

La pubertà femminile: come e quando esordisce, con che ritmo procede, quando intervenire

SALVATORE DI MAIO

Struttura Complessa di Auxologia ed Endocrinologia, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

C'è in atto una revisione, e probabilmente anche un cambiamento generazionale, del "tempo" della pubertà femminile. Tempo che non vuol dire solo momento di esordio ma anche ritmo di sviluppo, "allegro, andante, allegretto ma non troppo, lentissimo". La variabilità individuale, la fisiologia o la fisiopatologia, la statura finale, la necessità di controllo e di intervento comportano un approccio più morbido di quanto forse si poteva pensare qualche anno fa.

I primi segni di sviluppo sessuale nella bambina, e in particolare la comparsa del tessuto mammario, sono stati finora considerati "precoci" quando compaiono prima dell'età di 8 anni^{1,3}. Tuttavia un recente lavoro su circa 17.000 bambine nordamericane⁴, evidenziando un inizio più precoce dello sviluppo puberale, in particolare un anticipo di circa un anno sia nelle bambine di razza bianca sia in quelle di origine afroamericana, ha suggerito la necessità di riconsiderare la definizione di pubertà precoce.

Una Commissione della Società di Endocrinologia Pediatrica Lawson Wilkins¹ ha indicato nell'età cronologica di 7 anni per le bambine bianche il limite al di sotto del quale la comparsa di segni puberali richiede un approfondimento completo; invece all'età tra 7 e 8 anni solo l'evidenza di fattori complicanti costituirebbe indicazione a un approfondimento diagnostico.

Questi fattori aggravanti sono rappresentati dal sospetto di una patolo-

FEMALE PUBERTY: ONSET, DEVELOPMENT AND NEED FOR DIAGNOSTIC WORKUP (Medico e Bambino 21, 20-26, 2002)

Key words

Female puberty, Telarche, Precocious puberty, Diagnosis

Summary

Over the last century there has been a trend to earlier onset of female puberty and a great variability of the age of onset has been observed. A tendency towards a slower pubertal development, particularly in cases at earlier onset, has also been observed, and it has been shown that the final growth deficit consequent to early onset puberty may be ultimately compensated. As a consequence, the age limits for defining when puberty is precocious and for starting a diagnostic workup have been reexamined. Precocious puberty is now defined as initial appearance of secondary sexual characters before 7 years of age. Between 7 and 8 years a diagnostic workup is recommended when the speed of pubertal development appears abnormal. Treatment with LHRH analogues is in principle indicated only in cases with idiopathic central precocious puberty with onset before 6 years of age.

gia neurologica, oppure da una rapida progressione della pubertà (segni auxologici sfavorevoli quali l'accelerazione della velocità di crescita staturale, l'età ossea avanzata di oltre due anni rispetto a quella cronologica, prognosi staturale inferiore al target genetico) oppure, infine, dalla presenza di problemi psicologici.

PRUDENZA ED ELASTICITÀ NELLA DIAGNOSI DI PUBERTÀ PRECOCE

Non sono mancate su questo punto voci discordanti o, comunque, di invito alla cautela, negli stessi Stati Uniti e anche in Italia. Infatti, Rosenfield e collaboratori⁵, pur riconoscendo che lo sviluppo puberale che inizia nelle

ragazze dopo i 6 anni di età è spesso lentamente progressivo e ha una buona prognosi, temono che con un eccessivo ampliamento della definizione di "pubertà normale" possa sfuggire qualche caso patologico. A loro volta Cisternino e collaboratori⁶, in uno studio multicentrico italiano su 428 bambine affette da pubertà precoce centrale, hanno trovato un'associazione di anomalie neurogene nel 16% delle bambine, il cui esordio puberale era compreso tra i 7 e 8 anni di età, per cui anch'essi invitano alla prudenza in attesa di chiarire se le lesioni riscontrate sono incidentali oppure sono in rapporto causale con la prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi.

È chiaro allora che il significato biologico e clinico dell'inizio "anticipato" della pubertà rappresenta un problema aperto della clinica pediatrica endocrinologica. Nell'attesa che si completino gli studi in corso anche nella popolazione italiana sui tempi di normale maturazione puberale delle bambine, come quello che si svolge in Campania e che vede coinvolti in prima linea i pediatri di famiglia (come emerso nel Convegno Nazionale "Pediatría: dalla ricerca alla clinica", svoltosi a Napoli il 24 e 25 novembre 2000), può essere utile, nell'ambito dei vari problemi posti dalla clinica della pubertà precoce, discutere la definizione dell'età del normale sviluppo puberale, perché da questa dipendono importanti decisioni diagnostiche e terapeutiche.

