

NOVITA' IN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA  
Dalla clinica alla genetica

Cagliari, 14 maggio 2016

Aula Thun

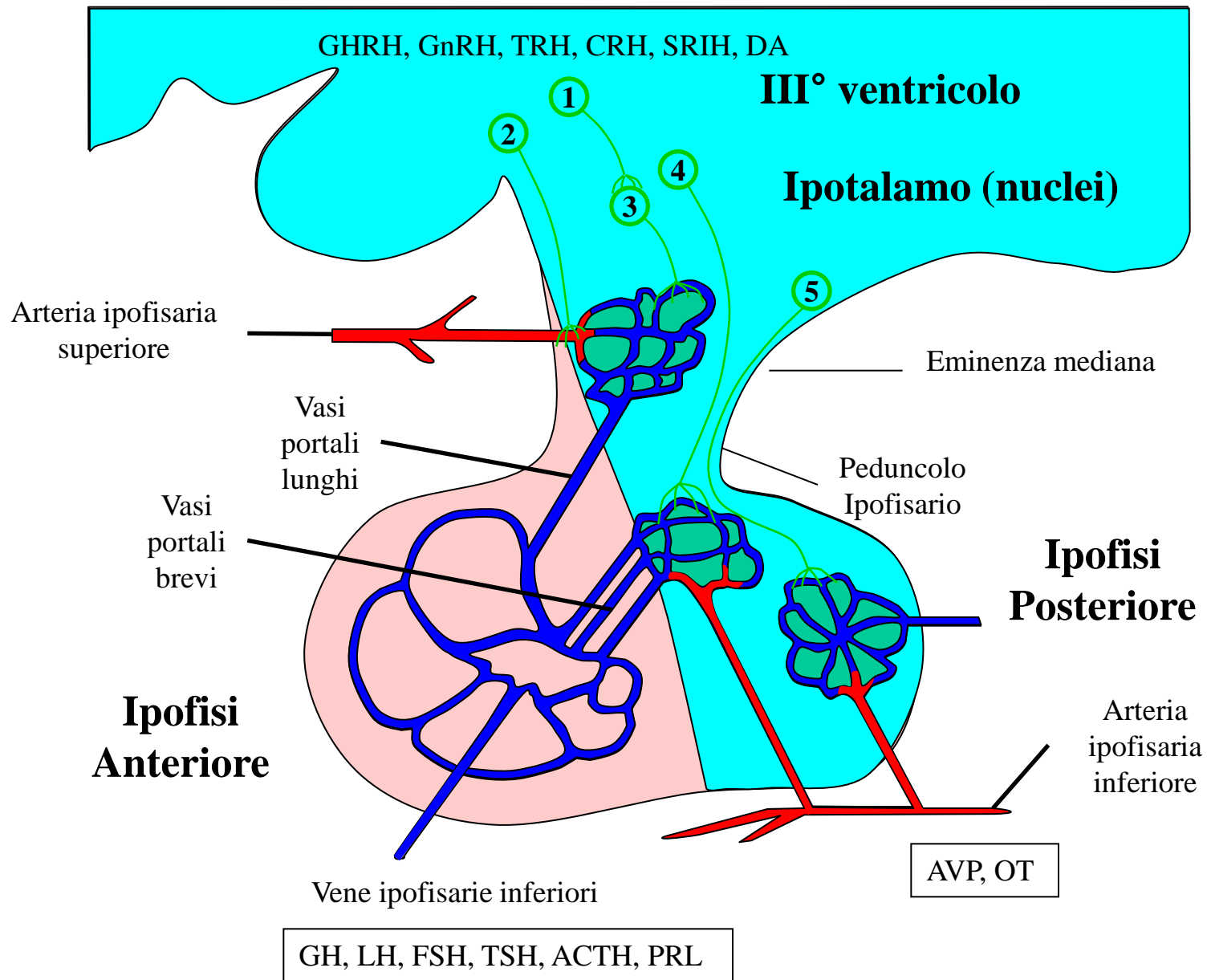
Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao"



## LA PUBERTA' PRECOCE: CLINICA

Alessandra Vottero  
Parma





# CRONOLOGIA DELLO SVILUPPO PUBERALE

## Femmine

Inizio tra 8 e 13 anni (media 10.5 anni)  
Menarca mediamente dopo 2 anni dal telarca  
Spurt puberale B2/B3  
Durata complessiva media 4.2 anni

