



[CASO CLINICO]

Non si può crescere troppo in fretta: un caso di pubertà precoce centrale

L'inizio dello sviluppo puberale può essere influenzato da molteplici fattori, genetici, familiari, ambientali. La pubertà precoce è in continuo aumento soprattutto nelle femmine; il 90% dei casi è di origine idiopatica.

Report clinico. Una bambina di anni 4 e 2/12 giunge alla nostra osservazione inviata dal pediatra curante per la recente comparsa di telarca associato ad un incremento della velocità di crescita (9 cm/anno) calcolato dopo osservazione di 6 mesi.

L'anamnesi familiare è negativa per pubertà precoce o anticipata; menarca materno a 11 anni. Familiarità positiva per ipotiroidismo e diabete mellito. Target genetico 172 cm (+2,1 SDS).

Anamnesi fisiologica: seconda gravidanza a termine esitata in parto spontaneo eutocico, dati antropometrici nella norma.

All'esame obiettivo: altezza 120 cm, (+2,2 SDS), peso 16,5 kg (49°centile) stadio puberale PH1 B2 secondo Tanner, non ipertrofia clitoridea, pressione arteriosa 92/55 mmHg. L'assenza di macchie caffè-latte rende poco probabile il sospetto di S. di McCune-Albright caratterizzata da displasia fibrosa poliostotica associata ad almeno una delle endocrinopatie da iperfunzione e/o macchie caffè-latte. Soggettivamente benessere, non cefalea, né astenia.

In tabella 1 gli esami di laboratorio eseguiti.

In considerazione di un valore di $LH < 0,3$ mIU/ml che possiede

elevata specificità, ma bassa sensibilità, viene eseguito il test da stimolo con GnRH, i cui valori sono evidenziati in tabella 2.

La presenza di $LH > 5$ u/L e $LH/FSH > 0,7$ u/L nel sesso femminile corroborano il sospetto di pubertà precoce centrale.

La radiografia della mano sinistra (Figura 1) evidenzia un'età ossea avanzata: TW20: 8 anni.

A completamento degli esami ematochimici è stato inoltre eseguito il dosaggio del 17-OHprogesterone che si è rivelato in range fisiologico, nel sospetto di una sindrome adrenogenitale lateonset che avrebbe attivato secondariamente l'increzione pulsatile del LH ipofisario.

L'ecografia ovarica (Figura 2) ha mostrato i segni di attivazione puberale con "utero mediano, diametro longitudinale pari a 35 mm con discreta differenziazione corpo/collo e rima endometriale sottile, ma visibile. Ovaie in sede (ovaio destro 2,8 mL, ovaio sin 3 mL), di forma rotondeggiante con numerose immagini follicolari soprattutto a sinistra".

Gli esiti degli esami effettuati sono indicativi di pubertà precoce vera di origine centrale.

**Marco Guida¹, Graziella Malizia²,
Dante Ferrara³, Giovanni Corsello⁴**

¹ Dipartimento Di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università Degli Studi di Palermo

² Unità Operativa Semplice Endocrinologia dell'età evolutiva, Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo

³ Pediatra di famiglia ASP 6 Palermo - Docente di Cure Primarie Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Palermo

⁴ Direttore Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Palermo
ferradnt@libero.it

giovanni.corsello@unipa.it

LA PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE (PPC), cioè la comparsa dei caratteri sessuali secondari isosessuali prima degli 8 anni nel sesso femminile e dei 9 anni nel sesso maschile, dovuta ad un'attivazione anticipata dell'asse ipotalamo-ipo-fisi-gonadi (gonadotropina-dipendente), presenta un'incidenza in continuo aumento soprattutto nelle femmine dove la causa di gran lunga più frequente (> 90% dei casi) è quella idiopatica.¹

Tabella 1. Esami di laboratorio

LH	FSH	17-beta- etradiolo	IGF-1	TSH	Ft4	ACTH	cortisolo	17-OH-P
0,1 mIU/ml (<0,3)	12 mIU/mL	< 5 pg/mL	216 ng/m (50-250)	2,15 mIU/mL	11,7 pg/mL (8-17)	16,7 pg/mL (8-17)	7,01 mcg/dL	0,8 ng/ml

Tabella 2. Risultati del test da stimolo GnRH

Test GnRH	t: 0'	t: 30'	t: 60'	t: 90'
FSH	12 mIU/mL	30,2 mIU/mL	35,7 mIU/mL	30,2 mIU/mL
LH	0,1 mIU/mL	13,5 mIU/mL	15,7 mIU/mL	17 mIU/mL

L'inizio dello sviluppo puberale può essere influenzato da molteplici fattori, quali la genetica, la familiarità (come l'età di sviluppo nei genitori), il sovrappeso e fattori ambientali.

