



[TUTTO SU]

Pubertà precoce

La pubertà è un processo complesso che coinvolge fattori genetici, ambientali, metabolici, etnici, geografici ed economici; e il meccanismo che determina l'attivazione puberale rimane, ad oggi, non ancora ben noto.

Caso clinico. Sofia, 6 anni e 3 mesi, giunge all'attenzione dell'endocrinologo pediatra per la recente comparsa di sudorazione associata a riscontro di alta statura per la famiglia. L'anamnesi familiare è negativa per anticipi puberali con menarca materno all'età di 11 anni e viene riscontrata familiarità per ipotiroidismo. Alla valutazione clinica, Sofia presenta telarca e adrenarca (stadio puberale B2P2, secondo Tanner), con un'altezza compresa tra il 75°-90° percentile. Dalla revisione delle curve di crescita si nota un'accelerazione della velocità di crescita negli ultimi sei mesi. E inoltre la radiografia mano-polso, effettuata per valutare l'età ossea, mostra un'età ossea anticipata di circa 2 anni (età staturale di circa 8 anni). Agli esami di laboratorio si riscontrano valori di LH ai limiti superiori della norma per età, valori di FSH e estradiolo nella norma così come i valori di TSH, FT4, 17OH-progesterone, DHEAS e delta4-androstenedione. Pertanto, viene effettuato un test da stimolo con GnRH con riscontro di picco di LH >5 UI/L. All'ecografia pelvica si riscontra un volume ovarico bilaterale >3 mL, mentre la RM encefalo non ha evidenziato lesioni a livello ipotalamico. Pertanto, viene posta diagnosi di pubertà precoce centrale idiopatica e si imposta terapia con analoghi del GnRH.

Che cos'è la pubertà: cenni di fisiologia

La pubertà è un periodo di transizione dall'infanzia all'età adulta caratterizzato da notevoli cambiamenti fisici e psicologici, che culminano nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari, la maturazione delle gonadi e il raggiungimento delle capacità riproduttive con notevole variabilità sia nella cronologia di avvio che nella sequenza degli eventi. La pubertà è un processo estremamente complesso e coinvolge fattori genetici, ambientali, metabolici, etnici, geografici ed economici. Il meccanismo che determina l'attivazione puberale rimane, ad oggi, non ben noto, nonostante sia stato identificato il ruolo svolto da vari fattori, quali il tessuto adiposo, il

tratto gastrointestinale, la produzione di androgeni da parte del surrene, la regolazione energetica e lo stress fisico e psicosociale.

Lo sviluppo puberale è controllato dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi →

Francesco Chiarelli,
Ilaria Mascioli,
Nella Polidori
Clinica Pediatrica,
Università degli Studi
di Chieti

Tutto su **i** Pubertà precoce

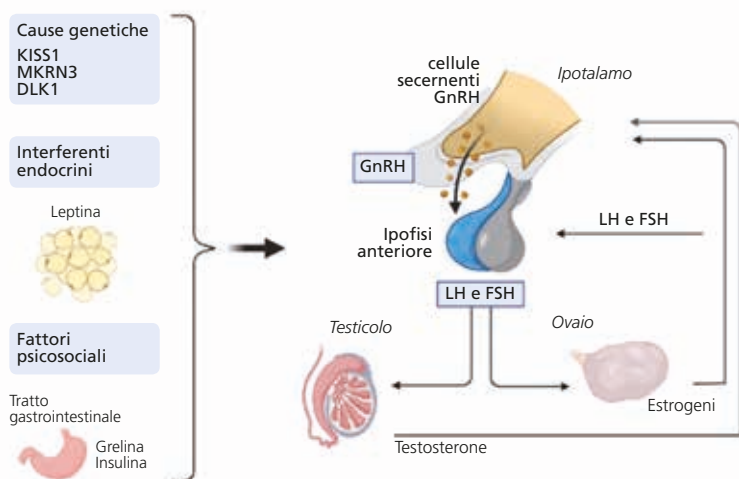


Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e principali determinanti dell'induzione puberale

→ (HPG) che risulta già attivo nell'epoca fetale, ma che viene successivamente silenziato nel periodo finale della gestazione e andrà incontro ad una nuova attivazione subito dopo la nascita. Tale attivazione post-natale, nota come minipubertà, è transitoria e può durare fino ai 6 mesi di età nei bambini e fino ai 3-4 anni di età nelle bambine, ovvero quando si verifica l'inibizione della secrezione di GnRH che persiste per tutta l'infanzia. Pertanto, nel bambino prepubere i livelli degli ormoni ipotalamici che regolano la funzione gonadica sono bassi e cambiamenti nel pattern di secrezione delle gonadotropine ipofisarie rappresentano il trigger per l'induzione della pubertà. Infatti, l'inizio dello sviluppo puberale è determinato dalla riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con conseguente aumento della secrezione pulsatile di GnRH che induce la secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) in grado, a loro volta, di stimolare le gonadi a secernere steroidi e promuovere la gametogenesi (Figura 1).

