

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	Pag. 2
<b>PREMESSE</b>	Pag. 5
<b>OBIETTIVI DELLA RICERCA</b>	Pag. 7
<b>METODI</b>	
• <b>Pazienti</b>	Pag. 8
• <b>Protocollo</b>	Pag. 9
• <b>Analisi statistica</b>	Pag. 15
<b>RISULTATI</b>	Pag. 16
<b>DISCUSSIONE</b>	Pag. 21
<b>CONCLUSIONI</b>	Pag. 25
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	Pag. 27

## INTRODUZIONE

Quando in seguito dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi si ha la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima dell'epoca fisiologica si configura una pubertà precoce vera. L'ottavo anno nella femmina ed il nono anno nel maschio sono abitualmente considerati il limite inferiore di questa epoca fisiologica che, come è noto, può variare per motivi razziali, nutrizionali e genetici.

Le cause di pubertà precoce sono numerose (**Tabella 1**), ma nel maschio in oltre il 50% dei casi si tratta di una malattia organica, mentre nelle femmine, nella maggioranza dei casi si tratta di una forma idiopatica.

Sul piano clinico la pubertà precoce centrale (PPC) non si differenzia dalla pubertà normale, e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari segue, in generale, il medesimo ritmo cronologico. Pertanto, nella femmina compare lo sviluppo del seno e nel maschio l'aumento del volume testicolare. Un'accelerazione dell'età ossea conduce ad una precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento.

In ambedue i sessi la valutazione della riserva ipofisaria di gonadotropine mediante l'LHRH test permette nella maggior parte dei casi di evidenziare un pattern secretivo di tipo puberale (prevalenza della risposta di LH rispetto all'FSH). Per quanto riguarda il comportamento degli ormoni prodotti dalle gonadi si può rilevare che, mentre nelle bambine il livello di estradiolo non sempre esprime la fase puberale corrispondente al fenotipo, nel maschio il

comportamento del testosterone appare essere adeguato ai caratteri sessuali secondari. Nella femmina l'ecografia pelvica può essere di grande utilità diagnostica, potendo rilevare precoci segni di funzionalità ovarica. Altri accertamenti da fare sono la radiografia della mano per valutare l'età ossea, l'esame radiologico del cranio (sella), il fondo dell'occhio e la risonanza magnetica per completare l'iter diagnostico.

La terapia sarà diversa a seconda della causa. La finalità del trattamento è quella di bloccare l'ulteriore evoluzione dei segni puberali prematuramente comparsi, attenuandone l'evidenza e inoltre rallentare la maturazione ossea accelerata, al fine di migliorare la statura definitiva del soggetto.

La terapia medica, particolarmente utile nelle forme idiopatiche, si avvale oggi dell'uso dell'LHRH analogo. Si tratta di un decapeptide sintetico analogo al peptide naturale dal quale differisce per la sostituzione di un solo aminoacido. Questo cambiamento conferisce al prodotto un notevole potere agonista associato ad una più marcata resistenza alla degradazione enzimatica.

La somministrazione di questo decapeptide, dopo una fase iniziale di stimolazione della durata di circa una settimana, esercita un effetto inibitore sulla produzione di gonadotropine per la saturazione dei recettori ipofisari per il releasing hormone determinando così un blocco secondario dell'attività gonadica. L'analogo dell'LHRH è disponibile sotto forma di un preparato a cessione protratta di cui è sufficiente una sola somministrazione i.m. ogni 28 giorni.

### **Tabella 1. Cause di Pubertà Precoce Vera**

Idiopatica (sporadica o familiare)

Lesioni del sistema nervoso centrale

- Traumi
- Tumori (cerebrali, ipotalamici, ipofisari)
- Processi infiammatori (encefaliti, meningiti, ascessi cerebrali)
- Anomalie congenite (amartomi ipotalamici, idrocefalo, cisti)
- Sclerosi tuberosa
- Radioterapia craniale (per tumori)

Sindrome di Mc Cune Albright

Ipotiroidismo non trattato

Sindrome di Silver-Russel

Sindrome adrenogenitale congenita (dopo terapia)

Iatrogena (terapia con gonadotropine)

Tumori secernenti gonadotropine

- Corionepitelioma
- Teratoma
- Epatoblastoma

## **PREMESSE**

Da quando sono stati sintetizzati nel 1980 gli analoghi dell'LHRH in poco tempo sono diventati la terapia di scelta per il trattamento della pubertà precoce centrale.<sup>1-5</sup> Gli agenti progestinici utilizzati in passato avevano mostrato effetti collaterali significativi e, soprattutto, si erano rivelati poco efficaci nel migliorare la prognosi staturale.<sup>9,10</sup> I risultati di studi preliminari avevano mostrato invece un incremento significativo dell'altezza prevedibile durante il trattamento con LHRH analoghi.<sup>5-7</sup> Per tali motivi, questi nuovi farmaci, subito dopo l'introduzione, hanno suscitato nella classe medica un entusiasmo forse eccessivo, inducendo un potenziale rischio di "iperprescrizione".<sup>11</sup> Oggi, i risultati di follow-up a lungo termine permettono di selezionare in modo più appropriato i pazienti che possono effettivamente giovare del trattamento. Infatti gli analoghi dell'LHRH, per le loro modalità d'azione, trovano l'impiego ottimale nelle forme centrali e complete di pubertà precoce, con prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (gonadotropino-dipendenti). I migliori risultati nel trattamento si ottengono nei soggetti con precoce età cronologica all'esordio dei sintomi (inferiore ai 7 anni), rapida progressione del quadro clinico ed avanzamento dell'età ossea  $\geq$  2 DS, nei quali la prognosi staturale all'esordio appare maggiormente compromessa.<sup>12,15</sup> Negli ultimi anni diversi studi hanno portato a risultati differenti con grande variabilità nell'altezza finale sia dei pazienti trattati che