L'accrescimento è il fenomeno più caratteristico dell'età evolutiva che, attraverso progressive trasformazioni sia somatiche che psicologiche, evidenti soprattutto in età adolescenziale, si conclude con il raggiungimento della maturità della persona adulta capace di riprodursi.

MATURAZIONE LENTA E MATURAZIONE RAPIDA

L'accrescimento è un processo dinamico in cui vanno distinti la dimensione di crescita e il tempo di crescita^{7,8}. Entrambi sono governati dalla legge della variabilità biologica. Infatti, se osserviamo una carta di percen-

tili di altezza (o di peso), possiamo notare che per una determinata età c'è un ambito di normalità, cioè un insieme di valori che comprende convenzionalmente il 95% delle osservazioni della popolazione normale di riferimento. Pertanto, per una stessa età cronologica, i bambini presentano dimensioni diverse e, se immaginiamo di disporli in ordine crescente, a un estremo ci sono alcuni individui più bassi (o più leggeri), all'altro individui più alti (o più pesanti), ma tutti rappresentano varianti della norma e crescono con una velocità normale.

Riferendoci per semplicità solo alla dimensione "statura", tralasciando il peso, la condizione dei soggetti più bassi è tradizionalmente definita come *bassa statura familiare*, quella dei soggetti più alti *alta statura costituzionale*.

Se queste ultime sono varianti della dimensione di crescita, esistono anche le varianti del tempo di crescita. Infatti, i bambini crescendo si avvicinano con ritmo diverso agli obiettivi finali rappresentati dall'altezza adulta e dalla capacità di riprodursi: lo sviluppo può essere rapido o lento, e per dirla con Franz Boas, riportato da Tanner⁸:

«Certi bambini suonano lo spartito della crescita in modo andante, altri allegro, qualcuno lentissimo».

DETERMINANTI DELLA STATURA FINALE

Le varianti del tempo di crescita sono rispettivamente il ritardo costituzionale di crescita e di pubertà e la pubertà anticipata.

L'altezza adulta⁹ può considerarsi come la somma della crescita nelle varie età pediatriche. Come nelle prime età, anche durante la pubertà la crescita è il prodotto della velocità di crescita (centimetri guadagnati in un determinato intervallo di tempo) per la durata della crescita (intervallo di tempo trascorso tra due osservazioni). Tuttavia la crescita è possibile sino alla fusione tra diafisi ed epifisi e pertanto, se è una funzione diretta della età cronologica, è una funzione inversa della maturazione scheletrica.

Una troppo rapida maturazione scheletrica, attraverso una prematura fusione diafiso-epifisaria, determina un arresto precoce della crescita staturale, compromettendo il potenziale genetico e infine l'altezza finale.

La valutazione della maturazione o età ossea, e delle sue variazioni nel tempo, costituisce un parametro fondamentale nello studio clinico della variabilità biologica¹⁰.

È chiaro che il tempo di crescita condiziona la dimensione di crescita: a una stessa età cronologica e a parità di potenziale genetico il bambino con "crescita lenta" è più piccolo di quello che cresce con ritmo "allegro" e, viceversa, il bambino con crescita rapida è più alto di quello che cresce lentamente. Queste due diverse modalità di crescita, l'una lenta e l'altra rapida, sono contraddistinte rispettivamente dal ritardo e dall'avanzamento dell'età ossea. Tuttavia questa situazione è temporanea e, a parità di altre condizioni, oltre il potenziale genetico, come la nutrizione e altri fattori ambientali, è un fenomeno transitorio che alla fine termina con altezze adulte uguali.

ETÀ DEL NORMALE SVILUPPO PUBERALE

C'è un generale consenso su chi trattare (bambine con pubertà precoce centrale), tuttavia tale concordia è solo apparente in quanto ognuna delle variabili prese in considerazione (*Tabella I*) non è ancora ben definita, essendo diverse le opinioni tra i vari Autori¹. Noi qui ci occuperemo soltanto dell'età del normale sviluppo puberale, la cui definizione è centrale nel trattamento delle bambine con bassa statura.

Poiché la definizione di precocità di un evento si basa sul 95% delle osservazioni della popolazione generale di riferimento, cioè è convenzionalmente considerato precoce se è al di sotto del limite inferiore del terzo centile, oppure se è al di sotto delle due deviazioni standard (DS) dalla media normale, per definizione ci saranno

PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE:
TRATTAMENTO

CHI TRATTARE?

Ogni ragazza con:

- Segni precoci di pubertà
- Età ossea significativamente avanzata rispetto alla norma
- Altezza predetta significativamente inferiore alla norma
- Risposta di tipo puberale al test con LHRH

VARIABILI NON ANCORA
BEN DEFINITE

1. L'età del normale sviluppo puberale
2. La definizione di significativo avanzamento dell'età ossea
3. La definizione di altezza predetta ridotta
4. La definizione di risposta puberale delle gonadotropine

Tabella I

soggetti normali anche al di fuori di questi limiti arbitrari che comprendono il 95% della popolazione. Questi rappresentano una variante della norma, che in letteratura è indicata con varie espressioni.

