

Pubarca precoce, irsutismo, amenorrea e bassa statura: quale diagnosi?

ANDREA ZUCCHINI, FEDERICO MARCHETTI

UOC di Pediatria e Neonatologia, AUSL di Ravenna, Ospedale di Faenza

Quattro problemi per una diagnosi. La corretta interpretazione del primo dei problemi (il pubarca precoce) poteva essere forse determinante per la possibile prevenzione degli altri.

Abbiamo visto per la prima volta Francesca all'età di 14 anni e 4 mesi. Era stata sempre bene; familiarità per distiroidismo. Gli anticorpi anti-tireoglobulina e antiperoxidasi risultavano positivi, con funzionalità tiroidea nella norma. Negativa la sierologia per la celiachia.

Francesca aveva tre problemi che turbavano la sua iniziale adolescenza. Li possiamo in parte ipotizzare già valutando il grafico della sua crescita (*Figura 1*).

Primo stop

Si possono già avanzare delle ipotesi guardando la curva di crescita, con l'indicazione riportata dell'età di comparsa del pubarca e del telarca? Vi invitiamo a scrivere le vostre considerazioni a margine, mentre approfondiamo alcuni aspetti.

Francesca era preoccupata per tre principali motivi.

1. A differenza di quasi tutte le sue compagne **non aveva ancora avuto il menarca**. Eppure le comparve il seno poco prima degli 11 anni, con regolare progressione. Al momento della visita B 5.
2. L'altra sua preoccupazione era la presenza di **significativo irsutismo**. Il **pubarca** era comparso all'età di 8 anni, ma le dissero di non preoccuparsi perché in famiglia anche la mamma e la sorella maggiore avevano avuto un pubarca precoce. Però la sintomatologia si era via via

PREMATURE ADRENARCHE, HIRSUTISM AND PRIMARY AMENORRHEA: WHICH DIAGNOSIS?

(Medico e Bambino 2013;32:35-38)

Key words

Non-classical congenital adrenal hyperplasia, Premature adrenarche, Hirsutism, Amenorrea, Case report

Summary

Non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH) is an autosomal recessive disease that appears during childhood with hyperandrogenic symptoms. The article reports a case of NCCAH due to 21-hydroxylase deficiency in a 14-year-old girl with premature adrenarche, hirsutism and primary amenorrhea. Premature adrenarche is a benign diagnosis, but can also result from severe pathology, which makes it necessary to find the cause of premature exposition to androgens. In conjunction with history and clinical examination, first line investigations should include determination of serum androgen concentrations, along with bone age, proceeding to synacthen stimulation test (for 17OHP levels) and adrenal ultrasound if indicated.

più accentuata con aumento della peluria pubica, ma anche comparsa in sede ascellare, sulla linea mediana, e al volto. Riusciva a mascherare il problema imbarazzante, in modo soddisfacente, con accorgimenti cosmetici. Il calo ponderale aveva apportato ulteriore beneficio. Al momento della visita: Ph 5 Ax 3.

3. L'ultimo cruccio, di non poco conto, era l'**altezza**. Pensava infatti di raggiungere una statura superiore. Negli ultimi anni Francesca aveva rallentato la velocità di crescita (*Figura 1*) a differenza di tante sue compagne che l'avevano raggiunta e ampiamente superata. E dire che i suoi genitori non erano bassi. Target parentale 160 cm: DS -0,4. Al momento della visita 151,7 cm: DS -1,8.

Secondo stop

I problemi di Francesca erano quelli della comparsa del pubarca all'età di 8 anni, con progressivo irsutismo, del telarca all'età di 11 anni, ma con amenorrea primaria e arresto della velocità di crescita. E adesso le ipotesi.

Noi siamo partiti come problema dall'amenorrea primaria che può essere definita come tale in presenza di:

- mancanza di flussi dopo i 14 anni in assenza di caratteri sessuali secondari;
- mancata comparsa del menarca dopo i 16 anni;
- assenza del menarca entro 24-36 mesi dall'inizio della maturazione sessuale.

