

DR. CARLO BURRAI

Curriculum studiorum:

Maturità classica (1973) presso Liceo Classico Statale “Dettori” di Tempio Pausania (SS)

Laurea in Medicina e Chirurgia (1980) presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Cagliari

Specializzazione in Pediatria (1984) presso la Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari

Specializzazione in Endocrinologia (1993) presso la Scuola di Specializzazione in Endocrinologia, Università degli Studi di Cagliari

Esperienze di lavoro

Assistente ospedaliero di Pediatria, Ospedale Civile di Olbia ASL 2 (gennaio 1983- agosto 1987)

Assistente ospedaliero di Pediatria, Clinica Pediatria dell'Università degli Studi di Sassari (settembre 1987- marzo 1993) poi Aiuto Corresponsabile (aprile 1993- giugno 2007)

Dirigente Medico di Pediatria, Clinica Pediatria dell'Università degli Studi di Sassari Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari (luglio 2007- settembre 2009)

Dirigente Medico di Endocrinologia, U.O. di Endocrinologia, Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari (dal settembre 2009 a tutt'ora)

Appartenenza a Società Scientifiche

Socio della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Socio della Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Attualmente il Dr. Burrai dirige l'Unità Operativa di Endocrinologia ma il settore specifico in cui svolge la maggior parte dell'attività clinica è l'Endocrinologia Pediatrica.

L'attività clinica comprende:

- ✓ disturbi della crescita;
- ✓ patologie dello sviluppo puberale;
- ✓ disordini della differenziazione sessuale;
- ✓ patologie della funzionalità tiroidea;
- ✓ patologie del metabolismo calcio/fosforo;
- ✓ patologie della funzionalità surrenalica;
- ✓ obesità e sue complicanze ;
- ✓ cromosomopatie (sindrome di Turner, sindrome di Down, sindrome di Klinefelter)

Partecipa inoltre in qualità di Tutor all'attività didattica della Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università degli Studi di Sassari



Fisiología de la pubertad

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta durante el cual se producen los cambios hormonales, somática, psicológica y metabólica, lo que lleva al individuo a completar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, adquieren la capacidad reproductiva y establecer una 'identidad sexual de género.

Se caracteriza por la maduración de los caracteres sexuales primarios y secundarios y el "estirón" que la aceleración del crecimiento en alcanzar la altura final.

La pubertad ocurre entre 8 y 13 años en las niñas, y entre 9 y 14 años en los niños.

El principal mecanismo que induce la maduración puberal es la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

El inicio de la pubertad se debe a la secreción pulsátil de GnRH de hipotálamo que provoca la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) de la células gonadotrópicas de la adenohipófisis.

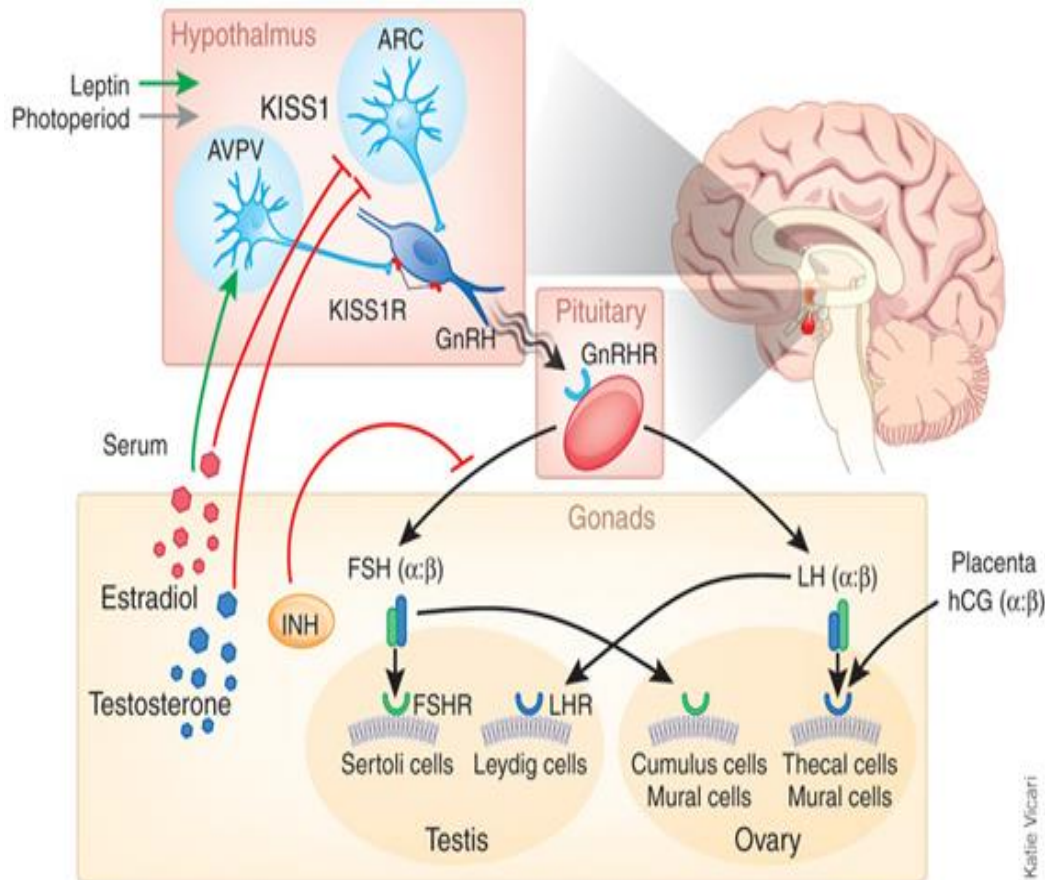
Fisiología de la pubertad

Gonadostato



- Región del SNC que tiene un control inhibitorio en las neuronas que secretan GnRH
- Es muy sensible al efecto inhibitorio de los estrógenos y la testosterona (feed-back negativo)
- Activo hasta la pubertad

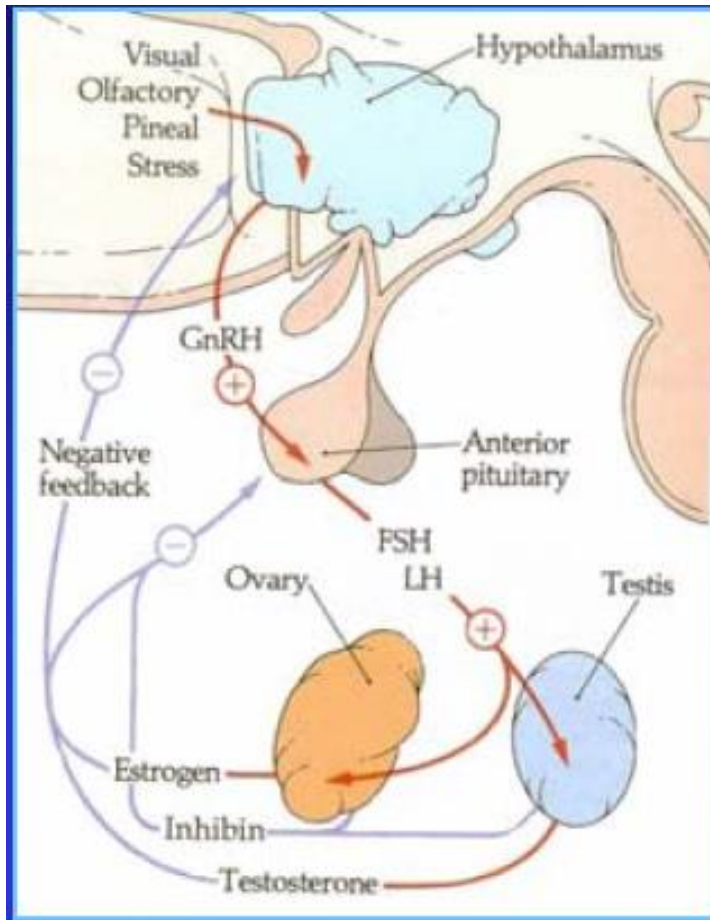
Fisiología de la pubertad



- Actualmente no se conocen completamente los mecanismos que inducen la activación en el eje HPG
- La leptina es una hormona producida por los adipocitos; su incremento en la pubertad fisiológica podría señalar el logro de las reservas de energía críticos para la activación de estos procesos evolutivos.
- La Kiss-peptina, un neuropéptido producido por el hipotálamo, es un otro factor que juega un papel central en la secreción de GnRH; las mutaciones genéticas que causan una pérdida de la función del receptor Kiss-peptina (Kiss1R) causan hipogonadismo hipogonadotrópico.

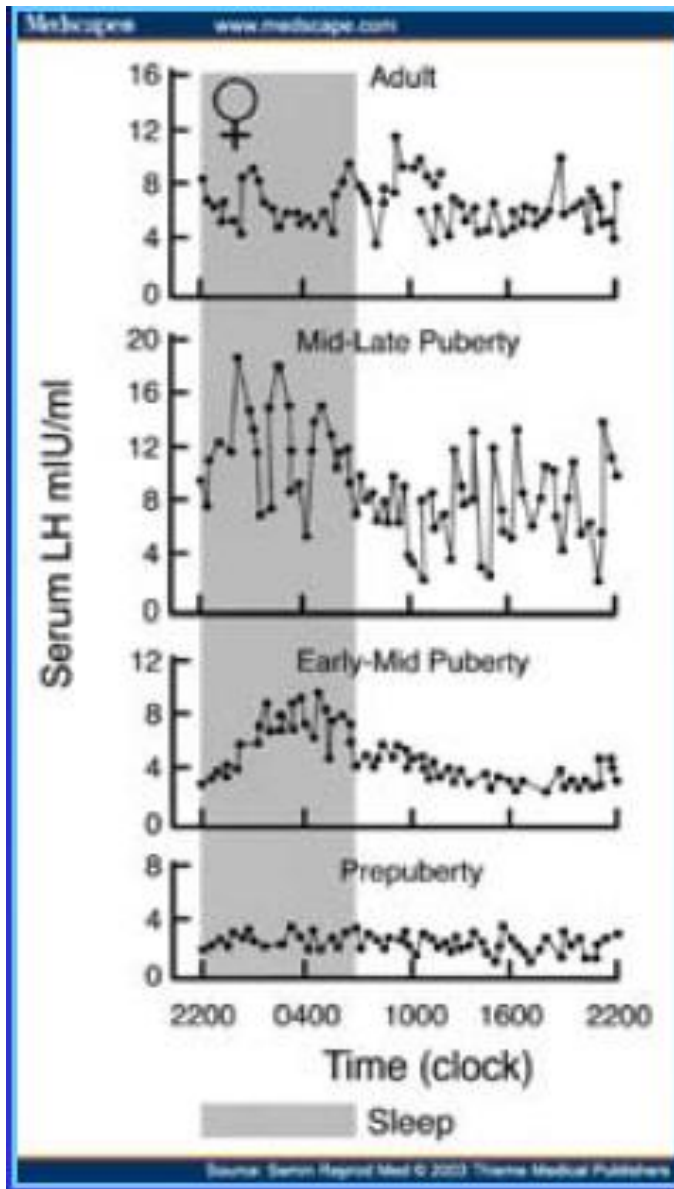
Fisiología de la pubertad

Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal



- **GnRH** se une a receptores específicos situados en la membrana plasmática de las células gonadotropas de la adenohipofisis estimulando la producción de gonadotropinas hipofisarias, **LH** y **FSH**.
- **LH** y **FSH**, actúan sobre receptores específicos de las gónadas, la estimulación de la producción de **testosterona** por las células de Leydig y la **inhibina** por las células de Sertoli en machos y **estrógenos** en las mujeres
- La **testosterona**, **17-beta-estradiol** e **inhibina**, a su vez, tienen feed-back negativa sobre la hipófisis y hipotálamo