Tra questi ultimi è bene ricordare gli xeno-estrogeni presenti nell'alimentazione, come le carni di animali trattate arbitrariamente per favorire un rapido sviluppo dell'animale (specie vitello e pollo) e le verdure. È stata altresì sottolineata l'azione estrogenica della soia assunta come latte, latticini, biscotti ed hamburger vegetali, in quanto la genisteina, un fitoestrogeno presente nella soia, è in grado di legarsi ai recettori degli estrogeni e quindi attivare il meccanismo della pubertà.²

La condizione della nostra paziente si configura come una PPC progressiva e, dunque, alla luce dell'età della paziente, dell'età ossea avanzata e delle possibili conseguenze psicosociali, risulta indicata la terapia con analoghi del GnRH, previa esecuzione di RM della sella turcica con mdc, al fine di escludere lesioni organiche.

L'esecuzione di indagini di imaging con RM encefalo e della regione ipotalamo-ipofisaria nell'iter diagnostico della PPC è controversa nelle bambine di età > 6 anni, mentre è mandatoria per le pazienti di età inferiore e per i maschi di qualunque età. Altri studi hanno riportato una prevalenza del 6,3% di anomalie →

Figura 1. Radiografia mano sinistra



Figura 2. Ecografia pelvica

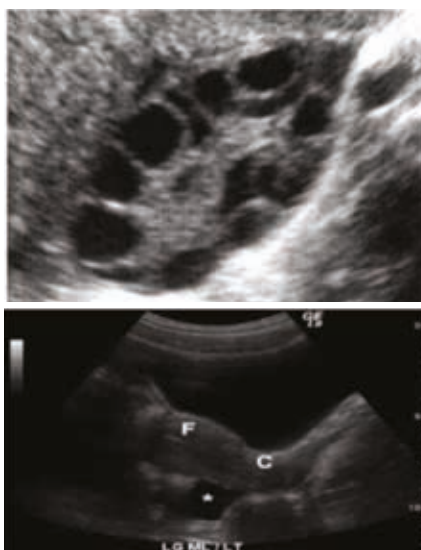
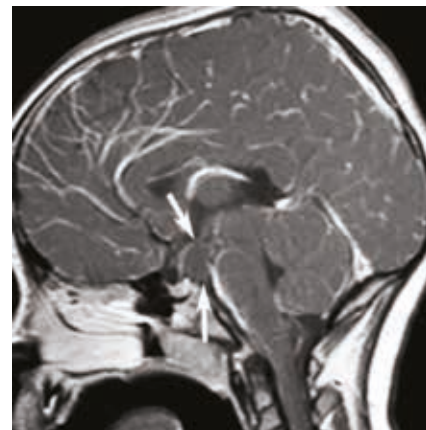


Figura 3. RM sella turcica



Caso clinico | Non si può crescere troppo in fretta: un caso di pubertà precoce centrale

→ Strutturali della regione ipotalamo-ipofisaria in pazienti con PPC di età superiore a 6 anni.³

La nostra paziente ha eseguito RM sella turcica con mdc (Figura 3) con il riscontro di piccola formazione rotondeggiante di aspetto peduncolato di diametro massimo di 3 mm che ha contatto con il pavimento del terzo ventricolo, situata tra peduncolo ipofisario e corpi mammillari, compatibile con amartoma del *tuber cinereum*. Gli amartomi costituiscono una causa infrequente di PPC, ma hanno un'aumentata incidenza nelle bambine al di sotto dei 6 anni. L'esordio precoce è un fattore predittivo di PPC organica.

