



## **Modalità di trasmissione ereditaria ed analisi delle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche delle forme familiari di pubertà precoce vera**

Laura Losa, Arianna Zaroli, Francesca Marabotto, Mariangela Cisternino

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Un terzo dei casi di pubertà precoce vera presentano una familiarità con ereditarietà di tipo autosomico dominante***

Diverse osservazioni cliniche mostrano che uno sviluppo puberale precoce può essere in una certa percentuale di casi a carattere familiare, tuttavia i lavori presenti in letteratura a supporto di questa osservazione sono scarsi. Vi è un unico studio finora in cui si sia presa in esame la modalità di trasmissione ereditaria delle forme familiari di pubertà precoce [9]. Lo scopo di questo studio è di ricercare la possibile familiarità nei casi affetti da pubertà precoce e di determinarne l'eventuale modalità di trasmissione. Inoltre, si vuole individuare le caratteristiche cliniche che permettono di distinguere le forme di pubertà precoce vera (CPP) familiare da quelle a carattere sporadico.

Sul totale di 110 pazienti affetti da CPP, in 41 casi (37.3%) la pubertà precoce è risultata di origine familiare (FPP) mentre nei restanti 69 casi (62.7%) è risultata a carattere sporadico (SPP).

Nelle FPP è stato possibile individuare una modalità di trasmissione tipo autosomico dominante puro in 24 famiglie (58.5%), di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta sesso dipendente in 16 famiglie (39%), di tipo autosomico recessivo in una famiglia (2.5%).

Il confronto clinico tra il gruppo delle SPP e quello delle FPP ha mostrato che l'età alla comparsa dei primi segni di sviluppo puberale e l'età alla diagnosi non differiscono significativamente tra i due gruppi.

Significativa è risultata, invece, la differenza del BMI-SDS tra i due gruppi, essendo più elevato il BMI dei casi con FPP. Poiché non vi è una significativa differenza tra l'altezza-SDS, si considera essere il peso, l'elemento determinante tale differenza. A questo dato si associa una maggiore accelerazione dell'età ossea nei soggetti con FPP.

Nel gruppo dei bambini affetti da SPP si è evidenziata la presenza di anomalie morfo-strutturali alla RMN cerebrale in 14 casi su 69 (20.3%); anche nel gruppo dei pazienti affetti da FPP sono state rilevate anomalie alla RMN cerebrale in 7 casi su 41 (17.1%).

In conclusione, dalle osservazioni di questo studio emerge che la pubertà precoce può riconoscere un'ereditarietà con trasmissione di tipo autosomico dominante puro o autosomico dominante a penetranza incompleta sesso dipendente. Le bambine con pubertà precoce familiare presentano un BMI più elevato ed una maggiore accelerazione dell'età ossea rispetto a quelli delle forme sporadiche.

L'elevata prevalenza delle forme familiari suggerisce di sottoporre a controlli i fratelli ed i cugini di primo grado di giovane età di un probando quando venga diagnosticata una pubertà precoce. Non si esclude, inoltre, la necessità di eseguire la RMN cerebrale anche nelle forme familiari di CPP.

### ***One third of cases of central precocious puberty has a familial origin with autosomal dominant inheritance***

Many clinical observations show that precocious puberty may be in some cases familial: the pubertal pattern may be influenced by familial trend, such that families with one member with precocious puberty have a higher than normal probability of having another. However, up until now scientific support to this assumption remains sparse. There is only one study that has taken into account the pattern of transmission of the familial cases of central precocious puberty (CPP) [9].

The aim of the present study is to identify a familiarity in central precocious puberty and to define the possible mode of inheritance of familial central precocious puberty. We also tried to understand if familial cases differ from sporadic ones in some features.

Among the 110 children affected by CPP, 41 cases (37.3%) met the criteria for familial precocious puberty (FPP) while the remaining 69 cases of CPP were sporadic (62.7%) (SPP).

An autosomal dominant inheritance was found in 24 cases (58.5%) of FPP; an autosomal dominant transmission with incomplete, sex-dependent penetrance (39%) was found in 16 families; an autosomal recessive inheritance was found in only 1 case (2.5%) of FPP. Regarding the clinical comparison between the two groups of patients, age at onset and age at diagnosis of FPP is not different from the one of SPP.

The difference of SD-BMI between the two groups has resulted to be significant: girls affected by FPP seem have a higher BMI than SPP. SD-height, however, is not significantly different between the two groups so that we consider weight to be determinant in such a difference. This data gather with a higher maturity of bone age in FPP that could go along with overweight. In the SPP group, 14 out of 69 children (20.3%) presented some CNS anomalies. In the FPP group, we found some CNS anomalies in 7 out of 41 children (17.1%).

In conclusion we suggest that a precocious sexual development has familial origin in 1/3 of cases, with an autosomal dominant or an autosomal dominant inheritance with incomplete sex-dependent penetrance.

Girls affected by familial forms of precocious puberty have higher BMI and higher bone maturity than girls affected by sporadic forms of precocious puberty have. The high prevalence of familial cases of precocious puberty in general population suggests that, when a child is diagnosed with precocious puberty, a careful inquiry of the young siblings and first-degree cousins regarding precocious puberty should be performed. Data collected from this study do not allow to exclude the necessity of prescribing a cerebral MRI also in familial cases of CPP.

---

## **Introduzione**

Per pubertà precoce si intende la condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di uno o più caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nella bambina e dall'aumento del volume testicolare prima dei 9 anni nel bambino. La pubertà precoce vera (CPP) è determinata dalla prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed in particolare dai neuroni ipotalamici che secernono GnRH in modo pulsatile, determinando un'aumentata secrezione pulsatile di gonadotropine, soprattutto LH, che stimolano le gonadi a produrre gli ormoni sessuali [1]. Questa condizione mima quindi il fisiologico processo di sviluppo puberale. Nella maggior parte dei casi, dal 58 al 96%, si tratta di forme idiopatiche [2] che possono essere sia di tipo sporadico, sia di tipo familiare. Delle restanti la maggior parte riconosce un'origine neurogena, cioè secondaria ad alterazioni del SNC.