Lo sviluppo puberale è considerato fisiologico quando inizia tra gli 8 e i 12 anni nelle bambine e tra i 9 e i 14 anni nei bambini e, sebbene vi siano alcune variazioni fisiologiche in termini di avvio dello sviluppo puberale, si definisce una durata media dell'intero processo di sviluppo puberale di circa 3-4 anni.¹ Infatti, l'età di inizio della pubertà è variabile in quanto fortemente influenzata da numerosi fattori, sia intrinseci che estrinseci all'individuo. Tra i fattori intrinseci, un ruolo determinante è svolto da geni che codificano per neuropeptidi, neurotrasmettitori, recettori e componenti del segnale responsabili dell'innesco del cosiddetto "orologio biologico" per la regolazione del timing puberale all'interno del sistema nervoso centrale.² Tra i fattori estrinseci per la regolazione e progressione

del processo di maturazione puberale troviamo fattori culturali e psicologici, strettamente correlati alla nutrizione, e fattori ambientali.



Definizione di pubertà precoce

La pubertà precoce è definita dalla comparsa dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni di età nelle bambine e dei 9 anni nei bambini. In particolare, si considera la comparsa del bottone mammario (telarca) nel sesso femminile e l'aumento del volume testicolare (> 4 mL) nel sesso maschile, valutati mediante il metodo di stadiazione clinica secondo Tanner e con l'orchidometro di Prader.¹

È una condizione relativamente rara. Ha un'incidenza di 1/5000-1/10.000 e interessa prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto femmine maschi che varia da 3:1 a 23:1.

Negli ultimi anni l'età d'insorgenza dello sviluppo puberale ha subito considerevoli cambiamenti e i dati epidemiologici hanno mostrato un significativo e costante trend di anticipo puberale in diverse nazioni. Pertanto, la definizione di pubertà precoce è attualmente oggetto di discussioni nell'ambito delle società di endocrinologia pediatrica. Sebbene nel maschio il limite cronologico di 9 anni è quello attualmente più utilizzato, in quanto non è stata ad oggi evidenziata alcuna tendenza di anticipo puberale, vi è ampio dibattito sulla possibile riduzione di almeno un anno del cut-off per definire l'età di comparsa della fisiologica pubertà nelle bambine.³ Tuttavia, tale riduzione del cut-off per la definizione della pubertà precoce determina notevole preoccupazione, in quanto potrebbe implicare la mancata diagnosi di cause patologiche di pubertà precoce che, come noto, risultano essere molto più comuni quanto più precocemente si manifesta lo sviluppo puberale.

Alla base del trend di anticipo dello sviluppo puberale è stato attribuito il notevole miglioramento dello stile di vita della popolazione. Un dato interessante è emerso recentemente in relazione all'effetto che la pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto sull'incidenza della pubertà precoce. Difatti, nell'ultimo anno si è assistito da un lato ad un aumento dei casi di pubertà precoce di nuova diagnosi e dall'altro ad una progressione più rapida della patologia nei pazienti con diagnosi nota. Ciò sottolinea il ruolo chiave svolto dai fattori ambientali, quali la sedentarietà, l'uso eccessivo di dispositivi elettronici e l'aumento del BMI come importanti elementi scatenanti l'inizio della pubertà.⁴



Cause di pubertà precoce

In base al meccanismo fisiopatologico alla base dell'attivazione puberale, la pubertà precoce può essere classificata come centrale (PPC), nota anche come pubertà precoce gonadotropino-dipendente o pubertà precoce vera, e periferica (PPP), nota anche come pubertà precoce gonadotropino-indipendente o pseudopubertà precoce (Tabella 1).

PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE

La pubertà precoce gonadotropino-dipendente rappresenta circa l'80% di tutti i casi di pubertà precoce ed è causata da una precoce maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisario con aumento della secrezione pulsatile di GnRH e successiva attivazione delle gonadi. Questa condizione è molto più comune nel sesso femminile ed è idiopatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia, nonostante nel sesso maschile il riscontro di PPC è meno frequente, questa risulta di maggior rilievo clinico in quanto è più spesso associata a lesioni ipotalamo-ipofisarie sottostanti. Inoltre, una causa organica si associa in genere ad un esordio più precoce rispetto alla forma idiopatica in entrambi i sessi. Negli ultimi anni, il recente progresso nell'ambito della diagnostica molecolare ha mostrato come molti casi di PPC precedentemente classificati come "idiopatici" sono causati da mutazioni genetiche; tuttavia, tale dato è sicuramente sottovalutato in quanto solo alcuni pazienti vengono sottoposti ad indagini genetiche e l'eziologia molto spesso rimane non caratterizzata e pertanto definita come "idiopatica".

