

GESTIONE DELLA PUBERTÀ PRECOCE NEL MASCHIO

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

Le difficoltà diagnostiche e le varie forme di pubertà precoce

La pubertà precoce (PP) è una condizione patologica, caratterizzata dalla comparsa di **caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle femmine e prima dei 9 anni nei maschi**.

Può essere conseguenza di due diverse condizioni:

- precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, che è responsabile della **pubertà precoce centrale** (PPC), in cui i livelli di gonadotropine sono di tipo puberale;
- precoce secrezione di steroidi sessuali gonadici o extra-gonadici, che porta a una forma di cosiddetta **pubertà precoce periferica** (PPP), in cui le gonadotropine rimangono a livelli pre-puberali o, in alcuni casi, possono risultare sopresse dagli elevati livelli degli ormoni steroidei sessuali circolanti.

Esistono poi **varianti benigne isolate**, rappresentate nei maschi dalla comparsa precoce di peli pubici o ascellari (pubarca, axillarca), che devono però essere valutate per escluderne il carattere evolutivo.

Alcuni studi epidemiologici basati su registri di popolazione avrebbero stimato un'**incidenza** di PPC dello 0.2% nelle femmine e < 0.05% nei maschi. Tuttavia, tale valore nei maschi potrebbe essere sotto-stimato per la maggior difficoltà diagnostica rappresentata dalla valutazione del volume testicolare (> 4 mL rappresenta un marcatore affidabile di PPC).

La PPC può essere **congenita**, per esempio in un quadro sindromico, **acquisita** in seguito a una lesione organica (l'amartoma ipotalamico è tra le cause più comuni), oppure **idiopatica** (tab 1).

Tabella 1 Cause di pubertà precoce centrale	
Congenite a carico del SNC	Amartoma ipotalamico Cisti aracnoidea sovra-sellare Idrocefalo Glioma o neurofibromatosi tipo 1 Sclerosi tuberosa Displasia setto-ottica Malformazione di Chiari II e mielo-meningocele
Acquisite a carico del SNC	Tumori: astrocitoma, ependimoma, pinealoma, glioma ipotalamico o ottico, craniofaringioma, disgerminoma (non secernente hCG), meningioma Infezioni Radioterapia Malattie granulomatose Trauma Paralisi cerebrale
Extra-SNC	Idiopatica <i>Endocrine disruptors</i> Cause genetiche: mutazioni attivanti i geni per <i>kiss-peptin (KISS1)</i> e recettore KISS1, mutazioni disattivanti <i>makorin ring finger 3 (MKRN3)</i> Anomalie cromosomiche Esposizione precoce a steroidi sessuali



Alessandra Cassio¹ (alessandra.cassio@unibo.it) & Gloria Marescotti²

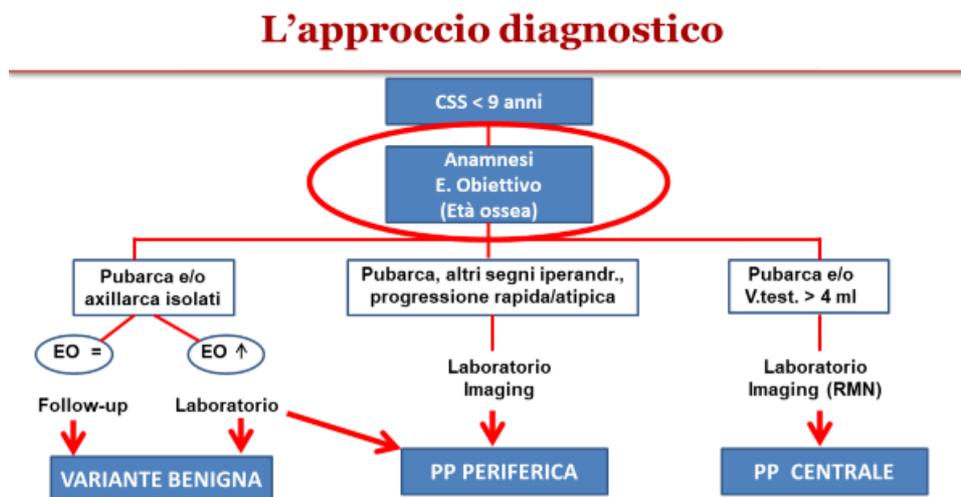
¹Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria, Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna

²UO Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

Se per il sesso femminile ampie casistiche in letteratura evidenziano una prevalenza delle forme idiopatiche fino all'80%, per il sesso maschile i dati finora disponibili, per quanto su campioni poco numerosi ed eterogenei, sembrano indicare una netta prevalenza delle forme organiche, con conseguente indicazione a **eseguire una RM della regione sellare in tutti i casi di PPC maschile, indipendentemente dall'età di esordio**. Tuttavia, studi più recenti sembrerebbero non confermare queste indicazioni eziologiche.

L'approccio diagnostico

Nella figura è riportato il percorso clinico-laboratoristico da realizzare quando ci si trova di fronte ad un bambino con comparsa precoce di segni puberali.



