

Anticipo puberale. Aspetti clinici e relazionali

Giuseppe Chiumello

INIZIO DELLA PUBERTÀ

- 8-13 aa nelle femmine
- 9-14 aa nei maschi
- maturazione dei caratteri sessuali
- accelerazione della crescita

PUBERTÀ PRECOCE

Comparsa di due caratteri sessuali secondari ad una età inferiore a -2 DS rispetto alla media della popolazione e con avanzamento significativo della maturazione scheletrica:

- < 8 ANNI NELLE FEMMINE
- < 9 ANNI NEI MASCHI

M.A.



3 anni 8 mesi

TELARCA, PUBARCA, PERDITE VAGINALI EMATICHE

Cm 105 (97° ple)

Kg 18.2 (75-90° ple)

A1 P2 M2-3

Ghiandola mammaria di 3 cm diametro

Iniziale estrogenizzazione vulvare

La bambina vive in un'azienda agricola dove si allevano vitelli da latte

ESTRADIOLO: 64.03 pg/ml

ETÀ OSSEA



ECO PELVI:

UTERO 45x22x20 mm

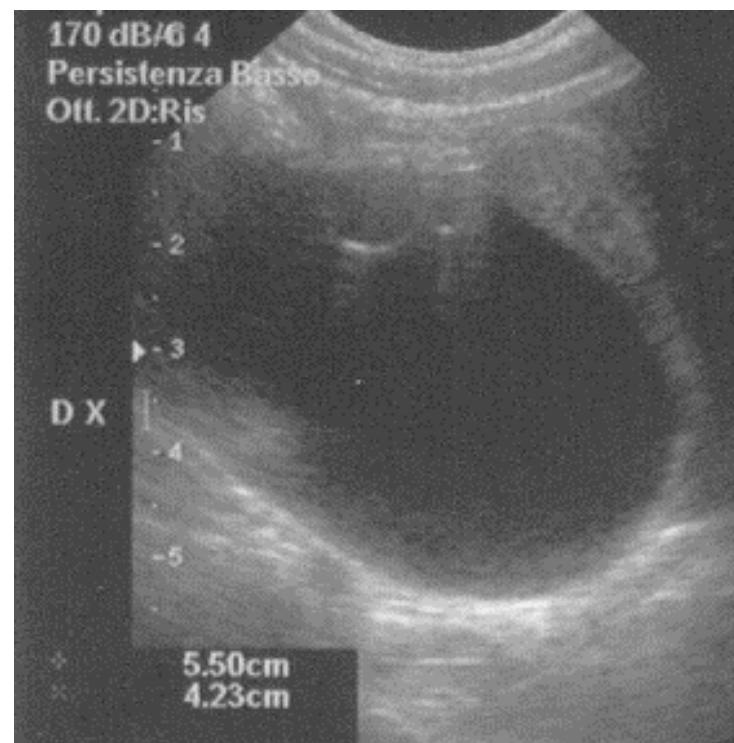
CON RIMA ENDOMETRIALE,

OVAIO SX: 18x11 mm,

DX: CISTI 55x43 mm

A CONTENUTO

LIQUIDO OMOGENEO



MARKERS TUMORALI: NEGATIVI

M.S. 5 aa

A 5 anni presenta telarca precoce, dopo alcuni mesi
fine peluria pubica

127 cm (>97°ple) 29 Kg (>97°ple)

