



La medicina di genere in pediatria

Giovanni Corsetto

Università degli Studi di Palermo

Catania, 13 aprile 2019



A Filippo, con affetto e gratitudine per il suo lavoro prezioso

PEDIATRIA DI GENERE

- **Differenze biologiche**
- **Diversità di alcune patologie pediatriche in rapporto al genere**
- **Prevenzione di «genere»**

DIFFERENZE BIOLOGICHE

- **Assetto cromosomico e genico diversi**
- **Sviluppo divergente di gonadi, genitali interni ed esterni e dei caratteri sessuali secondari**
- **Timing e fenomenologia distinti di pubertà e adolescenza**

Sviluppo sessuale

- Determinazione del sesso cromosomico, genomico, gonadico, ormonale, anatomico e fenotipico
- Sesso anagrafico (dichiarazione prorogabile sino a 6 mesi dopo la nascita in casi di incertezza diagnostica)
- Educazione e ambiente coerente con il genere anagrafico
- Identità di genere e orientamento sessuale definitivo in progress sino alla pubertà

SVILUPPO SESSUALE

- **Sesso cromosomico:** 46,XX o 46,XY e varianti
- **Sesso genetico:** geni della differenziazione sessuale (geni SRY, WT1, SF1, DAX1, SOX9, recettore androgeni, geni degli enzimi della steroidogenesi surrenalica e/o testicolare, 5- α -reduttasi, ecc.)
- **Sesso gonadico:** ovaio vs testicolo
- **Sesso fenotipico:** genitali interni ed esterni
- **Sesso psicologico:** orientamento di genere

Dott. G. ROBERTO BURGIO

AIUTO E LIBERO DOCENTE

Fisiologia e patologia del sesso nell'età infantile

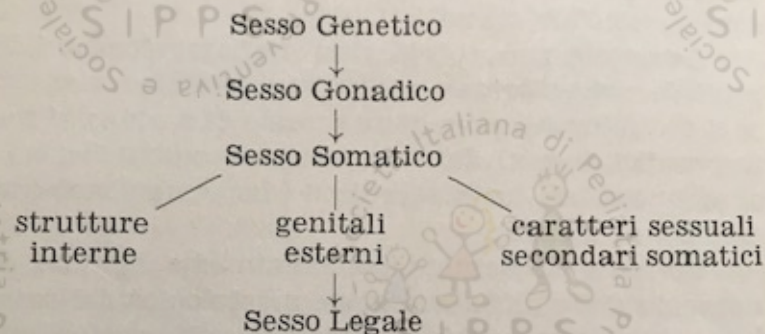
Relazione all' XI Congresso Regionale Siciliano
della Società di Pediatria. Messina, 25 - 26 Novembre, 1961

Estratto dalla Rivista Pediatrica Siciliana
Anno XVII - Fasc. 2-3 - Marzo - Giugno 1962

CATANIA
1962

Che cosa è il sesso? (« What is sex? »).

Jost, noto studioso della morfogenesi dell'apparato genitale, ha dato inizio ad una sua recente trattazione (1958) proponendosi questo interrogativo. Ad esso fa seguito una esposizione di dati da cui emerge che il « sesso » consta di vari elementi che si allineano come in una vera e propria « catena di eventi nella differenziazione morfologica sessuale ».



(Tabella I: Schema di Jost, 1958)

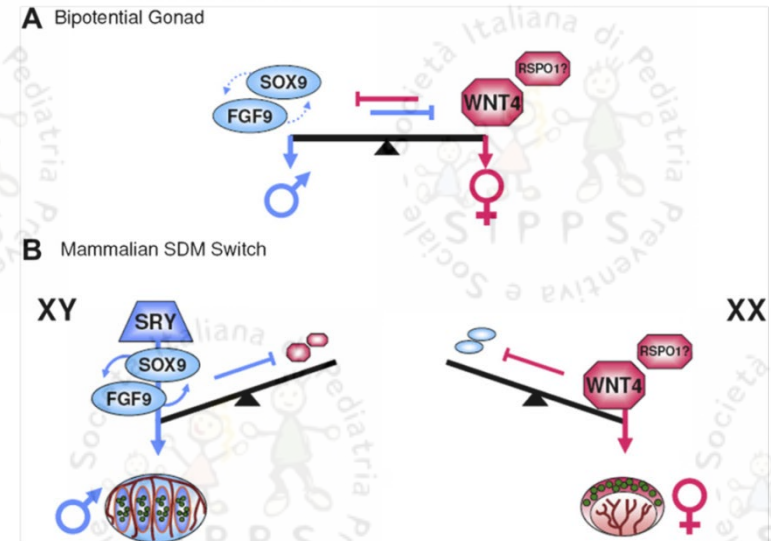
Il sesso genetico risulta dalla costituzione cromosomica (eterocromosomi: cromosomi del sesso) dello zigote.

Potrebbe definirsi anche — secondo Jost — come « sesso cromosomico »; ma questa identificazione meriterà qualche successivo commento. Comunque la presenza del cromosoma Y è indispensabile per la formazione dei testicoli nella specie umana (FORD, 1961).

La dimostrazione diretta del sesso genetico poggia sulla ricerca dei cromosomi: notoriamente XX nella femmina normale, XY nel maschio normale.

SVILUPPO SESSUALE

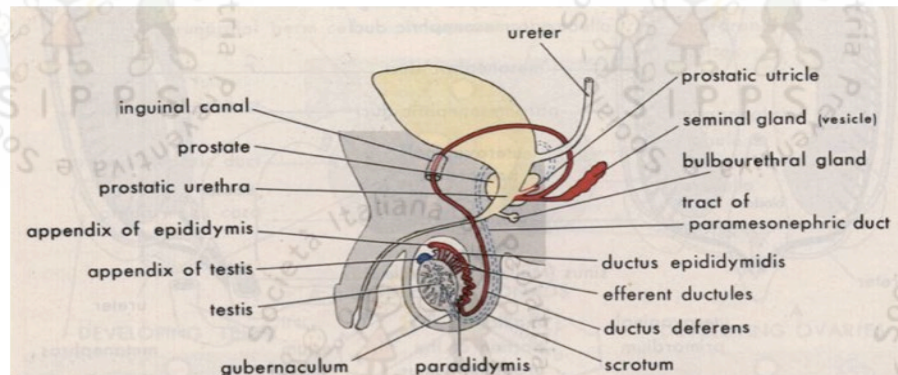
- Il cromosoma sessuale Y fornisce il segnale per lo sviluppo della gonade maschile
- L'assenza dell' Y orienta lo sviluppo dell'individuo in senso femminile
- La differenziazione sessuale inizia dopo la 6^o settimana di EG. Fino a quel momento le gonadi sono identiche nei due sessi e sono presenti sia i precursori delle tube e dell'utero (dotti di Müller), sia i precursori dei dotti efferenti maschili (dotti di Wolff)
- 42 gg dopo il concepimento In presenza del fattore di determinazione testicolare (TDF) codificato dal gene SRY (Yp11.31), compaiono i primi segnali dell'organizzazione del testicolo
- In assenza del TDF, la gonade si sviluppa in senso femminile



SVILUPPO SESSUALE MASCHILE

- 7° -10° di EG nella gonade differenziata in testicolo le cellule ormono-secerenti (cellule del Leydig) producono Testosterone (T) e le cellule di sostegno (cellule del Sertoli) producono l'ormone che inibisce i dotti di Müller (AMH).
- Il T induce la trasformazione dei dotti di Wolff in genitali interni maschili.
- L' AMH induce la regressione dei dotti di Müller
- 13° di EG il T viene trasformato dalla 5-alfa reduttasi 2 in DHT che indurrà la trasformazione dei tubercoli genitali e del seno urogenitale in genitali esterni maschili

