



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Ritardo puberale
Data 26 marzo 2006 alle 10:11:00
Autore R. Rossi

RITARDO PUBERALE

Ressa:

Poco tempo fa mi è stato portato a visita un ragazzino di 15 anni e mezzo, e' il piu' piccolo della classe, intelligenza pronta e vivace, ma non "sviluppa", nessun segno di peluria ascellare, qualche piccolo segno pubico, testicoli in lieve ingrandimento rispetto alla fanciullezza. Un controllo fatto un anno prima mostra tropine ipofisarie "normali", la mamma reca con sè un test da stimolo per il GH fatto a 13 anni che è normale, ma seguito da ipotensione di grado severo. Il padre cinquantenne, alla stessa età del figlio, non era "sviluppatto" ma con una "cura" ci riuscì. Che fare?

Rossi:

Direi che siamo di fronte ad un ritardo puberale.

Dal punto di vista nosografico si dice che vi è un ritardo puberale quando nel maschio vi è il mancato aumento del volume dei testicoli (< 4 ml) a 14,5 anni e nella femmina il mancato sviluppo del seno a 13,5 anni. Secondo altri va inteso come ritardo puberale nelle ragazze la mancata comparsa del menarca a 16 anni oppure dei caratteri sessuali secondari oltre i 14 anni. Nei maschi qualcuno pone l'età limite per la comparsa dei caratteri sessuali secondari a 15 anni.

Il ritardo puberale può comportare anche, ma non necessariamente, una riduzione dell'accrescimento staturale. Ressa: Come possiamo classificare il deficit di sviluppo? Ho sempre trovato abbastanza complicate le varie classificazioni riportate nei libri di testo; anzi, a dirla tutta mi procuravano un vago senso di fastidio.

Rossi:

Mi sembra abbastanza utile la classificazione in:

DEFICIT MATURATIVO ASSOCIATO A DEFICIT DI CRESCITA

DEFICIT MATURATIVO SENZA RITARDO DI CRESCITA

PUBERTA' RITARDATA SECONDARIA AD ALTRE AFFEZIONI

Ressa:

Bah, scusami, ma a me sembra solo un'altra delle tante tabelle che si ritrovano in qualsiasi testo, tipo Harrison, ma che mi aiutano poco.

Non potresti schematizzare un percorso di primo livello?

Però non dirmi che sai rispondere di primo acchito altrimenti mi fai sentire una schiappa.

Rossi:

Ci mancherebbe! Non sono un tuttologo e anzi sta scritto nella prefazione di questo Manuale che abbiamo dovuto ricorrere alla consultazione di vari testi, linee guida e quant'altro.

Ressa:

Bene, così va meglio.

Allora cosa hai ricavato dal tuo ripasso?

Rossi:

Dunque, vediamo. Direi che per prima cosa, di fronte ad un ritardo di sviluppo, è utile escludere cause secondarie come l'ipotiroidismo, la celiachia, la talassemia, l'insufficienza renale, l'anoressia nervosa, un prolattinoma, una cardiopatia congenita, diabete, fibrosi cistica, deficit di GH. Ressa:

Mi sembra che per queste cause possa bastare l'anamnesi, l'esame obiettivo e qualche esame di laboratorio.

Il passo successivo?

Rossi:

Il passo successivo è quello di escludere un ipogonadismo primitivo, cioè dovute ad una insufficienza gonadica primitiva. Le cause possono essere la sindrome di Klinefelter (in cui gli individui sono di solito di statura elevata), la sindrome di Turner, quella di Noonan, il Praeder-Willi.

Si tratta di sindromi rare, di interesse specialistico, in cui vi sono, oltre al ritardo puberale, una svariata serie di segni e sintomi non presenti nel caso che proponi e nella maggior parte delle circostanze, in cui è spesso indispensabile ricorrere alla determinazione del cariotipo.

Ressa:

Come facciamo a identificare un ipogonadismo primitivo?

Rossi:

Le gonadotropine (FSH ed LH) sono elevate mentre testosterone nei maschi e 17 beta estradiolo nelle femmine sono bassi. Una ecografia pelvica può essere utile per evidenziare una agenesia gonadica.



Ressa:
Lasciamo queste rarità e proseguiamo.

Rossi:
A questo punto restano due possibilità: o si tratta di una insufficienza dell'asse ipotalamo-ipofisi oppure di un ritardo puberale costituzionale. La prima è eccezionale, la seconda è di gran lunga la causa più frequente di pubertà ritardata, soprattutto nei maschi. Ressa:
Come facciamo ad essere sicuri che non ci sia una insufficienza dell'asse ipotalamo-ipofisi?