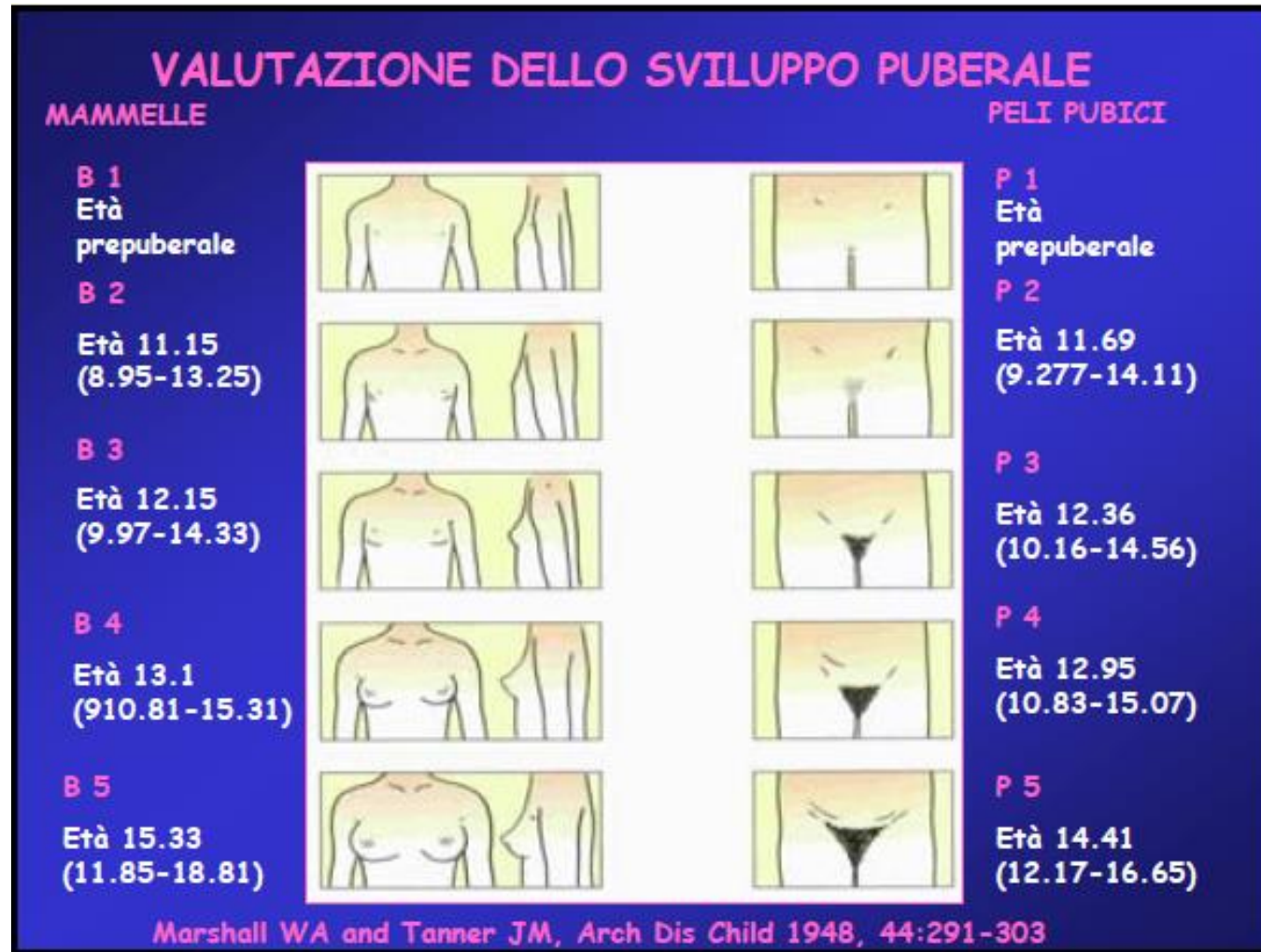
Fisiología de la pubertad



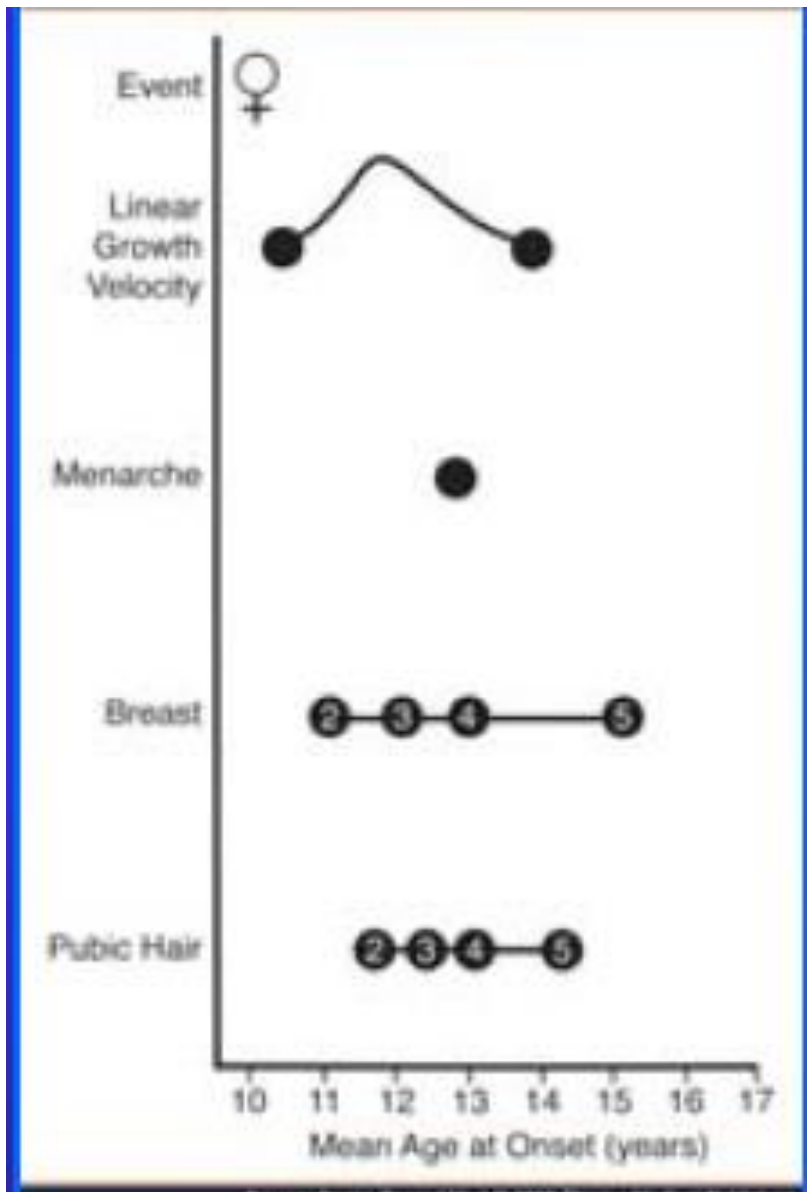
- Los picos de LH cambio en frecuencia y amplitud en diferentes etapas de la pubertad
- En el comienzo de la pubertad, los picos son principalmente nocturnos
- En las etapas intermedias y finales los picos también ocurrir durante el día
- En la edad adulta la secreción de LH varía en las diferentes etapas del ciclo

Fisiología de la pubertad

Las diferentes secuencias de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo de los órganos genitales externos en las niñas se clasificaron en 5 etapas de la evolución de Tanner.



Fisiología de la pubertad



- En las niñas la 1° manifestación es la aceleración de la velocidad de crecimiento (de 5 cm/año en el período peri-puberal a 7-10 cm/año durante la pubertad).
- La ganancia de crecimiento puberal es en promedio de 25 cm (5-10 cm después de la menarquia).
- El desarrollo de los senos (telarca), es la primera señal clara y corresponde a la 2° etapa de Tanner.
- El pubarche generalmente aparece después 12 meses después el telarca, aunque en algunas chicas esta secuencia se puede invertir.
- La menarquia se produce en alrededor de 2 años a partir de telarca (12.47 a en Italia).
- En los primeros ciclos rara vez se produce la ovulación, son a menudo irregulares y normalizan normalmente entro de 12-18 meses a partir de la menarquia.
- La no aparición en 16 años, se considera amenorrea primaria

Fisiología de la pubertad

Las diferentes secuencias de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo de los órganos genitales externos en los niños se clasificaron en 5 etapas de Tanner.



- El aumento de volumen testicular precede la aparición de vello púbico, pero hay una gran variabilidad interindividual.

Estadios de los genitales (G):

G1(pre-adolescente): testículos, escroto y el pene son infantil;

G2 : aumento de volumen de los testículos(> 3 ml) y el escroto ser más oscuro;

G3: crecimiento del pene y de los testículos (5-10 ml) y el escroto;

G4: nuevo aumento del pene con un mayor desarrollo del glande; testículos (10-15 ml).

G5: los genitales alcanzan el tamaño adulto.

Estadios en el vello púbico (P):

P1(pre-adolescente): ausencia de vello púbico;

P2: vello ligeramente pigmentado, mullido, suave o sólo ligeramente rizado, localizado en la base del pene;

P3: vello más oscuro, espeso y rizado, en la sínfisis púbica;

P4: vello de tipo adulto, pero no se extendió a la parte medial de los muslos.

P5: vello de tipo adulto.

- El aumento de la velocidad del crecimiento depende de la interacción de los esteroides gonadales con GH.

- Varía de 6 cm a 10-15 cm/año y se tiene principalmente en las etapas intermedias de la pubertad (G3-G4)



Variantes fisiológicas de la pubertad



Telarquia prematura aislada

- Edad: 80% de los casos antes de los 2 años
- Evolución a la regresión espontánea (70%) o estable hasta la pubertad
- Sin tratamiento necesario

Pubarche prematura aislada

- Aislado o asociado con el acné y la pilosidad axilar y en un aumento moderado en la maduración ósea.
- Frecuente en las niñas de 6-7 años
- Aumento moderado de los andrógenos suprarrenales (DHEAS).
- Excluir: bloqueo parcial de la deficiencia de 21-hidroxilasa (17OHP) o tumor secretor de andrógenos.
- Evolución benigna, por lo general la pubertad aparece con la edad normal o un poco temprano.

