentale per attivare lo sviluppo puberale, la produzione di ormoni sessuali, la gametogenesi e la funzione riproduttiva[47]. L'ipogonadismo nei pazienti trasfusione-dipendenti è di solito acquisito, dovuto a un deficit gonadotropinico causato da sovraccarico di ferro. Ci sono studi che dimostrano come la riduzione dell'intensità di segnale indotta dall'accumulo di ferro a livello ipofisario nelle sequenze T2 e la riduzione di volume dell'ipofisi alla RM correlino con la presenza di ipogonadismo ipogonadotropo e possano precederne lo sviluppo. L'accumulo di ferro a livello ipofisario inizia già nei primi anni di vita[48].

Epidemiologia

La prevalenza riportata dell'ipogonadismo ipogonadotropo nelle donne con talassemia major trasfusione-dipendente supera il 50%. È stato riportato menarca spontaneo nel 46% delle pazienti, con una evoluzione in amenorrea secondaria entro i 19 anni nel 65% di queste[46].

Segni e sintomi

Nelle donne adulte i segni e i sintomi di ipogonadismo sono: amenorrea secondaria, oligomenorrea grave (<9 cicli/anno), infertilità, atrofia vaginale, riduzione della libido, osteoporosi[47].

Diagnosi

In tutte le pazienti adulte è fondamentale un'accurata anamnesi mestruale, con domande mirate a definire la regolarità dei cicli mestruali (ogni 28-35 giorni) o la durata dell'eventuale assenza delle mestruazioni. È utile chiedere a tutte le pazienti in età pre-menopausale di tenere un diario dell'intervallo dei cicli mestruali da portare in visione al centro di cura ogni 6 mesi. Si definisce amenorrea primaria la mancanza del menarca all'età di 16 anni; amenorrea secondaria se le mestruazioni sono state assenti per ≥3 mesi in una donna con cicli precedenti regolari e se le mestruazioni sono state assenti per ≥6 mesi in donne con cicli precedentemente irregolari; oligomenorrea la presenza di flussi mestruali ogni 35-90 giorni, in particolare <9 cicli/anno.

Nella paziente con amenorrea secondaria, valori bassi delle concentrazioni di gonadotropine plasmatiche (LH e FSH) con bassi valori di estradiolo, confermati in almeno due prelievi a distanza di 4-6 settimane, in presenza di prolattina normale e in assenza di farmaci interferenti, sono diagnostici di ipogonadismo ipogonadotropo.

Sebbene ampiamente utilizzato in passato, il test di stimolo delle gonadotropine con LHRH ha scarsa utilità nella pratica clinica e va riservato solo ai casi in cui il dosaggio dei livelli basali delle gonadotropine non sia dirimente per la diagnosi[47,49].

Vanno comunque escluse altre cause di amenorrea/oligomenorrea quali iperprolattinemia, iperandrogenismo, ipotiroidismo e la gravidanza in corso. Al momento della diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo, si raccomanda una RM ipofisaria con mdc (in assenza di controindicazioni). È inoltre necessario un controllo dei restanti assi ormonali (cortisolo e ACTH del mattino, FT4, TSH, prolattina, IGF-1). Si raccomanda anche una ecografia pelvica, per valutare le dimensioni e la morfologia di utero e ovaie. In presenza di oligomenorrea associata a irsutismo, acne e alopecia androgenica o riscontro ecografico di policistosi ovarica, andranno valutati anche gli androgeni, attraverso il dosaggio di testosterone totale e testosterone libero calcolato, androstenedione, eventuale 17 idrossiprogesterone in fase follicolare precoce/amenorrea[50].

La diagnosi si orienta invece verso un ipogonadismo ipergonadotropo (primario) in presenza di valori elevati di LH e FSH, con bassi valori di estradiolo in amenorrea, confermati in almeno 2 determinazioni a distanza di 4-6 settimane. Questa forma è rara nelle pazienti con talassemia.

Il dosaggio plasmatico dell'ormone anti-mülleriano (anti-müllerian hormone - AMH) non è indicato nelle valutazioni di base, ma può essere utile, insieme all'ecografia ovarica mirata, quando si voglia valutare il patrimonio follicolare ovarico residuo.

Utile densitometria ossea, anche come termine di riferimento per i successivi controlli in terapia.

Terapia

Nella popolazione generale, è stata osservata un'associazione tra il deficit gonadotropinico non trattato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

e l'aumento della mortalità; in particolare, l'introduzione della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in età pre-menopausale con ipogonadismo è stata associata a una riduzione significativa di mortalità nelle pazienti in trattamento[49,51,52].

Obiettivo fondamentale della terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica nelle donne adulte talassemiche in età pre-menopausale è il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, di un adeguato metabolismo osseo e del benessere psico-fisico. Prima di iniziare la terapia ormonale sostitutiva è necessaria un'accurata valutazione dei fattori di rischio.

Come nella popolazione generale, la terapia estroprogestinica non deve essere iniziata in presenza di una delle seguenti condizioni: sanguinamento vaginale anomalo e non diagnosticato, carcinoma della mammella, neoplasie estrogeno-dipendenti (incluso il carcinoma dell'endometrio), trombosi venosa profonda o embolia polmonare, tromboembolismo arterioso, reazioni anafilattiche o angioedema in risposta a qualunque componente del trattamento, patologia epatica grave, disordini trombofilici[53], complicanze microvascolari gravi del diabete[40]. È utile valutare con l'infettivologo o l'epatologo l'esecuzione del trattamento eradicante del virus C dell'epatite con i nuovi antivirali diretti prima di cominciare la terapia estroprogestinica[40]. Sono limitate le evidenze relative agli eventi avversi correlati alla terapia ormonale sostitutiva in epoca pre-menopausale nei soggetti talassemici, e si fa riferimento alle controindicazioni e agli effetti collaterali nella popolazione generale. I soggetti talassemici presentano però fattori di rischio tromboembolico aggiuntivi rispetto alla popolazione generale, legati all'eritropoiesi inefficace, al sovraccarico di ferro epatico e/o cardiaco con alterazioni della funzionalità epatica, patologie cardiovascolari, alterazioni del metabolismo glucidico. La splenectomia aumenta significativamente il rischio tromboembolico. Si deve raccomandare inoltre la sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta, in quanto fattore di rischio tromboembolico anche nella popolazione generale. Inoltre, i pazienti talassemici sono a maggiore rischio di colelitiasi e i contraccettivi possono alterare il profilo lipidico e incrementare la litogenicità biliare[40]. I punti più controversi riguardano lo screening di riconosciuti fattori di rischio trombofilico e la prescrizione della terapia ormonale sostitutiva alle donne con ipogonadismo e portatrici di fattori di rischio trombotico. Sebbene in assenza di evidenze definitive, il panel suggerisce di screenare le pazienti, specialmente splenectomizzate e/o affette da anemia a cellule falciformi, attraverso il dosaggio dei più comuni biomarker dello stato protrombotico (omocisteina sierica, anticorpi antifosfolipidi, proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata, antitrombina), prima di cominciare la terapia ormonale sostitutiva. Al fine di garantire un corretto supporto ormonale al maggiore numero di donne con ipogonadismo, particolarmente se giovani, l'inizio della terapia ormonale sostitutiva in presenza di riconosciuti fattori di rischio, come storia di pregressa trombosi venosa o arteriosa, splenectomia, talassemia non trasfusione-dipendente, fattori di rischio trombofilici noti, andrebbe valutata caso per caso con lo specialista in coagulopatie, nell'ambito del team multidisciplinare, prima di escludere una donna dal trattamento ormonale sostitutivo.

Alcuni autori raccomandano di utilizzare antiaggreganti o basse dosi di anticoagulanti nelle donne splenectomizzate in terapia estroprogestinica[40]. Tuttavia, il panel ha ritenuto più opportuno suggerire il coinvolgimento diretto dello specialista in coagulopatie, al fine di condividere il processo decisionale prima di intraprendere una terapia antiaggregante o anticoagulante a lungo termine.

Il trattamento ormonale sostitutivo si basa essenzialmente sull'utilizzo di estroprogestinici. Nel corso delle ultime decadi, il dosaggio standard degli estrogeni nelle formulazioni di contraccettivi orali è stato notevolmente ridotto, riducendo così il rischio di complicanze tromboemboliche. I progestinici di terza e quarta generazione presentano un rischio tromboembolico lievemente maggiore rispetto a quelli di seconda generazione. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha formulato una lista di controllo per i prescrittori di contraccettivi ormonali combinati, in relazione al rischio tromboembolico (la lista è consultabile sul sito dell'AIFA). Nella scelta di un trattamento sostitutivo che accompagnerà la paziente fino all'età della menopausa fisiologica si dovrà porre attenzione a scegliere le formulazioni di minore rischio tromboembolico. L'utilizzo di preparazioni ormonali estrogeniche transdermiche a dosaggio sostitutivo è stato associato a un raggiungimento e mantenimento di concentrazioni di estrogeni ematici più fisiologiche in pazienti con sindrome di Turner[54] e nelle donne con insufficienza ovarica precoce[55,56]. Tuttavia, da una survey effettuata attraverso questionari rivolti agli specialisti che hanno in cura pazienti talassemiche, è stato riportato che le formulazioni di estroprogestinico utilizzate più frequentemente per il trattamento dell'ipogonadismo erano di tipo contraccettivo orale, a base di etinilestradiolo (potente analogo sintetico dell'estradiolo) e di progestinici sintetici, anche per una maggiore compliance delle pazienti con queste[40].

In assenza di esigenze contraccettive, è preferibile la terapia ormonale sostitutiva con somministrazione di 17-β estradiolo, che è la forma predominante dell'estrogeno endogeno, a dosi sostitutive, più basse rispetto a quelle necessarie per un effetto contraccettivo, per via orale o meglio per via transdermica, come cerotti ad applicazione mono o bisettimanale che rilasciano estradiolo in media 50 mcg/die nella donna adulta o come gel transdermico. La somministrazione transdermica di estradiolo permette di evitare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

il primo passaggio epatico, con minore impatto sulla sintesi di angiotensinogeno e di fattori della coagulazione e riduzione del rischio trombotico[55,56]. Inoltre, l'estrogeno per via transdermica non ha l'effetto di ridurre l'azione del GH, con conseguente riduzione dell'IGF-1, che è invece possibile con la terapia estrogenica orale a dosaggi più elevati[49,57].

Per quanto riguarda il progestinico, questo viene aggiunto alla terapia estrogenica sostitutiva in maniera ciclica sequenziale per circa 12-14 giorni al mese nelle donne non isterectomizzate. Il medrossiprogesterone acetato, progestinico puro non di derivazione androgenica, è stato in passato il più utilizzato, per via orale. Più recentemente, è entrato nell'uso il progesterone naturale micronizzato, composto da particelle più piccole che facilitano l'assorbimento, per somministrazione orale (200 mg/die) o intravaginale, che avrebbe migliore tollerabilità e minore rischio trombotico rispetto ai progestinici sintetici e che è stato proposto come prima scelta[40,51,52], anche per il suo ridotto effetto sul metabolismo lipidico e sulla ghiandola mammaria. Il trattamento va protratto fino all'età fisiologica della menopausa, salvo insorgenza di controindicazioni.

Monitoraggio della terapia

Nelle pazienti ipogonadiche in trattamento ormonale estroprogestinico sostitutivo, si raccomanda di monitorare, oltre all'esame fisico, la pressione arteriosa e gli esami ematochimici (in particolare funzionalità epatica, colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, creatinina), al basale, dopo il primo mese di terapia e poi trimestralmente/semestralmente, salvo diversa indicazione clinica. Si raccomandano visita ginecologica, ecografia pelvica annuale, salvo diversa indicazione. In caso di sanguinamento vaginale imprevisto, va esclusa una patologia uterina. Le donne vanno invitate a eseguire lo screening per il carcinoma mammario appropriato per l'età[53].

Per quanto riguarda il dosaggio del cortisolo, va tenuto conto del fatto che in corso di assunzione di estrogeni il valore della cortisolemia è aumentato per effetto dell'aumento della proteina legante il cortisolo (CBG) indotto dall'estrogeno.

Vanno tenute presenti le possibili interferenze dell'estroprogestinico con altre terapie endocrine in atto; in particolare l'estrogeno aumenta il fabbisogno di T4, perché aumenta la produzione della TBG (tiroxine binding globulin) per cui la quota libera di FT4 si riduce. Pertanto, le pazienti ipotiroidee in terapia sostitutiva devono controllare FT4 e TSH dopo circa 3 mesi dall'inizio della terapia estrogenica per adeguare il dosaggio della l-tiroxina[49].

Si consiglia controllo della densitometria ossea (annuale/biennale) in terapia.

Prevenzione

La migliore prevenzione dell'ipogonadismo nelle pazienti con talassemia è una precoce ed efficace ferrochelazione. Alle pazienti, inoltre, vanno raccomandati i corretti stili di vita, quali l'astensione dal fumo di sigaretta, dagli alcolici, una corretta alimentazione e l'esercizio fisico quotidiano, che contribuiscono alla riduzione del rischio cardiovascolare[40].

Punti controversi

- Se la compliance della paziente alla terapia sostitutiva sequenziale è scarsa o se c'è una richiesta specifica di contraccezione, si può ricorrere a un estroprogestinico orale, preferendo quelli a basso dosaggio di estrogeni e con progestinici a minore rischio trombotico, in assenza di controindicazioni.
- Il trattamento con gonadotropine può essere utilizzato per indurre l'ovulazione nelle pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo che desiderano una gravidanza e deve essere gestito nell'ambito di un team specialistico multidisciplinare dedicato[58,59].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], de Sanctis[40], Silveira e Latronico[47], Fleseriu et al.[49], Hamoda[51], Stuenkel et al.[53], de Sanctis et al.[60]).

Infertilità femminile

Raccomandazioni

Quesito n.29. Da quale età e con che cadenza è indicato lo screening per infertilità nelle pazienti adulte?

Raccomandazione 29.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per infertilità in tutte le pazienti adulte che desiderano una gravidanza in caso di:
- storia di alterazioni del ciclo mestruale e/o pregressa diagnosi di ipogonadismo;
- mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti in pazienti con mestruazioni regolari.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.30. Come va eseguito lo screening per infertilità nelle pazienti femmine?

Raccomandazione 30.1. La modalità di screening raccomandata include valutazione clinica e anamnestica, lo studio ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (FSH, LH; estradiolo, progesterone, prolattina), l'esame ginecologico, l'ecografia pelvica e l'isterosal-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

pingografia, il PAP test e l'esclusione di infezioni sessualmente trasmesse.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 30.2. Si raccomanda di associare alla valutazione della fertilità, lo studio del sovraccarico di ferro, della funzione cardiaca, epatica ed endocrino-metabolica, del rischio tromboembolico e di eventuali infezioni virali.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 30.3. Nel partner si raccomanda lo screening per emoglobinopatie, la determinazione dell'emogruppo, lo spermiogramma e la spermiocoltura.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.31. Quali pazienti femmine hanno infertilità?

Raccomandazione 31.1. Hanno infertilità le pazienti con ipogonadismo e quelle che presentano mancato concepimento dopo almeno 12 mesi di rapporti mirati non protetti.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.32. Qual è la terapia per l'infertilità?

Raccomandazione 32.1. La terapia per l'infertilità comprende la stimolazione ovarica per rapporti mirati, inseminazione endouterina e fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione (FIVET). Si raccomanda di valutare caso per caso la terapia per l'infertilità, sulla base delle caratteristiche della donna, del partner e secondo il principio di gradualità.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.33. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale per la stimolazione ovarica?

Raccomandazione 33.1. Si raccomanda di iniziare la terapia ormonale per l'induzione dell'ovulazione nelle pazienti con infertilità che desiderano una gravidanza in cui sia potenzialmente possibile una risposta ovarica alla stimolazione ormonale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 33.2. Si raccomanda di valutare la possibilità di risposta alla stimolazione ovarica, attraverso il dosaggio dell'AMH in tutte le donne, associato alla conta dei follicoli antrali (AFC) nelle donne infertili ma non amenorroiche.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.34. Qual è la terapia ormonale per la stimolazione ovarica nelle donne con infertilità?

Raccomandazione 34.1. Per la stimolazione ovarica si raccomanda utilizzare indifferentemente FSH ricombinante (rFSH) o FSH purificato (p-FSH) o gonadotropina menopausale umana (hMG) a dosi non superiori a 300 UI.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 34.2. Nelle donne infertili con ipogonadismo ipogonadotropo, si raccomanda di non associare gli analoghi del GnRH (agonisti e antagonisti).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 34.3. Nelle donne infertili che hanno cicli mestruali, si suggerisce di associare gli analoghi del GnRH (agonisti e antagonisti) per inibire il picco di LH.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 34.4. Si suggerisce di utilizzare GnRH antagonisti rispetto agli GnRH agonisti nelle donne "high responders", per esempio quelle con concomitante policistosi ovarica.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 34.5. Si suggerisce di non variare la dose di gonadotropine durante la stimolazione ovarica.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 34.6. Per dare il via all'ovulazione, si raccomanda di utilizzare indifferentemente hCG ricombinante e hCG urinario.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.35. È necessario il supporto della fase luteale?

Raccomandazione 35.1. Si raccomanda utilizzo di progesterone in tutte le donne sottoposte a stimolazione ovarica per supporto della fase luteale, con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

tempistiche di inizio differenti in base alla tecnica di fecondazione utilizzata.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 35.2. Si raccomanda di utilizzare indifferentemente i diversi tipi di progesterone disponibili in commercio.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.36. Come monitorare le pazienti femmine con infertilità in trattamento con gonadotropine?

Raccomandazione 36.1. Si raccomanda di eseguire monitoraggio ecografico della crescita follicolare e dello spessore endometriale durante la stimolazione ormonale.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 36.2. Si suggerisce il triggering dell'ovulazione quando alcuni follicoli hanno raggiunto un diametro di 16-22 mm, in base ai dati ormonali, alla durata della stimolazione, alla storia di precedenti cicli di stimolazione ormonale e a fattori organizzativi del centro.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 36.3. Si raccomanda di evitare gravidanze multiple qualunque sia la metodica utilizzata.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 36.4. Si raccomanda la criopreservazione degli ovociti o la cancellazione del ciclo, in caso di una risposta ovarica eccessiva con ≥18 follicoli per aumentato rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.37. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 37.1. Si raccomanda di inviare allo specialista endocrinologo tutte le donne che programmano una gravidanza e le pazienti in gravidanza, in particolare se sono presenti comorbilità di natura endocrinologica.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.38. Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista ginecologo?

Raccomandazione 38.1. Si raccomanda di inviare allo specialista ginecologo tutte le pazienti con storia nota di ipogonadismo che desiderano una gravidanza, quelle che non hanno concepito dopo 1 anno di rapporti vaginali non protetti in assenza di cause note di infertilità, e tutte le pazienti gravide.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Tra le donne con emoglobinopatia, l'infertilità è una condizione frequente soprattutto in presenza di ipogonadismo ipogonadotropo (si veda capitolo specifico). Il danno dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi si verifica già nei primi anni di vita e può essere prevenuto da una adeguata terapia ferrochelante[5,61].

Epidemiologia

Diversi studi hanno dimostrato che almeno un terzo delle pazienti con talassemia trasfusione-dipendente necessita di tecniche di riproduzione assistita, con buon outcome materno e fetale[62,63]. Tuttavia, il possibile sviluppo di complicanze e la presenza di complicanze preesistenti alla gravidanza richiedono un approccio multispecialistico e un monitoraggio stretto[64].

Segni e sintomi

Si definisce infertile la donna con storia nota di ipogonadismo (amenorrea primaria, amenorrea secondaria o irregolarità mestruali) o che, pur mantenendo il ciclo mestruale, non concepisce dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti[65,66]. L'infertilità viene definita primaria in assenza di maternità precedente, secondaria quando sia stata ottenuta una precedente maternità; quest'ultima situazione non esclude la possibilità di un fattore femminile subentrato successivamente.

Diagnosi

L'infertilità deve essere inquadrata e differenziata nelle sue forme mediante valutazione clinica e anamnestica, lo studio ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (FSH, LH; estradiolo, progesterone, prolattina), l'esame ginecologico, l'ecografia pelvica e l'isterosalpingografia, il PAP test e l'esclusione di infezioni sessualmente trasmesse. Anche il partner dovrebbe

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

essere valutato con spermiogramma, esami colturali sullo sperma ed emogruppo. Nel partner è fondamentale eseguire lo screening per emoglobinopatie e, nel caso in cui egli sia portatore sano o affetto, deve essere consigliata la consulenza genetica[5,61]. La diagnosi preimpianto può essere proposta quando il partner è eterozigote per emoglobinopatia. L'endocrinologo e il ginecologo devono far parte del team multidisciplinare, al fine di una presa in carico completa della donna con emoglobinopatia dal momento in cui esprime il desiderio di avere una gravidanza e durante la gravidanza stessa.

Terapia

La terapia dell'infertilità si basa sulla stimolazione ovarica per rapporti mirati, tecniche di primo livello (inseminazione endouterina) e tecniche di secondo livello (fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione - FIVET). La scelta della tecnica da utilizzare dovrebbe sempre considerare il principio di gradualità, insieme ad altri parametri come età e condizioni di base della donna, caratteristiche del partner, valore di AMH, durata dell'infertilità nelle donne mestruate[59,67,68].

La stimolazione ovarica con gonadotropine può essere proposta alle donne infertili con emoglobinopatia in cui sia potenzialmente possibile una risposta ovarica. La possibilità di risposta ovarica, come nelle donne senza emoglobinopatia, si valuta con la conta dei follicoli antrali nelle donne che mantengono il ciclo mestruale e col dosaggio dell'ormone anti-mülleriano in tutte le donne infertili, siano esse ipogonadiche o meno[66,69].

Come per le donne non emoglobinopatiche, per la stimolazione ovarica è possibile utilizzare FSH ricombinante o purificato o gonadotropina menopausale umana (hMG), in maniera indifferente. L'associazione con agonisti o antagonisti del GnRH è riservata alle donne infertili che hanno l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi intatto. Nelle donne con emoglobinopatia che presentano ipogonadismo ipogonadotropo, dal momento che l'asse non è intatto, non vanno utilizzati agonisti o antagonisti delle gonadotropine[66,69].

Il monitoraggio della risposta alla stimolazione con gonadotropine è principalmente ecografico. Per il triggering dell'ovulazione, durante i protocolli di stimolazione ovarica si possono utilizzare indifferentemente hCG ricombinante e hCG urinario, che si somministrano in genere quando alcuni follicoli hanno raggiunto un diametro di 16-22 mm. Il monitoraggio dello spessore endometriale durante la stimolazione ovarica è usualmente effettuato e ci sono evidenze che correlano un ridotto spessore a una bassa probabilità di gravidanza. Lo spessore endometriale deve essere considerato comunque parametro indipendente, non sempre determinante sulla riuscita della gravidanza[66,69].

