



Pubertà Precoce

S. Bernasconi
Dipartimento Età Evolutiva
Università di Parma

Tabarka 2006

sbernasconi@ao.pr.it

Precocità di sviluppo sessuale

*Comparsa dei Caratteri
sessuali secondari prima
degli 7-8 anni nella femmina
e dei 9 anni nel maschio*

CAUSE DI PUBERTA' PRECOCE

• Gonadotropino-dipendente

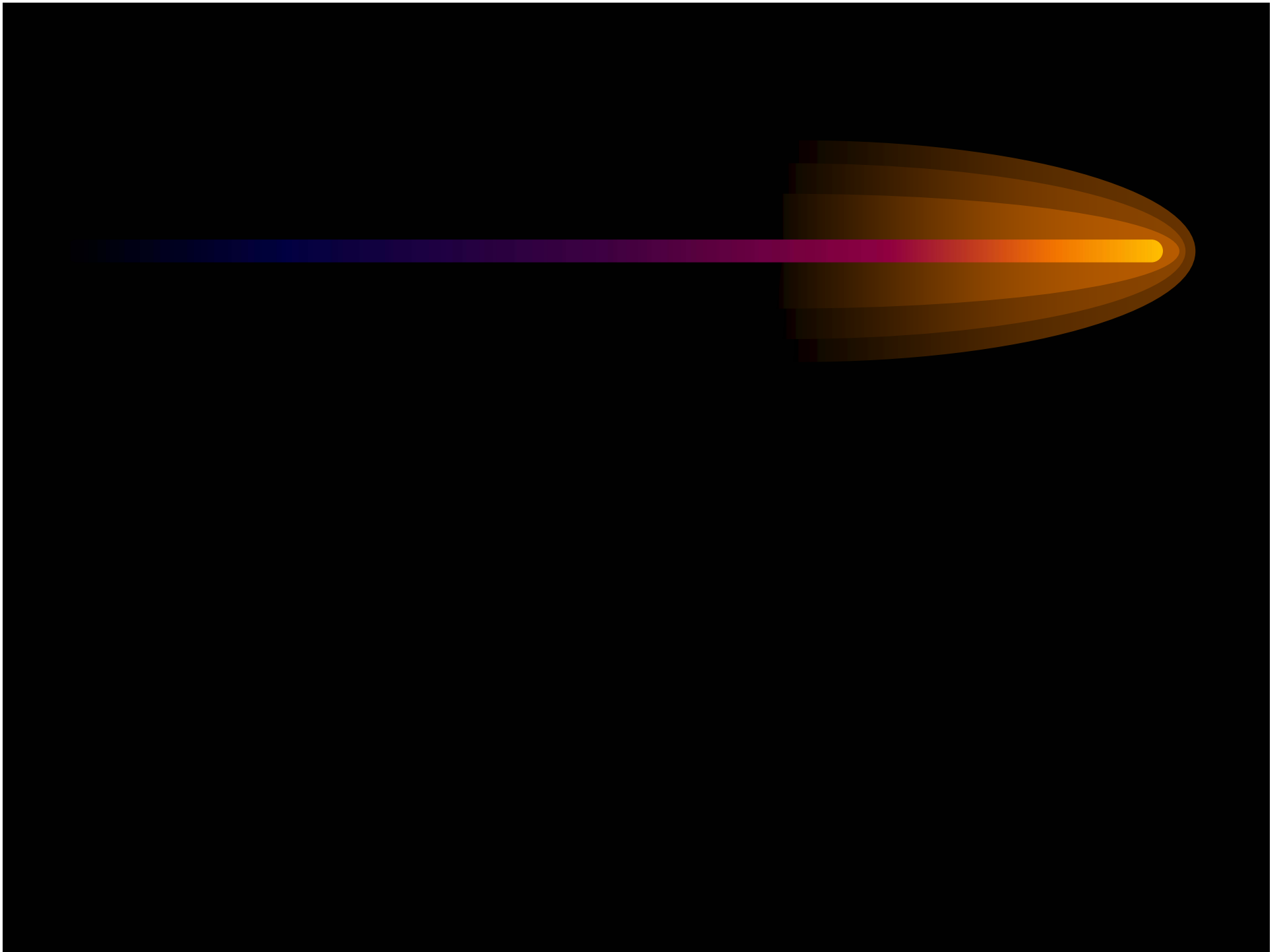
- Idiopatica
- Tumori (amartoma, astrocitoma, ependimoma)
- Idrocefalo
- Encefaliti, Meningiti, Ascessi
- Neurofibromatosi
- Sella vuota

• Gonadotropino-indipendente

- Sindrome adrenogenitale
- Tumori surrenalici
- Sindrome di McCune-Albright
- Tumori ovarici
- Cisti follicolari
- Testotossicosi
- Tumori del testicolo
- Steroidi sessuali esogeni, ambientali

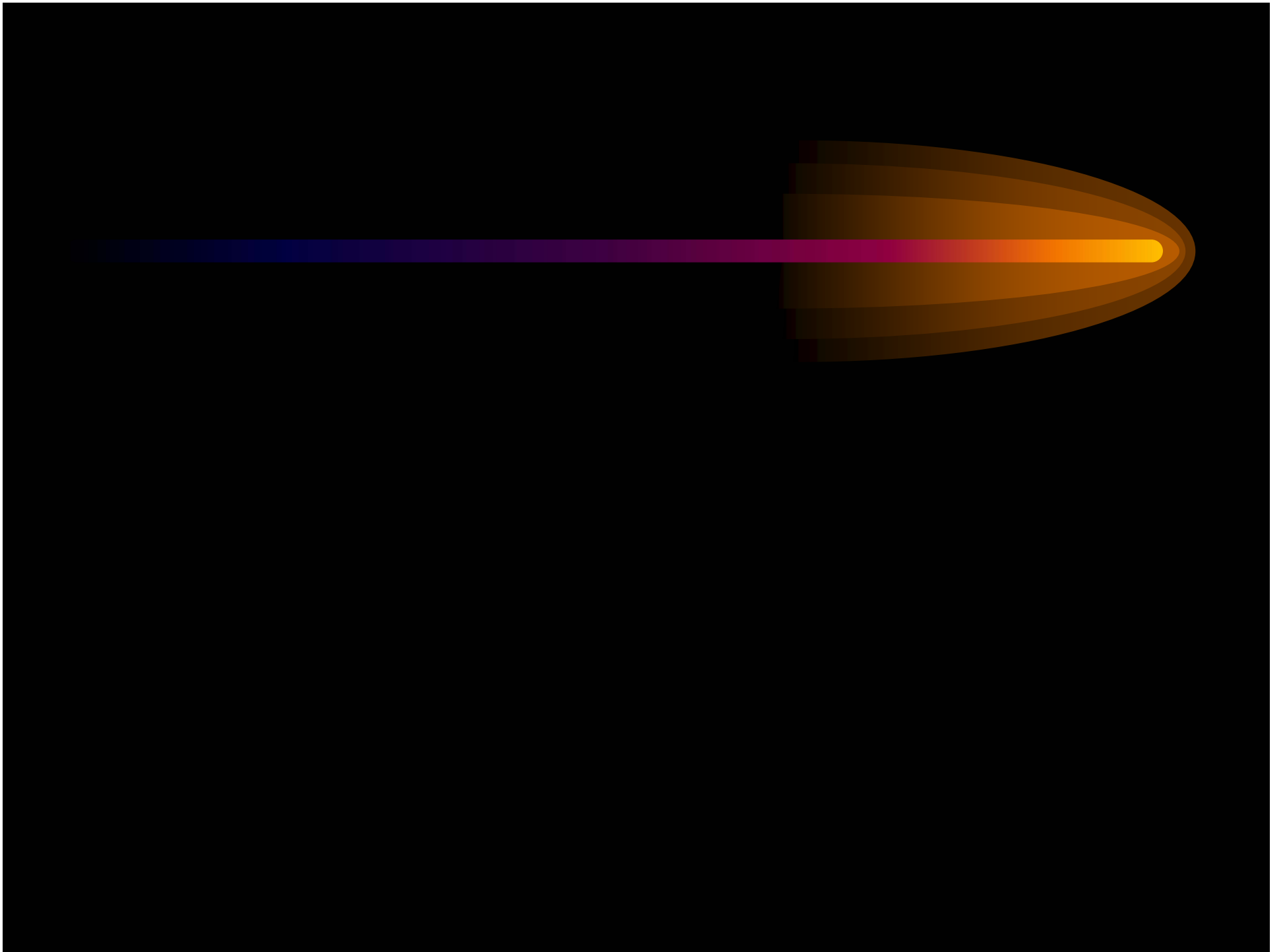
La pubertà precoce vera idiopatica, causa di gran lunga più frequente di comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari, ha una incidenza di 1:5000-10.000 con un rapporto M/F di 1:10

