

# CAUSE DI PUBERTA' PRECOCE

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

La pubertà precoce vera idiopatica, causa di gran lunga più frequente di comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari, ha una incidenza di 1:5000-10.000 con un rapporto M/F di 1:10 (maggiore frequenza nei bambini adottati)

Cardine della terapia è l'analogo long-acting dello LHRH ad azione agonista

In Italia vi è attualmente l'autorizzazione per

- Triptorelina (poamoato e acetato) (Decapeptyl-Gonapeptyl)
- Leuprolina (Enantone)

L'emivita del LHRHa è 3-10 volte più lunga di quella dello LHRH naturale poiché è resistente all'azione di degradazione enzimatica (sostituzione del D-aminoacido idrofobico della glicina)

Il meccanismo di azione non è perfettamente noto, poiché le cellule gonadotrope non risultano completamente desensibilizzate, come dimostrato dalla persistente, elevata secrezione di sub-unità  $\alpha$  dello LH.

Tale aumentata secrezione non determina effetti clinici o effetti collaterali

Al contrario è soppressa la secrezione della sub-unità  $\beta$  dello LH

# INDICAZIONI per la TERAPIA nella PUBERTA' PRECOCE VERA

RISCHIO di

- Deficit previsto della altezza finale (<155 cm)
  - Sproporzione segmenti corporei  
(arti sproporzionatamente corti rispetto al tronco)
- Disturbi psicosociali e comportamentali

# La terapia con LHRHa long acting non è sempre efficace e consigliabile

- E' utile nelle forme a lento decorso o transitorie ? (“slow-progressive” e “transient”)
  - In alcuni pz determina un netto decremento della velocità di crescita staturale (efficace associare rhGH?)
    - Può determinare altri effetti collaterali negativi significativi e frequenti?
- Qual è la dose minima efficace e l'ottimale frequenza di somministrazioni ?
  - Criterio ottimale per sospensione ?

La grande variabilità della sintomatologia clinica e biologica e della eziologia rende pertanto indispensabile la identificazione dei pz in cui la terapia con LHRHa long acting è prevedibilmente efficace nel determinare incremento dell'altezza definitiva

- Età comparsa sintomi < 7aa nelle F e < 9 aa nei M
  - EO > 2 aa all'EC e > all'ES
  - Altezza prevista < TH o < cm 150-155
  - Rapida progressione dei sintomi

# L'efficacia della terapia dipende positivamente da

- Altezza all'inizio ed alla fine del trattamento
  - Durata del trattamento
- EO alla fine del trattamento (<11-12 aa)
  - Altezza bersaglio

# Negativamente da

- Durata dei sintomi pre terapia
- Età cronologica ed età ossea all'inizio terapia
  - EO/EC e EO/ES

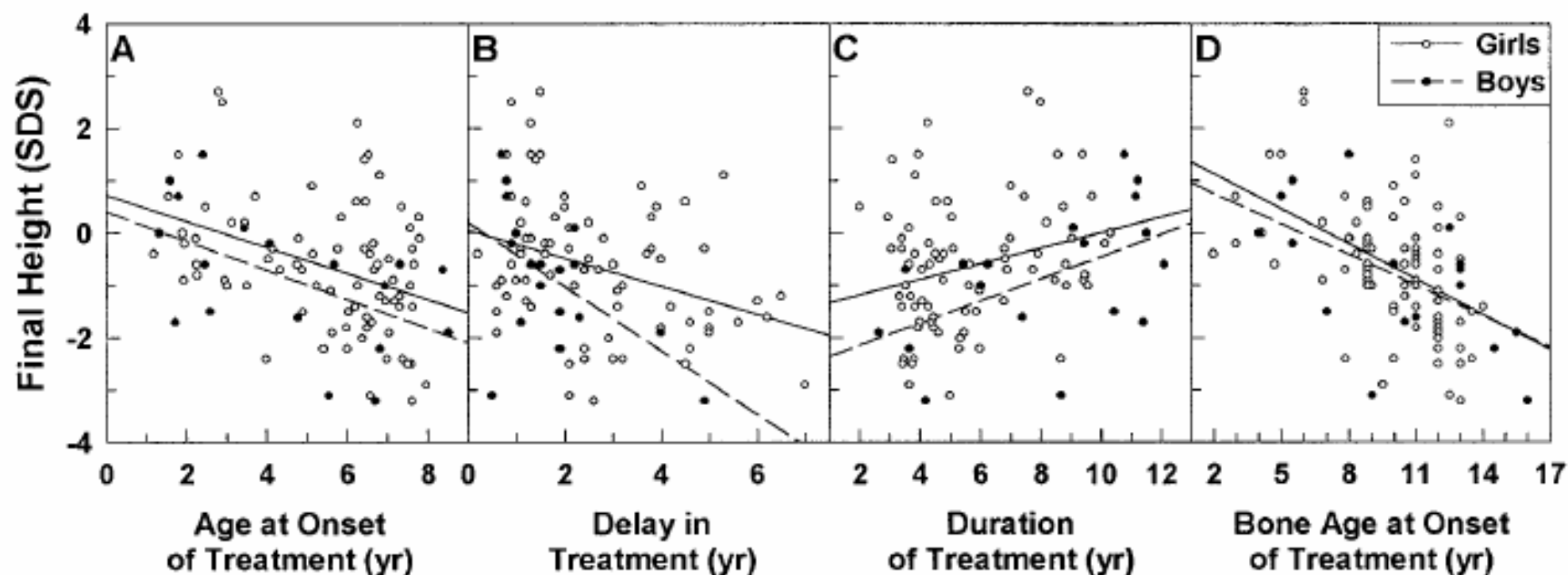
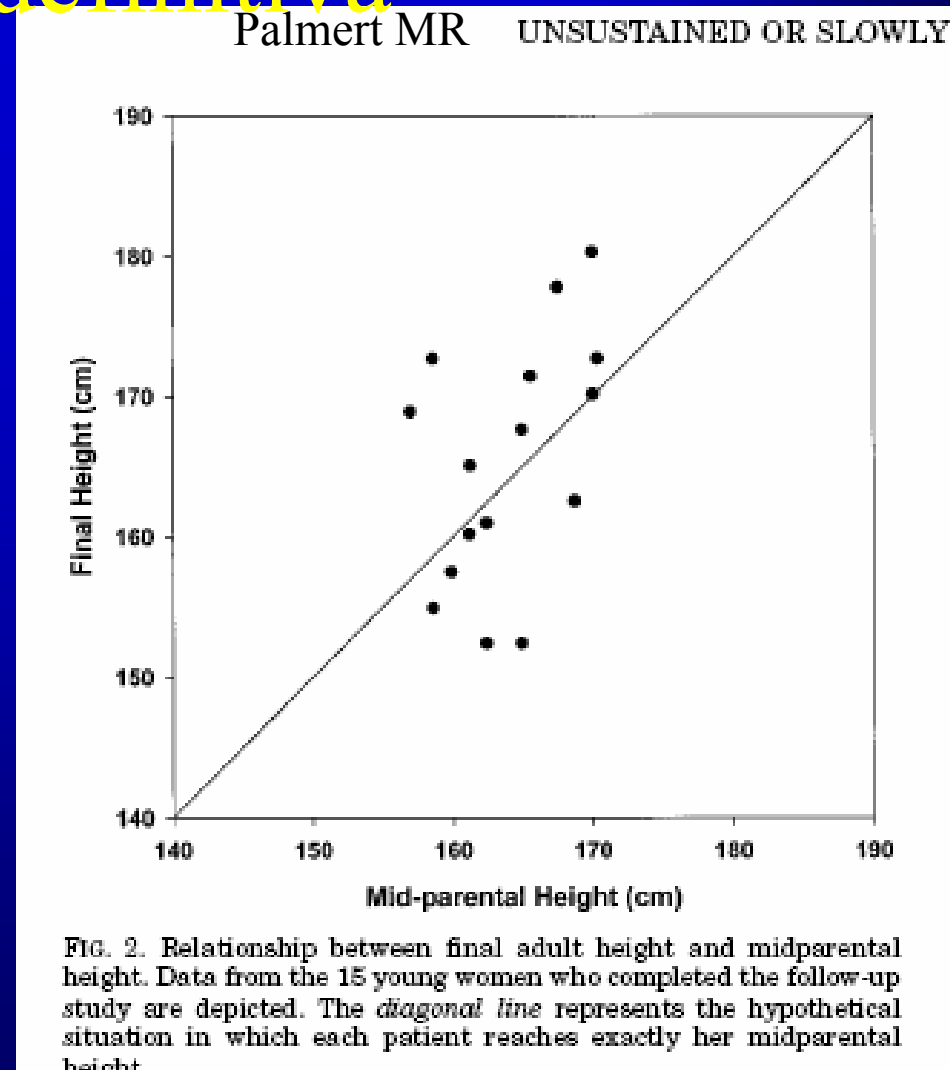


FIG. 3. Adult height as a function of age of onset of treatment (A), delay in onset of treatment (B), duration of treatment (C), and bone age at onset of treatment (D). Girls are represented by the *open circles* and *solid regression lines*; and boys, by the *solid circles* and *dashed regression lines*. The correlation coefficients and corresponding probabilities for the combined regression for both genders are as follows:  $r = -0.40$ ;  $P < 0.001$  (A),  $r = -0.35$ ;  $P < 0.001$  (B),  $r = 0.27$ ;  $P < 0.01$  (C), and  $r = -0.49$ ;  $P < 0.001$  (D).