non trattati.<sup>13-15</sup> E' stato suggerito che il trattamento con LHRH analogo non è ugualmente efficace in tutti i casi e che una altezza finale soddisfacente potrebbe essere raggiunta senza terapia nei soggetti con pubertà precoce centrale che presentano una buona prognosi staturale all'esordio.<sup>18-28</sup> In particolare in un nostro studio randomizzato condotto su bambine con early puberty (esordio dei sintomi tra i 7.5-8.5 anni) divise in due gruppi, un trattato con 3.75 mg di triptorelina i.m ogni 4 settimane (gruppo 1) e l'altro non trattato (gruppo 2)<sup>29</sup> abbiamo rilevato altezze finali non significativamente differenti.

Sono stati segnalati possibili effetti collaterali, quali disturbi del ciclo mestruale,<sup>30</sup> ovaio policistico,<sup>31-33</sup> problemi di infertilità, iperprolattinemia,<sup>34,35</sup> osteoporosi,<sup>36-40</sup> obesità<sup>41-44</sup> e problemi nella sfera psicoaffettiva,<sup>45</sup> che devono però essere confermati in studi a lungo termine. Resta ancora da chiarire con certezza quanto questi problemi siano conseguenti al trattamento con analoghi dell'LHRH o alla pubertà precoce di per sé.<sup>44,46,47,48</sup>

## **OBIETTIVI DELLA RICERCA**

- 1- Utilizzare il modello sperimentale rappresentato dai due gruppi randomizzati di pazienti con pubertà anticipata, uno trattato e l'altro no, per valutare la comparsa o meno di effetti negativi a lungo termine del trattamento con analoghi dell'LHRH.
- 2- Confrontare entrambi i gruppi con un terzo gruppo di controllo per valutare i possibili effetti connessi alla patologia puberale di per sé.

## METODI

### Pazienti

Tra il 1991 e il 1992 46 bambine, valutate presso il nostro centro per pubertà anticipata (età media all'esordio 7,7 anni) sono state suddivise "a random" in 2 gruppi: un gruppo trattato con triptorelina 3.75 mg ogni 4 settimane (Gruppo 1) ed un altro gruppo seguito senza trattamento (Gruppo 2). Nel Gruppo 1 la durata media della terapia con triptorelina è stata di 25 mesi ed i soggetti sono stati seguiti in media per 33 mesi dopo la sospensione della terapia fino al raggiungimento dell'altezza finale. I soggetti del Gruppo 2 sono stati seguiti in media per 41 mesi. L'altezza finale nei due gruppi esaminati non è risultata significativamente differente.<sup>29</sup> In tutti i casi è stata eseguita un Risonanza Magnetica dell'ipofisi ed un'ecografia pelvica per escludere patologie di tipo organiche.

Fra giugno e dicembre del 2003 sono state richiamate tutte le ragazze arruolate nel precedente studio e 40 hanno accettato di essere riesaminate: 22 soggetti del Gruppo 1 (età media  $20,3 \pm 2,2$  anni) e 18 soggetti del Gruppo 2 (età media  $20,0 \pm 2,1$  anni). Come controlli sono state esaminate 22 volontarie sane, studentesse del corso di laurea di scienze infermieristiche (età media  $21,1 \pm 1,6$  anni).

Per tutti i partecipanti allo studio è stato ottenuto il consenso informato scritto.



## **Protocollo**

I seguenti accertamenti sono stati eseguiti tra il 17° ed il 23° giorno del ciclo mestruale nei soggetti con cicli regolari ed in un qualsiasi giorno del ciclo negli altri soggetti:

1. Anamnesi ginecologica con compilazione di una scheda contenente i dati riguardanti le caratteristiche del ciclo mestruale, uso di contraccettivi e/o eventuali altri farmaci, tempi e modalità d'insorgenza di eventuali segni di iperandrogenismo.
2. Esame obiettivo con rilevazione di altezza, peso e valutazione di eventuali segni di iperandrogenismo quali acne ed irsutismo.
3. Prelievo ematico per valutare i livelli basali di LH, FSH, Estradiolo, Progesterone, 17-OH- Progesterone, e  $\Delta 4$  Androstenedione.
4. Ecografia pelvica per valutare i volumi dell'utero e degli annessi, la morfologia ovarica e le caratteristiche degli echi endometriali.

Nell'analisi dei risultati abbiamo preso in considerazione i dati ormonali ed ecografici solo dei soggetti che non utilizzavano contraccettivi orali al momento dello studio (17 soggetti nel Gruppo 1, 14 soggetti nel Gruppo 2 e 16 soggetti nel Gruppo controllo).