È indicato il supporto della fase luteale con progesterone in tutte le donne sottoposte a stimolazione ovarica, con tempistiche differenti in base alla tecnica di fecondazione utilizzata. L'inizio del progesterone è indicato 40 ore dopo l'induzione dell'ovulazione in caso di rapporti mirati o inseminazione; in caso di FIVET invece il progesterone va iniziato tra il giorno di prelievo degli oociti e 3 giorni dopo il prelievo stesso; in ogni caso va mantenuto sino al risultato del test di gravidanza. La dose di progesterone da utilizzare dipende dalla differente modalità di somministrazione. Si somministrano 50 mg una volta/die per via intramuscolare; 25 mg una volta/die per via sottocutanea; 90 mg una volta/die se si utilizza il gel vaginale; 200 mg tre volte/die se si utilizza il progesterone micronizzato in capsule; 100 mg due o tre volte/die se si utilizza il progesterone micronizzato per via rettale; 400 mg due volte/die se si utilizzano gli ovuli vaginali. Le diverse modalità di somministrazione possono essere utilizzate in maniera indifferente[66,69].

Vanno sempre evitate gravidanze multiple mediante l'attento monitoraggio della risposta follicolare dopo stimolazione ovarica in caso di rapporti vaginali mirati e inseminazione endouterina e mediante il trasferimento di un singolo embrione nelle tecniche di secondo livello, riservando il trasferimento di due embrioni a casi particolari[68].

Punti controversi

- Sebbene il dosaggio seriato dell'estradiolo sia normalmente utilizzato in aggiunta al monitoraggio ecografico dopo stimolazione con gonadotropine, non esistono evidenze definitive che questa pratica aumenti l'efficacia e la safety della procedura.
- Le dosi di hCG urinario consigliate per dare il via all'ovulazione variano tra 5000 IU e 10.000 UI. Secondo le LG internazionali relative all'infertilità nella popolazione generale, non ci sono evidenze definitive che la dose di 10.000 UI sia raccomandabile; tuttavia, questa è la dose utilizzata nella pratica clinica da molti centri con esperienza specifica nel trattamento dell'infertilità in donne con emoglobinopatia.
- Considerata la lunga emivita biologica dei bisfosfonati, la terapia per l'infertilità è controindicata durante l'assunzione di questi farmaci, ma non è nota l'entità né la durata del possibile effetto negativo. In assenza di dati, il panel ne consiglia la sospensione almeno 6 mesi prima del concepimento[5].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], Castaldi e Cobellis[58], Supramaniam et al.[59], Origa e Comitini[61], NICE[66], Legge40/2004[68], ESHRE[69].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Ipogonadismo maschile

Raccomandazioni

Quesito n.39. Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per ipogonadismo nei pazienti maschi adulti?

Raccomandazione 39.1. Si suggerisce di eseguire lo screening per ipogonadismo in tutti i soggetti adulti almeno una volta all'anno.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.40. Come va eseguito lo screening per ipogonadismo nei pazienti maschi adulti?

Raccomandazione 40.1. La modalità di screening raccomandata è la valutazione anamnestica, clinica e il dosaggio del testosterone e delle gonadotropine (FSH, LH).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.41. Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo?

Raccomandazione 41.1. Hanno ipogonadismo i pazienti maschi adulti con segni e sintomi suggestivi associati a bassi valori di testosterone, confermati in due determinazioni avvenute con corretta modalità del prelievo.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.42. Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo ipergonadotropo?

Raccomandazione 42.1. Hanno ipogonadismo ipergonadotropo (primario o da patologia testicolare) i pazienti maschi con basse concentrazioni di testosterone associati a elevati livelli di gonadotropine.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 42.2. In presenza di ipogonadismo ipergonadotropo, si raccomanda ecografia testicolare.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.43. Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo ipogonadotropo?

Raccomandazione 43.1. Hanno ipogonadismo ipogonadotropo (da causa ipotalamo-ipofisaria) i pazienti maschi con basse concentrazioni di testosterone associati a livelli di gonadotropine ridotti o inappropriatamente normali.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 43.2. In presenza di ipogonadismo ipogonadotropo (secondario), si raccomanda il controllo dei restanti assi ormonali (prolattina, cortisolo e ACTH del mattino, FT4, TSH, IGF-1) e una RM ipofisaria con mdc (se non controindicata).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.44. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?

Raccomandazione 44.1. Si raccomanda di iniziare la terapia sostitutiva con testosterone nei pazienti con segni e sintomi indicativi di deficit di androgenizzazione e conferma dei bassi livelli di testosterone, in assenza di controindicazioni.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.45. Qual è la terapia ormonale per il deficit di androgenizzazione nell'ipogonadismo maschile?

Raccomandazione 45.1. Nei pazienti con ipogonadismo, si raccomanda di iniziare la terapia sostitutiva con testosterone enantato o propionato oppure testosterone in gel somministrato per via cutanea a dosaggi da adattare in base alla risposta clinica e ormonale.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 45.2. Si raccomanda di eseguire lo spermiogramma prima di iniziare la terapia con testosterone, quando il paziente è in età fertile.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 45.3. Si raccomanda di non iniziare terapia con testosterone nei seguenti casi:
- nei pazienti che programmano una paternità a breve distanza (6-12 mesi successivi);
- nodulo/massa prostatica palpabile;
- PSA >4 ng/mL o >3 ng/mL in presenza di elevato rischio di carcinoma prostatico (parente di primo grado con carcinoma prostatico);
- sindrome da apnee ostruttive del sonno grave non trattata;
- gravi disturbi ostruttivi a carico delle vie urinarie inferiori, secondo indici quantitativi;
- scompenso cardiaco;
- carcinoma mammario;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

- carcinoma prostatico;
- stroke recente;
- infarto miocardico acuto recente (6 mesi).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 45.4. Si suggerisce di valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia ormonale sostitutiva con uno specialista in coagulopatie, negli uomini con riconosciuti fattori di rischio trombotico.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.46. Come monitorare i pazienti maschi con ipogonadismo in trattamento con testosterone?

Raccomandazione 46.1. Si raccomanda dosaggio di testosterone ogni 3 mesi fino al raggiungimento di valori normali, poi ogni 6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 46.2. Si suggerisce di riservare i preparati a durata più lunga ai pazienti che hanno raggiunto i livelli target di testosterone, evitandoli in quelli in cui potrebbe essere necessaria una rapida modificazione della posologia e in quelli di età più avanzata.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 46.3. Nei pazienti ipogonadici in trattamento con testosterone a partire dai 40 anni, si raccomanda di monitorare il rischio di carcinoma prostatico in conformità con le LG specifiche.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.47. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 47.1. Si suggerisce di riferire allo specialista endocrinologo tutti i pazienti adulti con ipogonadismo per l'impostazione diagnostica e terapeutica iniziale e per il monitoraggio almeno annualmente.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.48. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista urologo?

Raccomandazione 48.1. Si suggerisce di riferire allo specialista urologo i pazienti con progressivo aumento del PSA durante la terapia sostitutiva con testosterone o con valori assoluti di PSA >4,0 ng/mL o >3 ng/mL in presenza di elevato rischio di carcinoma prostatico (parente di primo grado con carcinoma prostatico).
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

L'ipogonadismo maschile è una condizione clinica caratterizzata da incapacità della gonade maschile di produrre un adeguato livello di androgeni, necessari per una corretta androgenizzazione e un adeguato liquido seminale, fondamentale per un efficace indice di fertilità.

L'ipogonadismo può essere il risultato di un danno primario a carico del testicolo (ipogonadismo primario o ipergonadotropo) o di un danno a carico dell'unità ipotalamo/ipofisaria (ipogonadismo secondario o ipogonadotropo). In taluni casi l'ipogonadismo può essere il risultato di un danno a carico sia del testicolo che della regione ipotalamo ipofisaria[42,70].

Epidemiologia

Il declino medio nei livelli di testosterone circolante, nei diversi studi di popolazione, è stato stimato essere di circa 1-2% per anno. Nella popolazione generale di età media sono riportate prevalenze di ipogonadismo di circa il 6-7%. Questi numeri aumentano, ovviamente, con l'avanzare dell'età e sono in correlazione con fattori di rischio quali obesità o sovrappeso, l'aumento della circonferenza addominale e la presenza di altre comorbilità, in particolar modo il diabete. Nella popolazione affetta da talassemia trasfusione-dipendente la percentuale di ipogonadismo è riportata mediamente tra il 51 e l'80%, con importanti differenze nelle diverse casistiche in base all'età media della popolazione studiata, all'età di inizio della terapia trasfusionale e all'efficacia della terapia chelante[5,71,72].

Segni e sintomi

I segni e i sintomi dell'ipogonadismo dipendono ovviamente dall'età di insorgenza del deficit e dal ritardo nella diagnosi dello stesso. L'insorgenza in età adulta, con sviluppo dei caratteri sessuali completato, è caratterizzata da una ridotta performance psicofisica, disturbi della sfera sessuale (riduzione della libido e della vis), alterazioni del tono dell'umore, caratteristiche ematochimiche e ormonali (anemia e ovviamente alterazioni dei livelli circolanti di testosterone) e alterazioni dei parametri del liquido seminale. Nel caso di ritardo nella diagnosi, il quadro clinico può compli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

carsi con segni più o meno avanzati di ipotrofia muscolare, riduzione e/o perdita della crescita della barba e dei peli corporei, riduzione degli indici di mineralizzazione ossea con aumentato rischio di frattura[73].

Diagnosi

La diagnosi di ipogonadismo può talvolta essere particolarmente impegnativa, specie nei quadri sfumati e/o di recente insorgenza, in considerazione dei sintomi che possono essere di confine con altre condizioni internistiche. L'anemia cronica e la pesante medicalizzazione, secondarie alla talassemia, rendono ulteriormente difficile la valutazione delle alterazioni delle performance psicofisiche[5]. In considerazione dell'alta prevalenza del disturbo dell'asse ipofisi-gonadi e della possibilità di sottostimare segni e sintomi clinici, che potrebbero essere erroneamente attribuiti allo stato di anemia e di cronicità, risulta necessaria la valutazione periodica dei pazienti adulti da parte dello specialista endocrinologo.

La diagnosi, nel corretto contesto clinico, impone sempre un'attenta valutazione dei livelli di testosterone sierico, ponendo attenzione all'ora di effettuazione del prelievo, e una sua rivalutazione di conferma in caso di bassi livelli. Infatti, il dosaggio di testosterone sierico va eseguito in due occasioni, su sangue prelevato a digiuno, tra le 7 e le 11 del mattino, o entro 3 ore dal risveglio.

In considerazione della variabilità dei cut-off di testosterone indicati dalle diverse LG, si consiglia di fare sempre riferimento ai parametri del laboratorio di riferimento, coniugandoli sempre con la clinica. Si considera un valore di testosterone sierico sicuramente normale se >350 ng/dl (12 nmol/l), sicuramente patologico indicativo dell'inizio della terapia sostitutiva se <230 ng/dl (<8 nmol/l). Per valori intermedi, è consigliata la valutazione del testosterone libero ricorrendo a formule di calcolo con valutazione dell'SHBG e dell'albumina, alla luce delle problematiche metodologiche relative al dosaggio diretto del testosterone libero, soprattutto in quelle condizioni in cui può essere presente aumento o riduzione SHBG (per es., cirrosi epatica, sindrome nefrosica, diabete mellito)[74,75].

Una volta confermata la presenza di bassi livelli di testosterone, è necessaria un'attenta caratterizzazione della diagnosi con una valutazione delle gonadotropine e della prolattina. È necessario, inoltre, eseguire sempre un'attenta anamnesi farmacologica volta a escludere l'assunzione di sostanze/farmaci interferenti.

Terapia

La terapia sostitutiva con testosterone deve essere proposta a tutti i maschi affetti da ipogonadismo con l'intento di migliorare la performance psicofisica, la qualità di vita e arrestare l'induzione e/o la progressione dei danni correlati all'ipogonadismo, specie a carico del compartimento osseo.

L'inizio della terapia sostitutiva porta al miglioramento della qualità di vita, soprattutto dei segni e sintomi riguardanti la sfera sessuale (desiderio sessuale, capacità di avere rapporti sessuali). Inoltre, uno dei primi aspetti a risentire positivamente dell'aumento dei livelli di testosterone circolante è la performance fisica, con un miglioramento delle masse muscolari e riduzione della massa grassa[72].

Più tardivi, ma non meno importanti, saranno i miglioramenti a carico del compartimento osseo.

Insieme all'efficacia della terapia medica, valutata attraverso gli aspetti clinici menzionati e gli opportuni controlli ematochimici e ormonali, sarà necessario sempre valutare la sicurezza della terapia, soprattutto nei pazienti oltre i 40 anni. Nei pazienti talassemici, a differenza di altre popolazioni, è minore il rischio di alterazioni patologiche esame emocromocitometrico, ma vanno sempre monitorati i parametri di sicurezza riguardanti la prostata. In accordo con le LG per la prevenzione del carcinoma prostatico, prima dell'inizio della terapia ormonale sostituiva e poi regolarmente durante il trattamento, si raccomanda di eseguire il dosaggio del PSA e la valutazione clinica della morfologia prostatica, anche per stabilire l'eventuale necessità di valutazione da parte del collega urologo, che è raccomandata nei pazienti in terapia ormonale sostitutiva con testosterone in cui compare alterazione prostatica alla palpazione o aumento progressivo del PSA.

Nei pazienti talassemici con diagnosi di ipogonadismo e desiderio di fertilità non si consiglia l'inizio della terapia sostitutiva con testosterone, ma va proposto un percorso terapeutico con gonadotropine.

L'inizio della terapia ormonale sostitutiva in presenza di riconosciuti fattori di rischio, come storia di pregressa trombosi venosa o arteriosa, splenectomia, fattori di rischio trombofilici noti (per es., deficit di proteina C, S e antitrombina, mutazioni fattore V leiden e mutazioni protrombinica), andrebbe valutata caso per caso con lo specialista in coagulopatie, nell'ambito del team multidisciplinare, al fine di garantire un corretto supporto ormonale al maggiore numero di uomini con ipogonadismo, particolarmente se giovani.

In presenza di sintomi ostruttivi si consiglia di somministrare il questionario International Prostatic Symptoms Score (IPSS); un punteggio totale indicativo di sintomatologia lieve non rappresenta controindicazione alla terapia. Per punteggio maggiore, si consiglia valutazione urologica.

Punti controversi

- La terapia sostitutiva con testosterone, pur rimanendo una necessità suffragata da numerose evidenze cliniche, mantiene alcuni aspetti controversi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Rimangono come punti critici, nell'approccio al paziente con ipogonadismo, la necessità di una valutazione ormonale affidabile, non alla portata di tutti i laboratori, specie nelle condizioni in cui è necessario fare ricorso alla valutazione del testosterone libero. Parimenti controverso il trattamento del paziente con ipogonadismo nell'età adulta media/avanzata, specie se obeso o con comorbilità cardiovascolari, soprattutto riguardo la sicurezza della terapia.

- Il cut-off di testosterone totale suggerito per iniziare la terapia sostitutiva non è univoco e le diverse LG e i documenti indicano valori differenti: 264 ng/dL (9,2 nmol/L)[72]; 350 ng/dl (12,1 nmol/L)[76,77]; 300 ng/dl[78]; 200 ng/dL (12 nmol/L)[79].
- Un altro punto non completamente chiaro è l'incremento del valore di PSA di allarme per il rischio di carcinoma prostatico durante la terapia ormonale sostitutiva con testosterone, per il quale viene raccomandata valutazione urologica o esami di secondo livello. Le indicazioni variano da incremento del PSA >1,0 ng/ml[80] oppure a >1,4 ng/ml rispetto al basale[72,74]; >3 ng/mL in presenza di elevato rischio di carcinoma prostatico (parente di primo grado con carcinoma prostatico) oppure >4 ng/ml in qualunque momento durante la terapia sostituiva con testosterone[74], valori di PSA >0,35 ng/ml per anno[80] oppure >0,4 ng/ml usando come riferimento valori di PSA dopo 6 mesi dall'inizio della terapia ormonale sostitutiva[72].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], Fleseriu et al.[49], Bhasin et al.[72], Corona et al.[74], Lunenfeld et al.[76], Salonia et al.[77], Morgentaler et al.[78], Petak et al.[79], Isidori et al.[81], Schlegel et al.[82].

Infertilità maschile

Raccomandazioni

Quesito n.49. Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per infertilità nei pazienti maschi?

Raccomandazione 49.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per infertilità nei pazienti adulti che desiderano la paternità e nei pazienti che non hanno ottenuto il concepimento dopo 12 mesi di rapporti regolari non protetti.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.50. Come va eseguito lo screening per infertilità nei pazienti maschi?

Raccomandazione 50.1. Si raccomanda di includere nello screening iniziale per l'infertilità maschile: anamnesi generale e riproduttiva, esame obiettivo e almeno uno spermiogramma su un campione adeguatamente raccolto.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.2. Se il primo spermiogramma presenta anomalie, si raccomanda di ripeterlo almeno una volta a distanza di 2-3 mesi. Un solo spermiogramma è sufficiente se l'esito è normale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.3. Si raccomanda l'esecuzione dello spermiogramma secondo le indicazioni metodologiche dell'OMS.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.4. Si suggerisce ecografia testicolare in tutti i pazienti con infertilità.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.5. Si raccomanda dosaggio di FSH, LH e testosterone in tutti i pazienti con alterazione seminale (2 spermiogrammi alterati).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.6. Si raccomanda di dosare la prolattina in tutti i pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 50.7. Nella partner si raccomandano lo screening per emoglobinopatie, la determinazione dell'emogruppo, lo screening per infertilità.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.51. Quali pazienti maschi hanno infertilità?

Raccomandazione 51.1. Hanno infertilità i pazienti maschi che non hanno concepito dopo almeno 12 mesi di rapporti mirati non protetti e presentano spermiogramma alterato.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.52. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale per l'induzione della spermatogenesi?

Raccomandazione 52.1. Si raccomanda di iniziare la terapia ormonale per l'induzione della spermatogene-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

si nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo che desiderano la paternità a breve termine (6-12 mesi).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 52.2. Si raccomanda contro l'uso del testosterone per il trattamento dell'infertilità maschile.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 52.3. Si raccomanda di sospendere il testosterone nei pazienti in terapia sostitutiva prima di iniziare la terapia di induzione della spermatogenesi
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.53. Qual è la terapia ormonale per l'induzione della spermatogenesi nell'ipogonadismo maschile?

Raccomandazione 53.1. Per l'induzione della spermatogenesi si raccomanda di iniziare con hCG 1000-2000 UI due volte a settimana, aumentando gradualmente la dose se necessario in base al monitoraggio del testosterone plasmatico.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 53.2. Si raccomanda di associare FSH (75-150 IU x 2-3/settimana s.c.) quando con hCG non si ottiene miglioramento dello spermiogramma nonostante la normalizzazione dei livelli di testosterone.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 53.3. L'uso di GnRH per la stimolazione della spermatogenesi non è raccomandato nel paziente con emoglobinopatia e ipogonadismo in quanto non è intatto l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 53.4. Nei pazienti con iperprolattinemia, si raccomandano RMN ipofisaria e terapia con farmaci dopamino-agonisti, se non controindicata, per migliorare la spermatogenesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.54. Come monitorare i pazienti maschi con ipogonadismo in trattamento con gonadotropine?

Raccomandazione 54.1. Durante terapia con hCG si suggerisce dosaggio del testosterone ogni 2-3 mesi; durante terapia con FSH si suggerisce spermiogramma a intervalli di 3-6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.55. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 55.1. Si suggerisce valutazione endocrinologica per tutti i pazienti con emoglobinopatia al raggiungimento dell'età adulta; i pazienti che richiedono inquadramento diagnostico per infertilità; i pazienti con ipogonadismo che desiderano la paternità.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.56. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista urologo?

Raccomandazione 56.1. Si suggerisce valutazione dello specialista urologo esperto in andrologia o di un endocrinologo esperto in sessualità e procreazione: in tutti i pazienti in fase di inquadramento diagnostico, nei pazienti con azoospermia ostruttiva, nei pazienti che necessitano di biopsia testicolare e quelli destinati alle metodiche di fertilizzazione assistita dopo estrazione testicolare di spermatozoi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Il fattore maschile della fertilità è correlato all'integrità della funzione ipotalamo-ipofisaria e testicolare e delle vie spermatiche. Nelle talassemie la causa principale di infertilità è il sovraccarico di ferro a livello del relativo asse endocrino[5], con ipogonadismo prevalentemente centrale o ipogonadotropo; contribuiscono inoltre comorbilità frequenti come diabete ed epatopatia cronica. Meno chiaro, ma sicuramente non trascurabile, è il ruolo svolto da ipossia cronica e stress ossidativo, che inducendo danni a carico di membrana, nucleo e proteine degli spermatozoi può ridurre la qualità dello sperma[15,59,83].

È stato stimato che circa il 12,5% dei pazienti talassemici necessiti di induzione della spermatogenesi con gonadotropine, il 4,3% acceda alle metodiche di fertilizzazione assistita (intracytoplasmic sperm injection - ICSI), circa il 18% dei pazienti talassemici trasfusione-dipendenti sia azoospermico e il 37,7% abbia dispermia[84].

Epidemiologia

I dati sulla salute riproduttiva nella popolazione generale sono inficiati da inaccuratezza in quanto de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

rivati da casistiche disomogenee e non confrontabili[85]; secondo una recente valutazione della European Association of Urology, il 15% delle coppie avrebbe un problema di infertilità, e nel 50% dei casi sarebbe in gioco un fattore maschile[77]. Anche nelle emoglobinopatie la stima della prevalenza dell'infertilità maschile è ampiamente variabile, ma nella maggioranza degli studi l'ipogonadismo ipogonadotropo interessa oltre la metà dei talassemici trasfusione-dipendenti[59], e percentuali analoghe sono descritte per la presenza di oligospermia, astenospermia e ridotta qualità dello sperma[83]. Tuttavia, nelle popolazioni più giovani si registra una progressiva riduzione dell'incidenza di ipogonadismo e infertilità, di pari passo con i progressi terapeutici delle ultime decadi.

Segni e sintomi

Un soggetto di sesso maschile viene definito infertile se non ottiene il concepimento dopo un anno di rapporti mirati non protetti e presenta spermiogramma alterato. L'infertilità viene definita primaria in assenza di paternità precedente, secondaria quando sia stata ottenuta una precedente paternità; quest'ultima situazione non esclude la possibilità di un fattore maschile subentrato successivamente.

L'iter diagnostico è il medesimo in entrambe le condizioni.

Quando il problema è riconducibile a ipogonadismo, possono essere presenti sintomi e segni specifici (vedi sezione dedicata).

Diagnosi

L'inquadramento dell'infertilità nel maschio contempla tre componenti essenziali: 1) anamnesi fisiologica, patologica e riproduttiva; 2) valutazione clinica; 3) almeno uno spermiogramma su un campione adeguatamente raccolto.

L'anamnesi deve includere, oltre alle informazioni relative a patologie e terapie attuali e pregresse, la storia riproduttiva e sessuale (sviluppo puberale, attività sessuale, infezioni sessualmente trasmesse)[82]. Nell'esame fisico, particolare attenzione deve essere posta allo stato di virilizzazione e ai caratteri sessuali secondari, a dimensioni e consistenza dei testicoli, alla presenza di anomalie apprezzabili a carico di deferenti ed epididimo[77].