VC 8 cm/anno

M3 P2 A1 EO 7a 10 m

LH 34 mU/ml FSH 12 mU/ml

E 50 pg/ml

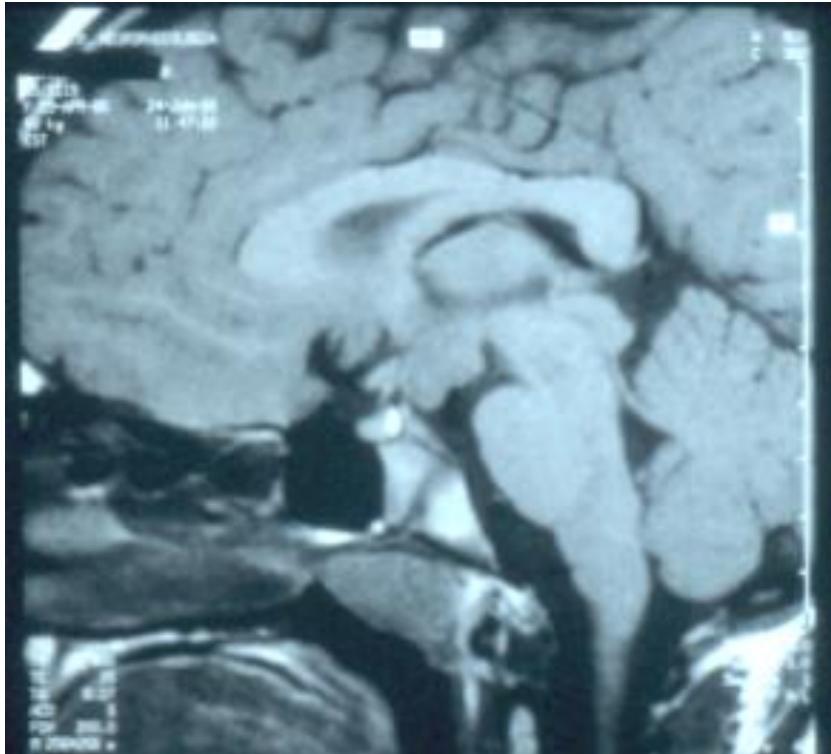
Ecografia: utero 41x22x30mm

ovaie dx 27x11; sn
28x12mm

DIAGNOSI PPC



RMN ENCEFALO: AMARTOMA IPOTALAMICO



TERAPIA CON LHRH
ANALOGO
sino agli 11 anni

12 aa 6 ms: menarca (18 ms post stop terapia)

18 aa: 165.5 cm (TH) cicli regolari

V.S. 8 a

ADOTTATA DAL NEPAL all'età
di 6 anni

Anamnesi familiare non nota e
data di nascita non certa

A 7 : comparsa di telarca
bilaterale, con rapida
progressione, successivamente
comparsa di peluria pubica.
Leucorrea.



✓ Frequenta la seconda elementare

LH >6 mU/ml

Età ossea 11 anni

Eco pelvi: utero 50mm con sottile rima endometriale, ovaie >25 mm attivate

RMN encefalo: nella norma

DIAGNOSI: PPC IDIOPATICA

TERAPIA: GnRHa per 3 anni.

terapia utilizzata per prevenire il disagio psicologico

B.P. 9 a 6 m

PUBERTA' RAPIDAMENTE EVOLUTIVA
TELARCA COMPARSO DA CIRCA 9 MESI
ATTUALMENTE M4 P4 A2
CAPEZZOLI PIGMENTATI

PALPABILE VOLUMINOSA
MASSA ADDOMINALE

EO 13 a
 E_2 405 pg/ml
PROGESTERONE 51 ng/ml
LHRH TEST LH 0,3 mU/l
FSH 0,1 mU/ml



ECOGRAFIA PELVICA:
VOLUMINOSA MASSA OVARICA DX

INTERVENTO DI:
SALPINGOOVARIECTOMIA DX

DIAGNOSI ISTOLOGICA:
TUMORE DEI CORDONI
SESSUALI A TUBULI ANNULARI



Early onset of puberty in young girls: An Italian cross-sectional study.

G.Russo, P. Brambilla, F. Della Beffa, M. Ferrario, M. Pitea, T. Mastropietro, R. Marinello, M. Picca, G. Nizzoli, and G. Chiumello

J. Endocrinol. Invest. 35: 804-808, 2012

7232 soggetti, solo femmine, età 2-14 anni

In collaborazione con Pediatri ASL Milano1

- ✓ La popolazione studiata presenta segni di sviluppo puberale anticipati rispetto a quelli definiti da Marshall e Tanner (B2 6% a 7aa; 16% a 8 anni)
- ✓ L'età media del menarca non è differente rispetto a quella della generazione precedente (12,45 vs 12,47)
- ✓ Una differente evolutività è stata notata nelle pazienti con una più rapida progressione da B2 a B3, indicando questo come un segno prognostico negativo

ANTICIPO PUBERALE

EC all'esordio femmine 7-8 anni

EO - EC < 2aa

Previsione staturale soddisfacente all'interno del TH



MONITORAGGIO

Lenta progressione
OSSERVAZIONE

Rapida
progressione da
stadio
B2 a B3
TERAPIA

La pubertà precoce rappresenta sempre una condizione patologica, meritevole di tempestiva definizione diagnostica e di adeguato trattamento

La pubertà anticipata è presumibilmente una condizione parafisiologica che deve essere attentamente monitorata in quanto la sua rapida progressione condiziona problemi

- Auxologici
- Metabolici
- Psicologico/comportamentali



- Le ragazze con PPC presentano ridotta sensibilità insulinica e alterato profilo lipidico rispetto ai controlli.
- Ad un anno dalla sospensione della terapia con GnRHa persistono ridotta sensibilità insulinica e aumentata percentuale di massa grassa.
- Lo sviluppo puberale precoce di per sé contribuisce alle alterazioni del metabolismo.

