

XIX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Gestire i cambiamenti per prevenire

Con il patrocinio del Ministero della Salute

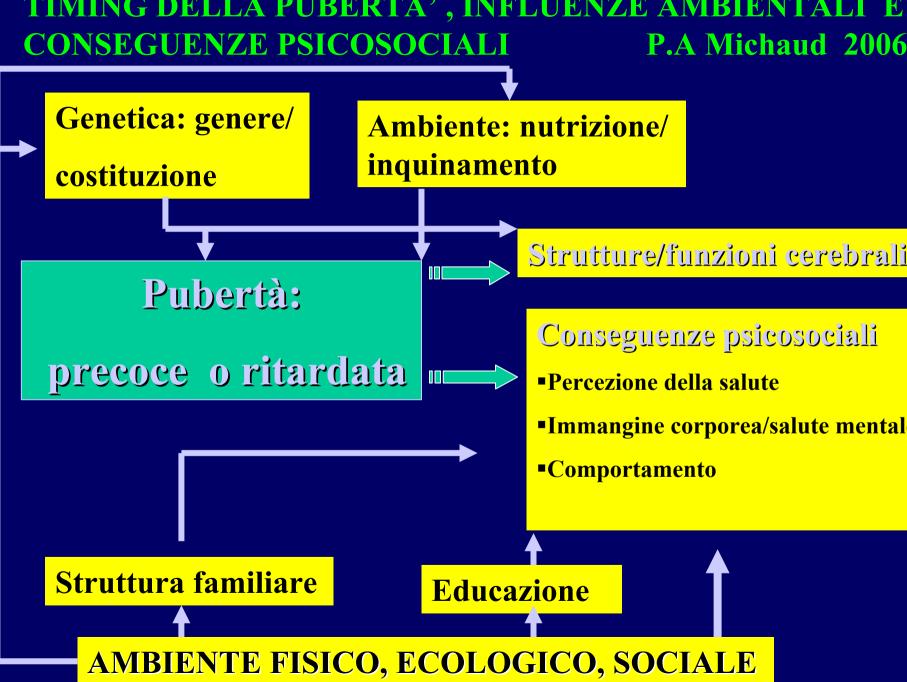


26 - 28 Ottobre 2007

Hotel Atlantic - Torino

INDICAZIONI E LIMITI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA PUBERTA' PRECOCE

Prof. Carlo de Sanctis,
Dott. Roberto Lala
Pediatria Endocrinologica
Ospedale Infantile Regina
Margherita, Torino
27 ottobre 2007



Abuso di alcol e sostanze in relazione a pubertà precoce

• Grant (1997) Indagine su 27.616 americani adulti bevitori abituali: più del 40% di ragazze con pubertà precoce ha iniziato a bere o fumare entro i 13 anni di età

 Prokopcakova (1998) Indagine su 947 ragazze slovacche di 15 anni:le ragazze con pubertà precoce bevevano, fumavano, assumevano più spesso cannabis ed altre droghe, uscivano più spesso con ragazzi ed erano più popolari tra le ragazze ed i ragazzi

Comportamenti aggressivi e psicopatologia in relazione a pubertà precoce

- Graber (1997) Indagine su 1709 studenti liceali americani:le ragazze con pubertà precoce presentano per tutta la vita problemi di adattamento. Le ragazze con pubertà precoce ed i ragazzi con pubertà tarda hanno più evidenze di psicopatologia rispetto ai coetanei
- Aro (1987) Indagine su 935 liceali finlandesi di età media 14,5 anni:nelle ragazze esistevano differenze sull'abuso di alcol, tabacco e sintomi psicosomatici in relazione all'età del menarca

femmine adolescenti svi	zzere Mic	haud 2006
pubertà	Precoce	Normale

Altre droghe

Sintomi depressivi

	n 1054	N 1717 %	N 597	normale (p)	normale (p)
Malattie organiche	7,6	5,6	5,1	ns	ns
Insoddisfazione dell'immagine corporea	18,9	16,6	13,1	0,020	ns
Sintomi funzionali	36,3	29	22,9	0,01	ns
Vittima di bullismo	8,7	5,3	5,0	0,01	ns
Bulimia	34,5	34,2	34,0	ns	ns
Attività sessuale	71,9	56,2	47,2	< 0,001	< 0,001
Fumo abituale	37,0	28.5	22,4	0,003	ns
Sbronze recenti	20.1	18,5	17,8	ns	ns
Uso recente di cannabis	16,8	14,4	14,4	ns	ns

