



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

AZIENDA OSPEDALIERA
SANT' ANDREA
FACOLTÀ DI MEDICINA E
PSICOLOGIA



Pubertà precoce

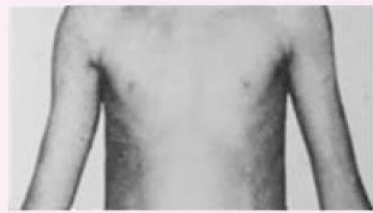


Scuola di Specializzazione Pediatria
Direttore Prof. MP. Villa
Dott.ssa F. Verdecchia
Dott.ssa M. Bernabucci

SEGNI DI ATTIVAZIONE PUBERALE

- Aumento della ghiandola mammaria nella bambina (Telarca)
- Aumento del volume testicolare nel bambino $> 4\text{ml}$ (Gonadarca)
- Aumento consensuale o precedente della velocità di crescita
- La peluria è legata al rilascio di androgeni da parte delle ghiandole surrenaliche



A**STADIO B1****STADIO B2**

11,8 anni
(8,9-13,2 anni)

**STADIO B3**

12,1 anni
(10-14,3 anni)

Pubarca V**STADIO B4**

13,1 anni
(10,8-15,3 anni)

**STADIO B5**

15,3 anni
(11,8-18,8 anni)

B**STADIO G1**

testicoli < 4 ml

**STADIO G2**

11,6 anni – testicoli 4-6 ml
(9,5-13,8 anni)

**STADIO G3**

12,8 anni – testicoli >6 <10 ml
(10,8-14,9 anni)

Spermarca

13,4 anni – testicoli 12 ml
(11,7-15,3)

**STADIO G4**

13,8 anni – testicoli 10-15 ml

Pubarca V

(11,7-15,8 anni)

**STADIO G5**

14,9 anni – testicoli >15 ml
(12,7-17,1 anni)

FIGURA 3 Stadiazione della pubertà secondo Marshall e Tanner (età media \pm 2 DS).

(Modificata dall'Autore da (A) Marshall e Tanner, *Arch Dis Child* 1969 e da (B) Marshall e Tanner, *Arch Dis Child* 1970)^{4,5}

VALUTAZIONE CLINICA

- Altezza
- Peso
- Stadiazione dei caratteri sessuali (Tanner)
- Esame clinico generale: ipertricosi, irsutismo; macchie caffè-latte; anomalie ossee; segni neurologici
- Velocità di crescita
- Età osse



...quando definirla precoce...

- Primi segni di sviluppo sessuale compaiono a <2.5 S.D. rispetto alla media di riferimento (<8 anni nelle femmine e <9 anni nei maschi).
- Prevalenza nella popolazione generale: 0.6%
- Incidenza di 1/5000-1/10000 ed è più comune nelle femmine, con un rapporto femmine/ maschi che varia da 3:1 a 23:1



Maggior rischio nei bambini immigrati o adottati (migliorate condizioni ambientali: nutrizionali e psico-affettive)

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- FSH – LH – PRL
- Estradiolo, testosterone
- FT4 – TSH
- Alfa-fetoproteina, B-HCG, CEA, CA125
- ACTH test (Synacthen 250 mcg ev)

a 0 e 60 min dosare 17 OH-progesterone e cortisolo

- LHRH test (100 mcg ev)
- Dosare sempre DHEAS e DHEA per escludere forme tumorali surrenaliche e per la diagnostica di adrenarca precoce (effettuare ACTH test, nel maschio con pubertà precoce per possibile attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi secondaria ad una SAG non classica e nella femmina con segni di attivazione androgenica)



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- Rx mano polso sin per determinazione età ossea
- Ecografia pelvica
- Rx scheletro: nel sospetto di S. di Mc Cune Albright
- Ecografia/TAC addome e surreni: nel sospetto di patologia iperplastica o espansiva
- TC/RMN encefalo qualora sospetto origine centrale



ECOGRAFIA PELVICA

	prepubere	Telarca prematurò	Pubertà precoce
Diametro longitudinale utero	26-34 mm	26-34 mm	> 34 mm
Rapporto corpo/collo utero	1/3-1/2	1/3- 1/2	1/1-2/1
Volume ovarico(cm ³)	<3	<3	>=3
N° follicoli	<4	<=5	multifollicolare
Volume follicoli (mm)	<9	Isolati follicoli >9	Molti follicoli >9 o follicoli cistici



