

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Dicembre 2003

numero 10

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI**Pubertà' precoce, pseudopubertà' e affini**

a cura di Elena Faleschini, Gianluca Borotto, Isabella Giuseppin

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste***COME INIZIA LA PUBERTÀ' ?**

La pubertà inizia con la comparsa dei caratteri sessuali secondari, quelli che "si vedono", cioè sviluppo del seno nella bambina e aumento delle dimensioni dei testicoli nel maschio. Progredisce e si completa nel giro di 3-4 anni con il raggiungimento della maturità sessuale e la capacità di procreare. La pubertà inizia, quando l'ipotalamo inizia a rilasciare impulsi di GnRH di una certa ampiezza e frequenza, che stimolano l'ipofisi a produrre gonadotropine. Tra gli stimoli che inibiscono tale processo ricordiamo lo stress e tra gli attivatori, invece, la leptina, che viene prodotta dagli adipociti.

QUAL'E' L'EPOCA DI INIZIO CONSIDERATA "NORMALE" ?

Di norma i primi segni di sviluppo puberale compaiono tra i 8 e i 13 anni nelle femmine e tra i 9 e i 14 nei maschi.

QUANTO SI CRESCE DURANTE LA PUBERTÀ'?

Lo scatto di crescita puberale porta a un guadagno totale in termine di centimetri nelle femmine pari a 20-25 e nei maschi pari a 25-30.

Mentre nelle bambine lo scatto di crescita puberale avviene precocemente e inizia contemporaneamente allo sviluppo del seno, nei maschi lo scatto di crescita puberale avviene molto più tardi, a metà circa del corso dello sviluppo puberale.

COSA SI INTENDE PER PUBERTÀ' PRECOCE?

Si definisce classicamente pubertà precoce vera la comparsa dei primi segni di sviluppo puberali a un'età inferiore agli otto anni nella femmina e inferiore ai nove anni nel maschio.

Ovviamente questi limiti traggono origine da considerazioni statistiche, date dalla comparsa della pubertà considerata normale nella popolazione di appartenenza. Ricordiamo, infatti, che il momento di inizio e di conclusione puberale sono sotto il controllo genetico e possono variare nei diversi gruppi etnici.

La pubertà precoce è molto più frequente nelle femmine che nei maschi, ma mentre in questi ultimi non pone particolari problemi diagnostici e terapeutici, nelle femmine può rappresentare un problema più complesso.

Uno studio del 1997 su circa 17000 bambine nordamericane ha evidenziato l'anticipazione dello sviluppo puberale, in particolare di circa un anno sia nelle bambine bianche che in quelle di colore, suggerendo la necessità di riconsiderare la definizione di pubertà precoce.(1)

Pertanto, in questo studio veniva rilevato soltanto un inizio più precoce della pubertà a fronte di un'età del menarca pressoché invariata rispetto al passato. Va inoltre considerato che la valutazione delle pazienti era effettuata solo con l'ispezione dei caratteri sessuali secondari, senza alcun follow-up endocrinologico.

Una Commissione della Società Endocrinologica Pediatrica ha comunque individuato nell'età cronologica di 7 anni il limite al di sotto del quale la comparsa dei segni puberali richiede un approfondimento completo; invece tra 7 e 8 anni solo l'evidenza di fattori aggravanti (sospetto di patologia neurologica, accelerazione della velocità di crescita e età ossea avanzata di oltre 2 anni rispetto all'età cronologica oppure la presenza di problemi psicologici) costituirebbe indicazione a un approfondimento diagnostico.(2)

A questi articoli, sono seguite delle critiche sia in America che in Italia. Rosenfield e collaboratori (3) invitavano alla prudenza in quanto, anche se lo sviluppo puberale dopo i 6 anni di età è spesso lentamente progressivo e ha una buona prognosi, non si può non considerare il rischio di perdere alcuni casi patologici con gravi conseguenze prognostiche. Cisternino e collaboratori (4) in uno studio multicentrico su 428 bambine affette da pubertà precoce centrale hanno trovato la presenza di anomalie neurogene nel 16% delle bambine, di queste la pubertà era iniziata tra i 7 e gli 8 anni di età; gli autori prudentemente avanzavano l'ipotesi di una possibile associazione tra lo sviluppo neurologico e la precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, e chiedevano una maggiore attenzione diagnostica anche in un'età border-line, con l'intento possibilmente di prevenire le sequele neurologiche con una diagnosi precoce.

COME POSSIAMO CLASSIFICARE LA PUBERTÀ' PRECOCE ?

Parlando di pubertà precoce dobbiamo distinguere tra **PUBERTÀ' PRECOCE VERA o GnRH-dipendente** e **PSEUDOPUBERTÀ' PRECOCE (GnRH-INDIPENDENTE)**, e poi ricordiamo **LE FORME INCOMPLETE** (TELARCA PREMATURO, PUBARCA PREMATURO E MENARCA PREMATURO).