5,2

21.1

7,3

26,8

omitonto tra timing publicate e caratteristiche psicologiche e comportamentan in un grup

Tarda

3,7

23,2

precoce vs

ns

ns

tarda vs

ns

ns

maschi adolescenti svizzeri Michaud 2006								
pubertà	Precoce n=986 %	Normale n=2373 %	Tarda n=645 %	prec vs n (p)	tarda vs n (p)			
Malattie	8,5	4,7	6,1	0,039	ns			
nsoddisfazione immagine corporea	10.5	7,2	10,6	ns	0,008			
Sintomi funzionali	14.5	8,6	7,3	0,000	ns			
Vittima di bullismo	16,2	10,9	13,7	0,002	ns			
Bulimia	24,1	16,6	22,7	0,001	0,047			
Attività sessuale	74,6	61,7	46,8	0,000	0,000			
Fumo abituale	45,3	31,5	26,2	0,000	ns			
Sbronze recenti	47,8	39,4	38,7	0,002	ns			
Uso di cannabis	20,2	17,4	14,8	0,000	ns			
Altre droghe	16,1	8,5	9,1	0,000	ns			
Sintomi depressivi	35,7	26,3	29,2	0,000	ns			

17

27

0.000

ma

Tantativi suicidali

76

PUBERTA' PRECOCE COME FATTORE DI RISCHIO COMPORTAMENTALE NELLE RAGAZZE (Deardorff J 2005)

MATURAZIONE PRECOCE

BUSO PRECOCE DI ALCOL

INIZIO PRECOCE DI ATTIVITA' SESSUALE

RISCHIO DIGRAVIDANZA IN ETA' ADOLESCENZIALE

ABBANDONO SCOLASTICO, PROBLEMI ECONOMICI E SOCIALI

STORIA NATURALE DELLA PUBERTA' PRECOCE

AUMENTATA SECREZIONE DI GONADOTROPINE

AUMENTATA SECREZIONE DI STEROIDI SESSUALI

CRESCITA E MATURAZIONE OSSEA ACCELLERATE

PROGRESSIONE CARATTERI SESSUALI

STATURA
INFANTILE
>COETANEI

ETA' OSSEA

MATURAZIONE GAMETI E CAPACITA' RIPRODUTTIVA

RIDOTTO GUADAGNO STATURALE PER ETA' OSSEA

CTATUDA ADIUTA COMPROMECCA

SVILUPPO PUBERALE PRECOCE

Entità cliniche:

- Pubertà precoce centrale gonadotropino dipendente
- Pubertà precoce periferica gonadotropino indipendente
- Telarca prematuro
- Thelarche variant
- Pubarca prematuro

SEGNI DI SVILUPPO PUBERALE ED ETA' AL DI SOTTO DELLA QUALE IL SEGNO E DA CONSIDERARE "PRECOCE"

MASCHIO

olume testicolare 4 ml (2.5 cm) < 9 anni

eluria pubica stadio Ph 2 <9 anni

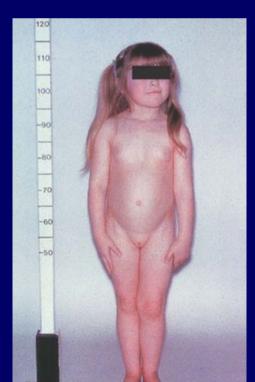


FEMMINA

Sottone mammario B2 <8 anni

eluria pubica stadio Ph 3 <8 anni

Menarca <9.5 anni



CAUSE Gonadotropine FSH, LH LH/FSH > 1**GONADI**

PUBERTA'

PRECOCE

CENTRALE

STEROIDI SESSUALI



Sviluppo puberale precoce isosessuale

CAUSE DI PUBERTA' PRECOCE CENTRALE

- Idiopatica (sporadica o familiare), F:M >10:1
- Anomalie del SNC, F:M circa 1:1, acquisite (traumi, inferzioni, radiazioni) congenite (cisti, idrocefalo, amartoma, SOD)
- Tumori (Glioma, astrocitoma, craniofaringioma)
- Secondaria ad esposizione cronica a steroidi sessuali
- Forme reversibili (lesioni occupanti spazio)