RUOLO DELLE VARIANTI GENETICHE

Il ruolo svolto dai fattori genetici nello sviluppo puberale è supportato dalla forte correlazione esistente tra l'età in cui i bambini e i loro genitori iniziano la pubertà. Inoltre, studi su gemelli mostrano una maggiore concordanza del timing puberale nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigoti.⁵ Ad oggi sono state identificate numerose mutazioni geniche alla base della PPC, tra queste le mutazioni *loss of function* del gene MKRN3 risultano essere le più frequenti.⁵

Tabella 1. Cause di pubertà precoce

Pubertà precoce centrale (gonadotropino-dipendente)	Pubertà precoce periferica (gonadotropino-indipendente)
a) Idiopatica (familiare/non familiare) b) Tumori del SNC: - astrocitoma, glioma ottico - amartoma ipotalamico - craniofaringioma, ependimoma. c) Altre lesioni del SNC: - ascessi, encefaliti, trauma - idrocefalo - cisti aracnoidea - irradiazione del cranio - chemioterapia. d) Pubertà precoce combinata (secondaria) - sindrome di McCune-Albright - iperplasia surrenalica congenita.	a) Gonadica: - sindrome di McCune-Albright - testotossicosi familiare (mutazioni attivanti del recettore dell'LH - tumori ovarici - tumori a cellule del Leydig. b) Surrenalica: - iperplasia surrenalica congenita virilizzante - adenoma/carcinoma surrenalico. c) Tumori produttori HCG: - SNC, corioepitelioma, disgerminoma, teratoma - coriocarcinoma, epatoma, teratoma. d) Altri: - ipotiroidismo primario - iatrogeno.

La perdita di funzione del gene MKRN3, localizzato nella regione critica della sindrome di Prader-Willi sul cromosoma 15, è responsabile dell'inizio precoce dello sviluppo puberale in quanto tale gene svolge una azione inibitoria sulla secrezione di GnRH. Diversi studi hanno dimostrato come l'espressione di MKRN3 nel nucleo arcuato del ratto sia elevata nella fase prepuberale e si riduce prima dell'insorgenza dell'attivazione puberale, raggiungendo valori molto bassi in epoca adulta.

Inoltre, i dati ad oggi disponibili evidenziano la presenza di altre mutazioni implicate nello sviluppo puberale precoce, tra queste troviamo le mutazioni attivanti il gene KISS1, che codifica per le kisspeptine (proteine in grado di stimolare la produzione di gonadotropine) e le mutazioni attivanti il gene KISS1R, che codifica per il recettore delle kisspeptine, anche chiamato GPR54 (G protein-coupled membrane receptor 54).

Più recentemente è stata identificata una nuova mutazione a carico del gene DLK1 (Delta-like noncanonical Notch ligand 1), situato sul cromosoma 14q32.2. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione di tale mutazione con l'insorgenza di pubertà precoce centrale e con l'aumento del rischio di obesità, intolleranza glucidica, dislipidemia e diabete. Ciò suggerisce un possibile collegamento tra la pubertà precoce e le alterazioni del metabolismo definito dal ruolo chiave del gene DLK1.⁵ →

Lo sviluppo puberale è considerato fisiologico quando inizia tra gli 8 e i 12 anni nelle bambine e tra i 9 e i 14 anni nei bambini e si definisce una durata media dell'intero processo di sviluppo puberale di circa 3-4 anni.

→ FATTORI AMBIENTALI E METABOLICI

Nel corso degli anni è emerso come le variazioni ormonali provocate dall'obesità e l'esposizione a fattori ambientali noti come interferenti endocrini (*endocrine disruptors*) possono aumentare notevolmente il rischio di pubertà precoce. Studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato come il corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sia influenzato da fattori metabolici e nutrizionali. Tra i fattori endocrini, la leptina sembrerebbe avere un ruolo chiave nella attivazione ipotalamica. Infatti, diversi studi hanno dimostrato come concentrazioni adeguate della leptina siano indispensabili per la maturazione dell'HPG, la normale progressione puberale e il mantenimento della fertilità. Le concentrazioni sieriche di leptina aumentano in maniera proporzionale all'aumentare della massa grassa stimolando il rilascio precoce di GnRH in condizioni di sovrappeso e obesità.