Herman-Giddens *et al* [3] dimostrarono in uno studio del 1997 che la pubertà può insorgere in un'età più precoce di quanto non avvenisse in precedenza, con un tasso di incidenza di pubertà precoci 4 volte superiore nelle bambine afro-americane rispetto a quelle di etnia caucasica. Questa osservazione suggerisce una regolazione genetica del *timing* dello sviluppo puberale. Alcuni endocrinologi pediatrici ritengono che il *pattern* di sviluppo puberale possa essere influenzato dal *trend* familiare: i componenti delle famiglie di cui un membro è affetto da CPP hanno una probabilità maggiore rispetto al normale di avere uno sviluppo puberale precoce.

Il supporto scientifico a questa ipotesi è, tuttavia, scarso. In letteratura, infatti, sono descritti solo alcuni casi di forme familiari di pubertà precoce vera [4-8], mentre un solo studio valuta la prevalenza delle forme familiari di pubertà precoce vera in un gruppo di 58 pazienti [7]. Un unico studio, quello pubblicato da De Vries *et al* [9] nel 2004, prende in esame la modalità di trasmissione ereditaria delle forme familiari di pubertà precoce.

## **Scopo del lavoro**

Lo scopo di questo studio è quello di ricercare la possibile origine familiare nei casi di pazienti affetti da pubertà precoce vera e di determinarne l'eventuale modalità di trasmissione.

Si è cercato inoltre di analizzare le caratteristiche cliniche che permettono di distinguere le forme di pubertà precoce vera familiare da quelle a carattere sporadico. Si è, poi, ricercata la presenza di eventuali anomalie morfostrutturali presenti a livello cerebrale sia nei pazienti affetti da forme familiari, sia nei pazienti affetti da forme sporadiche di CPP, mediante l'esecuzione di una RMN cerebrale, indagine facente parte dell'iter diagnostico della pubertà precoce vera. In questo modo si è cercato di verificare la necessità di eseguire la RMN cerebrale anche ai casi di pubertà precoce di origine familiare.

## **Materiali e metodi**

In questo studio si è preso in esame un numero totale di 110 casi affetti da pubertà precoce vera giunti all'osservazione presso l'Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. La diagnosi di pubertà precoce vera è stata posta per la comparsa di segni puberali prima degli 8 anni nella femmina e di ingrandimento del volume testicolare prima dei 9 anni nel maschio, associata ad aumento della velocità di crescita ( $> +1$ SDS) e ad avanzamento dell'età ossea ( $>1$  anno rispetto all'età cronologica).

È stato preso in esame l'albero genealogico di ogni paziente ed è stata raccolta l'anamnesi familiare in merito all'epoca della pubertà ed alla presenza di pubertà precoce vera nei parenti di primo e secondo grado. Sono stati classificati come familiari i casi in cui almeno un parente di primo o di secondo grado ha presentato il menarca prima dei 10 anni (per i familiari di sesso femminile) o la rasatura facciale completa prima dei 13 anni (per i familiari di sesso maschile). Anche la presenza di un familiare con diagnosi di pubertà precoce vera è stata considerata come un criterio valido per l'inclusione nel gruppo delle forme familiari. Sono stati considerati come affetti da forme sporadiche tutti quei casi in cui in anamnesi familiare non vi è una storia di pubertà precoce. Dallo studio sono inoltre stati esclusi i casi di pubertà precoce comparsa in soggetti adottati, vista l'impossibilità a risalire alle informazioni relative alle famiglie di origine, ed i casi di pseudopubertà precoce.

La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a trattamento con analoghi del GnRH. Solo 11 pazienti, infatti, di cui 7 appartenenti al gruppo delle forme sporadiche e 4 appartenenti a quello delle forme familiari, non sono stati sottoposti a tale terapia o perché non la si è ritenuta necessaria, o perché i genitori hanno preferito che il proprio figlio non venisse trattato.

La valutazione diagnostica effettuata comprende: l'esame obiettivo generale, la misura dell'altezza e del peso, il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI), la velocità di crescita, la valutazione dello stadio puberale, la determinazione dell'età ossea, il dosaggio delle gonadotropine FSH ed LH, sia basali sia dopo stimolazione con GnRH, ed il dosaggio dell'estradiolo. Tutte le bambine sono state sottoposte ad ecografia pelvica per la valutazione del volume e della morfologia dell'utero e delle ovaie.

Tutte le pazienti affette da pubertà precoce vera hanno eseguito una RMN dell'encefalo per la ricerca di una eventuale causa neurogena: anomalia ipofisaria o dell'encefalo e tumori.

L'altezza è stata misurata utilizzando lo stadiometro di Harpenden. L'altezza e la velocità di crescita sono state espresse in deviazioni standard (SDS) per l'età cronologica. Lo stadio puberale è stato valutato secondo la classificazione di Marshall e Tanner [10]. In caso di sviluppo mammario asimmetrico, la paziente è stata considerata come appartenente allo stadio di sviluppo mammario più avanzato.

L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come peso (Kg) diviso per il quadrato dell'altezza (m) e l' SDS-BMI è stata calcolata con il metodo di Cacciari *et al* [11].

L'età ossea è stata determinata con il metodo di Greulich e Pyle [12].

I livelli sierici di FSH, LH ed estradiolo sono stati determinati con il metodo immunometrico in chemiluminescenza (Siemens Medical Solution Diagnostics, Milano, Italia).

L'ecografia pelvica è stata eseguita rispettando la tecnica convenzionale a vescica piena utilizzando un ecografo Aloka Prosound SSD 5500 (Aloka, Tokio, Giappone) con un trasduttore convesso da 3.5 a 5 MHz.