# Situazioni in cui la terapia con LHRHa non è efficace sull'altezza definitiva

Pubertà a lenta evoluzione (età ossea avanzata di meno di 2aa) o con regressione dei sintomi poiché in queste pazienti si perviene ad un'altezza definitiva normale anche senza terapia



# Situazioni in cui la terapia con LHRHa non è efficace sull'altezza definitiva

“advanced or early puberty” (inizio 8.5-10aa) in cui la LHRHa non modifica la prognosi staturale

Bouvattier C. JCEM 84:3575-8, 1999 –  
Couto-Silva AC. JPEM 15:297-305, 2002

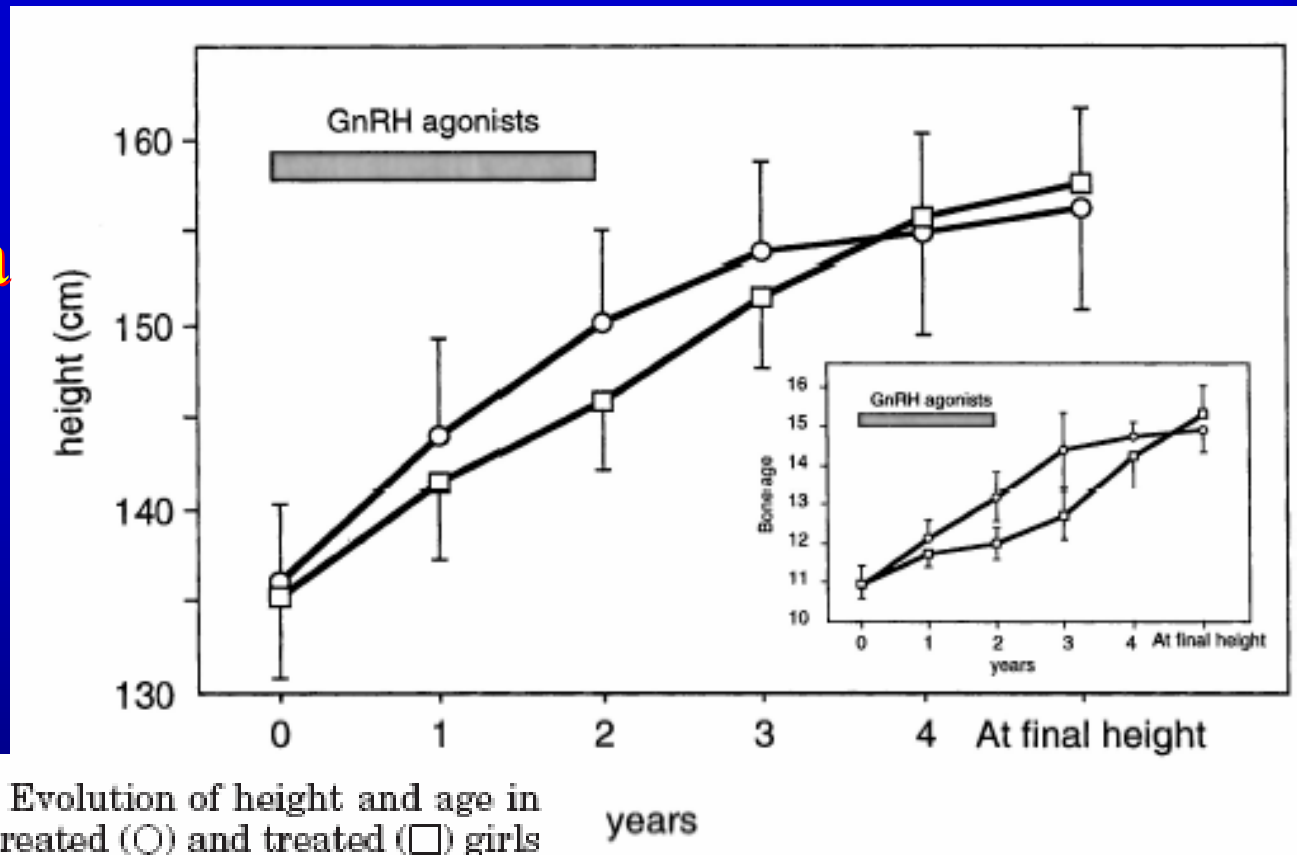


FIG. 1. Evolution of height and age in the untreated (○) and treated (□) girls vs. years of study.

o in caso di comparsa della pubertà tra  
7.5-8.5 aa  
8-9 aa

Cassio A. Arch Dis Child 81:329-32, 1999

Lazar L. JCEM 87:2090-4, 2002

Lazar L.

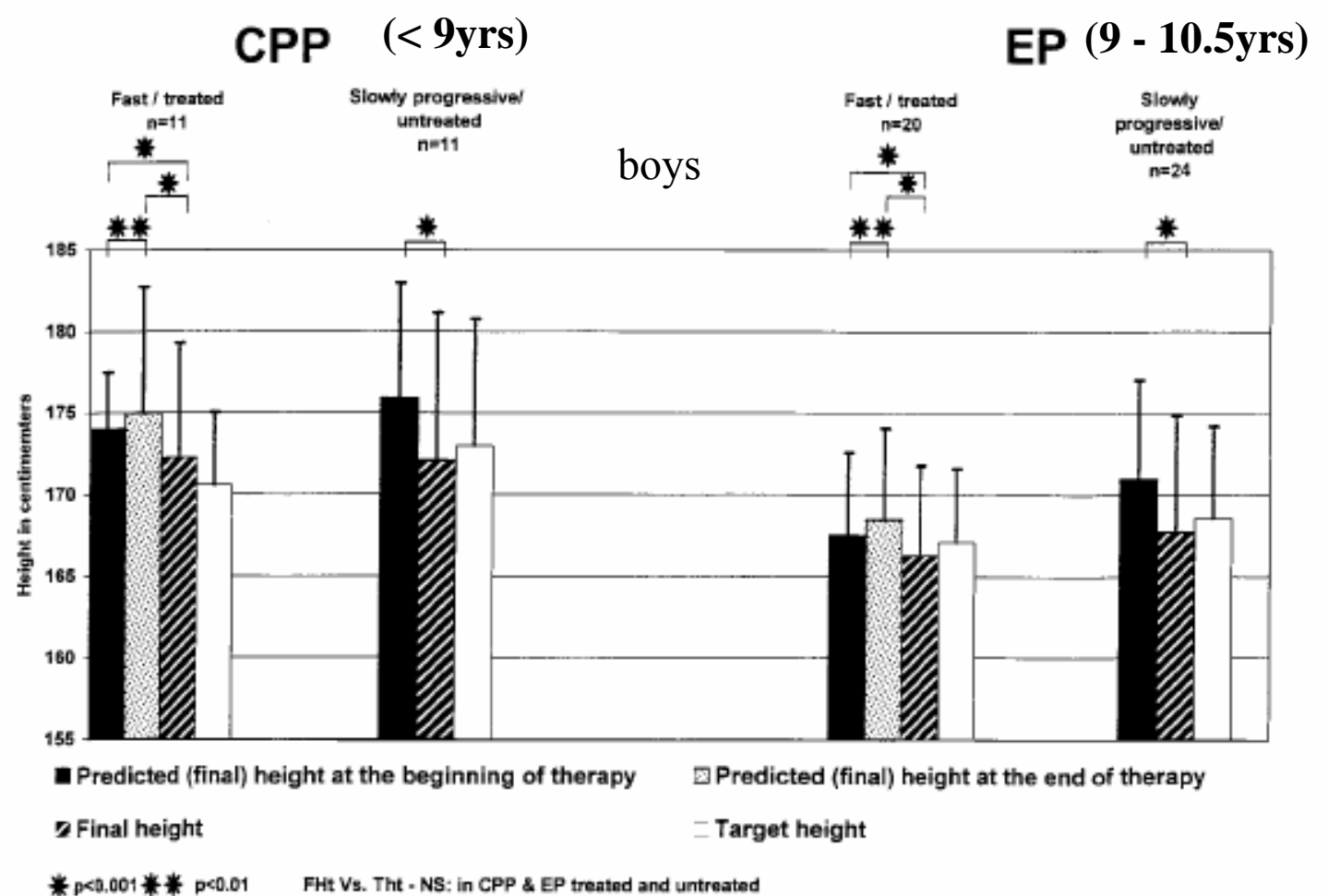


FIG. 1. Predicted and achieved FHt vs. Tht in 66 boys with sexual precocity, treated (11 CPP, 20 EP) and untreated (11 CPP, 24 EP).

accelerated or slow pubertal development. The decision to institute suppressive therapy should be based also on the rate of pubertal progression. Treatment should be offered only to those (either central precocious puberty or early puberty) with accelerated growth and bone maturation rates and rapid increase in T levels. Suppression therapy apparently converts accelerated puberty into nonsustained slow puberty and probably prevents compromised final height. (*J Clin Endocrinol Metab* 86: 4127-4132, 2001)

Treatment is appropriate in children with rapidly progressing puberty, accelerated bone maturation, and compromise of adult height prediction, regardless of bone age or chronological age at time of evaluation.