(maggiore frequenza nei bambini adottati)



Cosa fare

- *Esami di I livello*
 - Rx carpo per età ossea
 - Ecografia pelvica (femmine)
 - Valutazione precoce con il centro di riferimento
- *Esami di II livello*
 - Indagini ormonali, RMN, di *competenza del Centro di Riferimento*



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)

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

L'efficacia della terapia dipende positivamente da

- Altezza all'inizio ed alla fine del trattamento
 - Durata del trattamento
 - EO alla fine del trattamento
 - Altezza bersaglio

Negativamente da

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

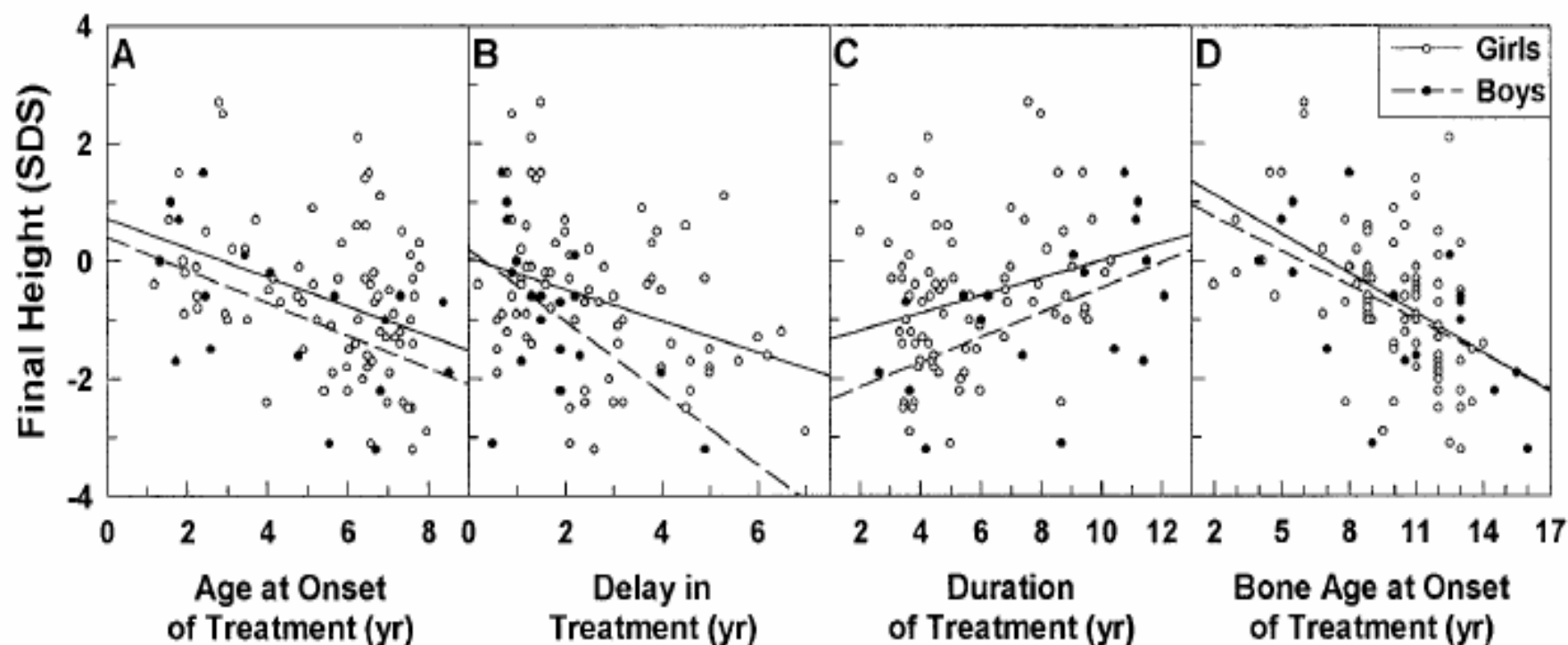
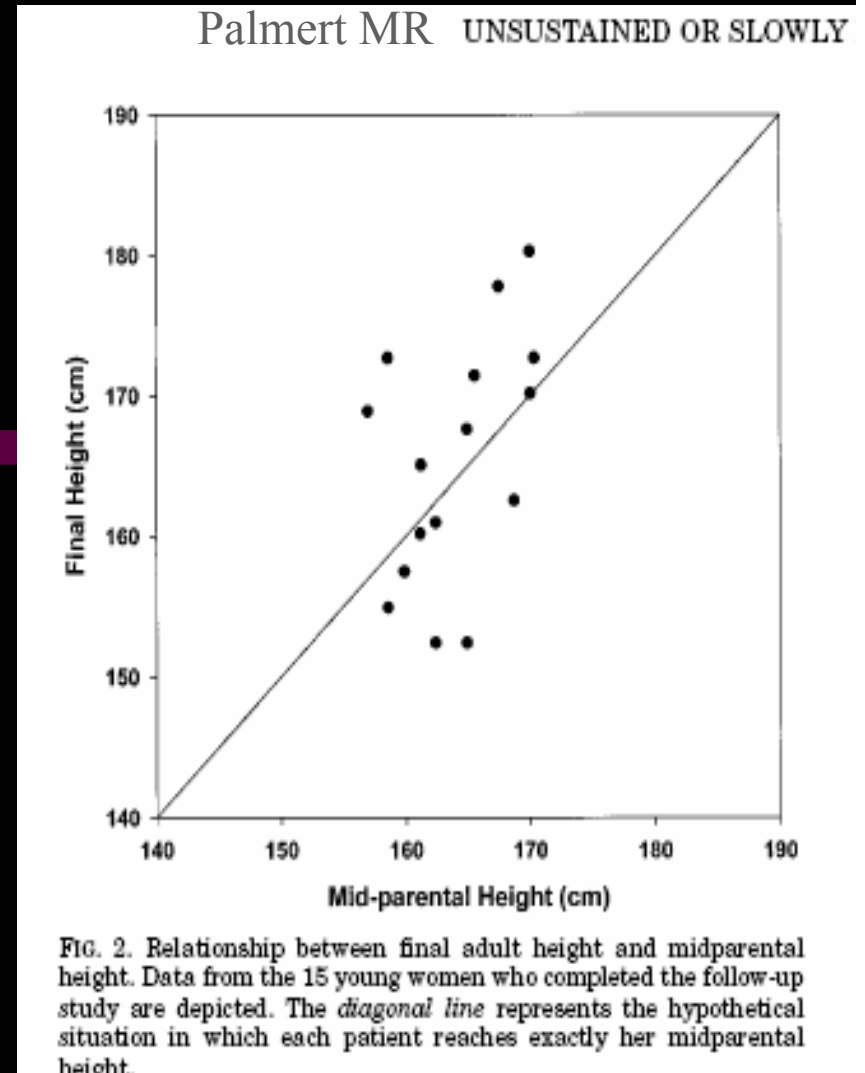


