

II JORNADAS DE ACTUALIZATION EN SALUD INTEGRAL DEL ADOLESCENTE

*26 de marzo 2014, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina*

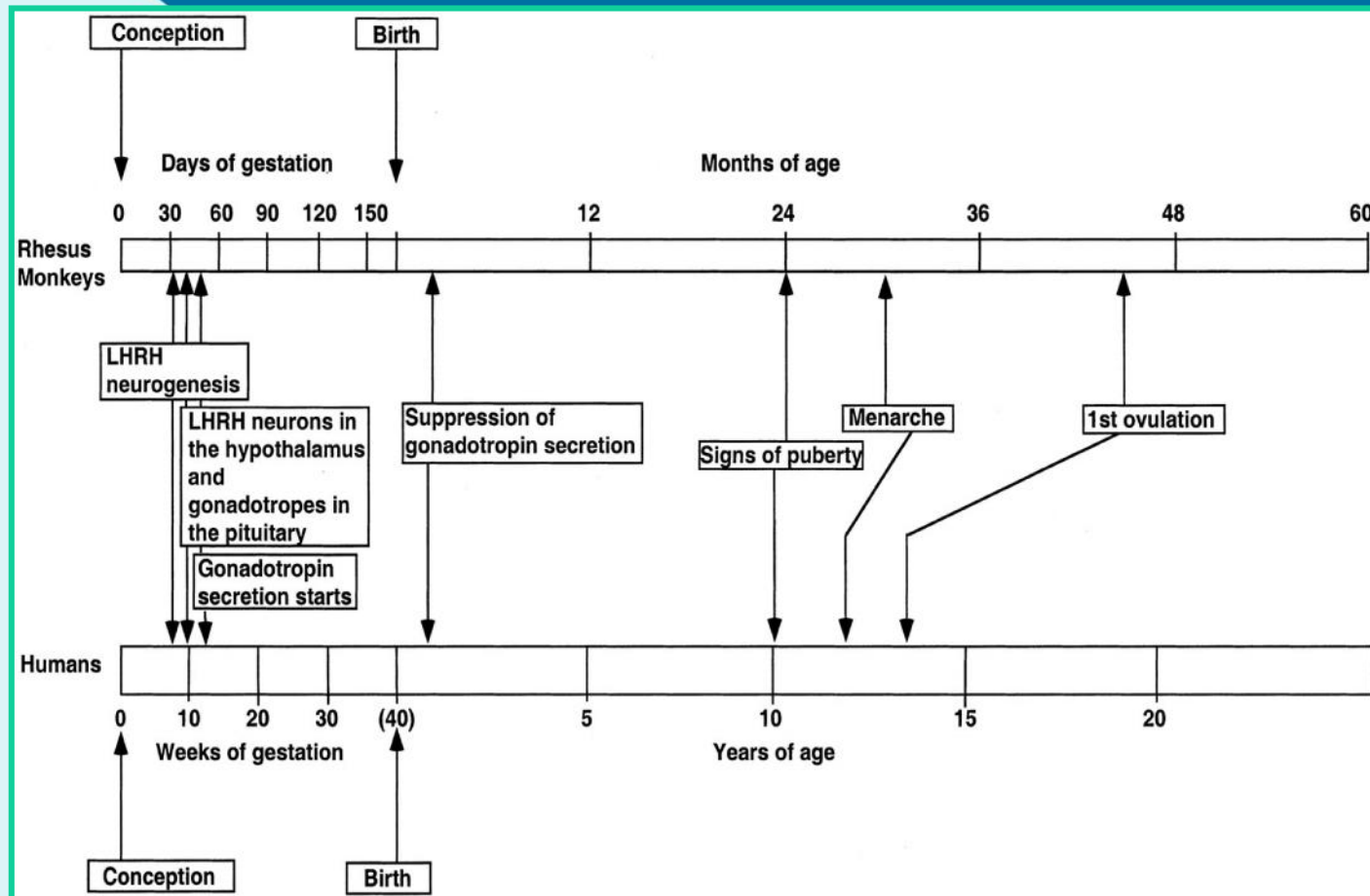
La variabilità del "tempo" dello sviluppo puberale