Klein KO. *JCEM* 86:4711-6, 2001

Indicazioni alla terapia sia nella pubertà precoce che anticipata, con efficacia sulla FH in entrambe le forme

- altezza prevista  $< 155$  cm
- netta riduzione dell'altezza prevista durante il follow-up semestrale
  - rapido sviluppo del telarca

La riduzione di LH e di velocità di maturazione ossea ebbero luogo con entrambi gli analoghi, ma risultarono più evidenti con la triptorelina rispetto al leuprolide, con un maggior guadagno nell'altezza definitiva

# La terapia con LHRHa non è efficace o è scarsamente efficace

se l'età ossea è > 12 aa

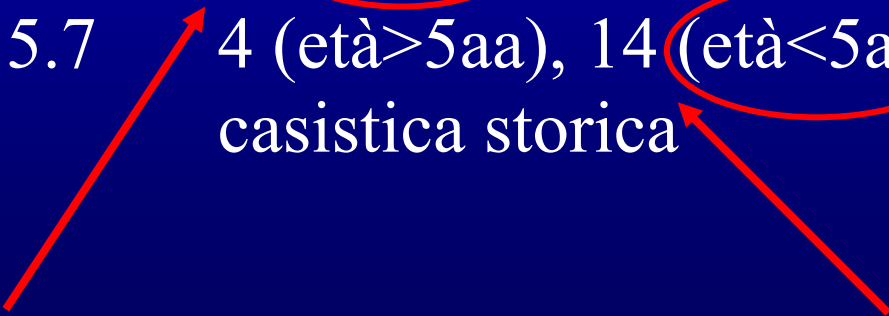
Kauli R. Horm Res 47:54-61, 1997

se l'età ossea è > 13 aa

Tonini G. JPEM 13(S1):795-803, 2000:54-61, 1997

# ALTEZZA FINALE

Autore	No pz	aa ter	+cm vs
Chaussain 94	15 F	2.6	10 vs casistica storica
Antoniazzi 94	15 F	2.1	3 vs TH; 11 vs no terapia
Brauner 94	19 F	2.1	6.5 vs PH
Kletter 94	131 F	3.6	0 (età>6aa), modesta (età<6 aa)
Paul 95	20F-6M	5.7	4 (età>5aa), 14 (età<5aa) vs casistica storica



# ALTEZZA FINALE

Autore	No pz	aa ter	+cm vs
Oostdijk 96 00	31F-5M 87 F-9M	3.4	3.5 vs PH 7.4 vs PH-entro TH
Kauli 97	48 F		1.9 vs TH ←
Carel 99	58F-8M	>2	corrisponde TH
Heger 99	50 F	4.4	78% nel TH
Arrigo 99	71 F	>2	90% nel TH ←
Partsch 99	52 F	5.9	78% nel TH
Bertelloni 00	9 M	5.6	nel TH

# ALTEZZA FINALE

Autore	No pz	aa	+cm vs
Llop-Vinolas 01	32 F	1.0	0 vs controllati
Adan 02	43 F	3.0	3.4 vs PH
Lazar 02	63 F	2-4	70% nel TH
Mul 02	26 M	7.6	close to TH

These figures (final height) are clearly superior to those of untreated patients.

The main reason for the lack of favourable final height results in some patients are the compromised height potential at start of treatment



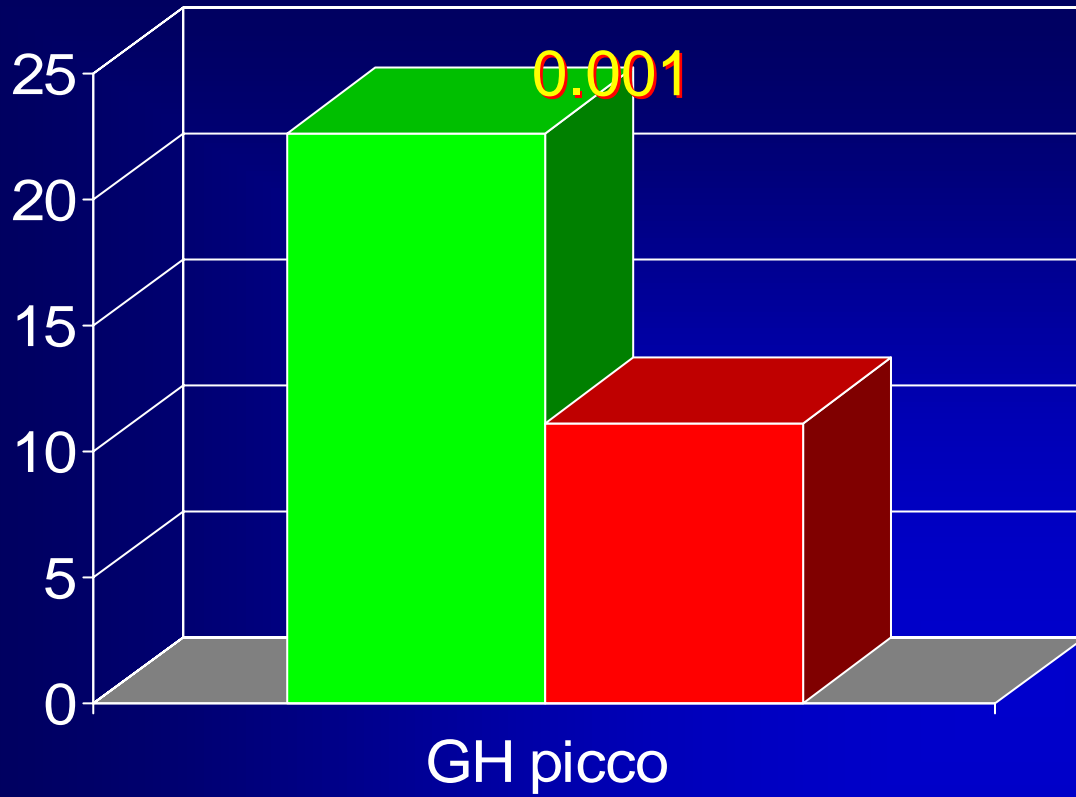
# Effetti collaterali della terapia con LHRHa long-acting

---

Sint menopausali: astenia, cefalea-nausea-flush  
Stipsi-Diarrea-Anoressia      Caduta capelli  
Febbre-Sudorazione      Vertigini-Dispnea  
Sonnolenza-Insonnia      Irritabilità-Labilità emot-Depress.  
**Riduz. veloc. crescita**      Riduz. mineralizz. osso  
Palpitazioni      Disturbi vista  
Edemi periferici      Policistosi ovarica  
Reaz locali: eritema-, indurimento, ascessi sterili  
Perdite vaginali dopo 1° somministrazione di LHRHa

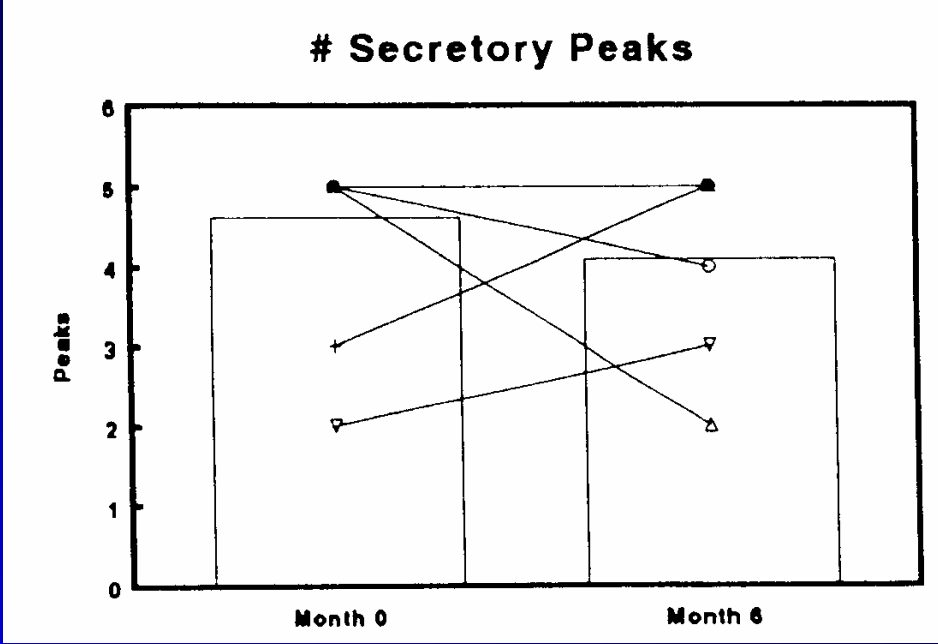
---

Nella pubertà precoce vi è un aumento di GH/IGF-I rispetto all'età cronologica, corrispondente allo sviluppo puberale