Sono stati calcolati il volume dell'utero e delle ovaie usando la formula dell'ellissoide ( $V=D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$ , dove D1 rappresenta il maggior diametro longitudinale, D2 il maggior diametro antero-posteriore e D3 il maggior diametro trasverso). È stata valutata inoltre la presenza di rima endometriale e di follicoli misurabili. L'aspetto ovarico è stato classificato come omogeneo (senza follicoli misurabili), paucifollicolare (numero di follicoli <6 e diametro <4 mm) o multifollicolare (numero di follicoli >6 e/o diametro >4 mm).

L'analisi della segregazione è stata effettuata presso l'Istituto di Genetica dell'Università degli Studi di Pavia: nelle famiglie con genitori sani e più di un figlio/figlia affetto si è considerata l'ipotesi di ereditarietà di tipo autosomico recessivo; in quelle con un genitore ed uno o più figli affetti quella di ereditarietà di tipo autosomico dominante. Inoltre, considerata la particolare segregazione in alcune famiglie con presenza del tratto patologico espresso nelle sole femmine, ma trasmesso attraverso i maschi, si è anche assunta la possibilità di una trasmissione di tipo autosomico dominante con espressione limitata al sesso femminile, secondo quanto già proposto da De Vries e collaboratori [9]. La possibilità di un'eredità oligogenica non è stata comunque scartata.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, i dati riguardanti i pazienti sono stati caricati su un programma di archiviazione e successivamente sono stati elaborati con l'ausilio di un programma di statistica (pacchetto MedCalc versione 9.5). Sono state effettuate analisi descrittive (media, mediana, 25° e 75° percentile) dei valori di età di comparsa della pubertà precoce vera, età al reclutamento, differenza tra età al reclutamento ed età di comparsa della pubertà precoce vera, SDS delle altezze e dei BMI alla prima valutazione clinica, differenza tra età ossea ed età cronologica alla prima valutazione clinica. Il confronto per tutti i parametri indagati tra il gruppo delle pubertà precoci familiari e quello delle pubertà precoci sporadiche è stato effettuato mediante il test di Mann Whitney. Sono stati considerati significativi i valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

I 110 casi di pubertà precoce vera comprendono 104 bambine e 6 maschi; il rapporto femmine/maschi è 17:1. Quarantuno casi soddisfano i criteri delle forme familiari (37.3% del totale), mentre i restanti 69 casi sono forme sporadiche (62.7% del totale).

Tra le forme familiari è stato possibile individuare una modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante puro in 24 famiglie; questo valore rappresenta il 58.5% delle forme familiari e il 21.8% dei casi totali. In 16 nuclei familiari la modalità di trasmissione è risultata essere di tipo autosomico domi-

nante a penetranza incompleta sesso dipendente: questi casi rappresentano il 39% delle forme familiari e il 14.5% del totale. In un unico nucleo familiare la trasmissione si è rivelata di tipo autosomico recessivo; questo caso rappresenta il 2.5% delle forme familiari e lo 0.9% del totale (Figura 1).

L'albero genealogico di alcune famiglie è rappresentato nelle Figure 2-4.

La pubertà precoce è stata ereditata per via materna in 21 casi su 41 e per via paterna in 19 casi; in un solo gruppo familiare l'origine risale sia al gentilizio materno sia a quello paterno (Tabella 1).

In 9 nuclei familiari è stato possibile individuare almeno un nonno affetto; in 31 su 41 famiglie un solo parente è risultato affetto da pubertà precocce oltre al probando; in 7 su 41 gruppi familiari sono presenti altri due familiari affetti dalla patologia e solo in 3 su 41 casi è stato possibile far diagnosi di pubertà precoce in altri 3 componenti della famiglia oltre al caso indice (Tabella 2).

Per lo studio morfologico della regione ipotalamo-ipofisaria e del SNC sono stati tutti i soggetti sono stati sottoposti a RMN cerebrale; che ha evidenziato la presenza di alcune anomalie sia nelle forme sporadiche di pubertà precoce che in quelle familiari.

Nel gruppo dei bambini affetti da pubertà precoce sporadica (SPP) è stato possibile evidenziare alterazioni del SNC in 14 casi su 69 (20.3% del totale) quali: cisti della pineale in 5 casi, amartoma ipotalamico in 2 casi e poi, in casi singoli, *empty sella*, segnale disomogeneo dell'adenioipofisi, astrocitoma pilocitico, deviazione del peduncolo ipofisario, dilatazione degli spazi subaracnoidei e malformazione artero-venosa in regione frontale sinistra (Tabella 3).

Anche nel gruppo dei pazienti affetti da pubertà precoce familiare (FPP) sono state rilevate delle anomalie alla RMN cerebrale. Tali anomalie si sono riscontrate in 7 bambini su 41 (17.1% del totale) ed, in particolare, esse sono: microadenoma ipofisario in 2 casi e poi, in casi singoli, cisti della pineale, cisti della tasca del Rathke, sperone osseo intrasellare, pachigiria con ritardo mentale e lipoma del *tuber cinereum* (Tabella 4).

Alcune anomalie sono state riscontrate sia nel gruppo delle forme sporadiche che in quello delle forme familiari quali l'aspetto cistico della ghiandola pineale e la presenza di un microadenoma ipofisario. Un astrocitoma è stato riscontrato in un caso affetto da pubertà precoce sporadica. Nessuna grave anomalia cerebrale alla RMN è stata evidenziata nel gruppo delle forme familiari. Non si è potuto estendere l'indagine RMN ai familiari affetti dei bambini con pubertà precoce a carattere familiare.

Il confronto dei parametri clinici fra i due gruppi di pazienti, con forme familiari e con forme sporadiche di CPP, è stato effettuato solo per le pazienti femmine, visto l'esiguo numero di casi di pazienti maschi affetti da CPP inclusi nello studio.