G. Farello

U.O.S. Auxologia - Clinica Pediatrica - Università dell'Aquila



Sviluppo della Pubertà

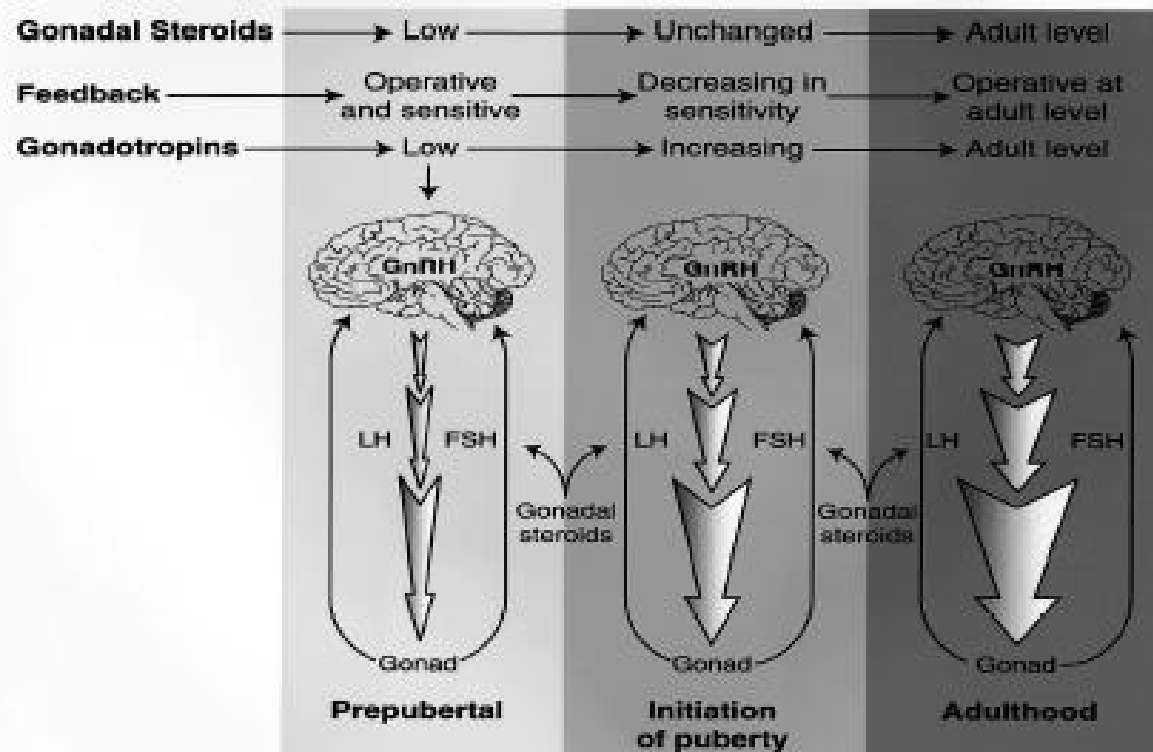


Gonadostat

Medscape®

www.medscape.com

Hormonal Changes In Puberty

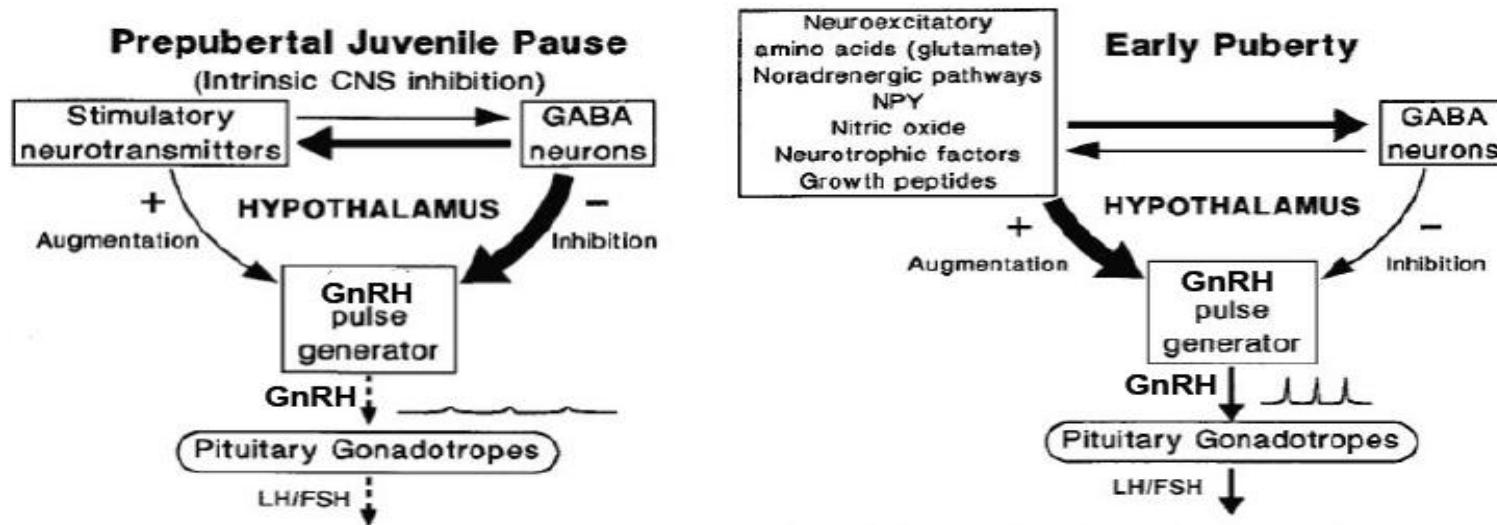


Source: Semin Reprod Med © 2003 Thieme Medical Publishers

Ramirez D.V.,McCann S.M. (1963) Endocrinology 72: 452-463

Pulse Generator

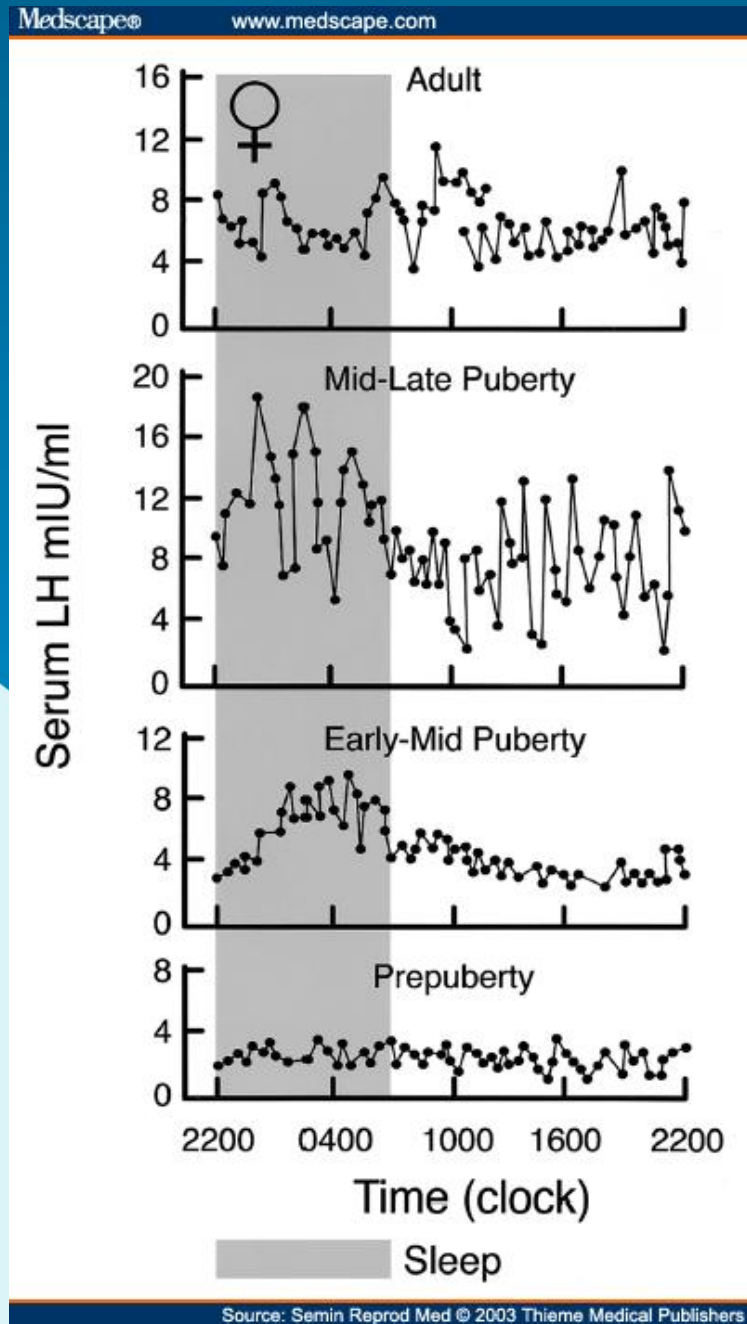
Meccanismo per l'attivazione

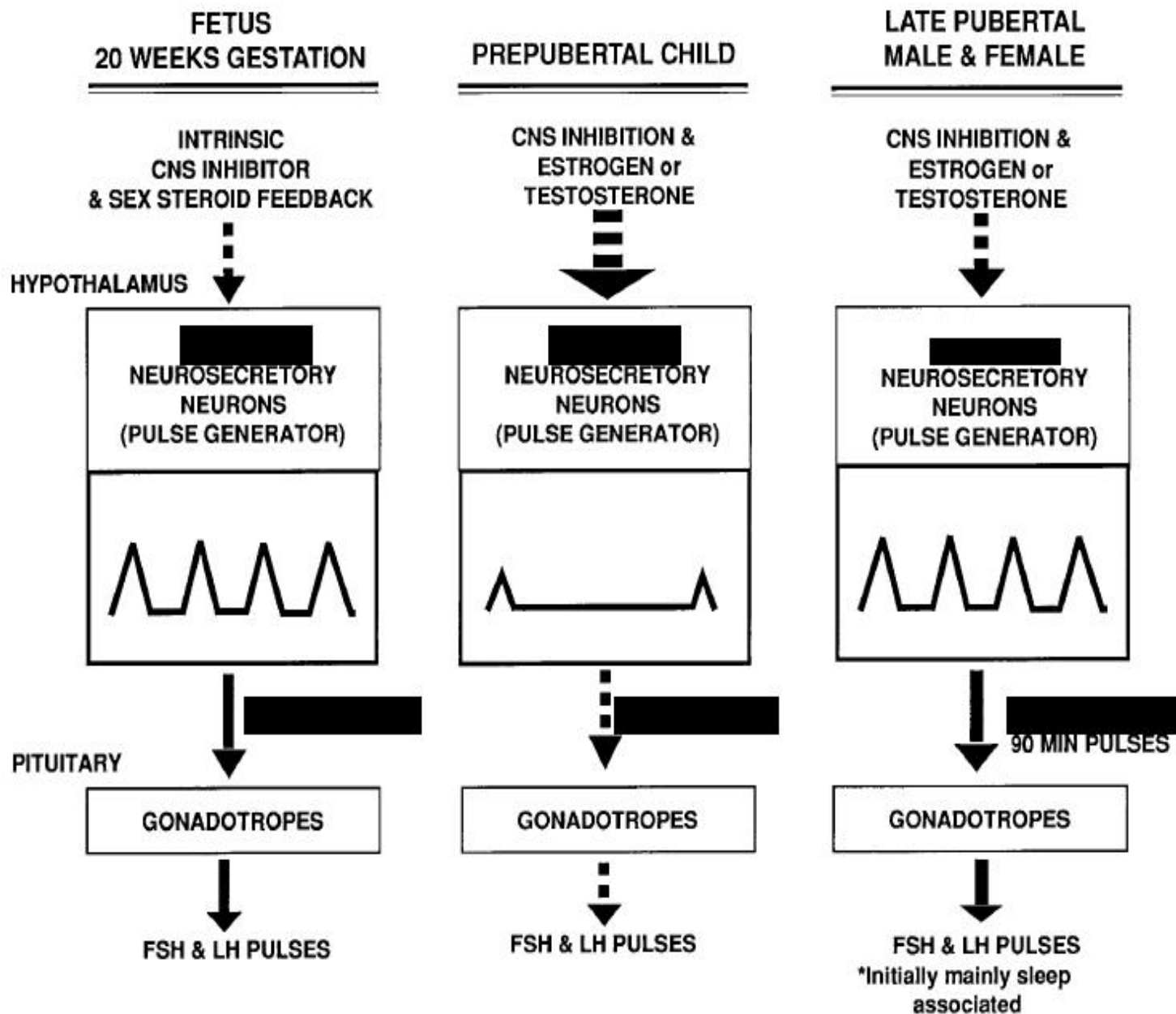