Un punto cardine per definire la gravità del fattore maschile è lo spermiogramma, che va eseguito secondo le indicazioni metodologiche dell'OMS[86] in un laboratorio certificato, e ripetuto a distanza di 2-3 mesi in presenza di anomalie. Infatti, l'ampia variabilità inter-individuale e la sovrapposizione dei valori (concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi) tra soggetti fertili e infertili limitano il valore prognostico dell'esame e rendono necessari almeno due esami consecutivi per definire dispermico un individuo[87]. I cut-off indicati dal manuale dell'OMS sono basati sui valori di una popolazione di uomini fertili; vengono considerati patologici valori inferiori al 5° percentile[88].

Il campione deve essere raccolto per masturbazione dopo 2-5 giorni di astinenza, preferibilmente in loco o consegnato al laboratorio in modo da permetterne la valutazione entro un'ora[87,89].

Nei pazienti con alterazione seminale è mandatorio un inquadramento endocrinologico con dosaggio di testosterone, FSH, LH, e in seconda istanza prolattina se l'esito è compatibile con ipogonadismo ipogonadotropo. Una corretta definizione dell'alterazione endocrina in gioco è fondamentale sia a scopo diagnostico che per la scelta dell'approccio terapeutico.

Per lo stesso motivo è utile, a completamento dell'esame clinico, un'ecografia scrotale per valutare oltre al volume l'anatomia e la struttura delle gonadi, e per individuare eventuali segni di disgenesia testicolare, tutti elementi correlati alla gravità delle alterazioni della spermatogenesi. Si possono inoltre rilevare segni indiretti di ostruzione delle vie spermatiche[77].

Terapia

Il counseling della coppia rappresenta un passo obbligatorio, preliminare a qualsiasi trattamento per l'induzione della fertilità, e costituisce l'occasione per valutare indicazioni e controindicazioni ai trattamenti, terapie in corso, rischi e probabilità di successo. È fondamentale sottoporre la partner a screening per la fertilità e per emoglobinopatie e consigliare la consulenza genetica qualora risulti affetta o portatrice sana[5].

Nei pazienti con ipogonadismo centrale o ipogonadotropo che desiderano la paternità a breve termine (6-12 mesi) il caposaldo del trattamento è la stimolazione con gonadotropine, che può ripristinare la produzione endogena di testosterone e indurre la spermatogenesi. Questo trattamento non trova indicazione nell'ipogonadismo primario.

Sono disponibili gonadotropine ottenute per estrazione da urina umana e molecole ottenute con metodiche ricombinanti, assai più costose e che non offrono particolari vantaggi rispetto agli ormoni estrattivi. Nei pazienti talassemici non è invece indicata la terapia con GnRH, che presuppone l'integrità della funzione gonadotropa[59,77].

Lo schema di trattamento abituale prevede di iniziare con hCG, che stimolando le cellule di Leydig è in grado di ripristinare non solo la funzione endocrina ma talora, nei pazienti che hanno sviluppato l'ipogonadismo in età post-puberale, anche la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

spermatogenesi. L'LH non ha invece utilizzo clinico per la breve emivita. Il dosaggio di partenza è di 1000 UI di hCG s.c. 2 volte alla settimana, aumentando gradualmente in base ai livelli di testosterone ottenuti (controlli ogni 2-3 mesi). L'obiettivo è raggiungere un testosterone plasmatico nei limiti di norma (e quindi livelli intra-testicolari fisiologici); una risposta insoddisfacente a dosi elevate di hCG (fino a 5000 UI 2-3 volte/settimana) è suggestiva di deficit gonadico primario associato all'ipogonadismo centrale.

Quando con il solo hCG non si ottiene un miglioramento soddisfacente dello spermiogramma nonostante normalizzazione del testosterone si procede con l'associazione di FSH; ciò è di regola necessario nei casi a esordio prepuberale. La dose iniziale è di 75 UI s.c. per 2-3 volte/settimana, che può essere raddoppiata in seconda istanza.

L'induzione della spermatogenesi richiede abitualmente almeno 6 mesi di terapia; non vi è indicazione a proseguire il trattamento oltre i 2 anni[77,90]. In caso di fallimento dell'induzione della spermatogenesi si ritiene indicato invio allo specialista andrologo o a un endocrinologo esperto in sessualità e procreazione per una valutazione clinica ed eventualmente avvio alla crioconservazione, che dovrebbe essere sempre presa in considerazione anche nei pazienti con qualità dello sperma inferiore al normale, in quanto le moderne tecniche di fertilizzazione assistita hanno aumentato nettamente la possibilità di concepimento anche in pazienti oligo-astenospermici gravi (<1 milione di spermatozoi/ml)[5].

Il testosterone non ha alcun ruolo nel trattamento dell'infertilità maschile e anzi ha un effetto negativo sulla spermatogenesi; nei pazienti in terapia sostitutiva deve essere sospeso prima dell'induzione con gonadotropine[77].

Nei pazienti con iperprolattinemia è indicato trattamento con farmaci dopaminergici, se non controindicato (principalmente cabergolina)[77].

Punti controversi

- Idealmente, lo screening nel maschio sarebbe da proporre al raggiungimento dell'età adulta per eventuale crioconservazione precoce.
- Considerata la lunga emivita biologica dei bisfosfonati, l'induzione della spermatogenesi è controindicata durante l'assunzione di questi farmaci, ma non sono note né l'entità né la durata del possibile effetto negativo. In assenza di dati, il panel ne consiglia la sospensione almeno 6 mesi prima del concepimento[5].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], Salonia et al.[77], Schlegel et al.[82].

Disturbi metabolismo glucidico

Raccomandazioni

Quesito n.57. Da quale età è indicato eseguire lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 57.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per disturbi del metabolismo glucidico a partire dai 10 anni di età.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.58. Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 58.1. Si raccomanda di eseguire lo screening per disturbo del metabolismo glucidico ogni 2 anni dai 10 anni fino ai 18 anni (a 10, 12, 14, 16, 18 anni), in seguito ogni anno.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 58.2. Per le donne in gravidanza, si raccomanda di eseguire glicemia a digiuno mensilmente dall'inizio della gravidanza e carico orale di glucosio (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) a 24-28 settimane di gestazione, seguendo i criteri specifici del diabete gestazionale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.59. Come va eseguito lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 59.1. Si raccomanda di eseguire lo screening dei disturbi del metabolismo glucidico mediante la valutazione della glicemia a digiuno oppure della glicemia durante OGTT.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 59.2. Si suggerisce il calcolo dell'HOMA-IR index come parametro di insulinoresistenza.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.60. Quali pazienti hanno un disturbo del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 60.1. Hanno diabete i pazienti con:

- riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia >200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione del cibo) in presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

oppure
- riscontro in almeno due occasioni di glicemia a digiuno ≥126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo);
  oppure
- glicemia >200 mg/dl due ore dopo OGTT (eseguito con 75 g di glucosio), associato ad altro criterio diagnostico o riconfermato.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 60.2. Si raccomanda il dosaggio plasmatico del C-peptide in pazienti con diagnosi di diabete, a completamento diagnostico.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 60.3. Hanno alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose (IFG) i pazienti con glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dl.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 60.4. Si raccomanda di eseguire OGTT nei pazienti con alterata glicemia a digiuno valutata in almeno due determinazioni, a completamento diagnostico.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 60.5. Hanno ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance - IGT) i pazienti con glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio tra 140-199 mg/dl.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.61. Qual è la terapia dei disturbi del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 61.1. In presenza di un disturbo del metabolismo glucidico, si raccomanda di intensificare la terapia ferrochelante per raggiungere un bilancio negativo del ferro e di modificare lo stile di vita (dieta adeguata, attività fisica regolare, cessazione del fumo, sufficiente quantità di sonno).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 61.2. Nei pazienti con pre-diabete (alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza al glucosio), si suggerisce di valutare la terapia con metformina, soprattutto in presenza di insulino-resistenza.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 61.3. Nei pazienti con diabete, si suggerisce di valutare la terapia con metformina o insulina in base alla presenza di sintomi, di segni catabolici, valori di glicemie e di C-peptide.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 61.4. Lo schema di terapia insulinica raccomandata è quella basal/bolus tramite terapia multiniettiva.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 61.5. La terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore è raccomandata:
- in pazienti selezionati che non riescano ad avere una buona gestione del diabete nonostante terapia multiiniettiva intensiva e ottimizzata e/o ipoglicemia grave o notturna;
- in pazienti in età pediatrica in caso di elevata insulino-sensibilità;
- in pazienti di età inferiore a due anni;
- in caso di compromissione dello stile di vita con la terapia multiiniettiva.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.62. Come monitorare i pazienti con disturbo del metabolismo glucidico?

Raccomandazione 62.1. Nei pazienti in terapia insulinica si raccomanda l'educazione all'automonitoraggio della glicemia, da eseguirsi almeno tre volte al giorno, e dei chetoni se glicemia >250 mg/dl.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 62.2. Si raccomandano un'appropriata istruzione sulla prevenzione, riconoscimento e trattamento dell'ipoglicemia.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 62.3. Si raccomanda di eseguire monitoraggio continuo della glicemia nei pazienti con insufficiente controllo glicemico, persistente nel tempo, e/o con ipoglicemie gravi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 62.4. Si suggerisce di monitorare periodicamente la fruttosamina.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Raccomandazione 62.5. La determinazione della emoglobina glicosilata (HbA1c) non è raccomandata nei pazienti con emoglobinopatia né per la diagnosi di diabete né per il monitoraggio del controllo glucidico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 62.6. Si raccomanda di ricercare le complicanze micro e macroangiopatiche, come indicato nelle LG del diabete nella popolazione generale.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.63. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo esperto in diabetologia?

Raccomandazione 63.1. Vanno valutati dallo specialista endocrinologo esperto in diabetologia tutti i pazienti con diabete o alterazioni del metabolismo glucidico, alla diagnosi, per l'impostazione della terapia, per i controlli durante la terapia e per il monitoraggio durante la gravidanza.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

L'aumentata sopravvivenza dei pazienti con emoglobinopatie determina un'aumentata prevalenza di complicazioni da accumulo di ferro, incluse le anomalie dell'omeostasi glucidica, da un'aumentata resistenza all'insulina con lieve intolleranza glucidica a forme di diabete conclamato. Anche se il diabete correlato all'accumulo di ferro condivide alcune caratteristiche sia con diabete di tipo I che col diabete di tipo II, esso appare essere un'entità a sé, con una fisiopatologia specifica. Come nel diabete di tipo I si riscontra un deficit insulinico; tuttavia, nella talassemia è di norma relativo e non assoluto. Come nel diabete di tipo II, l'esordio della patologia è in genere graduale e insidioso ed è frequente la resistenza all'insulina. Diagnosticare precocemente un'alterazione del metabolismo glucidico è critico perché nelle fasi iniziali può potenzialmente regredire con una terapia chelante ottimale.

Epidemiologia

Le alterazioni del metabolismo glucidico esordiscono in genere nella seconda decade e la loro incidenza aumenta progressivamente con l'età. La ridotta tolleranza glucidica è comune, e interessa dal 17 al 24,1% dei pazienti[91]. Il diabete viene riportato con un'incidenza variabile dallo 0 al 10,5%[91]. Questa ampia variabilità è probabilmente legata alla differenza di età nei pazienti studiati e alle diverse possibilità di chelazione nei Paesi di provenienza.

Segni e sintomi

L'alterata glicemia a digiuno e la ridotta tolleranza glicemica sono in genere asintomatiche. Il diabete conclamato si manifesta con gli stessi sintomi riscontrati nella popolazione generale, ma la chetoacidosi diabetica è più rara.

Diagnosi

Per quanto riguarda lo screening, esso è consigliato dai 10 anni di età[5].

I criteri utilizzati per le alterazioni del metabolismo glucidico nelle emoglobinopatie sono gli stessi proposti per la popolazione generale, con l'esclusione dell'emoglobina A1c nei pazienti trasfusi, nei quali la validità dell'esame rimane controversa e il cui utilizzo per il monitoraggio a medio termine è generalmente sconsigliato. Per questi pazienti è invece indicato il monitoraggio mensile della fruttosamina[5] anche se presenta anch'essa alcune limitazioni metodologiche, soprattutto nei pazienti con iperbilirubinemia.

Si raccomanda il dosaggio plasmatico del C-peptide nei pazienti con diabete, a completamento diagnostico, in particolare nei pazienti con segni catabolici (calo ponderale) e valori elevati di glicemia, per riconoscere i pazienti in fase di insufficienza/esaurimento della secrezione insulinica pancreatica, che presentano C-peptide basso/indosabile.

Terapia

Tutti i pazienti con disturbi del metabolismo glucidico devono essere adeguatamente istruiti su un corretto stile di vita, attraverso il miglioramento delle abitudini dietetiche e del sonno, svolgimento di attività fisica regolare, cessazione dell'abitudine del fumo. L'esercizio fisico è benefico e gioca un ruolo fondamentale per la salute nel suo complesso.

Inoltre, è indicata intensificazione della terapia ferrochelante, per raggiungere un bilancio del ferro negativo.

Il trattamento farmacologico del diabete mellito nei pazienti con emoglobinopatia deve essere individualizzato. Gli ipoglicemizzanti orali possono essere presi in considerazione nelle fasi precoci del diabete, prima dell'insulinodipendenza[92].

Il farmaco ipoglicemizzante orale di prima scelta anche nel paziente talassemico con diabete è la met-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

formina. Altri farmaci possono essere aggiunti alla metformina, inclusa l'insulina, quando necessario. Si ricorda che nei pazienti in terapia con metformina è utile controllare le concentrazioni di vitamina B12 (il cui assorbimento può essere ridotto), specie in caso di peggioramento dell'anemia e valutazione della funzione renale, utile per la modulazione del dosaggio del farmaco.

Le sulfaniluree (SFU) sono state molto usate in passato per il loro effetto di stimolazione della secrezione insulinica; l'effetto non è però duraturo e si associa a incremento ponderale e rischio di ipoglicemia. Sono stati inoltre posti dubbi sulla sicurezza CV di questi farmaci a confronto con la metformina. Le LG più recenti raccomandano contro l'uso di questi farmaci nel diabete di tipo 2[93].

Anche le glinidi sono molecole ad attività secretagoga, ma, rispetto alle SFU, hanno emivita più breve, minore effetto di diminuzione dell'HbA1c e minore rischio di ipoglicemia prolungata. L'esperienza con queste classi di farmaci nel talassemico è limitata.

Viene utilizzato anche l'acarbosio (inibitore dell'alfaglucosidasi) per ridurre l'assorbimento intestinale dei disaccaridi (per i pazienti in trattamento con acarbosio si ricorda che in caso di ipoglicemia occorre assumere glucosio e non saccarosio), che può essere causa di meteorismo, flatulenza e non è consigliato in caso di insufficienza renale.

Per quanto riguarda i tiazolidinedioni, questi sono usati con cautela anche nella popolazione generale, in particolare sono controindicati in caso di insufficienza cardiaca congestizia e di osteoporosi, per cui non sembrano consigliabili nei pazienti talassemici, in cui peraltro non c'è esperienza.

Nella popolazione generale con diabete tipo 2 è raccomandata l'introduzione di nuove classi di farmaci la cui efficacia è emersa negli ultimi anni, quali gli agonisti del GLP-1 (agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1), gli inbitori di SGLT-2 (inibitori del sodio-glucosio cotransporter 2), i DPP-4 inibitori (inibitori della dipeptidil peptidasi-4), secondo gli algoritmi definiti nelle LG dedicate, tenendo conto delle caratteristiche del paziente, della funzionalità renale e cardiovascolare. In particolare, nei pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare o ad alto rischio cardiovascolare, nei pazienti con scompenso cardiaco o malattia renale sono raccomandati gli inibitori di SGLT-2 e gli agonisti del GLP-1 con dimostrato beneficio cardiovascolare[93]. Non ci sono ancora dati sul loro utilizzo in pazienti talassemici, e questo è un limite da superare con studi appropriati, per valutarne l'utilità anche in questa popolazione di pazienti.

Si suggeriscono anche studi per stabilire la corrispondenza tra valori di fruttosamina e livelli glicemici medi nei talassemici, anche per poter valutare se ne fosse possibile l'applicazione in un algoritmo di trattamento (analogamente a quanto viene fatto con HbA1c nella popolazione generale).

La decisione di iniziare terapia con insulina nei soggetti con emoglobinopatia che sviluppano diabete deve tenere in considerazione diversi aspetti, come la presenza di sintomi tipici del diabete, i valori di glicemie, la presenza di segni catabolici e i valori di C-peptide.

L'introduzione precoce dell'insulina va considerata nei casi di ipercatabolismo (perdita di peso), se i valori glicemici permangono elevati, e in presenza di peptide C basso/indosabile, segno di esaurimento della capacità secretoria insulinica pancreatica.

Lo schema di terapia insulinica raccomandata è quello basal/bolus tramite terapia microiniettiva o con microinfusore, analogamente a quanto indicato nelle LG per il trattamento del diabete nella popolazione generale[93].

Nella terapia basal/bolus multiiniettiva, si devono usare analoghi a breve durata di azione (che presentano minore rischio di ipoglicemie) per i boli prandiali e analoghi a lunga durata di azione come insulina basale. La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica comprendenti anche la tecnica della "conta dei carboidrati" può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici. Le raccomandazioni generali sulla composizione della dieta nelle persone con diabete non differiscono da quelle della popolazione generale. La terapia insulinica deve essere integrata con un programma di terapia nutrizionale e terapia fisica individuale. I pazienti in terapia insulinica basal-bolus devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base della quantità dei carboidrati contenuti nei pasti. Il counting dei carboidrati è essenziale per identificare la strategia più efficace per il controllo glicemico nel paziente diabetico in terapia insulinica. In caso di esercizio fisico programmato, è raccomandato l'aggiustamento della terapia insulinica. In caso invece di esercizio fisico non programmato, è opportuno prevedere l'introduzione di supplementi glucidici[93,94].

Per minimizzare la possibile scarsa aderenza alla terapia, è importante che il clinico e il suo team educhino, informino, supportino e responsabilizzino il paziente alla congrua terapia insulinica. L'uso della terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore è indicato in soggetti selezionati che non riescano ad avere una buona gestione del diabete nonostante terapia multiiniettiva intensiva e ottimizzata e/o ipoglicemia grave o notturna. Nei pazienti in età pediatrica, il microinfusore è raccomandato anche in caso di elevata insulino-sensibilità, compromissione dello stile di vita con la terapia multiiniettiva ed età inferiore a due anni. La terapia con microinfusore deve essere prescritta da parte di un team esperto nel suo utilizzo. Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina[93,94].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Il paziente va educato alla prevenzione, al riconoscimento e al trattamento dell'ipoglicemia, il cui rischio deve essere minimizzato, anche modulando i target terapeutici. I pazienti e i familiari devono essere dotati di glucagone iniettabile e istruiti sul suo uso in caso di ipoglicemie[93,94]. Quando viene utilizzato il monitoraggio continuo del glucosio, il paziente deve ricevere un'adeguata educazione; inoltre deve poter fare anche l'automonitoraggio glicemico tradizionale per calibrare il monitoraggio e per verificarne il risultato se questo è discordante rispetto ai sintomi che avverte[93,94].

Fondamentale è poi la valutazione delle complicanze micro e macroangiopatiche, come indicato nelle LG del diabete nella popolazione generale. Le pazienti con diabete preesistente che entrano in gravidanza e le pazienti con diabete gestazionale vanno monitorate e trattate secondo le indicazioni fornite dalle LG per le pazienti in gravidanza[93] e necessitano di attento monitoraggio da parte di endocrinologo esperto in diabetologia e specificatamente nella gravidanza.

Punti controversi

- Quale sia il metodo più accurato per lo screening dei disturbi del metabolismo glucidico è oggetto di discussione. Eseguire OGTT annualmente in tutti i pazienti anche in presenza di glicemie a digiuno nella norma può essere organizzativamente difficile e nella pratica clinica i centri di cura non eseguono routinariamente questo test come screening generale. La glicemia a digiuno risulta il metodo più efficace e semplice per screenare i pazienti regolarmente. L'OGTT può essere eseguita in caso di glicemie a digiuno alterate oppure in condizioni di grave o persistente sovraccarico di ferro o presenza di altri fattori di rischio come l'obesità. Per quanto riguarda l'HOMA-index (glicemia x insulinemia/22,5 dove la glicemia è espressa in mmol/L e l'insulina in mUL), le limitazioni a questo test sono molteplici, in particolare l'assenza di una standardizzazione nel dosaggio dell'insulina e la mancanza di dati che dimostrino che i marker di resistenza insulinica predicano la risposta alla terapia. Tuttavia, essendo un test molto semplice da eseguire e lo sviluppo di resistenza insulinica un evento molto importante nella fisiopatologia dei disturbi del metabolismo glucidico, il panel ha indicato l'HOMA-index tra i test di screening per valutare la resistenza insulinica.
  Il calcolo automatico dell'HOMA index (valore normale <2,5), imputando glicemia a digiuno in mg/dl e insulinemia a digiuno in µUI/ml è disponibile on line [HOMA-IR Index (siditalia.it)].
- Altro punto non completamente chiaro è la cadenza dello screening durante la gravidanza, che oltre al controllo della glicemia al mattino a digiuno all'inizio della gravidanza e in corso di gravidanza, prevede anche un OGTT a 12-16 e a 24-28 settimane di gestazione[92], oppure solo a 24-28 settimane[93,94]. Il panel ha indicato uno screening mensile con glicemia a digiuno dall'inizio della gravidanza e a 24-28 settimane l'OGTT, che sarà anticipata qualora lo screening mensile con glicemia a digiuno risulti patologico.
- L'albumina glicata, che riflette le modificazioni della glicemia media nelle ultime 2-4 settimane, potrebbe avere un interesse, affiancandosi alla fruttosamina, nei pazienti con emoglobinopatie come indicatore del controllo glicemico a medio termine[95]. Mancano, e sarebbero necessari, studi per stabilire la corrispondenza tra valori di fruttosamina e livelli glicemici medi, anche per poter valutare se possibile applicazione in un algoritmo di trattamento (analogamente a quanto viene fatto con HbA1c nella popolazione generale).
- Infine, stante la scarsità di dati nei pazienti talassemici sull'utilizzo della maggior parte dei farmaci antidiabetici, in particolare di nuova generazione quali agonisti del GLP1, inbitori di SGLT-2, etc.), si suggerisce l'opportunità di studi appropriati per migliorare il trattamento dei disturbi del metabolismo glucidico in questi pazienti.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], de Sanctis[92], Diabetes Care[93], AMD-SID[94], American Diabetes Association[96], Buse et al.[97], Garber et al.[98].

Ipotiroidismo

Raccomandazioni

Quesito n.64. Da quale età è indicato eseguire lo screening per ipotiroidismo?

Raccomandazione 64.1. Si suggerisce di iniziare lo screening per l'ipotiroidismo non oltre i 9 anni di età.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.65. Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per ipotiroidismo?