Per quanto riguarda l'età di insorgenza dei primi segni di sviluppo puberale nella casistica delle sole bambine non vi è differenza tra le forme sporadiche e le forme familiari (Figura 5).

In Tabella 5 vengono riportati i valori medi, mediani e percentili dei parametri indagati.

Si è evidenziato che i valori di SDS BMI e di maturazione scheletrica nei due gruppi di pazienti sono significativamente diversi ( $p=0.0402$  e  $p=0.0275$ , rispettivamente), come mostrato in Figura 6 ed in Figura 7. Per quanto riguarda invece gli altri parametri i due gruppi si sono dimostrati omogenei nelle modalità di presentazione clinica.

Sono stati inoltre valutati gli stadi puberali (B e PH secondo Tanner) alla prima visita. Per quanto riguarda lo stadio di sviluppo mammario (B), non c'è differenza significativa dello stadio tra le forme di SPP e di FPP; le forme FPP tuttavia tendono ad arrivare alla prima visita con uno stadio mammario più avanzato, B3 e B4, rispetto alle SPP (Figura 8A). Per quanto riguarda la comparsa di peluria pubica (PH) questa era presente in una percentuale più elevata di casi con FPP (82.5% vs 73.4%;  $P=0.0165$ ) (Figura 8B).

## Discussione

I risultati di questo studio hanno messo in evidenza un'origine familiare nella pubertà precoce vera in 1/3 circa dei casi, mentre nei rimanenti 2/3 dei casi l'origine sarebbe a carattere sporadico. La possibilità che la pubertà precoce possa essere a carattere familiare è stata avanzata in passato [8, 11], ma in lavori più recenti la pubertà precoce, in assenza anomalie organiche evidenti, è stata definita idiopatica e senza una riconosciuta trasmissione ereditaria [11].

Nelle forme familiari di CPP del nostro studio la modalità di trasmissione maggiormente riscontrata è quella di tipo autosomico dominante puro, seguita dalle forme a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta sesso dipendente. Questa seconda modalità di trasmissione presuppone che solo i soggetti di sesso femminile siano affetti da pubertà precoce, poiché i soggetti di sesso maschile, pur essendo in grado di trasmettere la patologia, non ne manifestano le caratteristiche fenotipiche; questa diversa espressività clinica può rispecchiare il fatto che anche nella popolazione generale, come anche nella casistica di questo studio, la prevalenza della pubertà precoce sia più alta nelle femmine che non nei maschi. Nel nostro studio infatti il rapporto femmine/maschi è di 17:1.

Esemplificativo è il caso di Elena M. (Figura 3A): nell'albero genealogico relativo alla sua famiglia, in cui si osserva la presenza di tre soggetti di sesso femminile affetti (Elena, sua sorella e la loro nonna paterna), la nonna paterna aveva ad ogni gravidanza il 50% di probabilità di trasmettere la patologia ai propri figli; il padre di Elena, pur avendo ricevuto l'informazione genetica errata dalla madre, non ha presentato le caratteristiche cliniche in quanto soggetto di sesso maschile. Poteva comunque trasmettere la condizione patologica a tutti i suoi figli con il 50% di probabilità: il primo figlio, un maschio, non presenta segni di pubertà precoce, mentre le altre due figlie sono entrambe affette. La penetranza è quindi sesso dipendente.

I risultati ottenuti in questo studio sono in accordo con quanto rilevato da De Vries e collaboratori [9]: osservando una popolazione di 156 bambine con diagnosi di pubertà precoce vera essi hanno individuato una familiarità positiva per la patologia nel 27.5% dei casi, percentuale solo lievemente inferiore alla nostra; l'analisi di segregazione ha poi confermato una modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta sesso dipendente.

Per quanto riguarda il confronto clinico tra il gruppo delle forme sporadiche e quello delle forme familiari di pubertà precoce, l'età di insorgenza della pubertà precoce familiare non è differente da quella delle forme sporadiche, questo dato indicherebbe che sono familiari non solo quelle forme riconducibili ad un trend all'anticipo puberale ma anche forme ad insorgenza molto precoce, come una bambina di 2 anni con familiarità positiva e gravi anomalie cerebrali.

Anche parametri quali età alla prima visita e l'intervallo tra età alla diagnosi ed età alla comparsa dei primi segni di sviluppo puberale non differiscono significativamente tra i due gruppi. Questo sembrerebbe escludere una diversa attitudine nel considerare lo sviluppo puberale precoce come normale nelle famiglie in cui si è soliti avere uno sviluppo anticipato, come anche, d'altro canto, sembrerebbe escludere la condizione opposta e cioè una maggiore attenzione al problema che si potrebbe manifestare nelle stesse famiglie.

Continuando con l'analisi dei parametri clinici, il nostro studio si discosta da quello effettuato da De Vries e coll. [9], essendo risultata significativa la differenza del BMI-SDS tra i due gruppi oggetto dello studio: le bambine affette da pubertà precoce di tipo familiare sembrerebbero essere in sovrappeso e costituzionalmente più robuste rispetto alle bambine affette da pubertà precoce di tipo sporadico. Non essendo, però, la differenza tra gli SDS delle altezze altrettanto significativa, si considera essere il peso l'elemento determinante tale differenza. A questo dato si associa una maggiore accelerazione dell'età scheletrica nelle forme familiari che potrebbe essere in rapporto con l'eccesso ponderale. Questi dati differiscono da quelli dello studio di De Vries e colleghi [9], dove il BMI-SDS delle pazienti è meno elevato e non vi è differenza significativa tra le SPP e le FPP.

I valori più elevati di BMI SDS e l'età ossea più avanzata nelle forme familiari lasciano supporre la presenza di fattori genetici ed ormonali che in queste pazienti determinerebbero una maturazione complessiva più precoce. L'osservazione che le bimbe con FPP presentino più frequentemente pubarca lascia supporre che in esse, a differenza delle SPP, vi sia anche l'attivazione surrenalica, cioè l'adrenarca, e che gli androgeni prodotti, il DHEA-S in particolare, concorrano a favorire l'aumento di peso, attraverso la stimolazione insulinica, e l'accelerazione dell'età ossea. Per confermare o meno tali ipotesi, il primo obiettivo dello studio sarà dunque quello di rilevare la presenza di adrenarca nelle bambine con SPP ed FPP valutando i livelli di ormoni androgeni surrenalici, principalmente il DHEA-S.