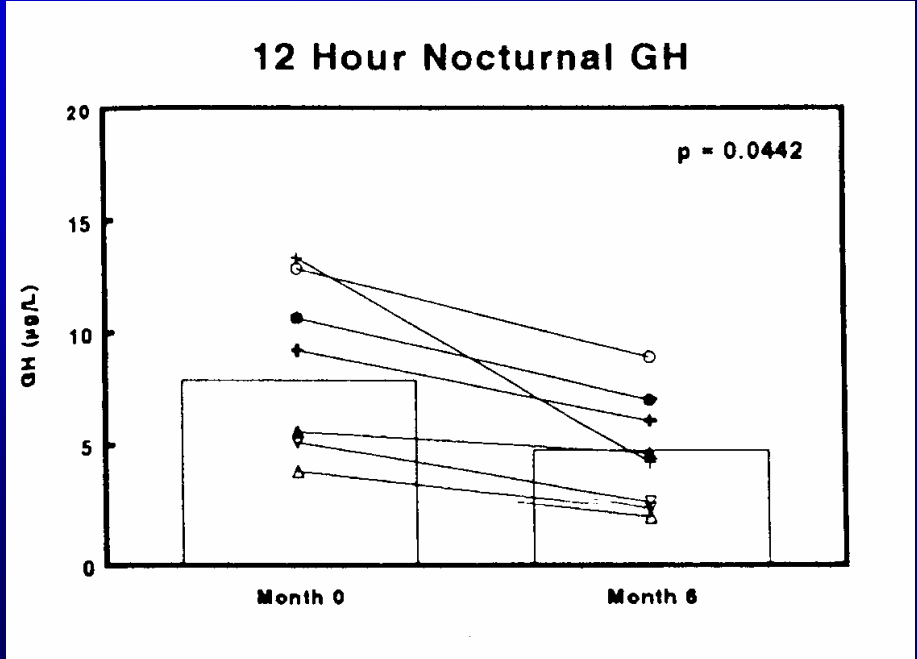


■ Inizio ■ + 6 mesi

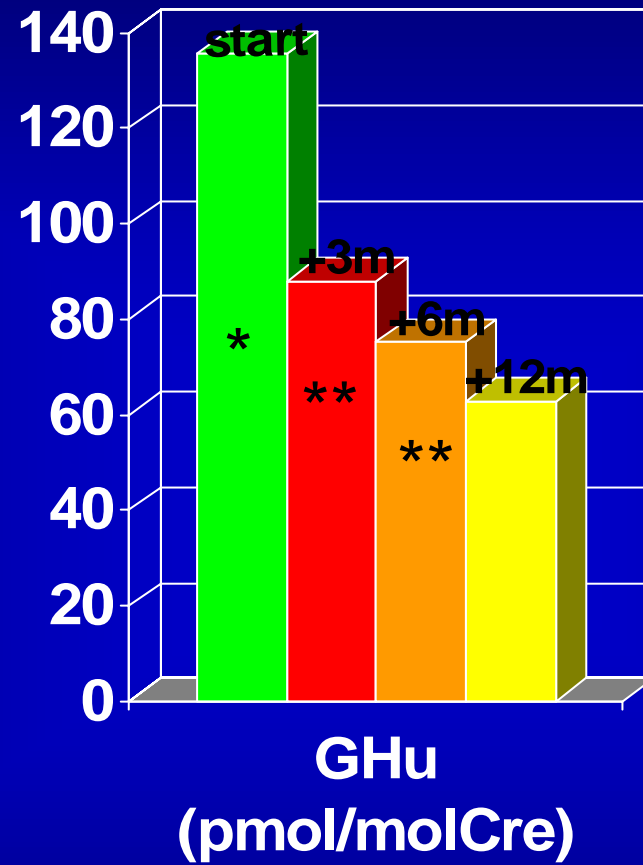
Oliveira Horm Res 1993



DiMartino-Nardi JCEM 1994

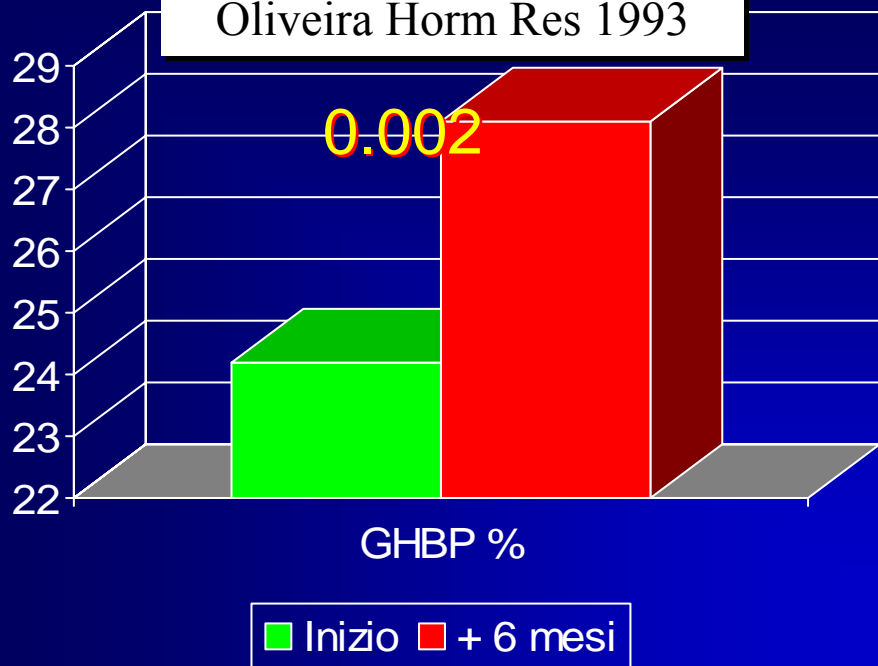


p \* < 0.01 \*\* < 0.05

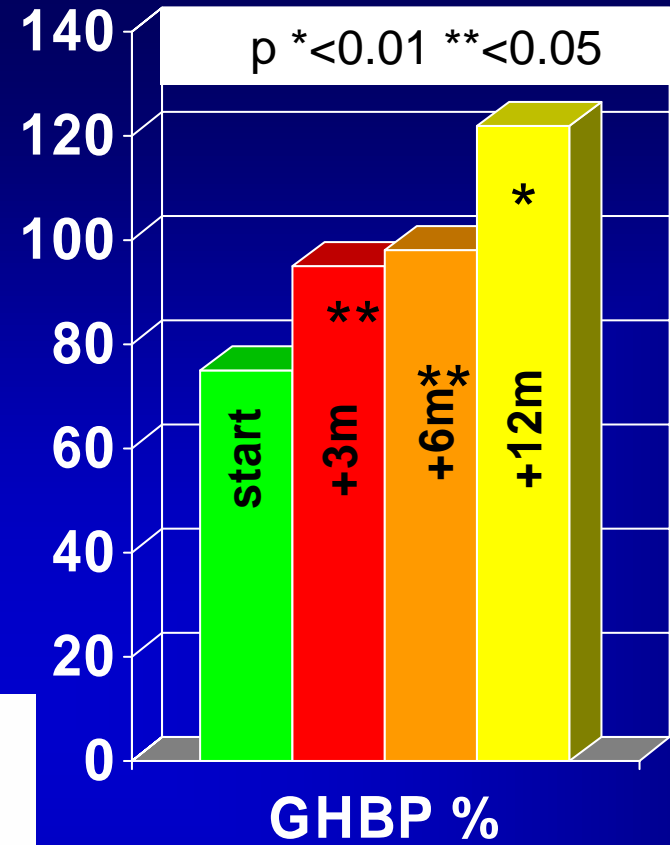


Kobayashi Clin Endocrinol 1994

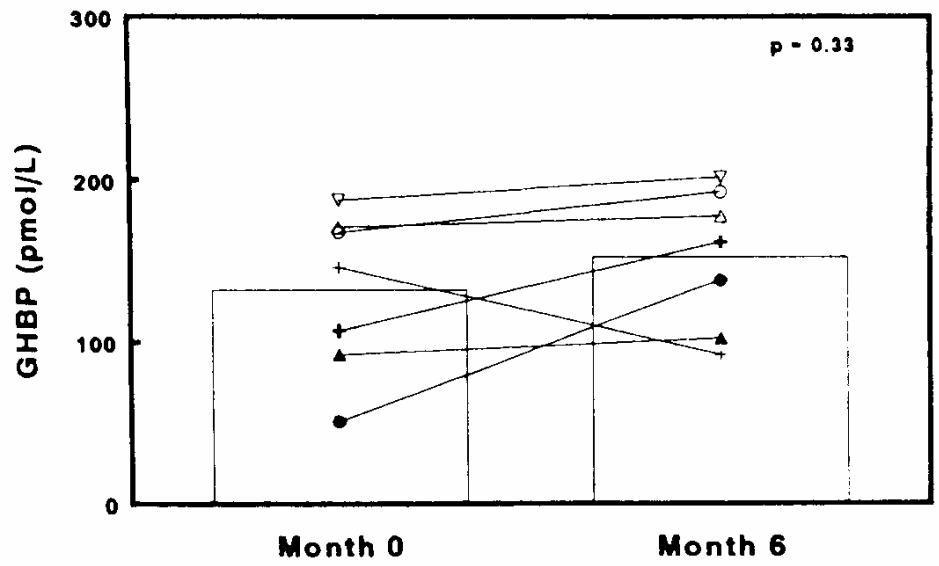
Oliveira Horm Res 1993



$p^* < 0.01$   $** < 0.05$



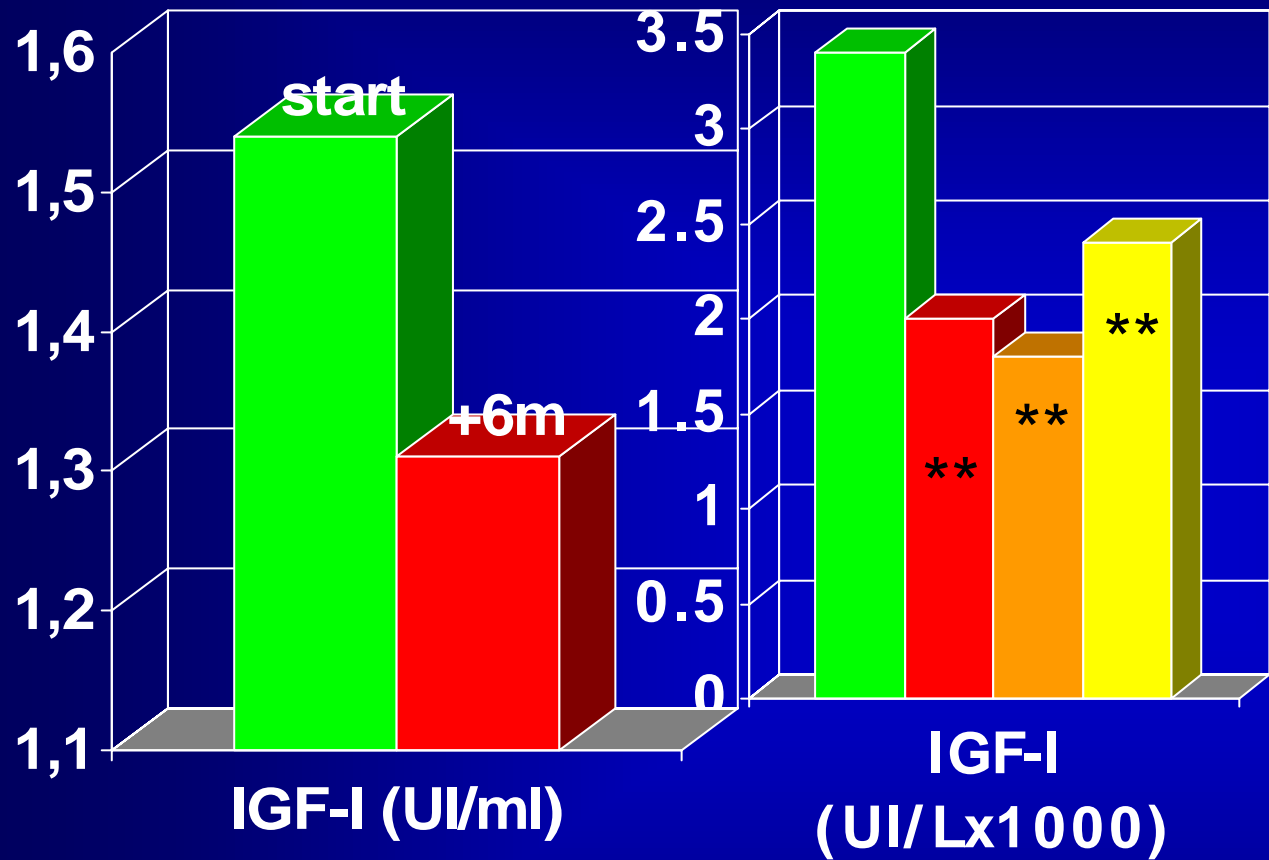
Kobayashi Clin Endocrinol 1994



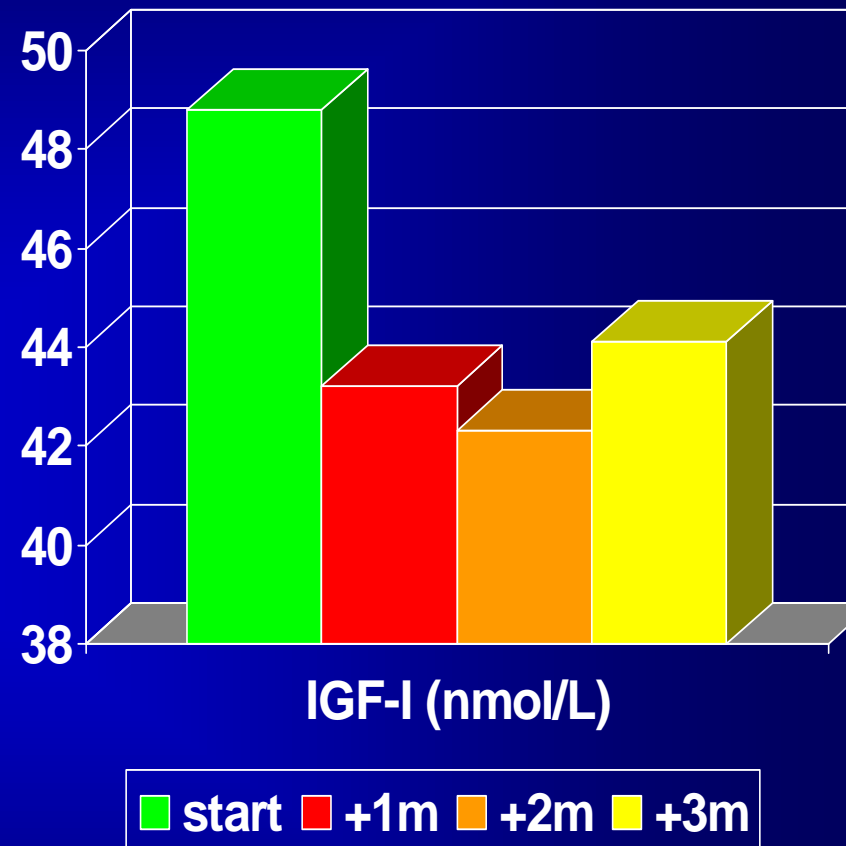
DiMartino-Nardi JCEM 1994