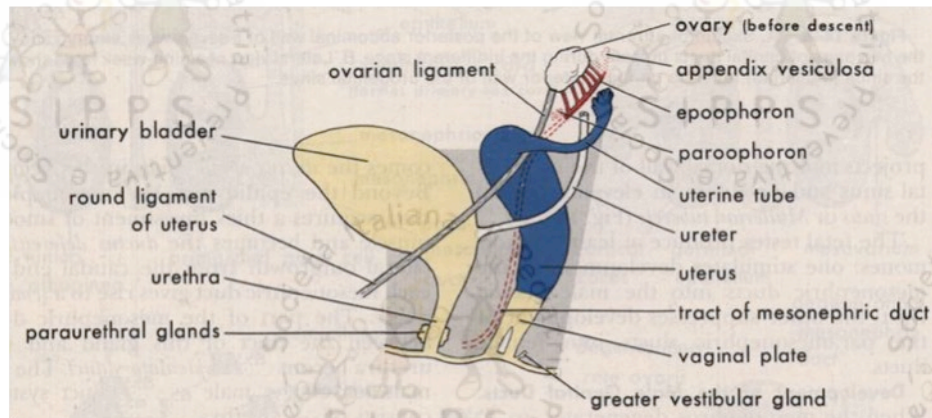
Wolff mesonephric ducts ♂



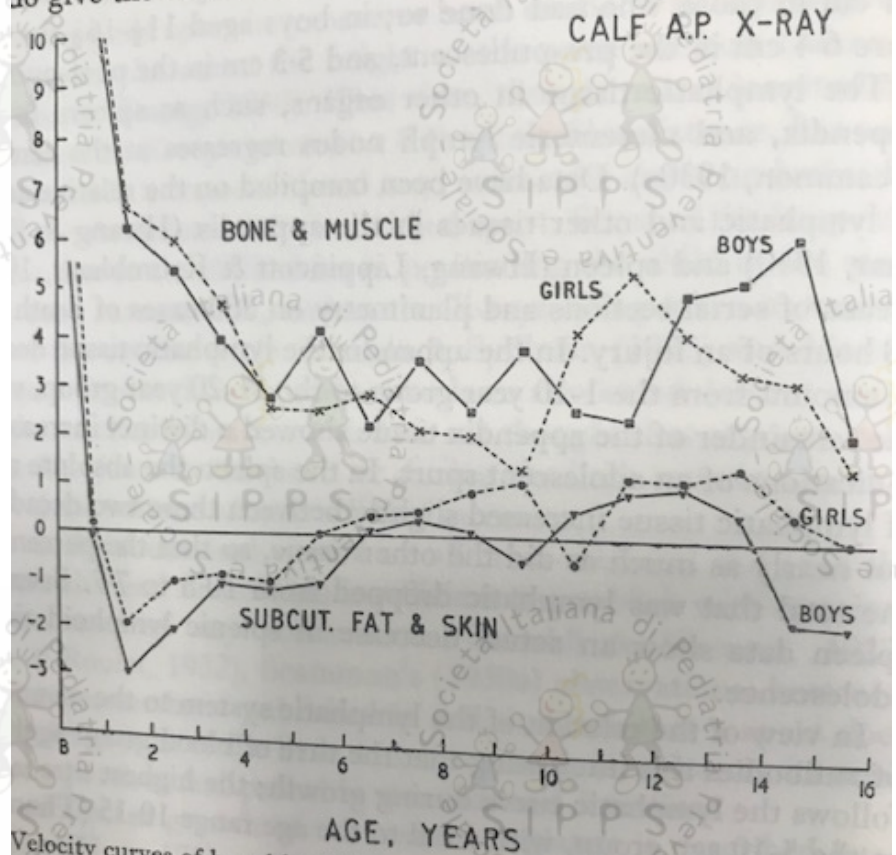
SVILUPPO SESSUALE FEMMINILE

- Nel soggetto con cariotipo 46,XX in assenza del gene SRY e per azione di alcuni geni localizzati sul cromosoma X e presenti in duplice copia in tali soggetti come il gene DAX-1 o il WTNT4, la gonade primordiale si differenzia in ovaio
- L'ovaio produce estrogeni che inducono la differenziazione dei dotti di Müller in genitali interni ed esterni femminili mentre i dotti di Wolff in assenza di T regrediscono

Muller paramesonephric ducts ♀



to know what... es. It is true, however, that as fat width diminishes... tage of body weight due to fat decreases, so that the curv... do give the correct view of relative tissue composition, even



Velocity curves of breadths of bone, muscle and subcutaneous tissue at the calf, measured by X-rays. Mixed longitudinal data... cross-sectionally. (Data from Stuart & Sobel, 1946, and Lombard, 1950 corrected for enlargement caused by 3 ft and 6 ft tube-film distances.)

ing an insufficient guide to the possible physiological... involved.

GROWTH AT ADOLESCENCE

J. M. TANNER

M.D., D.Sc., D.P.M.

*Reader in Growth and Development, Institute of Child Health,
University of London
Honorary Consultant in Growth and Development,
The Hospital for Sick Children,
Great Ormond Street, London*

Second Edition

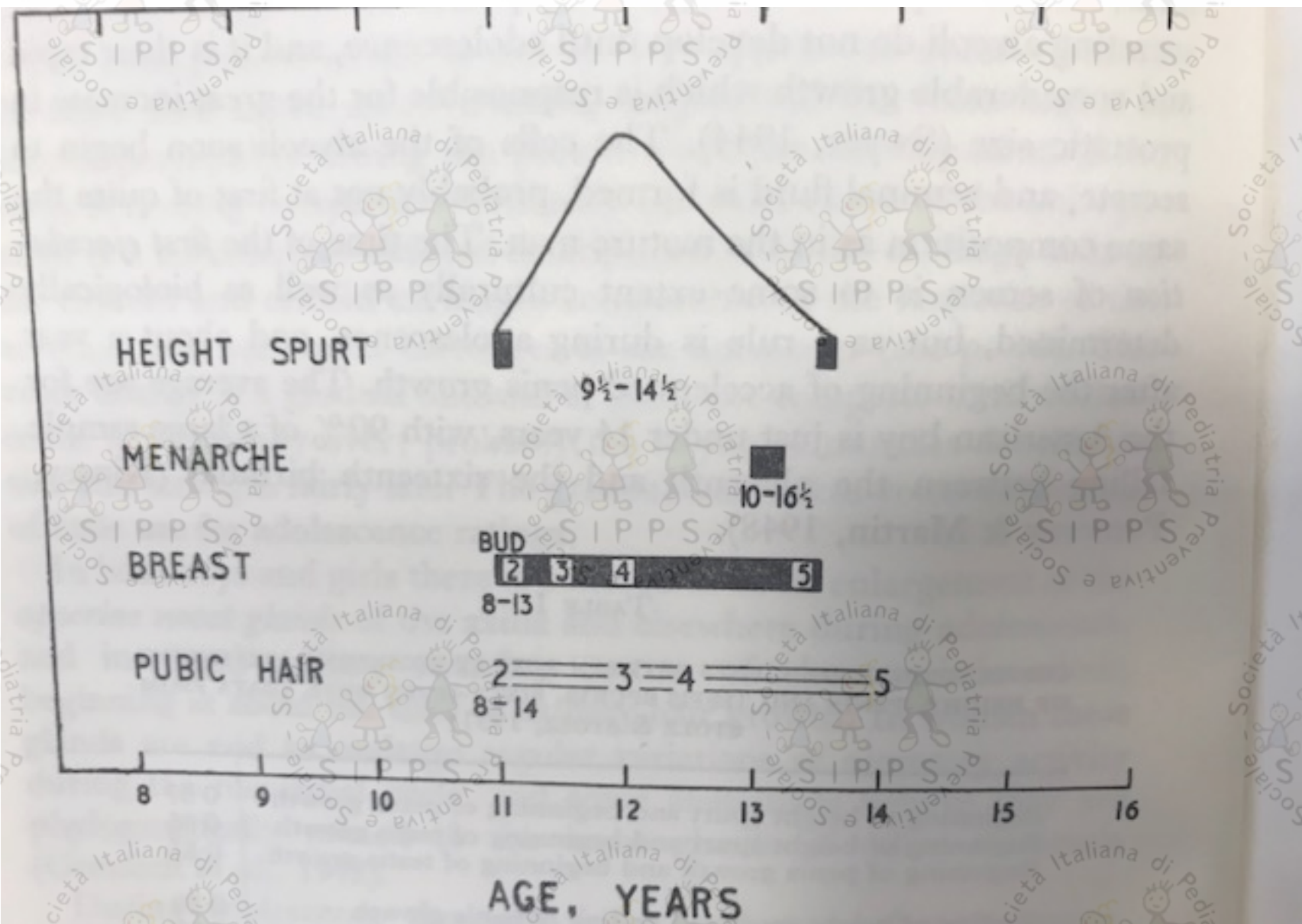


FIG. 14. Diagram of sequence of events at adolescence in girls. An average girl is represented; the range of ages within which

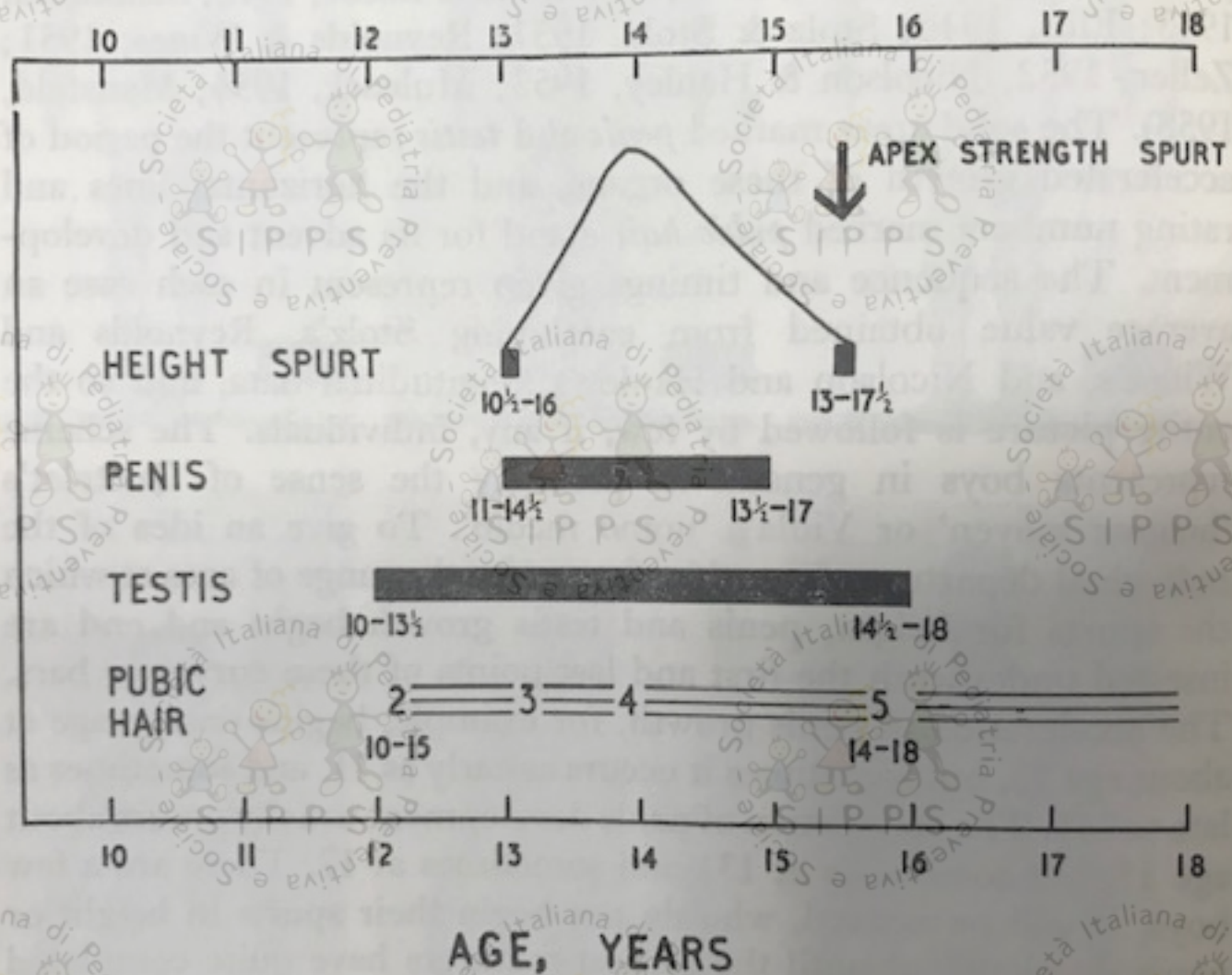


FIG. 13. Diagram of sequence of events at adolescence in boys. An average boy is represented: the range of ages within which each event charted may begin and end is given by the figures placed directly below its start and end.