Per quanto riguarda, invece, l'indagine neuroradiologica condotta mediante RMN cerebrale, un dato meritevole di commento è il riscontro con RMN di alterazioni a carico del SNC sia nelle forme sporadiche sia in quelle familiari. L'astrocitoma, che è la forma più grave di tumore tra le patologie evidenziate e riconosciuta responsabile di pubertà precoce, è stato riscontrato in un caso con forma sporadica, mentre altre anomalie quali la cisti della pineale ed il microadenoma ipofisario sono presenti in ambedue i gruppi di pazienti. Ci si chiede se la RMN cerebrale sia da effettuare anche nei casi familiari e se le anomalie riscontrate nei casi familiari siano occasionali o direttamente responsabili della pubertà precoce. Purtroppo non è stato possibile effettuare uno studio RMN cerebrale nei familiari affetti per meglio comprendere se queste anomalie siano accidentali o meno.

Altro dato di grande interesse è la presenza di due diverse anomalie a livello della regione ipofisaria in due fratelli: il maschio con *empty sella* e la sorella con microadenoma ipofisario. Una possibile spiegazione potrebbe essere che anomalie congenite di sviluppo della regione ipofisaria siano associate alla pubertà precoce ma che queste in realtà non ne siano direttamente responsabili, potendo ambedue essere in un certo senso provocate da un evento comune.

In conclusione, dalle osservazioni di questo studio emerge che la pubertà precoce può riconoscere un'ereditarietà con trasmissione di tipo autosomico dominante puro o autosomico dominante a penetranza incompleta sesso dipendente.

Le bambine con pubertà precoce familiare presentano un BMI più elevato ed una maggiore accelerazione dell'età ossea rispetto a quelli delle forme sporadiche.

L'elevata prevalenza delle forme familiari suggerisce di sottoporre a controlli i fratelli ed i cugini di primo grado di giovane età di un probando quando venga diagnosticata una pubertà precoce.

I risultati ottenuti in questo studio non permettono di escludere la necessità di effettuare la RMN cerebrale anche nelle forme familiari di CPP.

L'analisi molecolare dei geni finora noti che regolano l'avvio puberale, da condursi nei casi familiari, potrebbe fare luce sui meccanismi fisiologici della pubertà e contribuire a meglio comprendere la patogenesi della pubertà precoce.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Ereditarietà della pubertà precoce nelle forme familiari.**

	N° casi (% del totale)
<i>Origine materna</i>	21 (51.2%)
<i>Origine paterna</i>	19 (46.3%)
<i>Origine materna e paterna</i>	1 (2.4%)

**Tabella 2. Numero dei parenti affetti nei casi con forme familiari di pubertà precoce.**

	N° famiglie (% del totale)
<i>Un solo parente affetto oltre al probando</i>	31 (75.6%)
<i>Due parenti affetti oltre al probando</i>	7 (17.1%)
<i>Tre parenti affetti oltre al probando</i>	3 (7.3%)

**Tabella 3. Anomalie presenti alla RMN cerebrale nei pazienti con pubertà precoce sporadica (SPP).**

	N° di casi	M/F	Età di comparsa (anni)
<i>Cisti della pineale</i>	5	F; F; F; F; F	3.5; 6.4; 6.8; 7.0; 7.2
<i>Microadenoma ipofisario</i>	1	F	7.3
<i>Amartoma ipotalamico</i>	2	F; M	0.5; 9.5
<i>Empty sella</i>	1	F	6.9
<i>Segnale disomogeneo dell'adenoipofisi</i>	1	F	7.0
<i>Deviazione del peduncolo ipofisario</i>	1	F	7.5
<i>Dilatazione degli spazi subaracnoidei</i>	1	F	7.5
<i>MAV frontale sinistro</i>	1	M	9.5
<i>Astrocitoma pilocitico</i>	1	F	4

**Tabella 4. Anomalie presenti alla RMN cerebrale nei pazienti con pubertà precoce familiare (FPP).**

	N° di casi	M/F	Età di comparsa (anni)
<i>Cisti della pineale</i>	1	F	8.0
<i>Microadenoma ipofisario</i>	2	F; F	7.7; 7.5
<i>Cisti della tasca di Rathke</i>	1	F	8.0
<i>Sperone osseo intrasellare</i>	1	F	7.2
<i>Lipoma del tuber cinereum</i>	1	M	9.5
<i>Pachigia e ritardo mentale</i>	1	F	2

**Tabella 5. Parametri clinici dei casi con CPP sporadica (SPP) e con CPP familiare (FPP) messi a confronto.**

	SPP Media±DS Mediana (range interquartile)	FPP Media±DS Mediana (range interquartile)	p-value
<i>Età comparsa (E.C.)</i>	6.25±1.76 6.9 (5.9-7.4)	6.53±1.67 6.95 (6.1-7.5)	0.2546
<i>Età reclutamento (E.R.)</i>	7.06±1.64 7.45 (6.6-8.15)	7.22±1.48 7.6 (6.85-8.2)	0.561
<i>E.R. - E.C.</i>	0.82±0.87 0.55 (0.2-1.25)	0.69±0.82 0.5 (0.2-0.85)	0.4017
<i>SDS altezza</i>	1.11±1.14 1.42 (0.27-1.81)	1.52±1.06 1.79 (1.01-2.24)	0.1273
<i>SDS BMI</i>	1.72±1.71 1.41 (0.37-2.95)	2.77± 2.28 2.64 (0.72-3.68)	0.0402
<i>Età ossea - età cronologica</i>	1.56±1.32 1.5 (0.7-2.4)	2.12±1.28 2.3 (0.85-3.66)	0.0275

