

1

New Trends in Endocrinology

**Review di casi clinici
in endocrinologia pediatrica**



JMB Edizioni

Luglio 2007

Pubertà precoce: caso clinico

Beatrice Messini*, MariaGiulia Berioi**, Fabiana Cardarelli***, Giuseppe Castellucci

Direttore Dipartimento Interaziendale Età Evolutiva - Regione Umbria

*U.O. Pediatria A.S.L. n°3 Foligno - **U.O. Pediatria A.S.L. n° 3 Spoleto - ***Dietista - Psicologa

INTRODUZIONE

Si definisce Pubertà Precoce (PP) la comparsa dei caratteri sessuali prima degli 8 anni nella femmina e prima dei 9 anni nel maschio (1) o anche età che corrisponde a -2DS rispetto alla media di inizio della pubertà nella popolazione generale (2).

Con il termine di Pubertà precoce "vera" o centrale (PPC) si intende un gruppo di alterazioni caratterizzate da una prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Esistono due varianti quella neurologica e quella idiopatica (3).

L'incidenza della PPC nella popolazione Caucasica è di circa lo 0,6%; la forma idiopatica è più comune nelle femmine (80-90%) rispetto ai maschi.

Il rischio di PPC è aumentato nel caso di disordini cerebrali come i tumori, l'idrocefalo, l'encefalopatia neonatale ed in seguito ad irradiazioni.

Il meccanismo attraverso il quale la sofferenza cerebrale induce una PPC è sconosciuto, ma può essere dovuto alla interferenza di neurogeni che sopprimono il pulse generation di GnRH.

CASO CLINICO

L.A. nata il 24-9-1998 alla 39° settimana di gestazione da parto distocico (TC per pregresso cesareo per utero fibromatoso). Alla nascita il peso era di Kg. 3.900 e la lunghezza di cm. 51 con Indice di Apgar al 1' di 9 (1 al colorito) ed al 5' di 10. Anamnesi familiare negativa per patologie di rilievo. Amniocentesi: 46 XX, riferiti movimenti fetali ipovalidi negli ultimi due mesi di gravidanza.

Il primo giorno di vita, durante l'allattamento al seno, viene riferita crisi di cianosi risoltasi spontaneamente in pochi secondi. Ricoverata in patologia neonatale si rilevano parametri vitali nella norma, Rx torace negativo, esami ematochimici nella norma ad eccezione del dosaggio del magnesio che risulta ai limiti inferiori della norma pertanto viene intrapreso trattamento con Mg solfato per os.

Esegue, in quarta giornata di vita, EEG, ECG ed Ecocar-

diogramma che risultano nella norma per l'età. Viene dimessa in 6° giornata in buone condizioni di salute.

A partire dalla 24° giornata di vita comparsa di episodi (il primo riferito dopo 10' dall'assunzione del cibo) caratterizzati da: pianto iniziale, rossore al volto, deviazione dello sguardo a sx e clonie sia degli arti superiori che inferiori con ipertono generalizzato.

Ricoverata presso altro Ospedale vengono eseguiti accertamenti ematici ed indici metabolici che non evidenziano nulla di patologico ad eccezione dell'EEG che mostra "reperti elettroclinici di crisi avversative sinistre con secondaria diffusione generalizzata ed in una occasione con sospetto di spasmo in flessione".

In relazione alla sintomatologia specifica si ricovera presso un centro specialistico neurologico.

Dimessa con diagnosi di "epilessia parziale sintomatica da sofferenza anossico-ischemica perinatale" con "tetraparesi ipotonico distonica" intraprende terapia antiepilettica.

Per la persistenza delle crisi epilettiche ed il peggioramento del quadro psico-motorio seguono vari ricoveri ed altrettanti accertamenti ematici e strumentali che hanno escluso la Sindrome di Angelman e la Distrofia neuroassonale infantile e posto diagnosi conclusiva di "Encefalopatia Epilettica Lesionale". Inoltre per la presenza di reflusso gastro-esofageo severo viene eseguita nel 2002. "Funduplicatio gastrica anteriore per via laparoscopica".