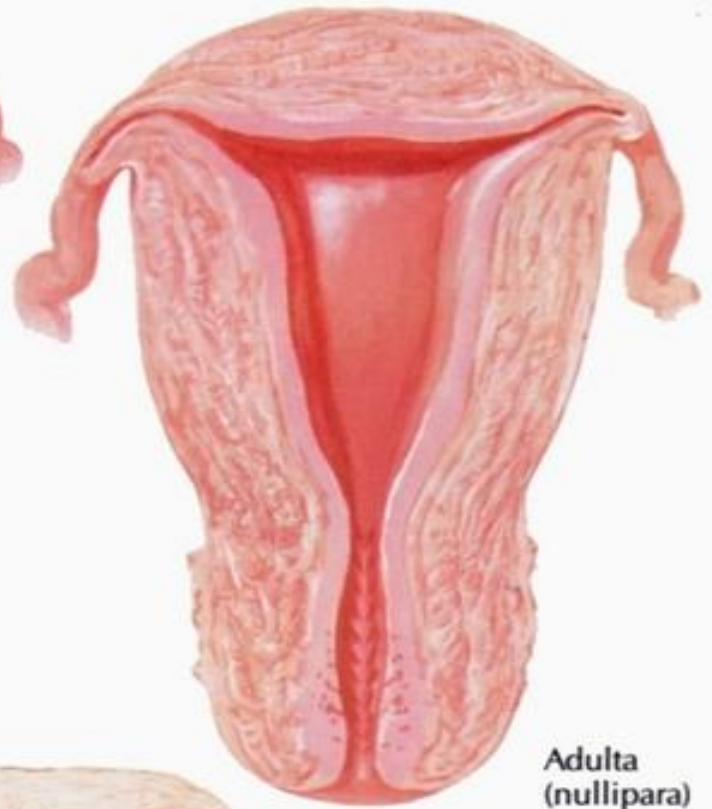
Neonata



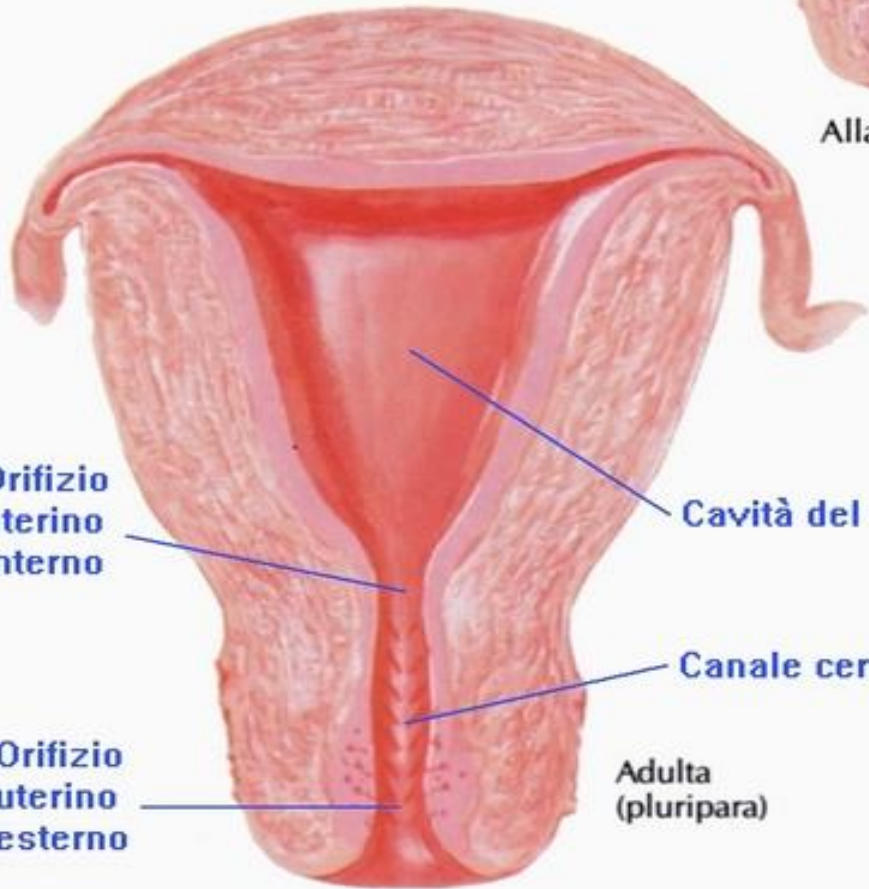
A 4 anni



Alla pubertà



Adulta (nullipara)



Adulta (pluripara)



Adulta (dopo la menopausa)

Orifizio uterino interno

Cavità del corpo

Canale cervicale

Orifizio uterino esterno

Mc Cune Albright



- Mutazione gene GNAS (azione ubiquitaria: pelle, scheletro, organi endocrini...)
- MACCHIE CAFFE'-LATTE
- DISPLASIA FIBROSA
- CISTI OSSEE/OVERGROWTH
- CISTI OVARICHE/LESIONI TESTICOLARI
- IPERTIROIDISMO
- CUSHING NEONATALE