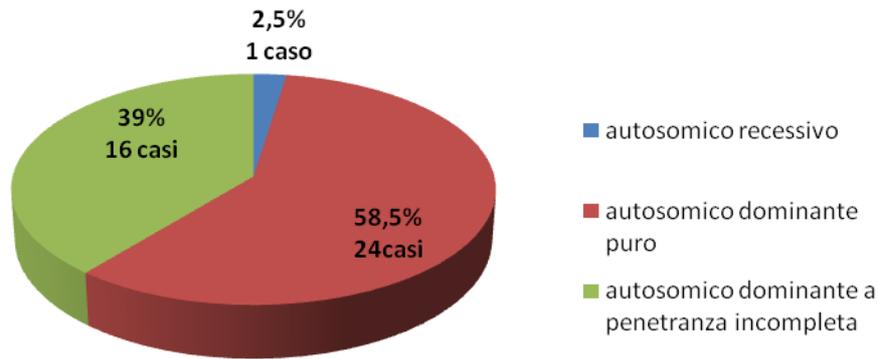


Figura 1. Distribuzione numerica e percentuale delle modalità di trasmissione ereditaria della pubertà precoce vera nella casistica studiata.

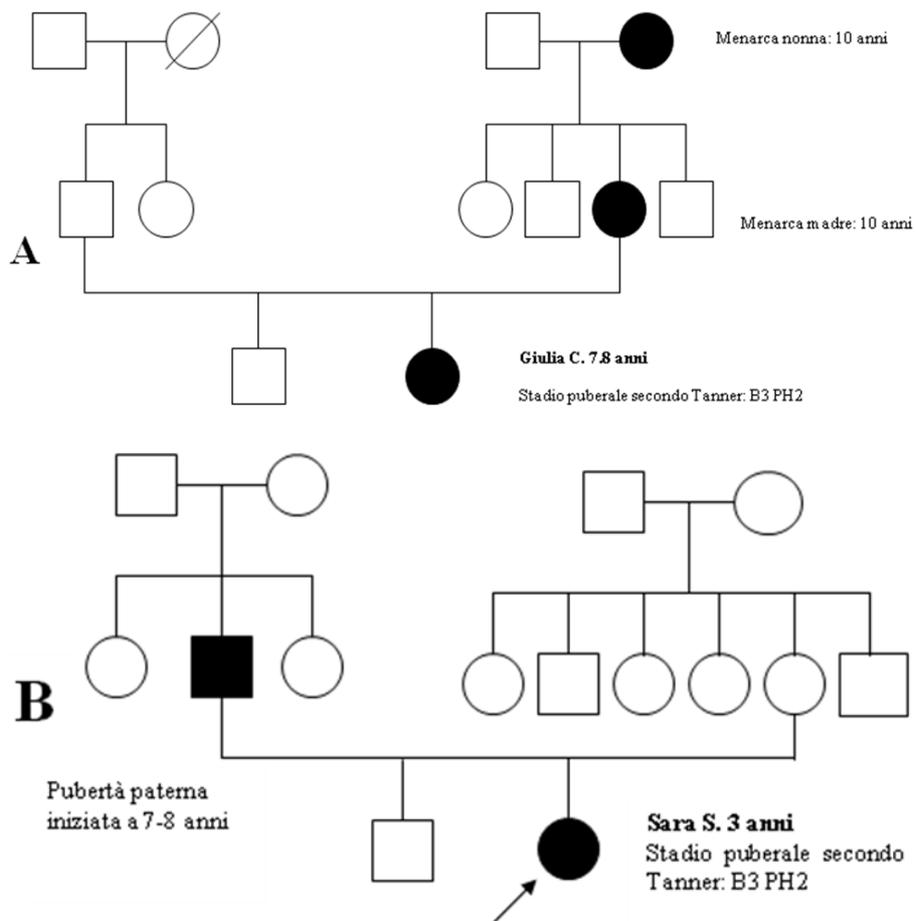


Figura 2. Trasmissione di tipo autosomico dominante pura in due pazienti affette da pubertà precoce a carattere familiare: nel primo caso ereditata dalla madre (A) e nel secondo dal padre (B).