Dall'ultimo tracciato EEG effettuato si evidenzia "grave compromissione dell'attività elettrica con anomalie parossistiche focali, diffuse e generalizzate continue, peggiorato rispetto al precedente" così come dalla RMN encefalo che mostra "reperti compatibili con esiti di leucomalacia periventricolare. Aree di alterato segnale esito di pregressa sofferenza anossico-ischemica anche a carico delle regioni dei nuclei della base. Ventricoli laterali senza segni di tensione liquorale, atrofia cerebrale corticale più evidente in sede frontale. L'indagine spettroscopica non ha mostrato significative alterazioni a carico dei principali metabolici encefalici,

ad eccezione di un modesto calo dell'NAA in corrispondenza dei distretti sede delle alterazioni descritte".

Per comparsa di pubarca nel Dicembre 2004 (ad un'età cronologica di 6 aa) ha effettuato visita endocrinologica (presso altro centro specialistico) ove si rileva anche la presenza di ipertricosi di natura Depakin-dipendente e consigliato test ACTH per "escludere interferenze sul pubarca da deficit enzimatici del surrene".

Nel Febbraio 2005 presso il nostro centro effettua test all'ACTH per il 17-OH-P ed il cortisolo che evidenzia valori basali di 17-OH-P di 0.5 ng/ml e dopo 60' dalla somministrazione di ACTH di 2.8 ng/ml. Il cortisolo da 8.5 ug/dl saliva a 27.1 ug/dl.

Lo stadio puberale era PH 2-3 e B2 (solo a sinistra). Viene consigliato anche test da stimolo per valutare la funzionalità ipotalamo-ipofisi gonadi ma, come per la radiografia della mano sinistra per la valutazione dell'età ossea, i genitori prendono tempo anche per evitare ulteriori stress alla bambina.

Ritorna alla nostra osservazione nel Settembre 2005; all'età di 7 anni lo stadio puberale evidenziava un PH 2-3 ed un B 2 secondo Tanner.

Impossibile effettuare misurazioni del peso e dell'altezza.

Effettua test LH-RH che mostra un picco a tempo 30' di LH di 62.2 mUI/ml e di FSH di 12.9 mUI/ml e di 17 beta-estradiolo di 46 pg/ml.

L'ecografia pelvica non ha aggiunto informazioni per "mancata replezione vescicale".

In considerazione della particolare situazione clinica della paziente ed in accordo con la Neuropsichiatra Infantile, che segue la piccola per la terapia epilettica, si decide di iniziare il trattamento con analoghi del GnRH.

Le motivazioni che hanno spinto al blocco dell'asse ipotalamo- ipofisi - gonadi sono state legate principalmente alla considerazione che l'attivazione puberale avrebbe potuto peggiorare le crisi epilettiche che, se pur gestite da vari farmaci, non sono mai scomparse e che comunque il trattamento intrapreso non avrebbe superato i 12 mesi.

Inizia pertanto trattamento con analoghi del GnRH (Triptorelina) alla posologia di 3.75 mg ogni 28 giorni.

Durante la terapia con analoghi del GnRH non si è avuto peggioramento delle crisi ed inoltre si assistito ad una regressione del telarca con pubarca invariato.

Ad 8 anni di età cronologica è stato sospeso il trattamento.

L'ultimo controllo effettuato in data 5-5-2007 ad un'età cronologica di 8 anni ed 8/12 non ha evidenziato una progressione dello stadio puberale che è rimasto invariato rispetto all'inizio del trattamento con analoghi, confermato anche dai livelli plasmatici di LH che erano di 6 mUI/ml quelli di FSH di 6.6 mUI/ml, ma con un 17 beta-estradiolo di 116 pg/ml.

CONCLUSIONI

Il trattamento con analoghi del GnRH che viene intrapreso in pazienti con grave compromissione psicomotoria certamente non ha come obiettivo principale quello di evitare una eventuale bassa statura in età adulta o quello legato al risvolto psicologico derivato dai cambiamenti fisici e biologici che tali bambini si trovano ad affrontare rispetto ai coetanei, ma prende in considerazione la compliance familiare tanto che è stato necessario anche l'aiuto della psicologa per sostenere questa ulteriore problematica in genitori già profondamente provati.

Bibliografia

1. Grumbach MM, Styne DM. "Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders" in: Wilson D, Foster D W, et al. Williams Textbook of Endocrinology Philadelphia WB Saunders 1998, pp 1509-1625
2. Hauriette A., Dalewam - van de Waal. "Precocious

Puberty" in Endocrinology and Metabolism. Mc Graw-Hill 2001 pp 465-468

3. Felig P.,Baxter J.D.,Frohman L.A. Endocrinologia e Metabolismo - McGraw Hill pp 849