Diversità delle patologie in rapporto al genere

- **Malformazioni congenite delle vie urogenitali**
- **Disordini dello sviluppo sessuale**
- **Sindrome adrenogenitale**
- **Malattie X linked (FRAXA, sindrome di Rett)**
- **Autismo (M:F = 4:1)**
- **Infezioni sessualmente trasmesse (gonococco vs clamidia)**

ANOMALIE DEI GENITALI ESTERNI

- **Ipospadia (ad eccezione di quella balanica isolata)**
- **Micropene**
 - lunghezza del pene < 2,5 cm nel neonato a termine
 - < 2 cm nel neonato pretermine a 34 settimane di età gestazionale
 - <1,5 cm nel neonato pretermine a 30 settimane di età gestazionale
- **Clitoridomegalia**
 - lunghezza del clitoride >1 cm
- **Criptorchidismo mono o bilaterale**
- **Ectopia testicolare**
- **Ernia inguinale monolaterale o bilaterale con genitali esterni di tipo femminile**
- **Assetto citogenetico prenatale discordante con il fenotipo**

Protocollo diagnostico Mutidisciplinare della SIN del 2003

DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE (DSD)

- Condizione congenita nella quale vi è stata un'alterazione dello sviluppo sessuale (cromosomico, genetico, gonadico, fenotipico)
- Si possono presentare con:
 - Genitali ambigui alla nascita
 - Discordanza fenotipo/genotipo (esame cromosomico prenatale)
- Prevalenza complessiva dei DSD alla nascita: 1/4000 nati
- Le anomalie isolate dei genitali sono più frequenti (es. ipospadia: 2-8/1000 nati)

NEW NOMENCLATURE

46,XY DSD

46,XX DSD

«Sex chromosome DSD»

NUOVA CLASSIFICAZIONE

Consensus Conference di Chicago, 2006

DSD CON VARIAZIONI DEL CARIOTIPO

- **47, XXY**
(sindrome di Klinefelter e varianti)
- **45, XO**
(sindrome di Turner e varianti)
- **46, XX/46, XY**
(chimerismo, ovotestis DSD)

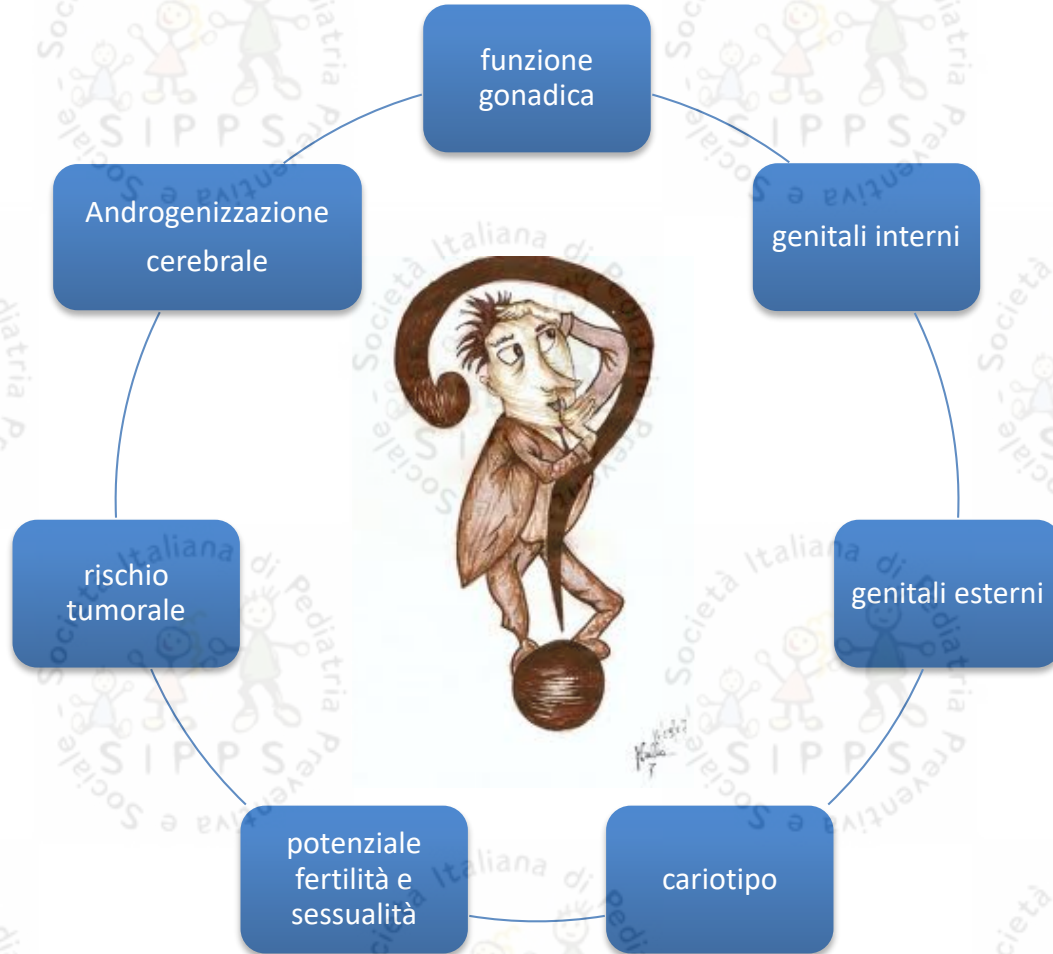
46, XY DSD

- **Disordini dello sviluppo gonadico o testicolare:**
 - completa o parziale disgenesi (SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH, ecc.) (sindrome di Swyer)
 - regressione testicolare
 - ovotestis DSD
- **Disordini della sintesi o della regressione degli androgeni:**
 - difetti della biosintesi degli androgeni (deficit di 17-OH-steroido-deidrogenasi, deficit di 5- α -reduttasi, mutazioni gene StAR)
 - difetti dell'azione degli androgeni (sindrome da insensibilità agli androgeni completa o parziale, modulatori ambientali o farmaci)
 - difetti del recettore dell'ormone luteinizzante LH (ipo/aplasia delle cellule di Leydig)
 - difetti dell'ormone antimülleriano AMH o del suo recettore (persistenza dei dotti di Müller)
- **Altro** (associazioni sindromiche, ipospadia, estrofia cloacale, criptorchidismo, sindrome del vanishing testis)

46, XX DSD

- **Disordini dello sviluppo gonadico (ovarico):**
 - disgenesi testicolare (SRY positivo, duplicazione SOX9)
 - disgenesi gonadica
 - ovotestis DSD
- **Eccesso di androgeni:**
 - fetale (deficit di 21- α -idrossilasi, deficit di 11- α -idrossilasi, mutazione recettore dei glucorticoidi)
 - placentare (deficit di aromatasi)
 - materno (luteoma, farmaci, ecc.)
- **Altro** (associazioni sindromiche, estrofia cloacale, estrofia vaginale, artesia vaginale, aplasia mülleriana o sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, ecc.)

ASSEGNAZIONE DEL SESSO





La ***disforia di genere*** è una condizione caratterizzata da una intensa e persistente sofferenza causata dal sentire la propria identità di genere diversa dal proprio sesso.

Il genere si riferisce a caratteristiche dipendenti da fattori culturali, sociali, psicologici che definiscono comportamenti considerati tipici per l'uomo e per la donna. Il sentire di appartenere intimamente all'uno o l'altro genere costituisce *l'identità di genere*

CASO CLINICO

- Anamnesi familiare: genitori non consanguinei, positiva per PCOS, nessuna ricorrenza patologica genetica
- Anamnesi perinatale: nata a termine da parto eutocico. Non riscontro eco prenatale di anomalie dei genitali. Non eseguita amniocentesi
- AGA
- Normale adattamento alla vita extrauterina

Alla nascita riscontro di genitali ambigui



- Clitoride peniforme
- Ipertrofia delle grandi labbra
- **Iperpigmentazione**
- Sbocco uretrale alla base del clitoride
- Non gonadi palpabili

QUALE ITER DIAGNOSTICO?



- Eco-pelvi : utero visualizzato, ovaie non visualizzabili
- SRY: negativo
- Esami di laboratorio: 17 OHP, D4-A, ACTH, Cortisolo, Attività reninica, testosterone, Na K Cl
- Cariotipo : **46,XX**

46,XX DSD

La forma più frequente associata a iperpigmentazione genitali esterni e areole mammarie è il **deficit 21-idrossilasi**. Per cui avviamo analisi mutazionale **gene CYP 21A2**

... Intanto arrivano i dosaggi ormonali

17OHP: 499 ng/ml (v.n. < 10);

ACTH: 133,9 pg/ml (v.n. 5-60)

D4A: 110 ng/ml; (v.n. 0,6-3,0)

Cortisolo ore 08.00: 125 ng/ml (v.n. 62-194)

Renina: 19,6 ng/ml/h ...