Le principali cause di amenorrea primaria sono riportate in modo molto schematico nella *Tabella I*. Nel 60% dei casi hanno una causa utero-vaginale, nel restante 40% la causa può essere genetica o da endocrinopatia.

Nel caso di Francesca i tre elementi clinici caratterizzati da pubarca precoce con irsutismo, amenorrea in presenza di chiara comparsa della maturazione sessuale e arresto della velocità di crescita, ci hanno fatto pensare in prima istanza a una causa ormonale.

Terzo stop

Quale programma diagnostico avreste attuato?

Le semplici valutazioni ormonali che sono state eseguite hanno documentato: FSH 7,6 UI/l; LH 6,7 (livelli puberali); deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S): 14,4 micromoli/l (vn fino 7,3 micromoli/l pari a 205 mcg/dl); 17-OH Progesterone: 950 ng/dl, pari a 28,7 nmoli/l (vn sino a 160 ng/dl).

All'ecografia pelvica: utero di 6,3 cm con regolare rima endometriale; ovaie del volume di circa 10 ml con follicoli disposti esternamente a corona.

Per la presenza di 17-OH Progesterone di base molto elevato è stato eseguito il test di stimolo con ACTH che ha mostrato a 60 minuti un valore di 17-OH Progesterone > 5200 ng/dl (*Figura 2*).

Francesca aveva una **sindrome adreno-genitale (SAG) non classica**, caratterizzata dalla presenza di livelli ormonali intermedi tra quelli riscontrati nella forma classica e la popolazione. Le caratteristiche della SAG non classica sono riportate nel *Box 1*.

COSA INSEGNA IL CASO

Il pubarca prematuro più spesso, ma anche l'irsutismo, sono problemi che frequentemente giungono all'attenzione del pediatra di famiglia.

La storia di Francesca ci insegna che in una bambina la comparsa del pubarca prima degli 8 anni, se mai associato a irsutismo, se è vero che di solito è una manifestazione benigna, rimane pur sempre una diagnosi di esclusione (*Tabella II*). Gli aspetti cli-

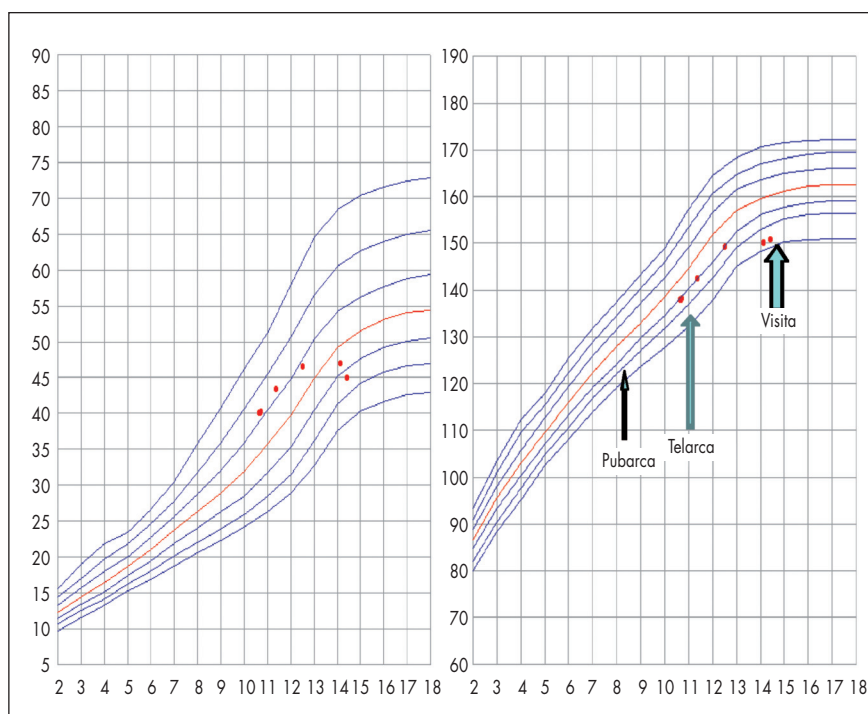


Figura 1. Grafico della curva di crescita ponderale e staturale e indicazione della comparsa del pubarca e telarca.

