

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Giugno 2012

numero 6

## IL PUNTO SU

## Consensus sull'uso terapeutico degli analoghi del GnRH nei bambini affetti da pubertà precoce

a cura della Redazione

Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62. Epub 2009 Mar 30. Review

La Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LPES) e la European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) hanno indetto una *Consensus Conference* per la discussione, sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura, riguardante le indicazioni all'uso terapeutico degli analoghi del GnRH nei bambini e negli adolescenti affetti da pubertà precoce vera.

### 1. INDICAZIONE ALL'INIZIO DELLA TERAPIA

#### CRITERI CLINICI

I criteri clinici che impongono l'inizio della terapia sono il progressivo sviluppo puberale e l'accelerazione della velocità di crescita, documentata per un periodo non inferiore ai 3-6 mesi. Questo periodo di osservazione non è invece necessario qualora lo stadio di Tanner sia superiore al III (B), in particolare se associato a maturazione scheletrica avanzata.

#### ETÀ CRONOLOGICA E CRITERI PSICOSOCIALI

Pazienti con esordio progressivo di pubertà precoce vera poste in terapia con analoghi del GnRH prima dei 6 anni di età ricevono il maggior beneficio in termini di efficacia sull'altezza finale. La decisione di iniziare la terapia in bambine dopo i 6 anni di età dovrebbe essere fatta caso per caso. Non sono ancora stati pubblicati risultati convincenti riguardanti l'influenza della terapia nel contesto psicosociale e sulla posticipazione dell'età di comparsa del menarca.

#### BAMBINI ADOTTATI

I bambini adottati tramite adozioni internazionali sono più a rischio di sviluppare una pubertà precoce vera, anche se attualmente sono disponibili dati limitati ai bambini di sesso maschile. Nonostante l'adozione internazionale costituisca un fattore di rischio per l'insorgenza della pubertà precoce, i bambini affetti da pubertà precoce vera adottati non dovrebbero essere trattati con modalità diverse rispetto ai bambini non adottati.

#### CRITERI ORMONALI

La determinazione dei livelli di ormone luteinizzante è il dato più importante per la diagnosi di pubertà precoce vera. I livelli prepuberali sono  $< 0,1$  UI/l. Il livello plasmatico di questo ormone può essere effettuato 30-40 minuti dopo la stimolazione con il GnRH o con un analogo del GnRH come ad esempio la Leuprolide dopo circa 60 minuti. Il dosaggio dei livelli sierici di estrogeni e di testosterone può essere effettuato per supportare la diagnosi ma la loro determinazione isolata non è sufficiente.

#### ECOGRAFIA PELVICA

Si pone diagnosi di pubertà precoce vera, differenziandola dalla condizione di telarca prematuro, in bambine che all'ecografia pelvica presentano un aumento delle dimensioni dell'utero (lunghezza  $> 3-4$  cm) e delle ovaie (volume  $> 3$  ml).

#### IMAGING DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Tutti i bambini e le bambine con pubertà precoce vera esordita prima dei 6 anni di età e tutte le bambine con segni neurologici e rapida progressione dello sviluppo puberale, dovrebbero effettuare una Risonanza Magnetica dell'encefalo. È controverso se le bambine con pubertà precoce di età compresa tra i 6 e gli 8 anni debbano eseguirla.

### 2. GESTIONE E MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON ANALOGHI DEL GNRH

La pubertà precoce vera si tratta con gli analoghi del GnRH, esistenti in diverse formulazioni, dosaggi, diverse vie di somministrazione e durata di azione. Gli analoghi del GnRH di tipo Rapid Acting possono essere somministrati per via nasale o sottocutanea, ma per facilitare la compliance del paziente vengono preferiti i preparati depot, che vengono somministrati per via intramuscolare ogni 4 settimane.

#### MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

La progressione dello sviluppo del seno e l'aumento del volume testicolare sono suggestivi di fallimento terapeutico, mentre la progressione dell'adrenarca non viene considerato come indicatore sfavorevole per quanto riguarda l'efficacia della terapia. È importante che le date di somministrazione dell'analogo del GnRH vengano trascritte all'interno di un diario per un controllo della compliance del paziente alla terapia. Ogni 3-6 mesi dovrebbero essere monitorati: lo stadio di Tanner, la velocità di crescita e l'età ossea. Non è stato raggiunto il consenso per il monitoraggio random, o successivo a stimolazione, dei livelli sierici di gonadotropine e degli ormoni sessuali.