FIG. 3. Adult height as a function of age of onset of treatment (A), delay in onset of treatment (B), duration of treatment (C), and bone age at onset of treatment (D). Girls are represented by the *open circles* and *solid regression lines*; and boys, by the *solid circles* and *dashed regression lines*. 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



Ghirri P. Gynecol Endocrinol 11:301-5, 1996 - Palmert MR. JCEM 84:415-23, 1999 – Adan L. Horm Res 56:297-302, 2002 – Lazar L. JCEM, 86:4127-32, 2001 -

*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

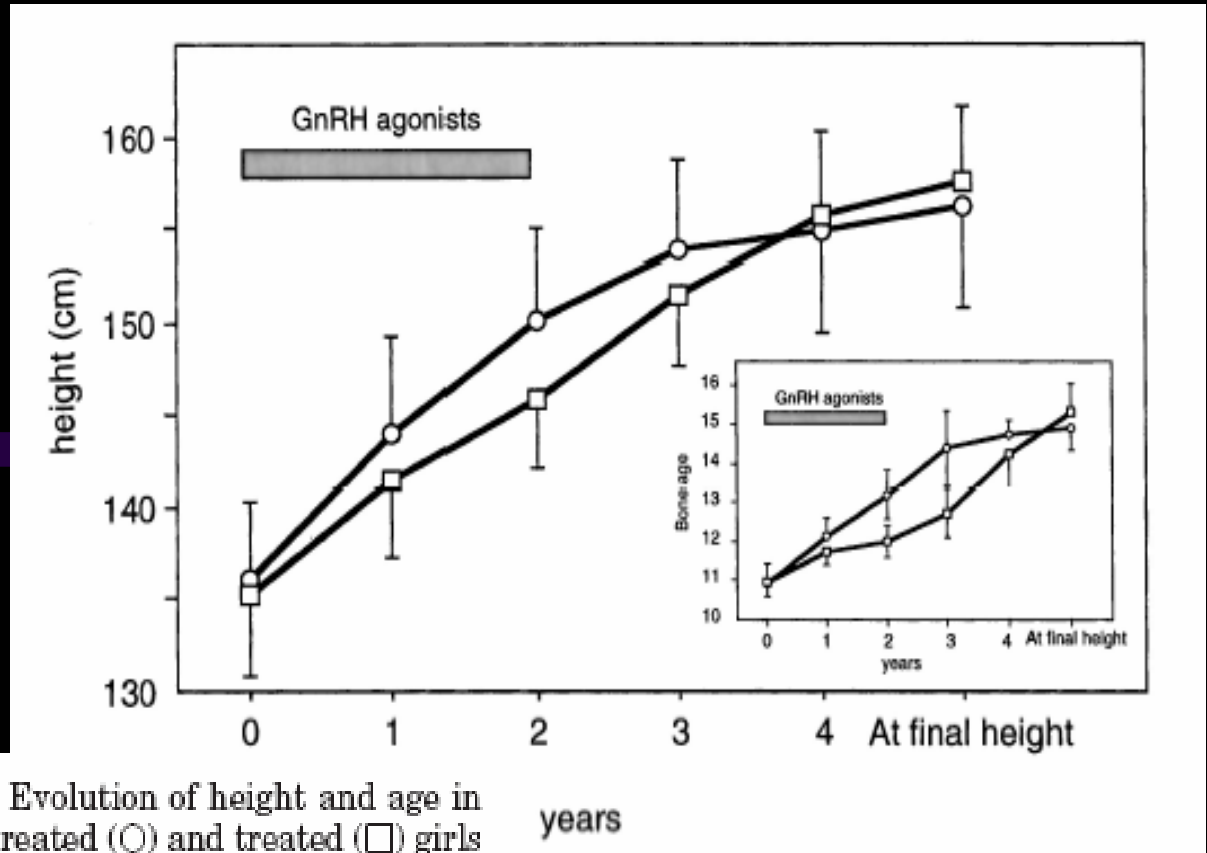


FIG. 1. Evolution of height and age in the untreated (○) and treated (□) girls vs. years of study.