Menarquia prematuro

- Rara condición caracterizada por la aparición de sangrado vaginal periódica sin otros signos de desarrollo sexual secundario.
- Puede ser la primera manifestación del síndrome de McCune-Albright o un hipotiroidismo juvenil.
- Excluir las causas más frecuentes y en ocasiones más graves tales como lesiones traumáticas o infecciosas de la vagina o el cuello uterino, tumores (rabdomyosarcoma), objetos extraños, la exposición a fuentes exógenas estrogénicos o l'abuso sexual.
- Menarquia precoz es una condición benigna que no requiere ningún tratamiento y no afecta la fertilidad futura.

Caso clinico n°1

Alessandro, 14,3 años, es enviado dal médico de familia para la pubertad tardía.

El padre y la madre afirman que el chico tiene un inconveniencia importante en la escuela y con los amigos.

El niño, para evitar la confrontación con sus compañeros, ha dejado el equipo de fútbol.

Ha sufrido episodios de acoso escolar.

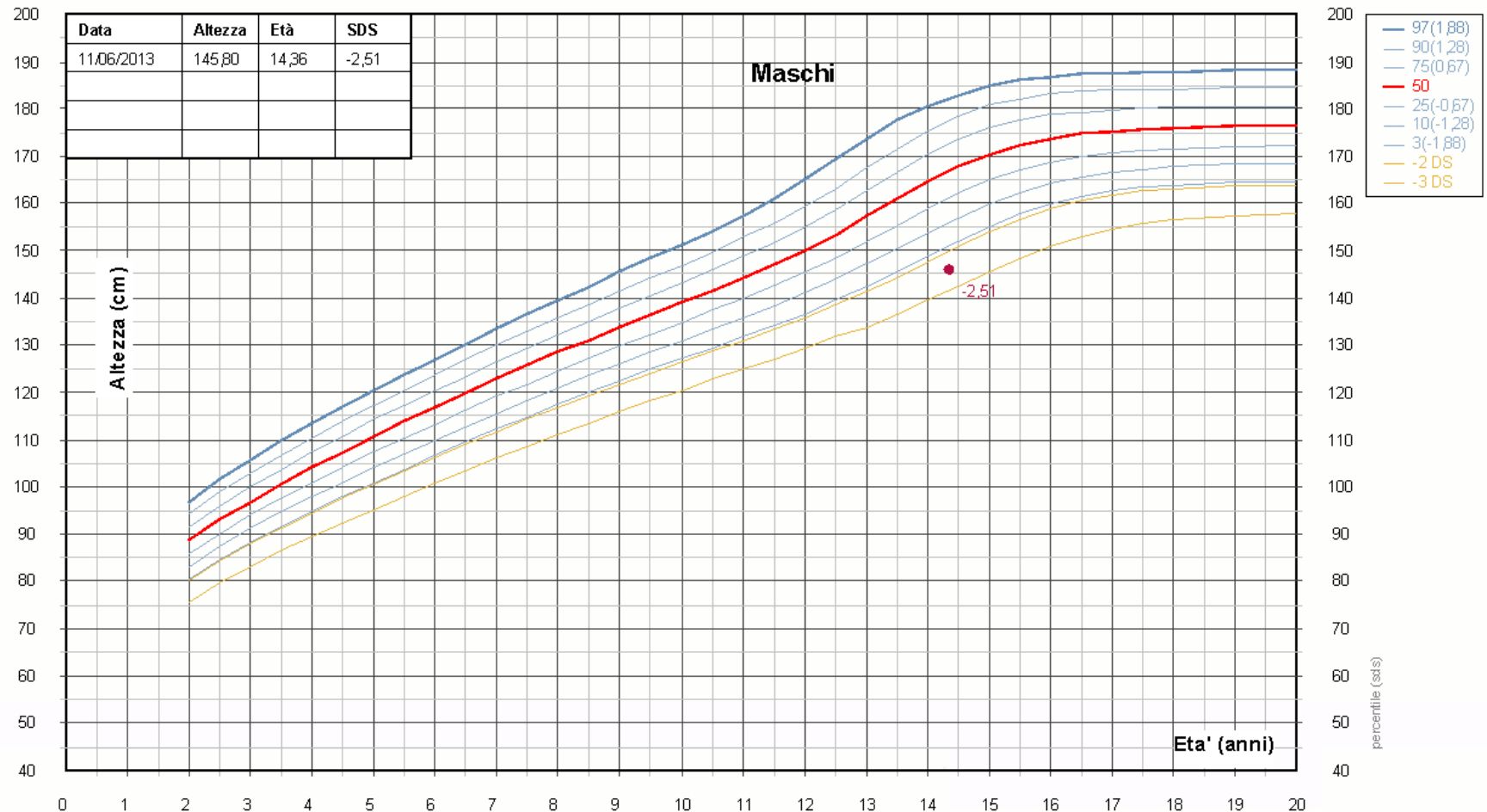


Examen fisico

la altura(H) es 145,8 cm <3% ile, -2.51 SDS, altura sentado (Hs) es 73 cm, la relación Hs / H: 51.7%
SPAN (extensión de brazos): 146 cm, la relación SPAN / H: 1









Estas medidas definen una estatura baja armónica

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA (Cacciari, 2006)



Examen fisico

Stadio puberale (Tanner): PH: 1 AH: 1 G: 1

GENITALI		PELI PUBICI	
G 1 Età prepuberale: pene, testicoli e scroto infantili		P 1 Età prepuberale: assenza di peli pubici	
G 2 Età 11.64 (9.50-13.78)		P 2 Età 13.44 (11.26-15.62)	
G 3 Età 12.85 (10.77-14.93)		P 3 Età 13.90 (11.82-15.98)	
G 4 Età 13.7 (11.73-15.81)		P 4 Età 14.36 (12.20-16.52)	
G 5 Età 14.92 (12.72-17.12)		P 5 Età 15.18 (13.04-17.32)	

Marshall WA and Tanner JM, Arch Dis Child 1970, 45:13-23

La fase puberal de vello púbico, la axila y el aspecto genital es prepuberal.
El volumen testicular dx e sx es de 3 ml.

Causes - diagnóstico

Alessandro presenta un retraso en la pubertad y una estatura baja armónica
¿Cuáles son las posibles causas?

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP):

- constituye alrededor el 65% en los niños y el 30% de las niñas con pubertad retrasada¹.
- se puede diagnosticar sólo después se excluyeron otras condiciones subyacentes.

El diagnóstico diferencial de RCCP se puede dividir en tres categorías ¹ principales:

1. Hipogonadismo hipergonadotrópico, caracterizado por niveles elevados de LH y FSH debido a la falta del feedback negativo de las gónadas: S. de Klinefelter, S. de Turner, la quimioterapia o la radioterapia)

2. Hipogonadismo hipogonadotrópico permanente, caracterizado por bajos niveles de LH y FSH debido a alteraciones hipotalámicas o ipofisarias: tumores o enfermedades infiltrativas del sistema nervioso central, deficiencia de GnRH (hipogonadotrópico hipogonadismo aislado, S. de Kallmann), panhipopituitarismo, la quimio o radioterapia.

3. Hipogonadismo hipogonadotrópico transitorio (hipogonadismo funcional): el retraso en la pubertad es causada por el retraso de la maduración HPG secundaria a una enfermedad subyacente: enfermedades sistémicas (enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad celíaca, la anorexia nerviosa o bulimia), hipotiroidismo, ejercicio excesivo

¹Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1613-20.

¿Cómo proceder?

- El propósito de la evaluación inicial es para descartar enfermedades subyacentes que causan la pubertad retardada.
- El primer paso es la **anamnesis familiar** y la **historia clínica** del paciente.

- La **historia familiar** debe incluir:

- la edad de inicio puberal del padre, la edad de la menarquia de la madre y hermanos.
- los patrones de crecimiento infantil de los padres y hermanos (se posible)

Un retraso de la pubertad en los padres o un hermano seguido por la aparición espontánea de la pubertad puede sugiere **RCCP**.

- La **historia personal**:

- Es necesario que investigar una historia o síntomas de enfermedades crónicas, con especial atención a las alteraciones específicas como la **enfermedad celíaca**, **enfermedad de la tiroides**, y **anorexia** puede sugerir un **hipogonadismo hipogonadotrópico funcional**, así como el **uso de drogas**, el **estado nutricional** y **psicosocial**.
- Retraso en el desarrollo cognitivo asociado con la obesidad o una característica dismórfica puede sugerir un **síndrome genético** subyacente.
- Criptorquidia bilateral o un pene pequeño al nacer y hiposmia o anosmia puede sugerir **hipogonadismo hipogonadotrópico**.
- Una historia de **quimio o radioterapia** puede indicar un **daño gonadal primario**.

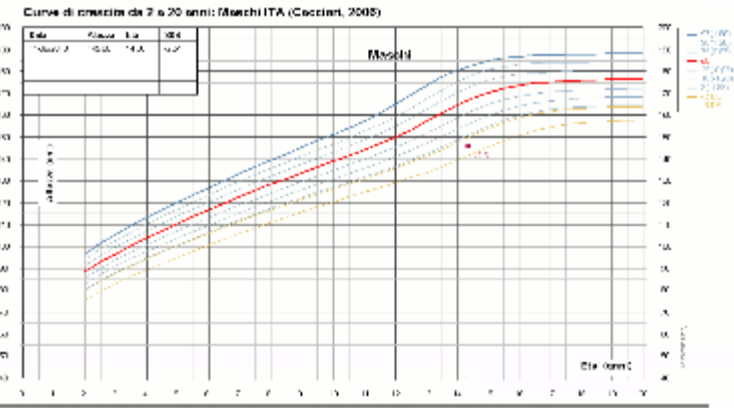
Anamnesis familiar y personal

- La historia personal es negativo para enfermedades graves.
- Padres sanos, no relacionados, una hermana de 9 años de edad, sana y con crecimiento estable.
- Edad de los padres en el nacimiento de Alessandro: su padre de 32 años, madre de 28 años, un aborto involuntario en el 3er mes.
- Nacido en la semana 39 del embarazo normal, parto espontáneo, APGAR 9, la lactancia materna durante 3 meses después se mezcló, el destete a los 6 meses, la dentición a 10 meses, caminar a los 15 meses.
- Padre, 172,5 cm, tuvo un crecimiento y desarrollo puberal retrasado.
- Madre, 158 cm, con la menarquia a los 14 años
- El target genético para estatura de Alessandro es 171,5 cm