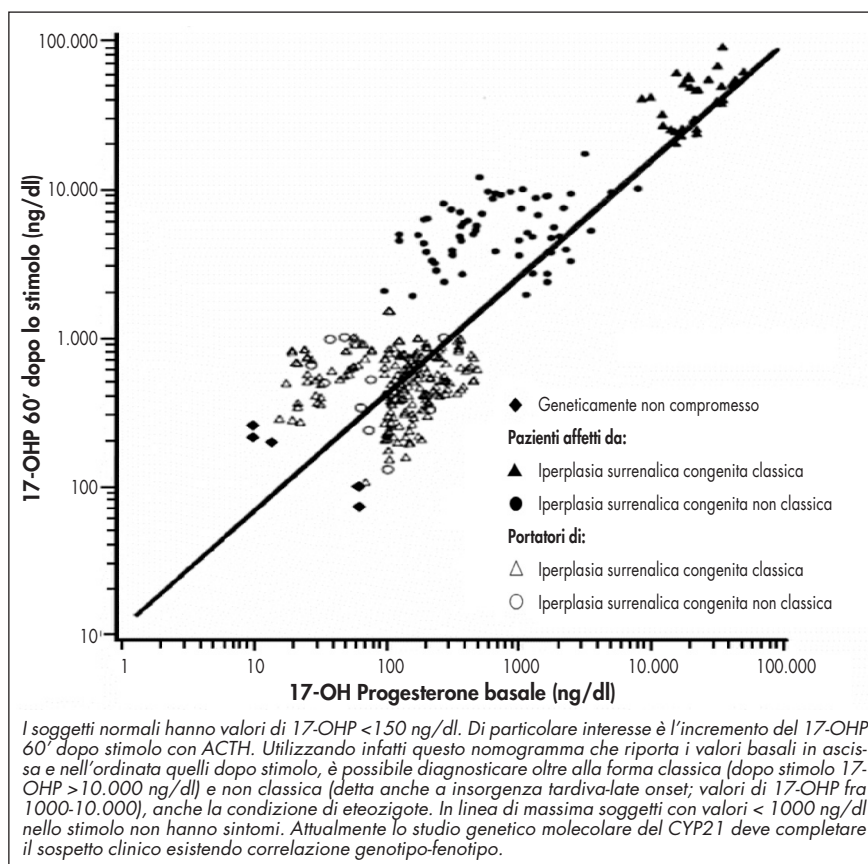


Figura 2. Nomogramma dei valori del 17-OH Progesterone basali e dopo stimolo con ACTH.

CAUSE DI AMENORREA PRIMARIA

- **Utero-vaginali:** imene imperforato, setto vaginale, agenesie mulleriane
- **Ovariche:** sindrome di Turner, sindrome di Swyer, sindrome dell'ovaio policistico
- **Ipotalamiche:** perdita di peso, sindrome di Kallman, tumori, radiazioni, idiopatica
- **Pubertà tarda:** costituzionale, malattie croniche, disordini della differenziazione sessuale
- **Endocrinopatia:** ipogonadismi ipogonadotropi, sindrome/malattia di Cushing, sindrome adrenogenitale, tireopatie
- **Ipfisarie:** panipopituitarismo, ipopituitarismo selettivo, adenomi ipofisari

Tabella I

Box 1 - LA SINDROME ADRENO-GENITALE NON CLASSICA

La prevalenza della forma classica di **sindrome adreno-genitale** (SAG) in Italia è di circa 1:10.000; quella della forma non classica è di circa 1:300 con una prevalenza di carrier nella popolazione generale di 1:10.

Le forme non classiche di SAG comprendono sia pazienti a sintomatologia attenuata rispetto alle forme classiche che soggetti asintomatici. Le femmine nella prima o seconda infanzia possono manifestare sintomi di iperandrogenismo con pubarca e axillarca precoci, accelerazione della velocità di crescita e della maturazione ossea, lieve ipertrofia del clitoride; nelle donne adulte i sintomi di esordio possono somigliare a quelli della sindrome dell'ovaio policistico con irsutismo (60%), amenorrea o oligomenorrea (54%) e acne (33%).

