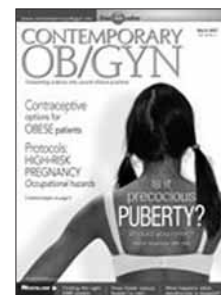


Si tratta di pubertà precoce?

P.B. KAPLOWITZ



Numerosi lavori hanno indicato, negli ultimi dieci anni o giù di lì, che le ragazze normali stanno maturando oggi prima che in passato. Per contribuire a mettere questo problema nella giusta prospettiva, è necessario innanzitutto analizzare la normale pubertà femminile e sottolineare l'importante differenza tra sviluppo mammario precoce e crescita precoce dei peli pubici.

Naturalmente, per giungere a una visione equilibrata è anche necessario guardare più da vicino gli studi che indicano come, almeno negli Stati Uniti, la pubertà comincia prima che in passato, e prima nelle giovani nere che nelle bianche. Discuteremo anche il fenomeno delle mestruazioni isolate nelle ragazze prepuberi, e accenneremo infine ai fattori di rischio che occorre considerare quando si deve decidere quali sono le giovani che vanno trattate. Obiettivo fondamentale è stabilire quando una pubertà precoce è probabile sia una variante normale e non necessiti di interventi, e quando invece la paziente deve essere prontamente inviata a uno specialista per una ulteriore valutazione.

Pubertà femminile normale e sue varianti normali

La definizione dell'evento ormonale della pubertà è l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, in cui alla crescente secrezione dell'ormone che stimola il rilascio delle gonadotropine (GnRH, *Gonadotropin-Releasing Hormone*) fa seguito quella dell'ormone luteinizzante (LH, *Luteinizing Hormone*) e dell'ormone follicolostimolante (FSH, *Follicle-Stimulating Hormone*). I crescenti polsi di LH attivano la produzione gonadica di estradiolo, mentre l'aumento dell'FSH favorisce la maturazione delle cellule germinali e l'aumento di volume delle ovaie.

Il primo risultato che si può osservare è lo sbocciare dei seni (telarca) e l'aumento dei capezzoli e delle areole; subito dopo ha luogo lo scatto accrescitivo puberale (*growth spurt*). Quando si esaminano ragazze paffutelle, può riuscire difficile fare questa distinzione, ma la palpazione dovrebbe aiutare a differenziare il tessuto mammario più sodo dal tessuto adiposo circostante. Il tempo medio che intercorre tra lo sbocciare dei seni e il menarca, che richiede lo sviluppo della secrezione di LH a metà ciclo, è di circa 2,5 anni, ma varia ampiamente da un soggetto all'altro.

Molti clinici non sono a conoscenza di come i peli pubici e ascellari entrino nel processo della maturazione puberale. La loro comparsa non è in relazione con l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, ma è la conseguenza di un aumento, collegato allo sviluppo, della produzione di androgeni da parte dei surreni, un processo noto come *adrenarca*, che spesso si verifica quasi contemporaneamente al gonadarca. Un caratteristico odore ascellare compare in generale più o meno nello stesso periodo. Sebbene l'*adrenarca* si verifichi frequentemente più o meno nello stesso tempo del telarca, in alcune ragazze normali i peli pubici possono fare la loro comparsa molto prima del telarca. Quando ciò avviene prima degli 8 anni, si parla allora di *adrenarca prematuro*. I genitori possono essere rassicurati che si tratta di una variante normale, senza implicazioni per l'età del menarca o quella in cui la crescita è completata.

Chief of Endocrinology, Children's National Medical Center,
and Professor of Pediatrics, George Washington
University School of Medicine, Washington, D.C.

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - CONFRONTO, PER GRUPPI RAZZIALI/ETNICI, DELLA PREVALENZA DI SVILUPPO DEI SENI E DEI PELI PUBICI IN BAMBINE DI 8 ANNI (DAGLI STUDI PROS E NHANES III).

| | % con sviluppo dei seni | | % con peli pubici | |
|---------------------|-------------------------|------------|-------------------|------------|
| | Studio PROS | NHANES III | Studio PROS | NHANES III |
| Fanciulle nere | 10,5 | 11,4 | 6,7 | 6,5 |
| Fanciulle bianche | 37,8 | 27,8 | 34,3 | 30,4 |
| Fanciulle ispaniche | — | 25,4 | — | 6,7 |

Fonte: modificata, dalle voci bibliografiche 3 e 4.