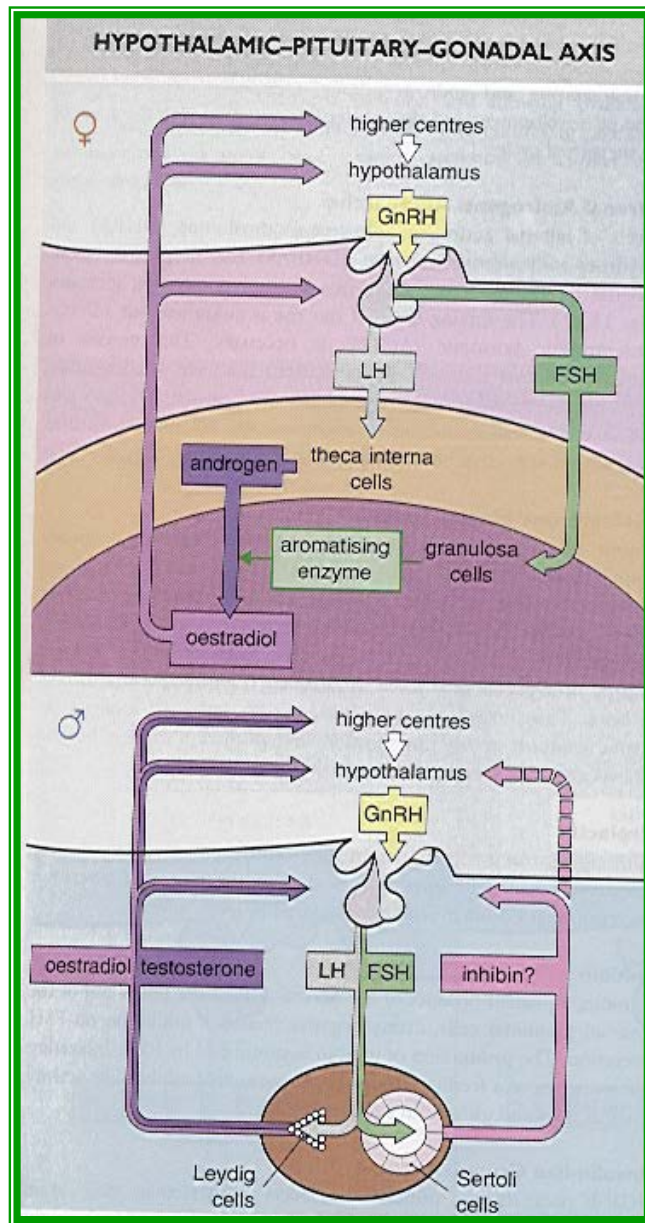
## Maschi

Inizio tra 9.5 e 13.5 anni (media 11.5 anni)  
Spurt puberale G3/G4  
Durata complessiva media 3.5 anni

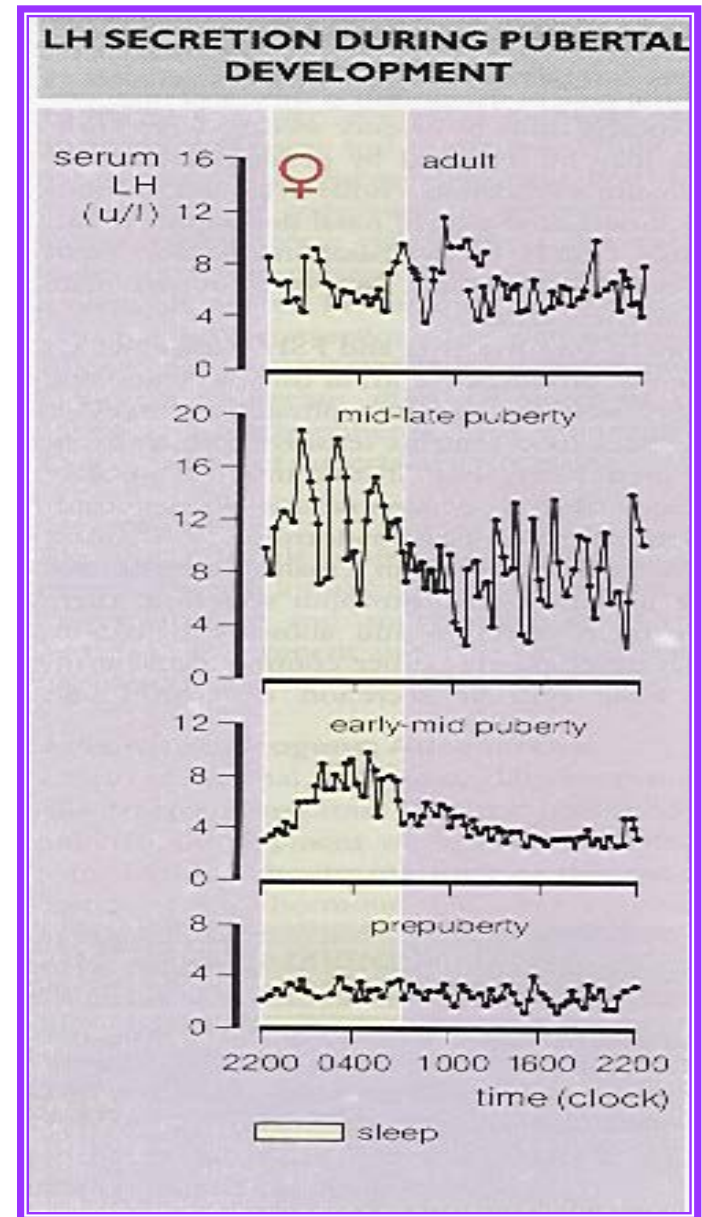
**Quando è che la pubertà  
viene definita precoce?**