SOGGETTI CON TUMORE CEREBRALE DOPO RADIOTERAPIA A LIVELLO CRANICO

DISORDINE	CA	SI	
IPOTALAMO-IPOFISARIO	No	%	
DEFICIT DI GH	32/34	94	
IPOTIROIDISMO	13/64	20	
PUBERTA' PRECOCE	6/33	18	
IPOGONADISMO	7/42	17	
IPOCORTICISMO	1/64	1.5	

PUBERTA' PRECOCE CENTRALE

Caratteristiche:

- sviluppo puberale precoce con ritmo variabile
- velocità di crescita aumentata
- età ossea avanzata
- disturbi emotivi, aggressivi
- segni inerenti la patologia di base

INDAGINI DI I° LIVELLO

Ecografia genitopelvica

Esami endocrinologici basali

INDAGINI DI IIº LIVELLO

RMN

TAC

test diagnostici ormonali

ECOGRA	Valori prepuberi	
OVAIO dx e sx	Volume (D1xD2xD3x0.523) cm ³ Numero di follicoli < 1 cm	<3 <5
	Diametro longitudinale (cm)	<4
UTERO	Diametro anteroposteriore corpo/collo (COAP/CEAP)	<1
	Linea endometriale	Assente

Percorso diagnostico-terapeutico Telarca precoce



BI/II

Al Curante

RMN CEREBRALE Dropoeta torapoutica

CENTRALE

Valutzione psicologica

PUBERTA' PRECOCE CENTRALE

TERAPIA:

SCOPI

- migliorare le prospettive accrescitive
- prevenire i disagi psicologici
- ridurre il rischio di abuso sessuale

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

- Previsione staturale definita non soddisfacente
- Previsione staturale non adeguata rispetto al potenziale genetico
- Età ossea età cronologica > 2 anni
- Età cronologica < 6 anni
- Rapida evolutività clinica
- Forte disagio psicologico