CSS = caratteri sessuali secondari; EO = età ossea; V.test = volume testicolare; PP = pubertà precoce

Anamnesi: deve essere raccolta con attenzione, evidenziando in particolare parametri quali l'età di insorgenza dei segni puberali, l'eventuale familiarità per PP, la presenza di sintomi neurologici o di sindromi notoriamente associate al rischio di PP (tipico esempio la neurofibromatosi). Va poi indagata l'eventuale esposizione pregressa a steroidi (farmaci, prodotti estetici e alimentari) e l'adozione. **Se l'età di insorgenza è particolarmente precoce, bisogna sospettare forme organiche**, soprattutto dovute ad amartoma ipotalamico. Qualora però la RM sellare risultasse negativa, si deve tener presente che esistono, sia pur **raramente, forme genetiche dovute a mutazioni del gene della kiss-peptina o del suo recettore**, che possono manifestarsi con sintomatologia molto precoce. In presenza di **forme familiari** di PPC studi recenti hanno evidenziato una elevata frequenza di **mutazioni con perdita di funzione del gene MKRN3**, uno dei fattori influenzanti il tono inibitorio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Questo è un gene soggetto ad *imprinting* materno, per cui solo l'allele di origine paterna viene espresso e solo se questo è mutato si ha la manifestazione clinica. L'anamnesi familiare è molto importante anche nei casi apparentemente sporadici, considerando la difficoltà diagnostica delle forme maschili di PP.

Esame obiettivo: oltre alla valutazione dei **parametri auxologici** (altezza, peso, BMI e velocità di crescita), l'esame obiettivo deve prevedere la **misurazione del volume testicolare** mediante l'orchidometro di Prader, con particolare attenzione al riscontro di eventuali asimmetrie testicolari. Bisogna ricordare che in alcune forme molto rare di PPP, quali la testo-tossicosi e il tumore hCG-secernente, vi può essere un lieve aumento del volume testicolare e i dati di laboratorio in questi casi potranno aiutare nella diagnosi. Tra i caratteri sessuali secondari è importante anche **valutare le dimensioni del pene e la presenza o meno di peli pubici e/o ascellari e di altri segni di iperandrogenismo**. Il pubarca precoce, in particolare, può spesso essere il primo segno clinico di iperplasia surrenalica congenita non classica. L'esame neurologico potrà mettere in rilievo segni sospetti di una patologia espansiva endo-cranica o di quadri sindromici specifici.

Rx polso per età ossea: un avanzamento dell'età ossea ≥ 2 anni rispetto all'età anagrafica in presenza di adrenarca precoce viene ritenuto un segno sospetto di iperplasia surrenalica congenita a insorgenza tardiva, anche se studi recenti sembrano ridurne il significato diagnostico.

Esami di laboratorio: la tabella 2 mette in evidenza i parametri di laboratorio da prendere in considerazione per la diagnosi. Con le metodiche ultra-sensibili attualmente disponibili il dosaggio basale di LH (riscontro di valore > 0.3 IU/L) sta diventando sempre più spesso l'indagine di primo impiego, anche se nessun parametro ha di per sé una sensibilità del 100% e nei casi *border-line* la diagnosi deve derivare dalla valutazione complementare dei dati clinici, strumentali, di laboratorio e, talora, dal controllo evolutivo. Nel sospetto di un'iperplasia surrenalica congenita, è necessario eseguire l'ACTH test completato dall'analisi genetica. Nelle rare forme di testo-tossicosi e di tumore hCG-secernente, la diagnosi di laboratorio evidenzierà sempre gonadotropine sopresse, livelli molto elevati di testosterone e, nella seconda patologia, anche livelli elevati di hCG.

Tabella 2 Pro e contro dei vari parametri di laboratorio nella diagnostica della PPC nel maschio	
LH basale	Sensibilità dal 60% al 100% (a seconda degli <i>assays</i> utilizzati). LH puberale > 0.3 IU/L con <i>assay</i> ultra-sensibili (ICMA). Valori puberali in mini-pubertà e valori pre-puberale in fase iniziale lentamente progressiva di PPC.
FSH basale e dopo stimolo	Limitata utilità diagnostica.
GnRH test	Diagnostico nei casi equivoci. Picco LH > 5 IU/L con <i>assay</i> ultra-sensibili. Picchi LH/FSH $> 0.6-1$. Protocolli non standardizzati per dosi e tempi.
Steroidi sessuali	Livelli puberali di testosterone utili per la diagnosi. <i>Range</i> di normalità non affidabili.

L'approccio terapeutico

La terapia di scelta nelle forme di PPC nel maschio è analoga a quella che si utilizza nelle pazienti di sesso femminile, con l'**analogo del GnRH** somministrato per via intra-muscolare a intervalli mensili o trimestrali, dal momento della diagnosi fino all'età puberale normale. Purtroppo, vista la minor frequenza delle forme maschili, le casistiche sono spesso poco numerose e derivanti da studi retrospettivi. Un unico studio multi-centrico europeo che risale al 2002 ha arruolato 26 pazienti e riporta risultati soddisfacenti per ciò che riguarda la statura finale, sottolineando un maggior guadagno staturale nei soggetti con esordio dei sintomi prima dei 2 anni e nelle forme idiopatiche rispetto alle forme organiche.

Bibliografia

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 265-74](#).
2. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* [2002, 58: 1-7](#).
3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* [2009, 123: e752-62](#).