

I nuovi percentili italiani

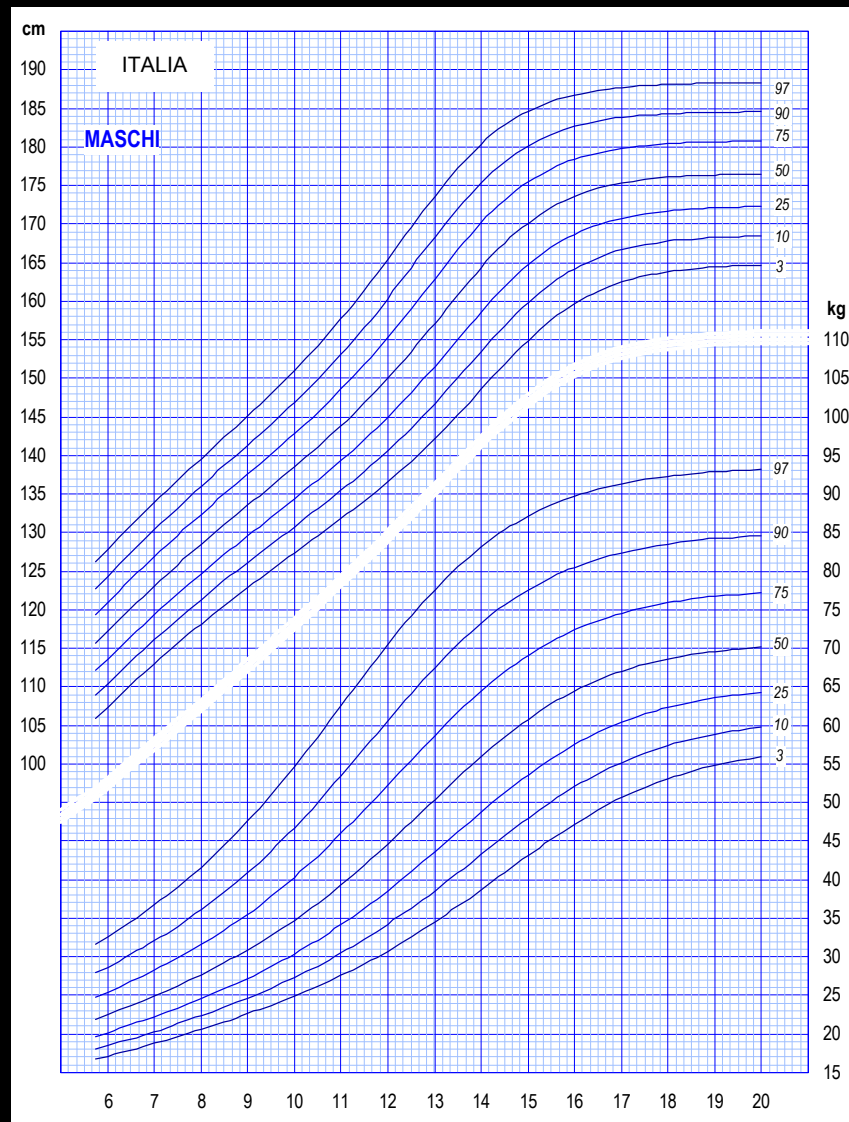
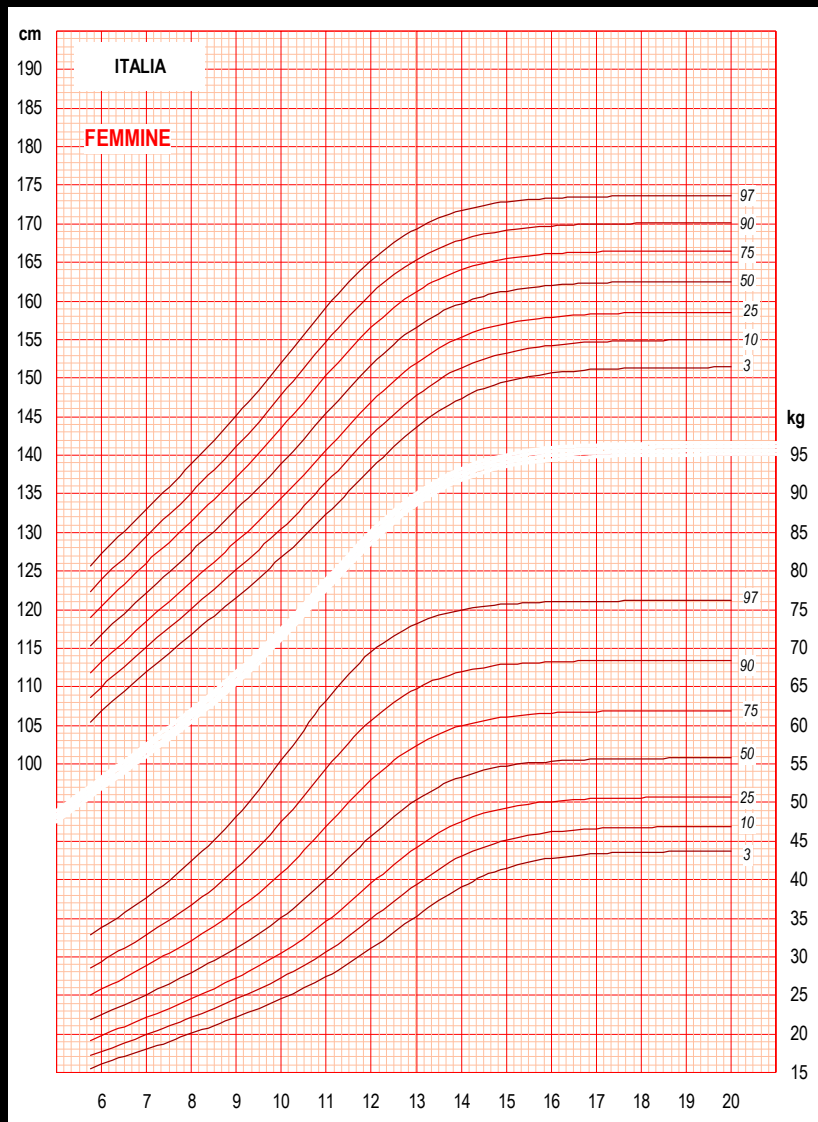
Alessandro Cicognani