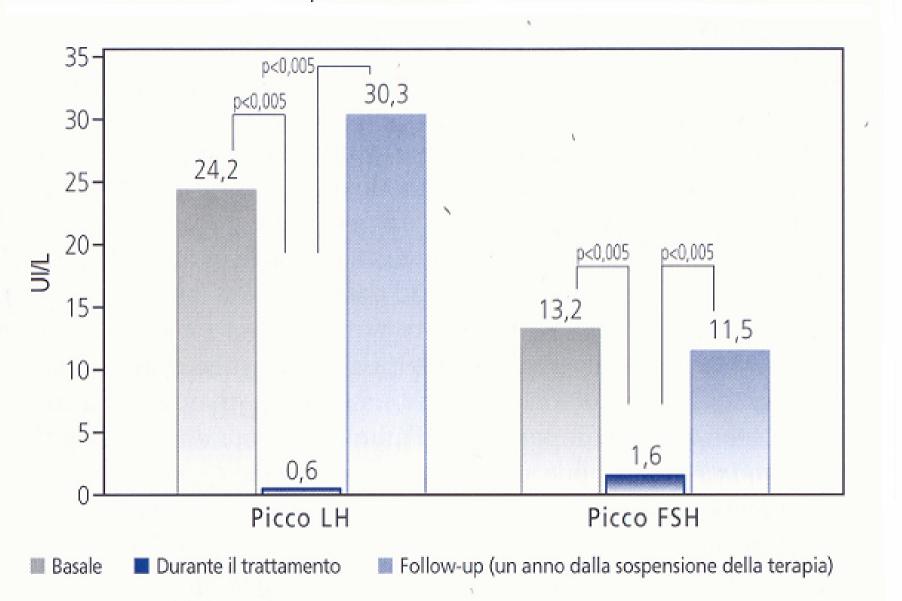
ANALOGHI DEL GnRH USATI NEL TRATTAMENTO DELLA PUBERTA' PRECOCE VERA

DE	LLA PUBERTA' PRECUCE	VEKA
ANALOGO	SOMMINISTRAZIONE	DOSE

Leuprolide intramuscolare depot 100-200 μg/kg ogni 21-28 gg

Triptorelina intramuscolare depot 60-120 μg/kg ogni 28 gg

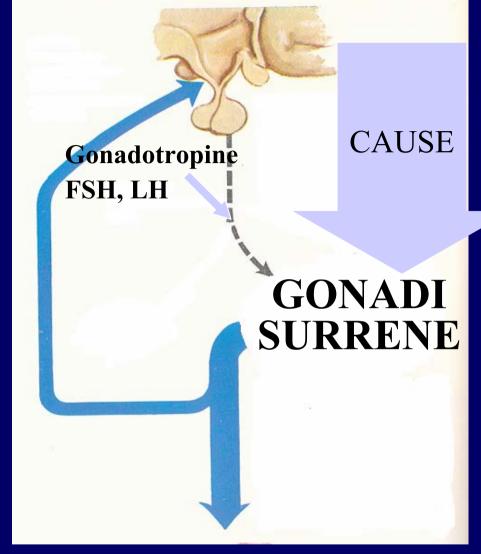
Effetti del trattamento con GnRHa (triptorelina) per un periodo medio di 4,3±1,3 anni sui picchi di LH e FSH.



FFETTI DEL TRATTAMENTO CON ANALOGHI DEL GnRH IN OGGETTI CON PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE

- Controllo delle manifestazioni puberali
- Altezza finale superiore a quella prevista all'inizio delle terapia e compresa nel range genetico
- Tempo medio di comparsa del menarca dalla sospensione della terapia: 1 anno
- Il 75% circa delle ragazze, dopo circa 3 anni dal menarca, presenta ciclicità mestruale regolare, mentre il 25% circa oligo-polimenorrea
- Scarsi effetti collaterali: irritabilità, riduzione della progressione della densità ossea, aumento ponderale

PUBERTA'
PRECOCE
PERIFERICA



STEROIDI SESSUALI



Sviluppo puberale precoce isosessuale

CAUSE DI PUBERTA' PRECOCE PERIFERICA

- Forme genetiche (mutazioni attivanti il recettore LH, sindrome di McCune-Albright, mutazione DAX1)
- Tumori (surrenalici, ovarici, testicolari, HCG secernenti)
- Forme limitate o reversibili (sindrome adrenogenitale congenita nel maschio, steroidi o gonadotropine esogene, cisti ovariche)

PUBERTA' PRECOCI PERIFERICHE

Principali cause nelle femmine

Tumori dell'ovaio

Cisti follicolari dell'ovaio

S. di McCune Albright

Principali cause nei maschi

Tumori della cellula di Leydig

Testotossicosi

S. di McCune Albright

Tumori HCG secernenti

Mutazioni DAX1

PUBERTA' PRECOCE PERIFERICA

Caratteristiche:

- sviluppo puberale: precoce, irregolare, progressivo e altalenante
- velocità di crescita aumentata
- età ossea avanzata
- segni inerenti la patologia di base

ITER DIAGNOSTICO

Dosaggi ormonali specifici

TAC e/o RMN

PUBERTA' PRECOCE FAMILIARE O TESTOTOSSICOSI

Implicazioni genetiche

• mutazioni del gene del recettore della gonadotropina LH

Implicazioni ereditarie

- casi familiari di pubertà precoce isosessuale a trasmissione autosomica dominante
- casi sporadici di pubertà precoce isosessuale

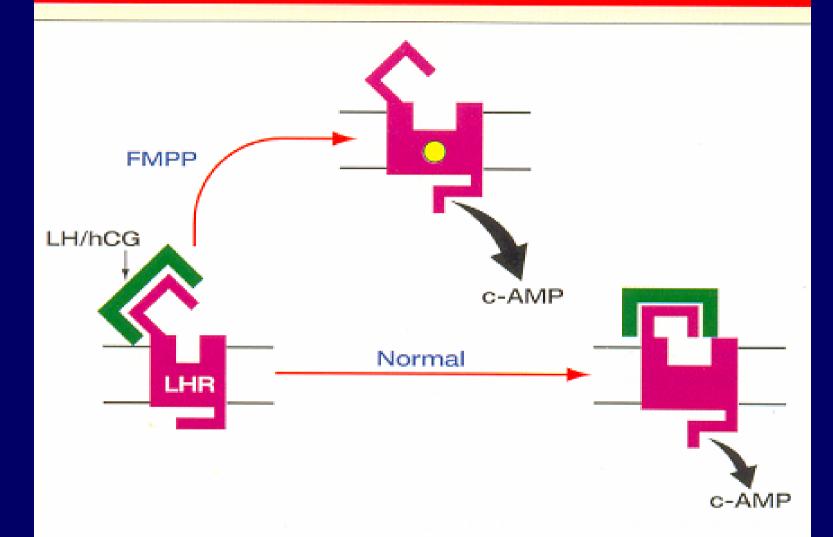
Implicazioni cliniche

- sviluppo puberale: precoce, irregolare, progressivo e altalenante
- velocità di crescita aumentata
- età ossea avanzata

Implicazioni ormonali

- Testosterone 1
- LH basale e dopo stimolo con LHRH ↓

TRANSDUCTION



In the middle pathway (Normal), binding of LH or hCG to the LHR triggers production of intracellular c-AMP.