I maschi, in epoca prepuberale, possono presentare pubarca precoce, spurt puberale, crescita del pene.

Negli studi di famiglie con deficit classico di 21-idrossilasi alcuni componenti possono mostrare le caratteristiche ormonali della forma non classica (cioè livelli elevati, basali e/o dopo stimolo con ACTH, di 17-OH Progesterone) senza i segni clinici della stessa. Questi pazienti sono considerati affetti da deficit "criptico" di 21-idrossilasi.

nici riflettono l'azione degli androgeni surrenalici sullo sviluppo del pelo e su altri aspetti come untuosità di cute e capelli, acne, odore del sudore, tipici degli adulti. Nella diagnosi, oltre alla età di insorgenza dei sintomi, sono importanti la valutazione della loro progressione, la familiarità per pubarca e sindrome dell'ovaio policistico, la nascita SGA, la velocità di crescita.

Nei casi dubbi è ragionevole eseguire una valutazione di alcuni semplici esami, seguendo un approccio ragionato per problemi, tenendo in considerazione che possiamo trovarci di fronte:

- a. a una pubertà precoce vera (dosare LH e FSH, e se i valori sono indicativi di un inizio della pubertà il caso diventa di competenza specialistica, con l'esecuzione della risonanza magnetica cerebrale);
- b. a una SAG non classica (dosare il 17-OH Progesterone di base e, se necessario, dopo stimolo e il DHEA-S);
- c. a un tumore virilizzante ovarico o surrenalico, quindi a una condizione di pseudo-pubertà precoce (puoi trovarti di fronte a un aumento degli ormoni androgeni o della gonado-

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA INSORGENZA PRECOCE DELLA PELURIA PUBICA

	Peluria pubica	Sviluppo seno; aumento testicoli; altri segni di pubertà	Androgeni	LH e FSH	Età ossea	Velocità di crescita	Note aggiuntive
PP	Presente	Assenti	Prepuberi DHEAS normale	Prepuberi	EO = EC	Normale	> sensibilità recettori androgeni
PA	Presente	Assenti	↑ compatibile con Tanner 2	Prepuberi	correlata ES ↑ non oltre 18 mesi	↑	Eziologia simile PP
Pubertà precoce	Presente	Testicoli > 3 ml Sviluppo del seno da B 2 in poi	↑↑ nei maschi 17βE ↑ nelle femmine	LH ≥ 0.3 U/l; estradiolo ≥ 37 pmol/l (10 ng/l); LH ≥ 5.0 U/l dopo stimolo	↑↑	↑↑	> incidenza femmine; spesso organica nel maschio
NC-SAG	Presente	Ipertrafia clitoride; assente sviluppo di seno e testicoli; pene +/-	↑↑ oltre lo stadio Tanner presente 17OHP ↑↑	Prepuberi	↑↑	↑	Deficit 21-idrossilasi 95%
Tumore virilizzante	Presente	Sviluppo seno +/- Pene/clitoride ↑ Testicoli < 3 ml	Di solito ↑ in relazione al tumore	Prepuberi o diminuiti	↑↑	↑	DHEAS; Δ4-A, T, beta hCG: possibile ↑
Esposizione ormonale esogena	Presente	Variabile	Variabili, dal tipo di esposizione	Prepuberi	↑	↑	Anamnesi accurata

Legenda: ↑ aumento; ↑↑ aumento marcato; EO: età ossea; EC: età cronologica; ES: età staturale; PP: pubarca isolata; PA: adrenarca precoce; NC-SAG: sindrome adreno-genitale non classica; T: testosterone; Δ4-A= Δ4-Androstenedione; DHEAS=deidroepiandrosterone solfato.

