

Pubertà precoce

Sabino Pesce

Definizione

La pubertà viene definita "precoce" quando i primi segni di sviluppo sessuale ovvero i caratteri sessuali secondari compaiono prima degli otto anni nella bambina e prima dei dieci anni nel maschietto.

La incidenza di questa patologia è pari a 1:5000-10000, maggiore è la presenza nelle femmine. tanto da essere considerate una malattia rara.

Non va confusa con una forma più frequente rappresentata dalla insorgenza dei primi caratteri sessuali secondari ad una età appena inferiore a quella prevista essere normale. Che va sotto il nome di "Pubertà accelerata"

Qualora la pubertà è innescata dalla attivazione precoce del sistema LH-RH, la si definisce "vera". La pubertà precoce vera (PPC), può essere **idiopatica**, con trasmissione familiare oppure **secondaria** ad alterazione del sistema nervoso centrale. In entrambi i casi si realizza una precoce attivazione del sistema LH-RH che determina un aumento della secrezione di gonadotropine e maturazione delle ovaie o dei testicoli.

Eziopatogenesi

La forma idiopatica è più frequente nelle femmine che nei maschi. Nelle femmine la pubertà precoce neurogena è più frequente nei primi anni di vita, quella idiopatica nella fascia di età compresa tra 7 ed 8 anni, età molto vicina all'epoca dello sviluppo puberale fisiologico.

In molti maschi questa è secondaria ad alterazioni del SNC quali neoplasie, sia benigne che maligne, malattie come la neurofibromatosis o l'idrocefalo.

La pubertà precoce, come la pubertà fisiologica, è influenzata da fattori genetici ed ambientali. Un'ereditarietà con trasmissione autosomica dominante è stata dimostrata in molte famiglie. Recentemente sono state identificate mutazioni attivanti del geni *GPR54* e *KISS1R* che fanno parte del sistema neuroregolatore che controlla la secrezione del GnRH

La PPC è spesso associate a quadri sindromici e anomalie dello sviluppo cognitivo, ritardo psicomotorio ed epilessia. Sono stati di recente individuati loci genetici associati alla pubertà precoce che correlano con l'età del menarca.

Nei bambini immigrati il brusco cambiamento delle condizioni ambientali e nutrizionali sono determinanti nella insorgenza di questa patologia. Anche l'eventuale radio-chemioterapia per il trattamento di malattie onco-ematologiche può agire con meccanismo analogo. I segni clinici della pubertà precoce sono analoghi a quelli che si accompagnano alla pubertà normale.

Quadro clinico

Nella femmina si ha la comparsa dello sviluppo mammario, telarca, con estrogenizzazione dei genitali esterni che si presentano con la pigmentazione delle piccole labbra, proliferazione degli strati della mucosa vaginale e comparsa di leucorrea. La comparsa della peluria pubica, pubarca, di solito segue la comparsa del telarca.

Nel maschio si osserva un aumento del volume testicolare (maggiore di 3 ml) e dei genitali e la comparsa di pubarca.

Le mestruazioni delle femmine e le eiaculazioni nei maschi si presentano in genere dopo 18-24 mesi dall'inizio della comparsa dei caratteri sessuali secondari e fra il 3° e 4° stadio di Tanner.

Si assiste ad una accelerazione della maturazione scheletrica e della crescita staturale tale da alterare la armonia fisica del bambino e modificare la statura definitiva che si ritrova inferiori alla altezza bersaglio. Ovviamente si assiste ad un cambiamento del comportamento psicologico del bambino a seguito dei mutamenti fisici ed ormonali.

L'esame obiettivo, con valutazione auxologica e stadio di sviluppo puberale con la ispezione dei genitali oltre che con particolare ricerca di eventuali segni e sintomi è in grado di orientarci verso patologie correlate con la pubertà precoce quali ad es. note dismorfiche, ritardo mentale, macchie caffè-latte o nevi-noduli (neurofibromatosi di tipo 1 o di sindrome di McCune-Albright) deve orientare verso la diagnosi della PPC. Viene ricostruita la curva di crescita sulle carte dei percentili con le varie valutazioni in nostro possesso ed in rapporto al target genetico ed alla previsione della statura definitiva.

L'elemento clinico di fondamentale importanza, specie ai fini del trattamento, è la valutazione della velocità di progressione dello sviluppo puberale. La PPC può avere un decorso lento o accelerato, e in taluni casi può anche regredire spontaneamente. Le forme che necessitano di trattamento sono quelle rapidamente progressive, perché responsabili di una precoce comparsa di menarca e della compromissione del potenziale di crescita. Il follow up di 3-6 mesi con il controllo degli esami ormonali ed eventualmente di quelli strumentali ci fanno meglio comprendere se si tratta di uno sviluppo lento o rapido.

Infatti una rapida progressione dei segni puberali, con aumento della velocità di crescita ed una progressione dell'età ossea deve sempre farci orientare verso un trattamento terapeutico.

Esami ormonali e strumentali

Le indagini ormonali devono volgere alla dimostrazione dell'aumentata secrezione di LH ed FSH, estradiolo e testosterone rispettivamente nella femmina e nel maschio.

È quindi necessario effettuare il test di stimolazione con GnRH (GnRH 100 µg/m² ev) per dosaggio di FSH e LH ai tempi 0', 15', 30', 45, 60' e 90' ed una risposta per LH superiore a 7 UI/L (che corrispondono a +2DS dai valori medi di normalità) è da

considerare pubere. L'elevazione del FSH non è di per sé diagnostica, mentre lo è il rapporto LH/FSH >1. In alternativa, può essere effettuato il test alla triptorelina con dosaggio ematico di FSH e LH ai tempi 0'-2'h-4'h rispettivamente dalla somministrazione.