COS'E' LA PUBERTA' PRECOCE VERA?

La pubertà precoce vera è dovuta a un'attivazione precoce della secrezione ipotalamica di GnRH con l'ampiezza e la frequenza della pulsatilità propria della pubertà fisiologica e conseguente maturazione completa delle gonadi e comparsa dei segni puberali. Pertanto si tratta di una pubertà completa, riguardante sia i caratteri sessuali primari che secondari, isosessuale. Può essere ulteriormente distinta in:

- **Idiopatica**, a sua volta classificabile in familiare e non; la forma idiopatica familiare si caratterizza appunto per la familiarità e per un anticipo solo modesto (sotto i 7 anni)
- **da causa organica**; tra queste, l'amartoma ipotalamico è la lesione più frequente.

QUAL'E' LA SUA FREQUENZA ?

E' una condizione, come dicevamo in precedenza molto più frequente nelle femmine che nei maschi con rapporto F:M di circa 10:1.

Per quanto riguarda la distribuzione delle cause della pubertà precoce vera, da uno studio realizzato in Belgio nel periodo 1989-1997 (5) si nota come nelle femmine la causa di gran lunga più frequente sia quella idiopatica (oltre il 50%), mentre nei maschi la causa è ORGANICA nei 2/3 dei casi.

COME CI COMPORTIAMO ?

I. Inizialmente **osserveremo** la progressione dello sviluppo dei segni puberali (dandoci un tempo di **tre mesi**).

II. La tappa successiva sarà richiedere un Rx polso per valutare l'avanzamento dell'**età ossea**.

III. Per stabilire se si tratta di pubertà precoce vera e distinguere da una pseudopubertà o dalle forme incomplete, doseremo le **gonadotropine dopo carico con GnRH** (GnRH 100 µg/m² e.v., max 100 µg) per valutare il rapporto FSH/LH, che in una pubertà precoce vera risulterà invertito e quindi inferiore a uno.

IV. Nelle femmine eseguiremo anche una **ecografia pelvica** per rilevare il volume ovarico e valutare il rapporto corpo/collo che nella pubertà precoce vera a favore del corpo.

V. Una volta posta la diagnosi andrà esclusa una organicità con una **RMN**.

Possibili risposte al test di carico con il GnRH (LHRH)

Pub.prec.vera

Telarca

Prepubere

Pseu.pub.prec.

LH

Molto Aumentato

Invariato /

Aumentato

Aumentato

Invariato /

Diminuito

FSH

Aumentato

Molto Aumentato

Molto Aumentato

Invariato /

Diminuito

QUALI SONO GLI SCOPI DEL TRATTAMENTO?

Far regredire i segni di una maturazione sessuale anacronistica che pertanto può turbare la stabilità emotiva e psichica del paziente e rallentare la velocità di crescita, tentando di garantire una statura definitiva accettabile, seppur spesso inferiore a quella prevista secondo il bersaglio corretto per il sesso.

CHI TRATTARE?

Mentre **sotto i sei anni** il trattamento è sempre, o quasi, utile per preservare l'altezza potenziale, non necessariamente tutte le bambine **tra i sei e gli otto anni** devono essere trattate. In questo caso sicuramente trarranno beneficio dal trattamento quelle con **età ossea avanzata (> ai 2 anni) e con una rapida progressione**. (6) Solo dopo una esauriente conversazione con i genitori andrà presa di comune accordo una decisione se trattare o non trattare il bambino, tenendo in considerazione anche gli aspetti psicologici.

COME?

La pubertà precoce vera si tratta con gli analoghi del GnRH, la via di somministrazione utilizzata è quella intramuscolare, che consente la somministrazione ogni 4 settimane.

FINO A QUANDO?

Il trattamento viene continuato nelle bambine fino ai 12 anni di età ossea e nei maschi fino ai 13-14 anni di età ossea per non perdere lo spurt puberale a fine trattamento. (6)

COSA SUCCEDERÀ UNA VOLTA RIMOSSO IL TRATTAMENTO?

La pubertà evolve in modo perfettamente normale, con comparsa dopo 12-15 mesi delle mestruazioni nelle bambine e di livelli puberali di testosterone nei maschi.(5)

QUALI CONTROLLI DURANTE E DOPO IL TRATTAMENTO?

Ogni sei mesi controlleremo il bambino dal punto di vista auxologico (peso, altezza, segni puberali), ripeteremo un Rx polso per rivalutare l'età ossea, doseremo le gonadotropine dopo carico con GnRH e valuteremo lo sviluppo ovarico e uterino con l'ecografia pelvica.