STEROIDOGENESI



STAR

Colesterolo

P450scc

Pregnenolone

17-OH

pregnenolone

DHEA

Progesterone

17-OHP

Androstenedione

21-OH ★

**11-deossi
corticosterone DOC**

11-deossicortisolo

17β HSD

Testosterone

5α-
reductase

aromatase

DHT

Estradiolo

ORMONI SESSUALI

Aldosterone sintasi

11β-OH

Corticosterone

Cortisolo

11β HSD1

11β HSD2

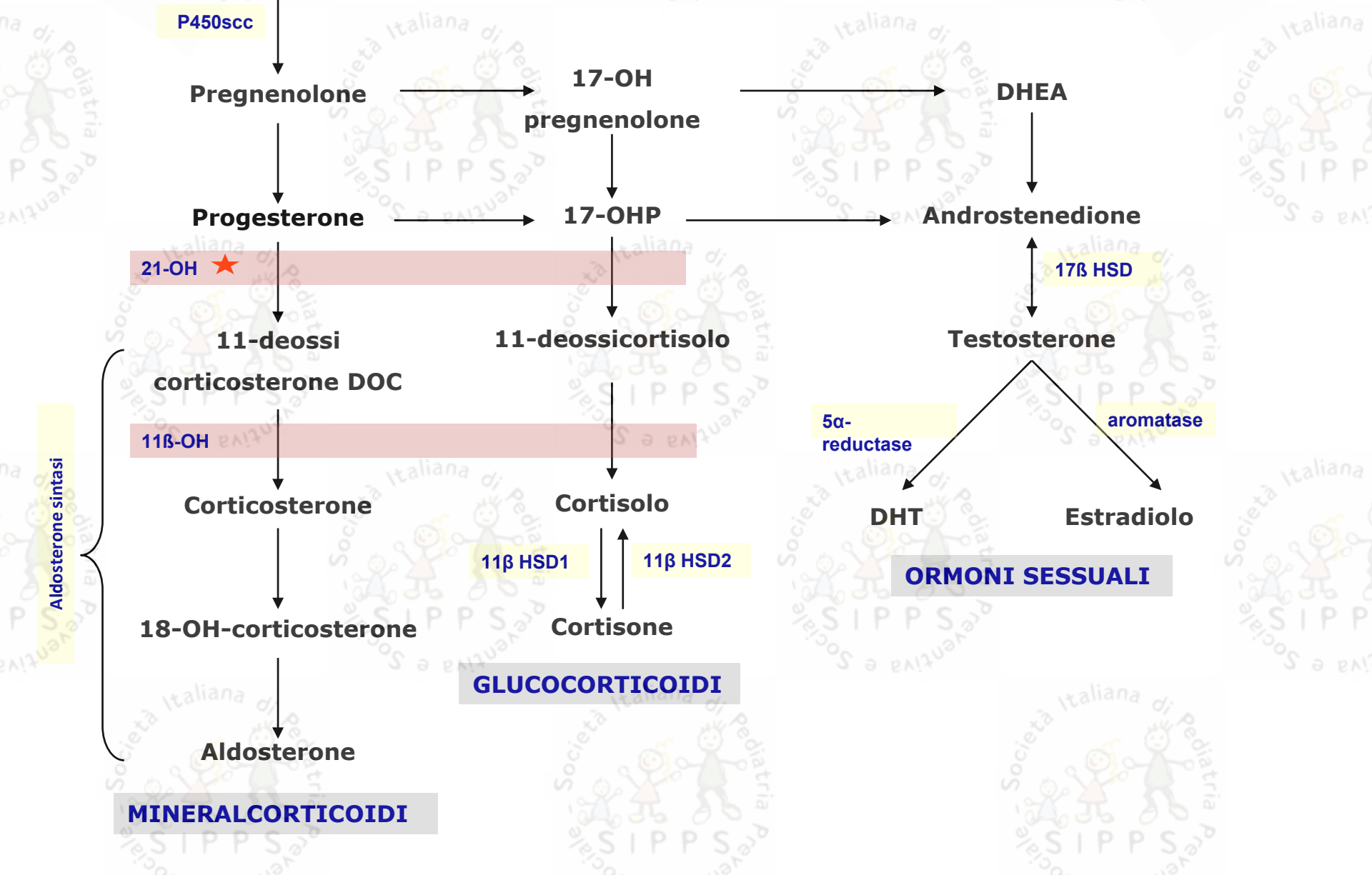
18-OH-corticosterone

Cortisone

GLUCOCORTICOIDI

Aldosterone

MINERALCORTICOIDI



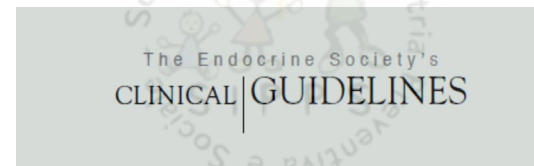
Avendo già una diagnosi clinica-laboratoristica, avviamo **terapia** per **SAG congenita** secondo LG e monitoriamo elettroliti per il rischio di perdita di Sali in attesa dell' analisi genetica per correlazione genotipo/fenotipo.

L'analisi mutazionale del gene CYP21A2 del propositus e dei genitori ha evidenziato:

Eterozigosi composta

- Mutazione I2splice (ereditata dalla madre)
- Mutazione promoter conversion (ereditata dal padre)

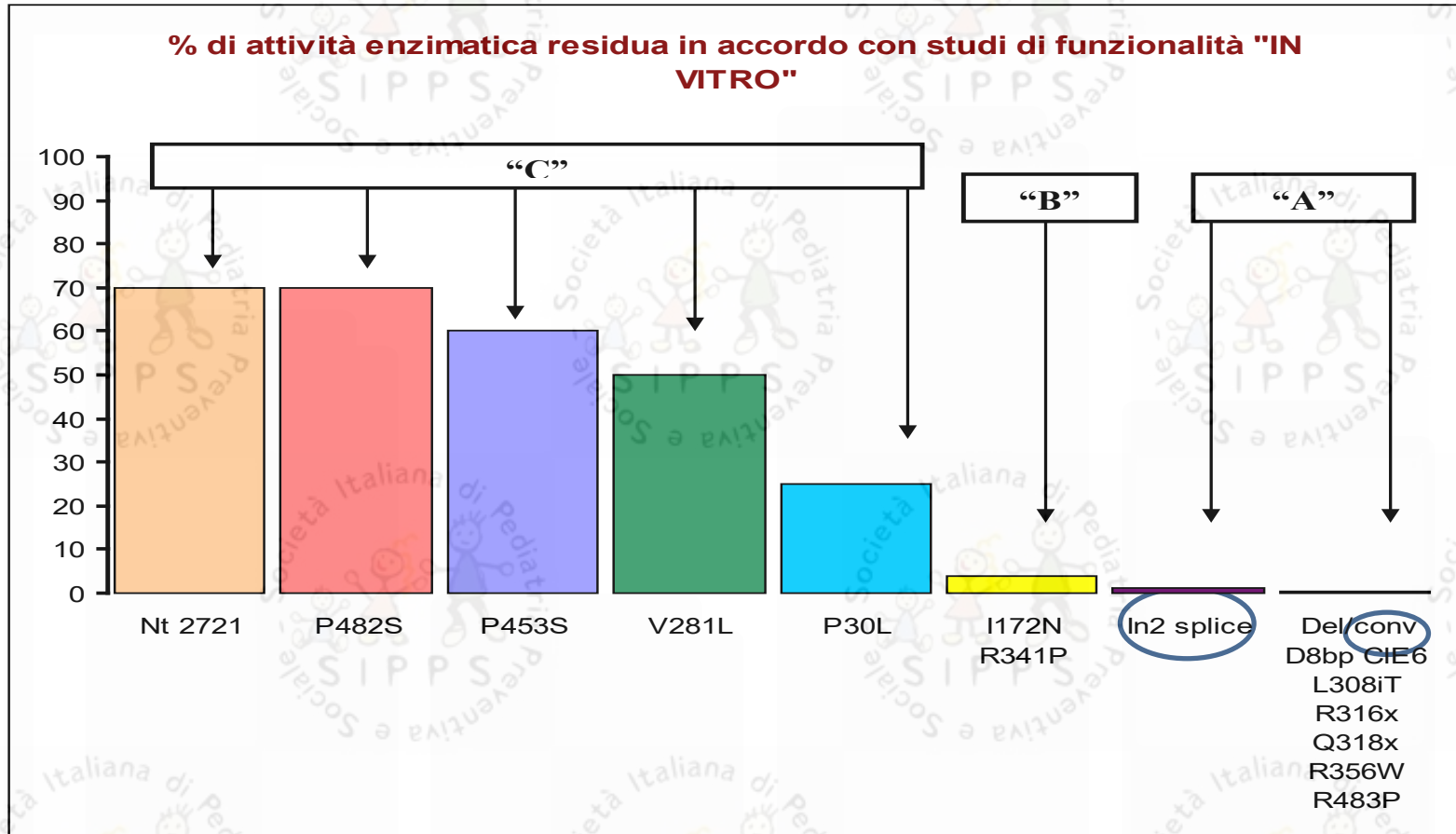
TERAPIA SAG LG Endocrine Society



- **Idrocortisone** 10–20 mg/m²/die in 3 somministrazioni
- Monitoraggio elettroliti (rischio perdita di Sali con ipoNa⁺ e iperK⁺ tra 6°-21° gg di vita) → **Fludrocortisone** 0,05- 0,1 mg/die
- **Supplementazione di Sali** (5 mEq/kg/die) durante i primi sei mesi di vita

CORRELAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO MUTAZIONI CYP21A2

In base all'attività enzimatica residua



A e B : SAG Classica con e senza perdita di sali

C: SAG non classica

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

The Endocrine Society's
CLINICAL | GUIDELINES

- Raccomandano che lo screening per il 21OHD sia inserito in tutti i programmi di screening per la sua utilità nel ridurre morbilità e mortalità
- Consigliano un protocollo a due livelli:
 - 1° livello: mediante dosaggio immunologico;
 - 2° livello: con successiva valutazione dei test positivi mediante LC-MS/MS sullo stesso dischetto del 1° test.
 - In atto eseguito solo in Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto e Lombardia

