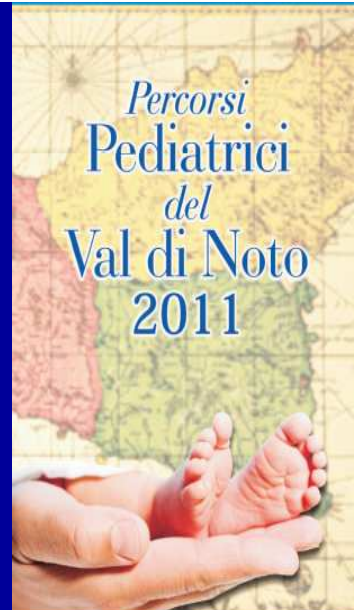




PUBERTA' PRECOCE Manuela Caruso

Dipartimento di Pediatria
Università di Catania

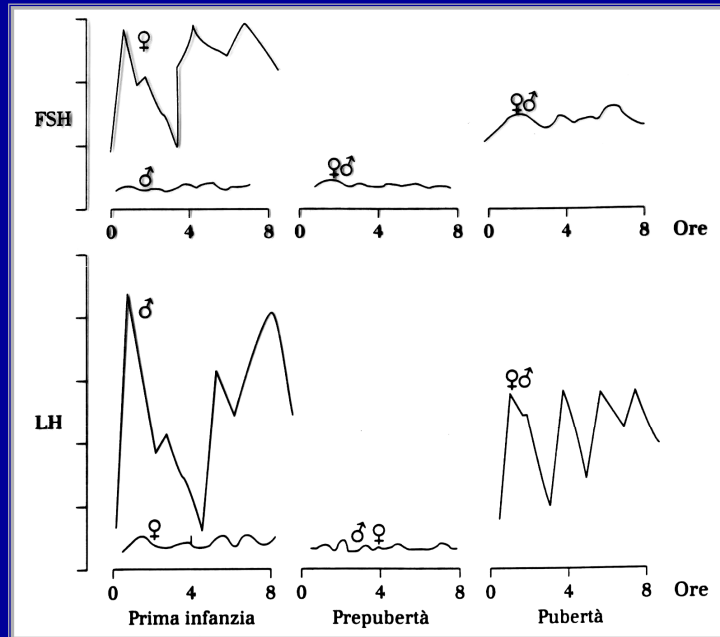


29 gennaio - 16 aprile 2011
Vittoria, Villa Orchidea



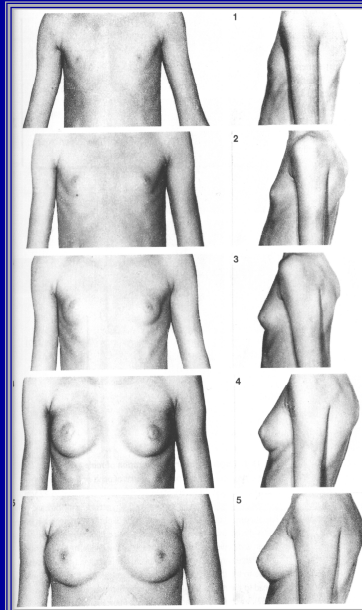
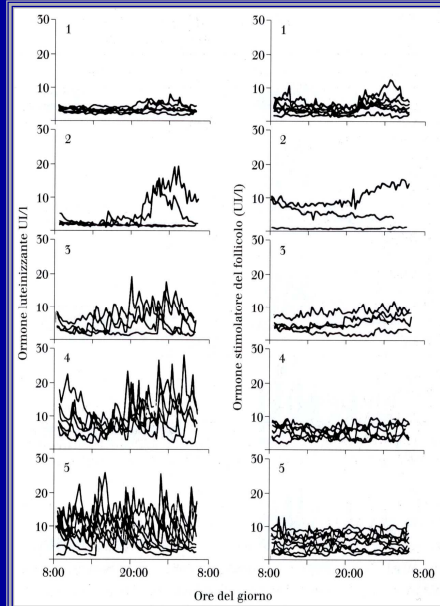
PUBERTA'

Una fase del processo di "sviluppo della funzione gonadica" che va dall'ontogenesi del sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi del feto, attraverso la pubertà, sino al raggiungimento della completa maturazione sessuale



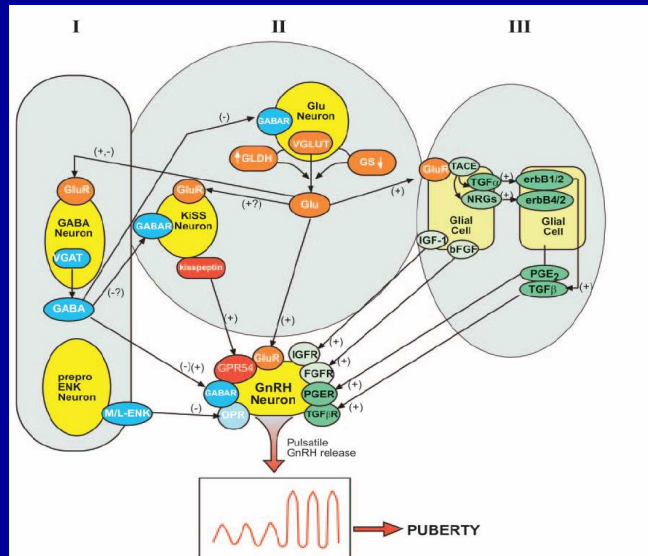
PUBERTA'