p \* < 0.01 \*\* < 0.05

0.002



p = NS

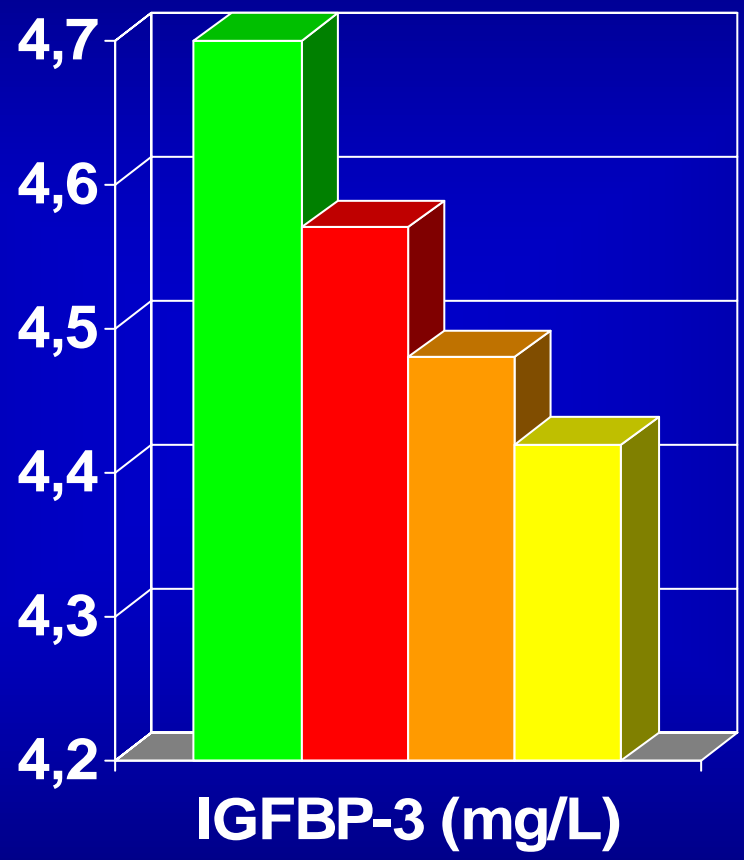


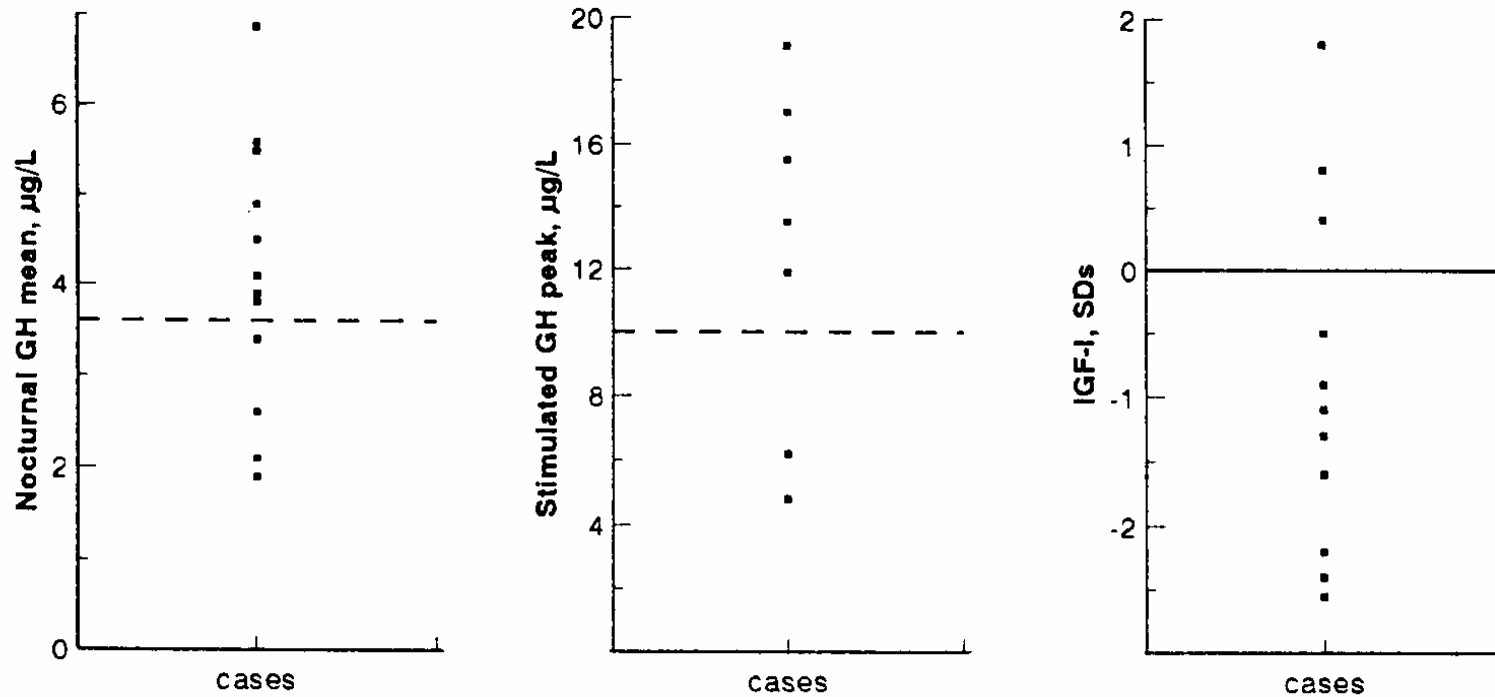
Oliveira Horm Res 1993

Kobayashi Clin Endocrinol 1994

Kanety Clin Endocrinol 1996

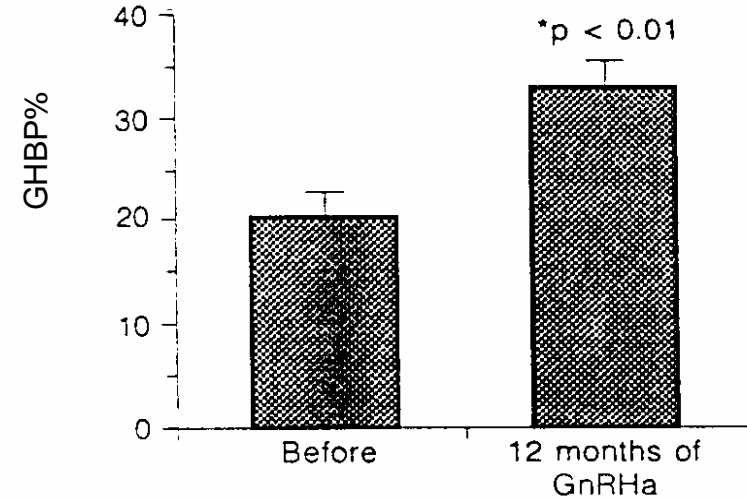
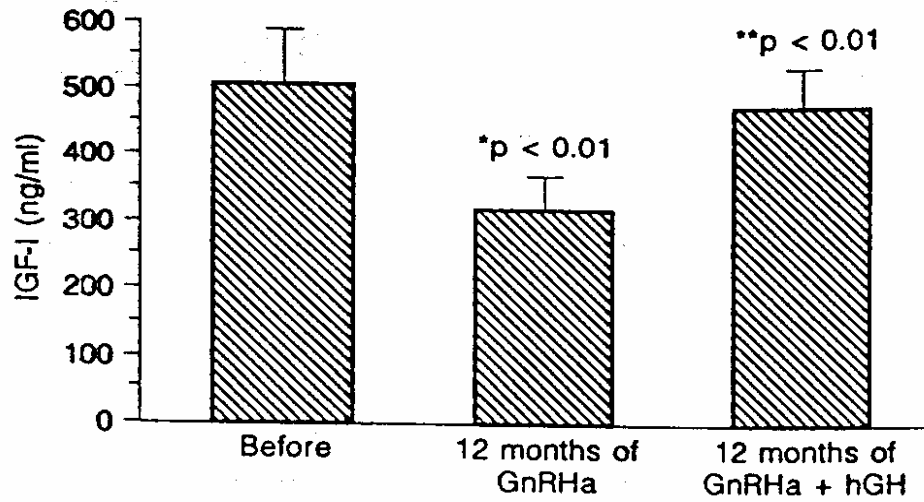
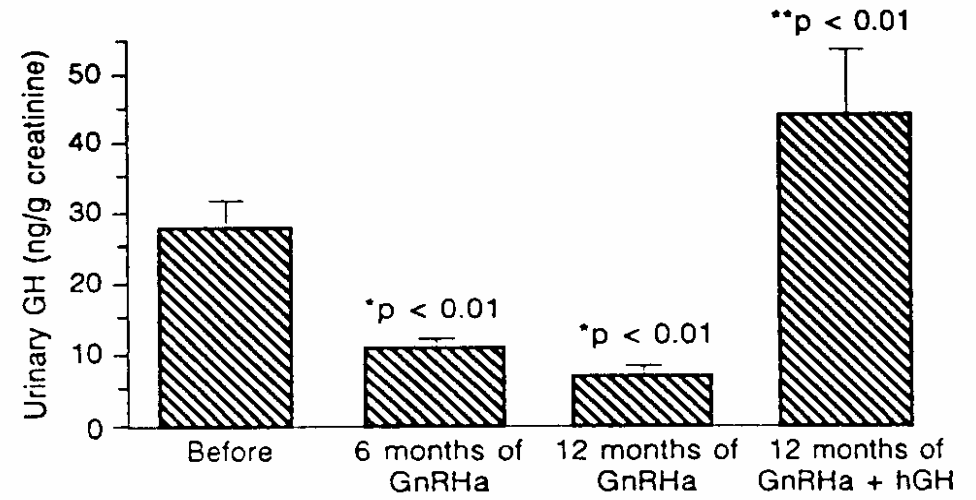
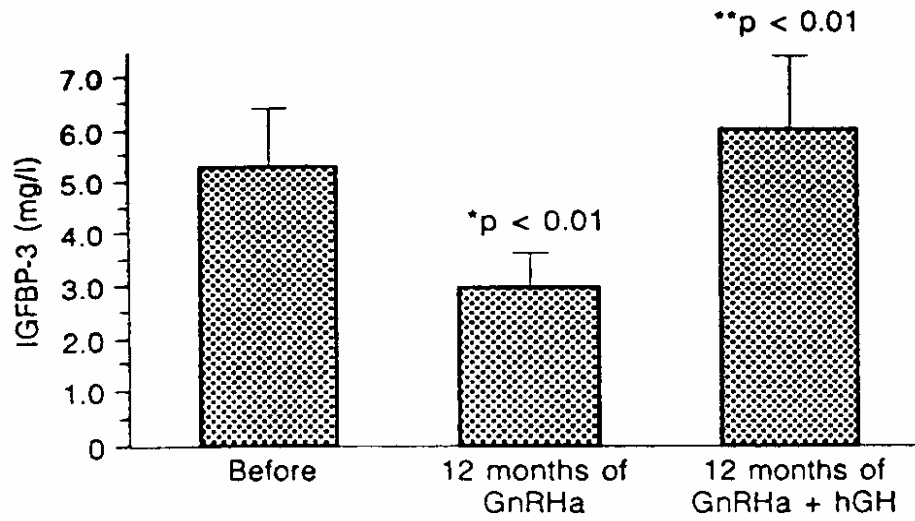
$p = NS$





*Fig. 1.* Nocturnal spontaneous GH secretion means, stimulated GH peaks and IGF-I values in Gn-RH analogue treated patients with subnormal growth velocity (the broken lines represent the cut-off between normal and subnormal values).