Diversità delle patologie in rapporto al genere

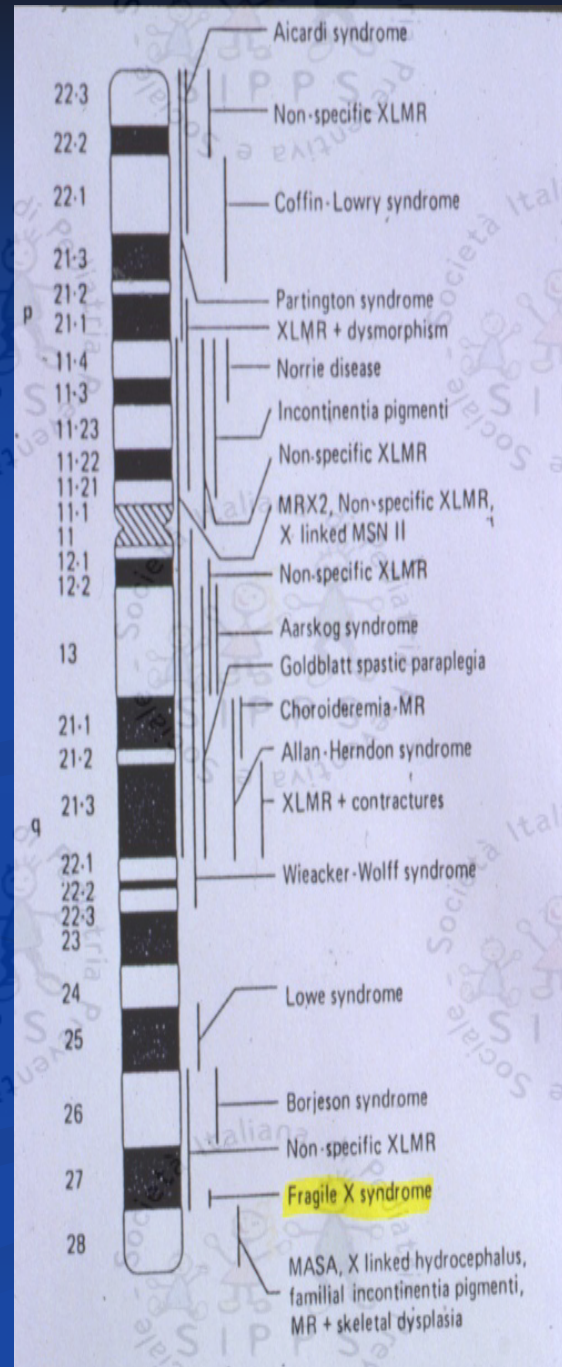
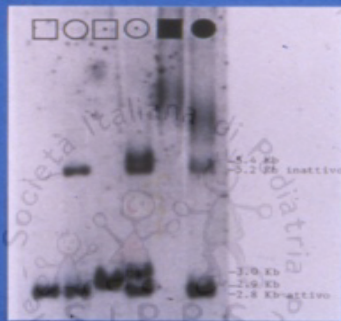
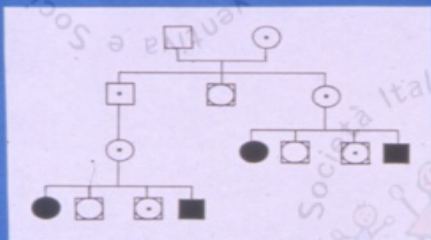
- **Malformazioni congenite delle vie urogenitali**
- **Disordini dello sviluppo sessuale**
- **Sindrome adrenogenitale**
- **Malattie X linked (FRAXA, sindrome di Rett)**
- **Autismo (M:F = 4:1)**
- **Infezioni sessualmente trasmesse (gonococco vs clamidia)**

Sindrome del cromosoma X-fragile

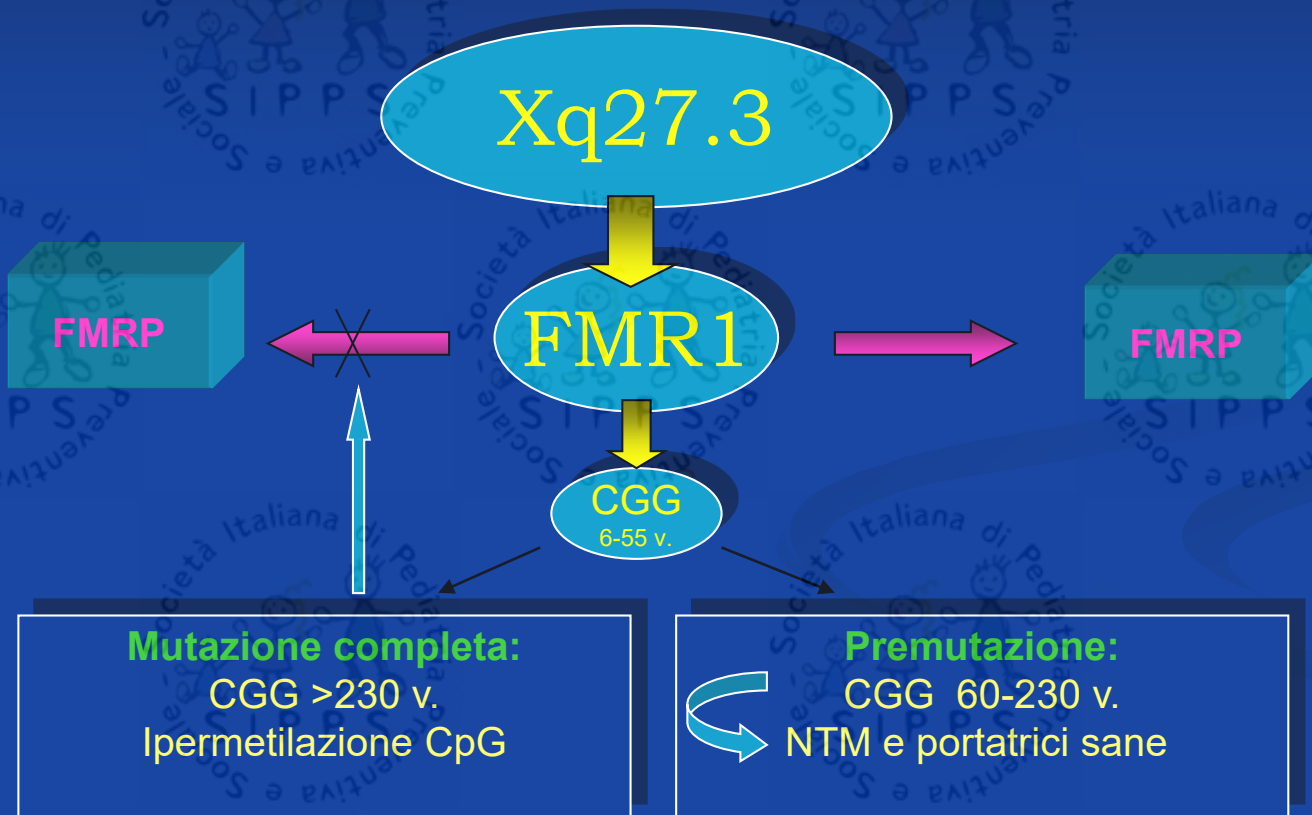
- 1:3000 nati (1:2000-4000)
- causa ereditaria più frequente di ritardo mentale
- fenotipo caratteristico (s. Martin-Bell)
 - facies con mento prominente, padiglioni auricolari ampi e slargati, prollasso mitralico, iperlassità connettivale, macroorchidismo postpuberale, ritardo mentale grave (QI 50-75), disordini dello spettro autistico
- sito fragile Xq27.3
- gene FMR1 (proteina FMRP)
- Diagnosi molecolare diretta con PCR (anche prenatale)
 - amplificazione CGG: > 200 triplette
 - metilazione, blocco trascrizione, rottura (X-fragile)
 - 60-200: premutazione; < 60: soggetto normale
 - maschi con premutazione: trasmettitori