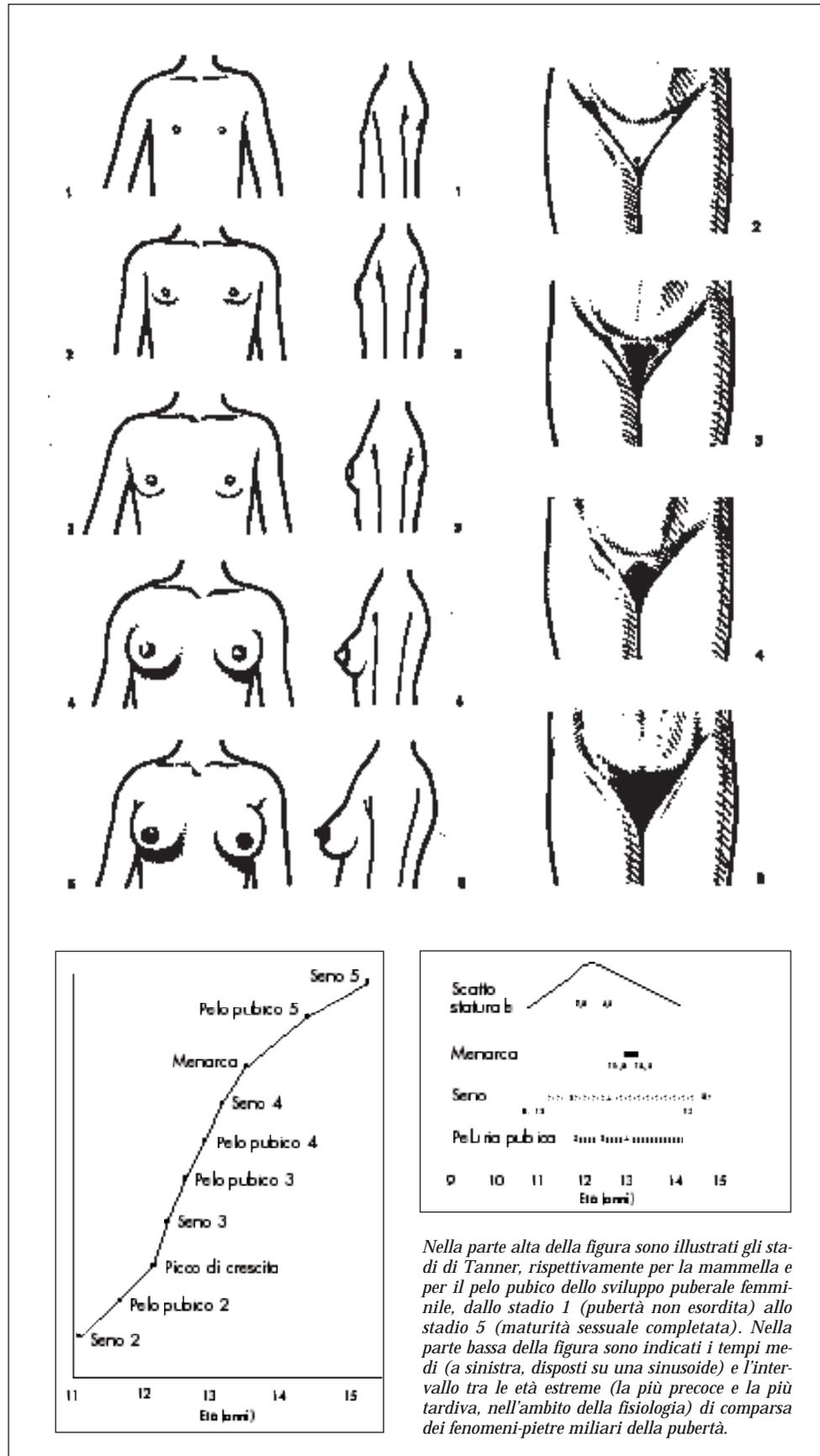
La pubertà anticipata

In Italia, in accordo con Nicoletti¹¹, con l'aggettivo "anticipata" viene indicata la pubertà che inizia tra 8 e 9 anni, cioè tra -2,5 e -1,5 DS dall'età media di comparsa dello stadio B2.

Nella letteratura anglosassone Stanhope e Brook¹² definiscono *early puberty* la pubertà «solo lievemente in anticipo rispetto al normale tempo di inizio» e in pratica a inizio tra l'età di 7,5 anni e 8,5 anni.