PSEUDOPUBERTA' PRECOCE

La pseudo pubertà precoce (altrimenti denominata pubertà precoce periferica o incompleta o gonadotropina-indipendente) è caratterizzata dalla comparsa di alcuni caratteri sessuali secondari con perdita della sequenza fisiologica in assenza dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi.

Caratteristicamente il dosaggio delle gonadotropine dopo la somministrazione del GnRh dimostra valori di LH e di FSH ridotti.(7)

A seconda del sesso del paziente e degli ormoni prodotti, la pseudopubertà precoce può essere distinta in una forma **isosessuale** (concordanza tra il sesso e l'ormone prodotto) o in una forma **eterosessuale** (aumentati livelli ematici di estrogeni nei maschi o di androgeni nelle femmine).

LE CAUSE DI PSEUDOPUBERTA' PRECOCE

Sono fondamentalmente riconducibili ad alterazioni enzimatiche dell'ormonogenesi delle ghiandole surrenali o della tiroide, a processi neoplastici ormono-secernenti o a formazioni cistiche dell'ovaio. Le più frequenti sono il deficit di 21-idrossilasi o meno comunemente di 11-β-idrossilasi; determinano un aumento degli androgeni in circolo.(8)

Cause più frequenti di pseudopubertà precoce:

- Isosessuale
 - maschi:
 - * deficit di 21-idrossilasi
 - * deficit di 11-β-idrossilasi
 - * residui surrenalica nel testicolo
 - * carcinoma surrenalica
 - * tumore a cellule interstiziali del testicolo
 - * maturazione precoce delle cellule di Leydig e germinali (testotossicosi)
 - * ipotiroidismo
 - * iatrogena
 - femmine
 - * cisti follicolari
 - * tumori a cellule della granulosa della teca
 - * residui surrenalica nell'ovaio (rari)
 - * iatrogena
 - * ipotiroidismo
 - * snd. di McCun-Albright
- Eterosessuale
 - maschi

- * carcinoma surrenale femminilizzante
- * iatrogena
- femmine
 - * deficit di 21-idrossilasi
 - * iatrogena

COME CI COMPORTIAMO?

L'anamnesi familiare e l'esame obiettivo associati alla radiografia del carpo e all'ecografia pelvica supportati dai risultati degli esami laboratoristici potranno rivelare la causa responsabile.(7,9)

Il trattamento terapeutico può essere sia medico (cortisone nella sindrome surrenogenitale, tiroxina nell'ipotiroidismo) sia chirurgico a seconda dell'eziologia.

Tumori secernenti ormoni

Tumori disembrionici

Snd. Surreno-genitale

Ipotiroidismo

GN ectopiche

Cisti secernenti estrogeni

Testosterone

Aumentato

Aumentato / Invariato

Aumentato

Aumentato

17-β-estradiolo

Aumentato

Aumentato / Invariato

Aumentato

β-eta -hCG

Aumentato

α-lfa-FP

Aumentato

17-OH-progest.

Aumentato

DHEA-S

Aumentato

FT4

Aumentato

TSH

Aumentato

Telarca prematuro (tp)

Il telarca prematuro si definisce come lo sviluppo precoce della ghiandola mammaria, senza un significativo sviluppo dei capezzoli e delle areole, mono o bilaterale in assenza degli altri segni della maturità sessuale (peli pubici, sviluppo delle piccole labbra e dell'utero).(9)

Questo disturbo insorge tipicamente prima dei 2 anni e raramente dopo i 4 anni, regredisce nella maggior parte dei casi nei 6 mesi o nei 6 anni successivi alla diagnosi. In un piccolo gruppo di bambine il TP si mantiene sino alla pubertà.(10)

E' una condizione benigna che non pregiudica lo sviluppo e la fertilità delle bambine affette e può essere indotta o da un'aumentata secrezione endogena di estrogeni (i livelli di estradiolo sono sensibilmente più elevati nelle bambine con TP) o da un'aumentato apporto estrogenico attraverso la dieta (il problema è più sentito negli USA dove l'impiego degli estrogeni nell'allevamento è consentito) o con l'uso di preparati ad uso topico (trattamento delle sinecchie delle piccole labbra, leucorrea da alterata flora vaginale).(11)

La misurazione del volume ellissoide dell'utero mediante esame ecografico ($V = \text{diametro longitudinale} \times \text{diametro trasverso} \times \text{diametro anteroposteriore} \times 0,523$) è il metodo più sensibile e specifico per distinguere il telarca prematuro dalla pubertà precoce vera.(12)

Non è necessario intraprendere alcun trattamento se non un attento follow-up, poiché è stato osservato che alcune forme possono evolvere in un quadro di pubertà precoce vera.(13)

Lo sviluppo della ghiandola mammaria in assenza di altri segni estrogenici è quasi sempre il risultato di un telarca prematuro.