Le caratteristiche dei cicli mestruali sono state valutate tramite un'intervista semistrutturata. La frequenza dei cicli mestruali è stata classificata come segue: Regolare (mestruazioni ogni 25-35 giorni), irregolare (mestruazioni

ogni 25-60 giorni), oligomenorrea (mestruazioni con intervallo >35 giorni) e polimenorrea (mestruazioni con intervallo < 22 giorni).<sup>46</sup> La dismenorrea è stata definita come dolore mestruale richiedente terapia analgesica e/o che non consente le normali attività giornaliere.

Il body mass index (BMI) è stato calcolato con la formula peso in kg/altezza in m<sup>2</sup>. L'irsutismo è stato valutato utilizzando la scala di Ferriman e Gallwey.<sup>49</sup>

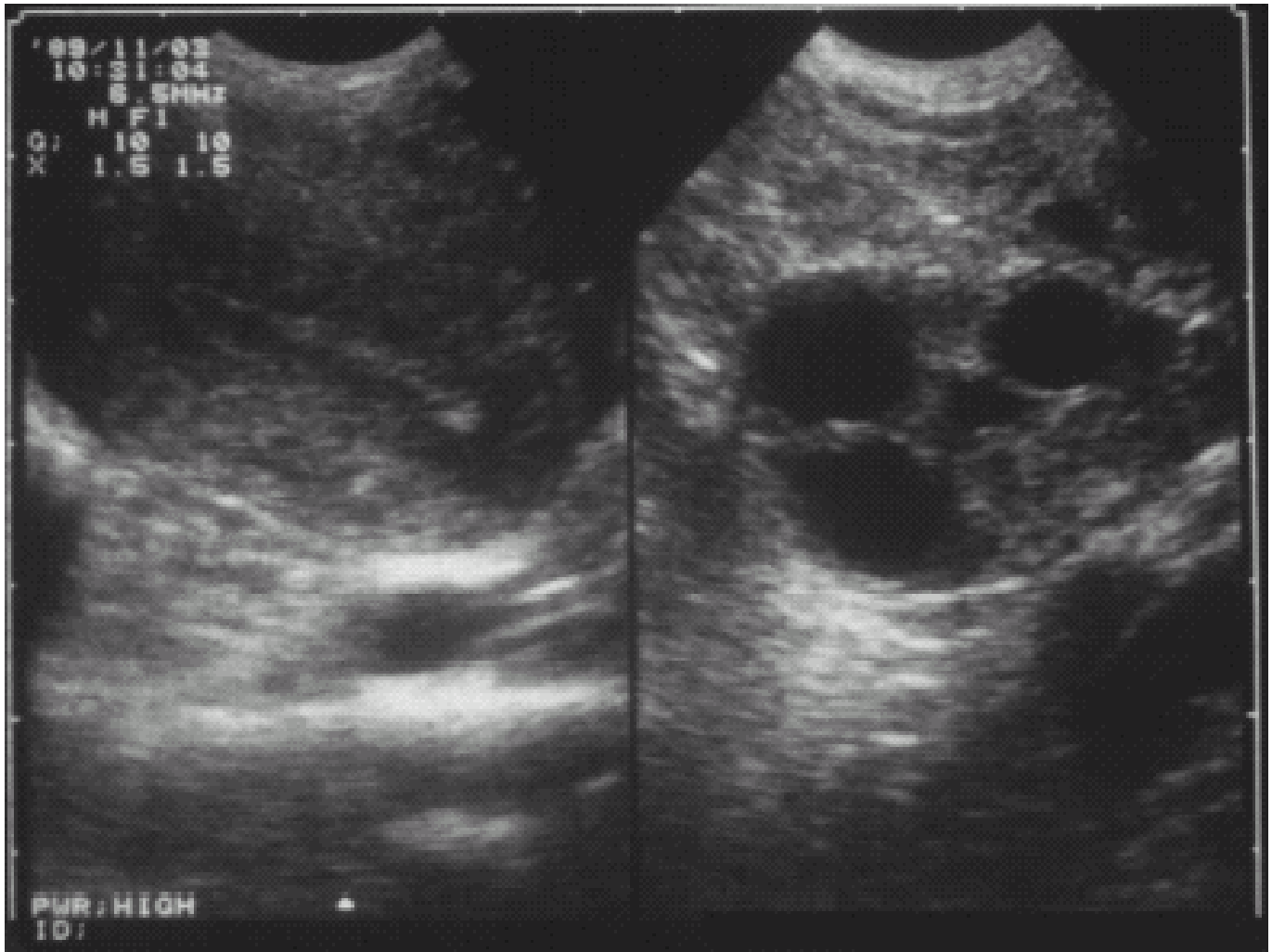
Le determinazioni ormonali sono state eseguite utilizzando i seguenti kits commerciali: FSH e LH sono stati misurati con un metodo immunochemiluminometrico (ICMA) (Bayer Healthcare, Diagnostic Division, Tarrytown, NY). Kits commerciali ICMA sono stati utilizzati anche per dosare il progesterone e l'estradiolo (Bayer Healthcare), e per dosare il  $\Delta 4$  androstenedione (DPC, Los Angeles, CA). In accordo con Apter,<sup>50</sup> i livelli di progesterone >2 ng/mL nella fase premenstruale del ciclo sono stati interpretati come segni di ovulazione.