**Comparsa dei primi segni di sviluppo sessuale prima  
degli 8 anni nella femmina e 9 anni nel maschio**

# Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi



# Secrezione LH





# VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE

## VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE

I segni di pubertà osservati nell'esame obiettivo si segnano con +.  
I segni di pubertà già osservati in precedenza si segnano con R.

(annotare alle pagine 1 e 2)

### SVILUPPO GENITALE

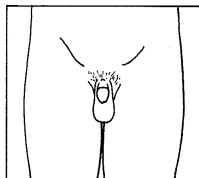
(Tanner, 1962)

#### Stadio 1 (G1)

Pene, scroto e testicoli infantili.

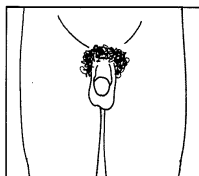
#### Stadio 2 (G2)

Aumento dello scroto e dei testicoli. Le pieghe scrotali sono più pigmentate e marcate. Il pene non aumenta se non in modo insignificante.



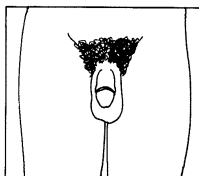
#### Stadio 3 (G3)

Accrescimento del pene soprattutto in lunghezza. Continua lo sviluppo testicolare e scrotale.



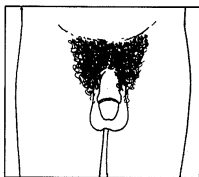
#### Stadio 4 (G4)

Aumento delle dimensioni del pene con crescita del diametro e sviluppo del glande. Continua lo sviluppo testicolare e scrotale. Aumento della pigmentazione della cute scrotale.



#### Stadio 5 (G5)

Genitali di tipo e dimensioni adulte.



### SVILUPPO DEI PELI PUBICI

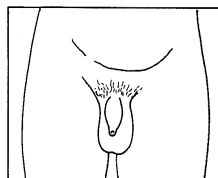
(Tanner, 1962)

#### Stadio 1 (P1)

Leggera villosità infantile.

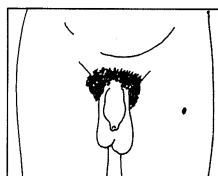
#### Stadio 2 (P2)

Peli pubici scarsi, lisci e leggermente pigmentati, generalmente alla base del pene.



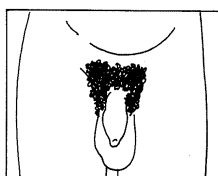
#### Stadio 3 (P3)

Peli pubici più robusti anche se scarsamente sviluppati, scuri, chiaramente pigmentati alla base del pene.



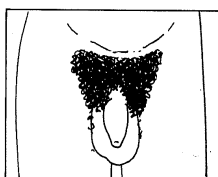
#### Stadio 4 (P4)

Peli pubici di tipo adulto, ma non per quanto riguarda la distribuzione (crescita dei peli lungo le pieghe inguinali, ma non sulle facce interne delle cosce).