In the upper pathway, in FMPP the receptor is constitutively activated () and c-AMP production enhanced in the absence of the hormone.

Reports of the different pharmacological regimens used in the treatment of familial male precocious puberty

Ref#	Drug	Drug action	n \$	Duration of treatment	Efficacy	Safety
35 Ketoconazole		Antifungal, blocks biosynthesis of adrenal and gonadal androgens	6	5-23 mo	Rapid decrease in testosterone level and cessation of penile erections and masturbatory behavior	Escape phenomenon due to secondary CPP
44	Testolactone and spironolactone	AI and androgen receptor blocker	10	6 yr	Decrease in growth rate and rate of skeletal maturation and *significant improvement in predicted final adult height	Mild GI upset and need for frequent dosing with testolactone
45	Anastrozole and bicalutamide	AI and androgen receptor blocker	2	17-44 mo	Decreased secondary sexual characteristics and growth rate, improved height potential	None known

^{*} p \leq 0.05. AI = aromatase inhibitor; CPP = central precocious puberty.

1 – aromatase minoritor, er i – central precoclous paperty

An Update on the Treatment of Precocious Puberty in Testotoxicosis.

Nadine Haddad and Erica Eugster

TREATMENT OF FAMILIAL MALE-LIMITED PRECOCIOUS PUBERTY WITH BICALUTAMIDE AND ANASTROZOLE

NERISSA C. KREHER, MD, ORA HIRSCH PESCOVITZ, MD, PAUL DELAMETER, MD, ANATOLY TIULPAKOV, MD, AND Ze'ev Hochberg, MD, DSc

This report describes the use of bicalutamide and anastrozole in two subjects with familial male-limited precocious puberty. Clinical improvements include decreased facial acne and pubic hair. Most importantly, a marked decrease in growth velocity and skeletal advancement has been achieved. (J Pediatr 2006;149:416-20)

ble I. Laboratory values before and during therapy

	Before therapy				Bicalutamide + anastrozole therapy				Bicalutamide + anastrozole + leuprolide therapy			
	LH (U/L)	FSH (U/L)	T (nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	LH (U/L)	FSH (U/L)	T (nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	LH (U/L)	FSH (U/L)	T (nmol/L)	E ₂ (pmol/L)
ject l	<0.1	< 0.3	8. I	<92	<0.1	< 0.3	8.4	<92	n/a	n/a	n/a	n/a
ject 2	<0.02*	1.3	15.0	<92	4.7†	0.9	22	<92	3.4	1.2	7.9	<92
estostero	ne; E ₂ , estrad	liol.										

ICMA assav.

rease in LH prompted leuprolide stimulation test, peak LH value after leuprolide stimulation test = 10.3 U/L.

e II. Growth and skeletal maturation data before and during treatment

	Mid-parental height	PAH before treatment	PAH after I y of treatment		GV (SDS) before treatment	GV(SDS) after ly of treatment	GV (SDS) at last evaluation	ΔΒΑ/ΔCA before treatment	ΔBA/ΔCA after treatment
at I	179 cm	1723 cm‡	176.7 cm¢	190.1 cm‡	9.1 (+3.3)	4.7(-0.9)	43 (-1.1)	1.4	0.8
x 2	179 cm	1689 am§	174.5 cmg	180.8 cm†§	13.4 (+6.0)	7.1 (+0.7)*	7.5 (+1.2)†	4.7	0.5

depot-leoprolatie addition. le pot les prolide addition . and Paracau average tables.

and Rimeau accelerated tables.