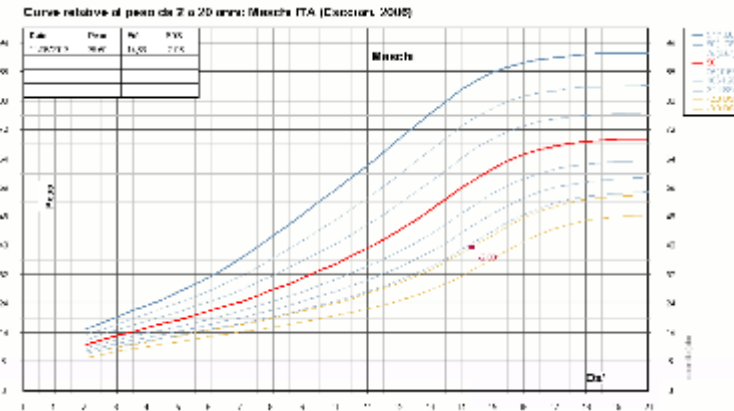
Examen fisico

Altura(H) es 145,8 cm 3% ile, -2.51 SDS,



Altura sentado (Hs) es 73 cm, la relación Hs / H: 51,7%
SPAN (extensión de brazos): 146 cm, la relación SPAN/H: 1

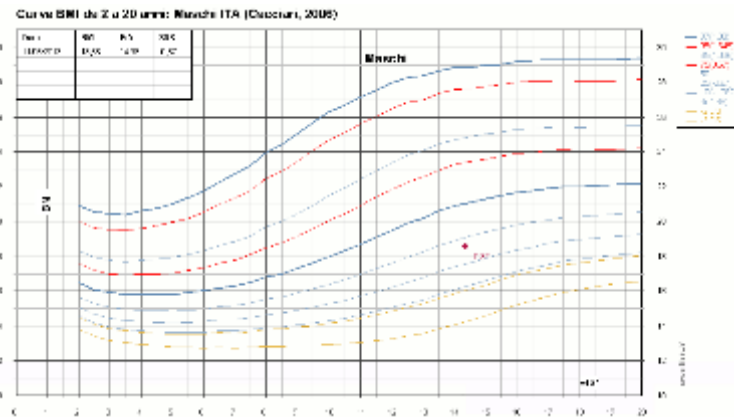
Peso: 39.5 Kg <3 % ile – 2,03 SDS



Los niños que tienen bajo peso para la talla son más propensos a tener una enfermedad subyacente que retrasa la activación del eje HPG.

En los niños, a diferencia de las niñas, el sobrepeso puede estar asociado con el desarrollo puberal retrasado.^{2,3}

BMI : 18.58 > 10%ile - 0.87 SDS

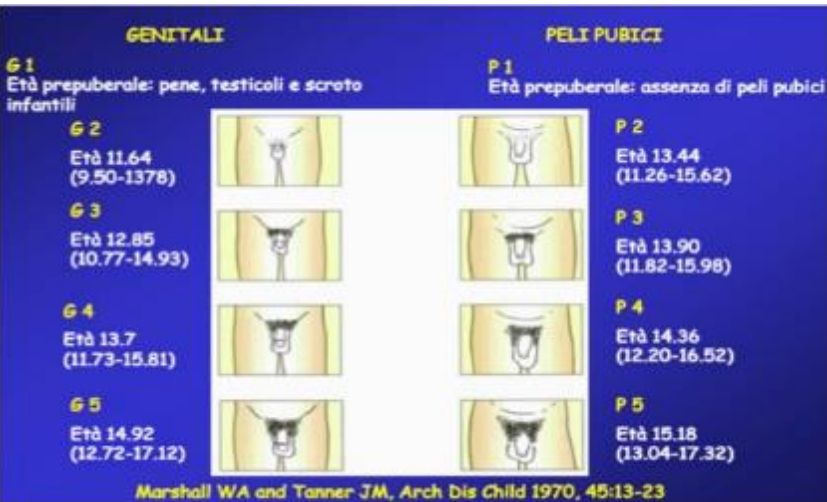


2. Tommiska J, Wehkalampi K, Vaaralahti K, Laitinen EM, Raivio T, Dunkel L. LIN28B in constitutional delay of growth and puberty. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3063-6.

Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164:139-44.

Examen físico

Alessandro tiene uno estadio puberale (Tanner): P: 1 A: 1 G: 1 y un volumen testicolare dx e sx de 3 ml



En los niños, la fase 2 de Tanner marca el comienzo de la pubertad y se caracteriza por la ampliación del escroto y los testículos y un cambio en el tejido y el color de la piel del escroto.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.

- El volumen testicular se debe medir con l'orchidometro de Prader.
- Un volumen más de 3 ml indica el comienzo de la pubertad central.
- En los niños con RCCP, tanto adrenaquia que la activación hormonal de las gónadas, a menudo se producen más tarde de lo normal, pero en el ipogonadismo hipogonadismo aislado, por lo general adrenaquia se produce en una edad normal



Orchidometro di Prader

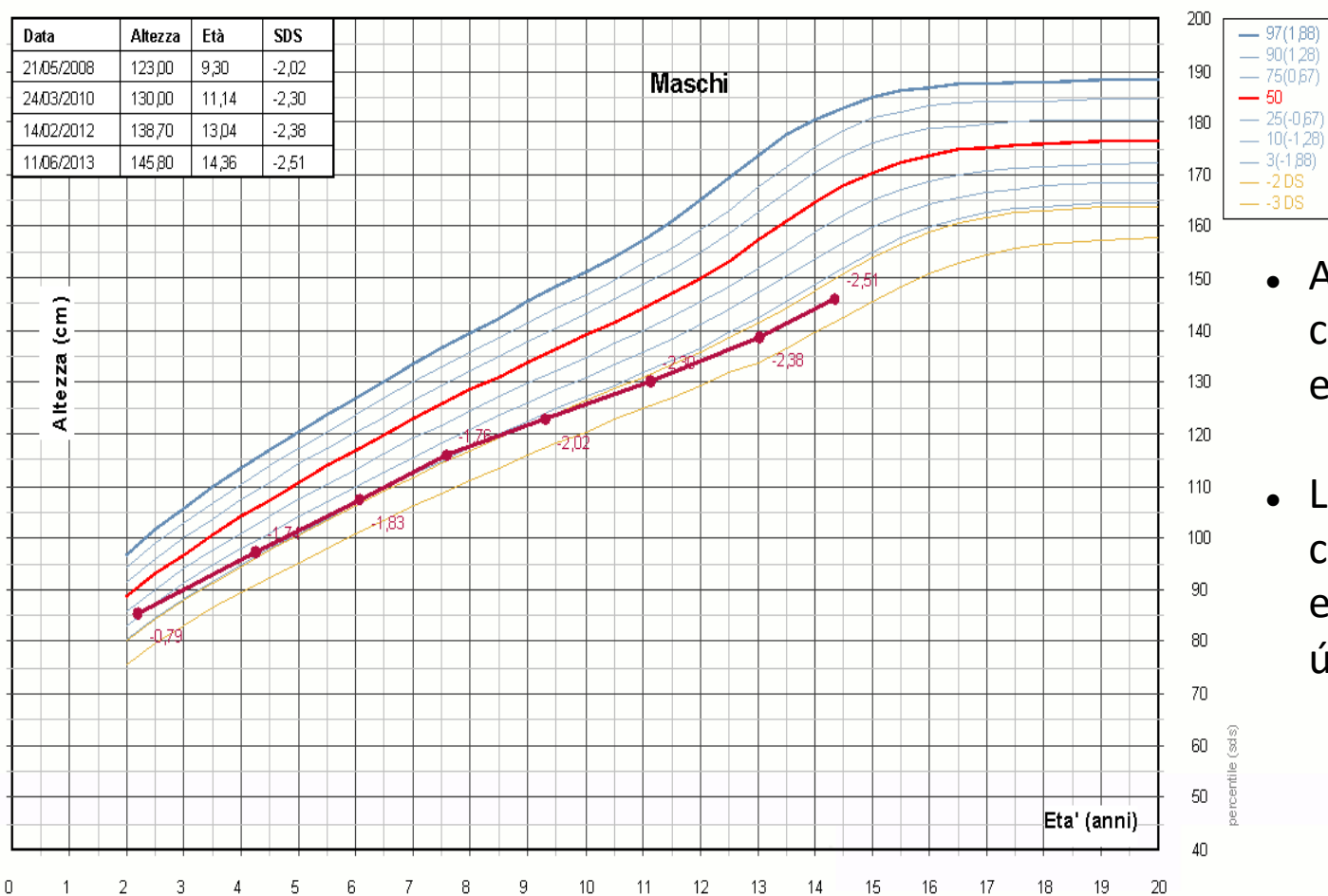
Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1613-20.

Counts DR, Pescovitz OH, Barnes KM, et al. Dissociation of adrenarche and gonadarche in precocious puberty and in isolated hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1987;64: 1174-8.

Curva y velocidad di crecimiento

- Es necesario recuperar las mediciones de la altura y el peso para la construcción de una curva de crecimiento.
- La relación con el pediatra del paciente es necesaria.
- Retraso de la pubertad se asocia a menudo con talla baja y crecimiento lento para edad, incluso si la altura y la velocidad de crecimiento están en el rango normal, antes de la pubertad.

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA (Cacciari, 2006)



- Alessandro tuvo una tasa de crecimiento más lento, con una estatura de - 2,51 SDS.
- La ralentización del crecimiento comenzó después de 2 años de edad y ha aumentado en los últimos años.

Radiografía de la mano y la muñeca izquierda para la edad ósea

La edad ósea del paciente es de unos 12 años (TW2 y G & P).

- La edad ósea se puede evaluar con el atlas de G&P o el TW2.
- El atlas de G&P permite de comparar la Rx del paciente con una serie de imágenes que corresponden a diferentes edades y encontrar el más similar.
- El TW2 es la evaluación de la forma y el tamaño de 20 huesos de la mano y la muñeca a la que se asigna una puntuación que corresponde entonces la edad ósea.
- La edad ósea debe ser re-evaluado por un médico con experiencia en la interpretación de estas radiografías.



Alessandro Rx mano sx 12 anni TW2



G & P 11.6 anni



G & P 14 anni

Radiografía de la mano y la muñeca izquierda para la edad ósea

- Un retraso de la edad ósea es pintoresco, pero no diagnóstica de RCCP
- Puede ocurrir en pacientes con enfermedades crónicas, hipogonadismo hipogonadotrópico, o el daño de las gónadas.
- La predicción de talla adulta es posible con las tablas de Bayley-Pinneau.