- Donne con menarca 8-11 a: rischio di DM2 70% più alto rispetto a donne con menarca 13 a.
 - Meno metà dei casi associati a BMI elevato
 - Menarca tardivo non protettivo
-

- 13308 donne (40-75 anni)
- Età media del menarca < in donne con diabete 2 (12.8 aa vs 13 aa)
- Associazione lineare tra DM e età del menarca mediata da BMI

Diabetologia 2008

- 391 ragazze (8-21 anni)
- Menarca precoce → insulinoresistenza e aumento PA (indipendentemente dal BMI)

J Clin Endocrinol Metab 2014

Early Age at Menarche Associated with Cardiovascular Disease and Mortality

Rajalakshmi Lakshman, Nita G. Forouhi, Stephen J. Sharp, Robert Luben, Sheila A. Bingham,* Kay-Tee Khaw, Nicholas J. Wareham, and Ken K. Ong

Design, Setting, and Participants: A population-based prospective study involving 15,807 women, aged 40–79 yr in 1993–1997 and followed up to March 2007 for cardiovascular disease events (median follow-up 10.6 yr) and February 2008 for mortality (median follow-up 12.0 yr) was used.

Conclusions: Early age at menarche (before age 12 yr) was associated with increased risk of cardiovascular disease events, cardiovascular disease mortality, and overall mortality in women, and this association appeared to be only partly mediated by increased adiposity. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 4953–4960, 2009)

TABLE 3. Early menarche (at age <12 yr) as a risk factor for CVD risk factors, CVD events, and mortality: the EPIC-Norfolk cohort study (1993–2008)

	Model 1		Model 2	
	Odds or hazard ratio (CI)	P value	Odds or hazard ratio (CI)	P value
CVD risk factors (prevalent and incident)				
Hypertension	1.25 (1.14–1.37)	<0.001	1.13 (1.02–1.24)	0.015
Diabetes	1.41 (1.18–1.68)	<0.001	1.18 (0.98–1.42)	0.081
Obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	1.93 (1.74–2.14)	<0.001		
Waist circumference $\geq 80 \text{ cm}$	1.57 (1.44–1.71)	<0.001		
Events and deaths				
Incident CVD	1.28 (1.13–1.34)	<0.001	1.17 (1.07–1.27)	0.001
Incident CHD	1.26 (1.10–1.49)	0.001	1.23 (1.06–1.43)	0.008
Incident stroke	1.14 (0.89–1.44)	0.297	1.13 (0.89–1.44)	0.317
All-cause mortality	1.21 (1.07–1.38)	0.004	1.22 (1.07–1.39)	0.003
CVD mortality	1.27 (1.01–1.60)	0.065	1.28 (1.02–1.62)	0.035
Cancer mortality	1.28 (1.06–1.57)	0.011	1.25 (1.03–1.51)	0.023

Table 2 Total mortality according to age at menarche in a 12-year follow-up of 19 462 Californian Seventh-Day Adventist women

Age at menarche (years)	Number of women	Person-years	Deaths	MRR* (95% CI)
<11	872	9799	103	1.45 (1.18–1.78)
11	2522	28 338	351	1.20 (1.06–1.36)
12	4737	53 227	674	1.11 (1.01–1.23)
13	5588	62 398	863	1.00
14	3298	35 761	713	0.96 (0.87–1.06)
15	1419	15 306	336	0.96 (0.85–1.09)
16	772	8036	206	1.11 (0.96–1.30)
>16	254	2621	68	0.88 (0.69–1.13)
Mean percentage reduction in mortality ^a			4.5 (95% CI 2.3–6.7)	
<i>P</i> -value for linear trend			<0.001	

Table 3 Ischaemic heart disease and stroke mortality according to age at menarche in a 12-year follow-up of 19 462 Californian Seventh-Day Adventist women