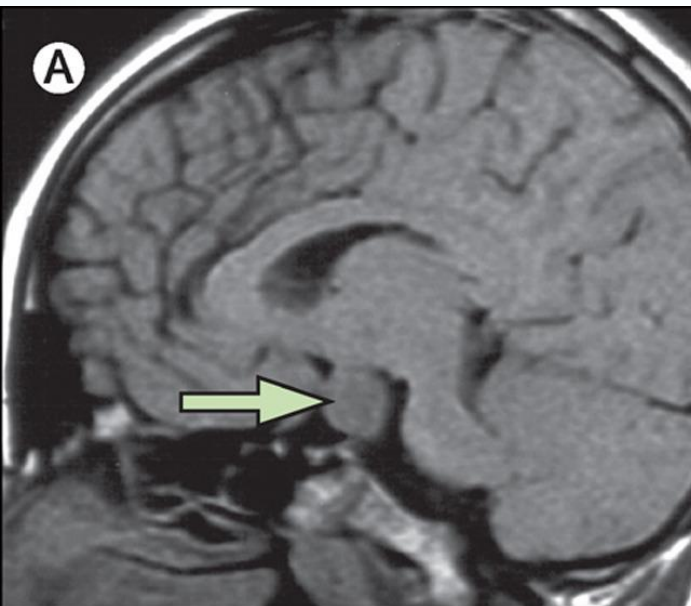
PUBERTA' PRECOCE CENTRALE

- Il Consensus Statement del 2009 consiglia di eseguire la RMN dell'encefalo in tutti i bambini con pubertà prima dei 6 anni sia di sesso maschile che di sesso femminile. A oggi è ancora in discussione se eseguire tale indagine strumentale a bambine di età compresa tra i 6 e gli 8 anni
- In circa la metà di maschi con PP, questa è secondaria ad alterazioni del SNC → RMN
 - amartoma del tuber cinereum (spesso associata a crisi comiziali farmaco resistenti)
 - Glioma (NF1)
 - Astrocitoma, pinealoma, ependimoma, craniofaringioma

Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis

Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF
J Pediatr Endocrinol Metab 2018 Jul 26

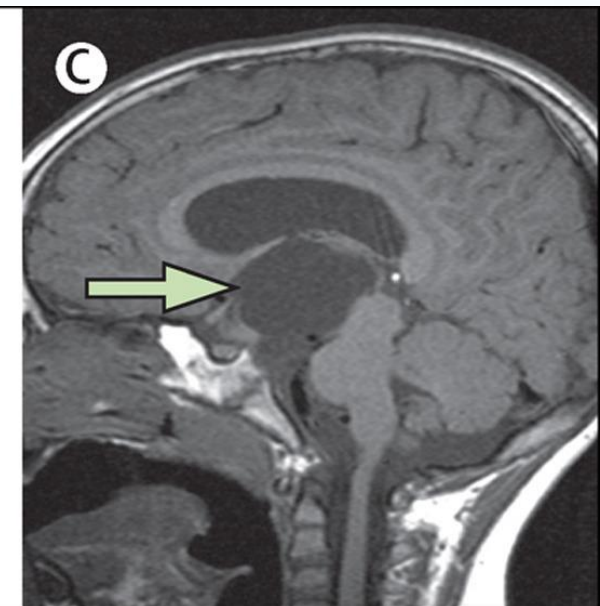
The prevalence of CNS abnormalities in boys is reported to be as high as 40–75%. Therefore, it is recommended that all boys with precocious puberty have brain magnetic resonance imaging (MRI). However, the prevalence of CNS abnormalities in girls is much lower, varying between 0% and 27% among different studies and decreases with increasing age. Because some of these prevalence rates include incidental lesions, the prevalence of brain tumors and other progressive pathologies is even smaller