En este caso el PAH es 171,6 cm y corresponde a la MPH de 171,5 cm



Alessandro Rx mano sx 12 anni TW2



G & P 11.6 anni



G & P 14 anni

Análisis bioquímicos

- hemograma completo
- VES
- creatinina
- los electrolitos (Na, K)
- bicarbonato
- Ca, P, fosfatasa alcalina
- albúmina
- Ac. transglutaminasa (IgA e IgG)
- IgA total
- TSH, T4 libre
- análisis de orina

Análisis de Alessandro son normales

Ensayos hormonales

- El inicio de la pubertad se caracteriza por la acentuación de la secreción de gonadotropinas y de la testosterona (en los niños) y estrógeno (en las niñas)
- Los niveles basales de LH y FSH son bajos en pacientes con RCCP o hipogonadismo hipogonadotrópico, mientras son elevados en pacientes con insuficiencia gonadal.
- Para la evaluación es importante conocer el método de análisis: ICMA o IFMA

LH:

- es el mejor marcador del comienzo de la pubertad.
- valores de LH $<0,1$ mUI/L no son específicos de hipogonadismo hipogonadotrópico.
- valores $> 0,2$ UI/L ICMA o $> 0,6$ UI/L (IFMA) son específicas, pero no es sensible al inicio de la pubertad central.
- en retraso de la pubertad, los niveles altos indican hipogonadismo primario.

FSH:

- valores de $<0,2$ UI/L (ICMA) o $<1,0$ UI/L (IFMA) sugieren hipogonadismo hipogonadotrópico pero no son de diagnóstico.
- en retraso de la pubertad, un alto valor es un indicador sensible y específico de la insuficiencia gonadal primaria.

Testosterona: un valor de 20 ng/dL por la mañana, a menudo predice la aparición de signos puberales
plazo de 12 a 15 meses

IGF1: el ensayo se utiliza para detectar la deficiencia de GH. Pruebas de estímulo son necesarias para el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Ensayos hormonales

Test con GnRH:

- Una respuesta predominante de LH sobre FSH o niveles de LH de 5 a 8 UI/L (dependiendo del ensayo) sugiere el inicio de la pubertad central.
- Sin embargo, los pacientes con RCCP o hipogonadismo hipogonadotrópico pueden tener una respuesta prepuberal.

Inibina B:

- los niños prepúberes con un nivel > 35 pg/ml tienen una mayor probabilidad de RCCP.
- Un nivel indetectable indica un daño germinal primordial.

Prolactina:

- niveles elevados pueden indicar tumores hipotalámicos-hipofisariosmo hipogonadotrópico.
- En tales casos, deficiencias adicionales de hormonas hipofisarias pueden estar presentes.

Cariotipo: está indicada sobre todo en casos de hipogonadismo hipergonadotrópico.

Ensayos hormonales ICMA

- LH : < 0,1 mUI/ml
- FSH : < 0,2 mUI/ml
- Testosterone : 15 ng/ml
- IGF1 : 142 ng/ml (123 - 1016)
- GnRHa test: LH (0'): < 0,1 (30'): 2,7 (60'): 2,1
FSH (0'): < 0,7 (30'): 3,5 (60'): 3,0
- Prolactina: 19 ng /ml (5-25)
- Cariotipo: 46 XY
- Inibina B : no efetuada

Causes - diagnóstico

¿tenemos suficiente información para un diagnóstico?

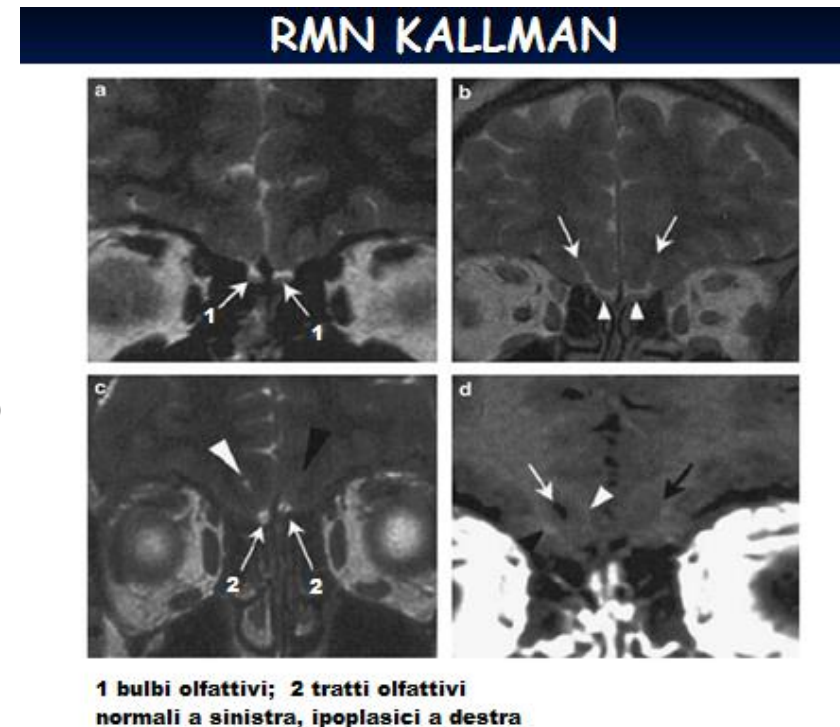
Alessandro tiene 14,3 años, una estatura baja armónica, una desaceleración constante y gradual en la velocidad de crecimiento, es antes de la pubertad, tiene familiarità de retraso de la pubertad, un retraso de la edad ósea de más de dos años, las analisis bioquímica normales, las pruebas hormonales compatibles con el retraso de la pubertad .

¿ más análisis?

La resonancia magnética (RM) cerebral: está indicada cuando hay signos o síntomas que sugieren una lesión del sistema nervioso central.

Una estrategia razonable es posponer la evaluación hasta los 15 años, momento en el cual muchos pacientes con RCCP han comenzado espontáneamente la pubertad y no requiere ninguna evaluación adicional.

Imaging en pacientes con síndrome de Kallman comúnmente muestra hipoplasia de bulbo olfativo y aplasia del surco y por lo tanto puede ayudar a diferenciar el síndrome de Kallmann de hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con un aparentemente normal o difícil de evaluar sentido del olfato.



¿Qué diagnóstico?

En el caso de Alessandro, como en la mayoría de los pacientes, el diagnóstico más probable es el Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP).

- Ninguna prueba es capaz de distinguir de forma fiable, RCCP de hipogonadismo hipogonadotrófico aislado, entonces el diagnóstico de RCCP no se puede hacer con certeza.
- La observación resuelve este dilema; hipogonadismo hipogonadotrófico aislado se diagnostica si la pubertad espontánea no ha comenzado a la edad de 18 años.
- Las opciones para la gestión de RCCP incluyen la observación pendiente o la terapia con dosis bajas de testosterona (en los niños) o estrógeno (en las niñas)
- Si el tratamiento se inicia, por lo general es para aliviar los problemas psicosociales que podrían resultar de las interacciones negativas con sus compañeros, disminución de la autoestima, y la ansiedad acerca de la tasa de crecimiento o físico.

¿Qué hacer?

Alessandro presenta un retraso en la pubertad que implica un considerable malestar social y una preocupación por su baja estatura.

Espera la evolución natural o tratar de inducir el desarrollo de la pubertad?

A petición de Alessandro y con el consentimiento de la familia, se inicia el tratamiento con **testosterona enantato** 50 mg 1 fl por mes x 3 meses.

Al control clínico después de 3 meses:

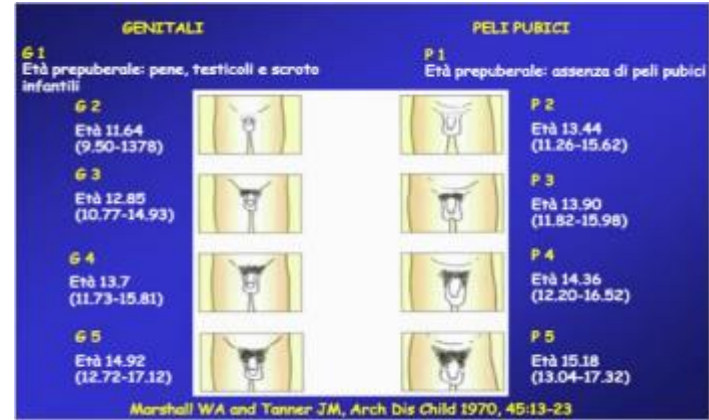
- el paciente no tiene signos de desarrollo puberal
- la terapia se continúa durante otros 3 meses
- después se suspendió

Examen fisico

El control después de 3 meses de suspensión de la terapia con testosterona. Edad 15 aa y 6 m

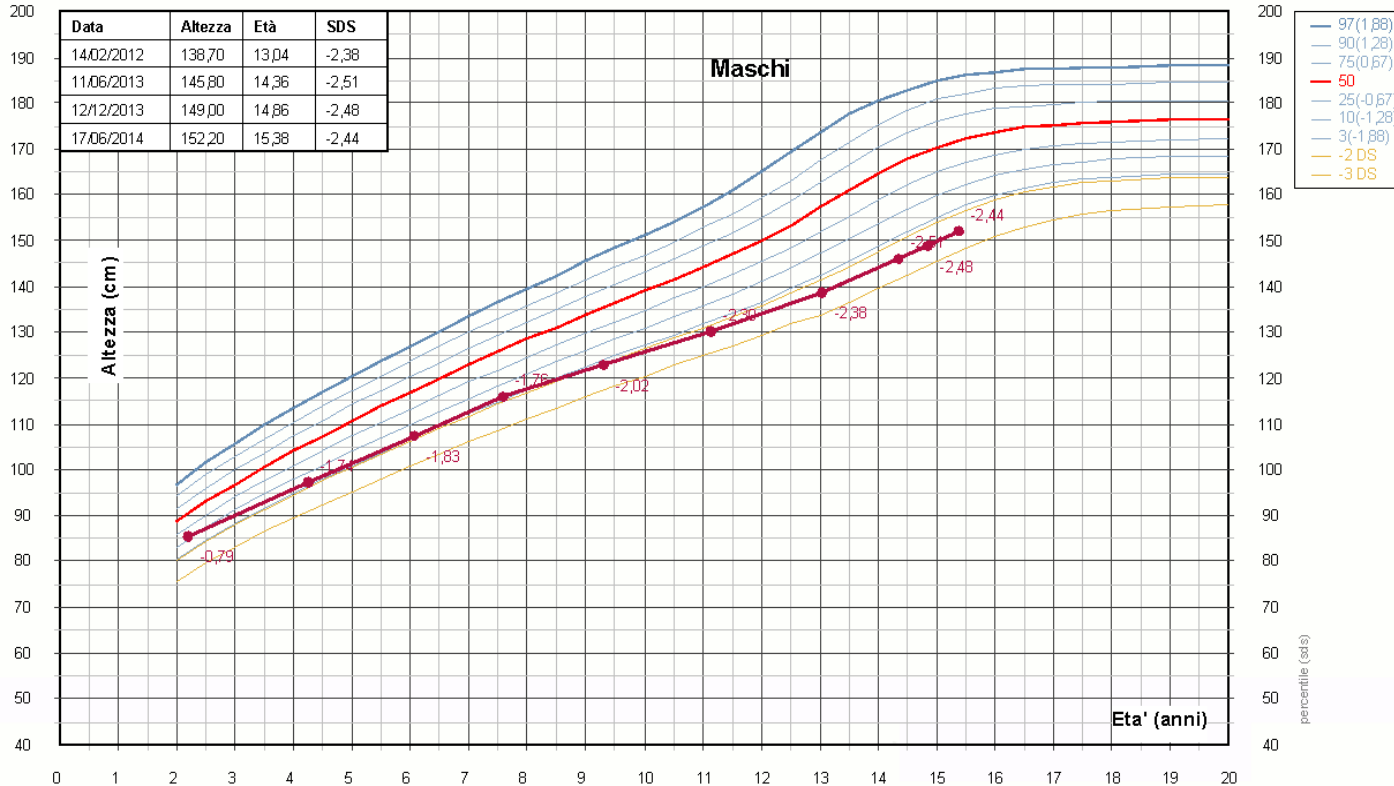


Volumen testicolare Dx 4 ml Sx 5 ml



Stadio puberale (Tanner): P: 2 A: 1 G: 2

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA (Cacciari, 2006)