Secondo Bouvattier e collaboratori¹³, variante della norma va considerata la pubertà nelle femmine che inizia tra 8 e 10 anni ed è detta *advanced puberty*. In ogni caso questa variante si pone all'estremo del continuum della variabilità normale, cioè rappresenta un evento che potremmo definire "primiziale", cioè "il primo frutto della stagione".

Come abbiamo visto, l'età convenzionale finora accettata, al di sotto della quale l'inizio della pubertà va definito precoce, è quella di 8 anni. Se



Nella parte alta della figura sono illustrati gli stadi di Tanner, rispettivamente per la mammella e per il pelo pubico dello sviluppo puberale femminile, dallo stadio 1 (pubertà non esordita) allo stadio 5 (maturità sessuale completata). Nella parte bassa della figura sono indicati i tempi medi (a sinistra, disposti su una sinusoide) e l'intervallo tra le età estreme (la più precoce e la più tardiva, nell'ambito della fisiologia) di comparsa dei fenomeni-pietre miliari della pubertà.

I TEMPI E I MODI DELLA PUBERTÀ FISIOLÓGICA

La pubertà è costituita da un insieme di fenomeni, centrati sullo sviluppo delle gonadi e sulla iniezione degli ormoni gonadici (testosterone, estrogeni e progesterone), attivata dall'iniezione ipofisaria di gonadotropine (Gn), LH e FSH, a sua volta indotta dallo specifico Releasing Factor (Gn-RH). Il testosterone è prodotto dai testicoli e dal surrene. Gli estrogeni (estradiolo ed estrone) sono prodotti dalle ovaie, ma in piccola misura derivano, per aromatizzazione, anche dal testosterone surrenalico. Durante tutto lo sviluppo prepuberale, la produzione di gonadotropine è pulsatile ma assai modesta e così pure quella di ormoni gonadici (testosterone, estrogeni e progesterone). In assenza di gonadi, tuttavia (come accade nella sindrome di Turner), le Gn sono aumentate già in età prepubere, il che dimostra come già allora funzioni il controllo reciproco tra gonadotropine e ormoni gonadici (feed-back negativo).

Lo sviluppo puberale è iniziato da diminuzione della sensibilizzazione del feed-back negativo, con un incremento della frequenza e dell'ampiezza dei picchi notturni di LH, a cui segue un aumento delle dimensioni delle gonadi e della produzione di ormoni gonadici. Gli effetti somatici di questi ormoni, che interagiscono con il GH, sono costituiti da un aumento delle dimensioni della ghiandola mammaria, dovuto agli estrogeni (in entrambi i sessi ma tipicamente nella femmina); dalla comparsa e poi dall'aumento di pelo pubico e ascellare, dovuto prevalentemente agli androgeni surrenalici; dall'aumento della statura e del peso, dovuto alla crescita della cartilagine di coniugazione, della massa muscolare (specie nel maschio) e del grasso (specie nella femmina). Questi fenomeni seguono una progressione abbastanza precisa che viene sintetizzata dalla stadiazione di Tanner (vedi *Figure a lato*).

L'insieme di questi fenomeni dura 2-3 anni, iniziando nella femmina dopo i 7 anni, nel maschio dopo i 9 anni, e si conclude col menarca (nella femmina) e con l'arresto della crescita staturale, per la scomparsa della cartilagine di coniugazione e la saldatura delle epifisi per effetto degli estrogeni (di derivazione ovarica nella femmina, da aromatizzazione del testosterone nel maschio). L'età in cui la pubertà ha inizio varia considerevolmente da persona a persona; l'età di inizio e di fine della pubertà si collocano lungo una gaussiana. I limiti indicati (8 anni nella femmina) corrispondono a -3 DS rispetto alla media; tuttavia questo limite va valutato con una certa elasticità, e quando la precocità è di pochi mesi si parla piuttosto di pubertà anticipata.

LA PUBERTÀ PRECOCE E LA PUBERTÀ ANTICIPATA

Per definizione, la pubertà precoce (o anticipata) vera è isosessuale ed è "completa", riguarda cioè sia i caratteri sessuali primari (dimensioni dell'ovaio > 2 ml) che i caratteri secondari (vedi *Tabella*). L'utero aumenta nel diametro longitudinale e trasversale che diviene >36 mm, si differenzia e prevale di dimensioni il corpo rispetto al collo, si evidenzia la cavità interna). Questi caratteri, valutabili con l'ecografia pelvica, permettono anche da soli di definire clinicamente se la pubertà è "vera" e se è "completa".

La *pubertà precoce vera*, Gn-dipendente, isosessuale, completa, è 10 volte più frequente nella femmina che nel maschio. Se ne distinguono due forme, una costituzionale, caratterizzata da familiarità e da anticipazione solo modesta (pubertà anticipata, sotto i 7 anni), e una idiopatica, che può essere anche molto più precoce.