Durante la terapia con LHRHa la velocità di crescita si riduce progressivamente, con una notevole variabilità inter individuale.

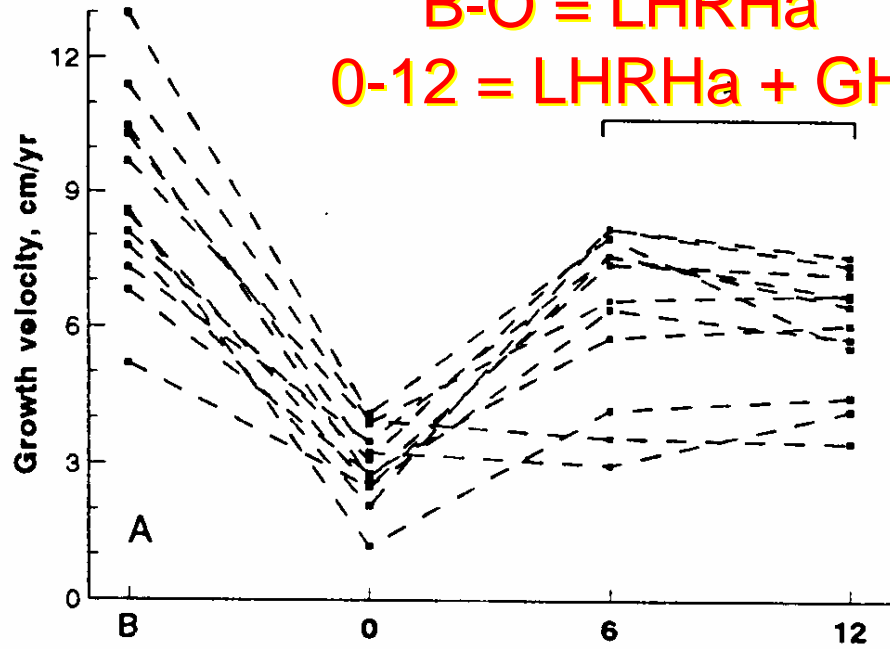
Non esistono parametri in grado di far prevedere l'entità della riduzione nel singolo individuo.

In alcuni pazienti l'entità è tale da compromettere l'efficacia della terapia poiché la velocità di crescita staturale risulta inferiore alla velocità di maturazione ossea, per quanto anche quest'ultima sia rallentata.