Raccomandazione 65.1. Si suggerisce di ripetere lo screening per ipotiroidismo annualmente nel paziente con normale funzionalità tiroidea e semestralmente in pazienti con parametri di ferro non ottimali.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 65.2. Si suggerisce di eseguire lo screening per ipotiroidismo nelle donne che ricerca-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

no una gravidanza o hanno in programma una fertilizzazione assistita.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 65.3. Si suggerisce di ripetere lo screening per ipotiroidismo mensilmente fino alla 20ª settimana di gravidanza, poi almeno un altro controllo tra la 26ª e la 32ª settimana.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 65.4. Si raccomanda di eseguire lo screening per ipotiroidismo trimestralmente nei pazienti in terapia con farmaci interferenti con la funzionalità tiroidea, in particolare amiodarone.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.66. Come va eseguito lo screening per ipotiroidismo?

Raccomandazione 66.1. La modalità di screening raccomandata è il dosaggio di TSH e FT4.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quali pazienti hanno ipotiroidismo primario subclinico?

Raccomandazione 66.2. Hanno ipotiroidismo primario subclinico i pazienti con TSH aumentato, con FT4 normale, confermati a distanza di 2-3 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.67. Quali pazienti hanno ipotiroidismo primario conclamato?

Raccomandazione 67.1. Hanno ipotiroidismo primario conclamato i pazienti con TSH aumentato ed FT4 basso.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.68. Quali pazienti hanno ipotiroidismo centrale (da causa ipotalamo-ipofisaria)?

Raccomandazione 68.1. Hanno ipotiroidismo centrale i pazienti con FT4 basso e TSH basso o inappropriatamente normale, confermato su almeno due determinazioni ed escludendo possibili interferenze.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 68.2. Nei pazienti con ipotiroidismo centrale, alla diagnosi si raccomanda di eseguire il dosaggio di: cortisolo e ACTH del mattino, LH, FSH, prolattina, IGF-1, testosterone nei maschi, estradiolo nelle femmine ed RM della regione ipotalamo-ipofisaria, se non controindicata.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.69. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva per l'ipotiroidismo?

Raccomandazione 69.1. Si raccomanda di iniziare la terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo sempre in caso di ipotiroidismo primario conclamato.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 69.2. Si suggerisce di valutare l'inizio della terapia nel paziente con ipotiroidismo subclinico, caso per caso, in base a età, livelli di TSH, quadro clinico.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 69.3. Si raccomanda di trattare l'ipotiroidismo subclinico nella paziente che ricerca una gravidanza e nella paziente in corso di gravidanza.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 69.4. In caso di ipotiroidismo, prima di iniziare la terapia, si raccomanda di controllare la funzionalità dell'asse ipofisi-surrene e, se esiste un deficit di cortisolo, di compensarlo.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.70. Come trattare l'ipotiroidismo?

Raccomandazione 70.1. Si raccomanda, come terapia di scelta per l'ipotiroidismo, la L-tiroxina. Si raccomanda un inizio della terapia a dosi basse, particolarmente nei pazienti cardiopatici, fragili, con aumento graduale del dosaggio fino a target.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.71. Come monitorare i pazienti con ipotiroidismo primario conclamato in terapia?

Raccomandazione 71.1. Nei pazienti con ipotiroidismo primario in trattamento con L-tiroxina si raccomanda di eseguire dosaggio di TSH e FT4 ogni 6

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

settimane fino a normalizzazione del TSH; poi ogni 6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 71.2. In gravidanza si raccomanda di valutare TSH e FT4 mensilmente fino alla 20ª settimana, poi almeno un altro controllo tra la 26ª e la 32ª settimana.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 71.3. In corso di terapie interferenti con il metabolismo degli ormoni tiroidei, si suggerisce controllo di TSH e FT4 ogni 3 mesi.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 71.4. Si suggerisce un'ecografia tiroidea alla diagnosi, da ripetere in base all'indicazione clinica.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.72. Come monitorare i pazienti con ipotiroidismo centrale

Raccomandazione 72.1. Nei pazienti con ipotiroidismo centrale in trattamento con L-tiroxina si raccomanda di eseguire dosaggio di FT4 ogni 4 settimane fino al raggiungimento di un valore di FT4 nella norma e successivamente almeno ogni 6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.73. Quali pazienti con ipotiroidismo devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 73.1. Si raccomanda la valutazione dello specialista endocrinologo nei pazienti con prima diagnosi di ipotiroidismo, con ipotiroidismo di difficile compenso, con ipotiroidismo centrale, con alterazioni strutturali della tiroide all'ecografia, nelle pazienti che ricercano una gravidanza, nelle pazienti in gravidanza, nei pazienti in trattamento con farmaci interferenti con la funzionalità tiroidea, nei pazienti cardiopatici e nei pazienti fragili.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

La fisiopatologia dell'ipotiroidismo nella talassemia è legata al sovraccarico di ferro. Gli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi (TGA e TPO) sono negativi nella maggioranza (95%) dei pazienti talassemici con ipofunzione tiroidea, non trattandosi di una problematica autoimmune.

Epidemiologia

L'ipotiroidismo primario (cioè da causa tiroidea) è descritto nel 4-18% dei pazienti con talassemia major. La prevalenza dell'ipotiroidismo varia nei diversi studi clinici: overt o conclamato, caratterizzato da FT4 basso e TSH aumentato nel 4-9%, subclinico nel 12-18%. La presenza di ipotiroidismo conclamato nei pazienti talassemici si è ridotta nel tempo, facendosi meno frequente nei pazienti giovani; la riduzione correla significativamente con il declino della ferritina, a conferma dell'effetto favorevole di un precoce inizio della terapia chelante[46,99,100].

Le forme subcliniche di ipotiroidismo[101-103], che sono oggi le più frequenti, possono progredire nel tempo a forme conclamate e pertanto necessitano di follow-up adeguato. Peraltro, nella popolazione generale non talassemica, è anche descritta una normalizzazione spontanea di forme transitorie di ipotiroidismo subclinico in circa un terzo dei casi. Quindi, la presenza di un ipotiroidismo subclinico va sempre confermata con un nuovo controllo degli esami a tre mesi prima di iniziare una eventuale terapia (eccetto che in gravidanza in cui si favorisce il trattamento).

Più rare sono le forme di ipotiroidismo centrale, secondarie a deficit ipofisario di TSH[104]. La diagnosi biochimica si basa sul riscontro di FT4 basso con TSH basso o inappropriatamente normale per i valori di FT4. Il riconoscimento di queste forme è però in aumento con il passare degli anni, suggerendo che un danno dell'asse TRH-TSH da emosiderosi ipotalamo-ipofisaria può rendersi evidente nel corso del tempo, in pazienti con età maggiore e livelli di ferritina più bassi rispetto a quelli dei pazienti che hanno già sviluppato un ipotiroidismo primario.

Un'aumentata incidenza di ipotiroidismo è stata descritta in alcuni studi nei pazienti splenectomizzati, con meccanismi ancora non del tutto chiariti[100].

Segni e sintomi

I segni e sintomi di ipotiroidismo primario conclamato sono analoghi a quanto descritto nella popolazione generale: cute secca, senso di freddo, astenia, crampi muscolari, modificazioni della voce, stipsi, alterazioni mestruali nella donna fertile. Nelle forme più severe: mixedema, sleep apnea, sindrome del tunnel carpale, versamenti sierosi, bradicardia, peggioramento della funzione cardiovascolare, rallentamento psicomotorio, incremento CPK da danno muscolare, in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

cremento transaminasi, ipercolesterolemia, anemia, iponatriemia. L'ipotiroidismo subclinico è paucisintomatico.

Diagnosi

Lo screening con il solo TSH non è sufficiente perché non permette di distinguere l'ipotiroidismo conclamato (caratterizzato da FT4 basso e TSH aumentato) dall'ipotiroidismo subclinico (FT4 normale, con TSH moderatamente aumentato, solitamente entro 10 μU/ml)[1,101,105,106].

Inoltre, la determinazione del solo TSH potrebbe impedire di riconoscere un ipotiroidismo centrale (FT4 basso con TSH basso o inappropriatamente normale per i valori di FT4), pertanto è necessaria la determinazione congiunta di TSH e FT4[104].

Per definire la normalità o meno dei valori di TSH e FT4 vanno considerati gli intervalli di riferimento del laboratorio utilizzato.

Nell'ipotiroidismo primario (clinico e subclinico), è utile effettuare anche il dosaggio anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) per escludere una concomitante tiroidite cronica autoimmune (per quanto rara nel soggetto con talassemia) e un'ecografia tiroidea per valutare la morfologia della ghiandola.

In caso di sospetto ipotiroidismo centrale, la combinazione di FT4 basso e TSH basso o inappropriatamente normale deve essere confermata su due prelievi in tempi diversi e tenendo presenti le condizioni interferenti che possono fuorviare la diagnosi, le più comuni delle quali sono rappresentate da problemi tecnici legati alla metodica di laboratorio utilizzata, interferenza da parte di farmaci che riducono il TSH (quali glucocorticoidi, dopamina, alcuni antiepilettici e antipsicotici) o di farmaci che aumentano il catabolismo del T4 (per es., carbamazepina), malattie non tiroidee in atto, sindrome da sospensione acuta di T4 nell'ipotiroidismo e fasi iniziali di miglioramento della tireotossicosi in corso di terapia tireostatica (i movimenti del TSH sono più lenti nel tempo rispetto a quelli di T4), ipotiroxinemia isolata materna del terzo trimestre di gravidanza[104]. In caso di ipotiroidismo centrale, va controllata la funzionalità ipofisaria globale ed eseguito un imaging ipofisario con RM con mdc, salvo controindicazioni.

Terapia

L'ipotiroidismo primario va sempre trattato nella forma conclamata[104], mantenendo il TSH nel range di normalità per l'età ed evitando il sovra-trattamento. Le forme subcliniche, una volta confermate, spesso si giovano della terapia, particolarmente nei pazienti giovani e di età adulta, quando TSH >10 μU/ml, in presenza di sintomi soggettivi; la terapia va comunque valutata individualmente nel contesto clinico del singolo paziente; in ogni caso nei pazienti non trattati va monitorata la funzione tiroidea nel tempo (semestralmente), per la possibilità di evoluzione di un ipotiroidismo subclinico in ipotiroidismo conclamato[101]. L'ipotiroidismo subclinico va trattato nelle pazienti che ricercano una gravidanza o in corso di gravidanza. Per quanto riguarda l'ipotiroidismo subclinico diagnosticato nell'età adulta media/avanzata (si veda capitolo dedicato), nella popolazione generale il trattamento non sembra vantaggioso oltre i 70 anni ed è controindicato oltre gli 80 anni[101-103]. È sempre comunque indicato il follow-up per la possibile evoluzione in ipotiroidismo franco.

La terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo primario si pratica con la somministrazione orale di L-tiroxina sintetica, iniziando con dosaggi bassi, che saranno in seguito modificati in base ai livelli di TSH. Nell'adulto sono indicati dosaggi iniziali di 25-50 mcg/die, mentre nel cardiopatico12,5 mcg/die, con successivo adeguamento in base agli esami e alla risposta clinica[105,106].

Obiettivo della terapia nell'ipotiroidismo primario è mantenere il TSH nella norma, con FT4 normale, ma evitando la soppressione del TSH, segno di sovradosaggio.

Nell'ipotiroidismo centrale, l'obiettivo è la normalizzazione di FT4, non essendo in questo caso utilizzabile il valore del TSH[104]. Le modalità di trattamento sono analoghe a quelle dell'ipotiroidismo primario. In caso di concomitante presenza di ipocorticosurrenalismo, la terapia sostitutiva cortisonica va sempre iniziata prima di quella per l'ipotiroidismo (sia centrale che primario).

La concomitanza/sospensione di altre terapie ormonali può richiedere una modulazione del dosaggio della tiroxina. Un aumento del dosaggio di L-tiroxina va considerato in caso di introduzione di terapia estrogenica e può essere anche richiesto in caso di introduzione di terapia con GH. Al contrario, una riduzione del dosaggio di L-tiroxina va considerata in caso

I valori di riferimento riportati per FT4 sono indicativi; i valori del range di normalità di FT4 possono variare in base alle unità di misura e al metodo di dosaggio utilizzato	Ipotiroidismo franco	Ipotiroidismo subclinico	Sospetto ipotiroidismo centrale
TSH (0,38-4,2 μUI/ml)	aumentato	aumentato	basso o inappropriatamente normale
FT4 (vn 0,89-1,7 ng/dl)	basso	normale	basso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

di sospensione di terapia estrogenica (o menopausa) e nella sospensione di terapia sostitutiva con GH.

L'emivita (7 giorni) della L-tiroxina ne consente la mono-somministrazione giornaliera. L'assorbimento è di circa il 70-80% della dose assunta a digiuno, circa il 25% della T4 viene lentamente convertita a T3 dalle desiodasi tissutali.

Nell'ipotiroidismo subclinico la dose di L-tiroxina necessaria per normalizzare il TSH è spesso inferiore rispetto all'ipotiroidismo conclamato.

Modalità di assunzione

Si consiglia di assumere la L-tiroxina in compresse un'ora prima di colazione o 4 ore dopo il pasto, con un po' d'acqua. Evitare sostanze interferenti sull'assorbimento della L-tiroxina nelle 3 ore vicine all'assunzione (tempo dell'assorbimento della L-tiroxina), le più comuni delle quali sono: fibre integrali, derivati dalla soia, gastroprotettori, calcio.

Vanno tenute presenti anche le condizioni endogene che riducono l'assorbimento della tiroxina sodica, quali le condizioni di malassorbimento, nonché le possibili interferenze di farmaci che agiscono sul metabolismo degli ormoni tiroidei, per es. amiodarone e antiepilettici.

Nei casi di difficile raggiungimento del target di TSH, valutare i fattori che possono influenzare l'efficacia, la stabilità, la semplicità della terapia e prendere in considerazione anche eventualmente una differente formulazione del farmaco che presenti minori problematiche di assorbimento (tiroxina liquida orale o capsule molli).

Non c'è alcuna indicazione all'utilizzazione di estratti tiroidei animali per scarsa titolazione del contenuto ormonale ed eccessiva concentrazione di T3. Non c'è indicazione ad associare T3 con T4.

Monitoraggio della terapia

Il monitoraggio della terapia dell'ipotiroidismo primario viene fatto con il dosaggio di FT4 e TSH (il prelievo va sempre fatto prima della assunzione mattutina di l-tiroxina) ogni 4-6 settimane dopo l'inizio della terapia sostitutiva fino a quando il dosaggio è a target, poi semestralmente. La variazione del TSH è lenta nel tempo (si muove in circa 4 settimane), mentre inizialmente per un controllo a breve termine è più indicata la valutazione di FT4.

Obiettivo della terapia nell'ipotiroidismo primario è mantenere il TSH nella norma (target TSH entro 4 μU/ml, con FT4 normale, ma evitando la soppressione del TSH (cioè TSH <0,5 μU/ml), segno di sovradosaggio.

Per quanto riguarda la gravidanza, si rimanda alle LG dedicate[57]. Nelle pazienti già in trattamento per ipotiroidismo prima della gravidanza si consiglia di adeguare la posologia di L-tiroxina in maniera da avere un TSH entro 2,5 μU/ml prima del concepimento. Il dosaggio di L-tiroxina va aumentato per sopperire all'aumentato fabbisogno della gravidanza, già a partire dalla IV settimana, e quindi adeguato in base agli esami, facendo controlli periodici di FT4 e TSH lungo tutto l'arco della gravidanza (un controllo mensile fino alla 20ª settimana, poi almeno un altro controllo tra la 26ª e la 32ª settimana). Dopo il parto, il fabbisogno di L-tiroxina si riduce rispetto a quello in corso di gravidanza, per cui si riduce la terapia a livelli pre-concezionali e poi si adegua in base al dosaggio di TSH e FT4, eseguito dopo circa 6 settimane dal parto[57].

Punti controversi

- Solitamente viene raccomandato di iniziare lo screening per l'ipotiroidismo a partire dai 9 anni[1], in assenza di segni clinici di ipotiroidismo, dal momento che l'ipotiroidismo è descritto più spesso a partire dalla seconda decade di vita, con un esordio anticipato nei soggetti sottoposti a ferrochelazione tardiva o con scarsa compliance alla terapia. L'insorgenza di ipotiroidismo, peraltro, è descritta in letteratura anche in bambini di età inferiore ai 9 anni. Il panel suggerisce di eseguire lo screening per ipotiroidismo annualmente non più tardi dell'età di 9 anni, dal momento che l'ipotiroidismo è descritto comparire più spesso a partire dalla seconda decade di vita. In caso di valutazione auxologica alterata prima dei 9 anni, è indicato eseguire prima la valutazione della funzionalità tiroidea (consultare capitoli: Disturbo dell'accrescimento staturale e Disturbo dello sviluppo puberale).
- In ogni paziente con talassemia che ricerchi una gravidanza, va controllata anche la funzionalità tiroidea. Inoltre, la funzionalità tiroidea va controllata prima di un eventuale percorso di procreazione medicalmente assistita. In caso di normale funzionalità tiroidea pre-gravidanza e in presenza di una "fragilità tiroidea", quale tiroidite cronica autoimmune, pregressa emitiroidectomia, etc., le LG sulle tireopatie in gravidanza[57] suggeriscono un controllo mensile di FT4 e TSH fino alla 20ª settimana di gravidanza, poi almeno un altro controllo tra la 26ª e la 32ª settimana, in quanto la gravidanza rappresenta una "prova da sforzo" per la tiroide che deve aumentare la sua produzione ormonale del 30-50%. Il panel considera che l'esposizione agli effetti tossici del ferro trasfusionale sia da considerarsi come una "fragilità tiroidea" e raccomanda questo schema di monitoraggio anche alle donne con talassemia durante la gravidanza.
- Dibattuta tuttora è l'indicazione alla terapia o meno nell'ipotiroidismo subclinico, cui alcuni autori sono contrari anche nella maggior parte degli adulti[107], consigliando invece un follow-up nel tempo della funzionalità tiroidea. Noi suggeriamo di valutare l'inizio della terapia nel paziente con ipotiroidismo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

subclinico caso per caso, in base a età, livelli di TSH (livelli di TSH >10 μU/ml fanno propendere per il trattamento nel giovane-adulto), quadro clinico.

- Viene sottolineata, in tutte le LG e da diversi autori, l'importanza di controllare accuratamente il dosaggio della terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo, tenendo anche conto della tendenza fisiologica del TSH a salire con l'età e quindi facendo riferimento a target di TSH appropriati per l'età, per evitare un sovradosaggio di T4, con aumentato rischio aritmico (in particolare di fibrillazione atriale) e di peggioramento dell'osteoporosi[108,109].
- La T4 resta il trattamento di scelta nell'ipotiroidismo, ma è stata dibattuta la possibilità di associare una piccola quota di T3 in alcuni pazienti che permangono soggettivamente sintomatici nonostante la normalizzazione di FT4 e TSH in terapia con tiroxina. Questo non è però attualmente raccomandato, ed è oggetto di studio. In ogni caso è controindicato in gravidanza e nei soggetti cardiopatici, fragili o anziani[110].
- Un controllo ecografico della tiroide è indicato in caso di alterazione della funzionalità tiroidea o se si riscontrano alla visita un ingrossamento della tiroide. Peraltro, i noduli tiroidei, molto frequenti nella popolazione generale, sono frequenti anche nei pazienti con talassemia. Esistono descrizioni di casi clinici di tumori tiroidei differenziati nei pazienti talassemici[100], ma non ci sono al momento studi che valutino se nei pazienti talassemici il rischio di carcinoma differenziato della tiroide sia maggiore rispetto alla popolazione generale e, pertanto, sono necessari ulteriori studi. In tutti i pazienti con talassemia il panel propone una ecografia tiroidea alla diagnosi, da ripetere in base all'indicazione clinica. In caso di presenza di noduli tiroidei, questi andranno gestiti in accordo con le attuali LG sui noduli tiroidei nella popolazione generale[111,112].

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], Alexander et al.[57], de Sanctis[100], Pearce et al.[101], Biondi et al.[102], Persani et al.[104], Garber et al.[105], Jonklaas et al.[106], Bartalena et al.[113].

Ipoparatiroidismo

Raccomandazioni

Quesito n.74. Da quale età e ogni quanto tempo è indicato lo screening per ipoparatiroidismo?

Raccomandazione 74.1. Si suggerisce di eseguire lo screening per ipoparatiroidismo (ipoPTH) annualmente a partire dai 10 anni di età.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.75. Come va eseguito lo screening per ipoparatiroidismo?

Raccomandazione 75.1. La modalità di screening raccomandata è il dosaggio di calcio sierico, corretto per il valore di albumina, e del fosforo sierico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 75.2. Nei pazienti con ipocalcemia (calcio sierico corretto per albumina <8 mg/dL), si raccomanda di eseguire: paratormone, calcio sierico corretto per il valore di albumina, fosforo sierico magnesio sierico, creatinina e 25-OH vitamina D, calciuria 24 h a completamento diagnostico.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.76. Quali pazienti hanno ipoparatiroidismo?

Raccomandazione 76.1. Hanno ipoparatiroidismo i pazienti con ipocalcemia (calcio sierico corretto per albumina <8 mg/dL) in associazione a valori di paratormone ridotti o inappropriatamente normali, in almeno due valutazioni.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.77. In quali pazienti va iniziata la terapia?

Raccomandazione 77.1. Si raccomanda di iniziare la terapia in pazienti con:

- sintomi da ipocalcemia,
  e/o
- livelli di calcio sierico corretto per il valore di albumina <2,0 mmol/L (<8,0 mg/dL).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.78. Qual è la terapia dell'ipoparatiroidismo?

Raccomandazione 78.1. Si raccomanda di utilizzare calcio carbonato o calcio citrato, che è preferibile in caso di effetti collaterali, terapie con inibitori di pompa protonica o se è presente acloridria (in media 1-2,5 g/die nell'adulto, frazionato in 2-3 somministrazioni).

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 78.2. Si raccomanda di utilizzare calcitriolo ($1,25(OH)_2$ vitamina D), che è la forma attivata della vitamina D, a dosaggi variabili in media da 0,25 a 2 mcg al giorno da dividere in due somministrazioni giornaliere.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Raccomandazione 78.3. Si suggerisce di associare supplementazione con colecalciferolo orale alla dose di 400-800 UI al giorno.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 78.4. Si suggerisce di considerare l'uso di analoghi del PTH nei casi di ipoPTH cronico grave non compensato dalla terapia convenzionale in assenza di controindicazioni.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.79. Come monitorare i pazienti con ipoparatiroidismo (con che cadenza e con quale obiettivo terapeutico)?