Nella fase prepuberale prevalgono i circuiti inibitori, al momento della pubertà prevalgono i circuiti eccitatori

Grumbach MM, Styne DM; 1998 – Williams' textbook of endocrinology

Pulsatilità LH-RH





Scatta il "bacio" ed è subito...Adolescenza

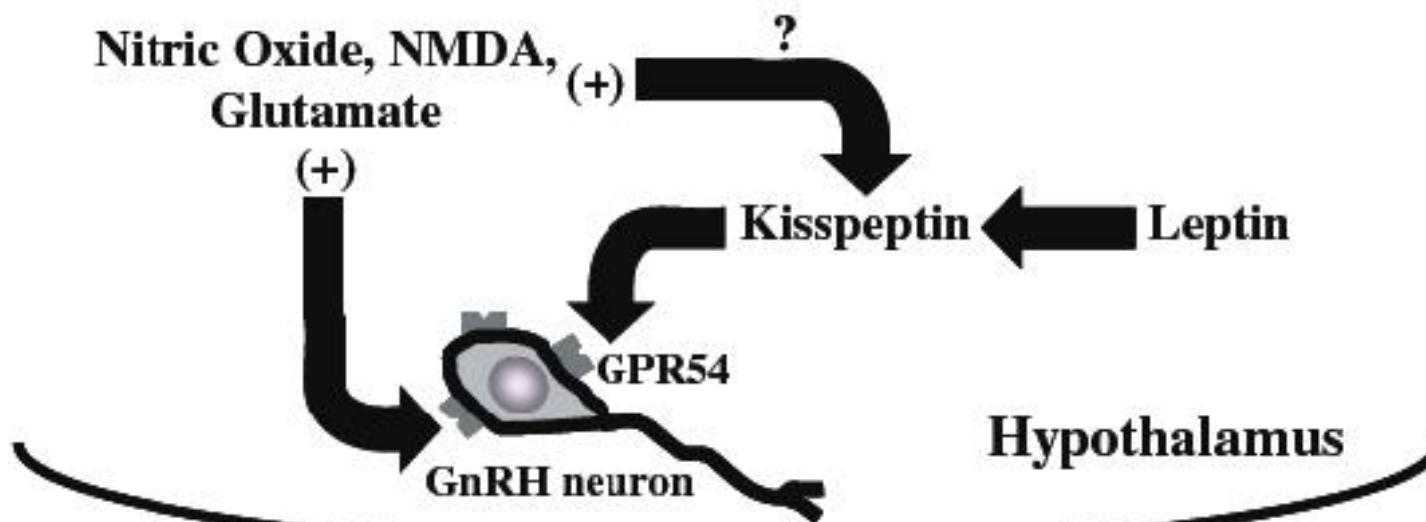
http://www.focus.it/Mondo/notizia/Scatta_il_bacio_ed_e_subito_adolescenza.aspx



La *kisspeptina-1* è un peptide conosciuto inizialmente come *metastina* per la sua capacità di bloccare le metastasi. Ha un ruolo chiave nella regolazione del sistema GnRH.