Inoltre, è stato ipotizzato che la grelina, peptide ad azione oressizzante secreto principalmente dallo stomaco, agisca a livello ipotalamo-ipofisario esercitando un effetto inibitorio sul rilascio pulsatile del GnRH diminuendo così la responsività dell'LH al suo fattore di rilascio.¹

Infine, negli ultimi anni è emersa una stretta associazione tra il timing puberale e l'esposizione a modificanti ambientali, soprattutto nel sesso femminile. Gli interferenti endocrini sono sostanze chimiche ubiquitarie che causano effetti avversi sulla salute dell'organismo sano o sulla sua progenie alterandone la funzione endocrina. Numerosi dati in letteratura mostrano come gli interferenti endocrini possano agire sulla crescita pre- e post-natale, sulla funzione tiroidea, sul metabolismo glucidico e sull'obesità, sullo sviluppo puberale, sulla fertilità e sulla carcinogenesi, mediante meccanismi d'azione epigenetici. Tale azione è potenziata durante i periodi finestra, ovvero quei momenti specifici in cui i meccanismi di metilazione del DNA sono particolarmente suscettibili a interferenze esogene, quali la vita pre- e post-natale e la pubertà.

Gli interferenti endocrini agiscono con molteplici meccanismi d'azione. Alcune di queste sostanze hanno un'analogia strutturale con gli ormoni puberali e agiscono

come agonisti sui recettori per gli estrogeni, oppure come antagonisti dei recettori per gli androgeni, mentre altre potrebbero determinare un'attivazione recettoriale delle strutture ipotalamiche con conseguente attivazione precoce del timing puberale. Nell'uomo risulta difficile fornire evidenze relative alla relazione causale tra esposizione a tali interferenti e il timing puberale. Infatti, il loro ruolo risulta difficile da dimostrare per la concomitante esposizione a numerose sostanze chimiche che si verifica già in epoca prenatale. Tuttavia, l'Expert Panel e l'Endocrine Society Scientific Statement mediante revisione degli studi condotti sull'uomo ha studiato numerosi interferenti endocrini in grado di influenzare lo sviluppo puberale causando pubertà precoce e menarca precoce, ma anche un ritardo dello sviluppo puberale, tra questi ricordiamo i bifenilipolibromurati (PBB), il diclorodifeniltricloroetano (DDT), le micotossine, gli ftalati, i pesticidi, gli isoflavonoidi, i flavonoidi e i fitoestrogeni.⁶

PUBERTÀ PRECOCE PERIFERICA

La pubertà precoce gonadotropino-indipendente è caratterizzata da un'aumentata produzione periferica di steroidi sessuali surrenalici e gonadici, in assenza di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Può essere congenita o acquisita. Le forme acquisite includono tumori ovarici e testicolari, tumori surrenalici, l'ipotiroidismo e l'esposizione ad ormoni esogeni; mentre tra le forme congenite ricordiamo la sindrome adrenogenitale e la sindrome di McCune Albright. In aggiunta, i pazienti affetti da pubertà precoce periferica possono presentare uno sviluppo isosessuale o eterosessuale a seconda del tipo di steroide prodotto in eccesso.



Quando sospettare una pubertà precoce e qual è l'approccio diagnostico?

LA PUBERTÀ PRECOCE DEVE ESSERE PRONTAMENTE diagnosticata in quanto, indipendentemente dalla

Gli aspetti chiave che suggeriscono una pubertà precoce sono lo sviluppo progressivo del seno nella bambina e del volume testicolare nel bambino in 3-6 mesi, associato ad una rapida crescita staturale soprattutto nelle bambine di età compresa tra 6-8 anni.

condizione eziopatogenetica che la determina, si associa ad un rapido accrescimento staturale e ad una rapida maturazione scheletrica che, in assenza di trattamento, induce un precoce arresto della crescita, a causa della prematura fusione epifisaria indotta dall'eccesso di steroidi sessuali, esitando pertanto in una bassa statura da età adulta.

Gli aspetti chiave che suggeriscono una pubertà precoce sono lo sviluppo progressivo del seno nella bambina e del volume testicolare nel bambino in un breve periodo di osservazione (3-6 mesi) associato ad una rapida crescita staturale (velocità di crescita 6-7 cm/anno) soprattutto nelle bambine di età compresa tra 6-8 anni, epoca in cui tale condizione si verifica più frequentemente.

Nell'ambito della valutazione pediatrica e dei bilanci di salute è importante che il pediatra curante valuti la comparsa di segni e/o sintomi da riferire a precoce attivazione dello sviluppo puberale e in tal caso inviare repentinamente a valutazione specialistica presso l'endocrinologo pediatrico.