Raccomandazione 79.1. Nei pazienti con ipoparatiroidismo si raccomanda di eseguire monitoraggio clinico (valutazione dei sintomi da ipo/ipercalcemia) e monitoraggio dei livelli di calcio corretto per l'albumina, di fosforo, di magnesio, del valore di creatinina e del filtrato glomerulare stimato ogni 3-6 mesi, annualmente il dosaggio di calcio e creatinina su urine delle 24 ore, se il paziente è stabile.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 79.2. In caso di inizio terapia o modifiche di dosaggio del calcio e della vitamina D oppure nei casi di scarsa compliance alla terapia, si raccomanda di eseguire valutazione biochimica più ravvicinata, settimanalmente o mensilmente.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 79.3. Si raccomanda di mantenere un valore di calcio ai limiti inferiori della norma, i livelli di fosforo nei limiti alti della normalità, un prodotto calcemia x fosfatemia (misurati entrambi in mg/dL) <55 mg^2/dL^2 (4,4 mmol2/L2) evitando ipercalciuria, nefrolitiasi e nefrocalcinosi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 79.4. Si raccomanda di eseguire ecografia renale e vie urinarie nei pazienti con ipoPTH in occasione del controllo ecografico addominale previsto per i pazienti con emoglobinopatia.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.80. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 80.1. Vanno valutati dallo specialista endocrinologo tutti i pazienti con ipoPTH alla diagnosi, per l'impostazione e il monitoraggio della terapia almeno ogni 6 mesi-1 anno.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Nel 2014 la Commissione Europea definisce l'ipoparatiroidismo (ipoPTH) una malattia orfana nella popolazione generale (EU/3/13/1210), secondaria, nella stragrande maggioranza dei casi, a chirurgia del collo[114,115], ma che può riconoscere anche altre cause, in particolare autoimmuni o genetiche. La fisiopatogenesi dell'ipoPTH nelle emoglobinopatie trasfusione-dipendenti è multifattoriale ma il sovraccarico di ferro trasfusionale gioca un ruolo predominante[5].

Epidemiologia

Tipicamente i pazienti trasfusione-dipendenti sviluppano ipoPTH nella seconda decade di vita, con tassi variabili tra 0,3 e 32%. La grande eterogeneità nella prevalenza di questa complicanza è multifattoriale e in parte dipende dalle differenti caratteristiche dei soggetti considerati nei vari studi pubblicati ed è stata riportata una progressiva riduzione dei casi di ipoPTH in soggetti più giovani, in particolare nati dopo gli anni '80[116].

Segni e sintomi

Il paratormone (PTH) gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi del calcio. Il PTH aumenta i livelli di calcio nel sangue, attivando l'idrossilazione renale in 1 della 25-OH vitamina D, che viene così trasformata nella sua forma attiva (1,25$(OH)_2$ vitamina D, calcitriolo), che incrementa l'assorbimento intestinale di calcio; inoltre, il PTH stimola il riassorbimento osseo e, con azione diretta, favorisce il riassorbimento del calcio nel tubulo renale distale, mentre attiva l'escrezione urinaria di fosforo.

In caso di deficit o assenza di PTH, diventano deficitari l'assorbimento intestinale di calcio, il riassorbimento di calcio e l'escrezione di fosfati a livello renale, effetti che spiegano, almeno in parte, i segni tipici dell'ipoparatiroidismo, cioè l'ipocalcemia e l'iperfosfatemia[114,115,117].

Nelle emoglobinopatie, il danno ghiandolare è lento e progressivo e i pazienti sviluppano un ipoPTH cronico con sintomi, almeno inizialmente, lievi e persistenti, spesso non rilevati all'esame clinico. Per tale ragione risulta necessario uno screening mirato alla diagnosi di questa complicanza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

L'ipocalcemia e l'iperfosfatemia cronica causano maggiormente irritabilità neuromuscolare e cardiaca e disturbi neuropsichiatrici e cognitivi, come parestesie facciali o delle estremità, dolori o debolezza muscolare, ansia, depressione, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, "brain fog", allungamento del QT corretto all'elettrocardiogramma. I pazienti con ipoPTH cronico possono sviluppare calcoli renali e nefrocalcinosi, calcificazioni cerebrali (soprattutto ai gangli della base), calcificazioni a livello articolare, cutaneo, oculare, vascolare[114,115].

Sebbene l'ipoPTH nei pazienti emoglobinopatici sia una condizione cronica, che si sviluppa progressivamente, va comunque considerata la possibilità che insorga un'ipocalcemia acuta in pazienti che presentano sintomi variabili in gravità, da parestesie lievi (tipicamente peribuccali e distali), spasmi e crampi muscolari, mialgie, fino a crisi tetaniche, laringospasmo e convulsioni[114]. In questo caso va instaurata una terapia di emergenza con somministrazione endovenosa di calcio gluconato[114,117], embricata con la somministrazione orale di calcio e calcitriolo.

È stata riportata scarsa qualità di vita in pazienti affetti da ipoPTH soprattutto a causa dei disturbi cognitivi e neuropsichiatrici associati[114,115]. È stato osservato che la scarsa qualità di vita non è correlata con la causa dell'ipoPTH, con la durata della malattia né con il controllo delle anomalie biochimiche (ipocalcemia, deficit vitamina D). Sebbene non vi siano dati specifici nei pazienti emoglobinopatici, andrebbe considerata una valutazione della qualità di vita con scale di misurazione standardizzate nei pazienti affetti da ipoPTH.

Diagnosi

I soggetti con emoglobinopatia trasfusione-dipendente vanno incontro a deficit di produzione di PTH secondario a sovraccarico di ferro, dunque, i criteri fondamentali per la diagnosi di ipoPTH sono ipocalcemia, associata a livelli bassi o indosabili di PTH. Va comunque esclusa una ipomagnesemia grave, che induce un ipoparatiroidismo funzionale, riducendo la secrezione di PTH e aumentando la resistenza dell'osso e del rene agli effetti del PTH[117].

Ipocalcemia associata ad alti livelli di PTH è spesso secondaria a deficit di 25-OH vitamina D o, raramente, è espressione di forme di pseudoipoparatiroidismo (genetiche, caratterizzate da resistenza all'azione del PTH)[114].

L'ipoPTH post-chirurgico è causato non solo dalla rimozione delle ghiandole paratiroidi ma anche da un danno permanente funzionale a carico delle ghiandole lasciate in situ, per esempio, in caso di devascolarizzazione. Una forma di danno funzionale permanente si instaura anche nei soggetti con emoglobinopatia, legata maggiormente all'effetto tossico del ferro. Una concentrazione di calcio <8,0 mg/dL (<2,0 mM) associata a valori di PTH francamente bassi o inappropriatamente normali (<15 ng/L) sono i criteri diagnostici dell'ipoPTH post-chirugico[115], che potrebbero essere considerati validi anche nelle emoglobinopatie.

I pazienti emoglobinopatici possono presentare comorbilità associate che spesso richiedono terapie multiple che vanno sempre considerate per un potenziale effetto ipocalcemizzante. L'utilizzo di bifosfonati endovenosi o di denosumab sottocutaneo, in quanto potenti antiriassorbitivi ossei, può causare ipocalcemia soprattutto nei soggetti con deficit di vitamina D. Inoltre, gli inibitori di pompa protonica e alcuni anticonvulsivanti possono interferire con i valori di calcemia e di vitamina D[117].

La misurazione del calcio ionizzato, sebbene in teoria sia molto più affidabile e accurata della misurazione del calcio corretto per l'albumina, richiede una serie di accorgimenti tecnici nella metodica di prelievo e nell'analisi del campione, che non sono standardizzati e validati in tutti i centri. Tutti questi limiti tecnici riducono l'accuratezza e l'affidabilità della misurazione del calcio ionizzato e rendono preferibile l'utilizzo del calcio corretto per l'albumina per la diagnosi di ipocalcemia[114], per ogni riduzione del valore di albumina di 1g/dL, il valore di calcio va aumentato di 0,8 mg/dL[114].

La formula utilizzata per il calcolo del calcio corretto per l'albumina è:

calcio corretto = calcio misurato + [(4,0 - albumina) x 0,8][117,118].

Terapia

Gli obiettivi fondamentali della terapia dell'ipoPTH sono: correzione dell'ipocalcemia (evitando l'ipercalcemia), dell'iperfosfatemia e dell'ipercalciuria; prevenzione delle calcificazioni a livello renale o in altri organi, attraverso il mantenimento del calcio sierico ai limiti inferiori del range di normalità e mantenimento del prodotto calcemia x fosfatemia <55 mg2/dL2 (4,4 mmol2/L2), in quanto i pazienti con ipoPTH possono necessitare di dosi alte di calcio e vitamina D per il controllo delle anomalie biochimiche, ma ciò li espone al rischio di complicanze come ipercalciuria, calcificazioni e calcolosi renale, alterazione della funzione renale e calcificazioni cerebrali[114].

Il calcio carbonato è il prodotto di prima scelta per la supplementazione di calcio, in quanto contiene il 40% di calcio elementare ed è il più economico. Tuttavia, per essere dissociato e assorbito, il carbonato di calcio necessita di ambiente gastrico altamente acido[117], per cui è necessaria assunzione subito dopo il pasto. Si ricorre al calcio citrato che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

contiene il 20% di calcio elementare e ha un più alto costo, in caso di acloridria oppure in corso di terapie con inibitori di pompa protonica oppure in caso di costipazione secondaria all'assunzione di calcio carbonato. Nei soggetti con deficit endocrinologici multipli, è necessario ricordare che l'assunzione del calcio deve essere distanziata dalla terapia sostitutiva con L-tiroxina, per interferenza nell'assorbimento. Il dosaggio di calcio in supplementazione varia notevolmente da soggetto a soggetto, in genere da 1 fino a 3 g totali, suddiviso in due-tre somministrazioni giornaliere[117]. Poiché dosaggi di 500 mg di calcio saturano l'assorbimento intestinale di calcio, non è utile prescrivere dosi singole molto elevate ma piuttosto è più utile il frazionamento delle dosi[118]. L'uso di dosaggi più alti di calcitriolo può ridurre i dosaggi del calcio necessari alla prevenzione dell'ipocalcemia[114].

L'assenza del PTH e l'iperfosfatemia, alterando l'attivazione renale della vitamina D, spiega il razionale della supplementazione con analoghi attivati, come il calcitriolo, che andrebbe prescritto a dosaggi che consentano anche di ridurre il quantitativo totale giornaliero di calcio richiesto per mantenere l'eucalcemia. Infatti, la vitamina D e i suoi analoghi attivati promuovono l'assorbimento di calcio a livello intestinale e, ad alte dosi, stimolano il riassorbimento osseo e promuovono il rilascio di calcio dall'osso, permettendo la normalizzazione della calcemia anche nelle forme molto gravi di ipoPTH. Il calcitriolo, che rappresenta proprio la forma carente nell'ipoparatiroidismo per il venir meno della idrossilazione renale in 1 (che è PTH dipendente) della 25-OH vitamina D, è preferito alla vitamina D2 o D3 (ergocalciferolo o colecalciferolo), in quanto questi ultimi agenti vanno utilizzati a dosaggi molto alti con il rischio di grave intossicazione anche a lungo termine, data la loro lunga emivita[117]. Si ricorda che il calcitriolo non cross reagisce nei dosaggi della 25-OH vitamina D, che pertanto non sono utili per monitorare la terapia con calcitriolo. Alcuni autori raccomandano comunque di utilizzare anche, in aggiunta al calcitriolo, le formulazioni orali a dosaggio fisiologico di vitamina D2 (ergocalciferolo) oppure D3 (colecalciferolo), tali da mantenere il dosaggio della 25-OH vitamina D ai limiti inferiori della norma, dal momento che possono avere effetti benefici non solo scheletrici e anche perché altri tessuti corporei possono produrre una piccola quota di forme attivate di vitamina D, attraverso l'attivazione di 1-idrossilasi extrarenali. Tuttavia, altri autori non ritengono che l'utilizzo combinato di diverse formulazioni della vitamina D sia attualmente supportato da evidenze scientifiche che possano determinare la raccomandazione all'uso routinario nella terapia dell'ipoPTH, rispetto al solo uso del calcitriolo[117].

In caso di valori di calcemia fuori dal target terapeutico, la dose di calcitriolo può essere modificata di 0,25 mcg o come suggerito dai valori della calcemia. Se possibile, nuovi cambiamenti di dose non andrebbero apportati prima di un intervallo di due o tre giorni.

La somministrazione di calcio e vitamina D, sebbene determinino un aumento dei valori di calcemia, non riescono a supplire gli effetti diretti del PTH sul riassorbimento renale di calcio e spesso i pazienti durante la terapia sviluppano ipercalciuria, che può determinare nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale[117]. Per tale ragione, è importante monitorare regolarmente i valori di calciuria, con l'obiettivo di mantenerli nella norma (<300mg/die nei maschi, 250 mg/die nelle donne o comunque <4mg/kg/die in entrambi i generi), anche se l'assenza del PTH rende questo obiettivo molto difficile.

I diuretici tiazidici, che incrementano il riassorbimento tubulare renale di calcio, possono essere utilizzati nei casi di ipercalciuria, monitorando la calcemia, e monitorando i valori di potassio e magnesio che possono ridursi a causa della loro aumentata escrezione renale indotta da questi farmaci. Un diuretico tiazidico molto usato è l'idroclorotiazide, somministrato alla dose di 25-50 mg, in una o due dosi giornaliere, associato o meno all'uso di amiloride, come risparmiatore di potassio, per prevenire l'ipopotassiemia associata all'uso prolungato dei diuretici tiaziadici[117,118].

I chelanti del fosforo associati a una dieta a basso contenuto di fosfati sono previsti nei casi di iperfosfatemia sostenuta (>6,5 mg/dL) non controllata dalla supplementazione con calcio[114]. In genere ciò non è necessario in quanto la terapia con calcio determina la riduzione dei livelli di fosforo, sequestrando i radicali contenenti fosforo presenti nel cibo. Va comunque raccomandata una dieta a basso contenuto di fosfati in quanto rimane deficitaria l'azione fosfaturica del PTH[117].

Gli analoghi ricombinanti del PTH sono indicati nell'ipoparatiroidismo cronico grave, definito da: durata della diagnosi di almeno 3 anni, alte dosi di terapia con calcio da almeno 6 mesi, inadeguato controllo della calcemia nonostante la terapia con alte dosi di calcio (>2,5 grammi al giorno) e di calcitriolo (>1,5 mcg al giorno), sviluppo di ipercalciuria, calcolosi renale, nefrocalcinosi, riduzione del filtrato glomerulare <60mL/minuto, iperfosfatemia e/o prodotto calcio x fosforo >55 mg^2/dL^2 (4,4 mmol2/L2), disturbi gastrointestinali associati all'assorbimento, ridotta qualità di vita.

In Italia l'analogo ricombinante del PTH (frammento N-terminale, 1-34, teriparatide) è stato inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, quale terapia sostitutiva ormo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

nale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave, inizialmente per un uso della durata massima di 36 mesi nell'arco della vita del paziente, il che ne limitava l'utilità in una patologia cronica. Questo limite temporale è stato superato per il teriparatide dalla determina AIFA del 24 agosto 2021, che ne fissa anche le indicazioni e controindicazioni all'uso e l'erogabilità ai sensi della legge 648/96.

Gli studi hanno dimostrato come la somministrazione di teriparatide in infusione sottocutanea continua permetta un migliore controllo della calcemia e una riduzione della calciuria, rispetto alla somministrazione bigiornaliera.

Nel 2015 l'FDA e nel 2017 l'EMA hanno approvato l'utilizzo dell'analogo intatto del PTH (1-84) per la cura dell'ipoPTH. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato una più lunga emivita che ne permette la somministrazione monogiornaliera a dosaggi incrementali di 25-50-75-100 mcg, per ottenere la progressiva riduzione fino, in alcuni casi, alla sospensione di calcio e calcitriolo[114,117]. Il farmaco, prima dell'approvazione al commercio in Italia, era prescrivibile ai sensi della legge 326/2003. Attualmente in Italia il farmaco è prescrivibile ai sensi della GU 134 del 26 maggio 2020 (pag. 43), in classe di rimborsabilità C. Dati recenti a 5 anni di trattamento mostrano che il 70% dei soggetti raggiungeva gli outcome di efficacia (riduzione >50% della dose di calcio orale o calcitriolo, valori di calcio normalizzati o stabili rispetto al basale) senza eventi avversi gravi ritenuti associati al farmaco[119].

Ulteriori limitazioni all'utilizzo degli analoghi del PTH sono la somministrazione sottocutanea, i costi molto elevati, la necessità di dover continuare la terapia con calcio e vitamina D e la mancanza di dati sull'evoluzione delle complicanze a lungo termine[114,117], che hanno portato alcuni autori a non raccomandarne l'uso nei pazienti affetti da ipoPTH[120]. Inoltre, negli studi preclinici sui topi, durante l'uso degli analoghi del PTH è stato osservato un rischio di sviluppare tumori ossei (osteosarcomi) e, sebbene questo rischio non sia confermato nella terapia a lungo termine sugli umani, essa viene indicata nei casi gravi difficilmente controllabili con la terapia convenzionale. Controindicazioni all'uso del PTH ricombinante nell'ipoparatiroidismo cronico sono: ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti, radioterapia scheletrica in atto o pregressa, neoplasie maligne dello scheletro o metastasi ossee, pazienti ad aumentato rischio di osteosarcoma, come i pazienti con morbo di Paget o con malattie ereditarie dell'osso, pazienti con aumento inspiegato della fosfatasi alcalina ossea. Gli studi finora disponibili dimostrano che la terapia con rhPTH 1-84 consente una riduzione dei supplementi di calcio e vitamina D, un trend in riduzione della calciuria e un'inversione dello stato di basso turn-over osseo tipico dell'ipoparatiroidismo. Particolare cura va posta nel controllo della calcemia, per evitare il rischio di ipercalcemia, che può essere controllata riducendo la dose del farmaco. Se la terapia con rhPTH viene interrotta, va prontamente ripristinata la terapia convenzionale per il rischio di ipocalcemia.

L'ipocalcemia acuta è una complicanza grave e potenzialmente mortale che va trattata con somministrazione endovenosa di calcio. Il prodotto più frequentemente usato è il calcio gluconato al 10%, che contiene 90 mg di calcio elementare in 10 mL di soluzione. Negli adulti vanno somministrate una o due fiale da 10 mL, pari a 90-180 mg di calcio elementare, diluite in 50-100 mL di soluzione glucosata 5% oppure soluzione fisiologica in 10-20 minuti, con monitoraggio ECG. Successivamente va prevista un'infusione endovenosa continua di calcio gluconato al dosaggio di 0,5-1,5 mg/kg/ora nelle successive 8-12 ore per garantire la normocalcemia, embricando calcio e calcitriolo per via orale, fino a quando la sola terapia orale non rientrerà a regime[114,117,118].

Durante il monitoraggio dei pazienti con ipoPTH in terapia suppletiva è utile dosare il calcio nelle urine delle 24 ore per evitare l'ipercalciuria, definita come un valore di calcio urinario >4 mg/kg/die oppure 300 mg/die[117].

Punti controversi

- Si discute se sia necessario o utile somministrare, in associazione agli analoghi attivati della vitamina D (calcitriolo), anche dosi suppletive di vitamina D2 o D3 (ergocalciferolo o colecalciferolo) per sfruttare vie alternative di attivazione della vitamina D non alterate nell'ipoPTH.
- È ancora controversa la definizione di ipoPTH cronico grave che indica il ricorso agli analoghi ricombinanti del PTH e lo stesso uso di questi farmaci risulta discordante nelle diverse LG e nella prescrivibilità.
- È controversa la cadenza degli esami da eseguire per il monitoraggio dello sviluppo di alcune complicanze. Non è chiara la necessità di ricorrere a esami strumentali per monitorare lo sviluppo di calcificazioni cerebrali o di cataratta corticale. Infatti, calcificazioni cerebrali sono state riportate in oltre il 50% dei pazienti con ipoPTH, con sedi preferenziali nei gangli della base e nelle aree frontoparietali[121]. Attualmente il monitoraggio strumentale di queste possibili complicanze è a giudizio del medico in base al quadro clinico[114]. Inoltre, non è chiara la cadenza con la quale va monitorata la presenza di ipercalciuria su urine delle 24 ore, sebbene essa sia un criterio indicativo di cattivo controllo del quadro clinico e di necessità di aggiustamento del dosaggio della terapia o

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

di utilizzo degli analoghi ricombinanti del PTH. Il panel è concorde nell'eseguire esami strumentali aggiuntivi (imaging cerebrale, esame oculistico) e ravvicinare gli esami di monitoraggio, in caso di mancato compenso clinico e laboratoristico durante la terapia.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Cappellini et al.[5], Brandi et al.[114], Shoback et al.[115], Maeda et al.[117], Bollerslev et al.[120], Khan et al.[122], Orloff et al.[123].

Ipocorticosurrenalismo

Raccomandazioni

Quesito n.81. Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per ipocorticosurrenalismo?

Raccomandazione 81.1. Si suggerisce di eseguire lo screening per ipocorticosurrenalismo nei pazienti adulti con storia di accumulo di ferro e altri deficit endocrinologici.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.82. Come va eseguito lo screening per ipocorticosurrenalismo?

Raccomandazione 82.1. La modalità di screening raccomandata comprende la valutazione clinica, il dosaggio di sodio e potassio, il dosaggio del cortisolo sierico alle ore 8 del mattino e dell'ACTH.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.83. Quando vanno eseguiti e quali sono i test di stimolo per la diagnosi di ipocorticosurrenalismo?

Raccomandazione 83.1. Si suggerisce di eseguire il test di stimolo nei pazienti con valori confermati di cortisolo sierico <10 mcg/dl (<275 nmol/L) e in assenza di farmaci interferenti.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 83.2. Si suggerisce di valutare l'esecuzione del test di stimolo nei pazienti con valori confermati di cortisolo sierico tra 10 e 15 mcg/dl, in funzione del quadro clinico e anamnestico e della coesistenza di altri deficit della funzione ipotalamo-ipofisaria.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 83.1. I test di stimolo raccomandati sono il test all'ACTH, low dose (1 mcg ev) o standard dose (250 mcg ev), e il test al glucagone, da scegliere in base alla dimestichezza del centro nei confronti del test stesso, alla disponibilità dei farmaci e la necessità di testare altri assi (possibile con test al glucagone).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.84. Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo?

Raccomandazione 84.1. Hanno ipocorticosurrenalismo i pazienti con:
- valori di cortisolo basale alle ore 8 del mattino inferiori a 80 nmol/L (<3 mcg/dL), in assenza di terapia corticosteroidea e con clinica associata

oppure
- picco del cortisolo inferiore a 400-500 nmol/L (15-18 mcg/dL) ai test di stimolo (ACTH o glucagone).

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 84.2. L'ipocorticosurrenalismo può essere escluso nei pazienti con valori di cortisolo al mattino superiori a 400 nmol/L (15 mcg/dL).
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.85. Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo secondario (da causa ipotalamo-ipofisaria)?

Raccomandazione 85.1. Hanno ipocorticorticosurrenalismo secondario i pazienti con cortisolo ridotto e ACTH ridotto o inappropriatamente normale.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 85.2. In presenza di ipocorticosurrenalismo secondario, si raccomanda una RM ipofisaria con mdc (se non controindicata) e il controllo dei restanti assi ormonali (FSH, LH, FT4, TSH, prolattina, testosterone nel maschio ed estradiolo nella femmina, IGF-1).
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.86. Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo primario (da causa surrenalica)?

Raccomandazione 86.1. Hanno ipocorticorticosurrenalismo primario i pazienti con cortisolo ridotto e ACTH elevato.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Raccomandazione 86.2. In presenza di ipocorticosurrenalismo primario, si suggerisce di eseguire imaging surrenalico (TC o RM).
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.87. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?