#### Stadio 5 (P5)

Sviluppo dei peli pubici di tipo adulto per tipo e quantità. I peli si estendono con margine superiore di tipo orizzontale. Nel 100% dei casi, la crescita dei peli arriva in prossimità della linea alba (stadio 6).



## VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE

I segni di pubertà osservati nell'esame obiettivo si segnano con +.  
I segni di pubertà già osservati in precedenza si segnano con R.

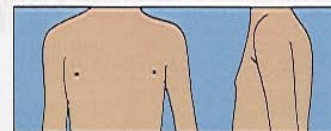
(annotare alle pagine 1 e 2)

### SVILUPPO MAMMARIO

(Tanner, 1962)

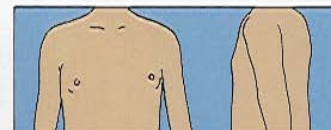
#### Stadio 1 (S1)

Mammelle infantili. Solo il capezzolo è leggermente sopraelevato.



#### Stadio 2 (S2)

Le areole e i capezzoli si sopraelevano come un cono. Questo indica l'esistenza di un tessuto ghiandolare sottostante. Aumento del diametro dell'areola.



#### Stadio 3 (S3)

Continuazione della crescita con elevazione della mammella e dell'areola sullo stesso piano.



#### Stadio 4 (S4)

L'areola e il capezzolo si possono distinguere come una seconda sporgenza sovrapposta alla mammella.



#### Stadio 5 (S5)

Sviluppo completo. Areola e capezzolo non sporgono più dalla mammella ma formano con questa un unico profilo. (In certi casi la donna adulta si può mantenere nel 4° stadio).



### SVILUPPO DEI PELI PUBICI

(Tanner, 1962)

#### Stadio 1 (P1)

Leggera peluria infantile.



#### Stadio 2 (P2)

Peli pubici scarsi, lisci e leggermente pigmentati, normalmente distribuiti ai lati delle labbra.



#### Stadio 3 (P3)

Peli pubici più robusti, scuri, chiaramente pigmentati anche se ancora scarsi, sopra le labbra.



#### Stadio 4 (P4)

Peli pubici di tipo adulto, ma non per quanto riguarda la distribuzione (distribuiti lungo le pieghe inguinali ma non sulla faccia interna delle cosce).



#### Stadio 5 (P5)

Sviluppo di tipo adulto sia in qualità che quantità. I peli si estendono con margine superiore di tipo orizzontale. (Può esservi un'estensione sulla faccia interna delle cosce). Nel 10% dei casi il pelo può estendersi fuori dal triangolo pubiano (stadio 6).



# CLASSIFICAZIONE DELLA PUBERTA' PRECOCE

## Pubertà precoce vera (gonadotropino-dipendente)

## Pseudopubertà precoce (gonadotropino-indipendente)

- testotossicosi familiare
- sindrome di McCune-Albright
- iperplasia surrenale congenita
- tumori secernenti gonadotropine o steroidi sessuali
- sindrome di Cushing
- ingestione di steroidi

## Pubertà precoce "mista" o "combinata"

- secondaria a esposizione cronica di steroidi

## Varianti incomplete di pubertà (forme più frequenti)

- telarca precoce
- pubarca precoce
- menarca precoce

# EZIOLOGIA DELLA PUBERTA' PRECOCE CENTRALE

Pubertà precoce vera (gonadotropino-dipendente) (1:5000-1:10000; più frequente nelle femmine)

IDIOPATICA: sporadica (più frequente nelle femmine)

DISTURBI DEL SNC:

- Tumori: astrocitoma, craniofaringioma, ependimoma, glioma ottico o ipotalamico, adenoma LH-secernente, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma
- Malformazioni: cisti aracnoidea, cisti soprasellare, idrocefalo, spina bifida, DSO, mielomeningocele, neuroipofisi ectopica, malformazioni vascolari  
(più frequenti nei maschi)
- Lesioni/Malattie acquisite: encefaliti, meningiti, TBC sarcoidosi, granulomi, ascessi
- Indotte da procedure mediche/traumi: radio/chemioterapia, traumi alla testa, asfissia perinatale, chirurgia

- FAMILIARE (più frequente nei maschi)
- IPOTIROIDISMO GRAVE
- BAMBINI ADOTTATI



# APPROCCIO DIAGNOSTICO

## Anamnesi personale e familiare mirata

- ordine e tempistica della comparsa dei caratteri sessuali
- età di inizio della pubertà nei genitori e fratelli
- segni e sintomi neurologici
- esposizione a estrogeni, androgeni e altri composti contenenti ad esempio lavanda e olio essenziale dell'albero del te (o melaleuca)