Queste lesioni benigne, qualora di piccole dimensioni e non accompagnate da altra sintomatologia come crisi epilettiche o ipertensione endocranica, sono lasciate "in situ" e seguite nel tempo.⁴



Discussione

Una storia familiare positiva per pubertà precoce è suggestiva di una forma idiopatica familiare. L'anamnesi comprende l'età esatta di insorgenza dello sviluppo puberale, la velocità di progressione dei segni puberali, la velocità di crescita negli ultimi 6-12 mesi e l'eventuale presenza di segni minori di pubertà come acne, seborrea, secrezione vaginale.

L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione degli stadi puberali secondo Tanner e la misurazione di statura, compresa la velocità di crescita, in genere incrementata. La valutazione dell'età ossea costituisce un elemento fondamentale per la diagnosi. Quando infatti l'età ossea è avanzata di oltre 2 anni rispetto all'età cronologica, è estremamente improbabile che possa trattarsi di una

Il commento dell'esperto

Marco Cappa

Unità di Ricerca Terapie Innovative in Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il caso descritto acquisisce una particolare rilevanza clinica perché concentra l'attenzione sui seguenti aspetti che devono essere sempre presi in considerazione quando ci si trova a valutare e gestire bambini con sospetto di pubertà precoce.

In particolare l'articolo segnala:

- una eccessiva crescita soprattutto staturale è un indice di possibile attivazione puberale in diagnosi differenziale con altre patologie con overgrowth (gigantismo, sindrome di McCune Albright ed altre forme rare). Questo puntualizza il concetto che la velocità di crescita staturale è uno strumento che il pediatra deve sempre utilizzare, perché indica lo stato di salute di un bambino;
- l'età d'insorgenza della pubertà precoce è indice prognostico sfavorevole nel senso che più l'età è inferiore e più elevati sono i rischi di organicità del quadro clinico. Infatti la bambina presenta un amartoma del tuber cinereum che è più frequente quando l'insorgenza della pubertà precoce è inferiore ai sei anni. In questi casi la Risonanza Magnetica della zona ipotalamo-ipofisi deve essere effettuata come indagine di 2° livello subito dopo l'ecografia pelvica, l'età ossea e le indagini ormonali;
- prima si effettua la corretta diagnosi e prima si inizia la terapia. Nel caso specifico la terapia è l'LHRH analogo, che è in grado di normalizzare la crescita e far regredire i caratteri sessuali secondari, in particolare il telarca, mentre non agisce sull'adrenarca (perluria pubica ed ascellare) che in genere continuano a progredire. Giustamente è stata sottolineata la maggiore efficacia della terapia con LHRH nei pazienti di età inferiore ai 6 anni rispetto a quelli che iniziano il trattamento in età superiore a 7 anni e mezzo. ■

È stata sottolineata l'azione estrogenica della soia assunta come latte, latticini, biscotti e hamburger vegetali, in quanto la genisteina, un fitoestrogeno presente nella soia, è in grado di legarsi ai recettori degli estrogeni e quindi attivare il meccanismo della pubertà.

• • •

variante normale della pubertà (come il telarca prematuro idiopatico). L'esecuzione del test al GnRH (100 µg/m² di superficie corporea, max. 100 µg per via endovenosa, con prelievi ai tempi 0'-15'-30'-60'-90') permette di

distinguere una pubertà precoce vera da una pseudo-pubertà precoce.⁵

Il dosaggio del 17β-estradiolo è di scarsa utilità nelle bambine, al contrario è più utile nei casi di cisti o tumori estrogeno-secernti, laddove le concentrazioni di 17β-estradiolo raggiungono valori molto elevati. Il dosaggio del testosterone nel maschio è invece utile per dimostrare una attivazione della secrezione androgenica testicolare.

Un valore normale di FT₄ e TSH permetterà di escludere un ipotiroidismo, così come valori normali di 17-alfa-OH-progesterone, testosterone, DHEAS, Δ₄-androstenedione escluderanno una sindrome adrenogenitale. Infine, valori elevati di α-fetoproteina e/o β-hCG sono suggestivi di un tumore.