- Comparsa e maturazione dei caratteri sessuali
- Brusco aumento della velocità di crescita
- Accelerazione della maturazione ossea
- Modificazioni psicologiche e comportamentali



MECCANISMI DI INIZIO DELLA PUBERTA'

- L'avvio dello sviluppo puberale è determinato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, a cui concorrono modificazioni della trasmissione transinaptica e delle comunicazioni glia-neuroni tramite specifici fattori di crescita
- Fattori genetici ed ambientali interferiscono direttamente o indirettamente sul network ipotalamico determinando i tempi degli eventi puberali.



Ojeda et al., Endocrin., 2006

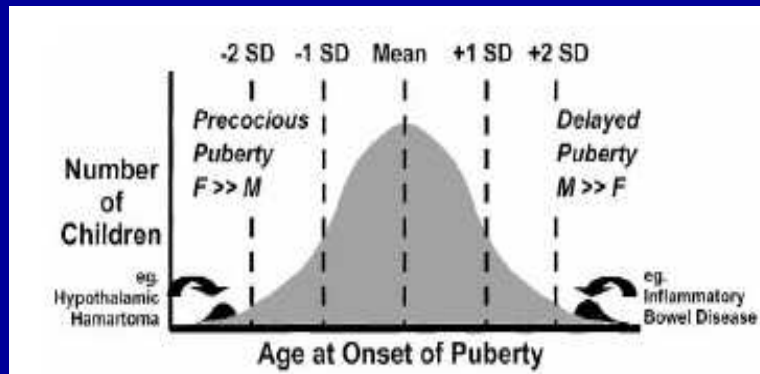


FATTORI CHE INFLUENZANO L'INIZIO DELLO SVILUPPO PUBERALE

- Fattori genetici (familiari, etnici, di genere) 70-80%
- Condizioni intrauterine
- Fattori ambientali
(clima, ciclo luce/buio, fattori inquinanti)
- Stato Nutrizionale (peso, BMI)
- Condizioni di salute
- Stress



Spectrum of Pubertal Timing



Palmert et al, JCEM 2001



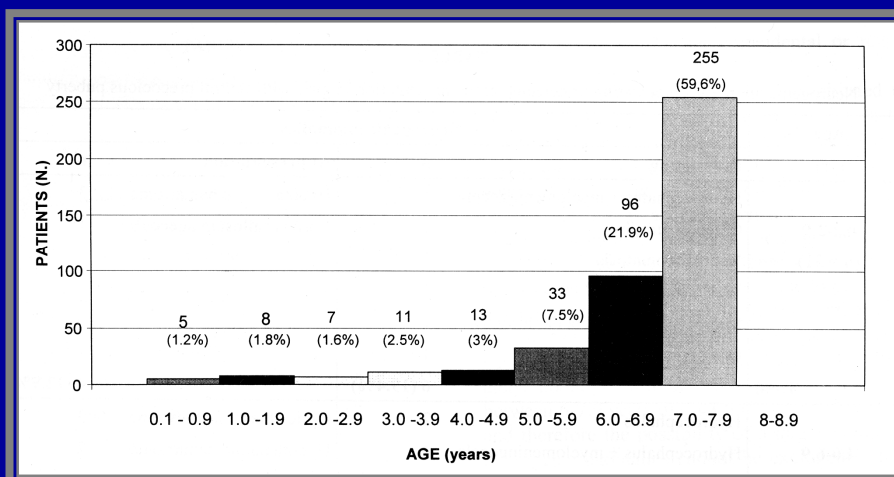
PUBERTA' PRECOCE

La pubertà si definisce precoce se i primi segni di sviluppo sessuale compaiono prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi



Anticipo della Pubertà

Negli ultimi 20 anni è stata frequentemente osservata una tendenza all'anticipo dei tempi di comparsa e maturazione dei caratteri sessuali, a tal punto da indurre la comunità scientifica a rivalutare i limiti fisiologici della pubertà, ponendo una maggiore attenzione ai termini entro cui una pubertà va considerata precoce.





"Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network" *Herman-Giddens ME et al, Pediatrics 1997*

- Età media telarca: 8.9 aa nelle b. afro-americane e 9.9 nelle b. bianche

"Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious" *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins' Pediatric Endocrine Society.*

Kaplowitz PB et al. Pediatrics, 1999

INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DI INDAGINI PER SOSPETTA PUBERTÀ PRECOCE:

- Presenza di caratteri sessuali in bambini < 7 anni (< 6 anni afroame.)
- Progressione estremamente veloce dello sviluppo puberale o eccessiva accelerazione della velocità di crescita e della maturazione ossea in bambini < 9 anni e bambine < 8 anni



MODIFICAZIONE DEI CRITERI DI DEFINIZIONE DELLA PUBERTÀ PRECOCE

- Abbassare i limiti di definizione di pubertà precoce al di sotto dei 9 anni per i bambini e degli 8 anni per le bambine determinerebbe il rischio di non diagnosticare forme patologiche

Rosenfield RL et al, Pediatrics 2000

Midyett LK et al, Pediatrics 2003

- Non esistono dati epidemiologici in Europa sufficienti per modificare i criteri di definizione della pubertà precoce

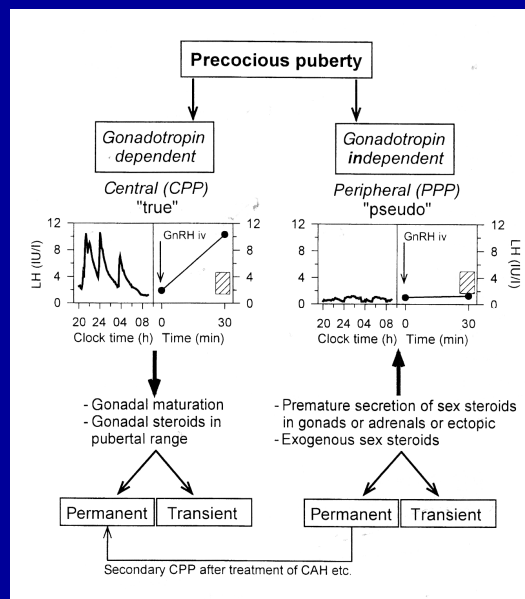
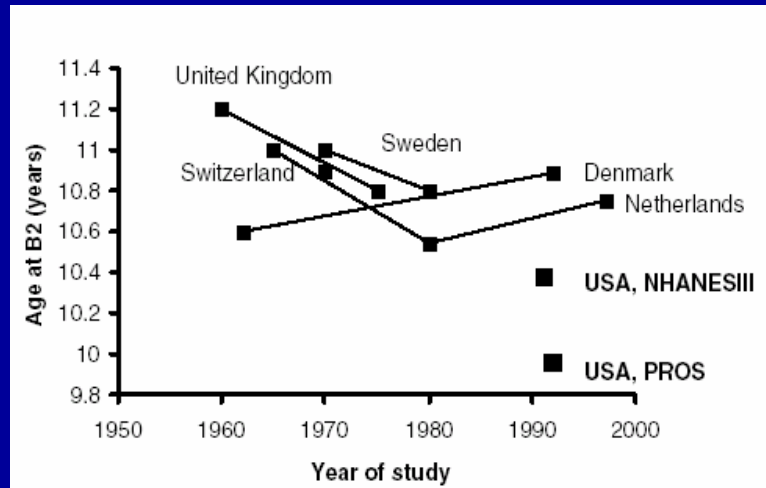
Mull D et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002

Stanhope R et al, Ped Adolesc Gynecol, 2004

Castellino N et al, J Endocrinol Invest, 2005



"Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data" *Juul A et al, Int J Androl, 2006*



Partsch CJ et al, Clin Endocrinol 2002



PUBERTA' PRECOCE GONADOTROPINO-DIPENDENTE CENTRALE/VERA/COMPLETA

- Incidenza 1:5000 - 1: 10000
- Isosessuale
- Analoga alla pubertà normale
- Femmine >>> Maschi
- Idiopatica > da cause organiche



PUBERTA' PRECOCE GONADOTROPINO-INDIPENDENTE PERIFERICA/INCOMPLETA/PSEUDO PUBERTA' PRECOCE

- Non dipende dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- Iso- o eterosessuale
- Disarmonia nella comparsa dei caratteri sessuali secondari

CAUSE DI PUBERTA' PRECOCE

- **Gonadotropino-dipendenti**
 - Idiopatica
 - Tumori (amartoma, astrocitoma, ependimoma)
 - Idrocefalo
 - Encefaliti, Meningiti, Ascessi
 - Neurofibromatosi
 - Sella vuota
 - Malformazioni
- **Gonadotropino-indipendenti**
 - Sindrome adrenogenitale
 - Tumori surrenalici
 - Sindrome di Mc Cune-Albright
 - Tumori ovarici
 - Cisti follicolari
 - Testotossicosi
 - Tumori del testicolo
 - Steroidi sessuali esogeni, ambientali



Table 1. Central precocious puberty: aetiology in boy and girls and male/female ratio. UCSF, University of California, San Francisco; ISGPP, Italian Study Group for Physiopathology of Puberty.