Una seconda variante comune è il *telarca prematuro*, in cui il tessuto mammario appare in una bambina piccola, di solito prima dell'età di 3 anni, con una progressione nel tempo lenta o del tutto assente e con una crescita normale. È piuttosto raro vedere una vera pubertà precoce prima dei 3 anni, per cui la diagnosi può essere posta clinicamente. Una revisione di 104 bambini consecutivi (di cui 90 femmine) valutati per la presenza di segni di pubertà precoce, ha trovato che adrenarca e telarca precoci coinvolgono, insieme, circa i due terzi delle bambine inviate per consulto (1).

La pubertà femminile sta cominciando prima?

La definizione di pubertà precoce femminile che si trova sui trattati è la comparsa di tessuto mammario o di peli pubici prima dell'età di 8 anni. Purtroppo, si tratta di una definizione basata su un piccolo numero di studi statunitensi della metà degli anni '90, e su uno molto più ampio, inglese, pubblicato nel 1969, che ha posto l'età media dello sviluppo dei seni a circa 11 anni, con pochissime bambine che raggiungono la pubertà prima dell'età di 8 anni (2).

Per quasi 30 anni, negli Stati Uniti non ci sono stati studi che abbiano documentato il timing dello sviluppo puberale nelle femmine giovani. Nel 1997, uno studio condotto dal *Pediatric Research in Office Settings* (PROS) *Network* e che ha coinvolto 17.000 fanciulle di età compresa tra i 3 e i 12 anni, ha imposto una rivalutazione critica della pubertà precoce (3). Come mostrato nella Tabella 1, all'età di 8-9 anni oltre il 30% delle fanciulle nere e il 7-10% di quelle bianche presentavano lo sviluppo dei seni o dei peli pubici, il che indica che la vecchia definizione può etichettare come precoci molte giovani normali. Reperti analoghi sono stati riportati dallo studio NHANES III (*National Health And Nutrition Examination Survey III*) in cui sono stati raccolti i dati relativi a un campione rappresentativo nazionale e raccolti tra il 1988 e il 1994 (4).

La maggior parte degli studi ha trovato che nelle giovani nere i peli pubici e i seni compaiono circa 1 anno prima che in quelle bianche. L'età media di comparsa nei due studi è mostrata nella Tabella 2. Un recente rapporto del *National Heart Lung and Blood Study* ha posto l'età media di comparsa dello sviluppo dei seni e dei peli pubici a 10,2 anni nelle fanciulle bianche e a 9,6 anni in quelle nere (5).

TABELLA 2 - CONFRONTO, PER GRUPPI RAZZIALI/ETNICI, DELL'ETÀ MEDIA DI COMPARSA DEI SENI E DEI PELI PUBICI (DAGLI STUDI PROS E NHANES III).

| | Età media di comparsa dello sviluppo dei seni | | Età media di comparsa dello sviluppo dei peli pubici | |
|---------------------|---|------------|--|------------|
| | Studio PROS | NHANES III | Studio PROS | NHANES III |
| Fanciulle nere | 10,0 | 10,3 | 10,5 | 10,5 |
| Fanciulle bianche | 8,9 | 9,5 | 8,8 | 9,5 |
| Fanciulle ispaniche | — | 9,7 | — | 10,3 |

Fonte: modificata, dalle voci bibliografiche 3 e 4.

La comparsa precoce della pubertà predice un menarca precoce?