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

*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

INDICAZIONI ALLA TERAPIA

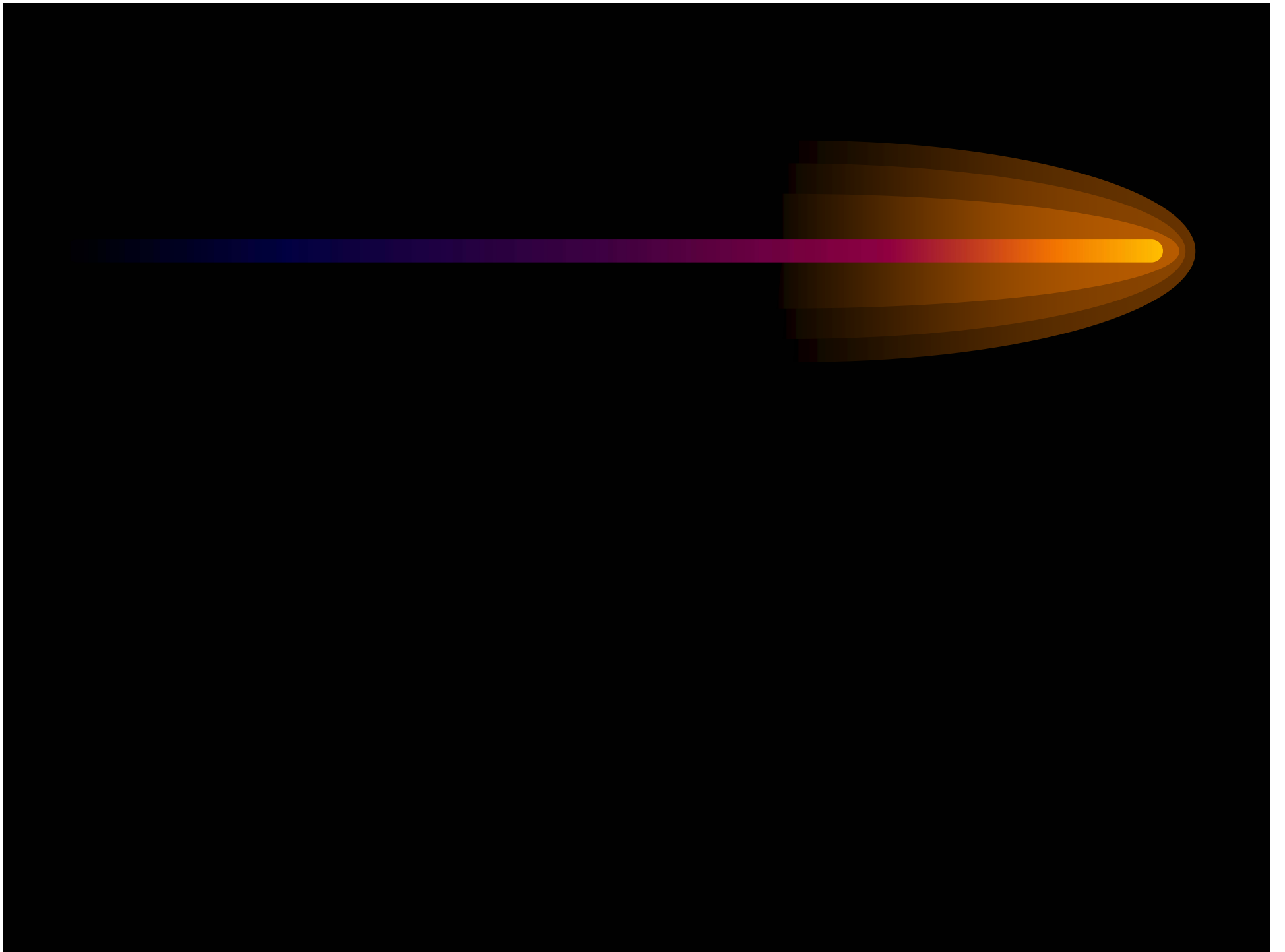
- Età comparsa sintomi precoce
 - EO > 2 aa all'EC e > all'ES
- Altezza prevista < TH o < 3° perc.
- Rapida progressione dei sintomi

INDICAZIONI ALLA TERAPIA



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)



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

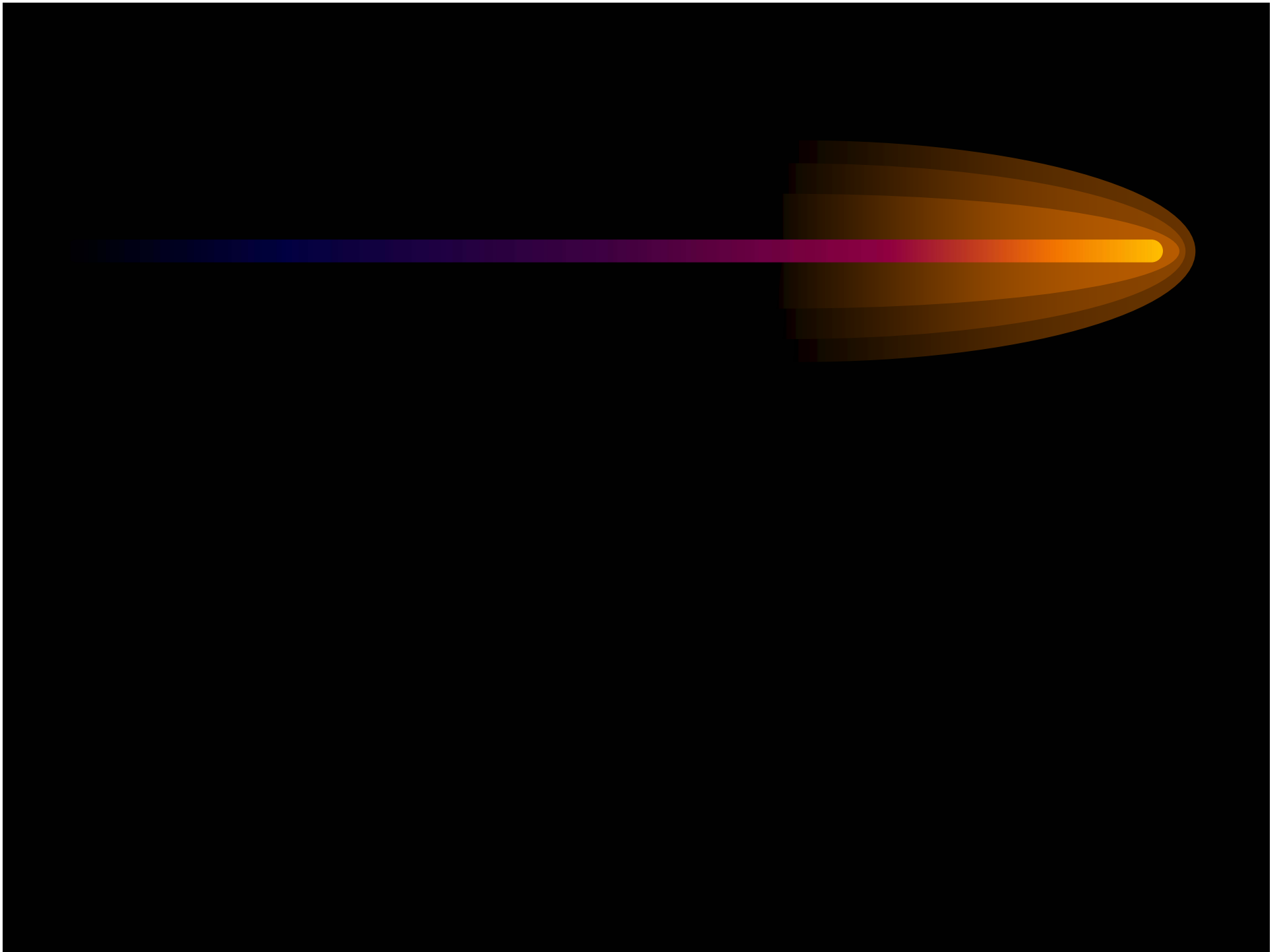
Autore	No pz	aa ter	+cm vs
Oostdijk 96 00	31F-5M 87 F-9M	3.4	3.5 vs PH 7.4 vs PH-entro TH
Kauli 97	48 F		1.9 vs TH ←
Carel 99	58F-8M	>2	corrisponde TH
Heger 99	50 F	4.4	78% nel TH
Arrigo 99	71 F	>2	90% nel TH ←
Partsch 99	52 F	5.9	78% nel TH
Bertelloni 00	9 M	5.6	nel TH

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.