Università di Bologna



Acciari E, Milani S, Balsamo A and SIEDP Directive Council 2002-03:
Italian cross sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20yr)".
 Eur J Clin Nutr. 2002, 56: 171-80

N° soggetti 54.00
Misurati 1996-200
Regioni 16/20



**LIMITI
CARTE
SIEDP 2002**

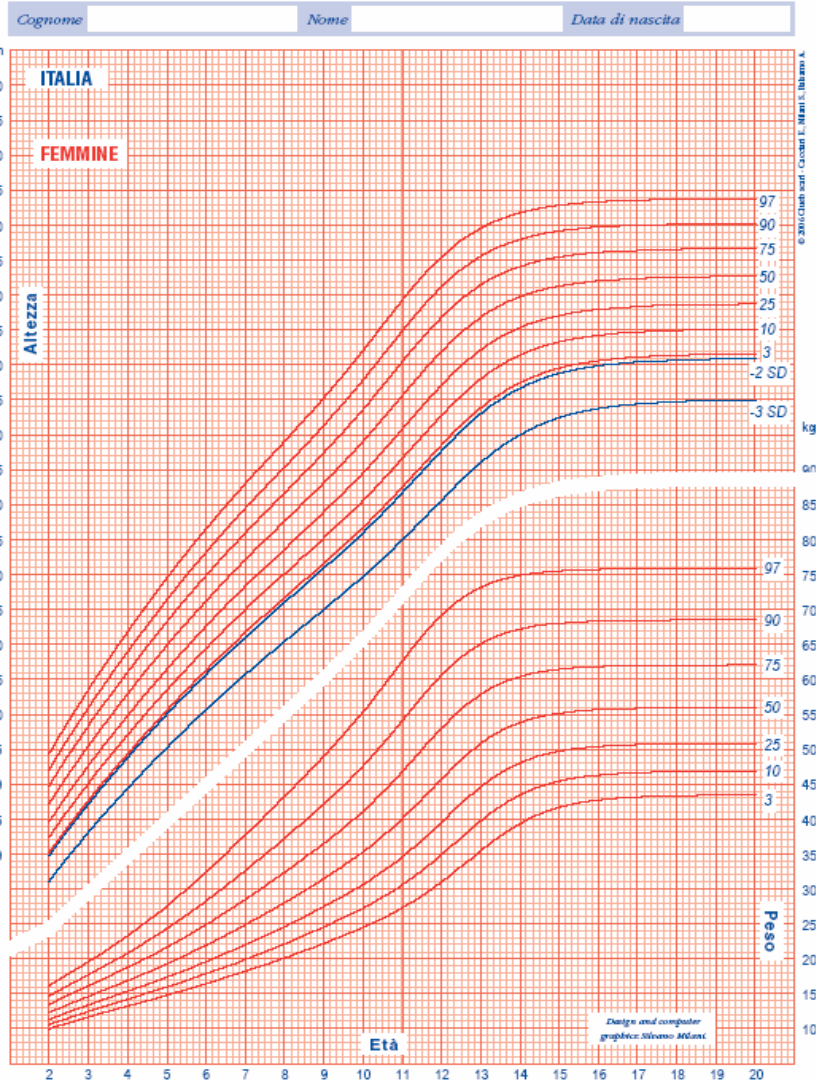


**MANCANZA
SOGGETTI
INFERIORI AI
6 ANNI**

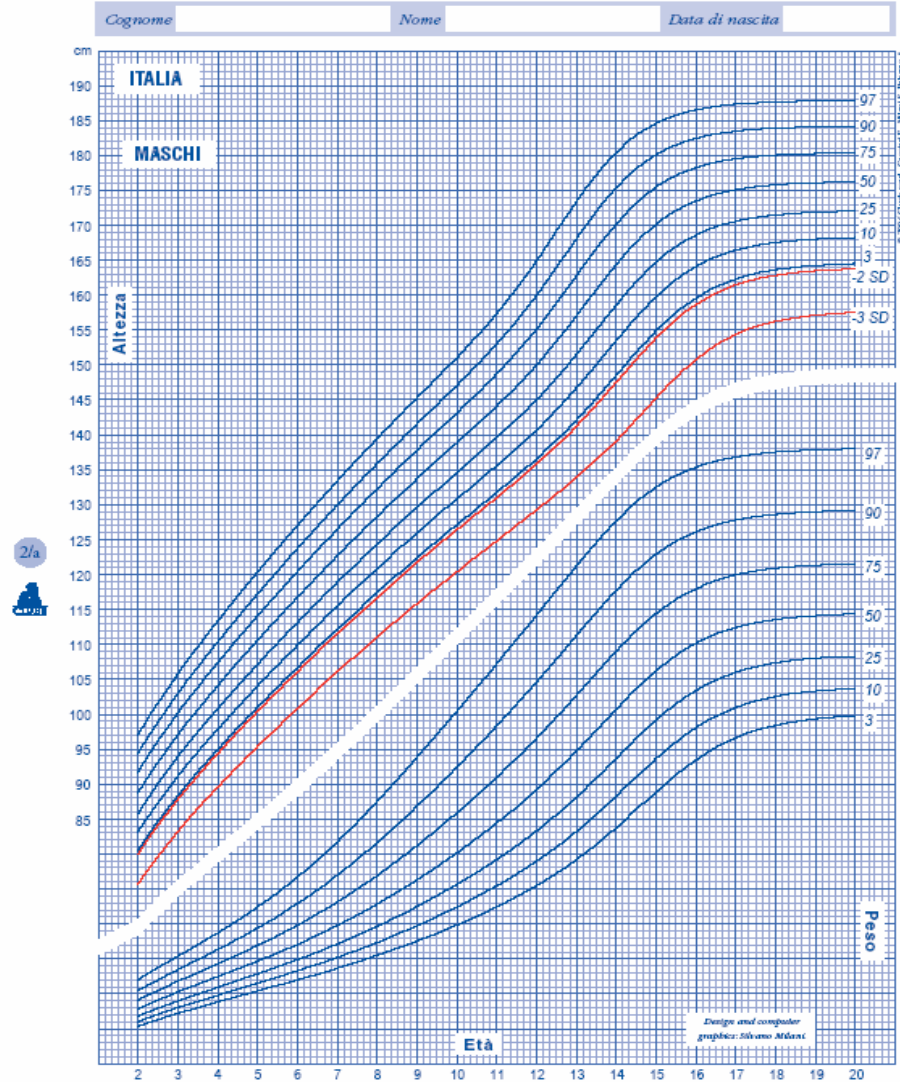
**SOTTOSTIMA
OBESITA'
VS
COLE et AI**

**ASSENZA
CURVE
IN DS
(NOTA 39)**

Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

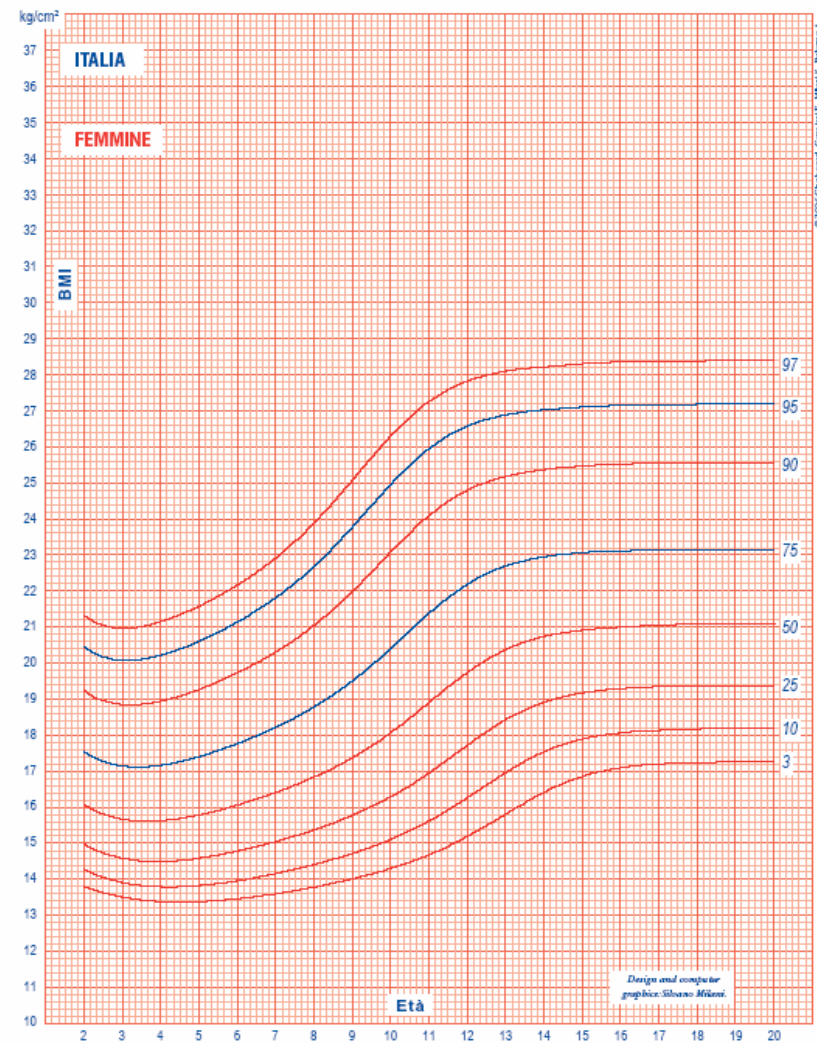


Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