L'ecografia pelvica rappresenta un mezzo insostituibile nella diagnosi di

pubertà precoce nelle bambine. Fornendo una valutazione dello stato di maturazione dell'utero e delle ovaie, permette infatti di confermare, nel caso del volume uterino, con una sensibilità e specificità vicine al 100%, la diagnosi di pubertà precoce.⁶

Una volta posta diagnosi di pubertà precoce vera, è indispensabile effettuare una RM cerebrale per escludere una causa organica.⁷

L'amartoma del *tuber cinereum* è una malformazione congenita, composta di una massa di neuroni neurosecretori (secernenti LHRH), fibre e glia. La pubertà precoce nei pazienti con amartoma inizia tipicamente prima dei tre anni, e si può associare a epilessia gelaistica (crisi di riso involontario), piccolo male, convulsioni tonico-cloniche generalizzate, ritardo mentale, disturbi del comportamento e sindromi dismorfiche.⁸ Queste formazioni non sono vere e proprie neoplasie e non tendono, di norma, a progredire o a ingrandirsi.

La pubertà precoce può essere inoltre la prima manifestazione di un tumore ipotalamico che perciò va escluso in tutti i pazienti.⁸

Vi è consenso generale sul fatto che non tutti i pazienti con pubertà precoce vera necessitino del tratta-

Gli effetti collaterali della terapia riportati fino a oggi sono minimi, e comprendono reazioni allergiche locali e sistemiche in pochi pazienti e accessi nelle sedi di inoculazione.

• • •

mento. I pazienti con dimostrata pubertà precoce vera e rapida progressione della maturazione sessuale e/o perdita progressiva del potenziale staturale e/o età ossea molto avanzata (> 2,5 DS per l'età cronologica) e/o evidenti disturbi psicologici, dovrebbero essere candidati alla terapia inibitoria.

I migliori risultati sulla statura finale si ottengono quando la terapia è iniziata prima dei 6 anni e sono pressoché nulli se iniziata dopo i 7,5-8 anni. Una volta iniziata, la terapia dovrebbe essere protratta fino all'età cronologica di 11 anni o, secondo alcuni autori, a un'età ossea di 12-12,5 anni.⁹

La terapia si basa sull'uso degli analoghi del LHRH quali la triptorelina o la leuprolerina con iniezioni

intramuscolari con periodicità mensile o trimestrale. Nelle femmine si ha una riduzione del telarca e, all'ecografia pelvica, una diminuzione del volume dell'utero e delle ovaie. Nei maschi la peluria pubica diviene più sottile, il volume testicolare si riduce, l'acne e la seborrea regrediscono. La velocità di crescita si riduce di circa il 60% nel primo anno di terapia, e la maturazione ossea rallenta, procedendo più lentamente dell'età cronologica. Alla sospensione della terapia la secrezione di gonadotropine si normalizza entro 12 mesi e la mestruazione compare entro 18-24 mesi.

Gli effetti collaterali della terapia riportati fino a oggi sono minimi, e comprendono reazioni allergiche locali e sistemiche in pochi pazienti e accessi nelle sedi di inoculazione. Sebbene sia stata riportata una riduzione della densità ossea nei pazienti trattati con analoghi del LHRH, studi più recenti hanno mostrato una normale densità minerale ossea e un normale picco di massa ossea anche nei soggetti trattati per molti anni.⁹ ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 163-72.
2. De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18 (Suppl 1): S84-92.
3. Xiao-Xu Han, Xiao-Xu Han, et al. Development of precocious puberty in children: Surmised medicinal plant treatment. *Biomed Pharmacother* 2022; 156: 113907.
4. Patritti Laborde N, Odell WD. Effects of alpha- and beta-hCG subunits on the shortloop feedback control of gonadotropins. *Neuroendocrinology* 1981; 33: 257-60.
5. Roger M. Gonadotropin-releasing hormone testing in Pediatrics. In: Ranke MB (a cura di). *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*. Heidelberg: Huthig Fachverlage Vertrieb, 1992: pag 229-247.
6. Holzner I. Puberty beginning earlier and earlier in girls? *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich* 2021; 31: 77-8.
7. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012; 7: e29829.
8. Carballo Cuello CM. *Hypothalamic hamartoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
9. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.