Age at menarche (years)	Number of women	Person-years	Ischaemic heart disease		Stroke	
			Deaths	MRR (95% CI)	Deaths	MRR (95% CI)
<12	3394	38 137	111	1.37 (1.09–1.73)	52	1.43 (1.02–2.01)
12	4737	53 227	166	1.20 (0.98–1.48)	74	1.17 (0.86–1.59)
13	5588	62 398	203	1.00	93	1.00
14	3298	35 761	171	0.93 (0.76–1.14)	99	1.14 (0.86–1.52)
15	1419	15 306	83	0.95 (0.74–1.23)	32	0.78 (0.52–1.17)
>15	1026	10 656	75	1.14 (0.88–1.49)	28	0.90 (0.59–1.37)
Mean percentage of reduction in mortality ^a			6.0 (95% CI 1.2–10.6)		8.6 (95% CI 1.6–15.1)	
<i>P</i> -value for linear trend			0.01		0.02	

- Nei bambini adottati:
- età dichiarata spesso discordante da quella reale,
- altezza finale nei b. sovrapponibile all'altezza dei coetanei del paese di provenienza.
- Da considerare:
- nuove abitudini alimentari,
- interventi stressanti durante infanzia,
- interferenza end. disrupters

- Rischio di pubertà precoce 10-20% maggiore
- Rischio non aumentato nella seconda generazione
- Maggiore l'età all'adozione, maggiore il rischio

- Nei b- adottati la frequenza di anticipo puberale è molto elevata e spesso viene richiesto un intervento per adeguare il tempo della pubertà alla nuova realtà sociale, cronologica ed emotiva in cui sono inseriti
-
-

Horm Res 2009
Pediatrics 2006

- Stress psicologico nelle madri superiore alle figlie
- Adrenarca precoce evento significativamente stressogeno
- Necessità di studio osservazionale nelle bambine

- 6-16 anni (3017 ragazze)
- La pubertà precoce si accompagna a:
 - situazioni ansiogene in età prepubere,
 - condizioni familiari disagiate,
 - stress cronico di bassa intensità, ma di lunga durata
 - disturbi del sonno
 - disturbi relazionali
 - disturbi comportamentali

- 4983 b seguiti dai 4 -11 a, stadio puberale valutato a 8-9 a.
- Pubertà precoce: maggiori problemi di adattamento,
- difficoltà anche negli anni precedenti lo sviluppo puberale,
- incongruenza tra reazioni emotive e capacità cognitive

- Anticipo puberale e aumentato rischio in adolescenza di:
- dimuzione di autostima e insoddisfazione di sé,
- disturbi d'ansia e psicosomatici,
- disturbi alimentari (bulimia sup anoressia)
- Depressione e ideazione suicidaria
-

- Ridotto rendimento scolastico
- Maggiore tasso abbandono scolastico
- Classe socioeconomico inferiore
- Aumento comport. antisociali
- Att. sessuale precoce e rischio mal. sess. trasmesse
- Gravidanze indesiderate e in età precoce
- Caucasiche più preparate di afroameric. e latino americ. ad affrontare età adulta



Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents[☆]

P.-A. Michaud*, J.-C. Suris, A. Deppen

7488 soggetti (16-20 anni)

Pubertal timing	Early, N= 1054 (%)	Average, N= 1717 (%)	Early vs. average, adjusted OR	p
Bad health	7.6	5.6	1.32 (0.94–1.27)	NS
Dissatisfaction with body image	18.9	16.6	1.32 (1.04–1.67)	0.020
Frequent functional symptoms	36.3	29.0	1.52 (1.20–1.94)	0.001
Victimisation	8.7	5.3	1.68 (1.23–2.29)	0.001
Binge eating over last 6 months	34.5	34.2	1.07 (0.90–1.25)	NS
Sexually active	71.9	56.2	1.93 (1.53–2.43)	<0.001
Currently smoking	37.0	28.5	1.38 (1.12–1.69)	0.003
Drunkenness over last month	20.1	18.5	1.08 (0.86–1.37)	NS
Smoked cannabis (30 days)	16.8	14.4	1.17 (0.92–1.48)	NS
Other illegal drugs (30 days)	7.3	5.2	1.34 (0.81–2.21)	NS
Depressive symptoms	26.8	21.4	1.18 (0.90–1.53)	NS
Suicide attempt	11.6	7.4	1.54 (0.96–2.45)	NS