## Pelvic Ultrasonography in the Evaluation of Central Precocious Puberty: Comparison with Leuprolide Stimulation Test

Anpalakan Sathasivam, MD, Henrietta Kotlus Rosenberg, MD, Sofia Shapiro, MD, Hong Wang, MD, and Robert Rapaport, MD

**Objective** To compare the ovarian and uterine structure demonstrated sonographically with baseline and leuprolide-stimulated luteinizing hormone (LH) and estradiol values in females with suspected precocious puberty.

**Study design** Retrospective chart review. Fifty females (age 3.1 to 9.5 years) underwent stimulation testing with leuprolide (20 µg/kg) and pelvic ultrasonography. Subjects were grouped as (1) prepubertal (baseline and stimulated LH and estradiol in prepubertal range); (2) early pubertal (baseline LH and estradiol in prepubertal range but stimulated LH or estradiol in pubertal range); and (3) pubertal (baseline and stimulated LH or estradiol in pubertal range). Sonographic data were compared with baseline and leuprolide-stimulated LH and estradiol.

**Results** Baseline and stimulated LH and stimulated estradiol significantly correlated with ovarian and uterine volumes. Ovarian and uterine volumes were significantly higher in females in the pubertal group than in females in the prepubertal group. No significant differences were noted in the ovarian or uterine dimensions between the prepubertal and early pubertal groups. There was significant overlap in ovarian and uterine volumes among females in all three groups.

**Conclusion** Contrary to leuprolide stimulation, pelvic ultrasonography alone cannot distinguish between prepubertal females and those in the early stages of puberty. (*J Pediatr* 2011;159:490-5).

Original Article

CMJ  
www.cmj.ac.kr

## The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty

Sang Heon Lee, Eun Young Joo, Ji-Eun Lee\*, Yong-Hoon Jun and Mi-Young Kim<sup>1</sup>

Departments of Pediatrics, <sup>1</sup>Radiology, Inha University School of Medicine, Inha University Hospital, Incheon, Korea

# APPROCCIO DIAGNOSTICO

## Valutazione endocrinologica

- FSH ed LH basali e dopo GnRH
- SHBG
- Testosterone nei maschi (utile e attendibile)
- Estradiolo nelle femmine (poco indicativo perché la secrezione episodica può dare valori bassi in soggetti puberi o ai limiti superiori in soggetti prepuberi)
- fT4, fT3, TSH
- Prolattina
- 17-OH-progesterone, DHEA-S, cortisolo