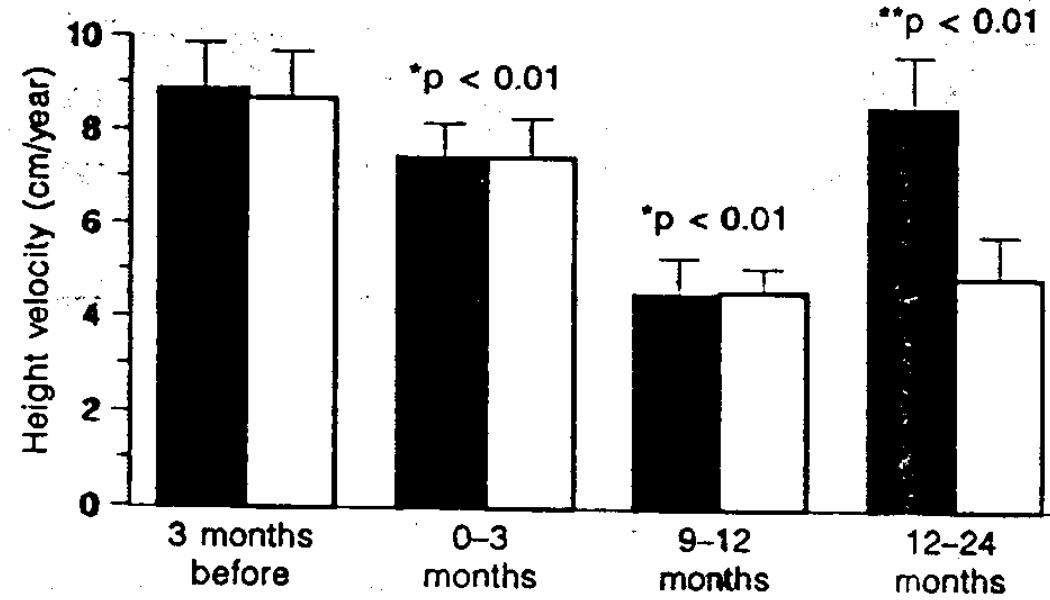
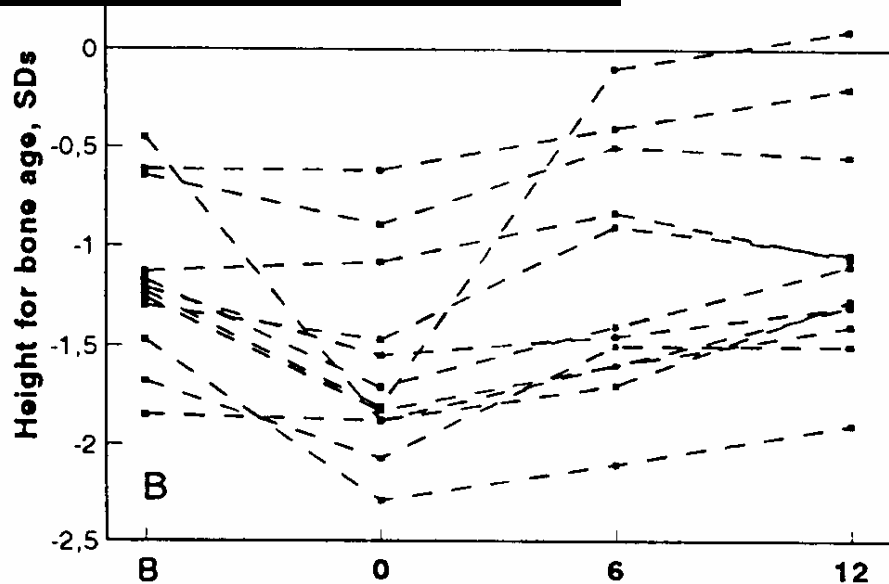
Il marcato rallentamento si accompagna incostantemente ad una netta riduzione della secrezione di GH.

La secrezione di GH/IGF-I ed i livelli di IGFBP-3 non sono correlati alla velocità di crescita

B-O = LHRHa  
 0-12 = LHRHa + GH



Saggese Acta Paediatr 1995

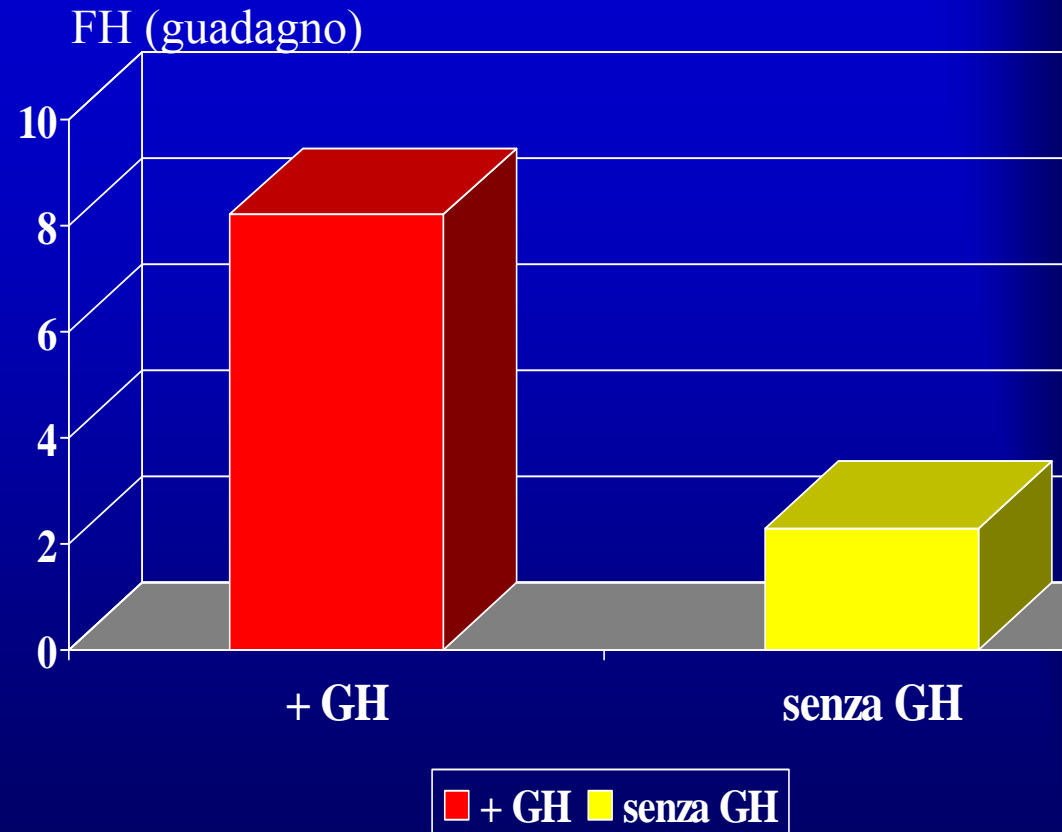
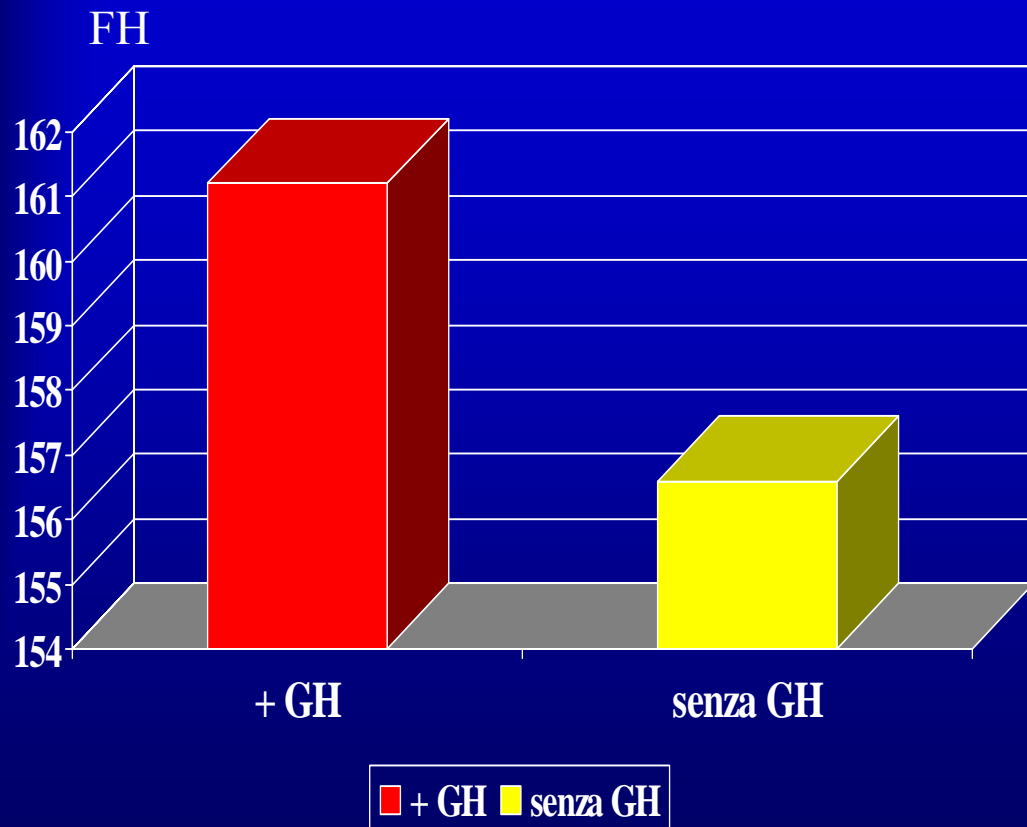