SINDROME di MARTIN-BELL: fra Xq27.3

Centro Genetica Umana, Ospedali Galliera, Genova - ITALIA



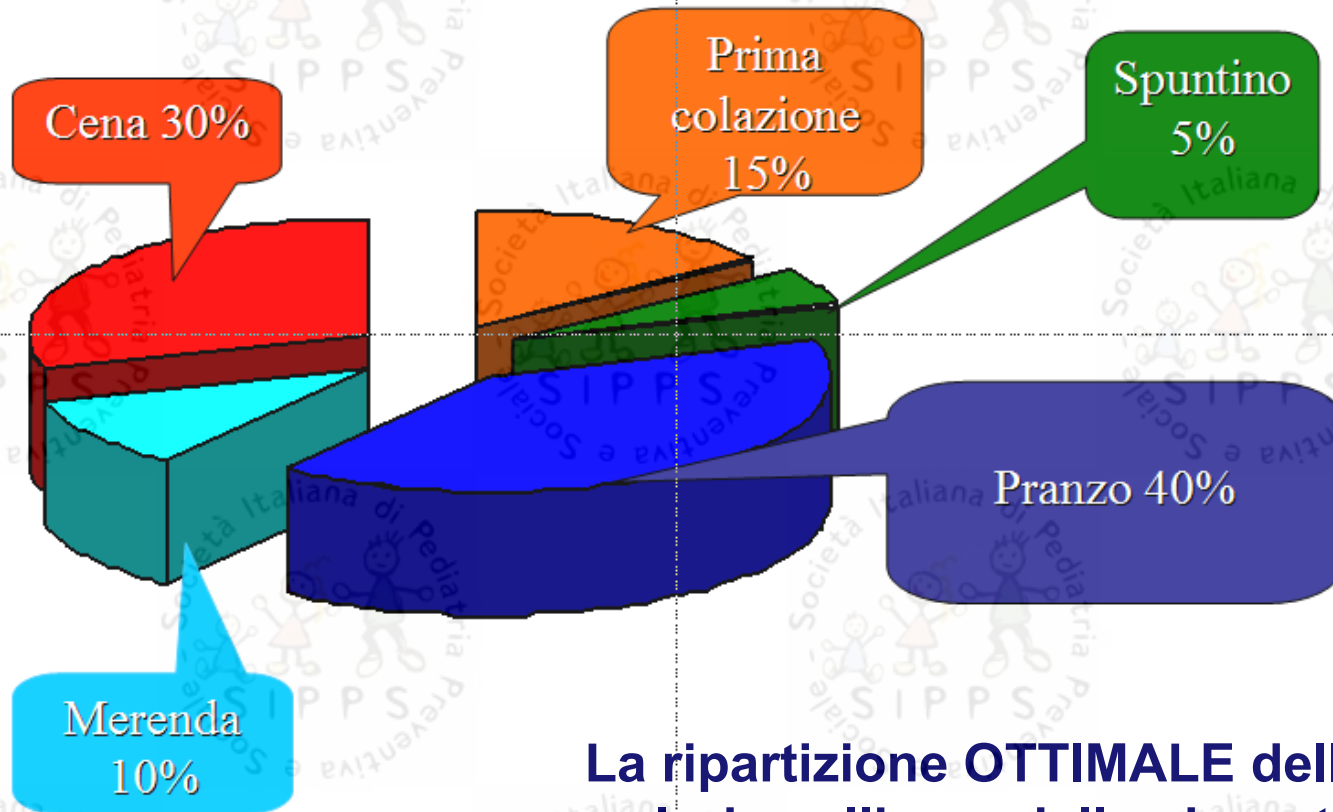
Citogenetica e genetica molecolare



Prevenzione di genere in 5 mosse

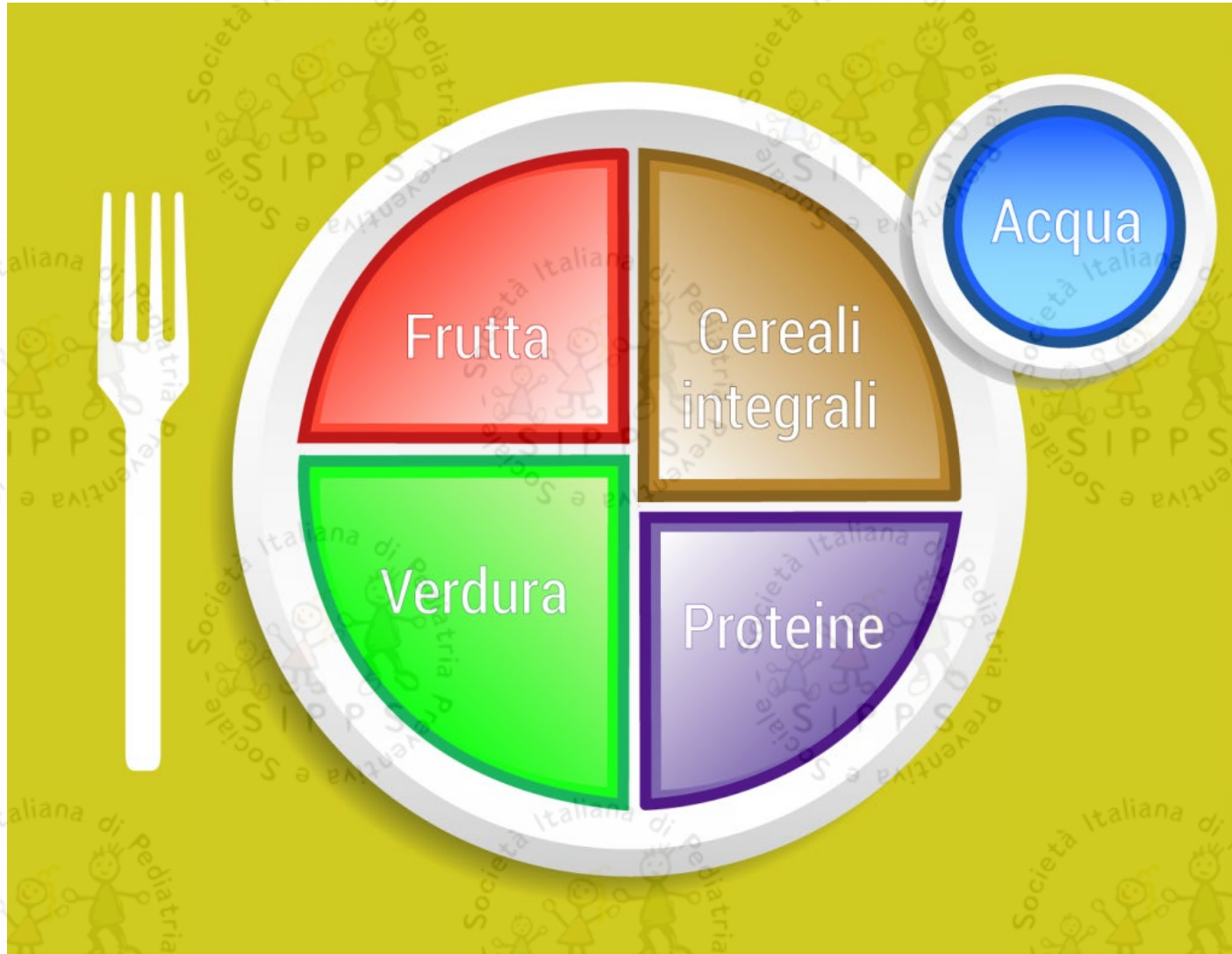
- **Pediatria degli stili di vita → prevenzione obesità e sindrome metabolica**
- **Vaccinazioni secondo calendario per la vita**
- **Prevenzione gravidanze indesiderate e infezioni sessualmente trasmesse**
- **Bullismi, maltrattamenti e abuso sessuale**
 - **Circoncisione maschile**
 - **Mutilazioni genitali femminili (infibulazione)**
- **Danni da alcool, fumo e droghe**

Quando mangiare... quanto



La ripartizione OTTIMALE delle calorie nell'arco della giornata

Il pasto... ideale



Cosa e quanto

- più volte al giorno
(pasta o orzo o farro o altri cereali meglio se integrali sia a pranzo che a cena, pane (prima colazione, pranzo, cena).
- non meno di 2 volte al giorno
- 4 volte alla settimana
- 4-5 volte alla settimana
- non più di 3 volte alla settimana
- 1 volta alla settimana
- 1 volta alla settimana
- 1 volta alla settimana

CEREALI



VERDURA E FRUTTA



PESCE



LEGUMI



CARNE



FORMAGGI



UOVA



RISO



3 NO che valgono per tutti i 5 pasti

Mangiucchiare
disordinatamente
tutto il giorno



Mangiare
guardando la TV,
davanti al computer,
studiando



Mangiare solo
le cose che piacciono



Come cambia il nostro corpo



Acqua

Grasso

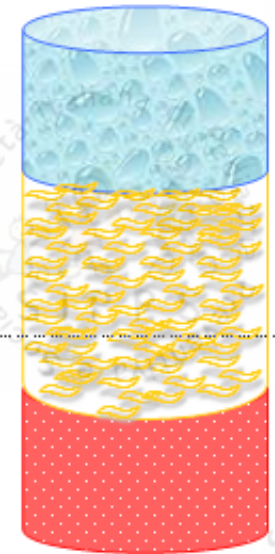
Muscoli



Acqua

Grasso

Muscoli



SE SIAMO ATTIVI

**Se siamo sedentari e
mangiamo troppo**

la Piramide del'attività motoria



PREVENZIONE DI «GENERE»

Vaccinazioni → calendario per la vita

- Unicità del calendario per tipologia e timing nei due sessi
- Copertura MPRV oltre il 95% anche per favorire la scomparsa di embriopatia rubeolica e infezione congenita da virus varicella-zoster
- Vaccinazione anti HPV anche agli adolescenti maschi per ridurre la diffusione sino alla eradicazione del virus HPV e prevenire le patologie HPV correlate (carcinoma collo dell'utero, carcinoma anorettale e del pene, carcinoma del cavo orale e del faringe, condilomi)

PREVENZIONE DI GENERE

Promozione della contraccezione attraverso uso del profilattico per prevenire:

gravidanze indesiderate nelle ragazze
trasmissione HIV e altre infezioni sessualmente trasmesse (clamidia, gonococco, lue) in entrambi i sessi

Fattori di rischio

inizio precoce attività sessuale tra gli adolescenti
promiscuità sessuale

scarsa consapevolezza e informazione (ruolo di famiglie, pediatra e medico di famiglia, scuola, media e social network)

uso ed abuso di alcool e droghe che riducono le capacità di autocontrollo e autodifesa

PREVENZIONE DI GENERE

MALTRATTAMENTI DI GENERE IN RAPPORTO A FATTORI ETNICI E RELIGIOSI

-CIRCONCISIONE NEONATALE

- Rischi legati a pratiche in ambienti non sanitari non protetti
- Rischi emorragici e infettivi
- Necessità di copertura del SSN e di gratuità o ticket di basso costo

-MUTILAZIONI DEI GENITALI FEMMINILI (INFIBULAZIONE)

- Violenza di genere
- Sanzioni e prevenzione

PREVENZIONE DI GENERE

Bullismi, maltrattamenti e abuso sessuale

Incrocio di genere tra vittima e carnefice

Identità di gruppo → branco maschile →

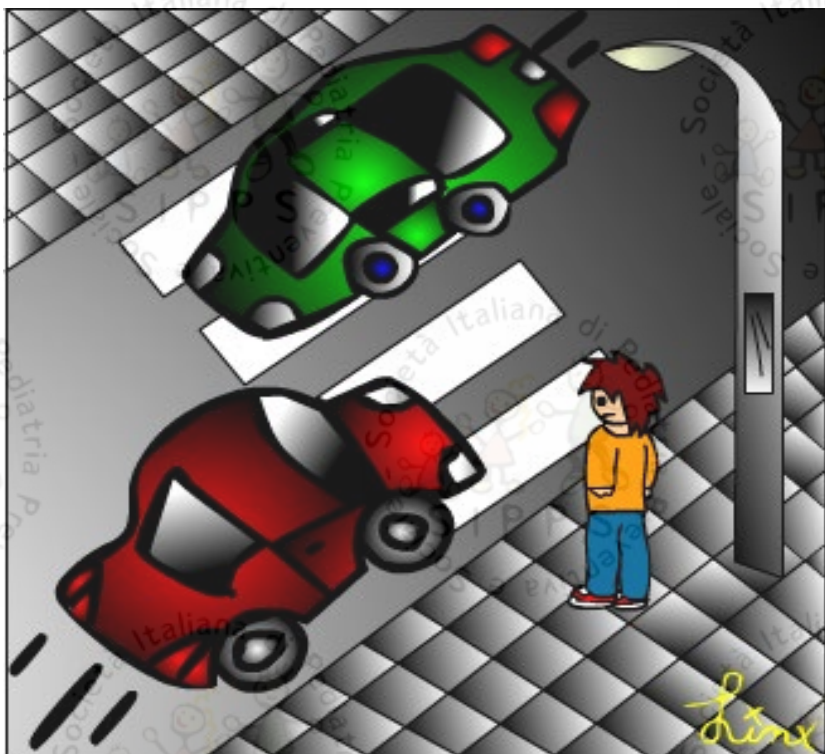
Maggiore esposizione femminile a violenza e abuso sessuale

Fattori di rischio di genere:

fragilità psicofisica, isolamento, paura di esposizione sociale, pressione e ricatti per diffusione via WEB di notizie e immagini compromettenti

Internet è un vero e proprio “mondo”

E come il mondo reale è pieno di straordinarie bellezze e grandi opportunità, ma anche di pericoli.