Per l'indagine ecografica sono stati utilizzati gli ecografi Sonoline Versa Plus (Siemens, Issaquah, WA) e SSD 1700 Aloka Dynaview II (Aloka Co., Ltd, Tokyo, Japan) con una sonda transaddominale da 5-MHz e una transvaginale da 6.5-MHz. La via transvaginale è stata utilizzata nei soggetti sessualmente attivi. Tutti gli esami ecografici sono stati eseguiti dallo stesso operatore che non era a conoscenza della diagnosi dei soggetti esaminati.

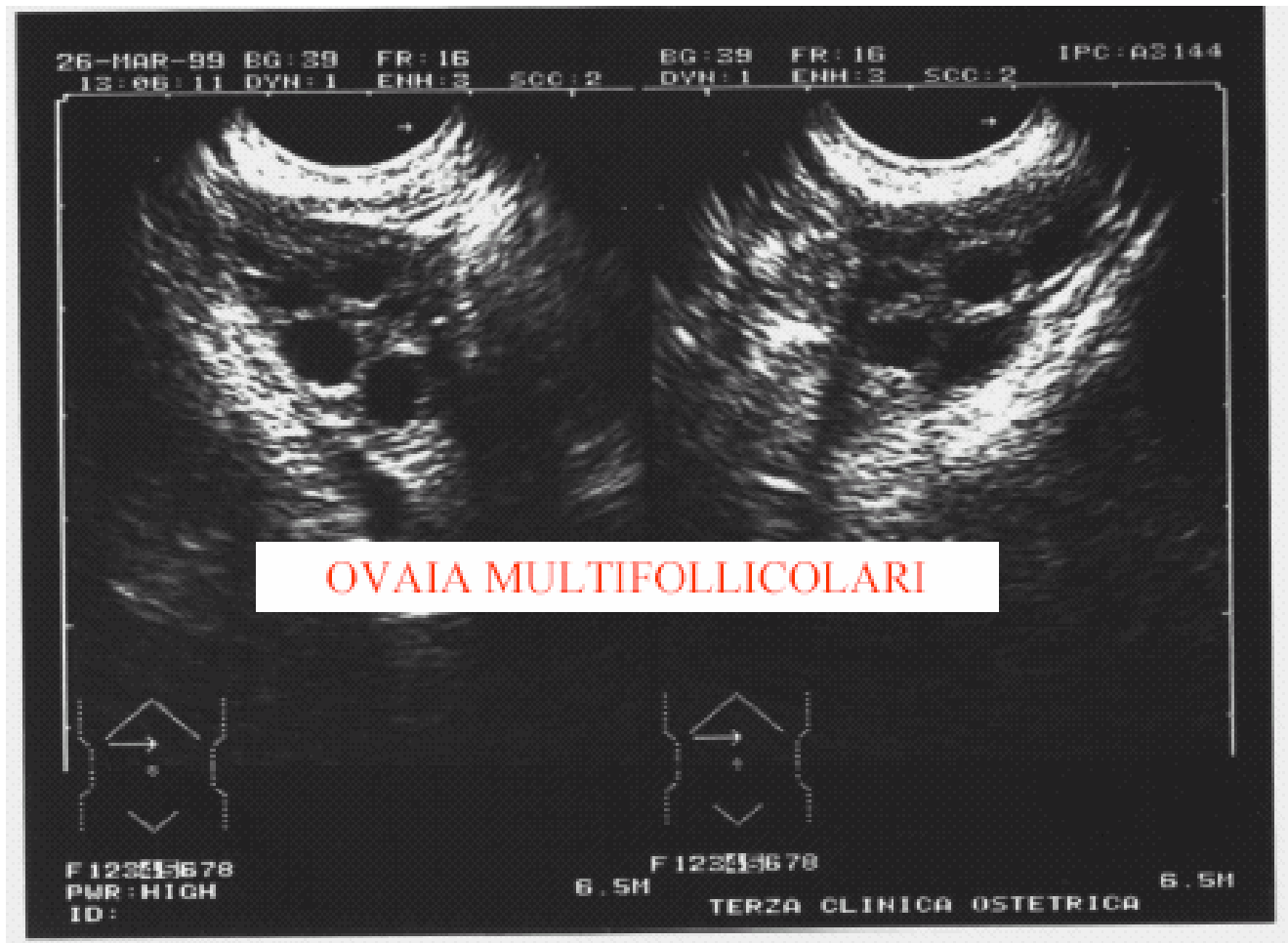
Il volume uterino ed ovarico sono stati calcolati utilizzando la formula dell'ellissoide, come riportato in studi precedenti.<sup>51</sup> Il volume ovario medio è stato considerato rappresentativo di entrambe le ovaie in ogni soggetto. Le caratteristiche degli echi endometriali sono state valutate per determinare la fase uterina del ciclo mestruale.<sup>51,52</sup> La morfologia ovarica è stata definita come segue in accordo con la nostra esperienza<sup>52,53</sup> ed i dati della letteratura<sup>53,54</sup>:

- Normale, con segni funzionali di fase follicolare o luteale iniziale/tardiva (Figura 1)
- Multifollicolare: volume ovarico aumentato o normale, aree cistiche da 4 a 10 mm di diametro con una distribuzione irregolare, stroma normale (Figura 2)
- Micropolicistico: volume ovarico normale, aree cistiche da 2 a 8 mm di diametro con distribuzione a corona, stroma iperecogeno
- Policistico: Volume ovario aumentato, aree cistiche da 2 a 8 mm di diametro con distribuzione a corona, stroma ampio iperecogeno (Figura 3)

**Figura 1.** Ecografia trasvaginale che mostra un ovaio normale in fase follicolare iniziale.



**Figura 2.** Ecografia transaddominale che mostra delle ovaia multifollicolari.



**Figura 3. Ecografia transvaginale che mostra un ovaio policistico.**



## **Analisi Statistica**

I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard. L'analisi statistica è stata elaborata mediante il programma SPSS versione 11.0.1 (SPSS Inc, Chicago, IL) ed è stata eseguita l'analisi della varianza per le differenze tra i gruppi, la percentuale delle differenze è stata calcolata con il test  $\chi^2$ . Tutti i risultati significativi ( $P < .05$ ) sono stati indicati.

## **RISULTATI**

La **Tabella 2** mostra le caratteristiche dei cicli mestruali nelle pazienti e nei controlli. Nel Gruppo 1 il tempo medio di comparsa del menarca, dopo la sospensione della terapia con triptorelina, era di  $16 \pm 9$  mesi (range 2-36 mesi). Tutti i soggetti sono stati esaminati dopo più di 6 anni dalla comparsa del menarca.

La **Tabella 3** mostra i dati clinici, ecografici ed ormonali nelle pazienti esaminate e nei controlli. 4/22 soggetti nel Gruppo 1, 2/18 soggetti nel Gruppo 2, e 4/22 soggetti nel Gruppo di controllo avevano un BMI tra 25 e 30. Nessun soggetto dello studio mostrava obesità marcata (BMI > 30).

Il volume ovarico era > 10 mL nel 19% (3/17) dei soggetti del Gruppo 1, nel 21 % (3/14) dei soggetti del Gruppo 2, e nel 16 % dei controlli (2/16). La morfologia ovarica non era significativamente differente nei vari gruppi esaminati. La percentuale più elevata di soggetti con morfologia ovarica normale si è riscontrata nel Gruppo 1; La morfologia ovarica è risultata normale in 14/17 soggetti del Gruppo 1 (82%), 10/14 soggetti del Gruppo 2 (71%), e 12/16 soggetti del gruppo di controllo (75%). Segni diretti (presenza del corpo luteo) o indiretti (echi endometriali, livelli di progesterone) di ovulazione sono stati riscontrati in 13/14 soggetti del Gruppo 1, in 9/10 soggetti normali del Gruppo 2, e in 10/12 controlli normali. Segni funzionali di una normale fase follicolare iniziale o tardiva sono stati evidenziati negli



altri soggetti. Tutti i soggetti con morfologia ovarica normale hanno mostrato livelli sierici di gonadotropine, estradiolo e progesterone nei limiti della norma per la fase del ciclo mestruale e simili nei 3 gruppi esaminati.

La **Tabella 4** mostra i dati clinici, ecografici ed ormonali nei soggetti in cui è stata osservata una morfologia ovarica multifollicolare, micropolicistica o policistica. Nei 2 pazienti in cui è stata osservata una morfologia policistica (Tabella 3: caso 3 e 7), il volume ovario medio era di 5,6 mL e 5,1 mL rispettivamente e la struttura ovarica era microcistica al momento della diagnosi di PPC.<sup>15,46</sup>

La percentuale di soggetti sessualmente attivi al momento dell'indagine è risultata maggiore nel gruppo con pregressa pubertà precoce rispetto ai controlli, anche se tale differenza non è risultata significativa (76% dei casi del Gruppo 1, 72% nel Gruppo 2 e 59% dei Controlli). Il numero di soggetti che utilizzavano contraccettivi orali è risultati simili nei tre gruppi esaminati. 2 ragazze del Gruppo 1 hanno riferito una gravidanza conclusasi con aborto volontario (a 17 e 17,5 anni rispettivamente).

<b>Tabella 2. Funzione mestruale nei soggetti partecipanti allo studio</b>								
	<b>Età al menarca</b>  <b>(media ± SD)</b>  <b>anni</b>	<b>Anni dopo il</b> <b>menarca</b>  <b>(media ± SD)</b>  <b>anni</b>	<b>Ragazze con</b> <b>cicli regolari</b>		<b>Ragazze con</b> <b>oligomenorrea</b>		<b>Ragazze con</b> <b>dismenorrea</b>	
			<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Gruppo 1</b>	12.0 ± 1.0	8.3 ± 2.8	13/22	60%	1/22	4%	6/22 ♦	27%
<b>Gruppo 2</b>	10.8 ± 0.7 *	8.9 ± 2.2	11/18	61%	1/18	5%	11/18	61%
<b>Controlli</b>	12.6 ± 1.5	8.4 ± 2.4	14/22	63%	1/22	4%	15/22	68%