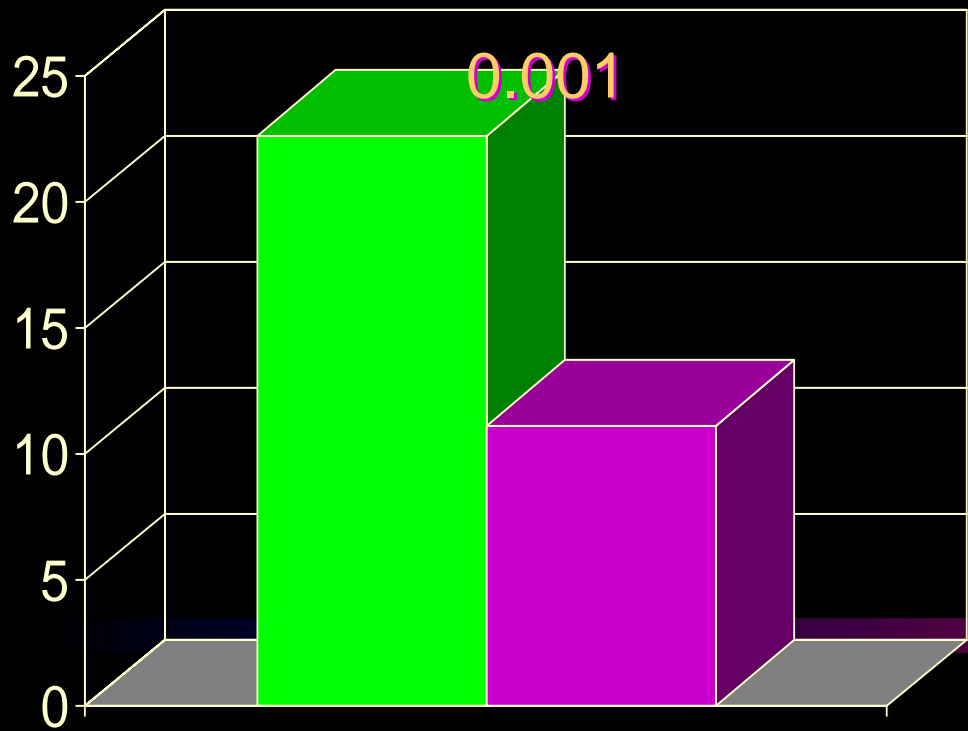
Riduz. veloc. crescita Riduz. mineralizz. osso

Palpitazioni Disturbi vista

Edemi periferici Policistosi ovarica

Reaz locali: eritema-, indurimento, ascessi sterili

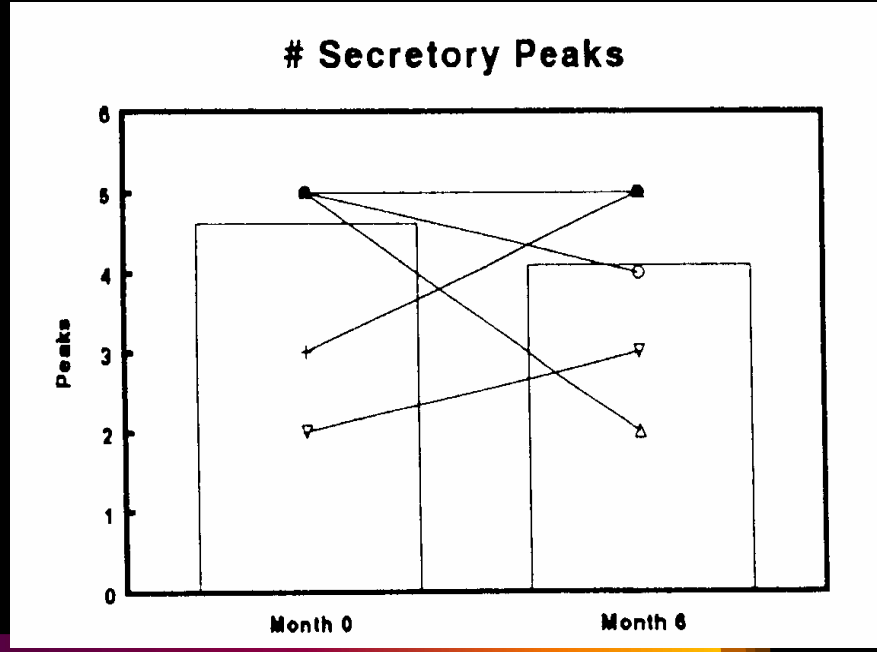
Perdite vaginali dopo 1° somministrazione di LHRHa