Itelarca esagerato è una condizione caratterizzata dalla presenza di ghiandole mammarie aumentate di volume associate ad accelerazione della crescita o avanzamento della maturazione ossea talora con ovaie e utero aumentati di volume. Differisce dalla precocità sessuale poiché è spontaneamente regressiva.

PUBARCA O IRCARCA PREMATURO

Il pubarca o ircarca prematuro si definisce come la comparsa precoce di pelo pubico o ascellare (ircarca) prima degli 8 anni nelle femmine e di 9 anni nei maschi in assenza degli altri segni di maturità sessuale o di virilizzazione; è provocata da un'aumentata secrezione di androgeni deboli di origine surrenalica. (14)

E'una condizione benigna che non interferisce con lo sviluppo fisiologico puberale e non necessita di alcun trattamento.(15)

Il livello sierico delle gonadotropine in condizioni basali o dopo stimolazione con il GnRh test evidenziano livelli prepuberali. L'età ossea può essere lievemente avanzata per l'età cronologica senza compromettere la statura finale.(15)

La comparsa di effetti androgenici generalizzati quali l'aumento di volume del pene o del clitoride, l'aumento staturale, l'irsutismo o l'abbassamento del tono della voce devono indurre il medico ad escludere la presenza di una sottostante neoplasia androgeno secernente o un'iperplasia congenita surrenale da deficit enzimatico mediante un prelievo per il dosaggio del testosterone, del DHEAS e del 17-idrossiprogesterone.

MENARCA PREMATURO

E' una condizione rara caratterizzata dalla comparsa di perdite ematiche vaginali periodiche senza altri segni di sviluppo sessuale secondario. Il sanguinamento può manifestarsi già all'età di 1 anno e protrarsi per alcuni anni per poi cessare fino alla comparsa del menarca fisiologico.

Può essere la prima manifestazione della sindrome di McCune-Albright o di un ipotiroidismo giovanile.

Prima di confermare la diagnosi di menarca prematuro è necessario escludere le cause più frequenti e talora più gravi quali le lesioni traumatiche o infettive della vagina o della cervice, le neoplasie (rhabdomyosarcomi), i corpi estranei, l'esposizione a fonti estrogeniche esogene o l'abuso sessuale.

Il menarca prematuro è una condizione benigna che non necessita di alcun trattamento e non pregiudica la fertilità futura.

"THELARCHE VARIANT"

E' una particolare condizione descritta nell'ultimo decennio caratterizzata da quadri clinici a metà tra il telarca prematuro e la pubertà precoce di origine centrale. Nelle bambine affette si riscontra sempre uno sviluppo mammario talvolta associato ad un sanguinamento vaginale in assenza della pulsilità gonadotropinica e con una risposta di tipo prepubere al GnRH test.(16)

E' anche questa una condizione benigna che non necessita di alcun trattamento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Marcia E. et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Practice. A Study from the Pediatric Research in Office Setting Network. *Pediatrics* 1997, 99: 505-512
2. Paul B. Kaplowitz et al. Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls In the United States: Implications for Evaluation and Treatment. *Pediatrics* 1999; 104: 936-41
3. Rosenfield R. et al. Current age of onset of puberty (letter). *Lancet* 2000; 106: 622-3
4. Cisternino M. et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1: 695-701
5. Marie-Christine Lebrethon et al. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Current Opinion In Pediatrics* 2000; 12:394-399

6. L. Tato et al. Optimal Therapy of Pubertal Disorders in Precocious/Early Puberty. *J. Of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001, 14: 985-995
7. Bernasconi S, Bona G, Bozzola M, Buzi F, de Sanctis C, de Sanctis V, Radetti G, Rigon F, Tatò L, Tonini G. Schede diagnostico-terapeutiche di endocrinologia pediatrica. *Minerva pediatrica* 2001; 53 (4): 37-41.
8. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. 2001 May-Jun; 7(3): 292-302.
9. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Feb; 17(1): 41-56
10. Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E, Lewin-Kowalik J. Thelarche praecox in young girls: recent approaches to the pathogenesis and clinical evaluation. *Wiad Lek* 2000; 53(5-6): 312-7
11. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002 Mar-Apr; 57(2): 49-54.
12. Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Jul; 13 Suppl 1: 827-30.
13. Garibaldi L. Progression of premature thelarche to precocious puberty. *J Pediatr*. 1995 Aug; 127(2): 336-7.
14. Saenger P, Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest*. 2001 Oct; 24 (9): 724-33.
15. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 Suppl 5: 1247-51.
16. Stanhope R, Brook CC. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990 Nov; 123(5): 481-6