Amartoma Ipotalamico



Glioma ottico in
NF1



Cisti Aracnoidea

Pubertà precoce

Valutazione clinica + test da stimolo con GnRH

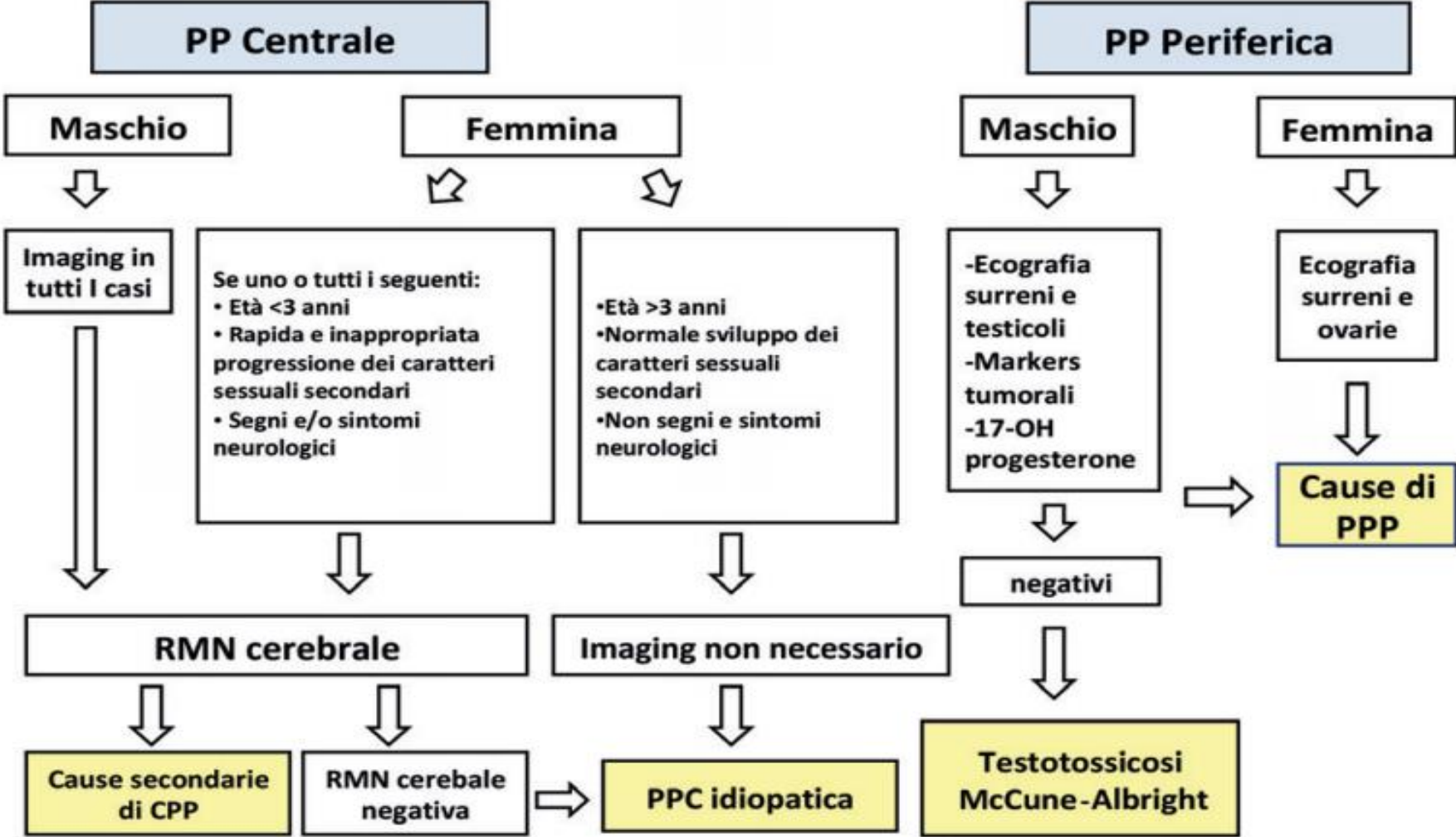


Figura 3. Flow-chart riassuntiva sull'iter diagnostico della pubertà precoce (da Faizah et al., 2012, mod.).