Tabella II

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La precoce comparsa di peluria pubica (pubarca), prima dei 9 anni nei maschi e degli 8 anni nelle femmine, è una evenienza frequente. L'incidenza è molto maggiore nelle femmine (9:1).
- ❑ Pubarca prematuro e adrenarca precoce nella letteratura sono spesso utilizzati in modo interscambiabile.
- ❑ Di solito il pubarca prematuro è una condizione benigna, ma devono essere escluse altre cause di iperandrogenismo.
- ❑ Vanno sempre valutati con attenzione l'età di comparsa, i segni clinici associati (tra cui la peluria), la familiarità per pubarca e la sindrome dell'ovaio policistico, la nascita SGA (piccoli per l'età gestazionale), la velocità di crescita.
- ❑ La presenza di una età ossea avanzata oltre i 18-24 mesi, uno stadio di Tanner > 2 nei maschi, una clitoridomegalia impongono accertamenti mirati ad escludere una causa organica.
- ❑ Di solito un valore di LH e FSH prepuberi, di 17-OH Progesterone di base < 165 ng/dl con picco dopo stimolo < 990 ng/dl, di DHEA-S compatibile con Tanner 2 (85-205 mcg/dl) e una ecografia pelvica nella norma, usualmente escludono una condizione patologica.
- ❑ Tra le cause responsabili di un pubarca precoce e di una amenorrea primaria va sempre considerata la sindrome adrenogenitale nella variante non classica.

tropina corionica, beta hCG, dipende dal tipo di tumore; esegui l'ecografia ovarica e surrenalica; se c'è un fondato sospetto, andrà eseguita la risonanza magnetica ovarica o surrenalica).

Volendo semplificare, possiamo dire ragionevolmente che ci troviamo di fronte a una forma benigna di pubarca se:

1. DHEA-S compatibile con stadio 2 di Tanner (85-205 mcg/dl);
2. 17 OH-Progesterone di base < 165 ng/dl e dopo stimolo con ACTH < 990 ng/dl;
3. Assenza di clitoridomegalia;
4. Età ossea non avanzata oltre i 18 mesi;
5. Osservazione sulla griglia dei percentili della velocità di crescita che deve essere consona all'età, sia prima che ai tempi dello sviluppo puberale.

Se riguardiamo il grafico della crescita (*Figura 1*), Francesca alla comparsa del telarca (inizio della pubertà) misurava 137 cm e quindi era prevedibile un'altezza finale di 158-160 cm consona al target parentale. Ciò non è avvenuto a ragione della patologia di base. Questo affievolimento precoce della curva di crescita era già da solo un segnale di allarme che ci indicava che non eravamo di fronte a un pubarca benigno.

Ogni pediatra di famiglia che segue 800 bambini dovrebbe avere fra i suoi assistiti 2-3 casi di SAG non classica, data la prevalenza della malattia nella popolazione generale. La diagnosi di

pubarca isolato è di esclusione; il dato anamnestico, l'osservazione clinica, assieme alle curve di crescita, l'esecuzione di pochi esami ormonali associati, quando necessario, a una ecografia pelvica e allo studio dell'età ossea, riusciranno a dirimere la maggior parte dei dubbi.

Indirizzo per corrispondenza:

Andrea Zucchini

e-mail: a.zucchini@ausl.ra.it

Bibliografia di riferimento

- Balsamo A, Cicognani A. Sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 21-idrossilasi. *Medico e Bambino* 2005;24(5):293-301.
- Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. LH Dynamics in Overweight Girls with Premature Adrenarche and Slowly Progressive Sexual Precocity. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010. pii: 724696. Epub 2010 Sep 19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945655/>
- Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):89.
- Cianfarani S. La pubertà precoce. *Medico e Bambino* 2004;23(8):485-91.
- Cimino D, Giacchi V. Dalle curve di crescita alla diagnosi di sindrome adrenogenitale. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2012; 15(7)- http://www.medicoebambino.com/?id=CCO1207_50.html.
- Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. Non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3 Suppl 1:195-7.
- Di Maio S. La pubertà femminile: come e quando esordisce, che ritmo procede, quando intervenire. *Medico e Bambino* 2002;21(1):20-6.
- Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2011;165: 189-207.
- Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1610-22.
- Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche *Arch Dis Child* 2012;97:250-4.