ITER DIAGNOSTICO

Nel sospetto di una maturazione sessuale precoce la valutazione dovrebbe iniziare con un'accurata raccolta dei dati anamnestici personali e familiari. È importante raccogliere informazioni riguardanti l'età d'insorgenza, la velocità di maturazione dei caratteri sessuali secondari, l'esposizione a steroidi sessuali esogeni e la presenza di sintomi neurologici (cefalea, alterazioni del visus, poliuria o polidipsia, convulsioni). È altresì importante raccogliere informazioni circa lo sviluppo puberale dei genitori in quanto, una storia familiare di pubertà precoce pone il sospetto di una forma idiopatica. L'esame obiettivo oltre alla valutazione dei caratteri sessuali secondari deve includere anche la valutazione dei parametri antropometrici, quali peso, altezza, BMI e velocità di crescita. Lo scatto di crescita è un'importante caratteristica dello sviluppo puberale. Infatti, l'accelerazione dell'accrescimento con cambiamento del centile di crescita supporta la diagnosi di attivazione puberale e pertanto di pubertà precoce.⁷ Per valutare lo stadio dello sviluppo puberale sulla base dei cambiamenti somatici nel seno, nei peli pubici e nello sviluppo dei genitali esterni sono ampiamente utilizzati i criteri di Marshall e Tanner (1969), che classificano la pubertà in cinque fasi (Figura 2).

La valutazione della cute deve essere sempre effettuata al fine di ricercare segni di stimolazione da parte degli ormoni gonadici, come l'acne, la seborrea, macchie o segni di iperpigmentazione cutanea, come le macchie caffè-latte

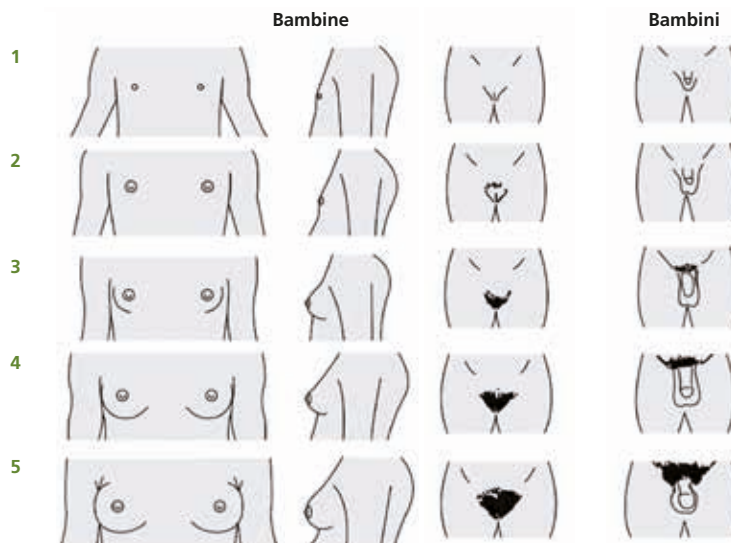


Figura 2. Sviluppo puberale in accordo con gli stadi di Tanner nelle bambine e nei bambini⁸

che possono essere l'espressione di forme di PPP, come la sindrome di McCune Albright, la neurofibromatosi di tipo 1 o la sclerosi tuberosa.

Inoltre, potrebbe risultare difficoltoso distinguere la pubertà precoce da varianti benigne dello sviluppo puberale precoce come il telarca prematuro isolato, l'adrenarca prematuro e la lipomastia.⁸ Nelle bambine al di sotto dei due anni di età, il riscontro di telarca isolato è frequente e raramente è associato ad una condizione patologica. Il telarca prematuro isolato è una condizione benigna e autolimitante caratterizzata dalla comparsa del tessuto mammario in assenza di altri segni indicativi di sviluppo puberale. L'adrenarca prematuro è una condizione anch'essa benigna, caratterizzata dalla comparsa di peluria pubica, ascellare ed acne che si verifica nelle bambine al di sotto degli 8 anni di età e nei bambini al di sotto dei 9 anni, in assenza di altri segni di sviluppo puberale ed è causata dalla secrezione di androgeni surrenalici in assenza di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Inoltre, nelle bambine obese o in sovrappeso è importante distinguere una condizione di lipomastia, ovvero di accumulo di tessuto adiposo nella zona mammaria, dal telarca, che si identifica con la presenza del bottone mammario al di sotto dell'areola.