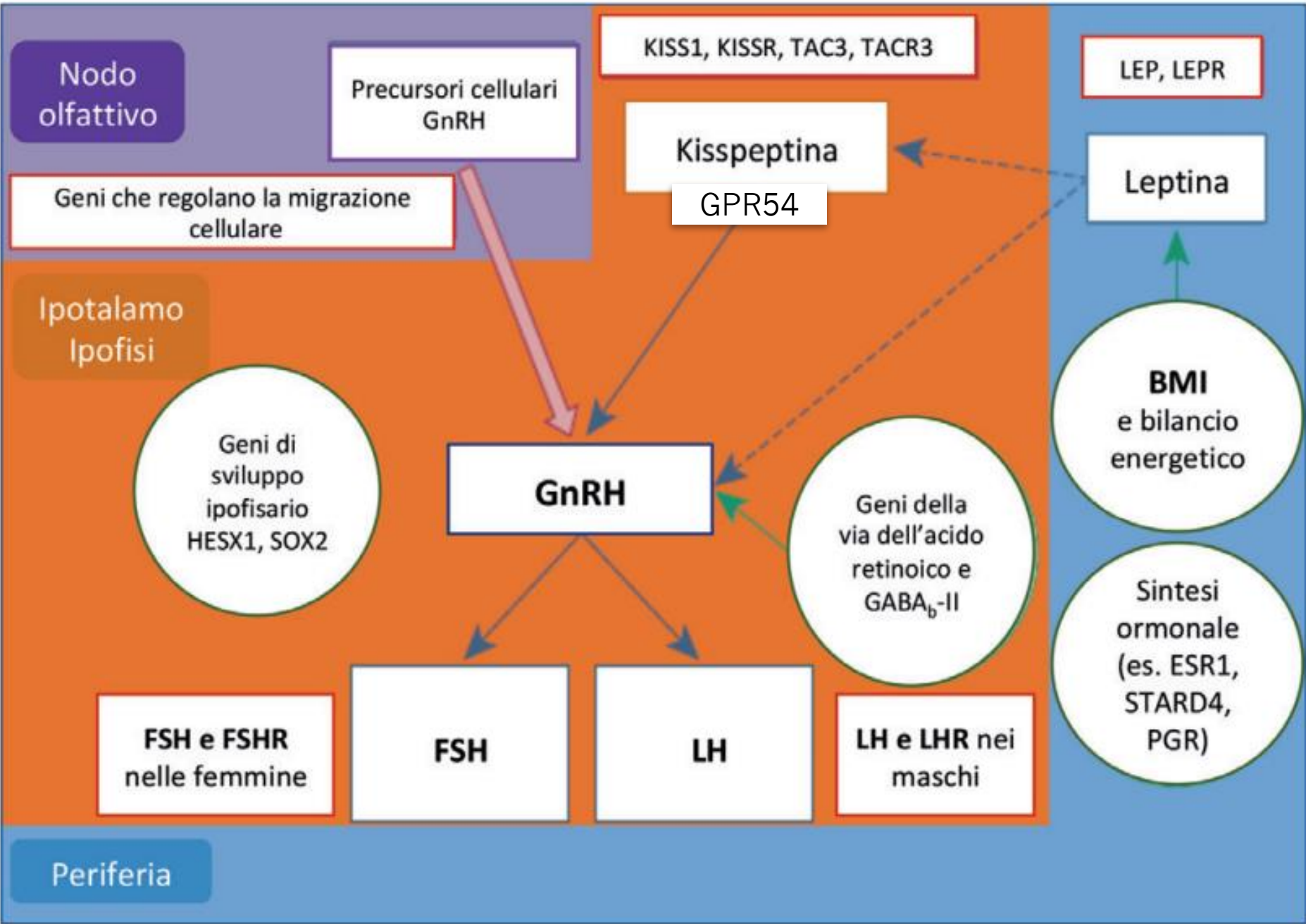
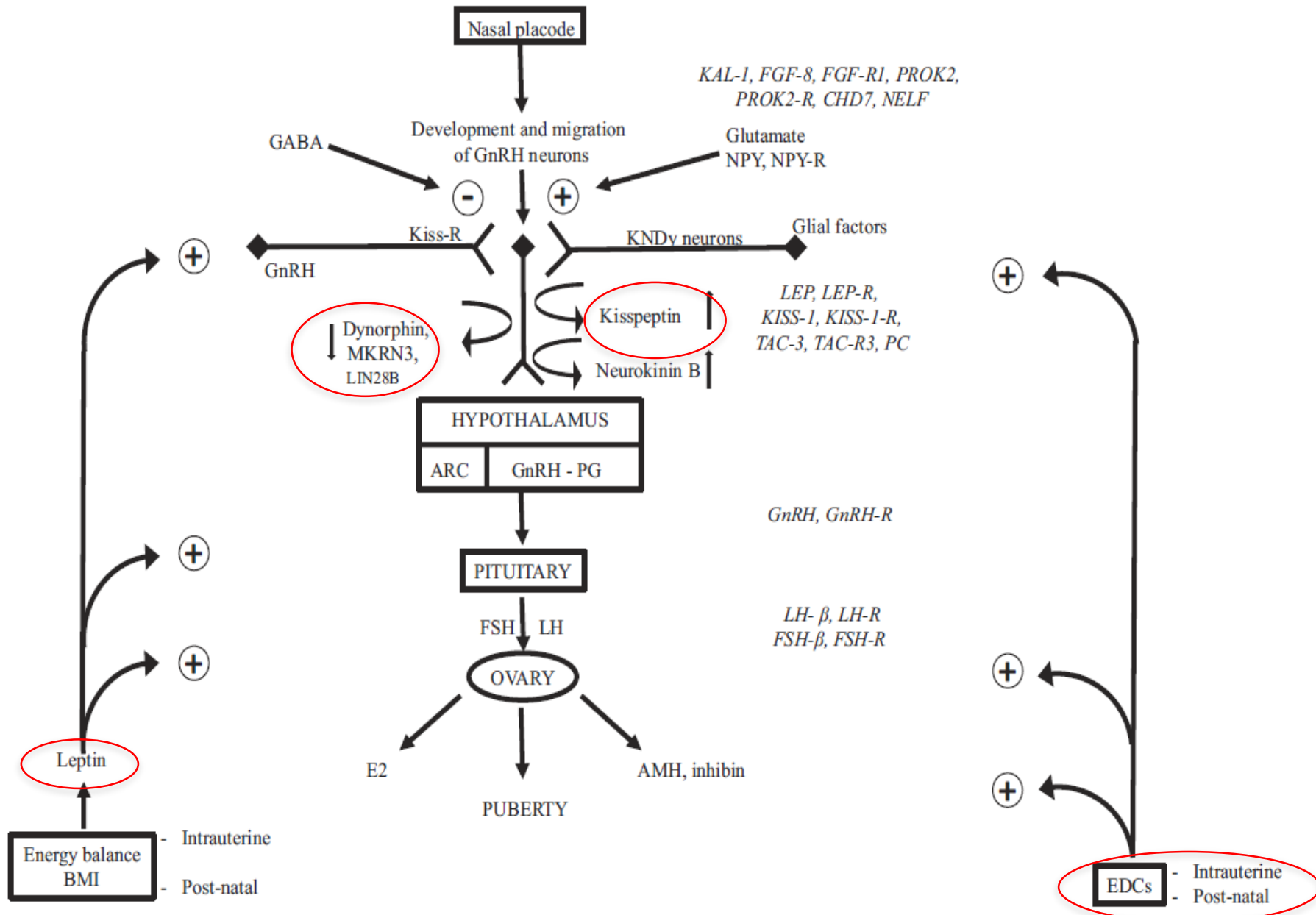


Figura 2. Ruolo della leptina nell'attivazione puberale nei soggetti obesi (da Day FR et al., 2015).