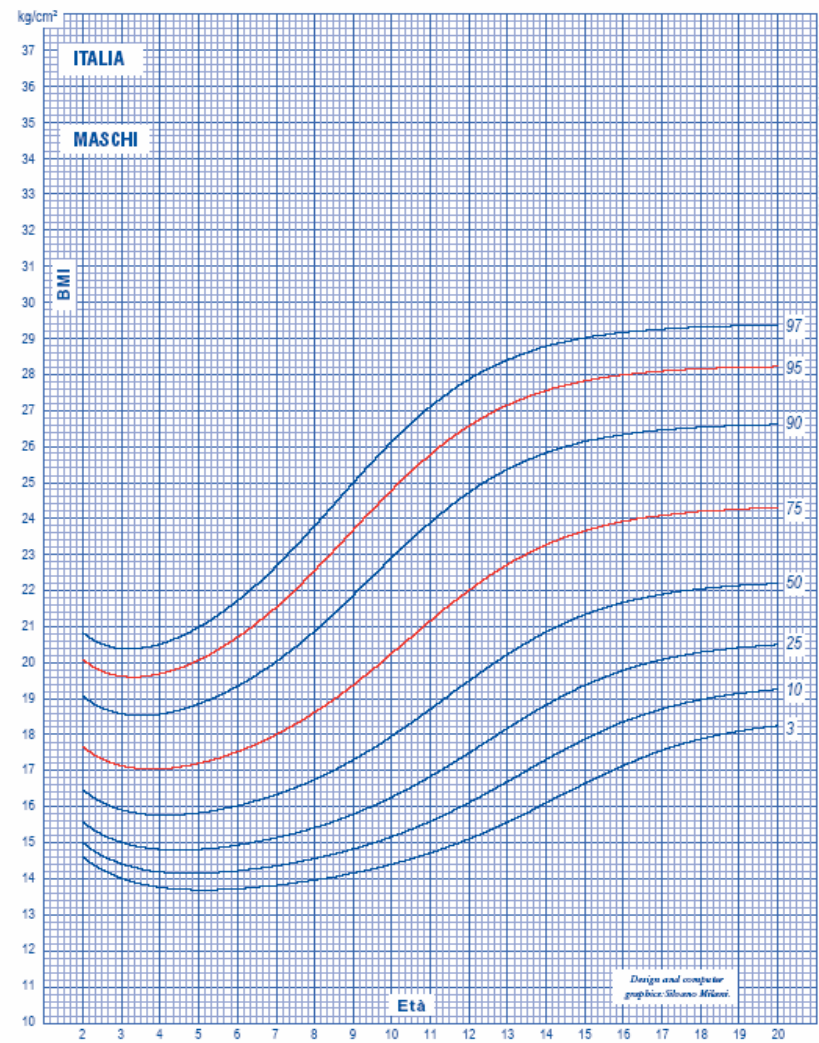
Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome Nome Data di nascita



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome Nome Data di nascita



Valori numerici dei centili, valori delle potenze, mediane e coefficienti di variazione

Table 1C - Whole Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as -3 SD, -2SD (only for height), 3rd, 50th and 97th centiles, and extra-centiles for overweight (OW) and obesity (OB), only for BMI.

Age (yr)	Girls													Boys												
	Height					Weight			BMI					Height					Weight			BMI				