Le indagini di laboratorio iniziali devono includere i livelli sierici delle gonadotropine (LH ed FSH) e i livelli sierici degli steroidi sessuali, estradiolo nelle bambine e testosterone nei bambini (Figura 3). Il riscontro di valori di LH basale > 0,3 UI/L è considerato diagnostico per pubertà precoce centrale; tuttavia, valori inferiori a tale limite non escludono la diagnosi e rendono necessari →

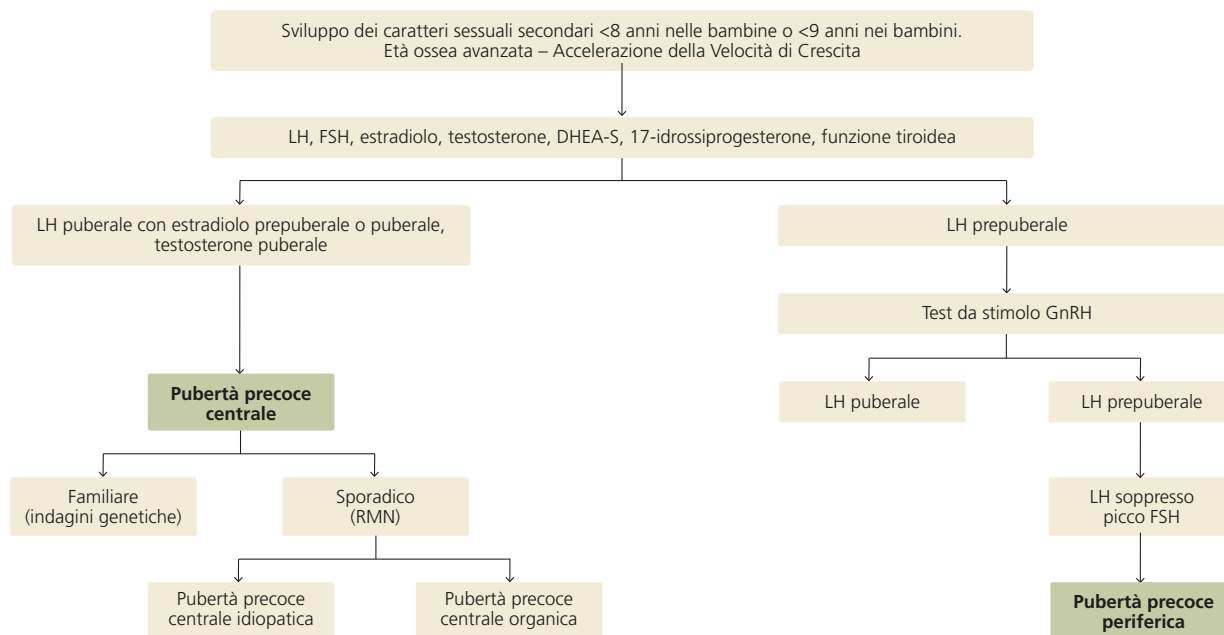


Figura 3. Approccio diagnostico al paziente con pubertà precoce

→ ulteriori approfondimenti diagnostici. Valori dosabili di estradiolo o valori di testosterone >30 ng/dL suggeriscono ma non confermano tuttavia la diagnosi. Pertanto, i bambini con segni clinici di sviluppo puberale precoce e valori di LH basale $< 0,3$ UI/L, sono candidati ad eseguire il test da stimolo con GnRH per identificare l'eventuale attivazione della secrezione di gonadotropine. Valori di LH > 5 UI/L al test da stimolo sono considerati indicativi di attivazione puberale. I valori di FSH da soli non risultano essere diagnostici, ma utile è il rapporto LH/FSH dopo stimolo come indicatore di aumentata secrezione di LH utilizzando un cut-off compreso tra 0,6 e 1. Tuttavia, la sensibilità e specificità di tale indice risultano inferiori rispetto all'utilizzo del picco di LH isolato dopo stimolo.⁸

In contrasto, valori soppressi di FSH associati ad elevati livelli di steroidi sessuali suggeriscono la diagnosi di PPP. In questi casi è fondamentale completare l'iter diagnostico con il dosaggio dei marker tumorali (alfa 1-fetoproteina, beta-HCG, CEA e CA125), al fine di escludere una ipersecrezione di steroidi sessuali di natura neoplastica o paraneoplastica, ed è opportuna la misurazione dei livelli sierici del deidroepiandrosterone solfato sierico (DHEA-S) e del 17-idrossiprogesterone che potrebbero risultare aumentati in caso di tumori surrenalici o di iperplasia surrenalica congenita.

Nell'iter diagnostico della sospetta pubertà precoce è sempre importante escludere una condizione di ipotiroidismo non noto e pertanto non trattato soprattutto se

vi è una scarsa attivazione delle gonadotropine ipofisarie dopo test da stimolo.