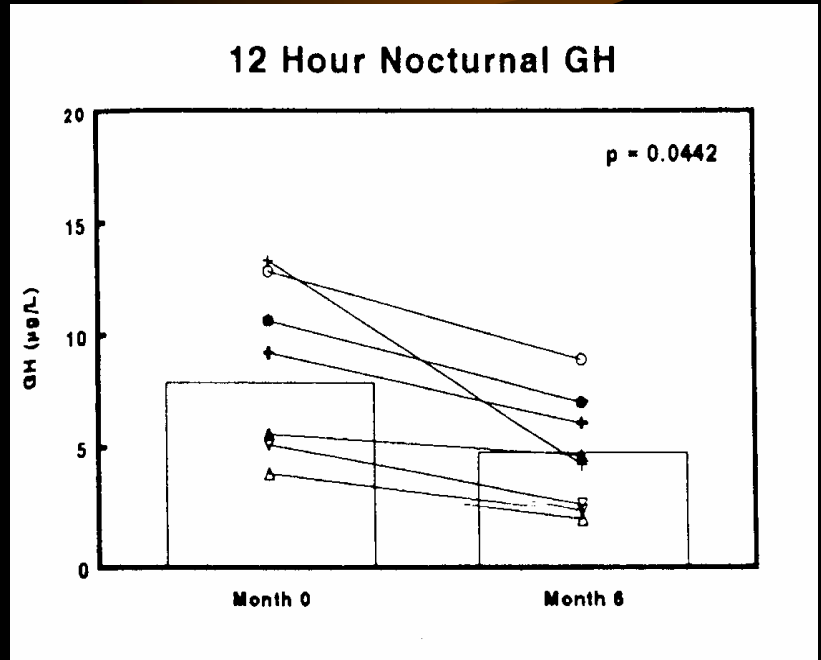
GH picco

■ Inizio ■ + 6 mesi

Oliveira Horm Res 1993



DiMartino-Nardi JCEM 1994



p * < 0.01 ** < 0.05

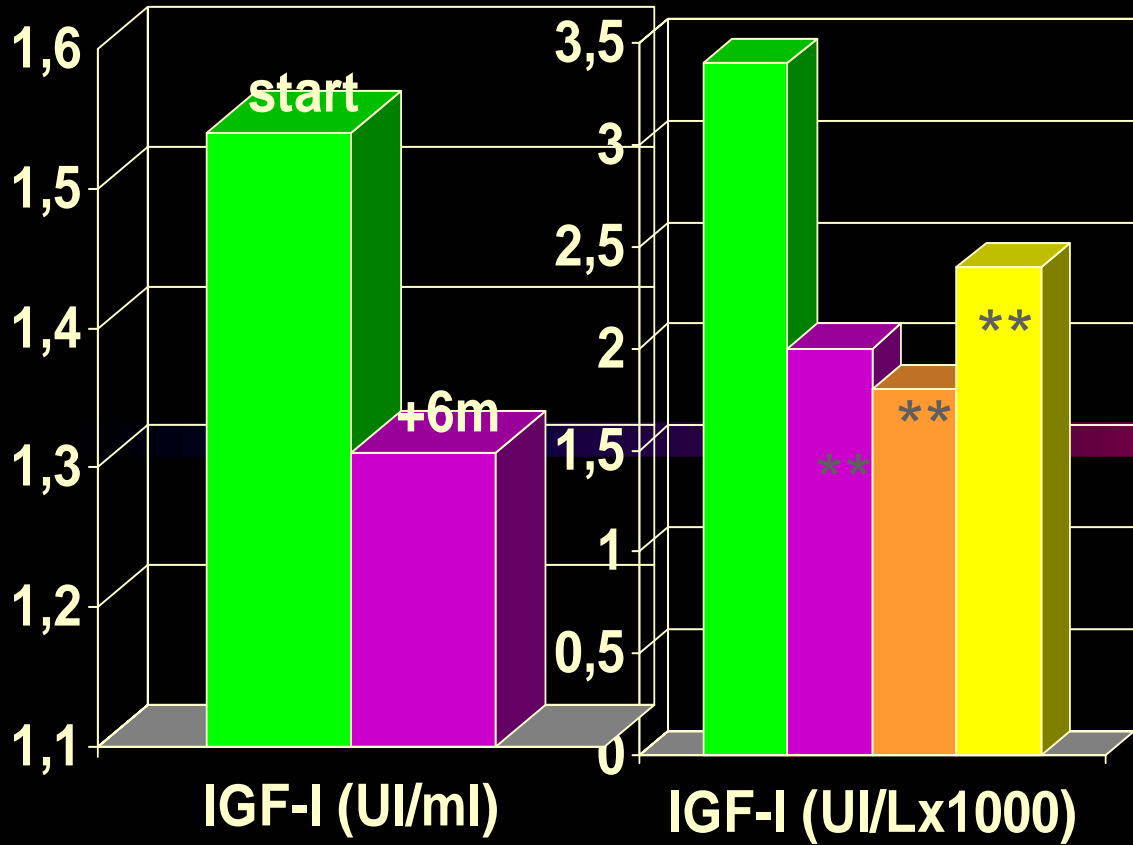


Kobayashi Clin Endocrinol

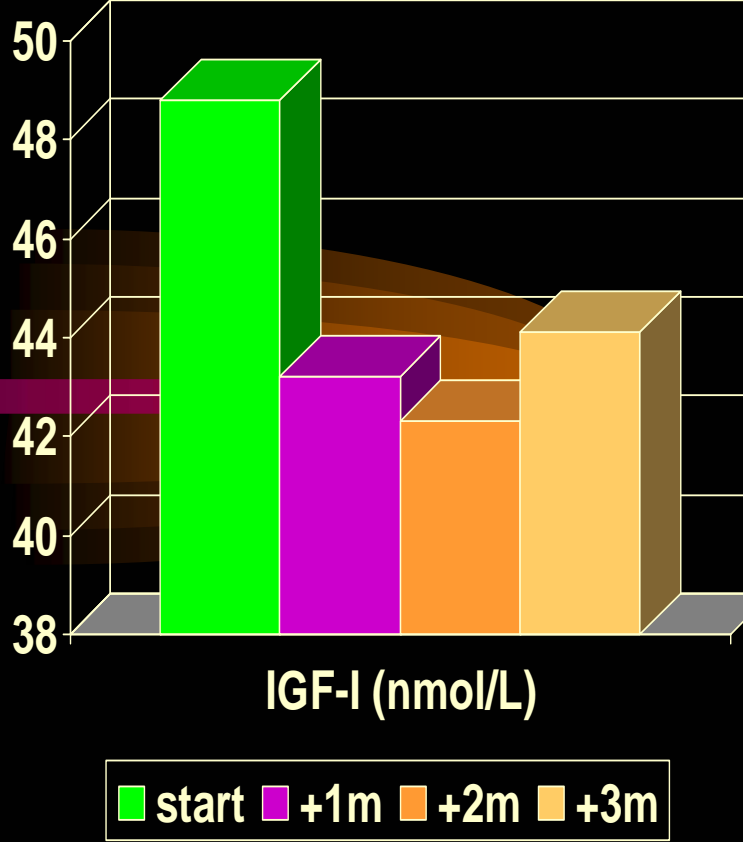
1994

p * < 0.01 ** < 0.05

0.002



p = NS



Oliveira Horm Res 1993

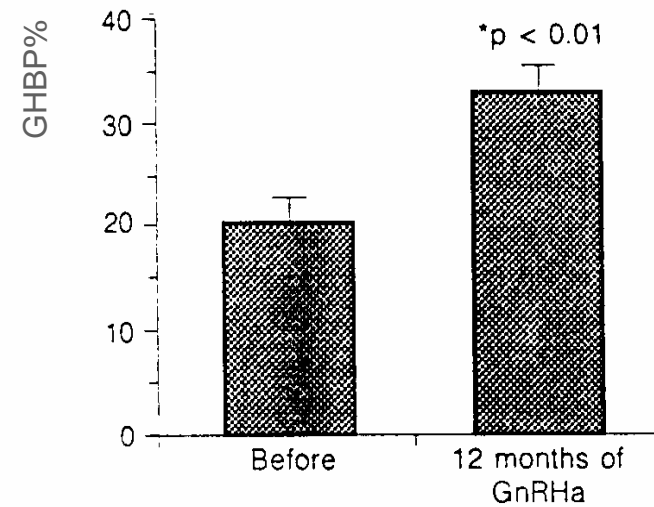
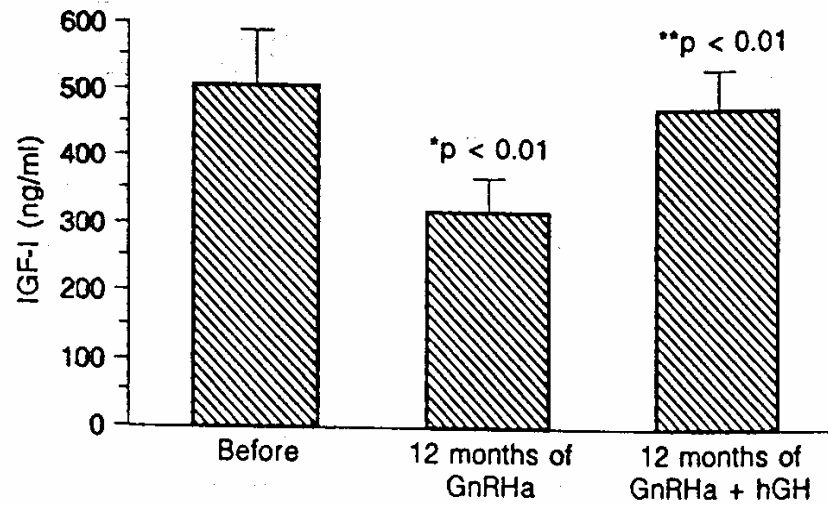
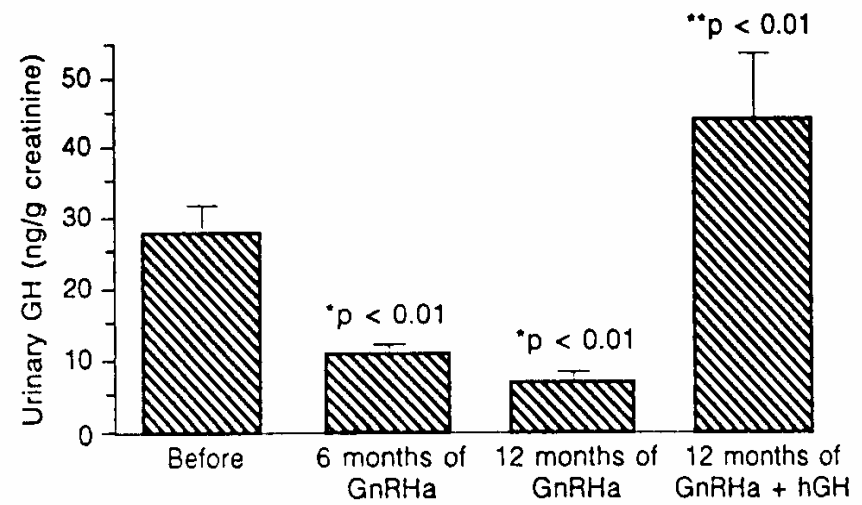
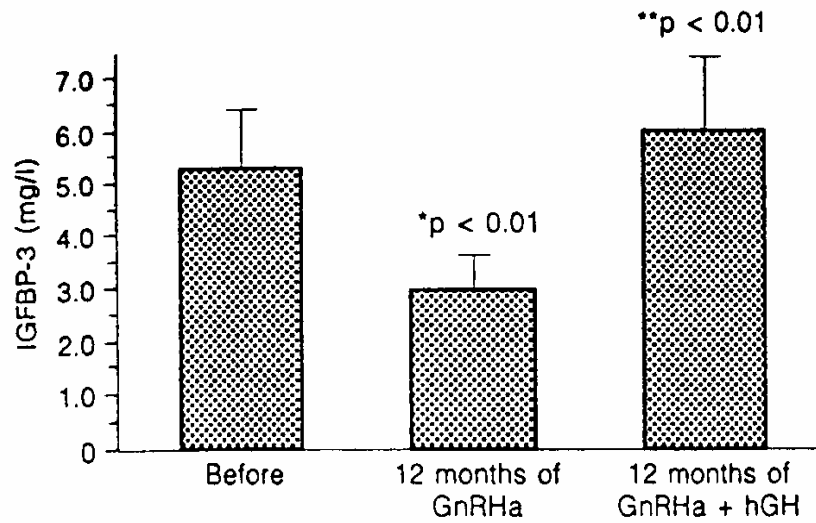
Kobayashi Clin Endocrinol 1994