Prima di "attraversare il web"
guarda sempre
a destra e sinistra

Internet per...

conoscere

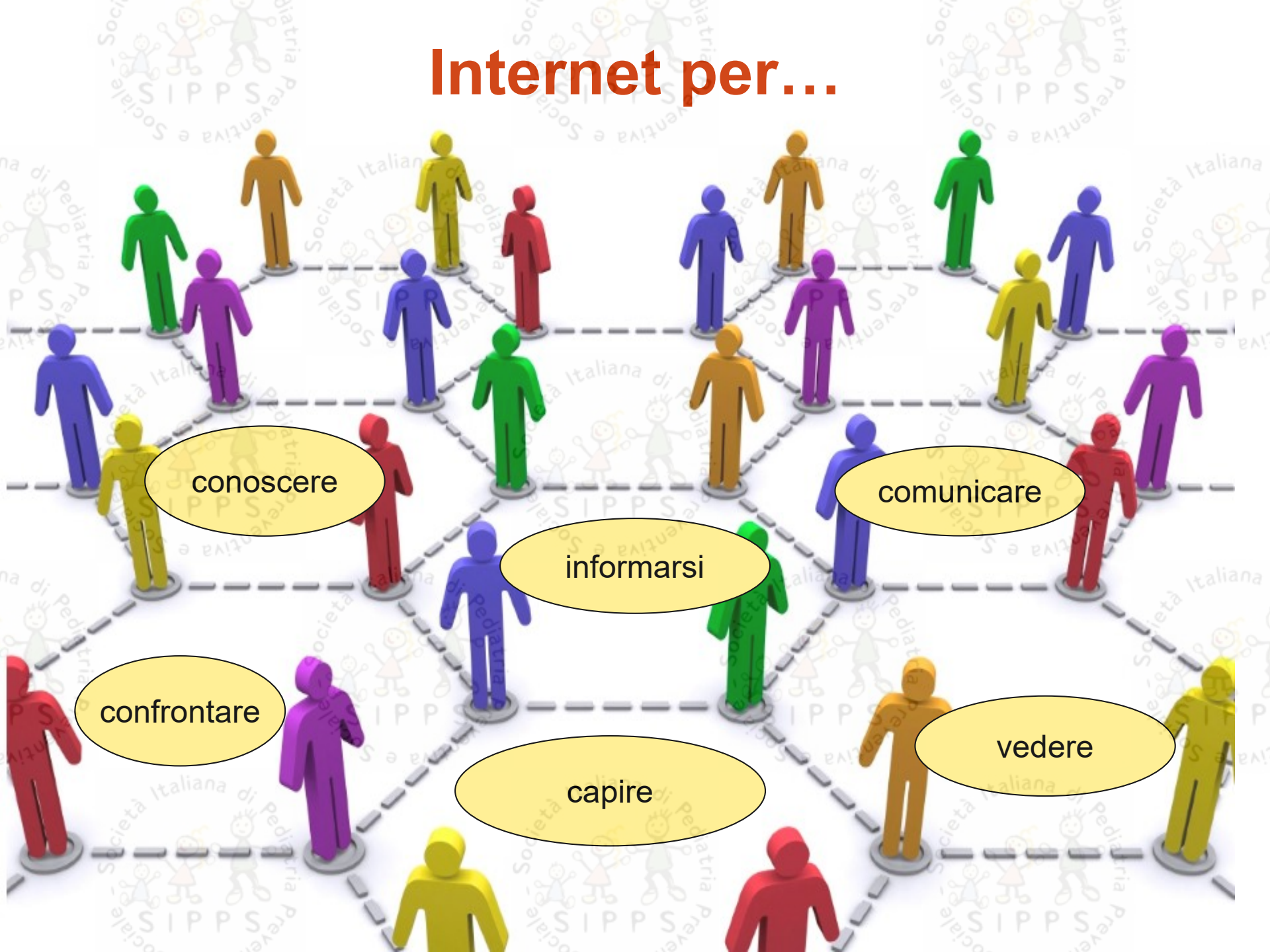
comunicare

informarsi

confrontare

vedere

capire



Internet ... in rosa



Evita sempre di dare
i tuoi contatti
ed informazioni su di te
ad uno sconosciuto
incontrato in Internet

Se qualcuno ti molesta
non aver timore di riferire la cosa
ai genitori, o agli insegnanti,
o ad un adulto di cui ti fidi.
Prima lo fai e meglio è.

Se navigando in Internet
trovi qualcosa che ti disturba,
preoccupa, spaventa,
non tenerti la cosa per te ,
ma parlane con un adulto

Non facciamo prenderci dalla “selfiemanìa”



Prima di pubblicare una foto tua o di tuoi amici, tieni sempre ben presente che chiunque può “prenderci” quella foto ed usarla come e quando vuole

Non inviare mai - neanche a persone di cui al momento ti fidi – foto intime, tue o di altri

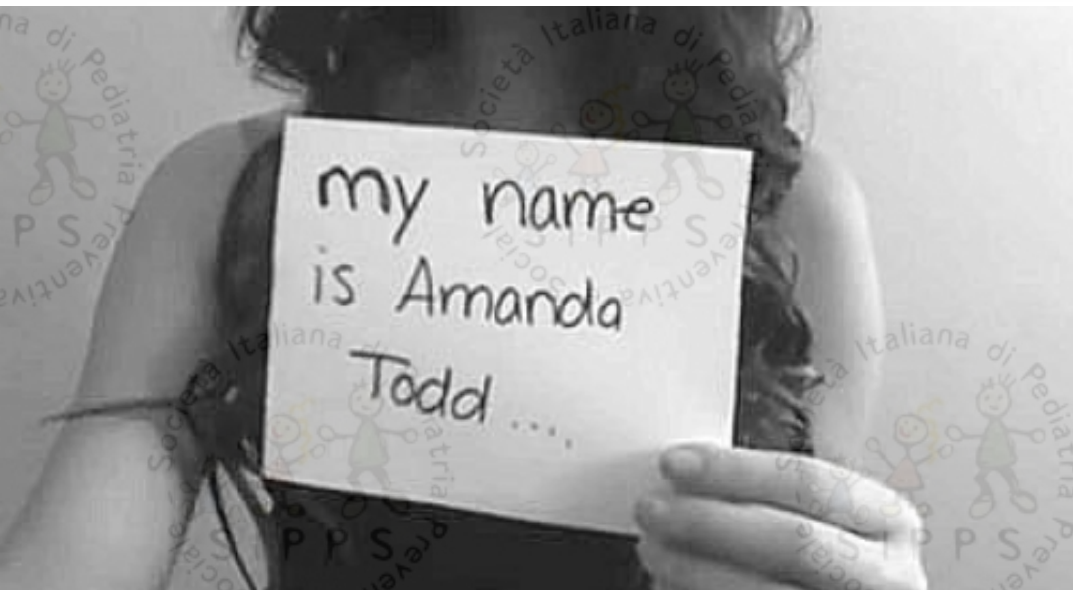
Non acconsentire MAI – neanche a persone di cui al momento ti fidi – di farti fotografare o filmare in atteggiamenti di intimità

Cyberbullismo

Spesso inizia per gioco, senza nemmeno che i “bulli” si rendano conto del male che stanno facendo.

A volte, all’inizio, anche la “vittima” magari un po’ divertire: è comunque un modo per essere al centro dell’attenzione.

Poi però le cose possono cambiare, velocemente, senza nemmeno rendersene conto. E i “bulli” non capiscono, o non vogliono capire che è il momento di smettere, e la “vittima” non si diverte più neanche un po’, ma ogni giorno si sente più sola e disperata.



Se un amico ti propone,
per gioco,
di insultare, perseguitare,
offendere un'altra persona,
NON FARLO MAI.
Pensa sempre che
potresti esserci tu
al suo posto.

PREVENZIONE DI GENERE

Alcool, fumo e assunzione di droghe in età fertile

rischi per la salute

rischi teratogeni → sindrome fetoalcolica, difetti della linea mediana, rischi di restrizione della crescita fetale

rischi epigenetici → sindrome metabolica, obesità, NCDs

L'alcol, vietato ai minori



Per proteggerti
la legge vieta
ai minori di 18 anni
di bere sostanze
alcoliche



Perchè...

quando si è molto giovani
l'organismo non è in grado
di "distruggere"
ed eliminare l'alcol,
per cui berlo
produce fenomeni di
intossicazione da alcol
in maniera più
rapida, rispetto ad un
adulto

Cosa può succederti bevendo alcol...

A BREVE TERMINE

- L'alcol ti fa **perdere il controllo**;
- I tuoi movimenti non saranno più coordinati e avrai **un'equilibrio precario** → rischi di cadere e farti male!
- Si riduce la tua **capacità di giudizio e di autocontrollo** → bere può spingerti a comportarti in maniera rischiosa, come ad esempio avere rapporti sessuali non protetti.
- La tua **visione laterale si riduce**, così come la capacità di individuare oggetti in movimento → **aumenta il rischio di incidenti stradali!**
- Puoi manifestare **nausea e vomito**.
- Nei casi gravi, puoi **perdere coscienza** e soffocarti con il vomito.

A LUNGO TERMINE

- **Effetti di tipo comportamentale** (rissosità, disinibizione, bullismo, problemi scolastici, criminalità).
- Carenze vitaminiche e **malnutrizione**;
- **Soppressione del sistema immunitario**, che espone a malattie infettive come la polmonite e la tubercolosi;
- **Carenze ormonali**, disfunzioni sessuali, infertilità;
- Malattie del **pancreas** (pancreatiti)
- Malattie del **fegato** (epatiti e cirrosi) ;
- Malattie del **cuore** e del **sistema nervoso** (infarto e ictus).

Perché gli adolescenti bevono sostanze alcoliche

Adeguarsi al gruppo

Divertirsi

Dimenticare i problemi

Queste le principali motivazioni
indicate da studenti di terza media
coinvolti in una indagine
nazionale su Adolescenti e Alcol

Ma ricordati sempre che...