MUTAZIONE SOMATICA D578H DEL GENE PER IL RECETTORE DELL'LH IN UN CASO DI ADENOMA A CELLULE DI LEYDIG

same obiettivo: età 9 anni; altezza 97 centile; età ossea 9 anni; testicolo sx 6 ml con superficione

Ouadro ormonale: T, A, DHEAS ↑ - LH, FSH ↓ - 17 OHP normale

regolare non dolente; pelo pubico al II stadio di Tanner

enucleazione della massa testicolare con

cografia scrotale: area centrale ipoecogena

'erapia:

caratteristiche isotologiche di adenoma di Leydi analisi molecolare: mutazione D578H del gene per LHR

CLINICAL SIGNS OF McCUNE ALBRIGHT SYNDROME (MAS)

CUTANEOUS DYSPLASIA



"café au lait" spots



PERSISTENT Gs alpha-subunit ACTIVATION

PERIPHERAL PRECOCIOUS PUBERTY

breast enlargement with nipple hyperpigmentation



ovarian cysts



BONE FIBROUS DYSPLASIA



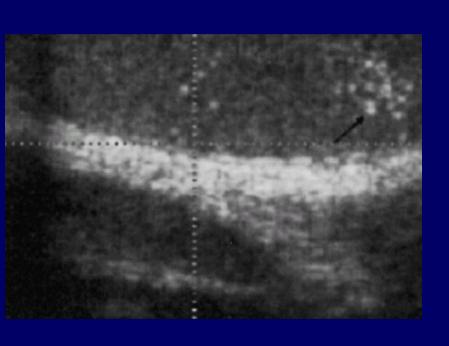
cysti areas

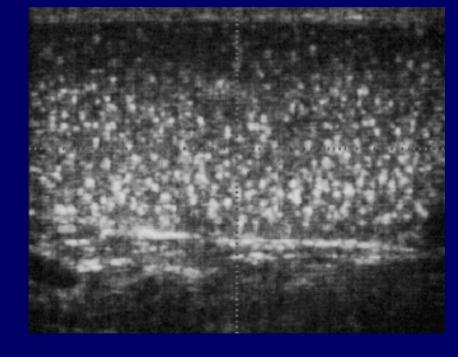
cranio-facial sclerosys

SINDRUME DI MICCUNE ALBRIGHI

Icrolitiasi testicolare

Immagini ultrasonografiche





I grado: 10-20 microliti

III grado: > 20 microliti

MUTAZIONE R201



postzigotica, sporadica, non ereditaria



mosaicismo cellulare



differenti proporzioni di cellule mutate in ciascun tessuto

neccanismi fisiopatologici LH/FSH, TSH, GHRH, CRF, ACTH, ect. recettore **EXTRACELLULARE** Gs α: inattiva GTP **MEMBRANA** idrolisi CELLULARE (attività GTPasica) GDP **GTP** Gs α: attiva INTRACELLULARE attivazione adenilciclasi AMP_C Proliferazione cellulare Inerattività ormonale autonoma





Paziente di 4 anni e mezzo affetto da sindrome di McCune Albright (chiazze cutanee caffe' latte, displasia ossea poliostotica, ipertiroidismo periferico e pubertà precoce periferica

In trattamento con Bicalutamide (Casodex): 25 mg/die per os ed Anastrozolo (Arimidex) 1 mg/die per os





23	Testolactone	1 st generation AI	12	6 mo-5 yr	Partially effective initially with later escape from efficacy *Significant decrease in rate of BA advancement but no change in PAH	Mild GI upset Headache Elevated liver enzymes Compliance problems	
24	Fadrazole	2 nd generation AI	16	12-33 mo	No change in growth rates, BA advancement or menses	Inhibition of glucocorticoid and mineralocorticoid biosynthesis Abdominal pain Muscle weakness	An Update on the
27	Anastrazole	3 rd generation AI	27	12 mo	No change in menses, growth rates or BA advancement	None known	Treatment of Female
26	Letrozole	3 rd generation AI	9	12-36 mo	Decreased vaginal bleeding, rate of BA advancement and growth rate	Transient hand and foot discomfort (1) GI symptoms (2) Elevated bilirubin	Precocious Puberty in McCune -Albright
					Marine Ball page lake was	level (1) Hemorrhagic cyst and ovarian torsion	Syndrome.
29	Tamoxifen	Estrogen receptor modulator	25	12 mo	*Significant decrease in growth rate and rates of BA advancement Decrease in menses	Increased uterine and ovarian volumes	Nadine Haddad and Erica Eugster
21	Ketoconazole	Antifungal, blocks biosynthesis of adrenal and gonadal androgens	2	12 mo	Cessation of menses and regression of pubertal signs	Pruritis	Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 20,653-661(2007
8-20	Medroxy- progesterone acetate	Progestin	Single case reports		Decrease in menstrual bleeding without effect on skeletal maturation	Glucocorticoid effect at high doses	