# Test con GnRH

Valuta la capacità della ghiandola ipofisaria di secernere gonadotropine

## Indicazioni principali

Diagnosi della precocità sessuale gonadotropino-dipendente

Valutazione della pubertà ritardata

## Controindicazioni

Gravidanza

ipersensibilità al LHRH

## Effetti indesiderati

Rash cutaneo fugace a risoluzione spontanea

Possibili dolore addominale e cefalea

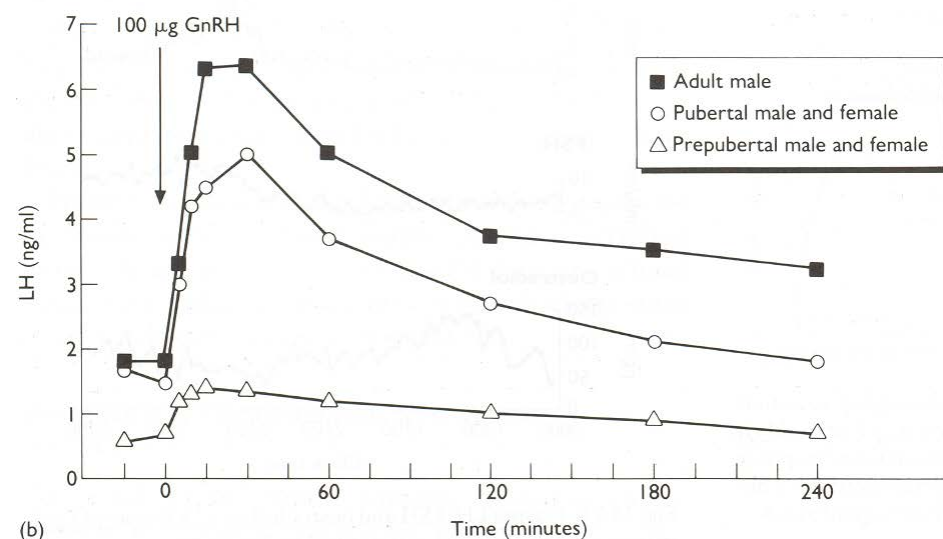
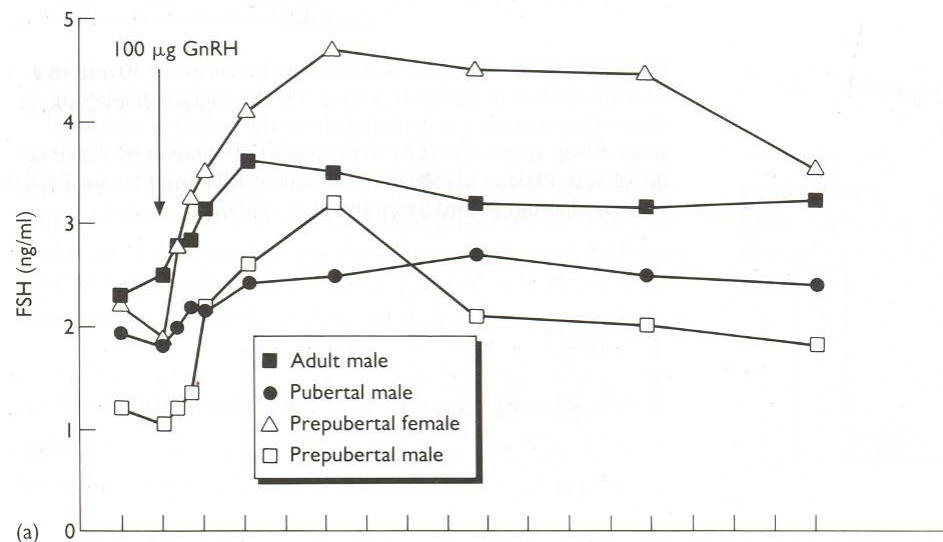
## Test con GnRH

- **GnRH** test ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  i.v., max  $100 \mu\text{g}$ );  
prelievi per LH e FSH a 0', 15', 30', 60',  
90' e 120'
- **GnRHa** test (es. triptorelina 0,1 mg s.c.  
indipendentemente da età e sesso)
  - prelievi a 0', 30', 4h e 24h per LH, FSH  
e steroidi (T o  $E_2$  a seconda del sesso)



# Valori di FSH ed LH durante GnRH test:

Età (anni)	Picco FSH	Picco LH
1-3	4.3 (2.3-6.9)	3.6 (1.4-6.0)
4-9	3.0 (1.5-6.1)	2.6 (0.9-4.8)
10-13	3.1 (1.6-6.9)	3.4 (1.3-7.0)
11-15	3.0 (1.2-5.5)	6.9 (1.8-12)
13-18	3.5 (1.2-6.1)	10 (5.5-15)



*"Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents"*  
(Michael B. Ranke)

# GnRH test: interpretazione

- Picco di LH  $>5$  IU/l ( $=+2$  SD) con ICMA;  $>8$  ancora più affidabile ( $= +4$  SD)

(Neely EK et al, 1995)

- Picco LH / picco FSH  $>1$ : risposta puberale
- NB: limiti comunque in PP in fase iniziale!

# Flow-chart diagnostica della pubertà precoce

Segni puberali  
EO avanzata e VC accelerata

Gonadotropine

Elevatissime

T o E2 elevati  
(E2 > 100pg/ml)

Possibile tumore  
gonadotropino-  
secernente

Valori puberali

Valori puberali  
di steroidi sessuali

Test GnRH

Se positivo pubertà  
precoce centrale

Valori bassi

Valori puberali  
di steroidi sessuali

Produzione autonoma di  
steroidi sessuali (cisti  
ovarica, tumori gonadici  
o surrenalici,  
testotossicosi  
S. di McCune Albright)

# SCOPO DELLA TERAPIA

SPECIAL ARTICLE

## Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children

Jean-Claude Carel, MD, PhD<sup>a</sup>, Erica A. Eugster, MD<sup>b</sup>, Alan Rogol, MD, PhD<sup>a,c</sup>, Lucia Ghizzoni, MD<sup>d</sup>, Mark R. Palmert, MD, PhD<sup>e,f</sup>, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group