Rossi:
Nelle insufficienze ipotalamo-ipofisarie sono bassi sia FSH ed LH che testosterone e 17 beta-estradiolo. Si dosano le gonadotropine basali e dopo stimolo con GnRH, il testosterone basale e dopo stimolo con gonadotropine, la prolattina dopo stimolo e altri test specialistici che è bene lasciare a chi si occupa per mestiere della materia.

Ressa:
Non bastano i dosaggi basali delle tropine ipofisarie?

Rossi:
Una carenza di gonadotropine potrebbe dipendere da una lesione primitiva dell'ipofisi oppure da una lesione ipotalamica in cui quello che manca è proprio il GnRH. Il GnRH (gonadotropin-releasing-hormone) è un peptide ipotalamico secreto in modo pulsatile ogni 1-2 ore. Il GnRH test dovrebbe quindi teoricamente discriminare tra lesioni ipotalamiche (in cui il test provoca un aumento di FSH ed LH) dalle lesioni ipofisarie (in cui il test di stimolo è negativo). In realtà è stato visto che si tratta di un test poco utile per fare una diagnosi differenziale di questo tipo. Vi è da dire comunque che FSH ed LH sono bassi nelle lesioni ipotalamo-ipofisarie ma esiste una sovrapposizione con i valori normali: il GnRH test è utile per valutare la risposta e quindi la riserva ipofisaria di gonadotropine, anche se in realtà la risposta normale al test è abbastanza variabile. Per il GH le cose sono simili: infatti livelli basali bassi di GH si possono trovare anche nei soggetti normali, è quindi necessario valutare la "riserva di GH" con lo stimolo (si usano varie tecniche come l'ipoglicemia indotta dalla infusione di insulina, l'infusione di arginina e altre). Ressa:
C'è qualche segno clinico da ricordare?

Rossi:
Segnalo soltanto l'utilità di ricercare una anosmia e una labiopalatoschisi che potrebbero essere la spia di una sindrome di Kallmann in cui si ha una agenesia dei lobi olfattori e carenza dell'orone ipotalamico che stimola la liberazione della gonadotropine ipofisarie. Inoltre un deficit visivo potrebbe indicare una lesione ipofisaria occupante spazio che comprime il chiasma ottico.

Ressa:
Insomma ho capito che il mio piccolo paziente quasi certamente ha una pubertà ritardata costituzionale.

Rossi:
Penso di sì, anche perchè questa situazione ricorre spesso nei consanguinei e in questo caso anche il padre sembra abbia "sviluppato" tardi. Trattandosi di una condizione transitoria è sempre preferibile non farsi prendere dalla fretta di instaurare una terapia. Tuttavia il ritardo puberale viene vissuto in modo preoccupato sia dai genitori che dal bambino che spesso deve sopportare a scuola un vero e proprio calvario.

Ressa:
Beh, si sa che a quell'età i bambini e gli adolescenti possono essere più crudeli degli adulti e finiscono per rendere estremamente infelice chi soffre di ritardo puberale. Le vittime possono arrivare a vivere la scuola come un incubo con tutte le ripercussioni che ne conseguono come per esempio uno scadimento del rendimento scolastico o anche il rifiuto di uscire di casa per evitare di affrontare i compagni. Rossi:
Purtroppo è così. Per questo penso che il ruolo del medico curante sia da un lato quello di eseguire pochi esami di base onde escludere una causa sottostante e in seguito, anche nel caso più probabile che si tratti di un semplice ritardo costituzionale, non banalizzare la cosa ed eventualmente inviare il ragazzo presso un centro auxologico qualificato. In questo modo si esclude con certezza una patologia sottostante e contemporaneamente si rassicura sia il paziente che i genitori.

Ressa:
Puoi dare uno schema di massima degli esami di primo livello da far eseguire?

Rossi:
Direi i seguenti esami di laboratorio: glicemia, emocromo, elettroliti, creatinina, antitransglutaminasi, TSH, prolattina, FSH ed LH, testosterone (nei maschi) e 17 betaestradiolo (nelle femmine).

Ressa:
Esami strumentali?

Rossi:
Suggerirei RX cranio per sella turcica (o TC) ed ecografia pelvica (per valutare le ovaie nelle femmine e ricercare



testicoli ritenuti non apprezzabili con la palpazione). Ressa:
Altri consigli?