Lo studio PROS non ha fornito una stima precisa dell'età media del menarca, perché tutte le ragazze avevano meno di 13 anni. Poiché lo studio NHANES III ha incluso ragazze di età compresa tra 8 e 16 anni, è stato possibile usare i dati per calcolare in maniera affidabile l'età media del menarca e confrontarla con quella rilevata in un altro studio nazionale condotto 25 anni prima. In complesso, l'età media del menarca sembra essersi abbassata leggermente da 12,75 a 12,54 anni, e più precisamente da 12,80 a 12,60 anni nelle ragazze bianche e da 12,48 a 12,14 anni nelle nere (Tab. 3) (6). Una lieve ulteriore caduta dell'età media del menarca in tutti i gruppi, incluse le messicane-americane, è stato riscontrato nella più recente inchiesta, condotta tra il 1999 e il 2002 (7).

TABELLA 3 - ETÀ MEDIA DEL MENARCA IN RELAZIONE ALLA RAZZA, SULLA BASE DI 3 INCHIESTE NAZIONALI.

| Date dell'inchiesta | Bianche | Nere | Messicane-americane |
|---------------------|---------|-------|---------------------|
| 1963-1970 | 12,80 | 12,48 | — |
| 1988-1994 | 12,60 | 12,14 | 12,23 |
| 1999-2002 | 12,52 | 12,06 | 12,09 |

Fonte: modificata, dalle voci bibliografiche 6 e 7.

È importante sapere che l'intervallo tra la comparsa dello sviluppo dei seni e il menarca varia ampiamente, da 1,5 a 4 anni circa. Il tempo della pubertà è particolarmente variabile nelle femmine che maturano prima, alcune delle quali hanno una forma lentamente progressiva di pubertà precoce in cui, dopo lo sviluppo dei seni, può esserci un periodo di progressione scarsa o assente. Una recente analisi dei dati del *National Heart Lung and Blood Study* ha trovato che la correlazione tra l'età di comparsa della pubertà e quella del menarca era soltanto di 0,37-0,38, molto più bassa di quella trovata nei precedenti studi eseguiti negli ultimi 50 anni, in cui la correlazione era >0,60 (5). Ciò indica l'esistenza di fattori sia analoghi che unici che influenzano l'età del menarca. Per valutare se una ragazza con pubertà precoce sta progredendo rapidamente o no, e se potrebbe trarre beneficio da un trattamento, è utile un periodo di osservazione di 4-6 mesi.

Perché la pubertà femminile potrebbe cominciare prima?

Per spiegare l'apparente tendenza a una comparsa più precoce della pubertà e del menarca sono state proposte numerose teorie. Alcune hanno cercato di legarla agli estrogeni dell'ambiente, chiamati inquinanti endocrini. I prodotti di scissione del pesticida DDT, come pure i bifenili policlorinati (PCB, *PolyChlorinated Biphenils*) e gli ftalati prodotti nei processi industriali, si diffondono nell'ambiente a bassi livelli, ma ci sono pochi dati validi che li legano alla pubertà precoce nelle ragazze. L'uso di estrogeni nel pollame e nell'alimentazione dei bovini è stato sospettato in Italia e a Portorico più di 25 anni fa, ma non ci sono prove che esso rappresenti attualmente un problema negli Stati Uniti.

Alcuni hanno anche ipotizzato che un ambiente domestico stressante potrebbe accelerare la maturazione puberale nelle ragazze. Tuttavia, il fattore che con maggiore probabilità contribuisce alla pubertà precoce è l'aumentata prevalenza di obesità, ben documentata negli ultimi 30 anni. Questa associazione concorda con quelle note tra obesità e maturazione precoce e tra magrezza (dovuta ad anoressia o a eccessiva attività fisica) e pubertà e menarca ritardati. Inoltre, lo studio citato sopra in cui l'età media del menarca si era leggermente abbassata tra gli anni '60 e gli anni '90 ha trovato una chiara relazione, per lo meno nelle ragazze bianche, tra menarca precoce e aumentato BMI (6, 8).

La vera pubertà precoce deve essere trattata?