## Preservare l'altezza finale

### **Maschi:**

- E' raccomandato trattare tutti i maschi con pubertà precoce progressiva e previsione di altezza finale compromessa

### **Femmine:**

- I migliori risultati nella bambine con inizio pubertà prima dei 6 anni
- Alcuni benefici anche nelle bambine tra 6 e 8 anni
- Nessun beneficio se età > 8 anni

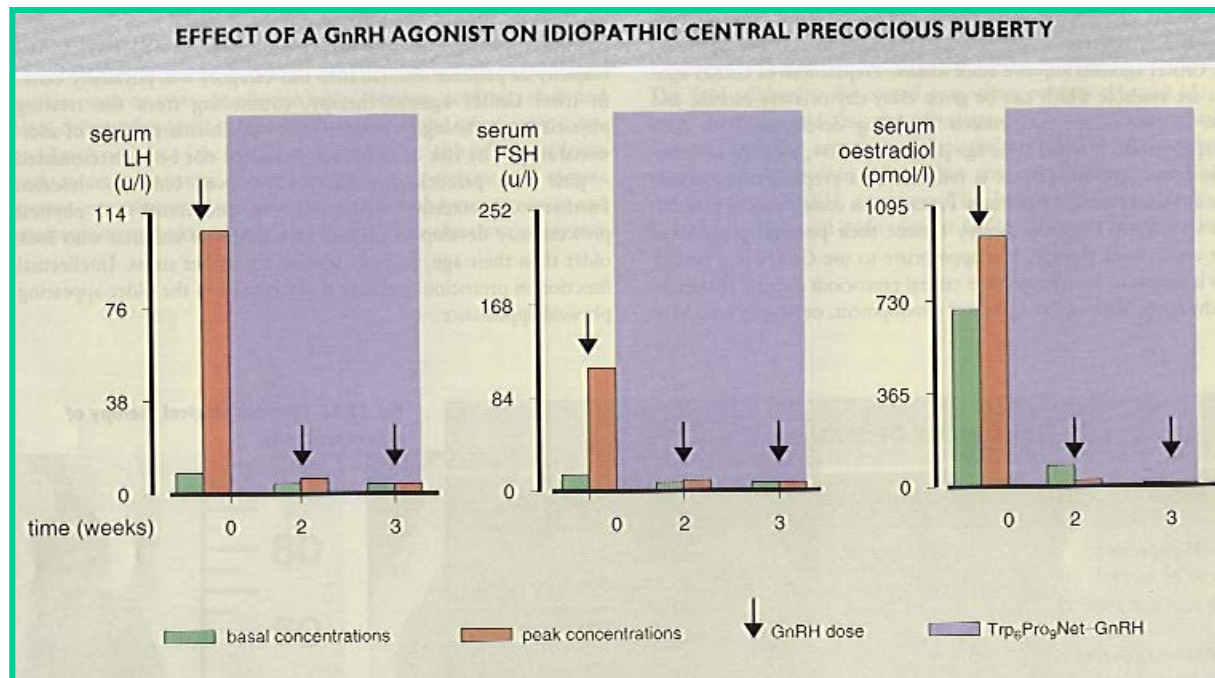
## Far regredire i caratteri sessuali

## Ridurre i disturbi psicologici e sociali

# TERAPIA DELLA PUBERTA' PRECOCE

## Pubertà precoce vera (gonadotropino-dipendente)

- Analoghi del GnRH      Triptorelina depot (60-120  $\mu\text{g/Kg}$  i.m. ogni 21 giorni)  
                                    Leuprolide depot (20-50  $\mu\text{g/Kg}$  i.m. ogni 21-28 giorni)





## GnRHa Depot Trimestrale (11.25 vs 30 mg)

### Conclusioni:

- 100% soppressione in nessuno dei gruppi in trattamento con depot trimestrale (range 78-97%)
- Soppressione insufficiente con **leuprolide** depot trimestrale 11.25 mg
- Non sempre adeguata soppressione con **triptorelina** depot 11.25 mg, specialmente nei primi 3 mesi
- Non sono disponibili dati auxologici a lungo termine

## Impianto di istrelina nella PPC

- Prime esperienze in uomini con ca prostatico
- Un impianto contiene 50 mg di istrelina acetato
- Eroga una piccola quantità continua di farmaco
- Inserzione nel tessuto sottocutaneo dal chirurgo
- Anestesia locale, sedazione o anestesia generale
- Approvato da FDA americana per uso annuale nella PPC nel 2007