Non è intelligente fare qualcosa solo perchè la fanno gli altri

Bere alcolici non è per niente divertente

Bere alcolici non fa dimenticare i problemi, ma ne aggiunge altri

Sigaretta? No, grazie

IL TABACCO CONTIENE NICOTINA, CATRAME, OSSIDO DI CARBONIO, SOSTANZE IRRITANTI, SOSTANZE CANCEROGENE

Effetti dannosi:



- Aumenta l'incidenza di malattie gravi come i tumori
- Asma, bronchiti e infezioni polmonari
- Invecchiamento precoce della pelle
- Ingiallimento dei denti
- Minore resistenza fisica
- Perdita dei sensi dell'olfatto e del gusto
- Malattie cardiocircolatorie
- La voce si modifica e diventa più roca e bassa

Fumo, effetti “collaterali”

DIPENDENZA

la nicotina si diffonde rapidamente nel cervello provocando assuefazione. Gli effetti piacevoli svaniscono rapidamente e ciò determina la necessità di aumentare le dosi e la frequenza.



FUMO PASSIVO

chi fuma provoca gli stessi effetti dannosi anche sulle persone che lo circondano.



Fumo per...

- ✓ Trasgredire le regole → *lo scopo delle regole è proteggerti, non danneggiarti.*
- ✓ Sentirmi più grande → *Invecchierai prima!*
- ✓ Affermare la mia indipendenza → *Il fumo ti renderà schiavo!*
- ✓ Essere più socievole → *la differenza la fai tu, non la sigaretta!*
- ✓ Concentrarmi meglio → *il fumo danneggia il sistema nervoso!*
- ✓ Non sentirmi escluso e sentirmi accettato → *sei sicuro che lo sarai con denti gialli e alito cattivo?*



Le Droghe

Sono sostanze naturali o chimiche che modificano il normale funzionamento del corpo e della mente.

Alcuni le usano perché CREDONO, con la DROGA...

**di sentirsi bene
di andare meglio a scuola
di smettere di stare male**



E INVECE...



...INVECE:

- **Fanno male** sia alle persone che le usano sia a chi gli sta loro intorno (amici e familiari!)
- **Danneggiano** sia il corpo che il cervello in modo irreversibile, cioè non si può più tornare indietro
- **Provocano** tristezza, stanchezza, ansia, nervosismo, paura, preoccupazione, difficoltà a concentrarsi, difficoltà a fare i compiti, perdite della memoria
- **Sono causa** di continui litigi con gli amici e la famiglia



L'uso di droghe provoca un gran numero di morti ogni anno per:

- *dosi eccessive*
- *incidenti*
- *malattie e altre cause*

NON USATELE!



Grazie per l'attenzione!!!



Grazie per la vostra gentile attenzione !



***GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE***

Living History Biography

Practicing a Culture of Pediatric Immunogenetics

Giuseppe Roberto Burgio*

Department of Pediatrics, University of Pavia, Pavia, Italy

BEGINNINGS AND BRIEF SYNOPSIS

I was born in Palermo on April 30, 1919, an only child to a mother deeply involved in literature and literary activities and a father devoted to ranching, vine growing, and wine making. My high school education had a literary and classical orientation, and my ambition was to enter the study of medicine. I graduated in 1942 *summa cum laude* from the University of Palermo Medical School with a thesis in pediatrics and spent my postgraduate years and time as assistant professor of pediatrics (1942–1962) at the Children's Hospital in Palermo, attaining the rank of *libero docente* (university lecturer) in 1948.

In November 1962, I became chair of pediatrics at the University of Perugia and directed its pediatric clinic until January 1966. Since then I became chair of pediatrics at the University of Pavia until October 1989. After attaining *emeritus* status, I remained a professor of pediatrics in Pavia. Over 27 years of teaching, I was privileged to train many students, 5 of whom are now chairs of pediatrics (in Brescia, Pavia, Perugia, and Varese) and 10 of whom became directors of pediatrics or pediatricians in chief in major hospitals. My major fields of interest and research were immunology and immunobiology.

THE PALERMO YEARS

This opportunity to recollect and recount some aspects of my professional life as a pediatrician allows me to focus on the several research areas of importance to me during my early years. In retrospect, it seems evident to me that in part my interests were focused and enthusiasm committed to the needs of the time and place, at a time when it was the normal expectation for a young faculty member to have and develop competence and expertise in several fields at once.

As I have spent my first 43 years (up to 1962) in Palermo, Sicily, where extreme poverty was widespread as recently as the 1950s, I first chose to address

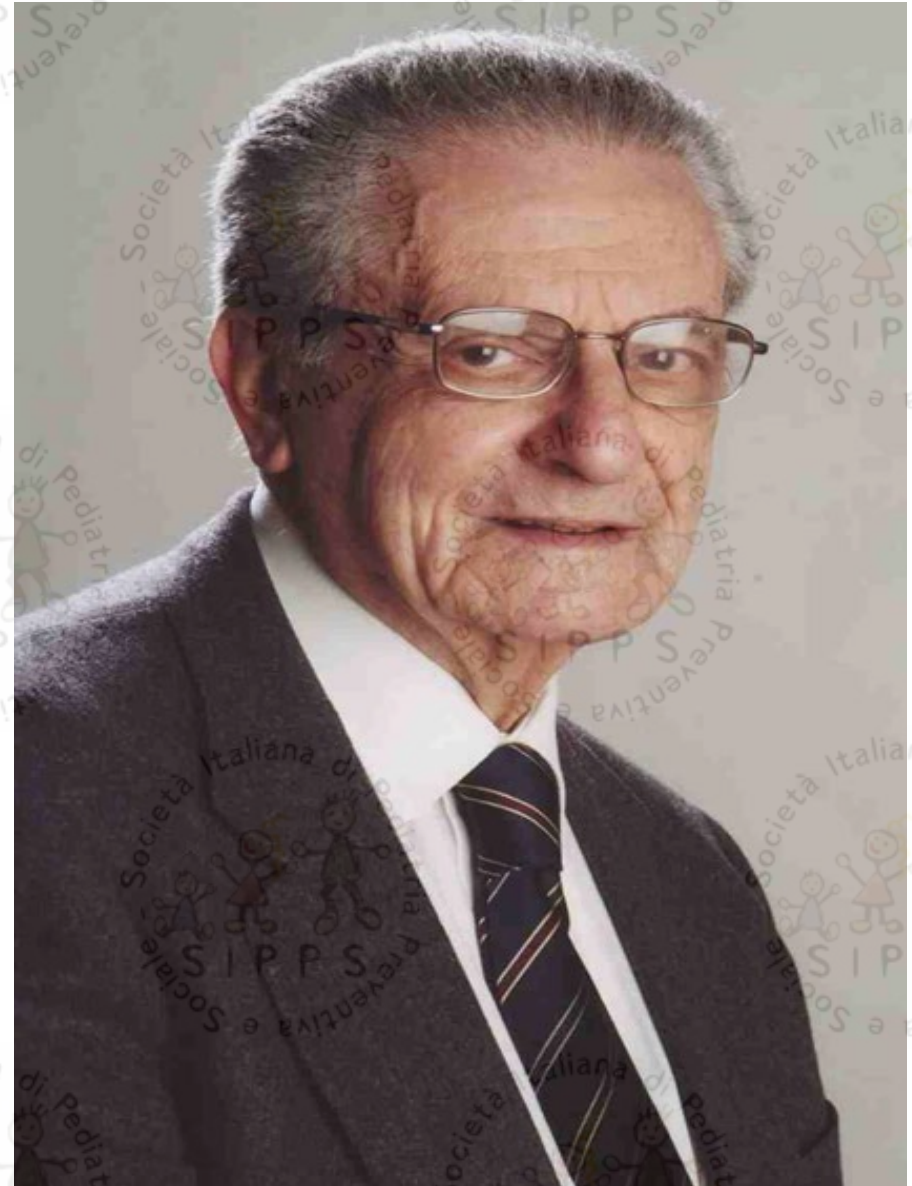
some urgent aspects of nutrition, including the pathophysiology of infant megaloblastic anemia (Gerbasi anemia) that was common in breast-fed infants of very poor mothers. I was able to demonstrate that this condition was due to a nutritional deficit of vitamin B12 [Burgio, 1954; Burgio and Russo, 1956] and also that nodular purpura of the infant [Burgio, 1957] was caused by vitamin K malabsorption. In addition, I was forced to deal with Kwashiorkor [Burgio, 1961, 1967] and the immunological aspects of typhoid fever [Burgio and Bavastrelli, 1954], brucellosis [Burgio, 1955], toxoplasmosis, and leishmaniasis [D'Alessandro and Burgio, 1954].

These early studies almost forced one to recognize that the response to these environmental stimuli and infectious agents had an essentially genetic basis; thus, immunogenetics then (in 1963) became my main research interest and focus for the rest of my career.

In 1976, the Italian Pediatric Society asked me to prepare an introduction to a paper on primary immunodeficiencies for its national congress. My characterization of "life as an immune phenomenon" [Burgio et al., 1976a] led to the insight that many immunodeficiencies represented "inborn errors of immunity" [Burgio and Ugazio, 1985], in the same way in which we have been speaking of inborn errors of metabolism from Garrod (1908) onward. This view allows an analogously simple insight into and characterization of the two great biological systems on which our life (and that of all animals) depends for survival. However, in addition to the general analogous aspects of these two systems shared by all animals, it is obvious that in a manner analogous to Garrod's concept of biochemical individuality there also is such a thing as immunological individuality, or the individual way of reacting, unique to each human being and genetically based.

IMMUNOLOGICAL INDIVIDUALITY

The concept of immunological individuality, powerfully aided and reinforced by the discovery of the HLA system, has been a major theme in my work for over a decade [Burgio, 1984]. Reflecting on Garrod (1931) on one hand and Burnet (1949) on the other, it was easy to view the biological behavior of individual human beings (essentially, the self) when facing the alien (essentially, the nonself) in terms that were increasingly molecular



*Correspondence to: Em.Prof. Giuseppe Roberto Burgio, Clinica Pediatrica OSP, San Matteo, Pavia 27100, Italy.

Received 13 September 1999; Accepted 27 October 2000

Published online 4 April 2001