

## PUBERTÀ PRECOCE: PREVALENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Introduzione

**Definizione:** per pubertà precoce si intende la comparsa dei segni di sviluppo puberale prima dell'età di 8 anni nelle femmine e prima dei 9 anni nei maschi.

**Classificazione.** Si riconoscono due diverse forme di pubertà precoce:

- GnRH-dipendente, dovuta a reale attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), definita pubertà precoce centrale (CPP);
- GnRH-indipendente, secondaria a effetti periferici degli ormoni sessuali, definita pseudo-pubertà precoce.

**Eziologia:** la CPP è riscontrabile in una serie di condizioni (1,2):

- idiopatiche (forme più rappresentate);
- tumori del sistema nervoso centrale (SNC): amartoma, germinoma, craniofaringioma, glioma ottico, ecc;
- traumi/malformazioni del SNC: mielo-meningocele, displasia setto-ottica;
- infezioni, irradiazione, ecc;
- genetiche/familiari: mutazione inattivante di *MKRF3* o mutazione attivante di *KISS1* o del suo recettore;
- sindromi (neurofibromatosi);
- esposizione cronica a ormoni sessuali o "endocrine disruptor": sindrome adreno-genitale non adeguatamente trattata, sindrome di McCune-Albright;
- ambientali (conseguenti ad adozione).

### Scopo dello studio e metodi (3)

Studio **osservazionale retrospettivo** in un'ampia coorte di pazienti con diagnosi di CPP, giunti all'osservazione presso il Dipartimento di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Universitario "Robert Debrè" di Parigi, nel periodo compreso tra gennaio 2006 e giugno 2017.

Lo sviluppo puberale è stato valutato con la classificazione di Tanner. La diagnosi di pubertà precoce è stata posta in presenza di segni di sviluppo puberale prima di 9.5 anni per i maschi e 8 anni per le femmine, o in caso di menarca prima dei 10 anni.

Oltre ai dati clinici, gli autori hanno raccolto informazioni demografico/anamnestiche: consanguineità dei genitori, eventuale stato di adozione, peso alla nascita, epoca riferita della pubertà nei familiari di primo, secondo e (se possibile) terzo grado, etnia (caucasici, non caucasici o sconosciuta).

Sono state considerate come forme familiari quelle in cui risultavano affetti almeno due membri della stessa famiglia (non solo genitori o fratelli), e successivamente queste sono state classificate in diversi sottogruppi sulla base della modalità di trasmissione: a) solo fratelli affetti; b) trasmesse per via materna o paterna; c) potenzialmente trasmesse per via materna o paterna; d) forme di trasmissione più complesse.

L'attivazione dell'asse HPG è stata verificata sulla base di:

- dosaggio basale di LH o dopo stimolo con GnRH, considerando diagnostico di CPP un valore basale > 0.3 IU/L e dopo stimolo > 5 IU/L;
- dosaggio del testosterone nei maschi e dell'estradiolo nelle femmine.

Altezza e BMI sono stati espressi come SDS (*standard deviation score*) per sesso ed età cronologica.

In tutti è stata valutata l'età ossea. Le bambine sono state sottoposte ad ecografia pelvica: sono stati considerati segni di stimolazione estrogenica la presenza di un utero piriforme, con diametro longitudinale > 35 mm e rima endometriale ispessita. In tutti i pazienti con diagnosi di CPP è stata eseguita RM dell'encefalo.

### Risultati e conclusioni dello studio

Sono stati diagnosticati **395 casi di CPP**:

- 63 non isolati (organici);
- 332 isolati:
  - 228 forme sporadiche;
  - 82 forme familiari (25%, dato sovrapponibile ad altri studi);



- 22 da cause ambientali (adozione).

Nelle forme isolate, i pazienti di sesso maschile rappresentavano solo il 4%, per cui gli autori hanno escluso dall'analisi i dati relativi ai ragazzi per l'esiguità del loro numero.

Tra i risultati ottenuti, quelli che mostrano una significatività statistica sono i seguenti:

- peso alla nascita per età gestazionale inferiore nelle bambine adottate (ma BMI alla diagnosi simile nei tre gruppi). Gli autori ipotizzano che il più ampio divario di BMI tra nascita e pubertà osservato in questa coorte possa avere contribuito al più precoce avvio puberale;
- rapporto età ossea/età cronologica più basso nelle pazienti adottate rispetto agli altri due gruppi;
- età alla diagnosi più avanzata nelle ragazze con forme sporadiche di CPP rispetto a quelle con forme familiari o adottate, dato verosimilmente legato alla maggiore attenzione dei genitori nei nuclei familiari con altri casi di CPP.

L'analisi del *pedigree* degli 82 pazienti con storia familiare di CPP ha inoltre permesso agli autori di formulare le seguenti osservazioni:

- nelle 33 famiglie con CPP anche in uno dei due genitori è possibile ipotizzare una trasmissione autosomica dominante correlata al sesso a penetranza incompleta, visto il minor numero di maschi affetti da CPP isolata (osservazione già evidente in altri studi);
- possibile meccanismo di trasmissione autosomico recessivo nelle famiglie con soli figli affetti;
- possibili meccanismi genetici più complessi nei gruppi familiari con CPP in più generazioni;
- la trasmissione per via materna appare comunque più frequente di quella per via paterna.

#### **Bias dello studio**

- Essendo uno studio osservazionale e retrospettivo, i dati, soprattutto relativi alla storia familiare, sono spesso solo riferiti (valutazione epoca puberale in familiari di seconda e terza generazione). Per questo stesso meccanismo la proporzione delle forme familiari potrebbe risultare sotto-stimata.
- Tra i possibili criteri per la diagnosi di pubertà precoce è stata considerata la comparsa di menarca prima dei 10 anni, anche se in letteratura e nella pratica clinica questo non è considerato come criterio diagnostico (comunque si tratterebbe di una diagnosi postuma e non precisa). Lo stesso criterio è stato utilizzato per diagnosticare la presenza di CPP familiare.
- Mancanza di dati relativi all'epoca di comparsa del pubarca, ai valori di 17OH-progesterone o alla valutazione di altri assi ormonali.
- Il numero di dati mancanti relativi al BMI alla nascita di tutte le pazienti affette da CPP è pari al 14% dell'intero gruppo, ma gli autori non indicano in che proporzione tale dato sia distribuito tra le forme sporadiche, familiari e ambientali. Peraltro, in questo ultimo gruppo, rappresentato da sole 22 pazienti, potrebbe essere più facilmente misconosciuto il peso alla nascita.

#### **Bibliografia**

1. Cheuiche AV, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an update review. Eur J Pediatr [2021, 180: 3073-87](#).
2. Kota AS, Ejaz S. Precocious puberty. In: StatPearls [Internet]. Updated [2021 Jul 25](#).
3. Harbulot C, et al Prevalence and clinical characteristics of isolated forms of central precocious puberty: a cohort study at a single academic center. Eur J Endocrinol [2021, 184: 243-51](#).
4. De Zegher F, Ibanez L. On the rising incidence of early breast development: puberty as an adaptative escape from ectopic adiposity in mismatch girls. Eur J Endocrinol [2021, 185: L1-L2](#).
5. Leger J, et al. Response to Letter to the Editor from de Zegher and Ibanes: On the rising incidence of early breast development. Eur J Endocrinol [2021, 185: L3-L4](#).