CONTROLLO NEUROSECRETORIO INIZIO PUBERTA'



GENETICA DELLA PUBERTÀ'



Prevalenza del 27,5% di PP nella stessa famiglia, **trasmissione autosomica dominante** a penetranza incompleta dipendente dal sesso

- **GPR54** e il suo ligando, la **Kisspeptina**, stimolano la secrezione del GnRH , attivando i neuroni GnRh
- Deficit di **MKRN3** situato nella zona 15q11.2 nella regione critica per la S. di Prader Willi. Gene sottoposto ad imprinting materno. La proteina codificata ha un ruolo inibitorio sulla secrezione del GnRH

INTERFERENTI ENDOCRINI



PFAS CHEMICALS MOVE FROM FOOD PACKAGING



TO FOOD



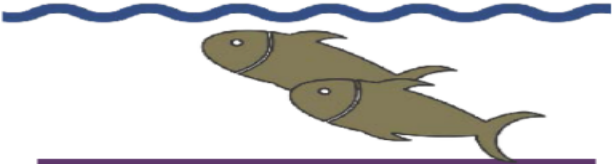
TO CROPS



TO PEOPLE



TO LANDFILLS AND COMPOST



TO THE ENVIRONMENT

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs)

- Elementi chimici che interferiscono con il normale funzionamento degli organi endocrini (possono incrementare o ridurre i livelli ematici di ormoni)
- Alterazione nella qualità spermatica e nella fertilità, endometriosi, pubertà precoce, alterazione SNC, alterazione sistema immunitario, cancro, problemi respiratori, diabete, obesità, problemi cardiovascolari
- Alcune di queste sostanze hanno una **similarità molecolare con ormoni puberali**, mentre altre potrebbero determinare un'attivazione recettoriale delle strutture ipotalamiche con conseguente attivazione precoce del timing puberale.
- Gli EDC possono interferire con l'insorgenza della pubertà a causa di azioni a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-neuroendocrino, dell'ovaio, attraverso l'**attivazione** dell'attività dell'enzima **aromatasi** e dei tessuti periferici bersaglio degli estrogeni, come la ghiandola mammaria, attraverso il legame con i recettori degli estrogeni.

Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty

Vichit Supornsilchai, Chutima Jantararat, Wichit Nosoognoen, Sapon Pornkunwilai, Suttipong Wacharasindhu, Olle Soder

Published Online: 2016-01-21 |

Background: Reports on the secular trend of pubertal onset indicate a recent earlier start especially in girls. Bisphenol A (BPA), which possesses estrogenic activity, might be a cause of advanced puberty. The objective of the study was to determine the association between BPA and advanced puberty.

Methods: A cross-sectional study was conducted in patients with advanced puberty (n=41) compared to age-matched controls (n=47). Anthropometric measurements, estradiol, basal and gonadotropin releasing hormone (GnRH)-stimulated follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels, uterine sizes, ovarian diameters and bone ages were obtained. Urinary BPA concentrations were analyzed by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC/MSMS) with the lower limit of quantification (LLOQ) of 0.05 ng/mL.

Results: The median adjust-BPA concentration in advanced puberty group was higher than in control groups [1.44 vs. 0.59 $\mu\text{g/g}$ creatinine (Cr): $p < 0.05$]. We also found that the median adjust-BPA concentration in girls with advanced puberty who were overweight/obese, was greater than in the normal pubertal overweight/obese girls (1.74 vs. 0.59 $\mu\text{g/g}$ Cr: $p < 0.05$), and was in the same trend among normal weight girls with advanced and normal puberty (0.83 vs. 0.49 $\mu\text{g/g}$ Cr: $p = 0.09$), but not statistically significant.

Conclusions: The present findings suggest that BPA exposure appears to be related to an earlier age at onset of puberty especially in obese girls.

Common EDCs	Used In
DDT, Chlorpyrifos, Atrazine, 2, 4-D, Glyphosate	Pesticides
Lead, Phthalates, Cadmium	Children's Products
Polychlorinated biphenyls (PCBs) and Dioxins	Industrial Solvents or Lubricants and their Byproducts
Bisphenol A (BPA), Phthalates, Phenol	Plastics and Food Storage Materials
Brominated Flame Retardants, PCBs	Electronics and Building Materials
Phthalates, Parabens, UV Filters	Personal Care Products, Medical Tubing, Sunscreen
Triclosan	Anti-Bacterial Soaps, Colgate Total
Perfluorochemicals	Textiles, Clothing, Non-Stick Food Wrappers, Microwave Popcorn Bags, Old Teflon Cookware

plastic bottles, metal food cans, detergents, flame retardants, food, toys, cosmetics and pesticides.