Una pubertà precoce vera può essere secondaria a tumore endocranico, ad altra patologia a carico del SNC, alla malattia di Recklinghausen. È attribuita a un fattore alfa, che si accumula nelle lesioni del SNC e che è in grado di liberare Gn-RH.

Manifestazioni pseudopuberale "incomplete" sono il pubarca precoce (da androgeni per ipersensibilità o iperproduzione) e il telarca precoce (da ormoni gonadici per ipersensibilità o lieve iperproduzione): in entrambe le condizioni le gonadi conservano per lo più una dimensione e funzionalità prepuberale.

Le *pubertà precoci "false"*, non Gn-RH-dipendenti, sono dovute (pubarca) alla sindrome surreno-genitale (androgeni surrenalici e senza componente gonadica), o a tumori surrenalici, oppure (telarca) a tumori gonadici, o a cisti ovariche, oppure ad attivazione autonoma dell'ovaio (sindrome di McCune-Albright, con macchie caffelatte e cisti ossee), o a una transitoria attivazione della secrezione gonadotropica. L'ecografia pelvica, assieme alla valutazione dell'età ossea, può costituire il primo approccio diagnostico all'inquadramento e alla valutazione della pubertà precoce.

CLASSIFICAZIONE DELLE PUBERTÀ PRECOCI

Pubertà precoce vera (GnRH-dipendente)

Costituzionale
Idiopatica
Da patologia del SNC

Pseudopubertà precoce (GnRH-indipendente)

Isoessuale
Cisti ovarica
Tumore ovarico
Sindrome di McCune-Albright
Eterosessuale
Sindrome surreno-genitale (deficit di 21-beta-idrossilasi o di 11-beta-idrossilasi)
Tumori virilizzanti surrenalici o ovarici

analizziamo questa età esprimendola in score della DS in accordo ai valori dei classici studi di Marshall e Tanner² e di Largo e Prader³, essa corrisponde rispettivamente a -2,86 e a -2,41 DS dalla media, cioè l'età di 8 anni sta ben oltre le due DS, riducendo così il rischio di includere inizi di pubertà che sono ancora fisiologici perché rappresentano estremi inferiori della normale variabilità.

Tuttavia, come abbiamo visto, il recente lavoro nordamericano sul tempo di inizio della pubertà di Herman-Giddens e collaboratori⁴ ha evidenziato che il telarca, cioè l'inizio della pubertà, nelle bambine bianche avviene a un'età media di 9,96 anni con un'ampia dispersione dei valori indicata da una DS di 1,82, per cui le -2 DS cadono a 6,3 anni; pertanto in questo studio l'età di otto anni corrisponde a -1,07 DS e quindi non più un limite inferiore ma un'età ampiamente entro la norma. Questa osservazione ha suggerito la necessità di riconsiderare la definizione di pubertà precoce. D'altra parte nello stesso studio l'età media del menarca è risultata essere di 12,88 anni e quindi non diversa da quella di 12,8 anni riportata circa cinquanta anni or sono, sempre negli Stati Uniti, da Nicholson e Hanley¹⁴.

L'importanza della velocità di progressione

Sembra pertanto doversi dedurre che, almeno nella popolazione nordamericana, anche se l'inizio della pubertà è anticipato, si è allungata la durata della pubertà, cioè la sua progressione appare più lenta. Questa osservazione richiama l'attenzione sull'importanza da dare alle caratteristiche della progressività di un fenomeno puberale per definirlo precoce, specie se l'inizio avviene a una età superiore ai 6-7 anni: solo l'accertamento di un abnormemente rapido e non equivoco avanzamento dello sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie, della velocità di crescita staturale e dell'età ossea, autorizza a considerare precoce il fenomeno¹⁵.

PERCHÉ TRATTARE LA PUBERTÀ PRECOCE VERA IDIOPATICA?

Il rationale del trattamento della pubertà precoce vera idiopatica è fondato sul fatto che, bloccando l'asse

ipotalamo-ipofisi-ovaio, da una parte si arresta la troppo rapida maturazione ossea e quindi si evita la compromissione della altezza adulta, dall'altra si evitano problemi sociali, emozionali e comportamentali. Tuttavia, come vedremo, non tutte le pubertà precoci sono seguite da queste negative conseguenze, e, in particolar modo per quelle a inizio tra 6 e 8 anni, non è chiaro se si tratti di vere forme precoci o piuttosto non siano estremi della variabilità normale.

Seguendo Kaplowitz e collaboratori¹ affronteremo l'argomento cercando di rispondere ad alcune domande: un inizio della pubertà tra 6 e 8 anni compromette l'altezza adulta? Inoltre, se le bambine affette sono sottoposte a trattamento con analoghi dell'LHRH, c'è un vero vantaggio sulla loro altezza adulta? E, infine, c'è una chiara evidenza che la pubertà precoce sia complicata da problemi psicologici, specie se inizia tra 6 e 8 anni?