Ruolo della Kisspeptina

- Tra i diversi ipotetici fattori che regolano l'insorgenza della pubertà, la kisspeptina gioca un ruolo centrale
- La Kisspeptina è l'unico peptide che - somministrato per via sistemica - stimola il rilascio di GnRH
- La mutazione del suo recettore (GPR45) provoca nella specie umana una assente secrezione gonadotropinica
- dati recenti confermano che la kisspeptina partecipa alla trasmissione di informazioni al sistema GnRH relative allo stato nutrizionale.

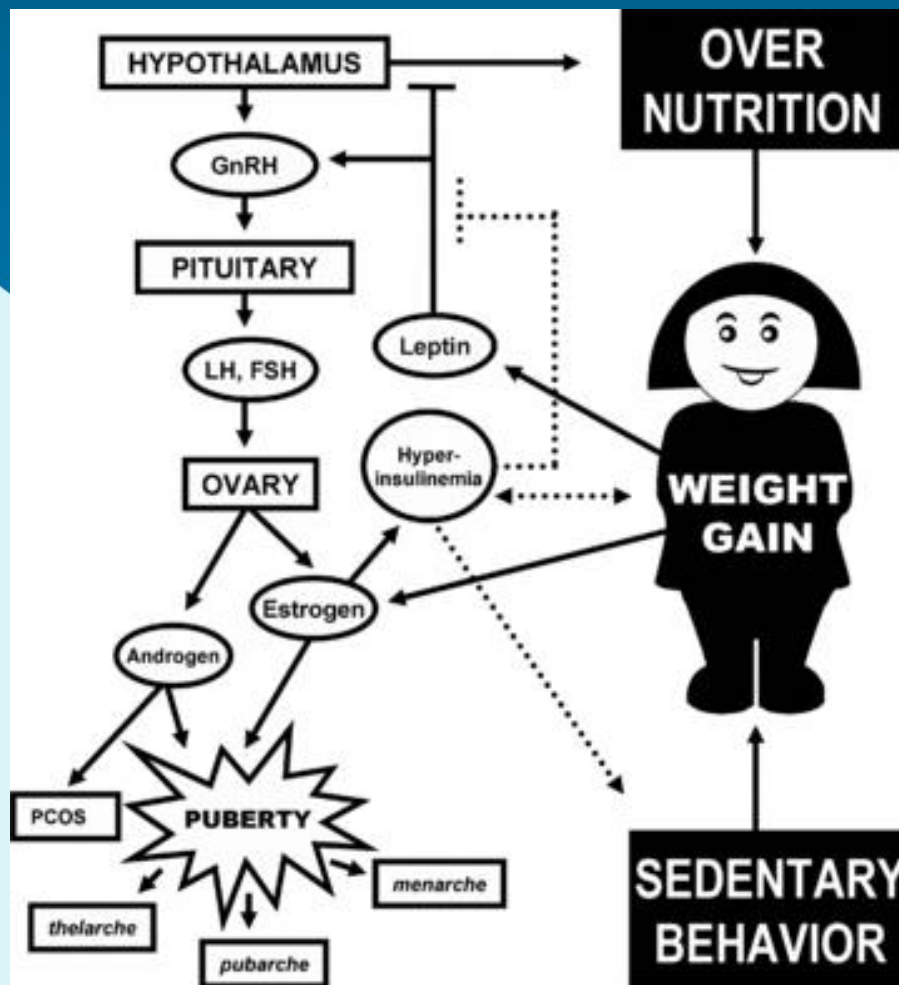


Riattivazione del sistema GnRH

La principale difficoltà nell'identificare specifici "input" in grado di riattivare il sistema secretorio del GnRH è rappresentata dall'elevatissima integrazione del sistema stesso.

L'ereditarietà spiega tra il 50 e l'80% della variabilità del tempo di sviluppo puberale; il resto della variabilità è spiegato da fattori - INTERNI ed ESTERNI - (Palmert MR 2001) quali :

- input di accrescimento corporeo
- input derivanti dal tipo di composizione corporea (massa grassa/magra)
- input derivanti dal tipo di dieta
- input derivanti dallo stato di stress
- input derivanti dal ritmo luce / buio
- input derivanti dal dispendio energetico
- input olfattivi



- 1) l'aumento del tessuto adiposo comporta un aumento del livello degli estrogeni circolanti per via di :
- aumento dell'aromatizzazione nel tessuto adiposo
 - diminuzione della SHBG con aumento dei livelli degli estrogeni liberi, così come degli androgeni (con potranno essere i responsabili di una PCOS)
 - alti livelli di leptina che ha un ruolo permissivo (anche via kisspeptina) provocano una precoce attivazione del GnRH pulse generator

Endocrine - disrupting chemicals EDCs

Composti chimici con azione simil estrogenica :

- DDT
- Pesticidi
- Isoflavonoidi
- Flavonoidi
- Fitoestrogeni



⊙ Meccanismo d'azione degli Endocrine disruptor

- ⊙ 1) Si legano e attivano il recettore estrogenico (quindi agiscono come estrogeni)
- ⊙ 2) Si legano ma non attivano il recettore estrogenico (quindi agiscono come antiestrogeni)
- ⊙ 3) Legano altri recettori
- ⊙ 4) Modificano il metabolismo degli ormoni naturali
- ⊙ 5) Modificano il numero dei recettori ormonali nelle cellule
- ⊙ 6) Modificano la produzione degli ormoni naturali