Raccomandazione 87.1. Si raccomanda di iniziare la terapia cortisonica sostitutiva in tutti i pazienti con ipocorticosurrenalismo confermato.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 87.2. Si raccomanda di somministrare la terapia sostitutiva in 2-3 dosi giornaliere con maggiore dosaggio al mattino al risveglio.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 87.3. Si raccomanda di aumentare il dosaggio della terapia in caso di eventi acuti, in misura adeguata alla gravità della situazione.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 87.4. Si raccomanda di fornire al paziente una card che documenti la condizione di ipocorticosurrenalismo.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.88. Come monitorare i pazienti con deficit di cortisolo?

Raccomandazione 88.1. Nei pazienti con ipocorticosurrenalismo in terapia sostitutiva si raccomanda di eseguire monitoraggio clinico e dosaggio di sodio e potassio almeno ogni 6 mesi.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.89. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 89.1. Si suggerisce di riferire allo specialista endocrinologo tutti i pazienti con sintomatologia sospetta per ipocorticosurrenalismo, soprattutto se adulti, con storia di accumulo di ferro e presenza di altri deficit endocrinologici.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

L'iposurrenalismo è una condizione clinica caratterizzata dall'incapacità della corticale del surrene di mantenere livelli adeguati di corticosteroidi circolanti che può essere dovuta a una condizione primaria del surrene stesso o correlata a una ipofunzione della ghiandola ipofisaria con diminuita o assente produzione di ACTH[124]. È una condizione clinica particolarmente grave e potenzialmente fatale per l'incapacità, in esito alla scarsità di cortisolo, di mantenere un'adeguata funzione pressoria e nel mantenimento dell'omeostasi dei fluidi e degli elettroliti. Descritta per la prima volta circa 160 anni fa da Thomas Addison, la presenza di iposurrenalismo nel paziente affetto da emoglobinopatia è principalmente secondaria all'accumulo di ferro a livello della ghiandola ipofisaria e, in misura probabilmente meno rilevante, a carico della corticale del surrene[125].

Epidemiologia

L'ipocorticosurrenalismo è considerato, nella popolazione generale, una condizione clinica rara, con tassi di prevalenza riportati tra 1:100 e 1:40 casi per milione e una incidenza di circa 4:1000000 per anno. Sebbene l'ipocorticosurrenalismo sia tra le comorbilità endocrinologiche meno studiate, nella popolazione con emoglobinopatia i tassi di prevalenza riportati sono estremamente variabili (da circa 3-4% fino al 50%) e tale variabilità è in relazione alle diverse casistiche riportate (con enormi differenze nell'efficacia delle diverse terapie chelanti), nella modalità di diagnosi (valutazioni basali, dopo stimolo, solo clinica), tutti elementi che limitano enormemente le evidenze cliniche e rendono molto difficile la gestione del paziente nella sua complessità[126-128].

Segni e sintomi

Classicamente i segni clinici di un ipocorticosurrenalismo sono caratterizzati da ipotensione, specie ortostatica, alterazione degli elettroliti caratterizzata da iposodiemia, dalla presenza di bassi valori glicemici e spesso da alterata sensazione di benessere con una alterazione del tono dell'umore. Questo corredo sintomatologico non specifico, talvolta accompagnato da mialgie e facile stancabilità, può drammaticamente peggiorare nella cosiddetta crisi surrenalica in caso di eventi acuti o situazione che necessitino di una maggiore presenza circolante di cortisolo (stress acuti, febbre, eventi intercorrenti).

Diagnosi

La diagnosi di ipocorticosurrenalismo si basa sul riscontro di bassi livelli di cortisolo sierico alle ore 8,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

correttamente valutati e in presenza di segni e sintomi clinici suggestivi, come ipotensione, astenia, facile affaticabilità, alterazioni elettrolitiche. È necessario che la valutazione dei livelli di cortisolo sia eseguita alle ore 8 del mattino, secondo il ritmo circadiano ormonale. Solo in presenza di bassi valori di cortisolo correttamente dosato alle ore 8 e confermati in una seconda determinazione, correttamente eseguita, è indicato il test di stimolo con ACTH, nelle diverse modalità con 1 mcg o 250 mcg, per conferma della diagnosi.

Attualmente pur essendoci consenso sull'accuratezza del test all'ACTH nella diagnosi dell'iposurrenalismo (soprattutto il primario, meno nel secondario) non vi è ancora accordo su quale sia il test migliore (low dose vs high dose), sebbene siano riportate maggiori problematiche nella preparazione del test con ACTH a basse dosi[129-131].

Nel paziente emoglobinopatico, a causa probabilmente dell'enorme eterogeneità dei dati riportati in letteratura, l'aspetto è ancora più controverso con necessità di studi che possano evidenziare quale sia il test più adatto e quali i cut-off più sensibili. Recentemente è stato infatti evidenziato come i valori di cut-off individuati nella popolazione generale, per caratterizzare la presenza di un deficit surrenalico, non sono assolutamente adatti ai soggetti con emoglobinopatia e politrasfusi, non essendo correlati a un significativo impatto clinico[128]. Per tale ragione, in riferimento all'esperienza clinica acquisita e all'assenza di evidenze scientifiche definitive, il panel suggerisce di utilizzare un cut-off di cortisolo <10 mcg/dl per indicare il test di stimolo con ACTH. Si suggerisce di valutare l'esecuzione del test di stimolo con ACTH nei pazienti con valori di cortisolo tra 10 e 15 mcg/dl caso per caso, in riferimento al quadro anamnestico, in particolare a storia di sovraccarico di ferro e coesistenza di altri deficit della funzione ipotalamo-ipofisaria, al quadro clinico, in presenza di riduzione della performance fisica e riduzione della pressione arteriosa.

Terapia

La terapia dell'ipocorticosurrenalismo consiste nella somministrazione di glucocorticoidi, cercando di riprodurre la fisiologica produzione surrenalica, caratterizzata da una maggiore quota al mattino con una progressiva riduzione dell'impregnazione di cortisolo circolante con il passare delle ore della giornata. Inoltre, la produzione surrenalica è influenzata dall'età, dal sesso e dalla composizione corporea, con medie che sono state riconosciute in circa 5-8 mg/m2 al giorno, corrispondente a una dose orale di circa 15-25 mg al giorno di idrocortisone o 20-35 mg di cortisone acetato negli adulti[124]. Non c'è esperienza sull'uso delle preparazioni orali a rilascio modificato di idrocortisone nei pazienti con emoglobinopatia e ipocorticosurrenalismo.

Nelle rare forme di insufficienza surrenalica primitiva, va valutata anche l'associazione di basse dosi di fludrocortisone, per coprire il deficit mineraloattivo.

Il trattamento deve essere individualizzato soprattutto sulla scorta della risposta clinica (qualità di vita, miglioramento dell'astenia e del tono dell'umore), dei valori della pressione arteriosa e degli elettroliti sierici. La valutazione deve essere particolarmente attenta a una precisa individualizzazione della terapia al fine di evitare un pericoloso over-treatment che può, anche in considerazione della cronicità della terapia stessa, avere importanti ripercussioni specie a carattere metabolico e osseo. Al fine di meglio riprodurre la fisiologica curva della produzione endogena si raccomanda una prima somministrazione al risveglio e una seconda dose (circa 50% della prima) nel primo pomeriggio. Schemi consueti di trattamento sono rappresentati dall'idrocortisone (che si può procurare dall'estero con modulistica dedicata attraverso le farmacie ospedaliere e le ASL) al dosaggio 10-15 mg/die o dal cortisone acetato al dosaggio di 25-37,5 mg/die (disponibile in Italia), suddivisi in almeno 2 dosi giornaliere. In alcuni casi selezionati si può avere giovamento dal frazionamento in 3 dosi, di cui la terza, minore, nel tardo pomeriggio evitando che la somministrazione sia troppo vicina all'ora del riposo serale.

Al fine di prevenire l'insorgenza di crisi di ipocorticosurrenalismo, è fondamentale che i pazienti e i familiari siano istruiti sulla necessità di aumento della terapia cortisonica sostitutiva (raddoppiando o triplicando temporaneamente la dose abituale) in caso di malattie intercorrenti, febbre, vomito, gastroenterite, calo pressorio, situazioni di stress, ricorrendo all'idrocortisone iniettabile nelle emergenze o nell'impossibilità di assumere/assorbire adeguatamente il farmaco orale (per es., in caso di gastroenterite acuta), e sulla necessità di copertura con idrocortisone per via parenterale in caso di interventi chirurgici e in fase di travaglio del parto. È anche importante che il paziente porti sempre con sé una card che specifichi la sua condizione di ipocorticosurrenalismo e la necessità di aumentare il dosaggio del cortisonico in caso di emergenze.

Il monitoraggio della terapia richiede il controllo dei sintomi e la sensazione di benessere, della pressione arteriosa, del peso e l'esclusione di segni di sovradosaggio. Il monitoraggio laboratoristico prevede dosaggio del sodio e potassio sierico.

Punti controversi

- Attualmente il punto maggiormente controverso è quale test di stimolo del cortisolo scegliere (low dose, high dose ACTH test, glucegone test) per la diagnosi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

- L'affidabilità di questi test deve essere ancora verificata nel paziente talassemico.
- I cut-off del cortisolo definiti per la popolazione generale, la cui revisione è peraltro al momento oggetto di dibattito, in considerazione anche del continuo miglioramento della sensibilità dei metodi di dosaggio, risultano non applicabili alla popolazione con emoglobinopatia in regime trasfusionale cronico. Risulta necessario selezionare bene il paziente da sottoporre a test di stimolo, al fine di diagnosticare i soggetti effettivamente affetti dal deficit, senza aumentare il carico gestionale della malattia per il paziente e per i sistemi sanitari. In riferimento all'esperienza clinica maturata in assenza di evidenze scientifiche definitive, il panel suggerisce un cut-off di cortisolo sierico di 10 mg/dL per indicare sempre il test di stimolo, mentre i soggetti con valori di cortisolo sierico tra 10 e 15 mg/dL correttamente misurato e confermato vanno selezionati in base ai segni e sintomi clinici, alla storia di sovraccarico di ferro, alla presenza di altri deficit della funzione ipotalamo-ipofisaria.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: de Sanctis[92], Bornstein et al.[124], Yanese et al.[132], Cortet et al.[133], Castinetti et al.[134], Chanson et al.[135].

Deficit di GH nell'adulto

Raccomandazioni

Quesito n.90. Da quale età è indicato eseguire lo screening per deficit di GH?

Raccomandazione 90.1. Si suggerisce di eseguire lo screening per deficit di GH a tutti i soggetti a partire dall'età ≥25 anni.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.91. Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per deficit di GH?

Raccomandazione 91.1. Si suggerisce di eseguire lo screening per deficit di GH ogni anno.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.92. Come va eseguito lo screening per deficit di GH?

Raccomandazione 92.1. La modalità di screening suggerita è la valutazione anamnestica e clinica e il dosaggio di IGF1.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 92.1. Il dosaggio basale del GH non è raccomandato.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 92.2. Nei pazienti con IGF1 basso, si raccomanda di eseguire il test di stimolo con GHRH-arginina come prima scelta.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.93. Quali pazienti hanno deficit di GH?

Raccomandazione 93.1. Hanno deficit di GH i pazienti adulti con picco di GH, dopo test GHRH+arginina, <9 mcg/L se BMI <29,9; picco di GH <4 mcg/L se BMI >30 kg/m^2.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 93.2. Nei pazienti con deficit di GH, si raccomanda una RM ipofisaria con mdc (se non controindicata) e il controllo dei restanti assi ormonali.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.94. In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?

Raccomandazione 94.1. Si raccomanda di iniziare il trattamento sostitutivo con GH biosintetico solo quando vi sia un deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico, dimostrato secondo i parametri indicati e in assenza di controindicazioni.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 94.2. Si raccomanda di non iniziare la terapia con GH in presenza di patologia neoplastica maligna in fase di attività e di retinopatia diabetica proliferativa.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 94.3. Si raccomanda di iniziare con dosi basse di GH biosintetico (0,2-0,4 mg/die) da modulare in base alla risposta clinica, agli eventuali effetti collaterali e ai livelli di IGF-1.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.95. Come monitorare i pazienti con deficit di GH?

Raccomandazione 95.1. Nei pazienti con deficit di GH in terapia sostitutiva, si raccomanda di eseguire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

monitoraggio clinico (valutazione BMI, pressione arteriosa, circonferenza addominale, effetti collaterali), monitoraggio metabolico (glicemia, assetto lipidico) e dosaggio IGF-1 ogni 2 mesi per i primi 6 mesi, poi ogni 6 mesi.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 95.2. Nei pazienti con deficit di GH in terapia sostitutiva si raccomanda di eseguire rivalutazione funzionale dell'asse ipofisi-surrene ed eventuale adeguamento della terapia sostitutiva con glucocorticoidi nei pazienti con ipocorticosurrenalismo.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 95.3. Nei pazienti con deficit di GH in terapia sostitutiva si raccomanda di eseguire valutazione della funzione tiroidea dopo 6 mesi dall'inizio o dalla variazione della terapia con GH.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.96. Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

Raccomandazione 96.1. Si raccomanda di riferire allo specialista endocrinologo tutti i pazienti con screening per deficit di GH patologico, per l'impostazione diagnostica e terapeutica iniziale e per il monitoraggio della terapia sostitutiva almeno semestralmente.

Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Sebbene il deficit di GH nei pazienti adulti con emoglobinopatia sia un problema emergente, la sua prevalenza non è esattamente nota. Il sospetto clinico può essere difficile perché segni e sintomi sono aspecifici e il quadro può essere complicato dal concomitante deficit di altri ormoni ipofisari. Inoltre, il 50% dei pazienti presenta valori di IGF-1 bassi (< alle 2DS rispetto ai controlli)[136]. Effettuare i test di provocazione in tutti i pazienti sarebbe d'altra parte complicato e costoso[84].

Epidemiologia

La frequenza riportata del deficit di GH in pazienti adulti con talassemia major è variabile tra l'8% e il 44%[137].

Segni e sintomi

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico caratterizzato da un peggioramento della qualità di vita misurabile con test psicometrici validati, riduzione della forza muscolare, riduzione della massa ossea, un aumento dell'adipe viscerale e un peggioramento del metabolismo lipidico non altrimenti spiegabile[138].

Diagnosi

Lo screening per il deficit di GH acquisito è consigliato in tutti gli adulti con emoglobinopatia.

Il dosaggio dell'IGF-1 rappresenta il primo esame biochimico di screening per il deficit di GH. Va però tenuto conto del fatto che, accanto al deficit di GH, molti altri fattori possono determinare una riduzione del valore di IGF-1 in questi pazienti, e in particolare una possibile GH-resistenza, l'epatopatia (sia da accumulo di ferro che da virus epatitici), l'anemia cronica, l'aumento delle citochine infiammatorie, la malnutrizione. In presenza di IGF-1 significativamente ridotto, indicativamente <-2SD rispetto ai valori normali per età e sesso per il metodo di dosaggio utilizzato[135], è indicato procedere al test di stimolo per il GH. Il valore del GH basale non ha alcun significato diagnostico, in considerazione dei bassi livelli di GH basali, della sua secrezione pulsatile e del suo ritmo circadiano con picco di secrezione durante il sonno notturno.

Il test di stimolo tradizionale per il GH è stato l'ipoglicemia insulinica; questo test è oggi poco utilizzato per i rischi legati all'induzione di ipoglicemia, in particolare in soggetti fragili. Il test più largamente utilizzato è il test di stimolo con GHRH+arginina, i cui risultati vanno interpretati tenendo conto dell'età e del BMI del paziente[23]. Il test GHRH+arginina è uno stimolo molto potente, che agisce anche direttamente a livello ipofisario e che pertanto può non riuscire a identificare un deficit di GH da causa ipotalamica.

In presenza di deficit di GH si consiglia comunque un controllo della funzionalità ipofisaria globale e un imaging ipotalamo ipofisario (di scelta RM).

Per la popolazione generale, la decisione di valutare l'asse GH/IGF1 deve essere presa sulla base del sospetto clinico[138]. Tuttavia, nei soggetti con emoglobinopatia, la maggior parte dei sintomi clinici sono comuni alla malattia di base e alle sue complicanze e per tale ragione è molto difficile sospettare un deficit di GH sulla sola base dei sintomi clinici. Inoltre, i soggetti con emoglobinopatia sono a rischio di sviluppare deficit ipofisari multipli e progressivi, che andrebbero diagnosticati il più precocemente possibile. Dall'altra parte, eseguire un test di stimolo a tutti i

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

soggetti adulti risulta difficile e costoso. Per tutte queste ragioni, il panel ha suggerito lo screening per deficit di GH attraverso l'attenta valutazione anamnestica e clinica e il dosaggio dell'IGF-1 per tutti i soggetti adulti con emoglobinopatia, indipendentemente dai sintomi. Nei soggetti con sintomi suggestivi di deficit di GH e/o IGF-1 bassa, specie se associati a grave e prolungato sovraccarico di ferro, a osteoporosi e altri deficit ipofisari può essere utile eseguire il test di stimolo in prima istanza.

Terapia

Nei pazienti adulti con GHD la terapia determina miglioramento della funzione cardiovascolare, della capacità di esercizio fisico e della qualità di vita, aumenta la massa magra e la densità minerale ossea[49].

Il dosaggio di GH deve essere individualizzato; poiché un effetto collaterale possibile è la ritenzione di liquidi che è dose-dipendente, è consigliabile iniziare con basse dosi da aumentare successivamente in base alla risposta clinica, agli eventuali effetti collaterali e ai livelli di IGF-1. La dose iniziale suggerita nell'adulto è di 0,2 mg/die nei maschi sc la sera e di 0,3 mg/die nelle femmine. I successivi incrementi di dosaggio vanno individualizzati in base alla risposta clinica e biochimica, con l'obiettivo di mantenere l'IGF-1 nella metà inferiore del range di normalità per età e sesso[49,138].

I pazienti più giovani e quelli in età di transizione in genere richiedono dosi più alte, specie se i livelli di IGF-1 sono particolarmente bassi; nel sesso femminile per lo più sono necessarie dosi più elevate rispetto a quello maschile, specie se è in corso trattamento estro-progestinico orale[49,138].

La prescrizione della terapia sostitutiva con GH necessita di piano terapeutico specialistico endocrinologico da parte di centri regionali autorizzati; i pazienti in terapia con GH vanno anche inseriti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita dell'Istituto Superiore di Sanità, per la sorveglianza epidemiologica.

Punti controversi

- Non esistono indicazioni che stabiliscano in maniera chiara e univoca la modalità per valutare l'asse GH/IGF-1 nei soggetti adulti con emoglobinopatia. Infatti, sebbene il deficit di GH sembri essere un problema emergente che può impattare su numerose funzioni, in particolare quella cardiovascolare, potenzialmente già a rischio o compromesse nei soggetti con emoglobinopatia.
- Non è ancora stabilita una cadenza per lo screening del deficit di GH e se esso vada eseguito in tutti i pazienti indipendentemente dai sintomi clinici. Sono necessari ulteriori studi per migliorare la diagnosi e la gestione del deficit di GH nei pazienti con emoglobinopatia.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: de Sanctis et al.[39], Flesieru et al.[49], Soliman et al.[137], Molitch et al.[138], Soliman et al.[139], Yuen et al.[140].

Patologia endocrina dell'avanzamento dell'età adulta

Raccomandazioni

Quesito n.97. Come vanno gestite e monitorate le endocrinopatie nei soggetti in tarda età adulta affetti da emoglobinopatie?

Raccomandazione 97.1. Si suggerisce di proseguire i controlli degli esami ormonali per riconoscere la comparsa di nuove complicanze endocrine anche nell'avanzamento dell'età adulta, secondo quanto descritto nei capitoli precedenti per i vari assi ormonali.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 97.2. Si suggerisce di modulare le terapie ormonali sostitutive nell'avanzamento dell'età adulta e adattare i dosaggi in base all'età e al quadro clinico dei pazienti, analogamente a quanto descritto per la popolazione generale.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 97.3. Si suggerisce di proseguire il follow-up e i controlli in terapia, analogamente a quanto viene effettuato nell'età adulta (si vedano i capitoli dedicati ai diversi assi ormonali).
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 97.4. Si suggerisce di valutare la possibile interferenza degli altri farmaci assunti dai pazienti per patologie concomitanti sui diversi assi ormonali e sulle terapie endocrine sostitutive.
Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

La storia clinica del paziente talassemico si è modificata nel tempo grazie al miglioramento delle terapie specifiche, per cui la durata della vita dei pazienti attualmente si è notevolmente allungata e la talassemia è diventata una malattia a prognosi "aperta". In Italia, l'aspettativa di vita per questi pazienti è aumentata marcatamente nei nati dopo il 1970, suggerendo un importante contri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

buto della terapia ferrochelante. L'invecchiamento rappresenterà quindi una nuova frontiera per il paziente talassemico. Inoltre, i pazienti talassemici adulti possono sviluppare a una età più precoce le patologie che normalmente si incontrano nella popolazione generale in una fascia di età più avanzata[141].

Screening per la comparsa di nuove endocrinopatie

Numerosi studi rilevano come la prevalenza delle complicanze endocrine nel paziente talassemico aumenti con l'età, sia nella talassemia major[42,92,142,143] sia nella talassemia intermedia[121,144,145].

In uno studio retrospettivo a lungo termine di pazienti con talassemia major seguiti per 40 anni (tra il 1974 e il 2015) in un centro italiano[92], diversi pazienti (7,5%) della generazione di età tardo-adulta avevano sviluppato nel tempo complicanze endocrine multiple (≥3 endocrinopatie), particolarmente coloro che avevano iniziato la ferrochelazione più tardi, avevano avuto storia di scarsa compliance alla ferrochelazione, erano stati sottoposti a splenectomia, avevano presentato una scarsa compliance alla terapia, specie in età peri-puberale; il 77% presentava 1 o 2 endocrinopatie, mentre solo il 16% non aveva endocrinopatie. In uno studio pubblicato nel 2019[143] è stata valutata la prevalenza delle complicanze endocrine in una coorte di 713 pazienti di età compresa tra i 10 e i 62 anni affetti da talassemia trasfusione-dipendente e seguiti sin dall'infanzia in un unico centro dedicato iraniano; l'86% dei pazienti soffriva di almeno una endocrinopatia tra quelle considerate: perdita di massa ossea nel 72% dei pazienti, ipogonadismo nel 44%, diabete mellito nel 16%, ipoparatiroidismo nel 16%, ipotiroidismo nell'11% (3% centrale). Le complicanze endocrine aumentavano con l'età e la splenectomia era un fattore di rischio aggiuntivo. In uno studio multicentrico su 736 pazienti con talassemia intermedia[121] l'avanzare dell'età era un fattore di rischio per osteoporosi, ipogonadismo e diabete non insulinodipendente, seppure con percentuali nettamente inferiori rispetto ai pazienti trasfusione-dipendenti.

Pazienti già in trattamento per complicanze endocrine

Nei pazienti già affetti da patologie endocrine note, il follow-up e i controlli in terapia vanno proseguiti, analogamente a quanto viene effettuato nell'età adulta (si vedano i capitoli dedicati ai diversi assi ormonali). Le terapie ormonali sostitutive nell'età adulta avanzata andranno modulate e i dosaggi adattati in base all'età e al quadro clinico dei pazienti, analogamente a quanto descritto nelle LG per la popolazione generale. Non esistono al momento studi specifici sulle modificazioni delle terapie ormonali nella popolazione talassemica anziana e questo è un tema che sarà certamente da sviluppare in futuro. Ci si basa pertanto per ora su quanto noto nella popolazione generale.