Come deve essere trattata una fanciulla di 6-8 anni con sviluppo dei seni? Se inizia nello stadio 3 di Tanner, si consiglia un invio immediato allo specialista, poiché è probabile che la progressione sarà rapida. Se la quantità di tessuto ghiandolare è ≤ 2 cm (stadio 2 di Tanner) e la velocità di crescita è normale, probabilmente

te la fanciulla può essere seguita, prima di inviarla allo specialista. Un livello sensibile di LH è il solo migliore test di screening; un livello $\geq 0,3$ mUI/mL indica un processo centrale (mediato dalle gonadotropine). Per formulare una diagnosi ormonale definitiva è a volte necessario misurare l'LH dopo stimolazione con GnRH o con i suoi analoghi. In assenza di un aumento delle cefalee o di modificazioni del visus, le probabilità che queste ragazze abbiano un tumore o un difetto del sistema nervoso centrale è piccola; uno studio ha trovato che solo nel 2% delle fanciulle la cui pubertà inizia tra i 6 e gli 8 anni (la massima parte dei casi che ci è dato osservare) l'imaging cerebrale è anormale, mentre in quelle in cui inizia prima dei 6 anni questa cifra era del 20% circa (9, 10).

Nelle fanciulle con chiari segni di pubertà precoce progressiva, la decisione di trattare si basa su molti fattori. Un'età ossea può essere utile per predire la statura nell'età adulta. Molte fanciulle con pubertà precoce sono alte, e quindi anche se l'età ossea è avanzata, la predizione della statura è di solito normale. Quelle con pubertà precoce e un'altezza al di sotto del 50° percentile al momento della diagnosi è più probabile che restino basse. Il trattamento per sopprimere la pubertà per parecchi anni può preservare il potenziale di crescita rallentando il progredire dell'età ossea. Un altro fattore da considerare è la possibilità di un menarca precoce, che nelle ragazze giovani è talora causa di distress.

Sebbene una discussione completa del trattamento esuli dall'ambito di questo articolo, vale la pena menzionare che la leuprolide, il farmaco più frequentemente usato, costa almeno 10.000 dollari USA l'anno, quando somministrata con iniezioni mensili. Alcuni riservano questo farmaco alla minoranza delle fanciulle con vera pubertà precoce che è più probabile possano trarne beneficio: le ragazze con predizione di bassa statura [≤ 150 cm (4 piedi e 11 pollici)] o quelle in cui è probabile che le mestruazioni comincino a ≤ 9 anni o che per ragioni di immaturità di sviluppo possono essere meno in grado, a 10 anni, di gestire le modificazioni fisiche della pubertà e del menarca. In una bambina di 8 anni con uno sviluppo precoce dei seni ci vorranno tipicamente 2 anni o più per raggiungere il menarca, e la maggior parte delle ragazze di 10 anni lo gestiranno meglio se sono adeguatamente preparate dai loro genitori.

Mestruazioni isolate nelle ragazze prepuberi

A volte, una fanciulla senza sviluppo dei seni avrà dei sanguinamenti vaginali, dovuti a spotting di piccole quantità di sangue in una occasione, prima che si verifichino emorragie più importanti a intervalli di un mese per parecchi mesi. La diagnosi differenziale include abuso sessuale, un corpo estraneo, un tumore, o una sindrome di McCune-Albright, una rara forma di pubertà precoce che è indipendente dalle gonadotropine ed è caratterizzata da cisti ovariche, pigmentazione cutanea e lesioni ossee. I livelli degli ormoni sono in genere nel normale range prepuberale, e l'ecografia pelvica mostra un normale utero prepuberale e delle ovaie prepuberali che possono contenere piccole cisti (11).

Gli esperti non sono d'accordo sulla valutazione da compiere in queste ragazze, giacché si tratta di un problema autolimitato. La causa di questa entità è ancora sconosciuta, ed è difficile capire come possa esserci una stimolazione estrogenica sufficiente dell'utero da rendere possibile l'emorragia vaginale, ma non abbastanza sufficiente per causare lo sviluppo dei seni.

Quando valutare immediatamente una bambina con segni di pubertà precoce

1. Deciso sviluppo dei seni confermato dalla palpazione, che inizia tra le età di 3 e 6 anni (età in cui il telarca precoce è meno comune).
2. Rapida progressione dello sviluppo dei seni (almeno allo stadio 3 di Tanner) in una bambina di età compresa tra 6 e 8 anni.
4. Chiara accelerazione della crescita al di sotto degli 8 anni, documentata da misurazioni eseguite in un periodo di 6-12 mesi.