Author	Year	Country	Total number (male + female)	Organic vs. idiopathic (%)		Ratio (male: female)
				male	female	
Thamdrup [5]	1961	Denmark	56	64/36	24/76	1: 4.1
UCSF [2]	1981	USA	205	67/33	27/73	1: 4.2
Bridges <i>et al.</i> [6]	1994	UK	95	100/-	6/94	1: 23.0
ISGPP [7, 8]	2000	Italy	473	40/60	18/82	1: 9.5
Chemaitilly <i>et al.</i> [9]	2001	France	256	73/27	19/81	1: 8.8
Oerter-Klein <i>et al.</i> [10]	2001	USA	98	83/17	32/68	1: 4.4

Bertelloni S et al, Clin Endocrinol 2002



PROTOCOLLO DIAGNOSTICO DELLA PUBERTA' PRECOCE

- Anamnesi
- Esame obiettivo/auxologico
- Età ossea
- Esami di laboratorio
- Valutazione ecografica
- Eventuali indagini radiologiche



DIAGNOSI CLINICA

- Anamnesi familiare
- Anamnesi personale
 - tempi di comparsa ed evoluzione dei caratteri sessuali secondari
 - storia di acne, perdite ematiche, erezioni
 - terapie praticate
 - modificazioni comportamentali



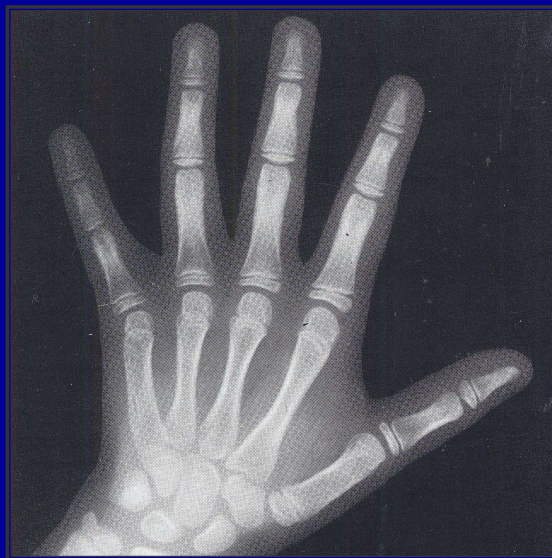
DIAGNOSI CLINICA

Esame obiettivo/auxologico

- statura
- statura media familiare
- peso, BMI
- velocità di crescita
- stadi di Tanner (mammella, peluria pubica), volume testicolare
- valutare ipertricosi, insutismo
- macchie caffè-latte



Età ossea > età staturale



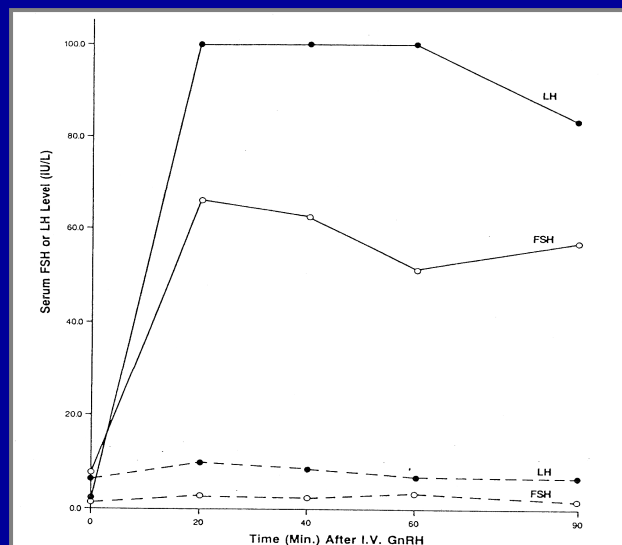


ESAMI DI LABORATORIO

- LH; FSH; E2; T; DHEAS basali
- LH e FSH dopo stimolo
- 17-OH Progesterone, 11-desossicortisolo
- Beta-hCG
- Ormoni tiroidei



STANDARD GnRH TEST



Kappy M et al, *J Clin Endocrinol Metab*, 1989



DIAGNOSI STRUMENTALE

- Rx mano e polso sn
- **Ecografia:** -pelvi
-surrene
- Indagini radiologiche
 - Rx Cranio/TAC/**RMN encefalo**
 - Rx scheletro
- Fundus oculi - campimetria



PARAMETRI ECOGRAFICI UTILI PER LA DIAGNOSI DI PP

- Volume ovarico
- Aspetto multicistico dell'ovaio
(6 o > follicoli > 4mm)
- Volume utero
- Rapporto corpo/collo
- Presenza di rima endometriale



VOLUME DI UTERO E OVAIO IN RAPPORTO ALLO STADIO DI TANNER

Uterine and ovarian volume in relation to Tanner scores		
Tanner score	Uterine volume (ml)	Ovarian volume (ml)
I	0.5– 1.5	0.2– 0.9
II	1.5– 3.0	0.9– 1.5
III	3.0–10.0	1.5– 2.5
IV	10.0–30.0	2.5– 3.0
V	30.0–80.0	3.0–10