Secular trend

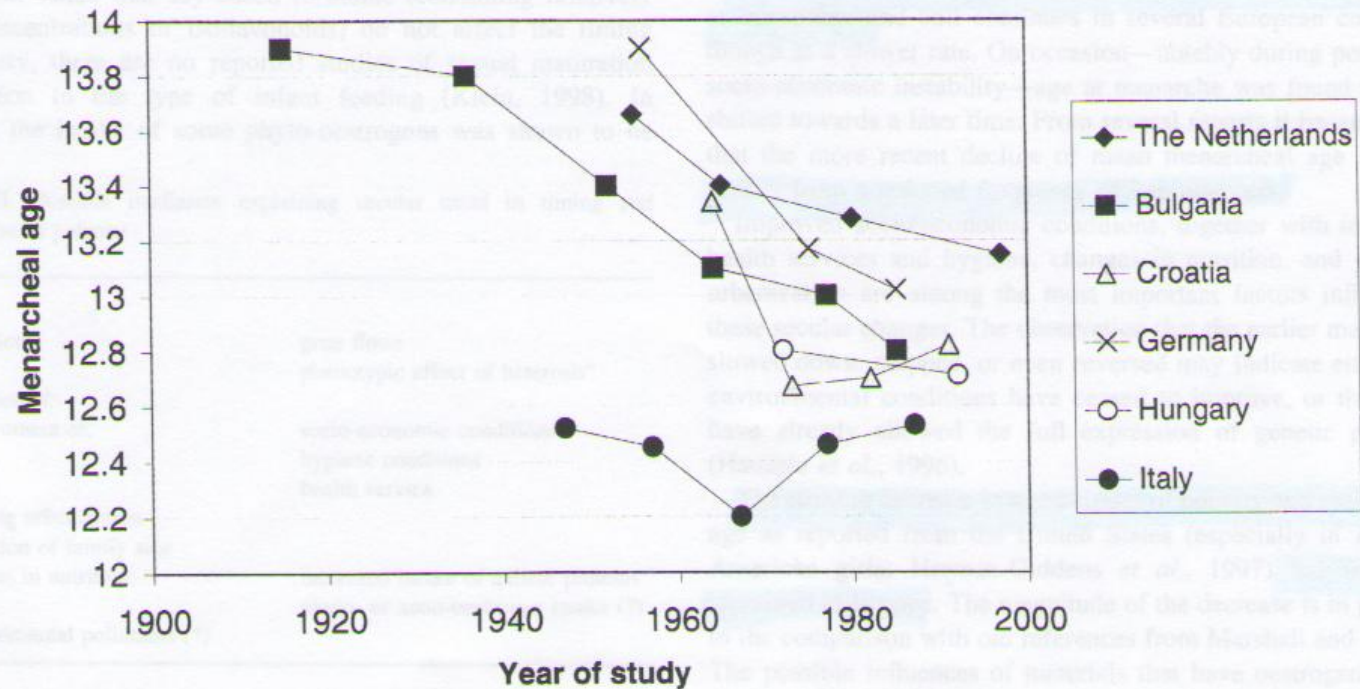


Figure 1. Secular trend in menarcheal age. Data from Bodzsar and Susanne (1998) and four Dutch national growth surveys referred to in the text.

Principali studi sui tempi dello sviluppo puberale

	B2	menarca
○ Fels (1948)	10.8 (1.1)	12.9 (1.4)
○ Nicolson (1953)	10.6 (1.2)	12.8 (1.1)
○ NHES I, II, III (1973)	N.D.	12.73 (1.3)
○ Bogalusa (1977)	10.37 (0.10)	12.69
○ PROS (1997)	9.96 (1.82)	12.88 (1.2)
○ Wu (2002)	10.3	12.6
○ Anderson (2003)	N.D.	12.54
○ NHES II,III (2003)	N.D.	12.75

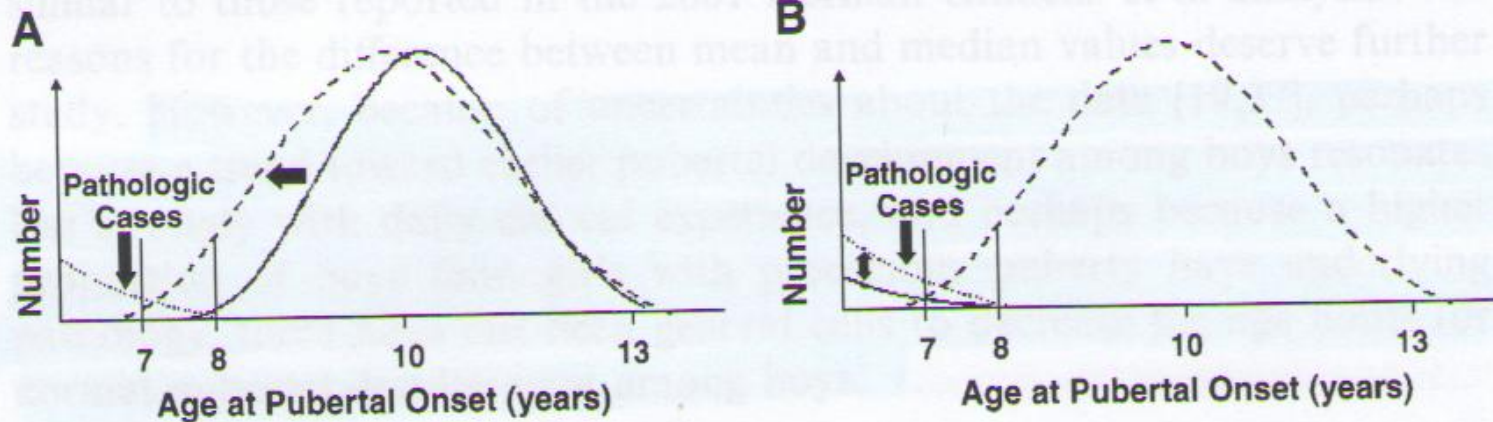
Nel 1997 Herman Giddens documentò una età media dell'inizio dello sviluppo puberale nella femmina di 10.0 +/- 1.8 anni rispetto ai 10.5 +/- 1.7 anni di Tanner ed un anticipo ancora più significativo nelle ragazze afro-americane.

Tale dati portarono nel 1999 la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society a raccomandare che il cut-off per la pubertà precoce fosse diminuito a 7 anni per la femmina bianca e a 6 anni per la femmina afro-americana. Raccomandò anche che in caso di segni di sviluppo puberale dopo 7 anni o 6 nell'afro americana dovessero essere valutata in modo approfondito se fossero presenti altri segni quali : anticipo della maturazione ossea, ridotta previsione della statura finale, deficit neurologici.