	Early, N=986 (%)	On time, N=2373 (%)	Early vs. on time, adjusted OR ^a	p
Bad health	8.5	4.7	1.89 (1.03–3.49)	0.039
Dissatisfaction with body image	10.5	7.2	1.07 (0.78–1.46)	NS
Frequent functional symptoms	14.5	8.6	2.19 (1.49–3.22)	0.000
Victimisation	16.2	10.9	1.61 (1.19–2.19)	0.002
Binge eating over last 6 months	24.1	16.6	1.59 (1.22–2.06)	0.001
Sexually active	74.6	61.7	1.83 (1.43–2.35)	0.000
Currently smoking	45.3	31.5	1.77 (1.43–2.18)	0.000
Drunkenness over last month	47.8	39.4	1.40 (1.13–1.73)	0.002
Smoked cannabis (30 days)	20.2	17.4	1.85 (1.46–2.33)	0.000
Other illegal drugs (30 days)	16.1	8.5	1.99 (1.39–2.84)	0.000
Depressive symptoms	35.7	26.3	2.11 (1.43–3.12)	0.000
Suicide attempt	7.6	1.7	4.90 (2.96–8.08)	0.000



Pubertal timing	Average, N= 1717 (%)	Late, N= 597 (%)	Late vs. average, adjusted OR ^a	p
Bad health	5.6	5.1	0.94 (0.58–1.51)	NS
Dissatisfaction with body image	16.6	13.1	0.93 (0.72–1.21)	NS
Frequent functional symptoms	29.0	22.9	0.86 (0.56–1.31)	NS
Victimisation	5.3	5.0	1.12 (0.69–1.81)	NS
Binge eating over last 6 months	34.2	34.0	1.01 (0.68–1.49)	NS
Sexually active	56.2	47.2	0.61 (0.50–0.74)	<0.001
Currently smoking	28.5	22.4	1.09 (0.79–1.49)	NS
Drunkenness over last month	18.5	17.8	0.97 (0.74–1.28)	NS
Smoked cannabis (30 days)	14.4	14.4	0.92 (0.69–1.23)	NS
Other illegal drugs (30 days)	5.2	3.7	0.77 (0.46–1.28)	NS
Depressive symptoms	21.4	23.2	1.00 (0.67–1.49)	NS
Suicide attempt	7.4	4.6	0.71 (0.38–1.31)	NS



	On time, N=2373 (%)	Late, N=645 (%)	Late vs. on time, adjusted OR	p
Bad health	4.7	6.1	1.49 (0.94–2.16)	NS
Dissatisfaction with body image	7.2	10.6	1.57 (1.12–2.20)	0.008
Frequent functional symptoms	8.6	7.3	1.12 (0.72–1.75)	NS
Victimisation	10.9	13.7	1.37 (0.97–1.94)	NS
Binge eating over last 6 months	16.6	22.7	1.38 (1.00–1.90)	0.047
Sexually active	61.7	46.8	0.57 (0.44–0.74)	0.000
Currently smoking	31.5	26.2	0.76 (0.58–1.02)	NS
Drunkenness over last month	39.4	38.7	0.94 (0.71–1.25)	NS
Smoked cannabis (30 days)	17.4	14.8	1.01 (0.76–1.34)	NS
Other illegal drugs (30 days)	8.5	9.1	1.17 (0.73–1.17)	NS
Depressive symptoms	26.3	29.2	1.53 (0.96–2.45)	NS
Suicide attempt	1.7	2.7	1.54 (0.73–3.28)	NS

Menarca precoce	Menarca tardivo
Obesità	Osteoporosi
Insulino-resistenza	Sintomi da ansia
Malattie cardio-vascolari	Depressione
↑ BMD	
Cancro mammario	
Mortalità aspecifica	
Comportamenti sessuali a rischio	
Abuso di sostanze	
Aggressività/delinquenza	
Disordini emozionali (sintomi depressivi, distorsione dell'immagine corporea)	
Disordini psichiatrici (depressione, disordini dell'alimentazione, ansietà)	

Conclusioni

- Segni di maturazione puberale nella femina dopo gli 8 anni non sono precoci,
- la statura finale non è influenzata,
- la terapia con GNRH dopo gli 8 anni non migliora la prognosi staturale anche nelle basse stature familiari
- La terapia migliora la prognosi staturale nei bambini adottati solo nei casi di pubertà precoce

- L'anticipo puberale può essere:
 - fattore di rischio metabolico da monitorare e da prevenire con strategie per migliorare lo stile di vita;
 - causa di insuccesso scolastico, disturbi di relazione, comportamenti a rischio, disturbi d'ansia e depressione,
 - rischio di dissociazione temporale tra maturità somatica e sociale, affettiva, comportamentale.
-
- Il disagio psico-emotivo può essere causa di anticipo puberale

Forse uno dei nostri obbiettivi
dovrebbe essere quello
di rendere 'i tutti uguali' più simili al
'diverso' e non il 'diverso' più simile ai
'tutti uguali'.