(Lippe and Sample 1978; Ivarsson 1983; P. Haber, A. Neu, H. Chavez Meyer, unpublished data, 1990)



PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE

CRITERI DIAGNOSTICI

- Anamnesi
- Esame obiettivo: caratteri sessuali secondari, nel maschio volume testicolare > 4 cc
- Dati auxologici: accelerazione della velocità di crescita
- Età ossea $>$ Età Staturale $>$ Età cronologica
- Esami di laboratorio: aumento degli steroidi sessuali; livelli di FSH, LH post GnRH/GnRH α test indicativi di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (LH/FSH >1 , picco LH $>6-10$ mUI/ml)
- Segni ecografici di maturazione ovarica (volume, n° e dimensione follicoli) e/o di estrogenizzazione dell'utero (volume, rapporto corpo/collo, rima endometriale)



QUANDO FARE LA RMN ENCEFALO ?

- ✓ Bambine di età inferiore a 6 anni e tutti i bambini
- ✓ Tra 6 e 8 anni ?
- Fattori pro : segni/sintomi neurologici, progressione puberale veloce
- Fattori contro : anamnesi familiare positiva per PPC, adozione, background etnico

Carel JL , et al. Pediatrics, 123, 2009



PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE DIAGNOSI DIFFERENZIALE

TELARCA PREMATURO ISOLATO?



TELARCA PREMATURO ISOLATO

- Presenza di tessuto ghiandolare mono o bilaterale in un soggetto di sesso femminile di età < 8 anni
- Crescita lineare nella norma
- Maturazione ossea non superiore a 2 DS
- Livelli di estrogeni lievemente aumentati per il range prepuberale
- Livelli di FSH aumentati di base e dopo stimolo con GnRH/GnRHa; presenza di pulsilità notturna
- Livelli di LH di base e dopo stimolo con GnRH/GnRHa nel range prepuberale
- Possibile presenza di follicoli ovarici di dimensioni elevate; dimensioni dell'utero di tipo prepuberale



TELARCA PREMATURO ISOLATO

- **Telarca prematuro isolato:** se compare prima dei 2 anni, dopo un periodo in cui il tessuto ghiandolare può fluttuare, si osserva una regressione completa
- **Telarca prematuro isolato:** se compare dopo i 2 anni, soprattutto nei casi in cui si ha un maggior sviluppo ghiandolare, la regressione completa può non avvenire



Progressione verso la pubertà precoce?



TELARCA PREMATURO ISOLATO

"Progression of premature thelarche to central precocious puberty"

Pasquino AM, et al. J Pediatr, 1995

14%

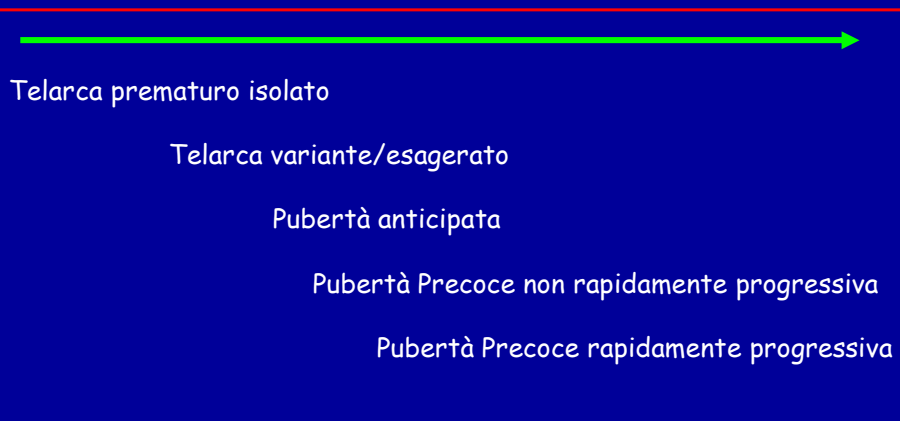
"Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls"

Volta C, et al. J Endocrinol Invest, 1998

18%



Non entità completamente distinte e separate, ma un continuum





Pubertà Anticipata/Early Puberty

- Definizione?
- E.C. compresa tra 8 e 10 anni (Mul D, 1999)
- E.C. compresa tra 7.5 e 8.5 anni (Cassio A, 1999)
- E.C. compresa tra 8 e 9 anni (Lebrethon MC, 2000)
- Fa parte dello spettro della precocità isosessuale?
- E' una condizione parafisiologica?
- E' un riflesso del trend secolare all'anticipo della pubertà?