C'È EVIDENZA CHE LA "EARLY PUBERTY" COMPROMETTA L'ALTEZZA ADULTA?

Una delle idee più diffuse, non solo tra la popolazione comune ma anche tra molti medici, fonte anche di notevole preoccupazione, è quella secondo cui con il menarca si arresti la crescita e, di conseguenza, l'altezza finale di una ragazza sia tanto più penalizzata quanto prima inizi la pubertà e quanto più presto intervenga il menarca. Vediamo se questa opinione è confermata dall'evidenza dei dati scientifici.

Il fatto che non necessariamente una pubertà precoce si debba concludere con una bassa statura adulta è noto da tempo¹⁶, ed è stato confermato in anni recenti¹⁷. Infatti l'altezza media adulta spontanea delle ragazze già affette da pubertà precoce vera idiopatica nelle casistiche degli ultimi 30-40 anni varia da 150,5 cm¹⁸ a 165,5 cm¹⁹. Sigurjonsdottir e Hayles¹⁶ dimostrarono che alcune ragazze raggiungevano spontaneamente altezze di 160 cm o superiori, con valori individuali anche di 165 fino a 171,5 cm.

Gli stessi Autori, in base all'osservazione che l'altezza media adulta delle ragazze non trattate con esordio della pubertà prima di 6 anni era 150 cm, di quelle con esordio tra 6 e 7 anni era 155 cm e, infine, di quelle con esordio tra 7 e 8 anni era 157,6 cm, conclusero che in generale quanto più giovane è la paziente al tempo dell'inizio della pubertà tanto più bassa sarà la sua altezza adulta. In particolare, delle ragazze con esordio tra 7 e 8 anni solo l'11% aveva un'altezza adulta al di sotto del 5° percentile contro il 56% di quelle con esordio prima di 6 anni. D'altra parte il 33% delle prime aveva un'altezza adulta superiore al 25° percentile mentre nessuna di quelle con inizio entro l'età di 6 anni superava questo percentile. Infine, se delle 7 ragazze con pubertà iniziata tra l'età di 6 e 7 anni tre erano al di sotto del 5° percentile, altre 3 avevano un'altezza adulta superiore al 25° percentile. Più recentemente Bar e collaboratori¹⁷ hanno confermato queste osservazioni riportando in 20 ragazze, già affette da pubertà precoce vera idiopatica e mai trattate, un'altezza adulta media di 161,4 cm (DS 7,7), di soli 2 cm inferiore alla media della popolazione generale; inoltre 18 delle 20 avevano un'altezza adulta superiore al 3° percentile.

Passando a considerare la crescita dopo il menarca, i dati della letteratura indicano che è in media di circa 6-7 cm^(7,20), con guadagni post-menarcali di 10 cm nel menarca anticipato, cioè a 9 anni. Inoltre, se si analizza l'altezza adulta media raggiunta dividendo le ragazze in base all'età del menarca, si vede che la differenza tra quelle con menarca a 9 anni e quelle con menarca a 13 anni è solo di 3,5 cm²¹.

Non c'è davvero evidenza che una pubertà che inizi a un'età al di sotto del limite di 8 anni, e in particolare tra 6 e 8 anni di età, comprometta necessariamente, se non trattata, la statura adulta. Infatti la maggior parte delle bambine con inizio puberale in questa fascia d'età raggiunge l'altezza adulta geneticamente prevedibile.

C'è evidenza che il trattamento con analogo LHRH abbia effetto sulla statura?

D'altra parte, proprio perché c'è il timore di un danno sull'altezza finale, molte di queste bambine sono state trattate con analogo dello LHRH da vari Autori; chiediamoci allora se ci

sia evidenza che il trattamento sia efficace sull'altezza adulta nella pubertà a inizio tra 6 e 8 anni. Innanzitutto, se analizziamo le casistiche di pubertà precoci idiomatiche con le altezze finali spontanee "migliori"^{13,19,22-26}, vediamo che nella maggioranza dei casi si tratta di forme a lenta evoluzione. Particolarmente interessante a questo proposito è il lavoro di Marti-Henneberg e Vizmanos²⁷ sul rapporto tra età di inizio della pubertà e durata della stessa.

C'è una significativa relazione inversa, per cui quanto più presto inizia la pubertà tanto più lunga ne sarà la durata.

Quanto mai pertinente è a questo punto ricordare l'idea di Pescovitz e collaboratori²⁸ che esista un continuum tra forme decisamente semplici di telarca prematuro isolato, non evolutive, che passa attraverso forme con i caratteri intermedi, cioè con un'accelerazione della maturazione ossea e della velocità di crescita (anche se solo temporanee e quindi non definitivamente evolutive) associate o meno a pubarca, sino ad arrivare a forme classiche di pubertà precoce vera nettamente evolutive.