Efficacy

Duration of

treatment

n

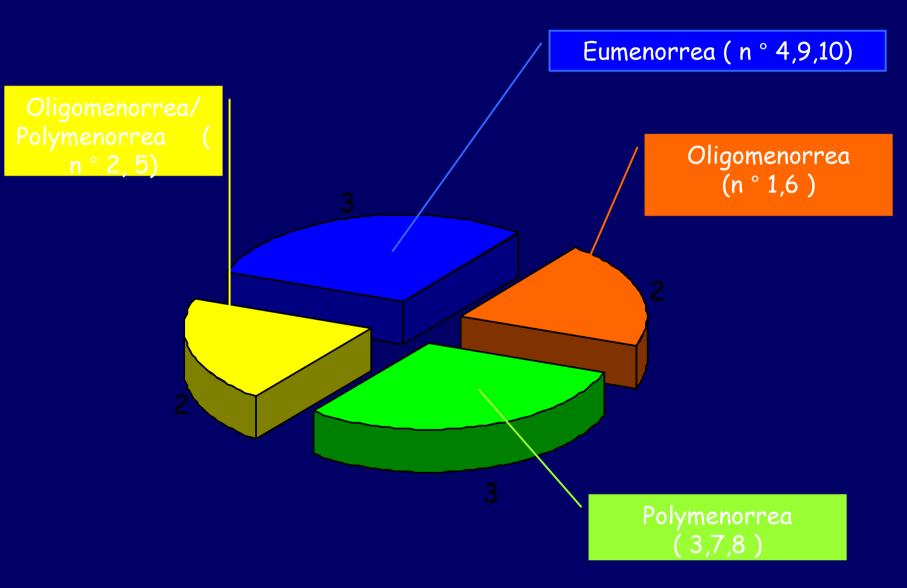
Safety

Action

ef. #

Drug

Cicli mestruali in 10 giovani femmmine MAS in un anno di osservazione



DURING FOLLOW UP

Cases8	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10	Year 11	Year 12
1	L	F	L									
2	F	Е	Е	Е	Ι	G						
3	D	N	L	L	Н							
4	n.r.	n.r	N	N	N	N						
5	Ι	n.r	A	L	L	A						
6	n.r.	n.r	F	n.r	N	N	E	N	N			
7	n.r.	n.r	n.r	Ι	В	В	n.r	A	Ι			
8	n.r.	n.r	L	N	N	N						
9	n.r.	L	N	N	С	G	D	N	n.r	L		
10	n.r.	n.r	n.r	n.r	n.r	N	n.r	N	n.r	N	N	N
11	N	N	N	n.r	n.r	n.r	N	N	L	L	L	

A	est	tradio	ol >2	50 an	d LH	I+FS	H <1	and	cyst	(s)

B estradiol >250 and LH+FSH <1

C estradiol >250 and cyst(s)

D estradiol > 250 and cyst(s

E estradiol 100-250 and LH+FSH <1 and cyst(s)

F estradiol 100-250 and LH+FSH <1

G estradiol 100-250 and cyst(s)

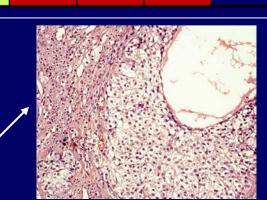
H LH+FSH <1and cyst(s)

I LH+FSH <1

L isolated cyst(s) N normal

n.r. not registered

Histologic specimen of ovarian tissue in the two patients submitted to ovarian surgery showed granulose cells proliferation with signs of premature luteinization



MAS: Implicazioni per la funzione ovarica (Laven et al., JCEM 2001)

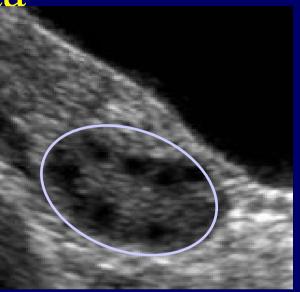
- Anovularietà
- Luteinizazione prematura
- Irregolare aspetto dell'endometrio "fuori fase"
- Ambiente endocrino anormale
- Ovaie ingrandite
- Infertilità