La valutazione iniziale del bambino con sospetta pubertà precoce deve includere la valutazione dell'età ossea, in quanto i bambini con pubertà precoce hanno frequentemente un'età ossea avanzata, maggiore di 2 DS rispetto all'età cronologica.⁸

Inoltre, l'ecografia pelvica, esame rapido, non invasivo e di basso costo è di utile supporto alla diagnosi mediante valutazione dello sviluppo uterino e del volume ovarico e per indagare la presenza di cisti o tumori ovarici. Durante l'infanzia il volume ovarico è stabile ed è in genere inferiore a 2 cm³, il fondo dell'utero e la cervice hanno una larghezza simile ed assumono una configurazione tubulare, mentre nella fase puberale l'utero aumenta di volume e la cervice assume la tipica forma a pera dell'età adulta.

Nei pazienti in cui si giunge alla diagnosi di PPC è importante escludere la presenza di patologia organica a carico del SNC. Tra i principali fattori di rischio che suggeriscono la presenza di lesioni organiche cerebrali vi sono il sesso maschile, l'età precoce d'insorgenza, la rapida progressione e la presenza di segni e sintomi neurologici.

Pertanto, il ricorso alla risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i bambini con PPC rapidamente progressiva associata a segni e sintomi neurologici.⁹ Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato come il riscontro di tumori a carico del SNC nelle bambine di età compresa

tra i 6 e gli 8 anni affette da PPC è un'evenienza rara. Il Consensus Statement del 2009 consiglia di eseguire la RMN dell'encefalo in tutti i bambini di sesso maschile indipendentemente dall'età cronologica e in tutte le bambine con insorgenza di segni puberali prima dei 6 anni di età.⁹ Ad oggi è ancora in discussione se eseguire tale indagine strumentale nelle bambine di età compresa tra i 6 e gli 8 anni.

L'analisi genetica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di storia familiare di PPC o nel caso in cui siano presenti caratteristiche cliniche riconducibili a forme sindromiche.⁸ Ad oggi, la mutazione nel gene MKRN3 è la forma più frequente di PPC monogenica con una prevalenza del 33-47% nelle forme a ricorrenza familiare e del 0,4-5% nei casi sporadici. Inoltre, la PPC è una caratteristica fondamentale di diverse sindromi genetiche come la sindrome di Silver-Russell, la sindrome di Williams-Beuren e la sindrome di Temple. Pertanto, le indagini genetiche devono far parte dell'iter diagnostico della pubertà precoce soprattutto in presenza di storia familiare positiva o in presenza di caratteristiche cliniche suggestive di forme sindromiche.



Trattamento

I principali obiettivi del trattamento della pubertà precoce sono la preservazione del potenziale di crescita, la sincronizzazione dello sviluppo puberale con i coetanei ed il miglioramento del distress psicologico. Il principale criterio clinico per l'inizio della terapia è il riscontro di progressione puberale con accelerazione della crescita staturale confermato in un periodo di follow-up di 3-6 mesi. Tale periodo di osservazione può non essere necessario in caso di età ossea avanzata o se la bambina o il bambino si presenta allo stadio III di Tanner.¹⁰ Il trattamento trova inoltre indicazione qualora la pubertà precoce sia responsabile di disturbi di ordine psicologico e psicosociale che possono compromettere la qualità di vita dei pazienti e provocare disturbi emotivi e del comportamento rilevabili anche nell'età successive.

Tabella 2. Analoghi del GnRH		
GnRH	Dose	
Leuprolide acetato	1-m depot	3,75 mg/dl 7,5 mg/dl 11,25 mg/dl 15 mg/dl
	3-m depot	11, 25 mg/dl 30 mg/dl
Triptorelina pamoato (embrionata)	1-m depot	3,75 mg/dl 11,25 mg/dl
	6-m depot	22,5 mg/dl
Istrelina acetato	Impianto	50 mg (60 mcg/die)

Secondo quanto stabilito nel Consensus Statement dell'ESPE del 2009, il gold standard nel trattamento della pubertà precoce centrale è rappresentato dagli analoghi del GnRH (GnRHa).⁹

Il loro razionale di utilizzo è basato sul riconoscimento che alte concentrazioni di GnRH determinano una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi inibendo conseguentemente la secrezione di gonadotropine. Gli analoghi del GnRH sono disponibili in diverse formulazioni (Tabella 2). Sebbene le formulazioni depot, a lento rilascio, somministrate con cadenza mensile erano in precedenza le più frequentemente utilizzate, negli ultimi 10 anni, al fine di migliorare l'aderenza terapeutica, sono stati introdotti analoghi del GnRH somministrabili ogni 3 o 6 mesi (leuprolide e triptorelina), nonché impianti sottocutanei di Istrelina in grado di indurre la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi per un periodo di 12 -24 mesi.¹⁰

Ad oggi, non vi è consenso unanime su quale sia il dosaggio terapeutico richiesto per la soppressione dell'asse; negli USA si utilizzano dosaggi più elevati (7,5 mg/mese) mentre in Europa il dosaggio mensile utilizzato è di 3,75 mg ogni 28 giorni.¹⁰ L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), riconosce per il trattamento della pubertà precoce centrale la triptorelina e la leuprorelina ad un dosaggio di 3,75 mg/4 settimane o 11,25 mg/12 settimane nei bambini che hanno un peso maggiore di 20 kg; nei bambini con un peso inferiore il dosaggio raccomandato è di 60-75 µg/kg.