Questa visione è stata condivisa da altri Autori^{12,29,30} e recentemente, come abbiamo visto, sono stati descritti casi di pubertà lentamente progressiva e quindi poco influenzante la statura finale. Nel decidere chi trattare è pertanto fondamentale la distinzione tra forme vere e forme a lenta o lentissima evoluzione.

I lavori che distinguono le pazienti in base all'età alla diagnosi mostrano una netta efficacia della terapia con analogo in quelle di età inferiore ai 6 anni, con differenze rispetto alle non trattate³¹ o ai controlli storici³² di 13-14 cm. In aggiunta all'età più giovane, sia una cattiva prognosi staturale, cioè un'altezza adulta predetta inferiore a 155 cm, sia un avanzamento dell'età ossea di oltre tre anni, sono ulteriori elementi associati a una buona risposta alla terapia: nelle bambine di età superiore ai 6 anni alla diagnosi i risultati finali non sono differenti tra le

MESSAGGI CHIAVE

□ È in atto una anticipazione generazionale della pubertà nelle ragazze di razza bianca.

□ Si indicano i 7 anni come età limite al di sotto della quale un esordio di pubertà fisiologico richiede un approfondimento completo (indagini auxo-endocrinologiche, neurologiche e di radio-immagine).

□ Tra i 7 e gli 8 anni l'approfondimento è indicato solo per i casi con elementi complicanti neurologici, o se in rapida progressione. Resta buona regola valutare l'età ossea e la prognosi staturale (bersaglio genetico).

□ Una pubertà anticipata spesso prosegue lentamente. Non c'è evidenza che una pubertà iniziata tra i 6 e gli 8 anni comporti una riduzione della statura finale.

□ La crescita staturale usualmente si conclude dopo i 6-8 anni dal menarca.

□ In ogni modo, una pubertà a esordio anticipato (una volta escluso che si tratti di una pubertà patologica) va monitorata tenendo sotto osservazione specialmente l'età ossea e la statura.

□ Un intervento medico con analogo dello LHRH ha un chiaro significato e un effetto misurabile solo nella pubertà a esordio prima dei 6 anni, poi diventa discutibile, ed è decisamente indicato solo quando c'è un avanzamento dell'età ossea > 3 anni e un'altezza adulta prevista < 155 cm.

□ Altri elementi, tra cui quelli psicologici, possono essere presi in considerazione in una visione più generalmente elastica del problema.

bambine trattate e quelle che non sono state trattate perché con prognosi buona. Inoltre Cassio e collaboratori hanno studiato bambine con esordio della pubertà tra 7,5 e 8,5 anni randomizzando l'assegnazione a un gruppo trattato e ad uno non trattato; i risultati hanno dimostrato l'inefficacia dell'analogo sulla altezza finale.

Infine Micillo e collaboratori³³ non hanno trovato alcuna differenza delle altezze "quasi finali", cioè misurate a un'età ossea superiore a 14 anni all'ultima osservazione, tra bambine la cui terapia era iniziata prima di 8 anni

e bambine in cui la terapia con analogo era iniziata tra 8 e 8,5 anni.

Pertanto il trattamento delle bambine con esordio della pubertà tra 6 e 8 anni, soprattutto tra 7 e 8 anni, è molto spesso non necessario, e probabilmente solo in un sottogruppo con età ossea significativamente avanzata (oltre tre anni) può essere utile.

C'è evidenza di problemi psicologici nelle bambine con pubertà precoce vera idiopatica?

Il fatto che la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio non influenzi in maniera significativa l'altezza finale quando la pubertà esordisce tra 6 e 8-8,5 anni non esclude che il trattamento possa comunque giovare alle bambine.

Infatti un esordio precoce della pubertà, o comunque un esordio a un'età quando ancora solo molto poche coetanee presentano segni puberali, può creare problemi psicologici alle bambine, problemi che il trattamento potrebbe evitare. Inoltre va ricordato anche il rischio di abuso sessuale. Schoevaert e collaboratori³⁴ non hanno trovato differenze tra trattate e non trattate nell'area emozionale e psicosociale. Ehrhardt e collaboratori³⁵ hanno valutato a 17 anni e mezzo di età ragazze che avevano avuto una pubertà precoce idiopatica, trovando un'alta incidenza di problemi di natura psicosomatica. Sonis e collaboratori³⁶ hanno descritto nel 27% di 33 bambine di età tra 6 e 11 anni significativi problemi di depressione, aggressività, tristezza e isolamento. Più recentemente Officioso e collaboratori³⁷ hanno studiato all'età di 14 anni bambine con pregressa pubertà precoce vera idiopatica mediante il test della figura umana, evidenziando tratti simbiotici del carattere, immagine negativa del proprio corpo, inibizione della femminilità, forte dipendenza dalla madre e assenza di aggressività.