Rossi:

Nei maschi oltre la metà dei casi di ritardo puberale è di tipo costituzionale ma non va dimenticato di ricercare segni come l'anosmia o un'ipotrofia del pene perché allora è probabile una patologia sottostante.

Nelle femmine invece la percentuale di patologia organica è più elevata per cui è bene, come dicevo prima, magari anche a solo scopo rasserenante, fare riferimento ad un centro specializzato.

Da ultimo ricordo un dato banale: visitare sempre il bambino, misurare l'altezza e confrontarla con le apposite tabelle in modo da stabilirne il percentile, misurare i testicoli (non necessariamente con un orchimetro, basta un semplice cartoncino millimetrato). In molti casi si potrà vedere che in realtà i caratteri sessuali secondari stanno comparendo (peli ascellari e pubici, ingrossamento delle mammelle e dei testicoli) solo che i genitori eccessivamente preoccupati non se ne accorgono oppure non conoscono i limiti ritenuti fisiologici per la comparsa della pubertà.

Ressa:

Supponiamo che i test di laboratorio e strumentali siano normali, il passo successivo qual è e quali le implicazioni pratiche?

Rossi:

Il passo successivo è la determinazione della età scheletrica.

Ressa:

Già che ci sei potresti fare qualche accenno al problema del bambino con bassa statura? Rossi:

Certo che sei incontentabile, trattandosi di un argomento di pertinenza più che altro del pediatra auxologo.

Ressa:

Sì, ma almeno un orientamento di base.

Rossi:

Anzitutto dobbiamo definire alcuni parametri.

Primo punto: determinare il bersaglio genetico di quel bambino.

Ressa:

Vale a dire?

Rossi:

Vale a dire qual è la statura teorica che quel bambino dovrebbe raggiungere in base alla sua genetica.

Ressa:

Sì, ma come si calcola?

Rossi:

Statura del padre + statura della madre. Si divide per due il risultato, poi si aggiungono 7 centimetri se maschio e se ne tolgono 7 se femmina.

Per esempio se un bambino ha un padre alto 175 cm e una madre alta 162 cm il suo bersaglio genetico sarà $= (175 + 162)/2 + 7 = 175,5$ cm.

Ressa:

Invece se fosse una bambina sarebbe: 161,2 cm. Rossi:

In secondo luogo bisogna calcolare l'età ossea che si valuta mediante la radiografia dei carpi.

Ressa:

Non bastano polso e mano sinistra?

Rossi:

Sei di una pignoleria incredibile! Allora specifichiamo meglio: la misurazione dell'età ossea viene fatta mediante una radiografia della mano e del polso sinistro (per convenzione) e consente di conoscere il grado di maturazione scheletrica del bambino. La radiografia eseguita viene poi confrontata con le immagini dell'atlante di Greulich – Pyle (1959) che valutano non solo le ossa del carpo ma anche le falangi.

Ressa:

La precisione è sempre stata la mia passione.

Perché è importante determinare l'età ossea?

Rossi:

Perché l'età ossea è correlata con lo sviluppo puberale nel senso che tale sviluppo comincia ad una età ossea di 11 anni per le femmine e di 13 anni per il maschio.

Inoltre l'età ossea è importante anche per calcolare, in modo approssimativo, la statura definitiva che un bambino probabilmente avrà da adulto.

Ressa:

Accidenti, riusciamo anche a prevedere la statura futura! Rossi:



Sì, vengono usate delle tavole particolari dette tavole di Tanner.

Comunque si può fare anche in questo modo: si somma l'età ossea con l'età cronologica e quello che si ottiene si divide per 2. Si avrà così la cosiddetta età "biologica".

Si prendono poi le tavole di crescita reperibili su molti testi di medicina e si trova a quale percentile appartiene, con quella statura, quella età biologica. La statura finale si otterrà seguendo quel centile. Per esempio un bambino di 12 anni ha un'età ossea di 10. La sua età biologica sarà di 11. Supponiamo che il bambino sia alto 140 cm. Prendendo le carte dei centili dell'altezza e incrociando 11 con 140 si vede che il bambino si trova tra il 25° e il 50° centile e che seguendo questo percorso a fine crescita dovrebbe arrivare a 173 cm circa. Se invece fosse alto 145 cm verrebbe a trovarsi tra il 50° e il 75° centile e la sua statura finale sarà probabilmente 177-178 cm.

Ressa:

Abbastanza chiaro, basta farci un pò la mano usando le tabelle dei centili.