Segni di virilizzazione in una femmina di qualsiasi età, incluso l'aumento di volume del clitoride, la voce profonda, o un aumento delle masse muscolari, che potrebbero segnalare un raro tumore virilizzante surrenalico od ovarico, oppure una iperplasia surrenalica congenita non del tipo classico.

Tra le giovani americane, le evidenze indicano che pubertà e menarca si verificano un po' prima che 20-30 anni fa, e che le ragazze nere maturano prima delle bianche. Occorre tuttavia tener presente che la maggior parte delle fanciulle con segni di pubertà precoce hanno varianti normali benigne, piuttosto che vere pubertà pre-

coci, o forme rare ma serie di pubertà precoce indipendente dalle gonadotropine. Queste conoscenze aiuteranno i clinici a consigliare i genitori in maniera rassicurante, piuttosto che accrescerne inutilmente l'ansia.

Bibliografia

1. KAPLOWITZ P. *Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3644-3650.
2. MARSHALL WA, TANNER JM. *Variations in the pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
3. HERMAN-GIDDENS ME, SLOVA EJ, WASSERMAN RC, et al. *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatrics Research in Office Settings network*. Pediatrics. 1997;99:505-512.
4. WU T, MENDOLA P, BUCK GM. *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US Girls: the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Pediatrics. 2002;110:752-757.
5. BIRO FM, HUANG HM, CRAWFORD PB, et al. *Pubertal correlates in black and white girls*. J Pediatr. 2006;148:234-240.
6. ANDERSON SE, DALLAL GE, MUST A. *Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls 25 years apart*. Pediatrics. 2003;111:844-850.
7. ANDERSON SE, MUST A. *Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart*. J Pediatr. 2005;147:753-760.
8. KAPLOWITZ P. *Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment*. Adv Pediatr. 2004;51:37-62.
9. CHALUMEAU M, CHEMAITILLY W, TRIVIN C, et al. *Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities*. Pediatrics. 2002;109:61-67.
10. KAPLOWITZ P. *Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty*. Pediatrics. 2002;109:139-141.
11. BLANCO-GARCIA M, EVIAN-BRION D, ROGER M, et al. *Isolated menses in prepubertal girls*. Pediatrics. 1985;76:43-47.

(da "Contemporary OB/GYN, vol. 52; n. 3/2007).

Concerto per la vita che ascolta

Si è svolta, all'Auditorium-Parco della Musica di Roma, la terza edizione del *“Concerto per la vita che ascolta”*, evento gratuito, organizzato dal Moige (Movimento Italiano Genitori) con la collaborazione scientifica di SIMP (Società Italiana di Medicina Perinatale), sponsorizzato da AVENT e Huggies, sotto il patrocinio del Comune di Roma, il Ministero della Famiglia e il Ministero della Salute.

Duemila persone erano presenti nella Sala Santa Cecilia, di cui ben 900 future mamme che hanno partecipato, attente ed emozionante a questa serata dedicata alla “vita che ascolta”, un concerto che promuoveva la “musicoterapia”: l’ascolto terapeutico della musica per mamma e bimbo durante la gravidanza, come dimostrato da studi approfonditi che ne confermano l’importanza e il beneficio, rafforzando il legame tra nascituro e mamma.

Protagonista del concerto, la Nuova Orchestra Scarlatti con un programma inedito.

Lo spettacolo coniugava infatti musica e danza, Romberg, Morricone, Carosone, passando per “Imagine” di John Lennon. Allo spettacolo ha contribuito anche il giovane compositore Paolo Paniconi, regalando la melodia “Alba di Vita”, un messaggio di speranza e di gioia per la futura nascita.

AVENT, parte attiva di questa manifestazione, al passo con eventi nuovi e significativi, ha avuto dunque il piacere di poter riscontrare il grande interesse ed il successo del Concerto, sia da parte delle mamme che dell’ambiente medico-scientifico. Uno spettacolo felice e di vera emozione.