INTERPRETAZIONE RISULTATI

Attivazione puberale

- **LH** (basale) > 0.6 mUI/ml

(per valori borderline 0.6-0.7 mUI/ml effettuare un test dinamico LHRH)

- **LHRH test:** somministrare Lutrelif (GnRH) 100 mcg ev:

LH/FSH > 0.7 (Femmine) e > 1 (Maschi)

LH dopo stimolo > 5 mUI/ml (Femmine)

LH dopo stimolo > 9.6 mUI/ml (Maschi)

- **17B Estradiolo** > 30 pg/ml
- **Testosterone** > 19 ng/dl

Pubertà precoce centrale gonadotropino dipendente	Pubertà precoce gonadotropino indipendente	Varianti della maturazione puberale
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopatica • Secondaria a tumori o anomalie del S.N.C. (NF1) • Post infezione o post trauma • Secondaria ad esposizione prolungata a steroidi sessuali (SAG, tumori secernenti steroidi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori secernenti HCG (corioncarcinomi, germinomi, epatomi), estrogeni, androgeni • Testotossicosi familiare (AD, maturazione anticipata delle cell.di Leydig) • S.Adrenogenitale Congenita (maschi) • Cisti ovariche • S.Peutz Jeghers (femmine: k.ovarico, uterino) • S. Mc Cune-Albright • Ipotiroidismo non trattato • S.Silver-Russel 	<ul style="list-style-type: none"> • Telarca prematuro isolato • Menarca prematuro isolato • Adrenarca prematuro • Ginecomastia adolescenziale (maschi) • Macro-orchidia

TERAPIA PUBERTA' PRECOCE CENTRALE (NOTA AIFA 51)

- LHRH analogo (Triptorelina, Leuprorelina):

se > 20 Kg 1 fl 3,75 mg ogni 28 gg o 1fl 11,25mg ogni 3 mesi

se < 20 Kg $\frac{3}{4}$ di fl da 3,75 mg ogni 28 gg

Tabella II. Formulazioni di agonisti del GnRH con le relative vie di somministrazione e dosaggio terapeutico. Non tutti i farmaci in tabella sono disponibili in Italia.

Preparazione	Via di somministrazione	Dose	Frequenza	Marca
Naferelin	Nasale	1 puff	Giornaliero	Synarel®
Triptorelin	IM	60 mg/kg	Mensile	Triptorelin® 3,75 mg
Leuprolide acetato	IM SC	300 mg/kg 900 mg/kg	Mensile Trimestrale	Leupride depot® 3,75 mg Leupride depot® 11,25
Gosorelin acetato	SC	3,6 mg 10,8 mg	Mensile Trimestrale	Zoladex® 3,6 mg Zoladex implant®
Histrelin	Impianto SC		Annuale	

IM: intramuscolare; SC: sottocutaneo/a

Effetti collaterali dei GnRHa

- Cefalea → occasionalmente
- Vampate di calore → occasionalmente
- Reazioni locali → 10-15 % → ascessi sterili
- Anafilassi → molto raramente
- Effetto indesiderato transitorio → iniziale stimolazione sulle cellule gonadotrope ipofisarie

FOLLOW-UP DURANTE LA TERAPIA CON GnRH

Consensus Statement on the Use of GnRHa in children
Carel JC et al. Pediatrics 2009