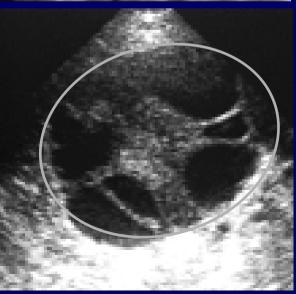
MAS: Trattamento con GnRH

Agonista

(Laven et al., JCEI

- Down-regulation con GnRH agonista
- FSH & LH endogeni non dosabili
- L'ovaio sano diventa quiescente
- L'ovaio malato rimane multicistico
- Nessun effetto sull'irregolarità mestrualeirrregularity
- Nessun effetto sull'endometrio





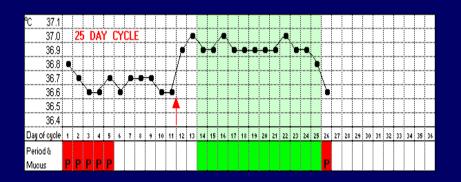
MAS: Ovariectomia monolaterale

(Laven et al., JCEM 2004)

 Ovariectomia monolaterale dell'ovaio malato



- Normalizazione della funzione varica
- Gravidanza





La malattia

- La malattia DISEASE come viene rapresentata nella biomedicina è localizzata nel corpo e rappresentata da una serie di dati rilevabili obiettivamente.
- La malattia ILNESS viene rappresentata come radicata nella vita, fondata nella storicità umana, nella temporalità dei singoli, delle famiglie e delle comunità.
- La malattia SICKNESS è il significato sociale, la collocazione del malato rispetto alla normalità sociale

Relazione medico-paziente

- Medici e pazienti categorizzano segni e sintomi in maniera diversa attribuendo loro significati secondo la logica della propria comunità linguistica e secondo i propri interessi esistenziali (Benjamin Whorf).
- Poiché le categorie ed i mondi della vita sono diversi tra medico e paziente, le conversazioni mediche sono piene di interruzioni, fraintendimenti e vuoti di comprensione

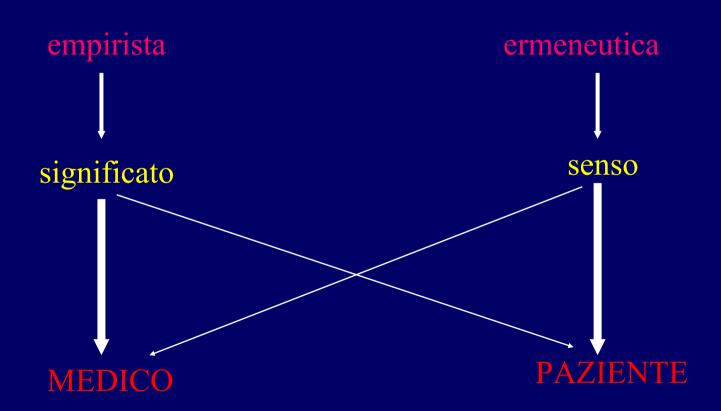
Il dialogo medico paziente: l'incontro con l'altro

- Nell'incontro avviene la mediazione tra due realtà culturali e due motivazioni
- La narrazione del paziente attiva la comprensione e la restituzione da parte del medico (feedback)
- La narrazione del medico attiva la comprensione e la restituzione da parte del paziente

La co-costruzione narrativa

- Se la relazione medico-paziente è ben strutturata la storia clinica viene costruita da entrambi, con l'apporto di significato e di senso al quale ognuno contribuisce
- Una narrazione co-costruita e condivisa nel tempo in tutti i suoi sviluppi è la condizione necessaria per l'alleanza diagnostica e l'alleanza terapeutica, per l'aderenza del paziente alle cure e la motivazione del medico
- I migliori risultati clinici sono ottenuti quando il livello di condivisione sul significato delle cure e del trattamento è alto

Lettura dei fatti (segni e sintomi)



SIGNIFICATO E SENSO DELLA PUBERTA' PRECOCE

Paziente Illness Sofferenza **disagio** Medico
Disease
Alterazione disturbo

Paziente/medico/società
Sickness
Anomalia deviazione

Superamento del dualismo tra medicina basata sulle prove (EBM) e medicina basata sulla narrazione (NBM)

- L'integrazione tra medicina basata sui fatti e sulle prove di efficacia e la medicina basata sull'incontro culturale tra medico e paziente è in grado:
- Di aumentare le possibilità diagnostiche e terapeutiche
- Ridurre i conflitti e gli errori
- Avvicinare medico e paziente alla comprensione di se stessi e del senso del proprio agire