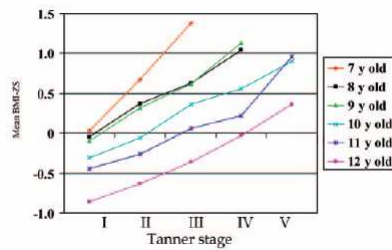
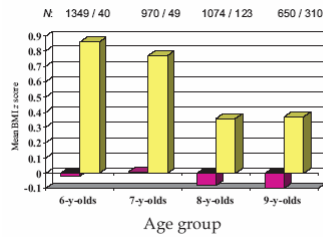
IPOTESI SUI MOTIVI DELL'ANTICIPO PUBERALE

- Aumento della prevalenza di obesità nella popolazione infantile
Kaplowitz PB, Pediatrics 2008
Kaplowitz PB et al, Pediatrics 2001
Midyett LK et al, Pediatrics 2003
Chumlea WC et al, Pediatrics 2003
- Endocrine disruptors
Krestevska-Kostantinova M et al, Hum Reprod, 2001
Vasiliiu O et al, Hum Reprod 2004
Blanck HM et al, Epidemiology 2001
Chou YY et al, J Pediatr Endocrinol Metab 2009



Link Between Body Fat and the Timing of Puberty

Paul B. Kaplowitz
Pediatrics 2008;121:S208-S217



Endocrine Disruptive Chemicals: classe di sostanze chimiche che interferiscono attraverso diversi meccanismi d'azione con l'attività degli ormoni steroidei e influenzano negativamente lo sviluppo e/o il funzionamento del sistema endocrino

DDE
 DDT
 Diossina
 HCB
 Piombo
 Mercurio
 PCB
 Ftalati

EDC	Reference	Study design	Number	Country	Suspected effect
p,p'-DDE	Kristeva-Konstantinova et al (2001) ⁷	Case-control study, precocious puberty in adoptive/migrants versus native Belgian children	41 (15/11 versus 15)	Belgium	Early puberty
DDE PCB	Gladen et al (2000) ⁸	Cohort, follow-up of children from the general population	594	USA, North Carolina	DDE: larger body size at puberty in boys
PBB	Blanc et al (2000) ⁹	Cohort, follow-up of daughters of exposed mothers	327	USA, Michigan	PCB: no effect
Phthalates	Colon et al (2000) ¹⁴	Case-control study, premature thelarche versus control	76 (41/35)	Puerto Rico	Early menarche
Phyto-estrogens	Freni-Triulzer et al (1986) ¹⁵	Case-control	24 (12/12)	Puerto Rico	Premature thelarche
Food	Saglimi et al (1978) ¹⁶	Epidemic of premature thelarche in a school	354	Italy, Milan	Premature thelarche
	Saenz de Rodriguez et al (1985) ¹⁷	Case study of children with early sexual development	640	Puerto Rico	Premature thelarche
	Kimball et al (1981) ¹⁸	Cluster of 8 children with premature thelarche	8	Bahrain	Premature thelarche

EDC, endocrine disrupting chemical; DDE, 1,1-dichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethylene; PCB, polychlorinated biphenyls; PBB, polybrominated biphenyls.

Teilmann G, et al. Best Pract Res End Metab 2002



NOSTRA CASISTICA

148 bambine di E.C. tra 0,6 e 9 anni inviate presso il Centro di Endocrinologia del Dipartimento di Pediatria del Policlinico Universitario di Catania per sospetta precocità puberale in un periodo di 24 mesi



RISULTATI

- Delle 148 bambine esaminate in 48 è stata posta diagnosi di TPI, di queste 22 erano di età < 2,6 anni;
- 43 presentavano PPI;
- 17 presentavano PA
- 35 presentavano PP (33 PP idiopatica, 1 microadenoma cistico, 1 associato a SAG)
- 5 bimbe sono state escluse in assenza di follow up



DIAGNOSI E DATI AUXOLOGICI IN PAZIENTI CON SOSPETTA PUBERTA' PRECOCE

GRUPPI	N°	E.C. (m±DS)	Δ E.O. (m±DS)	ALTEZZA SDS (m±DS)	BMI SDS (m±DS)	TARGET SDS(m±DS)
TPI < 2.5 aa	22	1.5 ± 1.2		0.0 ± 0.8	-0.4 ± 1	-1.1 ± 1.8
TPI	26	7.1 ± 1.2	0.6 ± 0.9	0.6 ± 1.0	0.9 ± 1.3	-0.7 ± 0.8
PPI	43	7.1 ± 0.9	0.9 ± 1	0.9 ± 1.0	2.9 ± 2.3	-0.5 ± 0.9
PA	17	8.3 ± 1.2	1.2 ± 0.8	1.2 ± 1.0	2.2 ± 2.4	-0.8 ± 0.7
PP	35	7.7 ± 0.7	2.2. ± 1	1.4 ± 1.0	2.2 ± 1.6	-0.7 ± 0.8



SCOPI DELLA TERAPIA DELLA PUBERTA' PRECOCE

- Curare la causa primitiva
- Bloccare la pubertà:
 - arresto/regressione dei caratteri sessuali
 - rallentamento della maturazione ossea
 - prevenzione disagi psicologici