Le criticità della comunità scientifica nei confronti di tali raccomandazioni erano le seguenti :

- poteva essere confusa l'adipomastia con un telarca precoce data l'aumento dell'incidenza dell'obesità?
- La casistica era realmente rappresentativa della popolazione americana?
- Senza la valutazione ormonale per le ragazze che presentavano segni di sviluppo sotto gli 8 anni come si poteva essere certi che ci fossero cause patologiche?
- Perché l'età media del menarca era comunque nella media (12.9 +/- 1.2 anni)?

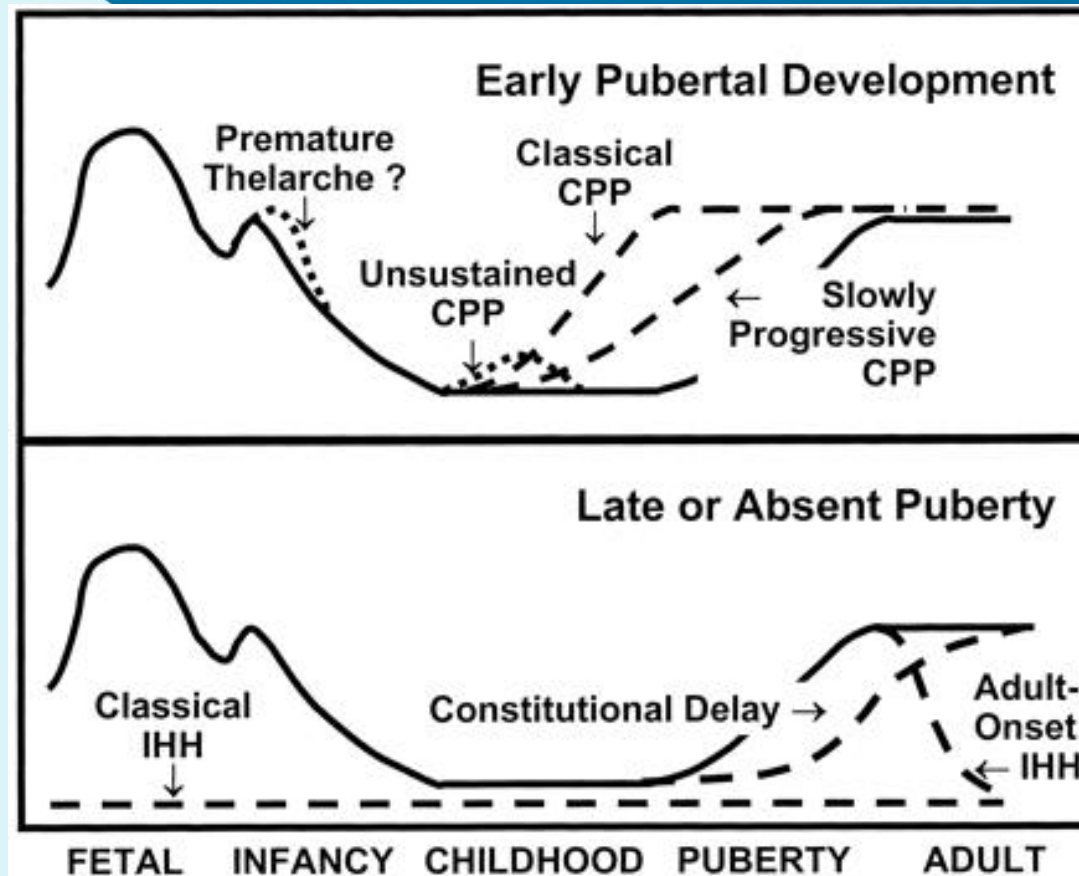
Effetto dell'anticipo del cut-off da 8 a 7 anni



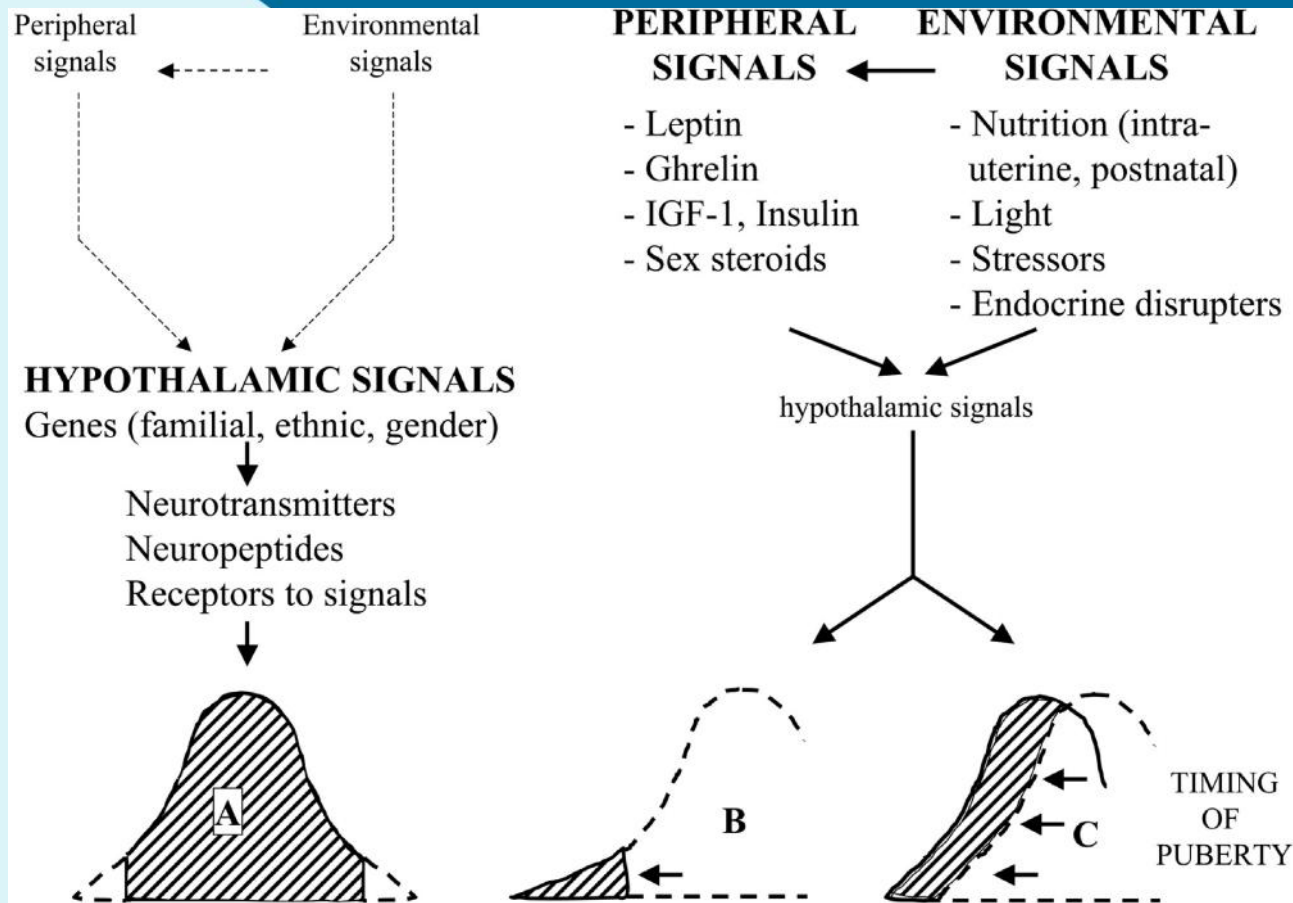
The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset

Study subjects	Menarche age		Duration of puberty	
	Mean±SEM	Range(yr)	Mean±SEM	Range(yr)
Total n=163	12.62 ± 0.06	10.25 - 14.41	1.96 ± 0.06	0.25 - 4.25
Group A	11.77 ± 0.15	10.25 - 12.91	2.77± 0.15	1.25 - 4.25
Group B	12.27 ± 0.10	11.00 - 13.91	2.27 ± 0.10	1.00 - 3.91
Group C	12.77 ± 0.07	11.59 - 14.25	1.78 ± 0.07	0.59 - 3.25
Group D	13.44 ± 0.10	12.42 -14.41	1.44 ± 0.10	0.42 - 2.41
Group E	13.65 ± 0.09	13.25 - 13.92	0.65 ± 0.09	0.25 - 0.92

Varianti del tempo di sviluppo puberale



Variazione del tempo di sviluppo puberale



The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration
 Anne-Simone Parent, Grete Teilmann, Anders Juul, Niels E. Skakkebaek, Jorma Toppari and Jean-Pierre Bourguignon *Endocrine Review* 2003

La "dilatazione" della durata del periodo dello sviluppo puberale con il conseguente anticipo delle prime fasi dello sviluppo puberale impone la necessità di avere strumenti clinici e di laboratorio in grado di discriminare con precisione una pubertà precoce lentamente progressiva da una pubertà precoce progressiva.

Ciò al fine, da una parte, di evitare inutili trattamenti con analoghi dell'LHRH e dall'altra di consentire l'espressione completa del totale potenziale di crescita.

Effetti della variabilità del tempo di sviluppo puberale sulla statura definitiva

Pubarca precoce

Telarca anticipato

Telarca precoce

Pubertà anticipata

Pubertà precoce centrale a lenta evoluzione

Pubertà precoce centrale

Pubertà precoce centrale a rapida evoluzione (frequentemente neurogena)

=

=/-

-

--



Strumenti clinico - auxologici nella valutazione della variabilità degli anticipi della pubertà

- accurata anamnesi
- parametri auxologici (rapporto segm sup./inferiore; diametri bisacromiale e bisiliaco)
- valutazione maturazione ossea e predittività staturale
- valutazione attenta velocità di crescita (indispensabile un periodo di osservazione di almeno 4 mesi, in alternativa certezza di avere misurazioni dei parametri auxologici affidabili!)
- valutazione ecografica delle dimensioni di utero ed ovaie (ecografista pediatra !)
- valutazione ecografica ghiandola mammaria ?
-

Valutazione di laboratorio nella variabilità degli anticipi della pubertà

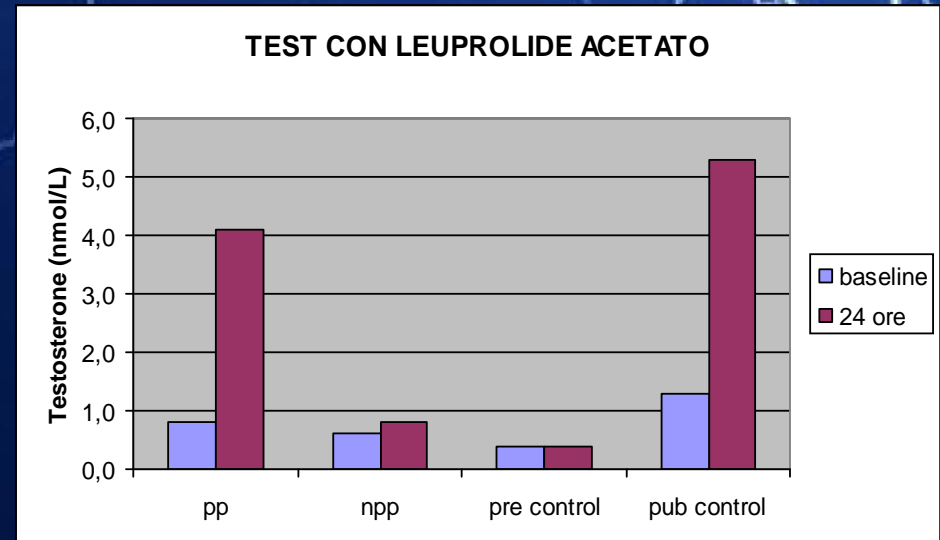
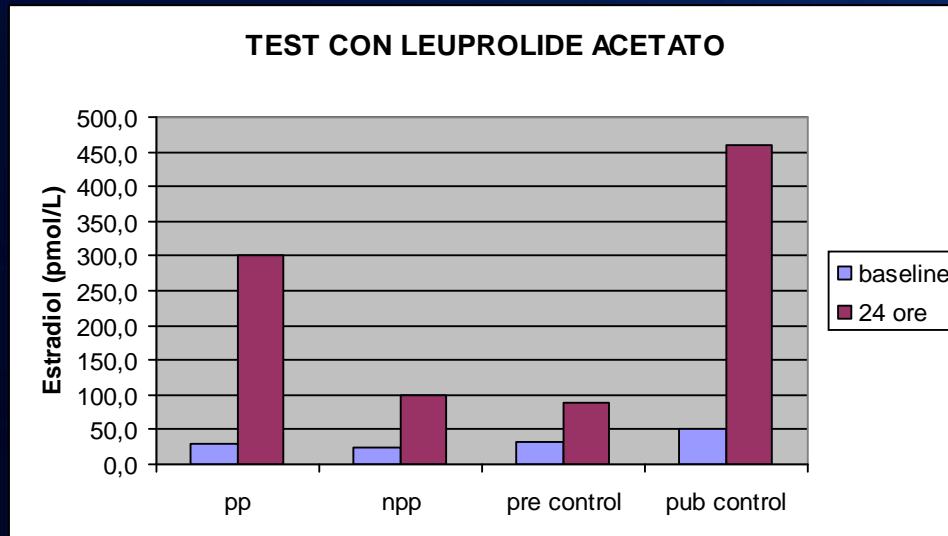
- test "lungo" con leuprolide acetato 500 mcg s.c. quindi dosaggio di LH, FSH ed estradiolo basali, a 4 ore e a 24 ore
- test "corto" con LHRH : 100 mcg e.v. quindi prelievi per LH ed FSH ai tempi 0', 10', 20', 40' e 60'