Ma veniamo al nostro caso: quando vale la pena di sottoporre ad accertamenti un bambino che i genitori ci portano perchè di bassa statura o ritenuto tale?

Rossi:

Anzitutto i bambini che si trovano sotto il 3° centile.

Poi i bambini che perdono almeno due centili durante l'accrescimento.

Ressa:

Spiegati meglio. Rossi:

Ipotizziamo che un bambino a 6 anni sia alto 118 cm cioè sia al 75° centile. Due anni dopo lo misuriamo ed è 122 cm, cioè è sceso al 25° centile: ha quindi perso due centili. Anche se vi è stato un aumento della statura di 4 cm il bambino va valutato.

Vanno anche studiati i bambini che durante il periodo puberale crescono meno di 4 cm all'anno e quelli che hanno una previsione della statura inferiore al bersaglio genetico.

Direi che a questo punto il nostro compito è terminato perchè per l'ulteriore valutazione è preferibile fare affidamento ad un centro auxologico specializzato in quanto le indagini volte a stabilire se si tratta di un semplice ritardo costituzionale di crescita, una bassa statura familiare, un vero deficit di GH oppure se sono in gioco altre patologie sono complesse e non alla portata del medico curante.

Ressa:

Se si nota una discrepanza tra età ossea ed età cronologica?

Rossi:

Un ritardo dell'età ossea rispetto a quella cronologica di 2 o più anni deve far pensare a qualche patologia sottostante. Utile soprattutto escludere: Crohn, celiachia e malassorbimenti in genere, ipotiroidismo, malattie renali, craniofaringioma, oltre al deficit di GH.

Tuttavia potrebbe benissimo trattarsi di un semplice ritardo di crescita: si tratta di bambini in cui la pubertà inizia più tardi, dopo i 13 anni nelle femmine e i 14 nei maschi, ma una volta iniziata l'accrescimento prosegue regolarmente per raggiungere la statura finale verso i 19-20 anni. Questi bambini presentano una età ossea ritardata di 2 o anche più anni rispetto all'età cronologica e familiarità nel senso che anche i genitori (uno od entrambi) si sono sviluppati più tardi della media. Se tutti gli accertamenti risultano negativi è probabile si tratti di un semplice ritardo di crescita che merita solo un follow-up della curva di accrescimento. In ogni caso se vi sono dubbi e anche solo a scopo tranquillizzante, come ho già detto, è preferibile avvalersi di un centro auxologico.

Ressa:

Comunque penso sia già importante avere le idee chiare su quali bambini avviare ai centri specialistici per gli opportuni approfondimenti diagnostici.

Tuttavia ti debbo fare una critica in quanto mancano le conclusioni terapeutiche. Rossi:

Ti accontento in poche righe perchè si tratta di terapie generalmente non prescritte dal medico curante.

Ovviamente la terapia del ritardo puberale dipende dalla causa. Nei casi più frequenti di ritardo costituzionale è giustificato un atteggiamento attendistico ma si può ricorrere anche alla somministrazione di terapia ex-juvantibus per non più di 6 mesi. Nel maschio si usa il testosterone alla dose di 50 mg/mese per 3-6 mesi, nella femmina si ricorre all'etinilestradiolo 5 mcg/die sempre per qualche mese. Da ricordare che non bisogna ricorrere a tali terapie prima di un'età scheletrica di 12 anni e mezzo.

Nel trattamento dell'ipogonadismo primitivo si usano gli ormoni sessuali (testosterone nell'uomo, estrogeni e progestinici nelle femmine) mentre in quello secondario si ricorre alla gonadotropina corionica nel maschio e agli ormoni sessuali (in quanto sono stati riportati rischi come la rottura dei follicoli con l'uso della gonadotropina). Comunque ripeto che è preferibile lasciare la gestione a medici esperti dell'argomento, a meno che il medico curante non abbia sufficiente esperienza e si senta sicuro di affrontare da solo questo tipo di trattamento.

Ressa:

E per il bambino di bassa statura?

Rossi:

La terapia dipende dalla causa (celiachia, ipotiroidismo, ecc.)

Nel caso di carenza primitiva di ormone somatotropo si ricorre alla terapia sostitutiva con GH biosintetico.

Nel bambino con bassa statura idiopatica, in cui non c'è un deficit di GH (cosiddetti "short normal") è stato visto che la somministrazione di ormone somatotropo può portare ad un guadagno di alcuni centimetri nella statura finale.