+ rGH

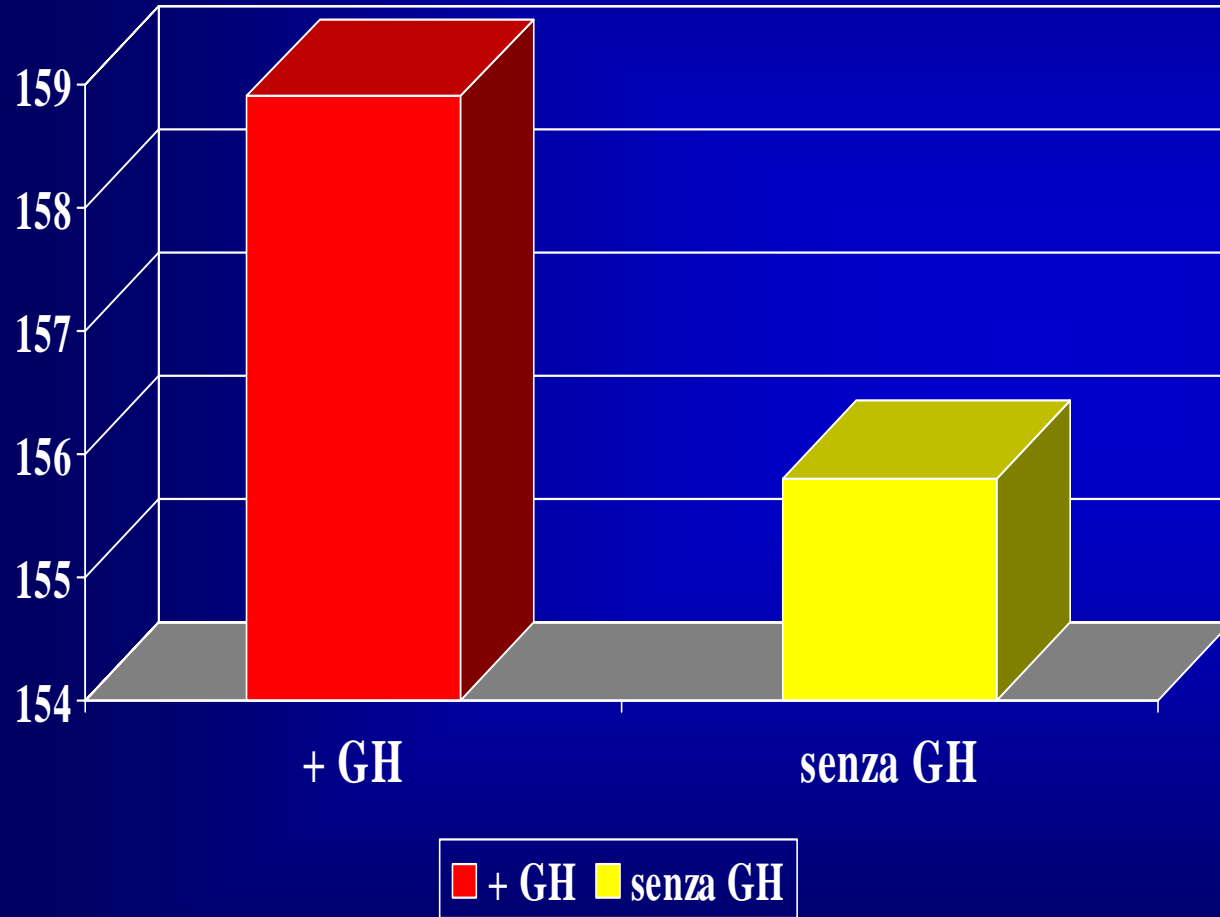
Tatò Horm Res 1995

Altezza finale in 35 pz con PPV trattate con LHRHa (>2-3 aa) con crescita ridotta.

In 17 (GH normosecernenti) aggiunta di GH (in media X 3 aa)



# I bambini adottati (maggiore esperienza nelle F) sono ad elevato rischio di pubertà precoce vera



I risultati dello studio sono di scarsa rilevanza per l'ovvia assenza dell'altezza bersaglio nei due gruppi

Nelle bambine adottate con pubertà anticipata la terapia con LHRHa determina un significativo aumento della FH rispetto all'altezza prevista all'inizio della terapia.

L'aggiunta di GH non determina differenze nell'altezza finale, benché aumenti il guadagno staturale.

Mul D. Clin Endocrinol (Oxf) 63:185-90, 2005

In questa popolazione particolare sono necessari ulteriori studi per determinare il migliore approccio terapeutico (indicazioni e modalità)

# Effetti collaterali della terapia con LHRHa long-acting

---

Sint menopausali: astenia, cefalea-nausea-flush  
Stipsi-Diarrea-Anoressia      Caduta capelli  
Febbre-Sudorazione      Vertigini-Dispnea  
Sonnolenza-Insonnia      Irritabilità-Labilità emot-Depress.  
Riduz. veloc. crescita      Riduz. mineralizz. osso  
Palpitazioni      Disturbi vista  
Edemi periferici      Policistosi ovarica  
Reaz locali: eritema-, indurimento, ascessi sterili  
Perdite vaginali dopo 1° somministrazione di LHRHa

---

# TERAPIA PUBERTA' PRECOCE e PCO

La segnalazione di un aumentato rischio dopo  
terapia con LHRH di policistosi ovarica

Bridges Clin Endocrinol 42:135-40, 1996

non è stato successivamente confermato

Ambrosino MM. J Ultrasound Med 13:501-8, 1994 - Oostdijk W. Arch Dis Child 75:292-7,  
1996 Jensen AM. J Pediatr 132:105-8, 1998 - Heger S. JCEM 84:4583-90, 1999



# Perdita di massa ossea

Ruiz-Echarri M 1999

Nessun effetto negativo della terapia con LHRHa sulla densità minerale ossea in F e M

Heger S. JCEM 84:4583-90, 1999 – Bertelloni S. Eur J Pediatr 159:369-74, 2000  
– Kapteijns-van Kordelaar S Eur J Pediatr. 162:776-80, 2003

La terapia con LHRHa non determina osteopenia o osteoporosi

Partsch C-J & Sippel WG, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16:165-89

La densità minerale ossea è normale con o senza supplementazione con Calcio po, che comunque è consigliata determinando un significativo incremento del parametro

Antoniazzi F. JCEM88:1096-101, 2003

# Il BMI nella PPV è stato descritto

- aumentato pre terapia con persistenza dell'incremento ponderale in corso di terapia e dopo la sospensione della stessa  
(aumentato rischio di obesità nella pubertà precoce)

Palmert MR. JCEM 84:4480-8, 1999 - Heger S. JCEM 84:4583-90, 1999 -  
Chemaitilly W. Clin Endocrinol 54:289-94, 2001  
Paterson WF. Clin Endocrinol 61:626-34, 2004

- aumentato prima della terapia, si riduce durante la stessa

Arrigo T. Eur J Endocrinol 150:533-7, 2004

# Aspetti psico sociali e comportamentali rilevati in caso di comparsa precoce dei caratteri sessuali

Pubertà precoce: aumentato rischio di depressione – irrequietezza – disordini di interiorizzazione con normalizzazione in caso di riduzione o scomparsa del telarca in corso di terapia (realizzabile se Tanner <3)

Pubertà anticipata:

**a 13-15 aa:** netta accentuazione atteggiamento oppositivo adolescenziale in tutte le sedi (casa, scuola, tempo libero) e ridotta performance scolastica

**successivamente** normalizzazione con effetti a distanza della fase precedente: minore scolarità, stato occupazionale inferiore

# La terapia con LHRHa a livello comportamentale determina

Nel sesso maschile la riduzione della frequenza dell'erezione  
della severità di atteggiamenti aggressivi  
della masturbazione

Nel sesso femminile

riduzione della frequenza della masturbazione

minor rischio di aggressione sessuale

scomparsa aumentato rischio di

depressione – irrequietezza – disordini di interiorizzazione

I soggetti con menarca prima di 11 aa, all'età di 15-16 aa, risultavano psicologicamente più fragili e tendevano più facilmente ad atteggiamenti delinquenti; tuttavia queste caratteristiche risultavano transitorie scomparendo nell'età adulta.

Inoltre presentavano precoci esperienze sessuali. All'età di 27 e 43 anni avevano un minor grado di istruzione.

All'età di 43 anni erano più basse e più magre, senza significative differenze nella qualità della vita.

La principale ragione del transitorio comportamento antisociale adolescenziale e del minore livello di istruzione sembra essere la precocità delle relazioni sessuali.

# Criteria proposti x suspens. LHRHa ter

F: Età ossea = 12.5-13.0 aa

Brauner '94

F: Età ossea = 12.0-12.5 aa

Arrigo '96

Oostdijk '96

- In base al target genetico ed al desiderio

pz e/o genitori

Bouccekine '94 - Merke '96

- mai sospendere se età ossea > età statur.

In base al target genetico

David '95

-2cm (F) e -5 cm (M) vs altezza desiderata

Età ossea 13 aa (F) e 14 aa (M)

Tanaka '97

# CONCLUSIONI su base AUXOLOGICA

- Forme transitorie o a lenta progressione

NON vi è l'indicazione al TRATTAMENTO

NECESSARIO il FOLLOW UP - Buona prognosi staturale

- Età ossea > 12 aa

NON vi è l'indicazione al TRATTAMENTO

Cattiva prognosi staturale

- Comparsa sintomi > 8 aa nelle F – Pubertà anticipata

Probabilmente UTILE la

VALUTAZIONE della VELOCITA' di EVOLUZIONE

# CONCLUSIONI

## su base PSICO COMPORTAMENTALE

- Per tutte le forme precedentemente elencate

NECESSITA' di PERSONALIZZARE la DECISIONE

In linea generale

INDICATO il TRATTAMENTO se

- Vi sono gravi disturbi comportamentali conseguenti allo sviluppo puberale
- Vi è un deficit mentale (difficoltà di gestione da parte dei genitori, rischio di abuso sessuale, rischio di gravidanze)



# CONCLUSIONI

INDICAZIONE al TRATTAMENTO per  
TUTTE le ALTRE FORME

SOSPENSIONE della TERAPIA ad  
un'ETA' OSSEA di 12-13 aa

AGGIUNGERE GH nelle forme con NETTO  
RALLENTAMENTO della VELOCITA' di  
CRESCITA?

DATI ATTUALI NON CONCLUSIVI

There is a general consensus among paediatric endocrinologists that the treatment of true CPP is indicated in many cases.

In children with modestly early puberty who are not fulfilling the diagnostic criteria, this is not the case.

Effects is rich in girls but sparse in boys.

GnRH agonists are generally effective and safe drugs; the suppression of puberty is reversible and there is much information on GnRH agonists for the treatment of CPP showing very few adverse effects.

The effects on final height are well documented in girls < 6 years of age.

There is some (but not highly convincing) evidence for their effect on final height for those of 6 - 8 years of age and there is no evidence for an increase in final height after the age of 8 years in girls.

If a decision to have treatment is taken, treatment should start immediately as a possible benefit is less probable if the start of treatment is delayed.

When treatment should be stopped is a matter of controversy.

Combination with growth hormone increases final height, but the clinical relevance can be discussed as well as the health economy aspects.

The limits of indications are still to be defined.

# NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Leuprolina Depot efficace per 3 mesi  
Inibizione LH nel 95% dei pazienti

Carel JC. JCEM 87:4111-6, 2002

Aggiunta di E2 a piccole dosi

in caso di netta riduzione della velocità di crescita staturale  
al fine di conservare una valida velocità di crescita  
senza determinare una accelerazione della velocità di  
maturazione ossea

Lampit M. JCEM 87:687-90, 2002