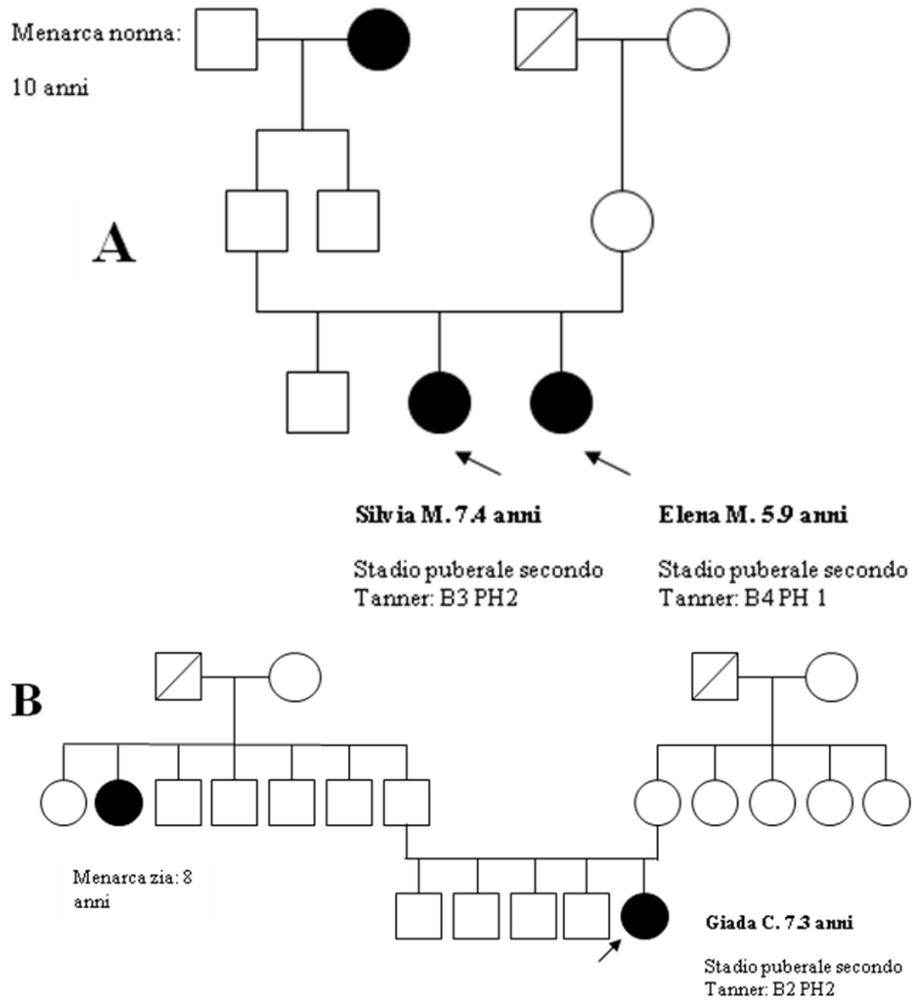


Figura 3. Trasmissione di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta sesso dipendente in due pazienti affette da pubertà precoce a carattere familiare. (A) famiglia con nonna paterna e due probande affette; (B) famiglia con pubertà precoce nella probanda e nella zia paterna, nessun maschio affetto.

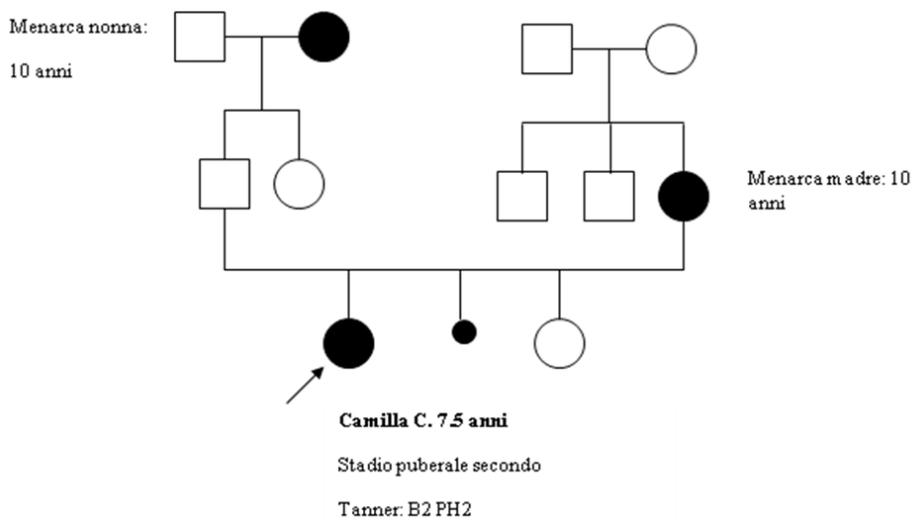


Figura 4. Trasmissione di tipo autosomico recessivo in una paziente affetta da pubertà precoce a carattere familiare.

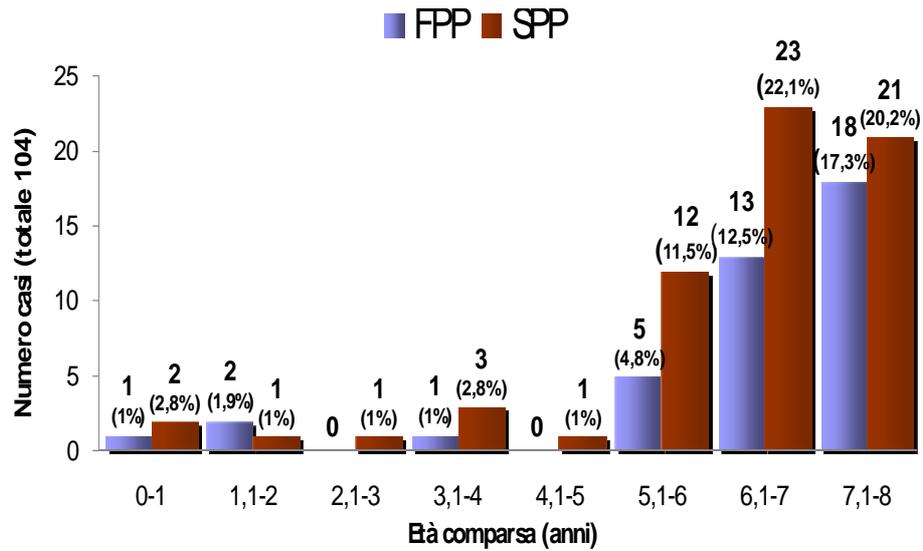


Figura 5. Età di comparsa dei primi segni di sviluppo puberale nelle bambine con pubertà precoce familiare (FPP) e sporadica (SPP).

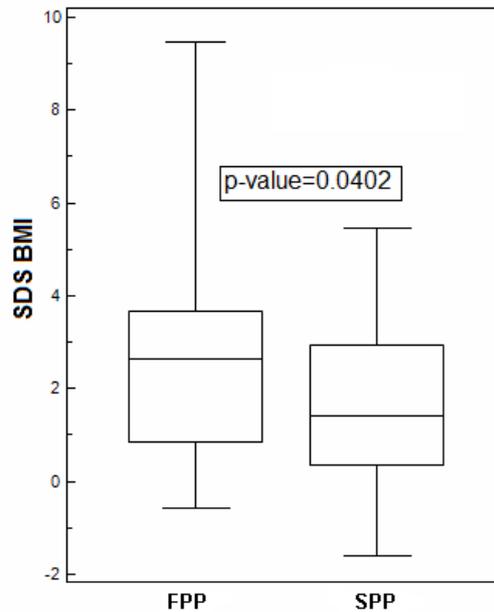


Figura 6. Grafico a scatola (*box-plot*) che rappresenta la dispersione dei valori di SDS BMI in base al tipo di gruppo di pazienti: forme sporadiche di pubertà precoce (SPP) e forme familiari di pubertà precoce (FPP). I valori vengono rappresentati come mediana (linea bianca), 25° e 75° percentile (estremi della scatola) e valori minimo e massimo; è inoltre indicato il *p-value* tra i due gruppi.