Per quanto riguarda l'ipogonadismo ipogonadotropo[40,49], nella donna, raggiunta l'età fisiologica della menopausa, andrà valutata la sospensione della terapia ormonale sostitutiva se in atto (si veda il capitolo specifico). Nel maschio in terapia sostitutiva con testosterone, il dosaggio della terapia deve tenere conto della fisiologica riduzione della produzione del testosterone con l'età, per cui nell'età adulta media/avanzata andrà ridotto rispetto all'età adulta, dando la preferenza a formulazioni ad assorbimento transdermico, più facilmente modulabili nel breve periodo. In ogni caso è indispensabile effettuare un regolare monitoraggio del trattamento (si vedano i capitoli dedicati all'ipogonadismo).

La secrezione di GH e di IGF-1 si riduce fisiologicamente nell'età adulta media/avanzata, di questo va tenuto conto sia nella diagnostica del deficit di GH (si veda il capitolo dedicato) nell'età adulta media/avanzata sia nel dosaggio della eventuale terapia sostitutiva (più basso rispetto a quello utilizzato nell'adulto), che va attentamente monitorata; la terapia con GH resta controindicata in caso di neoplasie e di retinopatia diabetica.

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo (si veda il capitolo dedicato), l'ipotiroidismo franco va sempre trattato, mantenendo il TSH nel range di normalità per l'età[106] ed evitando il sovra-trattamento, che può aumentare il rischio aritmico (in particolare la fibrillazione atriale) e peggiorare l'osteoporosi; il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico nella popolazione generale non sembra vantaggioso oltre i 70 anni ed è controindicato oltre gli 80 anni; tuttavia ciò dipende dai valori di TSH. È sempre comunque indicato il follow-up per la possibile evoluzione in ipotiroidismo franco. L'ipotiroidismo centrale, più raro rispetto all'ipotiroidismo primario, sembra in aumento con l'avanzare dell'età (si veda il capitolo dedicato all'ipotiroidismo) e impone un controllo della funzionalità ipofisaria globale. Il fabbisogno di L-tiroxina si riduce nell'età adulta media/avanzata e nella donna dopo sospensione di terapia estrogenica e pertanto la posologia andrà adattata in base al monitoraggio di FT4 e TSH. La terapia sostitutiva con L-tiroxina per l'ipotiroidismo va iniziata nell'età adulta media/avanzata a dosi basse.

Con l'avanzare dell'età nella popolazione generale aumenta la prevalenza di gozzo nodulare, sia normofunzionante sia anche tossico o pre-tossico; l'ipertiroidismo, anche subclinico, può facilitare l'insorgenza di aritmie (in particolare fibrillazione atriale) e peggiorare patologie cardiache.

È presumibile che la prevalenza dei noduli tiroidei possa aumentare con l'età nei pazienti talassemici,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

così come accade nella popolazione generale, per cui è consigliabile proseguire con un controllo periodico anche dell'ecografia tiroidea, integrato da altri accertamenti in base al quadro clinico (per es., scintigrafia tiroidea se il TSH è spontaneamente soppresso, esame citologico da agoaspirato quando indicato), analogamente a quanto descritto nelle LG sui noduli tiroidei nella popolazione generale[111,112].

Per quanto riguarda la funzionalità surrenalica, è segnalata nei pazienti talassemici la possibilità di deficit subclinici dell'asse ACTH-cortisolo, i cui sintomi possono essere aspecifici, che possono essere evidenziati da una risposta sub-ottimale del cortisolo al test di stimolo con ACTH e manifestarsi clinicamente solo in condizioni di aumentato fabbisogno, esponendo il paziente ai rischi di ipocorticosurrenalismo[128] in situazioni di stress quali, per esempio, interventi chirurgici, malattie infettive (si veda il capitolo dedicato all'ipocorticosurrenalismo). È pertanto necessario controllare la funzionalità surrenalica anche nelle età più avanzate.

È da segnalare l'aumentato riscontro di "incidentalomi" surrenalici con l'avanzare dell'età (>15% nella popolazione generale >70 anni). Incidentalomi surrenalici sono descritti anche nei pazienti talassemici e in loro presenza è necessario controllare la funzionalità surrenalica, analogamente a quanto indicano le LG per gli incidentalomi surrenalici[146].

Non ci sono dati specifici sulla prevalenza degli incidentalomi surrenalici nella popolazione talassemica, in cui sono stati descritti casi di aree di ematopoiesi extra-midollare anche in sede surrenalica ed un'aumentata prevalenza di mielolipomi.

Per quanto riguarda l'osteoporosi, di origine complessa e multifattoriale nel paziente talassemico[141], è sempre necessario escludere/controllare le cause endocrine di osteoporosi secondaria.

Anche il diabete, come noto, aumenta con l'età e le terapie relative vanno adeguate evitando sia l'iperglicemia che episodi ipoglicemici, cui il paziente nell'età adulta media/avanzata è più facilmente esposto (si veda il capitolo dedicato al diabete) e perseguendo un buon controllo delle complicanze, in accordo con le LG dedicate. Fondamentale, sarà anche il controllo dello stato nutrizionale, sia per prevenire la riduzione della massa muscolare con l'avanzare dell'età che per ridurre l'obesità e le complicanze metaboliche.

Inoltre, con l'avanzare dell'età e la presenza di pluri-patologie concomitanti, il paziente assume sempre più farmaci e occorre tenere conto della possibile interferenza degli altri farmaci assunti per patologie concomitanti sui diversi assi ormonali e sulle terapie endocrine sostitutive.

Per quanto riguarda la funzione tiroidea, un farmaco di uso frequente nel cardiopatico è l'amiodarone, che può causare quadri sia di ipotiroidismo che di ipertiroidismo[113] e nel corso del quale la funzionalità tiroidea va frequentemente monitorata, tenendo anche conto che l'azione di questo farmaco sulla tiroide permane per almeno 6 mesi dopo la sua sospensione. In caso di ipotiroidismo non è necessaria la sospensione dell'amiodarone, che invece è consigliabile in caso di sviluppo di tireotossicosi, oltre agli adeguati provvedimenti terapeutici. Altri farmaci di uso comune sono i gastroprotettori, in particolare gli inibitori di pompa protonica, che, riducendo l'acidità gastrica, riducono l'assorbimento della tiroxina sodica. Anche il calcio riduce l'assorbimento della tiroxina, con una azione chelante, se somministrato durante il periodo di assorbimento della tiroxina (2-3 ore). Molti farmaci di impiego neurologico influenzano il metabolismo e la clearance della tiroxina, quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbital etc.[106]. Tra i famaci per i quali è nota da tempo la capacità di indurre alterazioni funzionali tiroidee vi sono gli interferoni e il litio, mentre nuove categorie di farmaci che possono influenzare la funzionalità tiroidea e ipofisaria sono gli inbitori delle tirosin-chinasi e gli inibitori dei check point immunitari (utilizzati sempre più frequentemente in oncologia). Pertanto, nei pazienti in terapia con questi farmaci è necessario uno stretto monitoraggio.

Molti pazienti, specie anziani, possono assumere terapie cortisoniche croniche per vari motivi, il che porta a una soppressione della funzionalità surrenalica, per cui i pazienti vanno istruiti a non sospendere bruscamente tali terapie per il rischio di un ipocorticosurrenalismo iatrogeno. Al contrario, la terapia cortisonica cronica espone ai rischi di un ipercortisolismo esogeno, peggiora il diabete, l'osteoporosi (aumentando il rischio di frattura), le patologie vascolari, per cui le terapie per queste condizioni vanno adattate.

Anche le stesse terapie ormonali sostitutive per diverse complicanze endocrine possono influenzare altri assi ormonali o interagire tra di loro.

In conclusione, i pazienti talassemici più anziani devono continuare a essere attentamente monitorati per le complicanze endocrine, sia per diagnosticare quelle di nuova insorgenza, sia per modulare in base all'età e alle condizioni cliniche le terapie ormonali sostitutive già in atto. Questo sottolinea ancora una volta l'importanza del team multidisciplinare per personalizzare il trattamento in ogni singolo paziente in età adulta avanzata, per contribuire a mantenere anche una buona qualità della vita. Il coinvolgimento attivo del paziente resta centrale, per il miglioramento della compliance alle terapie e ai controlli, anche in questa fase della vita.

L'evoluzione delle complicanze endocrine della talassemia e delle relative terapie con l'avanzare dell'età è anche un tema su cui focalizzarci per migliorare le nostre conoscenze e la nostra esperienza, rappresentando questa fase della vita uno scenario nuovo per il paziente talassemico, che sembrava irraggiungibile fino a pochi anni fa e che testimonia quanta strada è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

stata fatta nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia dalla sua prima storica descrizione.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: de Sanctis et al.[39], de Sanctis[40,92], Jonklaas et al.[106], Gharib et al.[111], Pacini et al.[112], Bartalena et al.[113], Poggi et al.[128], Pinto et al.[141], Bordbar et al.[143], Fassnacht et al.[146].

Patologia endocrina nelle emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti

Raccomandazioni

Quesito n.98. Come va eseguito lo screening per endocrinopatie nei soggetti con emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti?

Raccomandazione 98.1. Si suggerisce di valutare:
- a partire dalla presa in carico del paziente ogni sei mesi: peso, altezza, BMI, altezza da seduti, velocità di crescita, stadio di Tanner, target genetico, fino al completamento dello sviluppo staturale e puberale;
- a partire dai 10 anni ogni anno: glicemia a digiuno, TSH, FT4, Calcio sierico corretto per il valore di albumina, fosforo sierico;
- nelle femmine a partire dal menarca ogni sei mesi: calendario mestruale nelle donne;
- nei maschi a partire dai 18 anni ogni anno: testosterone, FSH, LH;
- in casi di storia di accumulo di ferro e altri deficit endocrinologici: sodio, potassio, ACTH, cortisolo del mattino (ore 8);
- in donne con oligo/amenorrea, ipogonadismo o mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti: FSH, LH, estradiolo, prolattina, esame ginecologico, ecografia pelvica, isterosalpingografia, PAP test;
- in uomini con ipogonadismo o mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti: spermiogramma su un campione adeguatamente raccolto.

Forza della Raccomandazione: Condizionata
Accordo del panel: Pieno Accordo

Raccomandazione 98.2. In caso di screening di primo livello alterato, si raccomanda di eseguire completamento diagnostico secondo quanto riportato nel presente documento per i soggetti in regime trasfusionale- regolare.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Quesito n.99. Qual è la terapia per le endocrinopatie nei soggetti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente?

Raccomandazione 99.1. Si raccomanda di eseguire la terapia e il monitoraggio clinico e laboratoristico previsto nel presente documento per i soggetti trasfusione-dipendenti.
Forza della Raccomandazione: Forte
Accordo del panel: Pieno Accordo

Introduzione

Nelle emoglobinopatie non sottoposte a regime trasfusionale regolare, come le talassemie non trasfusione-dipendenti (NTDT) e l'anemia a cellule falciformi (sickle cell disease - SCD) i dati di prevalenza delle complicanze endocrinologiche non sono definitivi e le indicazioni sulla modalità di screening e monitoraggio non chiaramente stabiliti.

Sebbene nelle emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti le complicanze endocrinologiche siano meno frequenti rispetto ai soggetti in regime trasfusionale regolare dai primi anni di vita, è comunque evidente che la prevalenza di queste complicanze sia maggiore rispetto alla popolazione generale, con un ulteriore incremento legato all'avanzare dell'età[147,148].

Per tale ragione, anche per i soggetti non trasfusione-dipendenti è richiesto un monitoraggio regolare per la comparsa di disordini endocrinologici.

Epidemiologia

Nelle NTDT, le complicanze endocrinologiche si distribuiscono in maniera simile sia tra i soggetti che richiedono trasfusioni solo occasionali e sia tra chi segue un regime trasfusionale regolare. Infatti, in un'ampia coorte di 584 pazienti, l'ipogonadismo era diagnosticato nel 24% dei soggetti in regime trasfusionale regolare e nel 18% dei pazienti che ricevevano trasfusioni solo occasionalmente. L'ipotiroidismo era presente nel 7% dei soggetti in trasfusioni croniche e nel 10% dei soggetti con storia di trasfusioni occasionali. Il diabete nel 2,5% in caso di trasfusioni regolari e nell'1,5% in caso di trasfusioni occasionali. Dunque, se il ruolo del sovraccarico di ferro è evidenziato dall'aumento del rischio di complicanze nei soggetti che ricevono trasfusioni regolari o occasionali rispetto ai non trasfusi e dalla sua riduzione in pazienti che assumevano terapia ferrochelante, è evidente che anche altri fattori giocano un ruolo nella patogenesi delle endocrinopatie, come l'eritropiesi inefficace, la splenectomia, il basso valore di emoglobina fetale[147-149].

Nella SCD i tassi di prevalenza delle diverse endocrinopatie sono ancora più bassi rispetto alla NTDT, attestandosi al 6% per la bassa statura, 4% per l'ipogonadismo, 2% per il diabete, 1,5% per l'ipotiroidismo, senza alcuna differenza tra il gruppo in regime trasfusionale regolare e i soggetti non trasfusi[149]. Uno studio esclusivamente pediatrico di soggetti non trasfusi riporta un alto tasso di deficit di vitamina D (84,7%)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

e di insulino-resistenza (11,5%), mentre prevalenze inferiori venivano osservate per deficit di GH (~4%), ipotiroidismo subclinico (~4%) e ipogonadismo ipergonadotropo (~2%)[150]. Inoltre, è stato osservato che peso, altezza e BMI nei bambini con SCD erano significativamente inferiori rispetto alla popolazione sana[151] e lo sviluppo puberale era ritardato di circa 2-3 anni, sia nei soggetti di sesso maschile che femminile[152]. Infine, sebbene non sia stata osservata una differenza significativa nei tassi di diabete tipo 2 nei pazienti con anemia falciforme (16%) rispetto a soggetti sani (18%), i soggetti SCD diabetici presentavano una maggiore prevalenza di nefropatia, neuropatia e stroke, indicando un'evoluzione negativa dell'emoglobinopatia in presenza di diabete[153].

Segni e sintomi

Come per le forme trasfusione-dipendenti, anche nelle emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti i segni e i sintomi delle complicanze endocrinologiche sono difficilmente distinguibili dai segni tipici della malattia di base e alcuni disordini, come per esempio l'ipotiroidismo subclinico, sono asintomatici e non possono venire individuati se non da un monitoraggio regolare e programmato.

Diagnosi

Per la NTDT viene raccomandato uno screening annuale per i maggiori difetti endocrinologici a partire dai 10 anni[148]. Non vi sono indicazioni specifiche per il monitoraggio delle endocrinopatie nei soggetti con SCD[154,155].

Secondo quanto riportato nel presente documento, lo screening di primo livello per le endocrinopatie è basato su esame clinico e laboratoristico che può essere eseguito durante i controlli di routine previsti per la malattia di base. Il panel raccomanda di eseguire regolarmente lo screening di primo livello nei soggetti non trasfusione-dipendenti, similmente a quanto indicato per i soggetti trasfusione-dipendenti, considerando la scarsa specificità di segni e sintomi delle complicanze endocrinologiche, l'asintomaticità di alcuni disordini e l'evoluzione negativa della malattia di base in presenza di alcune complicanze endocrinologiche.

Terapia

In presenza di una complicanza endocrinologica, i soggetti non trasfusione-dipendenti devono ricevere la stessa terapia e il monitoraggio clinico previsto nel presente documento per i soggetti non trasfusione-dipendenti.

Punti controversi

- Le LG dedicate alla NTDT indicano lo screening annuale a partire dai 10 anni di età per il ritardo di crescita, l'ipogonadismo, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, ipocorticosurrenalismo con test di stimolo. Non ci sono indicazioni per i soggetti con SCD. Il panel, considerando l'importanza della valutazione auxologica anche nei primi dieci anni di vita e la semplicità e la poca invasività degli esami previsti, indica nei soggetti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente lo screening di primo livello secondo quanto riportato per i soggetti trasfusione-dipendenti.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti: Karimi et al.[121], Inati et al.[144], Sleiman et al.[145], Taher et al.[148,149], Fung et al.[150], Mandese et al.[151], Barden et al.[152], Smiley et al.[153], Punzo et al.[154], Zhou et al.[155], Russo et al.[156], De Franceschi et al.[157].

Gruppo di sviluppo: Marina Baldini (Centro Malattie Rare, UOC Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano); Maddalena Casale (Ematologia e Oncologia Pediatrica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Napoli); Patrizia Del Monte (SSD Endocrinologia, Ospedali Galliera, Genova); Gian Luca Forni (Centro Emoglobinopatie e Anemie Congenite, Ospedali Galliera, Genova); Franco Gadda (UOC Urologia, Dipartimento di Chirurgia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano); Antonia Gigante (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE, Cagliari; FOndazione per la Ricerca sulle ANemie ed EMoglobinopatie in ItaliA - FOR ANEMIA, Genova); Anna Grandone (Endocrinologia Pediatrica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli); Rosalba Lai (Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", ASL 8, Cagliari); Maurizio Poggi (UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma); Raffaella Origa (SSD Talassemia, SSD Talassemia, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Università di Cagliari); Monia Marchetti (Day Service Ematologia, SOC Oncologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria).

Revisori del documento: Maria Rosaria Ambrosio (Sezione di Endocrinologia Medicina Interna e Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara); Maria Domenica Cappellini (Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano); Rappresentante dei Pazienti: Associazione per la Lotta alla Talassemia Rino Vullo (Ferrara).

Funding: per la stesura del presente documento non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno.

Disclosures: gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nel presente documento.

Bibliografia

1. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Pediatr Endocrinol Rev 2004; 2 Suppl 2: 249-55.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

2. Casale M, Forni GL, Cassinerio E, et al. Risk factors for endocrine complications in transfusion-dependent thalassemia patients on chelation therapy with deferasirox: a risk assessment study from a multi-center nation-wide cohort. Haematologica 2021; 107: 467-77.
3. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. Br J Haematol 2010; 148: 466-75.
4. Forni GL, Puntoni M, Boeri E, Terenzani L, Balocco M. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with talassemia major. Am J Hematol 2009; 84: 317-8.
5. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (eds). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). [Internet]. 4st edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2021. Disponibile su: https://bit.ly/3ARzamI [ultimo accesso 15 luglio 2022].
6. Forni GL, Barella S, Cappellini MD, Maggio A, Piga A. Architettura della rete italiana talassemie ed emoglobinopatie. [Internet]. 2018. Disponibile su: https://bit.ly/3P9b4Za [ultimo accesso 15 luglio 2022].
7. Chatterjee R, Bajoria R. Critical appraisal of growth retardation and pubertal disturbances in thalassemia: growth and pubertal disturbances in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2010; 1202: 100-14.
8. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for Children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. Arch Dis Child 1970; 45: 755-62.
9. Fredriks AM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child 2005; 90: 807-12.
10. De Sanctis V, Soliman A, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17: 8.
11. Casale M, Marsella M, Ammirabile M, et al. Predicting factors for liver iron overload at the first magnetic resonance in children with thalassaemia major. Blood Transfus 2019; 17: 165-70.
12. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011; 118: 884-93.
13. Low LCK, Kwan EYW, Lim YJ, Lee ACW, Tarn CF, Lamf KSL. Growth hormone treatment of short Chinese children with β-thalassaemia major without GH deficiency. Clin Endocrinol 1995; 42: 359-63.
14. NICE. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children - Technology appraisal guidance [TA188]. [Internet]. 2010. Disponibile su: https://bit.ly/3aGli49 [ultimo accesso 15 luglio 2022].
15. De Sanctis V, Soliman A, Mohamed Y. Reproductive health in young male adults with chronic diseases in childhood. Pediatr Endocrinol Rev PER 2013; 10: 284-96.
16. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016; 101: 96-100.
17. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective. Horm Res Paediatr 2019; 92: 1-14.
18. Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, et al. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. Eur J Endocrinol 2016; 175: 41-7.
19. Ngim CF, Lai NM, Hong JY, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD012284.
20. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr 2016; 86: 361-97.
21. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.
22. Wu KH, Tsai FJ, Peng CT. Growth hormone (GH) deficiency in patients with ?-thalassemia major and the efficacy of recombinant GH treatment. Ann Hematol 2003; 82: 637-40.
23. AIFA. Nota 39/2021 determina AIFA di cui alla determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189) (GU Serie Generale n.87 del 12-04-2021) [Internet]. Disponibile su: https://bit.ly/3o2AHPg [ultimo accesso 15 luglio 2022].
24. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. N Engl J Med 2012; 366: 443-53.
25. Kyriakou A, Skordis N. Thalassaemia and aberrations of growth and puberty. Mediterr J Hematol Infect Dis 2009; 1: e2009003.
26. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. J Clin Transl Endocrinol 2016; 5: 42-5.
27. Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? Arch Dis Child 2016; 101: 767-71.
28. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 355-72.
29. Jameson JL (ed). Endocrinology: adult & pediatric. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016.
30. Moshtaghi-Kashanian G-R, Razavi F. Ghrelin and leptin levels in relation to puberty and reproductive function in patients with beta-thalassemia. Hormones 2009; 8: 207-13.
31. Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, et al. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major. Eur J Haematol 2006; 77: 150-6.
32. Chern JPS, Lin K-H, Tsai W-Y, et al. Hypogonadotropic hypogonadism and hematologic phenotype in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 880-4.
33. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5581-6.
34. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 723-8.
35. Belhoul KM, Bakir ML, Saned M-S, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