Pertanto gli studi sull'aspetto psicologico sono pochi; da quelli disponibili sembra emergere che i problemi psicologici ci sono, e allora, nella difficile decisione che a volte si pone

di trattare o meno una bambina con esordio puberale tra 6 e 8 anni, vanno valutate anche le possibili complicanze psicologiche, e vanno discusse con i genitori.

Bibliografia

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE, and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
3. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 1983;38: 229-43.
4. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls in office practice: a study from the Pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997; 99:505-12.
5. Rosenfield R, Bachrach LK, Chernausk SD, et al. Current age of onset of puberty (letter). *Pediatrics* 2000;106:622-3.
6. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:695-701.
7. Tanner JM. La Pubertà. In: Auxologia dal feto all'uomo: la crescita fisica dal concepimento alla maturità. Torino: UTET, 1981:53-67.
8. Boas F. Citato in: Tanner JM. L'età maturativa e i problemi degli anticipi e dei ritardi di maturazione. In: Auxologia dal feto all'uomo: la crescita fisica dal concepimento alla maturità. Torino: UTET, 1981:68-75.
9. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocrine Review* 1988;9:467-88.
10. Di Maio S. Pubertà e maturazione scheletrica. In: De Sanctis V, Bertelloni S. Andrologia endocrinologica dell'età evolutiva. Roma: Mediprint, 2000:33-42.
11. Nicoletti I. Disordini dello sviluppo sessuale e puberale. In: Aicardi G, Morabito F, Nicoletti I (eds). Elementi di Auxologia. Ed. Centro Studi Auxologici, 1998:49-61.
12. Stanhope R, Brook CGD. Disorders of puberty. In: Brook CGD (ed). *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell, 1989: 169-88.
13. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocri-*

- nol Metab 1999;84:3575-8.
14. Nicholson AB, Hanley C. Indices of physiological maturity: derivation and interrelationships. *Child Dev* 1953;24:3-38.
15. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson J, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1509-25.
16. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. *Amer J Dis Child* 1968;115:309-21.
17. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: Correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126:955-8.
18. Partsch CJ, Heger S, Sippel WG and the German Decapeptyl Study Group. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747-58.
19. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
20. Roche AF. The final phase of growth. *Growth Genet Horm* 1989;5:4-6.
21. Shangold MM, Kelly M, Berkeley AS, Freedman KS, Groshen S. Relationship between menarcheal age and adult height. *South Medical J* 1989;82:443-5.
22. Brauner R, Adan R, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:415-20.
23. Ghirri P, Bottone U, Gasperi M, et al. Final height in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:301-5.
24. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
25. Kauli R, Gelatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzlan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. *Horm Res* 1997;47:54-61.
26. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999;81:329-32.
27. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997;131:618-21.
28. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-9.
29. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, Moll GW Jr, Cara JF, Yousefzadeh DK, Cutler L, Levitsky LL. Preserving adult height potential in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr* 1990;117:364-70.
30. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-6.
31. Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-4.
32. Paul D, Conte F, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:546-51.
33. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, Di Maio S. Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:787-90.
34. Schoevaart CE, Drop SLS, Otten BJ, Slijper FME, Degenhart HJ. Growth analysis up to final height and psychosocial adjustment of treated and untreated patients with precocious puberty. *Horm Res* 1990;34:197-203.
35. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlberg HFL, Bell JJ. Idiopathic precocious puberty in girls: psychiatric follow-up in adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:23-33.
36. Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, et al. Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:955-8.
37. Officioso A, Salerno M, Lettierio T, Micillo M, Pisaturo L, Di Maio S. Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character traits. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:835-9.
38. Elders MJ, Scott CR, Frindik JP, Kemp SF. Clinical workup for precocious puberty. *Lancet* 1997;350:457-8 (commentary).



VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 2001

1. Broncopneumologia A. Boner, G. Longo - 2. Oculistica P. Perissutti, R. Frosini - 3. Epatologia G. Maggiore, L. Zancan
4. Allergia alimentare A. Fiocchi, E. Novembre - 5. Antibiototerapia N. Principi, F. Marchetti
6. Gastroenterologia S. Guendalini, A. Ventura - 7. Endocrinologia G. Tonini - 8. Reumatologia A. Martini, L. Lepore
9. Vaccinazioni G. Bartolozzi - 10. Cardiologia pediatrica F. Picchio, A. Benettoni
11. Novità in pediatria ambulatoriale M. Mayer, S. Conti Nibali, L. Piermarini, V. Callia

Il costo di una videocassetta è di Euro 33 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: info@quickline.it
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 / 773737 - 363586 Fax 040 / 7606590