## **EFFETTI AVVERSI**

La terapia con analoghi del GnRH è generalmente ben tollerata. Tra gli effetti avversi sono segnalati cefalea o vampate di calore. Reazioni locali nel sito di iniezione avvengono nel 10-15% dei pazienti e, in caso di persistenza della sintomatologia, poiché in alcuni pazienti possono dare origine ad ascessi sterili è necessario un cambiamento del farmaco. Sono state descritte anche reazioni di anafilassi.

## **3. NUOVE TERAPIE PER IL TRATTAMENTO DELLA PUBERTÀ PRECOCE VERA**

### **NUOVI FARMACI**

Sono attualmente in fase di studio farmaci ad azione inibitoria diretta sui recettori del GnRH a livello dell'ipofisi. Grazie al loro meccanismo di azione, questa categoria di farmaci permette di evitare una eccessiva attivazione dell'asse gonadotropinico all'inizio e il successivo rapido azzeramento della funzione dell'asse ormonale alla sospensione della terapia.

## **COMBINAZIONE DI FARMACI PER LA TERAPIA DELLA PUBERTÀ PRECOCE**

La somministrazione aggiuntiva di oxandrolone agli analoghi del GnRH non può essere raccomandata, poiché necessita di ulteriori studi a più larga scala per la valutazione dei potenziali effetti avversi.

## **4. SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON ANALOGHI DEL GNRH**

Le indicazioni a sospendere la terapia con analoghi del GnRH variano sulla base degli obiettivi prefissati all'inizio del trattamento, tra cui il raggiungimento dell'altezza definitiva come bersaglio genetico; la sincronizzazione della pubertà del paziente rispetto a quella dei coetanei; la riduzione delle turbe emotive dovute alla maturazione sessuale anacronistica; l'agevolazione della gestione del bambino con ritardo psicomotorio. La durata della terapia va quindi stabilita caso per caso, tenendo conto della distribuzione dell'età di esordio dello sviluppo puberale nella popolazione generale e dell'intervallo di tempo necessario per lo spurt puberale. Molti studi hanno riportato una relazione direttamente proporzionale tra la durata della terapia ed il raggiungimento dell'altezza finale e una relazione inversamente proporzionale tra l'età di esordio dello sviluppo puberale o l'età di inizio della terapia e l'altezza finale. Ritardi ingiustificati nell'inizio del trattamento (>1 o 2 anni) possono compromettere il raggiungimento dell'altezza posta come bersaglio genetico. Negli studi presi in esame l'età cronologica media di sospensione del trattamento va dai 10 anni e mezzo e gli undici anni e mezzo, con un'età ossea compresa tra i 12 e i 14 anni e con la comparsa del menarca ad un'età media di 12 anni.

## **5. EFFETTI CLINICI DEL TRATTAMENTO DELLA PUBERTÀ PRECOCE**

### **FUNZIONE RIPRODUTTIVA**

I dati disponibili, anche se limitati nel tempo, suggeriscono che la funzione riproduttiva non viene alterata dal trattamento della pubertà precoce.

### **BMI E SINDROME METABOLICA**

Un BMI oltre il 50° percentile è spesso associato alla diagnosi di pubertà precoce vera. Dagli studi analizzati il trattamento a lungo termine con gli analoghi del GnRH non sembra aggravare il livello di obesità.

### **DENSITÀ OSSEA**

Durante il trattamento con analoghi del GnRH la densità ossea può ridursi per poi ripristinarsi entro i valori normali per età al termine della terapia.

## **RISCHIO DI SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO**

Non vi è una differenza significativa del rischio di sviluppare la sindrome dell'ovaio policistico per le bambine affette da pubertà precoce vera (0-12%) rispetto alla popolazione generale (5-10%).

### **SVILUPPO PSICOSOCIALE**

Esistono poche evidenze sul fatto che bambini affetti da pubertà precoce vera siano più a rischio di sviluppare problemi psicosociali o comportamentali o se il trattamento con analoghi del GnRH sia associato ad un miglioramento dell'outcome psicologico.