\*P < 0.005 vs i controlli ; ♦ P < 0.01 vs i controlli

**Tabella 3. Dati clinici, ecografici ed ormonali dei soggetti esaminati**

	<b>BMI</b>	<b>Volume uterino (mL)</b>	<b>Volume ovarico medio (VOM) (mL)</b>	<b>LH (mU/mL)</b>	<b>FSH (mU/mL)</b>	<b>Estradiolo (pg/mL)</b>	<b>Progesterone (ng/mL)</b>	<b>Androstenedione (ng/dL)</b>
<b>Gruppo 1</b>	22,5 ± 3	55,7 ± 17,7	7,1 ± 2,3	9,8 ± 7,8	4,1 ± 3,4	130,8 ± 54,7	8,2 ± 6,2	234,5 ± 82,5
<b>Gruppo 2</b>	21,6 ± 2,8	60,0 ± 11,9	8,8 ± 4,4	7,5 ± 4,9	3,4 ± 1,8	118,5 ± 50,8	10,7 ± 8,1	278,3 ± 1100,9
<b>Gruppo 3</b>	22,5 ± 3,2	49,8 ± 11,2	7,3 ± 3,9	9,6 ± 6,6	4,2 ± 2,7	136 ± 87,5	8,9 ± 7,3	241,8 ± 88,6

**Tabella 4. Dati clinici, ecografici ed ormonali nei soggetti con morfologia ovarica multifollicolare, micropolicistica e policistica.**

Casi	Struttura ovarica	VOM (ml)	BMI	Clinica	Cicli	LH/FSH	Progesterone (ng/ml)	Androstenedione
<b><u>GRUPPO</u></b>								
<b><u>1</u></b>								
Caso 1	Multifollicolare	5.5	23.2	acne	irregolare	1.1	0.8	-
Caso 2	Micropolicistico	6.9	24.0	-	irregolare	3.9	1.3	311
Caso 3	Policistico	21.3	21.2	acne	regolare	3.3	1.4	273
<b><u>GRUPPO</u></b>								
<b><u>2</u></b>								
Caso 4	Multifollicolare	9.8	20.3	irsutismo	irregolare	1.2	1.7	420
Caso 5	Micropolicistico	8.4	26.4	acne	irregolare	0.3	2.1	389
Caso 6	Micropolicistico	8.8	23.2	acne	irregolare	3.4	0,7	502
Caso 7	Policistico	21.3	24.4	-	regolare	2.3	1.8	469
<b><u>GRUPPO</u></b>								
<b><u>3</u></b>								
Caso 8	Micropolicistico	8.1	17	-	irregolare	4.6	1.5	246
Caso 9	Micropolicistico	5.9	27.0	acne	regolare	1.5	1.7	207
Caso 10	Policistico	17.3	21.1	irsutismo acne	irregolare	7.0	1.3	404
Case 11	Policistico	13.2	22	acne	regolare	3.9	1.2	430

## **DISCUSSIONE**

I pochi studi in letteratura riguardanti follow-up a lungo termine di pazienti con pubertà precoce centrale prendono in considerazione ragazze adolescenti o giovani donne affette sia da forme idiopatiche che neurologiche di PPC, studiate da 1 a 3 anni dopo il menarca.<sup>30,35,46,55</sup> Il nostro studio valuta un campione omogeneo di giovani donne con pregressa pubertà anticipata idiopatica esaminato dopo più di 6 anni dalla comparsa del menarca, periodo ritenuto come indice di completa maturazione della funzionalità riproduttiva della donna.<sup>56</sup> Inoltre, la disponibilità del precedente studio randomizzato ha permesso di confrontare soggetti trattati e non trattati con un gruppo controllo per stabilire l'influenza della pubertà anticipata di per sé o del suo trattamento sulla funzionalità endocrina adulta.

Sebbene il numero di soggetti esaminati non consente ancora di ritenere i nostri risultati conclusivi, i dati sembrano indicare che né la pubertà anticipata né il suo trattamento influenzano in modo significativo la normale funzionalità dell'asse ipofisi-gonadi in età adulta. Bisogna sottolineare che questo particolare campione di pazienti mostrava una forma di lenta progressione di pubertà anticipata, e la loro prognosi staturale non è stata influenzata dal trattamento con LHRH analogo. Questi risultati confermano che i soggetti con pubertà anticipata rientrano in una variante di normalità anche per ciò che riguarda la funzione mestruale e della funzionalità

riproduttiva. Inoltre il trattamento con analogo dell'LHRH non evidenzia effetti indesiderati a lungo termine.

L'effetto soppressivo dell'analogo dell'LHRH è risultato reversibile in tutti i casi anche se la comparsa del menarca dopo la sospensione del trattamento ha mostrato un'ampia variabilità. Visto che il tipo e durata della terapia era simile in tutti i casi, probabilmente questo andamento fa parte della fisiologica variabilità dell'evento menarcale.

A nostra conoscenza, la bassa incidenza di dismenorrea nei soggetti trattati non è stata riportata sinora in letteratura ed al momento risulta di difficile interpretazione. Sebbene sia stato utilizzato un criterio restrittivo per definire la dismenorrea, tale sintomo è comunque parzialmente soggettivo e la sua frequenza potrebbe essere sovrastimata per il "background" culturale sanitario dei controlli. Comunque i soggetti non trattati hanno riportato la stessa frequenza rispetto ai controlli ed un'incidenza simile di dismenorrea è stata riscontrata in uno studio condotto su un'ampia popolazione di giovani delle scuole superiori dell'Italia del Nord.<sup>57</sup> Altri studi con casistiche più ampie sono necessari per confermare un possibile effetto "analgesico" del trattamento con analogo dell'LHRH.