nopathy in medically treated patients with β thalassemia major. Ann Hematol 2012; 91: 1107-14.
36. Chioma L, Papucci G, Fintini D, Cappa M. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. J Endocrinol Invest 2018; 41: 259-63.
37. Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B. Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013; 26: 71-9.
38. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3039-44.
39. de Sanctis V, Soliman AT, Daar S, et al. The experience of a tertiary unit on the clinical phenotype and management of hypogonadism in female adolescents and young adults with transfusion dependent thalassemia. Acta Bio Medica Atenei Parm 2019; 90: 158-67.
40. de Sanctis V. Review and recommendations on management of adult female thalassemia patievts with hypogonadism based on literature review and experience of ICET-A Network Specialists. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017; 9: e2017001.
41. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primer 2019; 5: 38.
42. de Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. Acta Biomed Atenei Parm 2018; 89 (2-S): 6-15.
43. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. Pediatr Ann 2018; 47: e16-e22.
44. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. Endocr Rev 2020; 41: bnaa003.
45. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Guidelines for the standard monitoring of patients with thalassemia: report of the thalassemia longitudinal cohort. J Pediatr Hematol Oncol 2015; 37: e162-9.
46. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. Pediatr Endocrinol Rev 2008; 6 Suppl 1: 158-69.
47. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1781-8.
48. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. Am J Hematol 2012; 87: 167-71.
49. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3888-921.
50. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Oxf Engl 2018; 33: 1602-18.
51. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. Post Reprod Health 2017; 23: 22-35.
52. Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev 2019; 40: 669-710.
53. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3975-4011.
54. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, et al. Estrogen replacement in turner syndrome: literature review and practical considerations. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1790-803.
55. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril 2016; 106: 1588-99.
56. Swee DS, Javaid U, Quinton R. Estrogen replacement in young hypogonadal women: transferrable lessons from the literature related to the care of young women with premature ovarian failure and transgender women. Front Endocrinol 2019; 10: 685.
57. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017; 27: 315-89.
58. Castaldi MA, Cobellis L. Thalassemia and infertility. Hum Fertil 2016; 19: 90-6.
59. Supramaniam PR, Mittal M, Hay D, Narvekar N, Lim LN, Becker CM. Haemoglobinopathy: considerations for reproductive health. Obstet Gynaecol 2018; 20: 253-9.
60. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Di Maio S. Adverse events during testosterone replacement therapy in 95 young hypogonadal thalassemic men. Acta Bio Medica Atenei Parm 2019; 90: 228-32.
61. Origa R, Comitini F. Pregnancy in thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2019; 11: e2019019.
62. Akıncı B, Yaşar AŞ, Özdemir Karadaş N, et al. Fertility in patients with thalassemia and outcome of pregnancies: a Turkish experience. Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol 2019; 36: 274-7.
63. Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, et al. Pregnancy in thalassemia and sickle cell disease: the experience of an Italian Thalassemia Center. Front Mol Biosci 2020; 7: 16.
64. Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, et al. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. Eur J Haematol 2014; 93: 492-9.
65. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020(2): hoaa009.
66. NICE Guideline. Fertility problems: assessment and treatment. [Internet]. Disponibile su: www.nice.org.uk/guidance/cg156 [ultimo accesso 15 luglio 2022].
67. Nourollahpour Shiadeh M, Cassinerio E, Modarres M, Zareiyan A, Hamzehgardeshi Z, Behboodi Moghadam Z. Reproductive health issues in female patients with beta-thalassaemia major: a narrative literature review. J Obstet Gynaecol 2020; 40: 902-11.
68. Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. Legge 40/2004 [Internet]. Disponibile su: https://bit.ly/3PrnoDN [ultimo accesso 15 luglio 2022].
69. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020(4): hoaa067.
70. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2536-59.
71. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassemia major: an update for clinicians caring for thalassemia. Expert Rev Hematol 2017; 10: 1095-106.
72. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1715-44.
73. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: updated recommendations from the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. Sex Med Rev 2019; 7: 636-49.
74. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology 2020; 8: 970-87.
75. Free & Bioavailable Testosterone calculator. [Internet]. Disponibile su: https://bit.ly/3Pc56qo [ultimo accesso 15 luglio 2022].
76. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male 2015; 18: 5-15.
77. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on sexual and reproductive health – 2021 update: male sexual dysfunction. Eur Urol 2021; 80: 333-57.
78. Morgentaler A, Traish AM, Khera M. A critique of the AUA Guidelines on testosterone deficiency. J Sex Med 2020; 17: 561-4.
79. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients -- 2002 update. Endocr Pract 2002; 8: 440-56.
80. Khera M, Broderick GA, Carson CC, et al. Adult-Onset Hypogonadism. Mayo Clin Proc 2016; 91: 908-26.
81. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. J Endocrinol Invest 2015; 38: 103-12.
82. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril 2021; 115: 54-61.
83. Singer ST, Killilea D, Suh JH, et al. Fertility in transfusion-dependent thalassemia men: effects of iron burden on the reproductive axis: thalassemia male fertility. Am J Hematol 2015; 90: E190-2.
84. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β-thalassemia major: conclusions and recommendations. Acta Bio Medica Atenei Parm 2019; 89: 481-9.
85. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance -- challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update 2017; 23: 660-80.
86. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010.
87. SIA e la fecondazione eterologa. Raccomandazioni della società italiana di andrologia per conoscere e preservare la fertilità maschile 25-11-2016. [Internet]. www.andrologiaitaliana.it. Disponibile su: https://bit.ly/3aMEugx [ultimo accesso 15 luglio 2022].
88. Sikka S, Hellstrom W. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. Asian J Androl 2016; 18: 392.
89. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103: e18-25.
90. de Sanctis V, Daar S, Soliman AT, Elsedfy H, Khater D, Di Maio S. Does testosterone replacement therapy promote an augmented risk of thrombotic events in thalassemia major male patients with hypogonadism? Indian J Endocrinol Metab 2017; 21: 636-7.
91. de Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an update. Expert Rev Hematol 2016; 9: 401-8.
92. de Sanctis V. The ICET-A recommendations for the diagnosis and management of disturbances of glucose homeostasis in thalassemia major patients. Mediterr J Hematol Infect Dis 2016; 8: 2016058.
93. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44 (suppl 1): S1-2.
94. AMD-SID. Standard di cura Diabete Mellito 2018 [Internet]. Disponibile su: https://bit.ly/3NXwgQg [ultimo accesso 15 luglio 2022].
95. Desouza CV, Holcomb RG, Rosenstock J, et al. Results of a study comparing glycated albumin to other glycemic indices. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 677-87.
96. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Supplement_1):S7-13.
97. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43: 487-93.
98. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 Executive Summary. Endocr Pract 2020; 26: 107-39.
99. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, et al. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. Eur J Endocrinol 2013; 169: 785-93.
100. De Sanctis V. Thyroid disorders in homozygous β-thalassemia: current knowledge, emerging issues and open problems. Mediterr J Hematol Infect Dis 2019; 11: e2019029.
101. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013; 2: 215-28.
102. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. JAMA 2019; 322: 153.
103. Simon C, Weidman-Evans E, Allen S. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? J Am Acad Physician Assist 2020; 33: 21-6.
104. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. Eur Thyroid J 2018; 7: 225-37.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

105. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012; 18: 988-1028.
106. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014; 24: 1670-751.
107. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019; 365: l2006.
108. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res 2019; 12: 2.
109. Lage MJ, Espaillat R, Vora J, Hepp Z. Hypothyroidism treatment among older adults: evidence from a claims database. Adv Ther 2020; 37: 2275-87.
110. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol 2016; 84: 799-808.
111. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. Endocr Pract 2016; 22: 1-60.
112. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. J Endocrinol Invest 2018; 41: 849-76.
113. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Eur Thyroid J 2018; 7: 55-66.
114. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2273-83.
115. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2300-12.
116. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on hypoparathyroidism in patients with thalassaemia major and intermedia: a preliminary report. Acta Biomed Atenei Parm 2018; 88: 435-44.
117. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab 2018; 62: 106-24.
118. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 955-64.
119. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 5136-47.
120. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol 2015; 173: G1-20.
121. Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, et al. Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia (β-TI): a cross-sectional multicenter study. Endocrine 2020; 69: 220-7.
122. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. Eur J Endocrinol 2019; 180: P1-22.
123. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. Thyroid 2018; 28: 830-41.
124. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 364-89.
125. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. The pituitary-adrenal axis in adult thalassaemic patients. Eur J Endocrinol 2010; 162: 43-8.
126. Poomthavorn P, Isaradisaikul B, Chuansumrit A, Khlairit P, Sriphrapradang A, Mahachoklertwattana P. High prevalence of «biochemical» adrenal insufficiency in thalassemics: is it a matter of different testings or decreased cortisol binding globulin? J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4609-15.
127. Matin S, Jahromi MG, Karemizadeh Z, et al. The frequency of adrenal insufficiency in adolescents and young adults with thalassemia major versus thalassemia intermedia in Iran. Mediterr J Hematol Infect Dis 2015; 7: e2015005.
128. Poggi M, Samperi I, Mattia L, et al. New Insights and methods in the approach to thalassemia major: the lesson from the case of adrenal insufficiency. Front Mol Biosci 2020; 6: 162.
129. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. Pituitary 2011; 14: 134-40.
130. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH Stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 427-34.
131. Ambrogio AG, Danesi L, Baldini M, et al. Low-dose Synachten test with measurement of salivary cortisol in adult patients with β-thalassemia major. Endocrine 2018; 60: 348-54.
132. Yanase T, Tajima T, Katabami T, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. Endocr J 2016; 63: 765-84.
133. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. Ann Endocrinol 2017; 78: 535-43.
134. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: replacement therapy for adrenal insufficiency. Ann Endocrinol 2017; 78: 525-34.
135. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, et al. Reference values for IGF-I serum concentrations: comparison of six immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3450-8.
136. De Sanctis V, Soliman AT, Candini G, Kattamis C, Raiola G, Elsedfy H. Liver iron concentration and liver impairment in relation to serum IGF-1 levels in thalassaemia major patients: a retrospective study. Mediterr J Hematol Infect Dis 2015; 7: e2015016.
137. Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations. Georgian Med News 2013; (222): 79-88.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

138. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-609.
139. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Adel A. Growth and Growth hormone – Insulin Like Growth Factor-I (GH-IGF-I) axis in chronic anemias. Acta Biomed 2017; 88: 101-11.
140. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract 2019; 25: 1191-232.
141. Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL. Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population – The Italian experience. Blood Rev 2019; 38: 100594.
142. Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. Curr Med Res Opin 2017; 33: 1525-33.
143. Bordbar M, Bozorgi H, Saki F, et al. Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion-dependent thalassemia patients: a historical cohort study in Southern Iran. J Endocrinol Invest 2019; 42: 1467-76.
144. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA. Endocrine and bone complications in β -thalassemia intermedia: current understanding and treatment. Biomed Res Int 2015; 2015: 813098.
145. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba A, Cappellini M, Taher A. Non-transfusion-dependent thalassemia: an update on complications and management. Int J Mol Sci 2018; 19: 182.
146. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2016; 175: G1-34.
147. Mancusi S, La Manna A, Bellini G, et al. HNF-1β mutation affects PKD2 and SOCS3 expression causing renal cysts and diabetes in MODY5 kindred. J Nephrol 2013; 26: 207-12.
148. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood 2010; 115: 1886-92.
149. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet]. Weatherall D (ed). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013.
150. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol 2006; 135: 574-82.
151. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. BMC Pediatr 2019; 19: 56.
152. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. Am J Clin Nutr 2002; 76: 218-25.
153. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy Insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4: 102-9.
154. Punzo F, Tortora C, Argenziano M, et al. Iron chelating properties of Eltrombopag: investigating its role in thalassemia-induced osteoporosis. PLoS One 2018; 13: e0208102.
155. Zhou J, Han J, Nutescu EA, et al. Type 2 diabetes in adults with sickle cell disease: can we dive deeper? Response to Skinner et al. Br J Haematol 2019; 186: 782-3.
156. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease: a report of the Italian experience. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 120.
157. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. Blood 2019; 133: 2100-3.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Maddalena Casale
via Luigi De Crecchio 4
80138 Napoli
E-mail: maddalena.casale@unicampania.it
Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie
E-mail: segreteriascientifica@site-italia.org
segreteriasite@ercongressi.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Appendice 1

Tabella 1. Esami di screening per patologia endocrinologica per i soggetti con emoglobinopatia.

Inizio dello screening	Modalità di screening	Cadenza	Obiettivo dello screening	Note
Dalla presa in carico del paziente	Peso, altezza, BMI, altezza da seduti, velocità di crescita, stadio di Tanner, target genetico	Ogni 6 mesi	Disturbo dell'accrescimento staturale	Valutare minima di almeno per un anno Calcolo DS = https://bit.ly/3vD22w2 Target genetico = statura madre + statura padre +13 cm [se maschio] -13 cm [se femmina] /2 (± 8 cm)
Dai 9 anni	TSH e FT4	Ogni anno	Ipotiroidismo	Ogni 6 mesi se sovraccarico di ferro. In gravidanza ogni mese fino alla 20° settimana, poi almeno un altro controllo tra la 26° e la 32° settimana.
Dai 10 anni	Calcio sierico corretto per il valore di albumina e fosforo sierico	Ogni anno	Ipoparatiroidismo	Calcio corretto per albumina = Calcio misurato + [(4,0 - albumina) x 0,8]
Dai 10 anni	Glicemia a digiuno o OGTT, HOMA-IR index	>10aa <18aa ogni 2 anni >18aa ogni anno	Disturbi del metabolismo glucidico	HOMA-index (v.n.<2.5)= glicemia* x insulinemia* / 22.5 (*glicemia mmol/L; *insulina mUL) (glicemia mmol/L= glicemia mg/dL x 0,0555) Per calcolo automatico HOMA index (glicemia in mg/dl e insulinemia in µUI/ml) on line: HOMA-IR Index (siditalia.it)
Dai 12 anni	Valutazione dello stadio di Tanner e della velocità di crescita	Ogni 6 mesi	Disturbi dello sviluppo puberale	
Dal menarca	Calendario mestruale	Ogni 6 mesi	Oligo/amenorrea	
Dai 18 anni	Testosterone, FSH, LH	Ogni anno	Ipogonadismo maschile	
Dai 25 anni	IGF1	Ogni anno	Deficit GH	
In pazienti con storia di accumulo di ferro e altri deficit endocrinologici	Sodio, potassio, ACTH, cortisolo ore 8	Ogni volta si è in presenza delle condizioni precedenti	Ipocorticosurrenalismo	Molto importante orario di prelievo
In pazienti donne con desiderio di gravidanza con oligo/amenorrea, ipogonadismo, mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti	FSH, LH, estradiolo, esame ginecologico, ecografia pelvica, isterosalpingografia, PAP test	Ogni volta si è in presenza delle condizioni precedenti	Infertilità femminile	Nel partner si raccomanda lo screening per emoglobinopatie, determinazione dell'emogruppo, spermiogramma e spermiocoltura
In pazienti con desiderio di paternità e mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti	Spermiogramma su un campione adeguatamente raccolto	Ogni volta si è in presenza delle condizioni precedenti	Infertilità maschile	Lo spermiogramma va ripetuto se patologico, se è normale basta una sola valutazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Tabella 2. Completamento diagnostico di un soggetto con esami di screening alterati.

Patologia endocrinologica evidenziata allo screening	Esami clinici da richiedere	Eventuali esami clinici aggiuntivi	Esami strumentali	Note
Disturbo dell'accrescimento staturale	Hb pretrasfusionale, PCR, AST, ALT, gammaGT, creatinina, NA, K, P, quadro proteico, esame urine, screening per malattia celiaca, TSH, FT4, metabolismo fosforo-calcio	In caso di normalità degli esami precedenti: dosaggio di IGF1 e test dinamico per la valutazione della secrezione dell'ormone della crescita. In caso di deficit di GH: ACTH, cortisolo, FT4 e TSH. In età puberale: LH, FSH, testosterone totale/estrogeni	In caso di deficit di GH: RMN ipotalamo-ipofisaria	
Disturbi dello sviluppo puberale	LH, FSH, 17 Beta-estradiolo, testosterone totale	TSH, FT4, prolattina, IGF-1	Età ossea Nelle femmine: ecografia pelvica. In caso di ipogonadismo ipogonadotropo: RM ipotalamo-ipofisaria	
Oligomenorrea o amenorrea	FSH, LH, estradiolo	Prolattina, testosterone, TSH, FT4, BetaHCG, cortisolo e ACTH del mattino, IGF-1	Ecografia pelvica RMN ipofisaria con mezzo di contrasto	
Ipogonadismo (maschi)	Prolattina, cortisolo, ACTH del mattino, FT4, TSH, IGF-1	Prima di iniziare la terapia con testosterone: spermiogramma	In caso di ipogonadismo ipogonadotropo: RM ipofisaria con mezzo di contrasto. In caso di ipogonadismo ipergonadotropo: ecografia testicolare	
Alterazione spermiogramma (2 spermiogrammi alterati)	FSH, LH, testosterone	Prolattina nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo	Ecografia testicolare	
Alterata glicemia a digiuno	OGTT, C-peptide			
Ipocalcemia	Paratormone, calcio sierico, albumina, fosforo sierico, magnesio sierico, creatinina e 25(OH)-vitamina D, calciuria 24 h		Ecografia renale e vie urinarie	
IGF1 basso	Test GHRH+arginina per GH		RM ipofisaria con mezzo di contrasto	
Cortisolo <10 µg/dl	Test di stimolo con ACTH	FSH, LH, FT4, TSH, prolattina, IGF-1, testosterone nel maschio ed estradiolo nella femmina	RM ipofisaria con mezzo di contrasto	Test di stimolo da valutare nei pazienti con valori confermati di cortisolo sierico tra 10 e 15 mcg/dl
Ipotiroidismo	FT4, TSH	Alla diagnosi: TGA, TPO, cortisolo e ACTH del mattino. In caso di ipotiroidismo secondario controllare: cortisolo e ACTH, LH, FSH, prolattina, estradiolo/testosterone, IGF-1	Ecografia tiroidea. In caso di ipotiroidismo secondario: RM ipofisaria con mezzo di contrasto	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

Appendice 2

Elenco domande:

- *La presa in carico delle complicanze endocrinologiche del paziente con emoglobinopatia*
  - Qual è la presa in carico delle complicanze endocrinologiche nei pazienti con emoglobinopatia?

- *Disturbo dell'accrescimento staturale*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per un disturbo dell'accrescimento staturale?
  - Come va eseguito lo screening per i disturbi dell'accrescimento staturale?
  - Quali pazienti hanno un disturbo dell'accrescimento staturale?
  - Quali valutazioni e indagini sono raccomandate in caso di disturbo dell'accrescimento staturale?
  - Qual è la terapia per il disturbo dell'accrescimento staturale?
  - Come monitorare i pazienti con un disturbo dell'accrescimento staturale in trattamento con rhGH?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

- *Disturbo dello sviluppo puberale*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per i disturbi dello sviluppo puberale?
  - Come va eseguito lo screening per i disturbi dello sviluppo puberale?
  - Quali pazienti maschi hanno un disturbo dello sviluppo puberale?
  - Quali pazienti femmine hanno un disturbo dello sviluppo puberale?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale?
  - Qual è la terapia ormonale per il ritardo puberale nei maschi?
  - Qual è la terapia ormonale per il ritardo puberale nelle femmine?
  - Come monitorare i pazienti maschi con ritardo puberale in trattamento?
  - Come monitorare le pazienti femmine con ritardo puberale in trattamento?

- *Ipogonadismo femminile*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per ipogonadismo nelle donne con emoglobinopatie?
  - Come va eseguito lo screening per ipogonadismo nelle donne con emoglobinopatie?
  - Quali pazienti femmine hanno ipogonadismo ipogonadotropo (secondario o centrale)?
  - Quali pazienti femmine hanno ipogonadismo ipergonadotropo (primario)?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?
  - Quali sono le controindicazioni da considerare prima di iniziare la terapia ormonale sostitutiva?
  - Qual è la terapia ormonale sostitutiva con ormoni gonadici per l'ipogonadismo nelle donne adulte?
  - Come monitorare le pazienti con ipogonadismo in trattamento estroprogestinico sostitutivo?
  - Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista endocrinologo?
  - Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista ginecologo?

- *Infertilità femminile*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per infertilità nelle pazienti adulte?
  - Come va eseguito lo screening per infertilità nelle pazienti femmine?
  - Quali pazienti femmine hanno infertilità?
  - Qual è la terapia per l'infertilità?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale per la stimolazione ovarica?
  - Qual è la terapia ormonale per la stimolazione ovarica nelle donne con infertilità?
  - È necessario il supporto della fase luteale?
  - Come monitorare le pazienti femmine con infertilità in trattamento con gonadotropine?
  - Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista endocrinologo?
  - Quali pazienti devono essere valutate dallo specialista ginecologo?

- *Ipogonadismo maschile*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per ipogonadismo nei pazienti maschi adulti?
  - Come va eseguito lo screening per ipogonadismo nei pazienti maschi adulti?
  - Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo?
  - Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo ipergonadotropo?
  - Quali pazienti maschi hanno ipogonadismo ipogonadotropo?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?
  - Qual è la terapia ormonale per il deficit di androgenizzazione nell'ipogonadismo maschile?
  - Come monitorare i pazienti maschi con ipogonadismo in trattamento con testosterone?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista urologo?

segue

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:14:29

- *Infertilità maschile*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato eseguire lo screening per infertilità nei pazienti maschi?
  - Come va eseguito lo screening per infertilità nei pazienti maschi?
  - Quali pazienti maschi hanno infertilità?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale per l'induzione della spermatogenesi?
  - Qual è la terapia ormonale per l'induzione della spermatogenesi nell'ipogonadismo maschile?
  - Come monitorare i pazienti maschi con ipogonadismo in trattamento con gonadotropine?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista urologo?

- *Disturbi del metabolismo glucidico*
  - Da quale età è indicato eseguire lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?
  - Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?
  - Come va eseguito lo screening per disturbi del metabolismo glucidico?
  - Quali pazienti hanno un disturbo del metabolismo glucidico?
  - Qual è la terapia dei disturbi del metabolismo glucidico?
  - Come monitorare i pazienti con disturbo del metabolismo glucidico?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo esperto in diabetologia?

- *Ipotiroidismo*
  - Da quale età è indicato eseguire lo screening per ipotiroidismo?
  - Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per ipotiroidismo?
  - Come va eseguito lo screening per ipotiroidismo?
  - Quali pazienti hanno ipotiroidismo primario subclinico?
  - Quali pazienti hanno ipotiroidismo primario conclamato?
  - Quali pazienti hanno ipotiroidismo centrale?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva per ipotiroidismo?
  - Come trattare l'ipotiroidismo?
  - Come monitorare i pazienti con ipotiroidismo primario conclamato in terapia?
  - Quali pazienti con ipotiroidismo devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

- *Ipoparatiroidismo*
  - Da quale età e ogni quanto tempo è indicato lo screening per ipoparatiroidismo?
  - Come va eseguito lo screening per ipoparatiroidismo?
  - Quali pazienti hanno ipoparatiroidismo?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia?
  - Qual è la terapia dell'ipoparatiroidismo?
  - Come monitorare i pazienti con ipoparatiroidismo (con quale cadenza e con quale obiettivo terapeutico)?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

- *Ipocorticosurrenalismo*
  - Da quale età e con quale cadenza è indicato lo screening per ipocorticosurrenalismo?
  - Come va eseguito lo screening per ipocorticosurrenalismo?
  - Quando vanno eseguiti e quali sono i test di stimolo per la diagnosi di ipocorticosurrenalismo?
  - Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo?
  - Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo secondario (da causa ipotalamo-ipofisaria)?
  - Quali pazienti hanno ipocorticosurrenalismo primario (da causa surrenalica)?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?
  - Come monitorare i pazienti con deficit di cortisolo?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

- *Deficit di GH nell'adulto*
  - Da quale età è indicato eseguire lo screening per deficit di GH?
  - Ogni quanto tempo va eseguito lo screening per deficit di GH?
  - Come va eseguito lo screening per deficit di GH?
  - Quali pazienti hanno deficit di GH?
  - In quali pazienti va iniziata la terapia ormonale sostitutiva?
  - Come monitorare i pazienti con deficit di GH?
  - Quali pazienti devono essere valutati dallo specialista endocrinologo?

- *Patologia endocrina dell'avanzamento dell'età adulta*
  - Come vanno gestite e monitorate le endocrinopatie nei soggetti in tarda età adulta affetti da emoglobinopatie?

- *Patologia endocrina nelle emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti*
  - Come va eseguito lo screening per endocrinopatie nei soggetti con emoglobinopatie non trasfusione-dipendenti?
  - Qual è la terapia per le endocrinopatie nei soggetti con emoglobinopatia non trasfusione-dipendente?