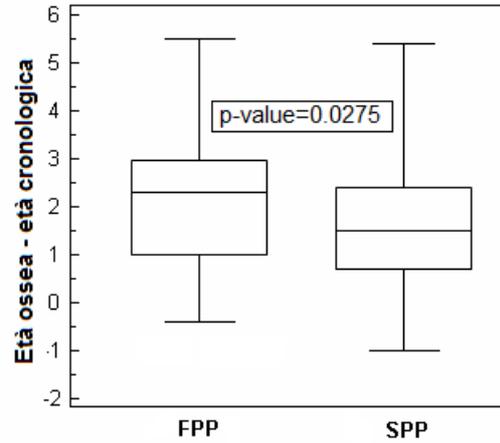


Figura 7. Grafico a scatola che rappresenta la dispersione dei valori dati dalla differenza di età ossea-età cronologica in base al tipo di gruppo di pazienti: forme sporadiche di pubertà precoce (SPP) e forme familiari di pubertà precoce (FPP). I valori vengono rappresentati come mediana (linea bianca), 25° e 75° percentile (estremi della scatola) e valori minimo e massimo; è inoltre indicato il p-value tra i due gruppi.

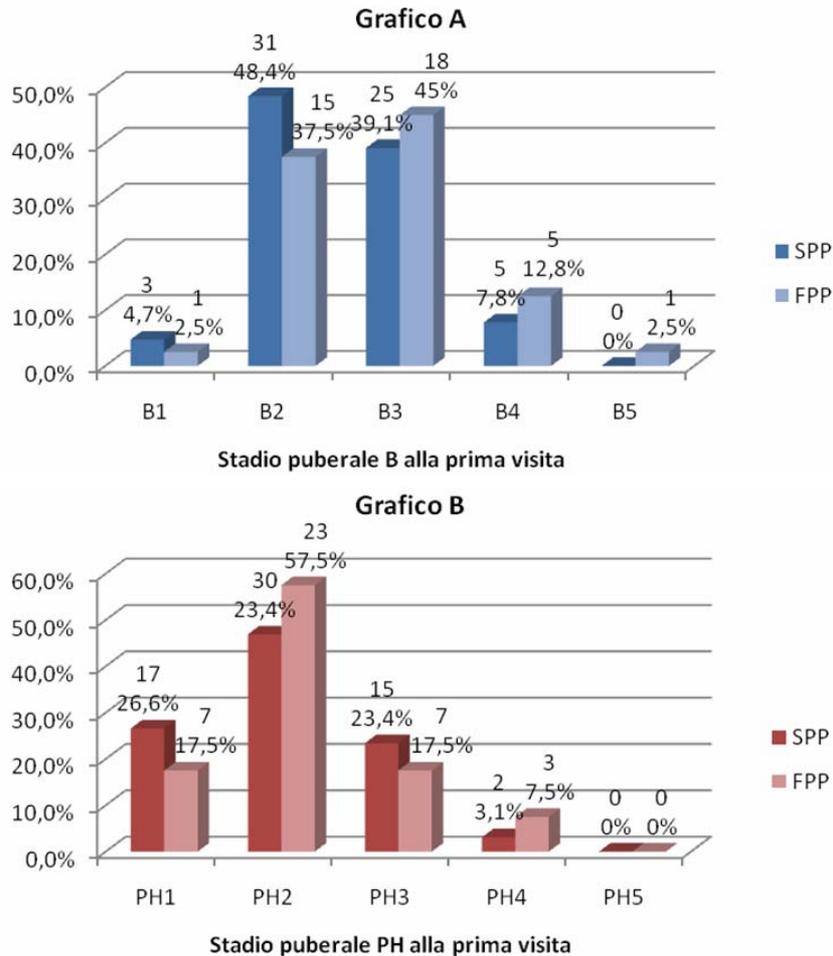


Figura 8. Confronto in percentuale tra forme sporadiche di pubertà precoce vera (SPP) e forme familiari di pubertà precoce vera (FPP) riguardante (grafico A) i diversi stadi B alla prima visita e (grafico B) i diversi stadi PH alla prima visita.

### **Bibliografia**

1. Larizza D, Calcaterra V, Mondello T et al. La pubertà precoce: aspetti diagnostici e terapeutici. *L'Endocrinologo* 2005;6:121-129.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2003;24(5):668-693.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman E et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 2004;99:5005-512.
4. Ruvalcaba RHA. Isosexual precocious puberty. *Am J Dis Child* 1985;139:1179-1180.
5. Rangasami JJ, Grant D. Familial precocious puberty in girls. *J R Soc Med* 1992;85:497-498.
6. Hopwood NJ, Kelch RP, Helder LJ. Familial precocious puberty in a brother and sister. *Am J Dis Child* 1981;135:78-79.
7. Rohn R, Rousonelos G. Familial Sexual Precocity. *Am J Dis Child* 1986;140(8):741-742.
8. Fraise SD, Brenner FP. Familial Complete Precocious Puberty Affecting Both Sexes. *Am J Dis Child* 1982;136(6):560-561.
9. De Vries L. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1794-1800.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;4:291.
11. Cacciari E, Milani S, Balsamo A et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist 2<sup>nd</sup> Ed. *Stanford University Press*, Stanford 1959.