Per quanto riguarda l'andamento del BMI nei soggetti con pubertà precoce centrale, alcuni Autori hanno evidenziato una progressione verso l'obesità marcata soprattutto nei pazienti con amartoma ipotalamico.<sup>46,55</sup> Uno studio recente non conferma questi dati, ma mostra al contrario un effetto favorevole

della terapia con LHRH analogo sul decremento del BMI.<sup>58</sup> In accordo con i risultati di quest'ultimo studio non abbiamo rilevato casi di marcata obesità tra i soggetti da noi esaminati e l'incidenza di sovrappeso è risultata simili nei pazienti e nei controlli.

La prevalenza di ovaia aumentate di volume non è apparsa significativamente diversa nelle pazienti rispetto ai controlli e sovrapponibile ai risultati studi precedenti.<sup>35</sup> I dati della letteratura riguardanti la presenza di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) in pazienti con pubertà precoce sono contrastanti. Un'alta incidenza di PCOS è stata riportata in pazienti trattati mediante terapia non convenzionale costituita da LHRH analogo in combinazione con GH.<sup>31, 44,48</sup> Il protocollo previsto dal nostro studio non ci ha permesso di eseguire diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico; questa, infatti, in accordo con Franks,<sup>59</sup> viene definita come l'associazione d'iperandrogenismo con cicli anovulatori cronici in donne senza una malattia specifica del surrene o dell'ipofisi. Sintomi isolati di sindrome dell'ovaio policistico sono stati osservati sia nelle pazienti che nei controlli ed i nostri risultati confermano la prevalenza del 23% di PCOS in donne sane asintomatiche segnalata in letteratura.<sup>54</sup>

Il riscontro di gravidanze nelle nostre pazienti conferma una normale funzione riproduttiva dei soggetti con pregressa PPC; anche altri Autori riportano gravidanze in pazienti estremamente giovani dai 13 ai 16 anni di età che spesso scelgono l'aborto volontario come nei 2 casi di questo studio.<sup>30,46</sup>

Questi dati, insieme alla precoce attività sessuale riferita dalle nostre pazienti necessitano di ulteriori indagini per valutare l'aspetto psicosociale nel comportamento sessuale di soggetti con pubertà precoce.

In questo studio non è stato possibile utilizzare un questionario per valutare la qualità di vita e gli aspetti psicosociali nei soggetti trattati e non trattati e nelle loro famiglie. Questa informazione sarebbe di grande utilità per il pediatra nel decidere la terapia, soprattutto nei soggetti con forme lievi di pubertà precoce.



## **CONCLUSIONI**

- La giovane adulta con pregressa pubertà anticipata mostra un quadro endocrino sovrapponibile ai controlli normali.
- Il trattamento con LHRH analogo non evidenzia significativi effetti indesiderati a lungo termine.
- Conferme a questi dati devono comunque derivare da indagini su casistiche più ampie e da follow-up più prolungati.

## **RINGRAZIAMENTI**

Clinica Pediatrica

Prof. A Cicognani, Dott.ssa A. Cassio, Dott. A. Balsamo.

Clinica Ginecologica

Dott. L.F. Orsini, Dott.ssa S. Sansavini

## **BIBLIOGRAFIA**

1- Crowley WF, Comite F, Vale WW, Rivier J, Lorianx DL, Cutler GB. Therapeutic use of pituitary desensitisation with a long acting agonist: a potential new treatment of precocious puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:370-2.

2- Cicognani A, Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, Papisodero A, Bellizzi M, Guachi P, Zappulla F. Confronto a breve termine del trattamento della pubertà precoce con due diversi antagonisti dell'LHRH (Buserelin e Triptorelina a cessione protratta). Studio endocrinologico ed ecografico. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 1994; 16:43-48.

3- Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;7:24-33.

4- Manasco PK, Pescovitz OH, Feuillean PP, Hench KD, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:368-72.

5- Oostdijk W, Partsch CJ, Drop SLS, Sippell WG. Hormonal evaluation during and after long-term treatment with a slow-release GnRh-agonist of children with central precocious puberty; effect on final height. In: Plant TM, Lee PA, eds. The neurobiology of puberty. Bristol, UK. *Journal of Endocrinology* 1995; 319-25.

6- Sorgo W, Kinaly E, Homoki J, et al. The effects of cyproterone acetate on skeletal growth in children with precocious puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 115:44-56.

7- Schoevaart CE, Drop SLS, Otten BJ, Slijper FME, Degenhart HJ. Growth analysis up to final height and psychosocial adjustment of treated and untreated patients with precocious puberty. *Horm Res* 1990; 34:197-203.

8- Boepple PA, Mansfield MJ, Crawford JD, Crigler IF, Jr, Blizzard RM, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central puberty: an analysis of growth data in a development context. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 367:38-43.

9- Brauner R, Malandry F, Rappaport R. Predictive factors for the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1992; 151:728-30.

10- Hummelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink Rj, Drop SL, Sippel WG. Growth, bone maturation, and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRh-agonist decapeptyl depot in children with central precocious puberty. *Horm Metab Res* 1992; 24:122-6.

11- Kreiter ML, Cara JF, Rosenfield RL. Mg the outcome of complete precocious puberty: to treat or not treat. In: Grave GD, Cutler GB, eds. *Sexual precocity*. New York: Raven Press, 1993: 109-20.

12- Cacciari E, Frejaviile E, Cicognani A, Pirazzoli P, Frank G, Balsamo A, Tassinari D, Zappulla F, Bergamaschi R, Cristi GF. How many cases of true precocious puberty in girls are idiopathic?. *J Ped* 1983; 102 (3): 357-60.

13- Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB, Jr. Effects of luteneizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 388:62-8.

14- Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, De Sanctis C, Rigon F, Zamboni G, Bernasconi S, et Al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing

hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr* 1994; 83:1052-6.

15- Cacciari E, Cassio A, Balsamo A, Colli C, Cicognani A, Pirazzoli P, Tani G, Brondelli L, Mandini M, Bovicelli L. Long term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue nasal spray. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1194-9.

16- Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:331-4.

17- Osstrijk W, Rikken B, Schreuder S, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRh agonist. *Arch Dis Child* 1996; 75:292-7.

18- Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRh analogue. *Horm Res* 1997; 47: 54-61.

- 19- Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J. Pediatr* 1990; 117: 364-70.
- 20- Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatr* 1994; 124: 989-91.
- 21- Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 415-20.
- 22- Ghirri P, Bottone U, Gasperi M, et al. Final height in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 301-5.
- 23- Bassi F, Bartolini O, Neri AS, et al. Precocious pubertà: auxological criteria discriminatine different forms. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 793-7.
- 24- Stanhope R, Brook CGD. Disorders of puberty. In: Brook CGD ed. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Black-well, 1989: 169-88.

- 25- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (2) 415-23.
- 26- Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (4): 901-18.
- 27- Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment?. *J Pediatr* 2000; 137 (6): 819-25.
- 28- Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca, Tatò L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Pubertà. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1:773-80.
- 29- Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of pubertà aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81:329-332.



30- Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF, Schoenfeld Dj, Rhubin L, Boepple PA. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:890-94.

31- Bridges NA, Cooke Alex, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 135-140.

32- Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: Internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998; 132: 105-8.

33-Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, et Al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocità. *Acta Paediatr* 1998; 87:1138-45.

34- Kauschansky A, Nussinovitch M, Frydman M, Yeshaya A, Ben-Rafael Z. Hyperprolactinemia after treatment of long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue Decapeptyl in girls with central precocious puberty. *Fertil Steril* 1995; 64 (2): 285-7.

35- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, a reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12) 4583-90.

36- Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 717-20.

37- Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious pubertà and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (5):363-7.

38- Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, Adami S, Tatò L. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 412-7.

- 39- Ruiz-Echarri M, Fernandez Longas A, Mayayo Dehesa E. Bone mass evolution in patients with precocious and advance puberty treated with LHRH analogs. *An Esp Pediatr* 1999; 51 (5):499-504.
- 40- Kempers MJ, Noordan C, Rouwe CW, Otten BJ. Can GnRH-agonist tretment cause slipped capital femoral epiphysis?. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 14 (6): 729-34.
- 41- Chiumello G, Brambilla P, Guarnirei MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1:791-4.
- 42- Witchel SF, Arslanian S, Lee PA. Leptin concentrations in precocious puberty or untimely puberty with and without GnRH analogue therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12 (6): 839-45.
- 43- Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analys  
is of growth and body composition in patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12):4480-8.

- 44- Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1: 795-803.
- 45- Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive symptoms associated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Depress Anxiety* 1998; 7 (4) 171-7.
- 46- Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol metab* 1999; 84: 44-49.
- 47- Lazar L, Kauli R, Bruchis C, Nordenberg J, Galatzer A, Pertzalan A. Early polycystic ovary-like syndrome in girls with central precocious puberty and exaggerated adrenal response. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 403-6.
- 48- Tatò L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, Pasquino AM, Raiola G, Saenger P, Tonini G, Voorhoeve PG. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:985-95.

- 49- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-47.
- 50- Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female pubertà: a partly longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1980;12:107-20.
- 51- Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology* 1984;153: 113-16.
- 52- Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Cicognani A, Frejaville E, Pluchinotta V, Tonioli S, Bovicelli L. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity or hirsutism. *J Pediatr* 1988; 112:880-87.
- 53- Adams J, Polson DW, Frank SS. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293: 296-301.
- 54- Polson DW, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-72.

55- Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Follow-up of children and young adults after GnRH-agonist therapy for central precocious puberty. *J Endocrinol Invest* 2001;24: 734-36.

56- Porcu E, Venturoli S, Fabbri R, Orsini LF, Sganga E, Brondelli L, Paradisi R, Flamigni C. Uterine development and endocrine relationships after menarche. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 174-77.

57- Rigon F, Bianchin L, Persinotto E, Antoniazzi F, Bernasconi S, Bona G, et al. Frequenza della sindrome premenstruale e della dismenorrea nelle giovani italiane (abstract). *SIEDP News* 2003; 209.

58- Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150 : 533-37.

59- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.