Examen fisico

El control después de 19 meses de suspensión de la terapia con testosterona. Edad 17 aa y 2 m



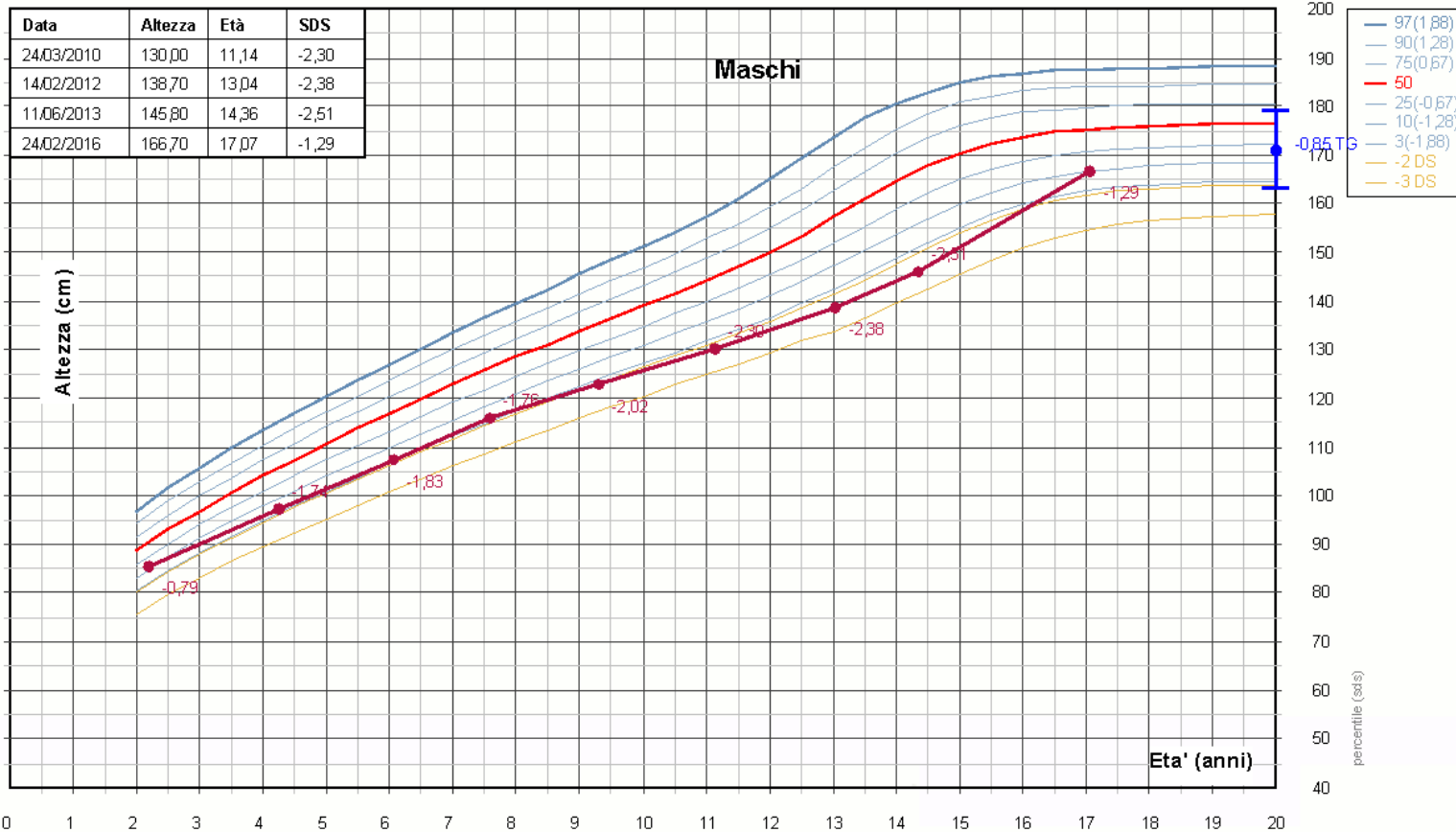
GENITALI		PELI PUBICI	
G 1	Età prepuberale: pene, testicoli e scroto infantili	P 1	Età prepuberale: assenza di peli pubici
G 2	Età 11.64 (9.50-13.78)	P 2	Età 13.44 (11.26-15.62)
G 3	Età 12.85 (10.77-14.93)	P 3	Età 13.90 (11.82-15.98)
G 4	Età 13.7 (11.73-15.81)	P 4	Età 14.36 (12.20-16.52)
G 5	Età 14.92 (12.72-17.12)	P 5	Età 15.18 (13.04-17.32)

Marshall WA and Tanner JM, Arch Dis Child 1970, 45:13-23

Volumen testicolare Dx 15 ml Sx 15 ml

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA (Cacciari, 2006)

Alt. Padre 172,50 TG figlio: 171,25
Alt. Madre 158,00



P: 4 A: 2 G: 4

Età c.: 17.1 a

Età ossea: 15.6 a

T.G.: 171.25

A: 166.7 cm 10%ile

P: 60.5 Kg 23%ile

BMI: 21.7 48%ile

Caso clinico n°2

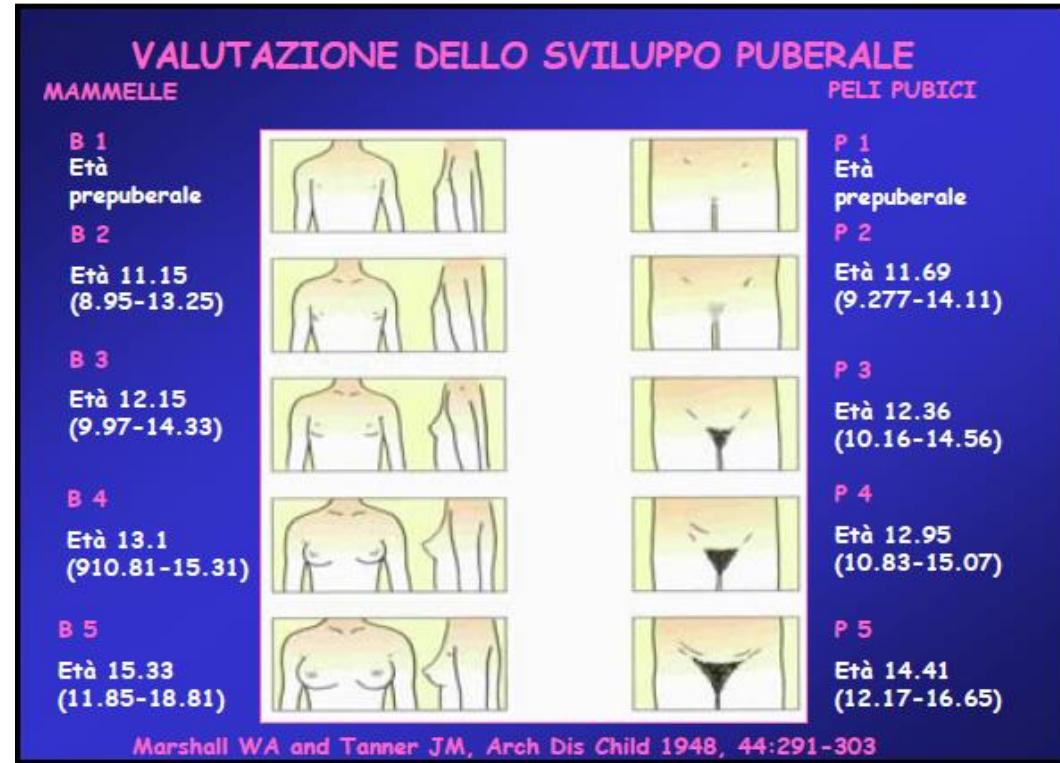
Aurora, 7 años y 5 meses de edad, se envía por sospecha de pubertad precoz.

La niña presenta telarca de alrededor 8 meses, seguido por la aparición de pubarche de 2 meses; también se informa de aceleración del crecimiento.



Examen físico

- Las diferentes secuencias de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo de los órganos genitales externos en las niñas se clasificaron en 5 etapas de la evolución de Tanner.
- Es crucial distinguir el tejido adiposo de tejido glandular por el tacto, especialmente en las niñas con sobrepeso, en los que la distinción no es posible con la simple observación.
- Puede ser útil la ecografía



Aurora presenta una etapa de **telarca B3**
(al tacto, la glándula mamaria más amplia que l'areola) mientras que el **pubarche está entre 2-3**

A : 127.3 cm 70% ile
P : 30 Kg 75% ile
BMI : 18.51 78% ile



Anamnesis familiare y personale

- Nacida en la semana 40 después del embarazo normal. parto espontáneo. Apgar a 1 m° 10 . la lactancia materna durante 1 mes, después artificial. desarrollo físico y psico-motorio normal
- La historia personal es negativo para enfermedades graves.
- Padres sanos, no relacionados, un herman de 12 años de edad, sano y con crecimiento estable.
- Padre, 170 cm, tuvo un crecimiento y desarrollo puberal normal.
- Madre, 153 cm (con T. Genetico di 159,6 cm), con la menarquia a los 9 años
- Tía materna con con la menarquia a los 9,5 años
- El target genético para estatura de Aurora es 155,2 cm

Diagnóstico

- Aurora en el momento de la visita tiene 7 años y medio con la etapa puberal B 3 y P 2-3
- El telarca aparecería a 6 años y 8 meses, y después de seis meses, la aparición de pubarche.
- Tiene antecedentes familiares de la menarquia precoz

¿Cómo proceder?