Kanety Clin Endocrinol 1996

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.



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


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

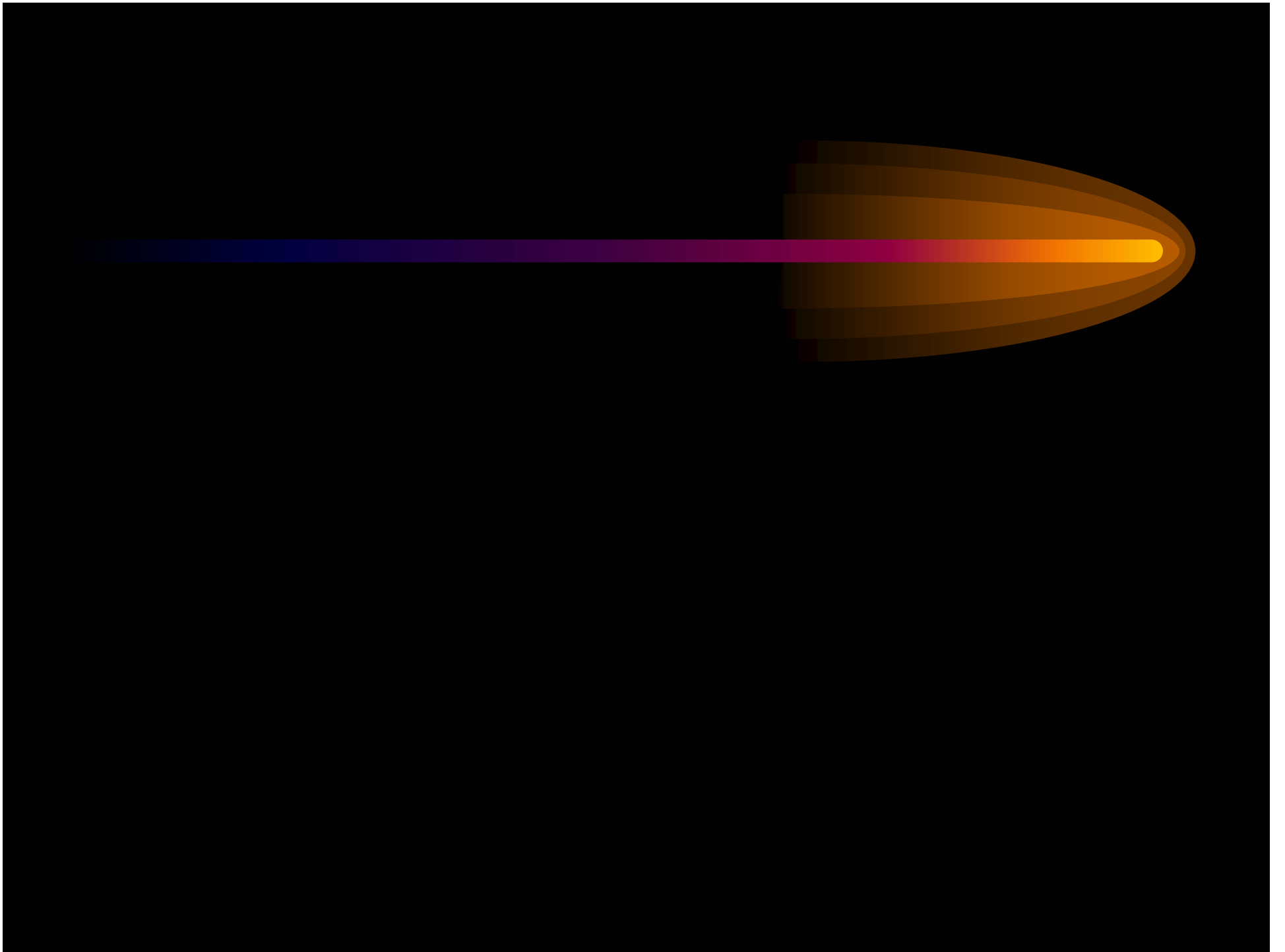
La terapia con LHRHa non determina osteopenia o osteoporosi

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

Perdita di massa ossea



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



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.