PUBERTA' PRECOCE APPROCCIO TERAPEUTICO

- **Forme GnRH-indipendenti**
 - maschi: antiandrogeni (ciproterone acetato, ketoconazolo, spironolattone)
 - femmine: progestinici (medrossiprogesterone acetato), inibitori delle aromatasi (testolattone)
- **Iperplasia surrenale congenita**
 - glucocorticoidi
- **Forme tumorali**
 - intervento chirurgico
- **Forme GnRH-dipendenti idiopatiche**
 - GnRH analoghi

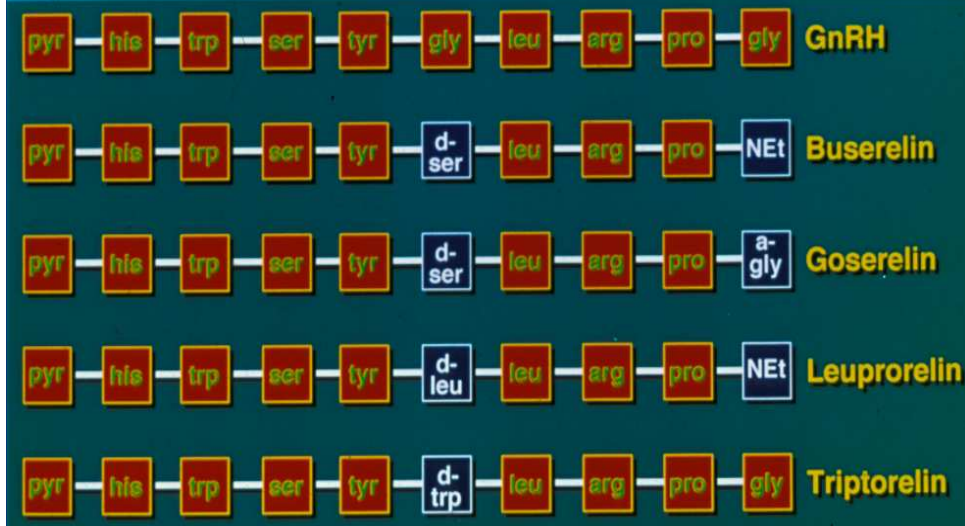


RATIONALE PER L'INTERVENTO TERAPEUTICO NELLA PP GnRH-DIPENDENTE IDIOPATICA

- Fusione anticipata delle cartilagini epifisarie, con conseguente riduzione della statura definitiva
- Immagine negativa del proprio corpo (non identificazione con i coetanei)
- Problemi comportamentali (irritabilità, aggressività, libido)

Farmacologia

sequenza aminoacidica del GnRH e di alcuni agonisti



ANALOGHI DEL GnRH

- Buserelina s.c. in 2 somministrazioni
- Nafarelina spray nasale in 2 somministrazioni
- Deslorelina s.c. in 1 somministrazione
- Leuprolide acetato 3.75 mg s.c. ogni 28 gg
- Leuprolide acetato 11.25 mg s.c. ogni 3 m
- Triptorelina 3.75 mg s.c. ogni 28 gg
- Triptorelina acetato 3.75 mg s.c. ogni 28 gg
- Triptorelina acetato 11.25 mg s.c. ogni 3 m
- Istrelina acetato impianto s.c. ogni 12 mesi



RATIONALE TERAPEUTICO E VANTAGGI DEI GnRH α

- Sospensione temporanea e reversibile della secrezione delle gonadotropine endogene, a cui consegue il ritorno alla condizione prepuberale con:
 - ✓ Regressione delle caratteristiche sessuali secondarie
 - ✓ Rallentamento della maturazione ossea
 - ✓ Miglioramento dei disturbi comportamentali
- Tollerabilità
- Reversibilità: completa ripresa dello sviluppo puberale alla sospensione del trattamento



VERIFICA DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

- ✓ Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- ✓ Arresto/Regressione dei caratteri sessuali secondari
- ✓ Riduzione della velocità di crescita
- ✓ Riduzione dell'avanzamento dell'età ossea
- ✓ Miglioramento della previsione staturale



CRITERI PER LA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

- ✓ Età cronologica
- ✓ Età ossea (12-12.5 aa migliori risultati)
- ✓ Statura e Velocità di crescita
- ✓ Statura prevista
- ✓ Opinione di genitori e paziente