Lunghezza=3.5 cm

Larghezza =3.0 mm

Spessore = 0.3 mm



## Impianto di GnRHa Caratteristiche

- Idrogel flessibile non-biodegradabile
- Contiene GnRHa istrelina
  - 210 volte piu' potente del GnRH nativo
- Fornisce un rilascio costante del farmaco attraverso membrane con micropori
  - ~65 mcg per day
- La quantità rilasciata dipende dal contenuto di H<sub>2</sub>O dell'idrogel

# OUTCOME

## BMI

- Dati a lungo termine sul BMI indicano che il trattamento con GnRHa non causa o peggiora l'obesità (BMI normale in vari studi 2, > 5, 7, 12.5 anni e in età adulta)

## BMD


- Giovani adulti trattati in età pediatrica per PPC acquisiscono una BMD nel range di normalità per età.

## PCOS

- Non c'è consenso. Un follow-up continuo delle pazienti con PPC è necessario per valutare se la PPC influisce sullo stato di salute in generale a lungo termine e sul rischio di sviluppare una insufficienza ovarica prematura e menopausa precoce in età adulta

- Terapia sicura ed efficace anche se effetti a lungo termine mancano per le nuove formulazioni
- No dati oltre la terza decade di vita e la menopausa

# A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty

Clinical Pediatrics  
2015, Vol. 54(5) 414–424  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0009922814541807  
cpj.sagepub.com  


**Gad B. Kletter, MD<sup>1</sup>, Karen O. Klein, MD<sup>2</sup>,  
and Yolanda Y. Wong, MD<sup>3</sup>**

Pediatrician/  
Family Doctor

- Family & personal history
- Chronology of pubertal sign appearance
- Signs & symptoms suggestive of underlying pathology
- Chart growth velocity
- Assess physical signs of puberty

Pediatrician/  
Family Doctor  
or Pediatric  
Endocrinologist

- Bone age measurement
- Determine predicted adult height
- Sex hormone evaluation
- Pelvic or testicular ultrasound
- Order MRI (if CNS pathology is suspected)

Pediatric Endocrinologist

- GnRHa stimulation test
- Order MRI, if not previously performed
- Initiate GnRHa therapy
- Monitor patient response to therapy



## Opzioni terapeutiche

- **Oxandrolone**

Effetto di stimolazione a carico del piatto cartilagineo con meccanismo non chiaro: no ampi studi randomizzati

- **GH**

Studi piccoli e non randomizzati: uso di routine non raccomandato

- **Inibitori dell'aromatasi**

Attenuano gli effetti degli estrogeni sulla maturazione ossea ritardando la fusione delle epifisi: esperienza limitata

## Opportunità future

### - TERAPEUTICHE

Triptorelina formulazione semestrale: riduzione ulteriore della frequenza delle somministrazioni; per chi non vuole l'impianto

GnRH antagonisti: da associare agli agonisti nella fase iniziale della terapia con GnRH agonisti per impedire l'iniziale attivazione recettoriale e il sanguinamento vaginale

Kisspeptina analoghi: agendo a monte del GnRH, determinerebbe l'interruzione della secrezione pulsatile di GnRH e delle gonadotropine senza abbassarli sotto i livelli basali, mimando più da vicino la fisiologia. No studi umani. Negli animali attraversano la barriera emato-encefalica e sopprimono la pubertà.

## Opportunità future

### - MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO

#### FAS: Subunità alfa libera:

Si innalza con la soppressione dell'asse.

A differenza dei livelli di GnRH $\alpha$  che si riducono in maniera graduale con l'interruzione della terapia, FAS si abbassa acutamente precedendo l'innalzamento di LH, FSH e estradiolo di settimane.

Marker di rapido controllo del recupero della funzione dell'asse.

Marker di corretta estrazione dell'impianto.

# Chi trattare?

## Take home messages

- Esordio molto precoce pubertà
- Ritardo mentale o problemi psicologici legati alla precoce attivazione puberale
- Prognosi staturale particolarmente severa in relazione al target genetico familiare (altezza prevista  $< TH$  o  $< 3^{\circ}$  percentile)
- Tendenza a progressione molto rapida caratteri sessuali ed età ossea ( $EO > 2$  anni all'EC e  $>$  all'ES)

Grazie per l'attenzione!