Nell'iter diagnostico della sospetta pubertà precoce è sempre importante escludere una condizione di ipotiroidismo non noto e pertanto non trattato soprattutto se vi è una scarsa attivazione delle gonadotropine ipofisarie dopo test da stimolo.

→ Attualmente, non vi sono dati certi che stabiliscono i criteri per la sospensione della terapia con GnRHa. Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono che la terapia andrebbe sospesa all'età fisiologica in cui si presenta la pubertà, tra i 10,5-11,5 anni nella femmina e tra i 12-13 anni nel maschio o quando viene raggiunta un'età ossea di circa 12 anni nelle ragazze e 13 anni nei ragazzi o quando si verifica un rallentamento eccessivo della velocità di crescita durante la terapia. Pertanto, la decisione di interrompere la terapia è individualizzata ed è basata su numerose caratteristiche specifiche del paziente, tra cui altezza assoluta e prevista, età cronologica, fattori psicosociali, stadio puberale e preferenze familiari.⁸

I principali fattori che influenzano la prognosi statutaria includono l'inizio tempestivo del trattamento, l'età all'inizio della pubertà, l'età ossea alla diagnosi, l'altezza alla diagnosi e l'altezza target.⁸

Le bambine che iniziano la terapia prima dei 6 anni di età presentano outcomes migliori rispetto alle pazienti che iniziano il trattamento tra i 6 e gli 8 anni, mentre l'inizio della terapia dopo gli 8 anni di età non sembra essere associato ad un aumento dell'altezza in età adulta.

La terapia con GnRHa è generalmente ben tollerata in età pediatrica. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono le reazioni al sito di iniezione, la cefalea e le vampate di calore, che nella maggior parte dei casi si manifestano in fase iniziale e si risolvono alle successive somministrazioni. Più raro è lo sviluppo di un ascesso sterile nel sito di iniezione o nel sito dell'impianto sottocutaneo che può determinare la perdita di efficacia della terapia. In alcuni pazienti è stato documentato un aumento di peso durante la terapia; tuttavia, i dati ad oggi disponibili indicano che il trattamento con GnRHa a lungo termine non ha ripercussioni sulla composizione

corporea e sull'insorgenza di obesità o sull'aumentata incidenza di policistosi ovarica in età adulta.⁸



Conclusioni

La pubertà è un complesso processo di transizione dall'infanzia all'età adulta e i suoi meccanismi non sono a tutt'oggi ben noti. La pubertà precoce è più comune nel sesso femminile e più frequentemente si tratta di forme idiopatiche di PPC, ma la recente caratterizzazione di geni coinvolti nello sviluppo puberale sottolinea l'importante ruolo di tali fattori nella determinazione del timing puberale. Il principale segno per sospettare l'inizio della pubertà è la comparsa del telarca nelle bambine e l'aumento del volume testicolare (>4 mL) nel bambino. Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni di età nelle femmine e prima dei 9 anni nel maschio definisce una condizione di pubertà precoce. Importante è identificare il bambino con sviluppo puberale patologico al fine di intraprendere un accurato iter diagnostico e terapeutico. Il gold standard per il trattamento della PPC è il GnRHa a lunga durata d'azione che determina una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi inibendo conseguentemente la secrezione di gonadotropine. I principali obiettivi del trattamento della pubertà precoce sono la preservazione del potenziale di crescita, la sincronizzazione dello sviluppo puberale con i coetanei ed il miglioramento del distress psicologico. In contrasto, la pubertà precoce periferica è una condizione estremamente eterogenea e può rappresentare una manifestazione di numerose patologie, pertanto una accurata diagnosi eziologica è fondamentale per una corretta gestione. ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 254-64.
2. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.
3. Kaplowitz P. Update on precocious puberty: girls are showing signs of puberty earlier, but most do not require treatment. *Adv Pediatr* 2011; 58: 243-58.
4. Stagi S, De Masi S, Bencini E, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 165.
5. Roberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 107-17.
6. Sakali AK, Bargiota A, Fatouros IG, et al. Effects on puberty of nutrition-mediated endocrine disruptors employed in agriculture. *Nutrients* Nov 2021; 13: 4184.
7. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, et al. Precocious puberty. *BMJ* 2020; 368: l6597.
8. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3073-87.
9. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 752-62.
10. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 357-72.