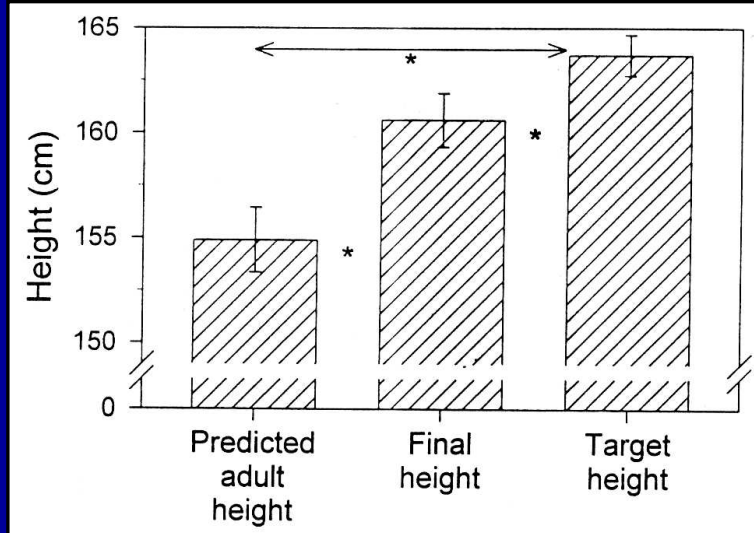
OBIETTIVO:

- Statura nella norma
- Menarca nella norma

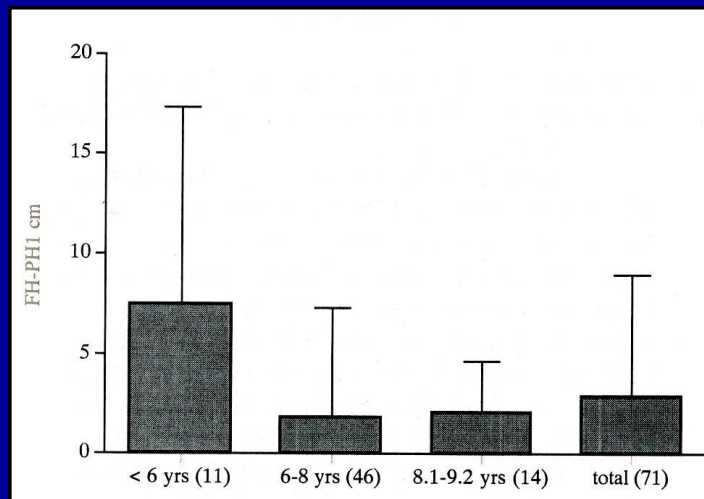


OUTCOME DEL TRATTAMENTO

- ✓ Statura Finale
- ✓ BMI
- ✓ Densità Minerale Ossea
- ✓ PCOS
- ✓ Funzione Gonadica e Riproduttiva



Partsch C. J. et al., JPEM, 2000



Antoniuzzi F. et al., JPEM, 2000



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

Anna Maria Pasquino, Ida Pucarelli, Fabiana Accardo, Vitan Demiraj, Maria Segni and Raffaella Di Nardo

TABLE 1. Clinical and auxological characteristics of CPP patients at the start and end of treatment and AH

Parameter	Treated group (n = 87)	Untreated group (n = 32)
At adult height		
CA (yr)	16.1 ± 2.2	16.3 ± 2.7
BA (yr)	16.0 ± 1.5	17.7 ± 2.7
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.8 ^b	
BMI SDS for CA	0.44 ± 1.0	
Height SDS-BA	-0.5 ± 0.9 ^a	-1.3 ± 1.0 ^c
Adult height (cm)	159.8 ± 5.3 ^d	154.4 ± 5.9 ^a
Target height (cm)	157.6 ± 4.7	158.5 ± 4.8
ΔAH-PAH-BPav at start (cm)	9.5 ± 4.6	3.0 ± 6.0 ^e
ΔAH-PAH-BP at start (cm)	5.1 ± 4.5	0.6 ± 4.5 ^e
ΔAH-final height (cm)	5.6 ± 2.6	
ΔAH-TH (cm)	2.4 ± 5.2	-4.3 ± 5.7 ^e

Conclusions: GnRHa treatment in ICPP is safe for the reproductive system, BMD, and BMI and helpful in reaching AH close to target height; however, the variability of individual responses suggests that one choose more parameters than increment in height, especially in girls with pubertal onset over 8 yr of age. (*J Clin Endocrinol Metab* 93: 190–195, 2008)



OUTCOME DEL TRATTAMENTO

Funzione Gonadica e Riproduttiva

- ✓ Menarca mediamente 17 mesi dopo la sospensione
- ✓ In età adolescenziale cicli ovulatori nel 60-96%
- ✓ Non riportati casi di infertilità
- ✓ Riportati un numero limitato di gravidanze con neonati normali
- ✓ Pochi dati disponibili !!



Indicazioni alla terapia con GnRHa nella pubertà precoce centrale idiopatica

Trattamento necessario

- Età cronologica < 6 anni
- Età ossea > Età staturale
- Target staturale basso
- Previsione staturale: non soddisfacente (<target)
- Progressione veloce

Trattamento discutibile

- Età cronologica > 7 anni
- Età ossea ≤ Età staturale
- Target staturale buono
- Previsione staturale: soddisfacente (= target)
- Progressione lenta