Il dosaggio ematico dell'estradiolo, nella femmina, è scarsamente utile nella diagnosi di pubertà precoce vera,

Il testosterone nel maschio è sempre elevato, nonostante bassi valori (<0,1 ng/ml) siano riscontrati nelle forme iniziali di PPC.

A completamento degli accertamenti andranno dosati gli ormoni relative alla funzionalità tiroidea e surrenalica.

Con controlli ravvicinati si possono distinguere le forme rapidamente progressive di PPC da quelle a lenta progressione che non richiedono trattamento. Tuttavia in questi ultimi casi è sempre necessario un *follow-up*, in quanto forme a decorso lento possono improvvisamente, specie in vicinanza degli 8 anni, divenire rapidamente progressive e rendere necessario il trattamento.

Gli esami che usualmente vengono utilizzati nella diagnostica della pubertà precoce sono fondamentalmente: l'età ossea, l'ecografia pelvica e la risonanza magnetica della regione ipotalamo ipofisaria.

La Rx della mano e polso, di sinistra per convenzione, ci permette di valutare l'età ossea (EO). Questa viene determinata sulla base di un confronto con gli standard dell'atlante di Greulich & Pyle oppure di un punteggio assegnato a ciascuna epifisi delle 20 ossa della mano secondo il metodo di Tanner & Whitheouse (TW2). È considerata accelerata un'età ossea superior ad un anno di differenza rispetto alla età anagrafica.

L'ecografia pelvica nella bambina fornisce elementi fortemente indicativi se effettuata ed interpretata correttamente. Contrariamente a quanto riportato da alcune linee guida, che indicano come parametro indicativo di avvio della pubertà solo il diametro longitudinale dell'utero e il volume ovarico, gli elementi più significativi sono: la morfologia dell'utero e le misure dei suoi diametri (trasverso, antero-posteriore del corpo – COAP, e della cervice – CEAP), e il calcolo del rapporto COAP/CEAP, che diviene >1 nella pubertà, nonché la presenza di *pattern* endometriale. Le ovaie nella PPC sono generalmente ingrandite, è fortemente indicativa la presenza di numerosi follicoli con dimensioni del diametro >0,8-1 ml. Secondo la Consensus è indicativo di PPC un diametro longitudinale dell'utero compreso fra 3,4 e 4 cm, e un volume ovarico >1 ml e compreso tra 1 e 3 ml.

La RMN cerebrale è sempre richiesta se la PPC è esordita al di sotto degli 8 anni e dei 9 anni rispettivamente nelle femmine e nei maschi. Quindi la RMN cerebrale è sempre indicata prima dei 6 anni di età, ma nelle età superiori andrebbe limitata ai casi con altra sintomatologia associata o con una molto rapida progressione dello sviluppo puberale, questa limitazione, tuttavia, non è universalmente accettata.

Terapia

La terapia della pubertà precoce vera ha lo scopo di far regredire i segni della maturazione sessuale

intervenendo sulla velocità della crescita staturale e quindi sulla maturazione scheletrica,

Il trattamento è rappresentato dall'uso di analoghi LH-RH.

Gli analoghi maggiormente impiegati in Italia sono la **triptorelina** e la **leuprorelina**, alla dose

1 fl da 3,75 mg per soggetti di peso >20 kg e ½ fiala (1,875 mg) per un peso <20 kg.

In caso di mancata soppressione andrà aumentata la dose oppure accorciato da 28 a 21 giorni l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

Sono disponibili anche formulazioni di triptorelina depot trimestrali di questi farmaci (11,25 mg) da somministrare ogni 90 giorni.

L'efficacia del trattamento con gli analoghi del GnRH è da parecchi anni ben documentata sia nel maschio che nella femmina.

Una volta ottenuta la soppressione dell'asse ipofisi-gonadi, sul piano clinico si osserva l'arresto o la regressione dei caratteri sessuali secondari, la riduzione del volume testicolare nel maschio e della ghiandola mammaria nella femmina ed in entrambi i sessi il rallentamento della maturazione scheletrica cui consegue il raggiungimento di una soddisfacente statura definitiva.

Il protocollo di follow-up clinico-strumentale dei pazienti con pubertà precoce vera idiopatica deve prevedere:

- a) Valutazione antropometrica (che includa la rilevazione dei parametri auxologici: statura, peso, velocità di crescita, stadio puberale) inizialmente ogni 3 mesi e poi ogni 6 mesi;
- b) Valutazione endocrino-metabolica:
 - determinazione basale delle gonadotropine, degli steroidi gonadici T, E2, della PRL ogni 12 mesi,
- c) radiografia mano-polso sinistro per valutazione età ossea: ogni 12 mesi fino a saldatura delle cartilagini di accrescimento
- d) Ecografia Pelvica: inizialmente dopo 6 mesi e poi ogni 12 mesi per valutare sia lo sviluppo dell'utero con cambiamento del rapporto corpo/collo a favore del corpo, quale indice specifico dell'attività estrogenica, che le modificazioni di volume e morfologia delle ovaie.
- e) Si ritiene utile ma non indispensabile un controllo dall'oculista, dal neurologo e dallo psicologo

Bibliografia

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 752-762.
2. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1794-800.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variation around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
4. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 190-195.
5. Sørensen K, et al. Recent secular trends in pubertal timing: Implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 137-145.