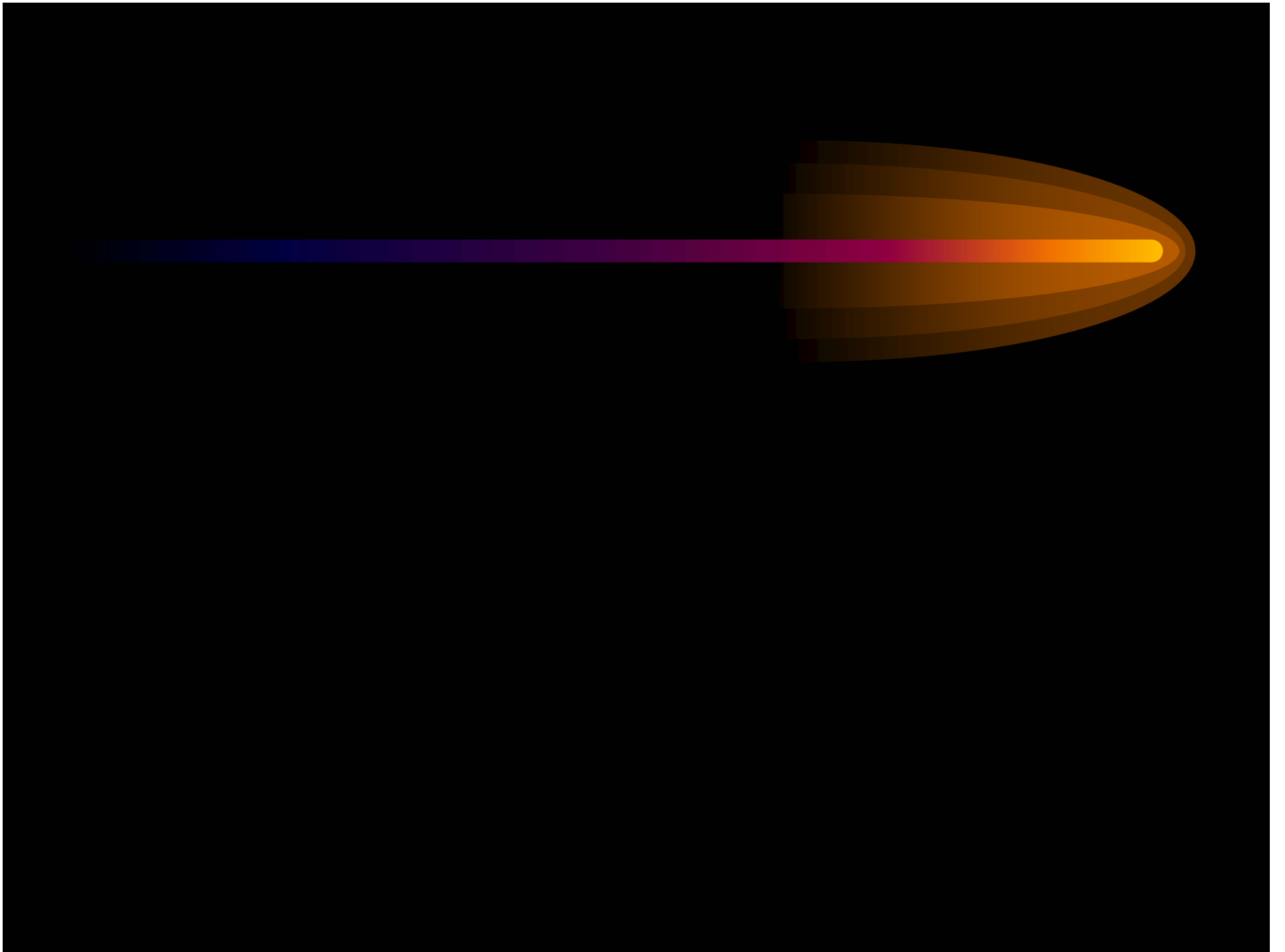
The effects on final height are well documented in girls < 6 years of age.

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

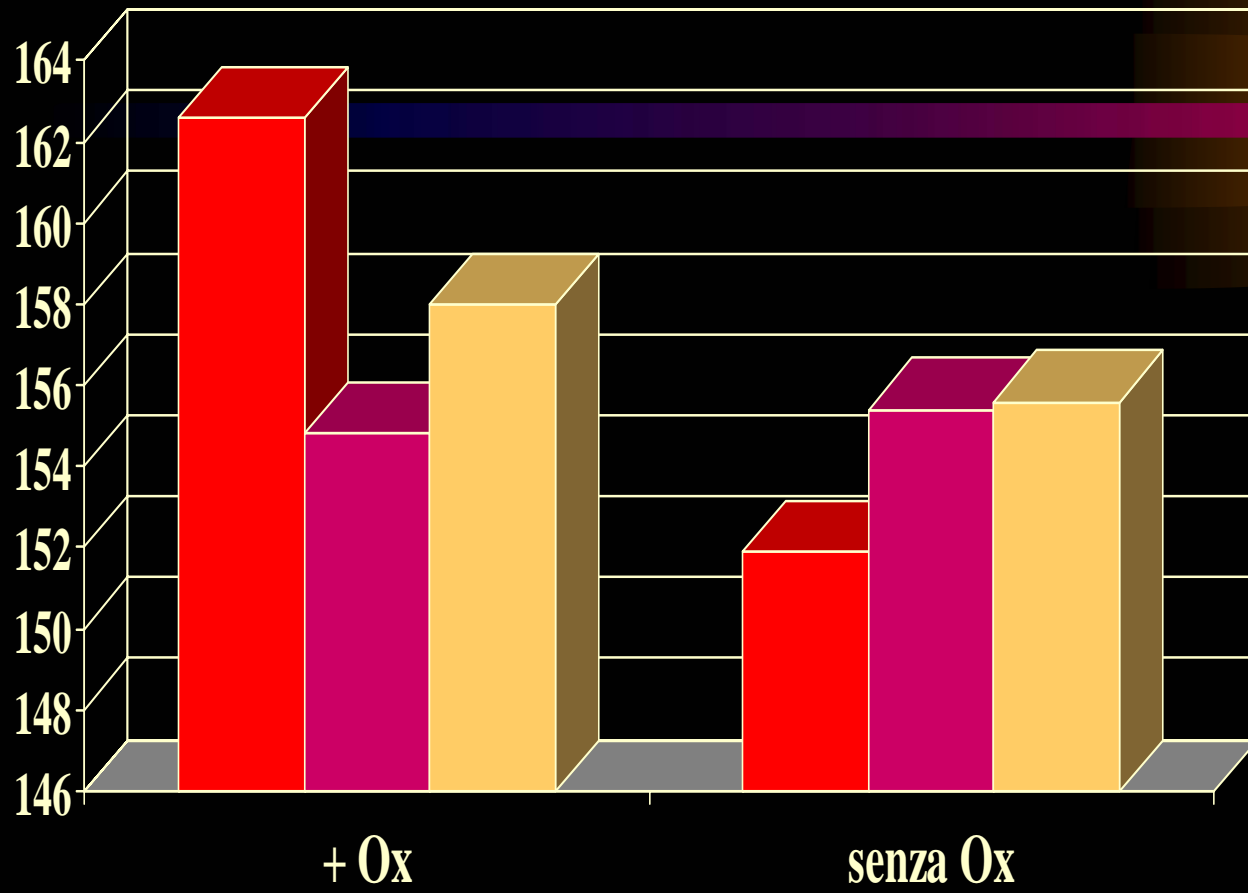
Inibizione LH nel 95% dei pazienti

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



■ Alt finale ■ Alt prevista ■ Alt target