Premature Thelarche and Central Precocious Puberty: The Relationship Between Clinical Presentation and the Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone- Releasing Hormone

ORA HIRSCH PESCOVITZ, KAREN D. HENCH, KEVIN M. BARNES, D. LYNN LORIAUX and
GORDON B. CUTLER, JR.

We conclude that girls with early central precocious puberty frequently have LH and FSH responses to LHRH that are indistinguishable from the FSH-predominant responses of girls with isolated thelarche. These data are consistent with the hypothesis that premature thelarche and central precocious puberty may represent different positions along a continuum of hypothalamic LHRH neuron activation. (*J Clin Endocrinol Metab* 67: 474, 1988)

Test con leuprolide acetato (lungo) : 500 mcg s.c; prelievo basale di Lh, Fsh, E2, Testosterone e ai tempi 3 h, 6h, 24 h.



“ Our results suggest that leuprolide acetate stimulation test is a better discriminator than GnRH testing for early diagnosis of pubertal disorders”
Ibanez L. et Al J.C.E.M. 1994

Valutazione di laboratorio nella variabilità degli anticipi della pubertà

- test "lungo" con leuprolide acetato 500 mcg s.c. quindi dosaggio di LH, FSH ed estradiolo basali, a 4 ore e a 24 ore

• Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation

Anpalakan Sathasivam¹, Luigi Garibaldi², Sofia Shapiro¹, James Godbold³, Robert Rapaport¹
Clinical Endocrinology 2010

In girls with early clinical signs of precocious puberty and low serum concentrations of LH and oestradiol in random samples, the LH and oestradiol responses to leuprolide stimulation accurately predict pubertal progression.

Conclusioni

- 1) E' presente un anticipo delle prime fasi di sviluppo puberale ma non dell'epoca del menarca
- 2) Il progredire delle conoscenze del network altamente integrato che regola il pulse generator consente di spiegare almeno in parte le ragioni dell'anticipo delle prime fasi dello sviluppo puberale

Conclusioni

3) Più sono anticipate le prime fasi dello sviluppo, maggiore è la durata del tempo totale della pubertà

4) La forma di pubertà precoce lentamente progressiva richiede nuovi strumenti diagnostici per poterla valutare e non si può prescindere da un'attenta valutazione auxologica, che comprenda lo studio della maturazione ossea e delle variazioni della velocità di crescita insieme con l'esatta determinazione degli stadi puberali



Eppure ho la netta sensazione di aver dimenticato qualcosa!!!
Se l'età del menarca non si è anticipata in modo significativo perché tante Mamme si allarmano per la precocità delle loro bambine?

Evolution, development and timing of puberty

Peter D. Gluckman¹ and Mark A. Hanson

TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol.17 No.1 January 2006

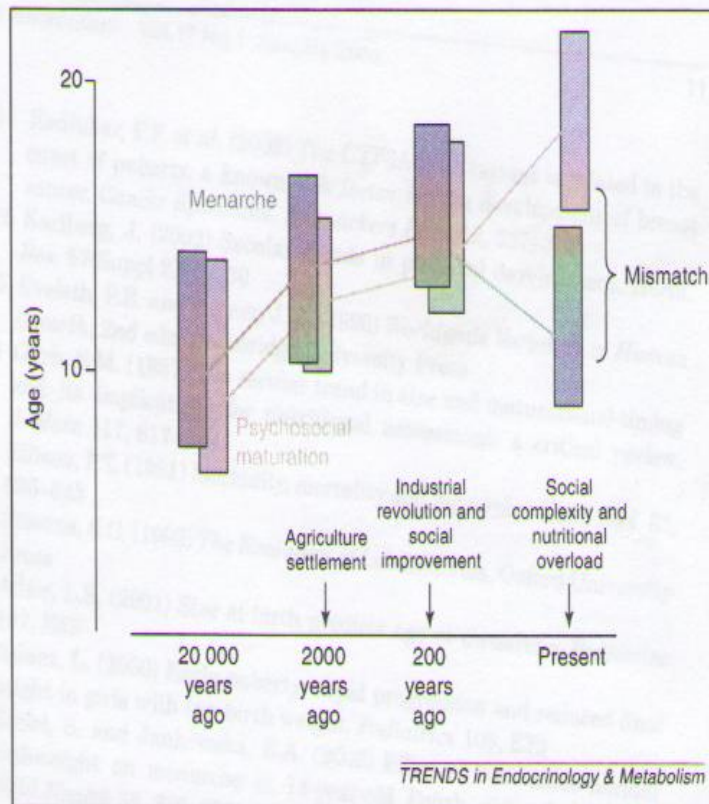


Figure 2. The relationship between the likely range of ages of menarche (green) and achievement of psychosocial maturity (pink) from 20 000 years ago to the present day. The mismatch in timing between these two processes is a novel phenomenon.

...the mismatch between early biological puberty and later psychosocial maturation is a recent phenomenon. It has only appeared in the past 100 years of our 200 000 year history as a species. Our social structures are largely based on the belief that biological puberty is matched to psychosocial maturation. This is no longer the case, and might never be so again. The challenge is for society to adjust its structures to this biology; adjusting the biology to society is impracticable, unethical and potentially dangerous.