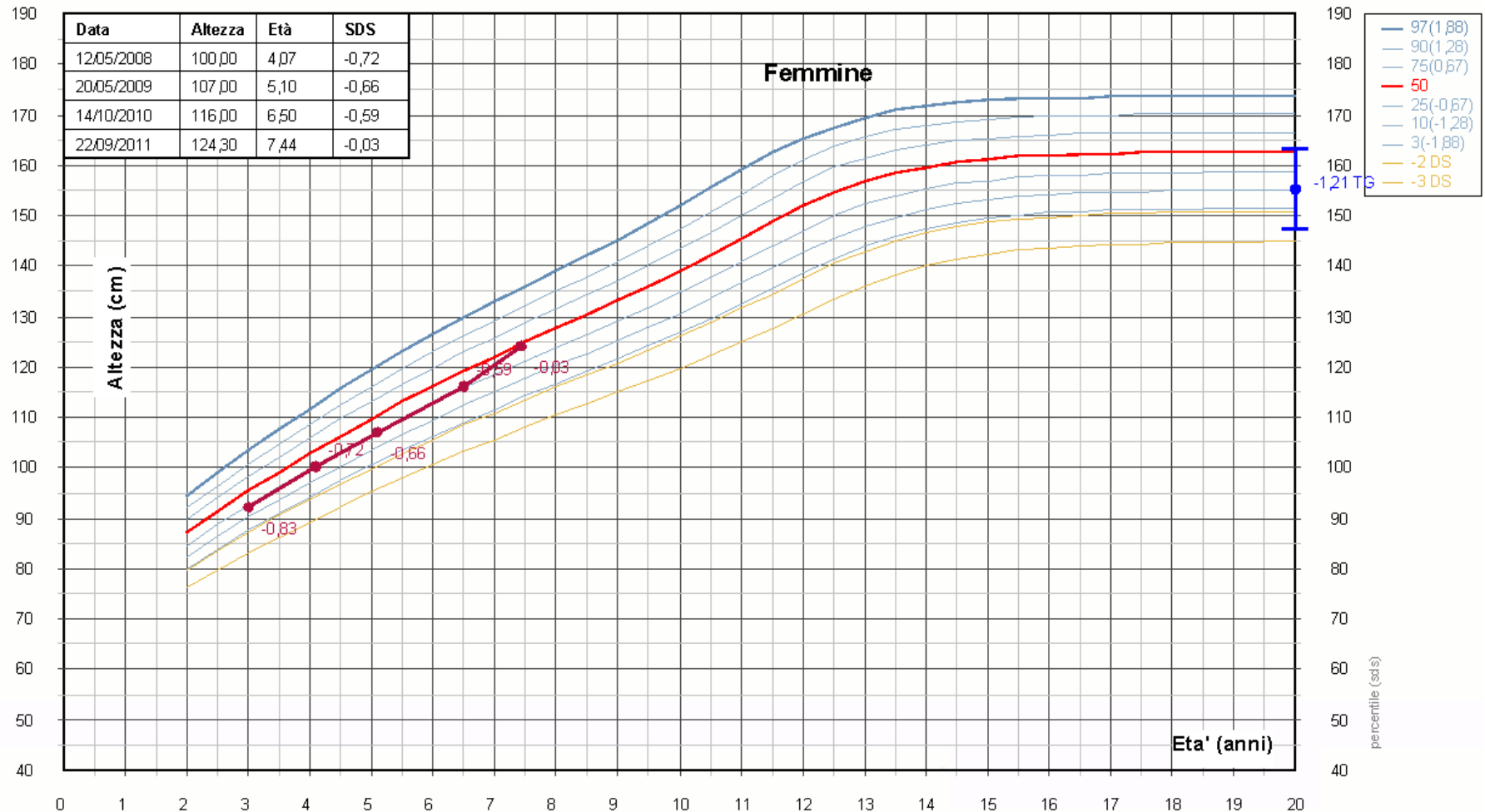
- Es necesario recuperar las mediciones de la altura y el peso para la construcción de una curva de crecimiento.
- La relación con el pediatra del paciente es necesaria.
- La pubertad precoz se asocia con un aumento en la velocidad de crecimiento.

Curva y velocidad di crecimiento

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Femmine ITA (Cacciari, 2006)

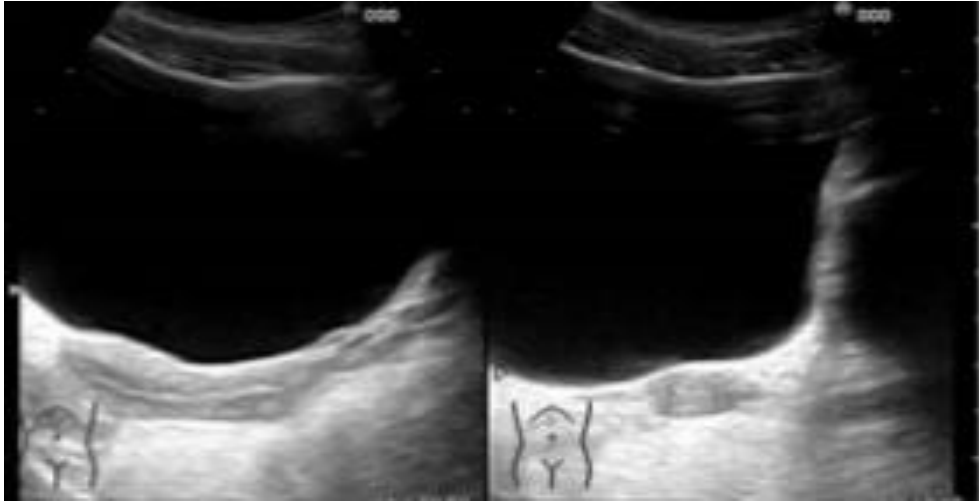
Alt. Padre 170,00 TG figlio: 155,50

Alt. Madre 153,00

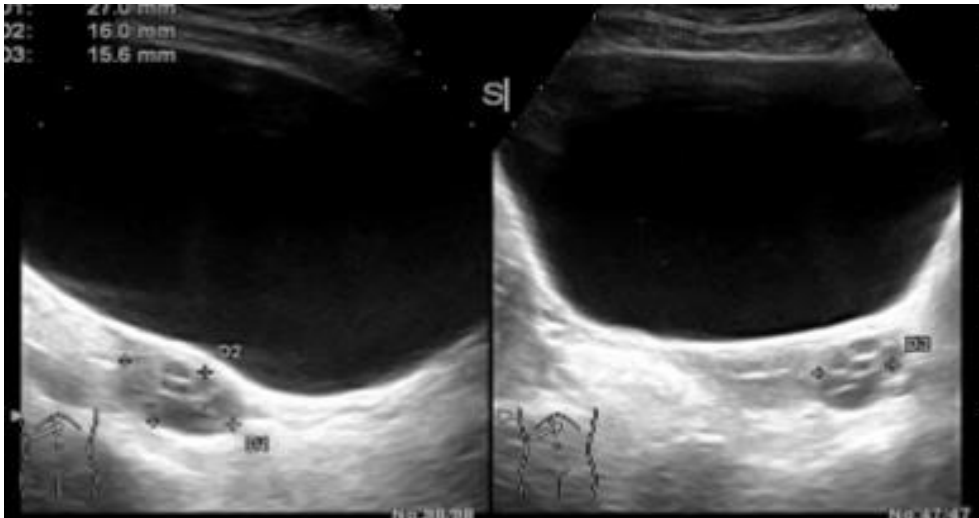


- Aurora ha tenido una curva de crecimiento lineal, al 25% ile, con una velocidad constante.
- En el último año se evidencia un aumento en la velocidad de crecimiento(8,5 cm/año).

Ecografía pélvica



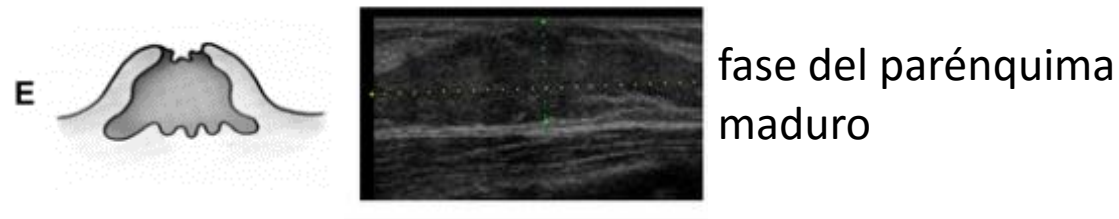
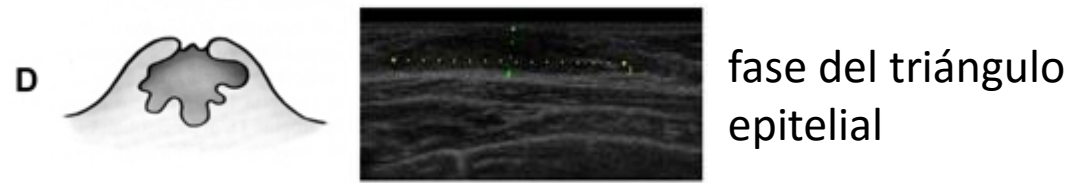
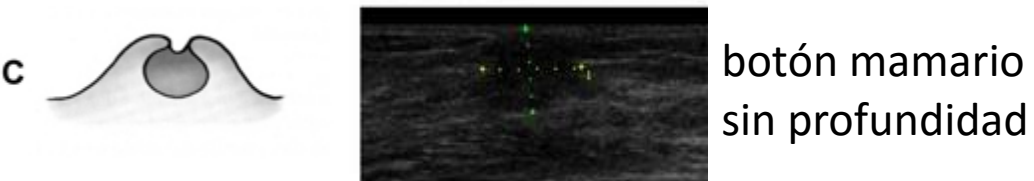
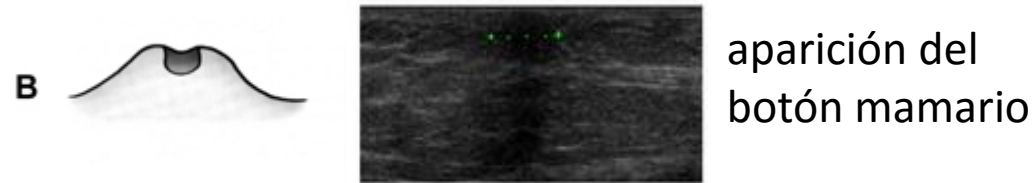
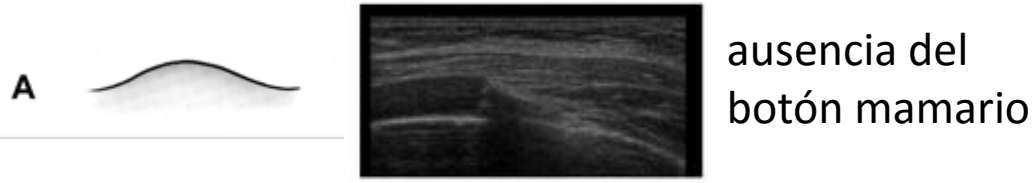
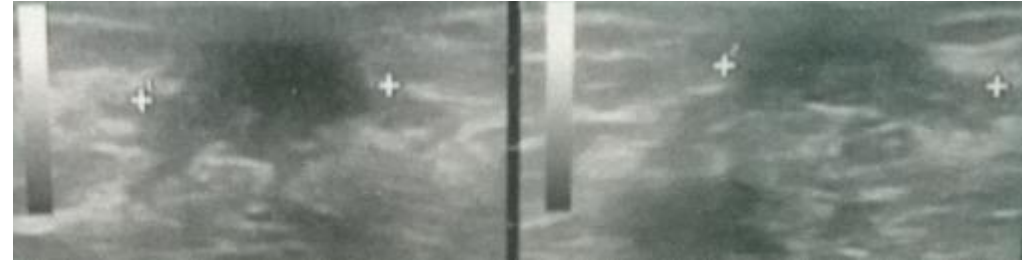
Útero normoconformado;
diámetro longitudinal 40.2 mm
transversales 17 mm
COanteroposterior 12 mm
CEanteroposterior 9 mm COAP /
CEAP > 1
Volumen 3,2 ml
rima endometrial mínimo



ovario derecho: 2.2 ml de volumen
ovario izquierda: 1,8 ml de volumen

De acuerdo con el Consensus (2009) es indicativo de PPC un diámetro longitudinal de útero entre 34 y 40 mm y, un volumen de ovario > 1 ml y de 1 a 3 ml.