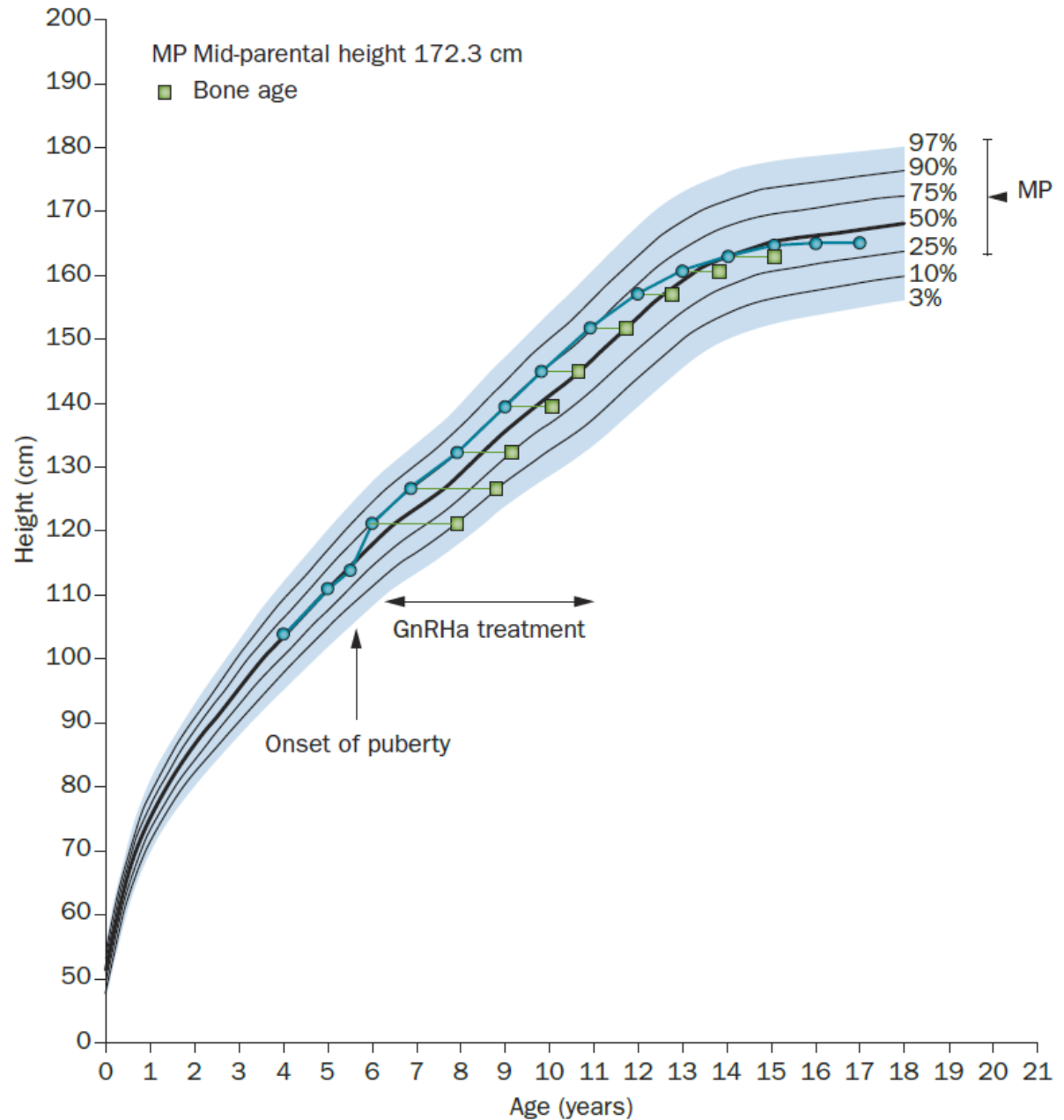
- Controllo parametri auxologici e stadio puberale ogni 3-6 mesi
- Valutazione periodica età ossea ed ecografia ovarica
- Dosaggio basale o dopo stimolo di gonadotropine e steroidi sessuali
- Valutazione compliance
- Rivalutazione completa in caso di mancata risposta clinica

Quando interrompere la terapia?

- Età ossea Femmine: 12,5 anni, Maschi: 13,5 anni
- Età cronologica: Femmine:11,5 anni, Maschi:12,5 anni
- Sospensioni precoci se evidenziato un rallentamento della velocità di crescita ($VC < 3$ cm/anno) in corso di terapia
- Statura finale migliore nei bambini più alti e con target più elevato
- Statura prevista buona ed adeguata al target

Trattamento con GnRH:

- Riduzione dell'avanzamento dell'età ossea
- Aumento della crescita staturale per rallentamento della fusione delle epifisi



PUBERTA' PRECOCE PERIFERICA

- FEMMINE

isosessuale: tumori o cisti dell'ovaio, sindrome di McCune Albright, ipotiroidismo, mutazione gene aromatasi, cause iatrogene;

Tumori a Cellule della Granulosa: Nella maggior parte dei pazienti, i livelli d'inibina e di ormone anti-mulleriano sono elevati e si normalizzano dopo l'intervento chirurgico. Sono stati identificati 2 marcatori di prognosi sfavorevole: la proteina alfa Gs e la proteina espressa da FOXL2, entrambe associate a forme tumorali più avanzate che richiedono un trattamento complementare.

eterosessuale: deficit enzimatici (SAG), tumori virilizzanti del surrene, cause iatrogene e accidentali

- MASCHI

isosessuale: deficit enzimatici (SAG), tumori surrenalici, tumori HCG secernenti, tumori del testicolo, testotossicosi, s. di McCune Albright, ipotiroidismo, cause iatrogene

eterosessuale: tumori surrenalici femminilizzanti, mutaz. Gene aromatasi, cause iatrogene e accidentali

TERAPIA

- Trattamento chirurgico: per i tumori
- Inibitori dell'aromatasi: (Anastrozolo, Letrozolo) per bloccare la produzione di estrogeni
- Modulatore selettivo del recettore estrogenico:
(tamoxifene) → S. di Mac Cune Albright
- Glicocorticoidi: nella SAG
- Inibitori della sintesi degli androgeni o bloccanti il recettore: Ketoconazolo; spironolattone, ciproterone acetato
- GnRH analoghi: in aggiunta, se comparsa di Ppcentrale
Risultati della terapia non pienamente soddisfacenti.



Grazie