Ecografía de seno



Aurora presenta un estadio ecografico C, 23 mm a la derecha y 21 mm a la izquierda

Es un examen útil sobre todo cuando la evaluación clínica y el estadio de Tanner no son fiables, por ejemplo, en las niñas obesas.

Radiografía de la mano y la muñeca izquierda para la edad ósea

- La edad ósea de Aurora es de 9 años .
- La predicción de la talla adulta es una parte importante.

En este caso el PAH es 155.2 cm y mientras la MPH es de 150 cm



Aurora Rx mano sx 9 anni TW2



G & P 8 anni y 10 meses



G & P 10 anni

Ensayos hormonales

- LH : 1.63 mUI/ml
 - FSH : 4.26 mUI/ml
 - GnRH test: LH (pico): 25.37 mUI/ml
FSH (pico): 12.1 mUI/ml
 - Estradiolo : 35 ng/ml
 - TSH : 3,78 μ UI/ml
-
- Los niveles de FSH y LH se utiliza tanto basal como después la estimulación con GnRH.
 - En las niñas prepúberes los valores de LH son siempre $<0,1$ UI / L.
 - Estos valores se encuentran también en las niñas en las primeras etapas de la PPC, y por lo tanto, casi se necesita las pruebas de estimulación con GnRH.
 - Considere pubescentes una respuesta al estímulo LH > 7 UI / L.
 - El nivel de FSH no tiene un gran significado: valores altos pueden encontrarse en lugares aislados desarrollo prematuro de los senos; esto es útil para el cálculo de la relación de LH / FSH, que si > 1 es índice de PPC.
 - El estradiol, dosificado con métodos ultrasensibles, es alto en la mayoría de los casos y por lo general > 15 pg / ml.

La resonancia magnética (RM) cerebral

- RM cerebral se debe hacer siempre en los niños, mientras se discute si se debe hacer en las niñas de todas las edades.
- Anormalidades del SNC evidenciadas por resonancia magnética en la ausencia de signos neurológicos se han reportado en 8% de las hembras y 40% machos;
- El porcentaje de anomalías tiende a disminuir con la edad y es más baja en el grupo de edades comprendidas entre los 6 y 8 años (**).
- En las niñas se indica siempre antes de los 6 años de edad.
- En la edad superior debe limitarse a los casos con otros síntomas (SNC) o asociada con muy rápida progresión de desarrollo puberal, (esta limitación no es universalmente aceptada) (*, **, ***).
- La resonancia magnética (RM) cerebral: está indicada cuando hay signos o síntomas que sugieren una lesión del sistema nervioso central.

Aurora no ha efectuado resonancia magnética cerebral

*Carel JC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009; 123: e752-e762.

**Cisternino M, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A multicentric study. J Ped Endocrinol Metab 2000; 13: 695-702.

*** Sørensen K, et al. Recent secular trends in pubertal timing: Implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr 2012; 77(3): 137-45.

Causes - diagnóstico

Aurora tiene 7 años y 5 meses, presentó telarca a 6 años y 8 meses y después de seis meses apareció pubarche y la aceleración de la velocidad de crecimiento. Tiene antecedentes familiares de la pubertad precoz (madre y su tía, la menarquia a los 9 años). Los exámenes han demostrado la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, edad ósea avanzada 1 año y medio, cambios iniciales de útero y los ovarios .

Principales causas de pubertad precoz central

Idiopática (familiar o esporádica) 70-80%	La exposición a disruptores endocrinos
Neurogénica Tumores del SNC 15-20 % hamartoma de la tuber cinereum glioma del quiasma óptico astrocitoma pinealoma Otros trastornos del SNC 5-10 % procesos inflamatorios espina bífida, hidrocefalia neurofibromatosis esclerosis tuberosa traumas de la cabeza	Niños en situación de riesgo: Inmigrantes 13% Adoptados 13% Mielomeningocele 11,5%% Hidrocefalos 10,5% Encefalopatías 4,3% Neurofibromatosis 3,7%
La radio y/o la quimioterapia	Incidenza: 1/5.000-10.000 Rapporto M/F: 1/3-23
Hipotiroidismo (forme secondarie) Secundaria a la hiperplasia suprarrenal congénita	

Terapia

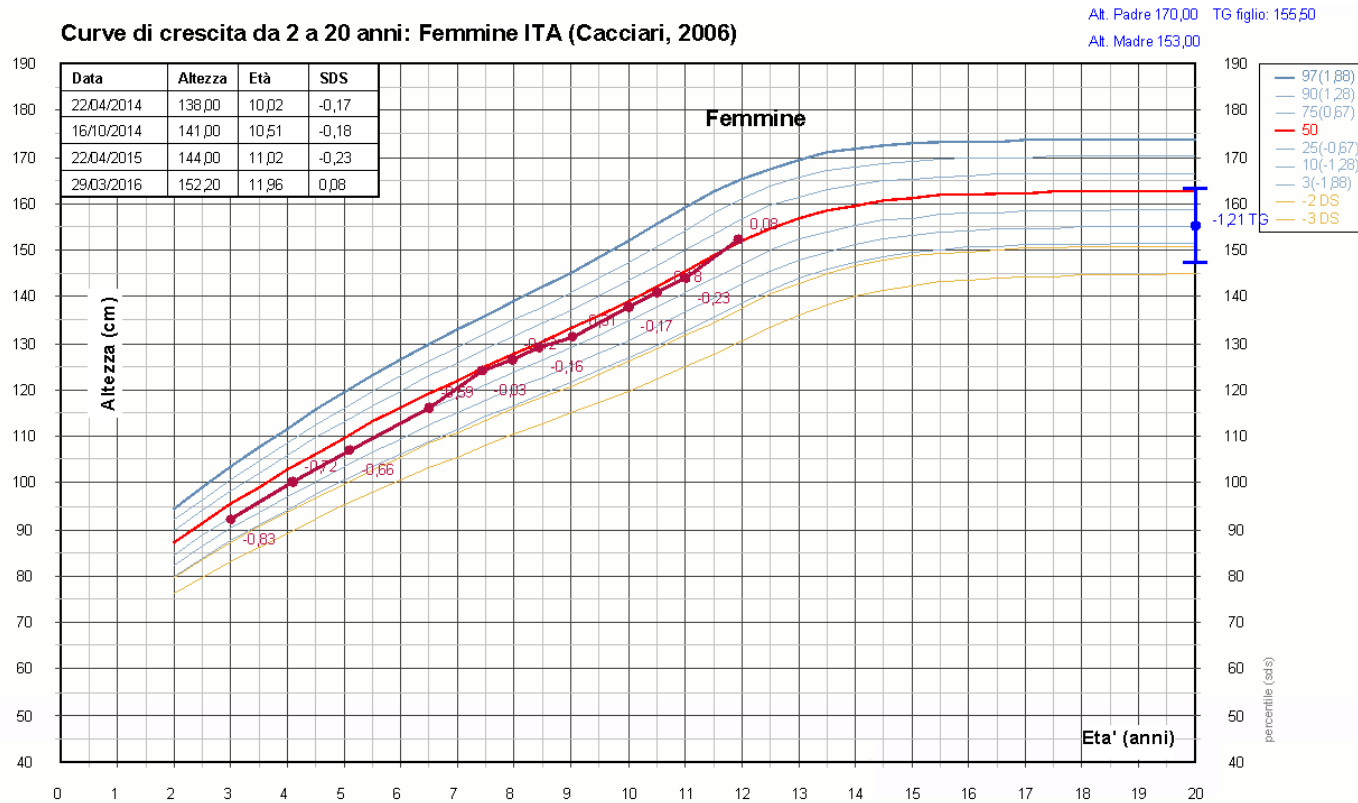
- La decisión de realizar el tratamiento debe tener en cuenta el **pronóstico estatura y problemas psicológicos y psicosociales** que trae la pubertad precoz.
- El médico a menudo encontrado con problemas relacionados con el ambiente familiar.
- A veces es la familia para pedir con insistencia para hacer el tratamiento al la niña, incluso cuando no es necesario, en otros momentos no hay lugar una negativa en la cara de una indicación clínica real.

- Los métodos de tratamiento están en línea con los aprobados por Consensus* 2009
- Tanto en la forma idiopática, que en la mayoría de los casos con formas neurogénica se utilizan los **análogos de GnRH (GnRH-a)**
- Los análogos más comúnmente empleados en Italia son la **leuprorelina (leuprolide)** y la **triptorelina**, respectivamente a una dosis de 20 a 40 mg/Kg y 50 mg/kg, a ser administrado por im o sc cada mese.
- En la práctica, en Europa, se aconseja 1 fl 3,75 mg para pacientes con un peso > 20 kg y ½ ampolla (1,875 mg) para un peso <20 kg.
- También formulaciones de depósito trimestrales de estos medicamentos están disponibles (11,25 mg) administrada cada 90 días.
- Son objeto de estudio y pronto en el proceso de probar nuevos medicamentos, en particular los **antagonistas de GnRH.**

*Carel JC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009; 123: e752-e762.

Terapia

- Aurora ha sido sometido a terapia supresiva con análogos de GnRH, **triptorelina 3,75 mg, 1fl/ 28 días**.
- El seguimiento periódico durante el tratamiento mostró una regresión del desarrollo de los senos, mientras que se mantuvo constante el vello púbico.
- La duración total del tratamiento fue de 3 años; fue suspendido a 10,5 a con una edad ósea de 12 a.
- La menarquia apareció después de alrededor de un año de su suspensión (11,4 a de edad).
- **En la última visita la niña tiene un edad de 12 años, es 152,2 cm de altura (percentil 52).**





L'importanza del mondo dei giovani: dall'infanzia all'adolescenza.

Jornadas: Promoviendo Interdisciplinariamente la Atención Integral de Adolescentes y Jóvenes

Un confronto tra due realtà: Italia e Argentina.

Il parere degli esperti.

El Bosòn, Rio Negro, Argentina, 28-29-30 aprile 2016

Gracias por su atención