	-3 SD	-2 SD	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	OW	OB	-3 SD	-2 SD	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	OW	OB
2.0	76.0	79.7	80.1	87.2	94.3	9.9	12.3	16.1	13.8	16.1	21.4	18.7	22.9	75.6	80.0	80.5	88.8	97.0	10.3	12.8	17.0	14.6	16.5	20.8	18.0	21.4
2.5	79.6	83.5	83.9	91.4	99.0	10.8	13.4	17.8	13.6	15.8	21.1	18.4	22.6	79.6	84.1	84.6	93.1	101.6	11.2	14.0	18.7	14.3	16.1	20.5	17.7	21.1
3.0	83.0	87.1	87.5	95.4	103.4	11.6	14.5	19.5	13.5	15.7	21.0	18.3	22.6	83.2	87.8	88.3	97.0	105.8	12.1	15.2	20.3	14.0	15.9	20.4	17.5	21.0
3.5	86.2	90.5	91.0	99.2	107.7	12.4	15.7	21.3	13.4	15.6	21.1	18.3	22.7	86.5	91.2	91.7	100.7	109.7	13.0	16.3	22.0	13.9	15.8	20.4	17.4	21.0
4.0	89.3	93.7	94.2	102.8	111.7	13.2	16.8	23.2	13.4	15.6	21.2	18.4	22.9	89.6	94.4	95.0	104.1	113.4	13.8	17.4	23.7	13.8	15.8	20.5	17.4	21.2
4.5	92.3	96.9	97.4	106.4	115.6	13.9	18.0	25.3	13.4	15.7	21.4	18.5	23.1	92.5	97.5	98.1	107.4	117.0	14.6	18.5	25.5	13.7	15.8	20.7	17.5	21.4
5.0	95.1	99.9	100.5	109.7	119.4	14.7	19.2	27.5	13.4	15.8	21.6	18.7	23.3	95.4	100.4	101.0	110.7	120.4	15.3	19.6	27.4	13.7	15.8	21.0	17.6	21.7
5.5	97.9	102.8	103.4	113.0	123.0	15.5	20.5	29.9	13.4	15.9	21.9	18.9	23.6	98.2	103.3	103.9	113.8	123.8	16.1	20.8	29.4	13.7	15.9	21.3	17.8	22.1
6.0	100.6	105.6	106.3	116.1	126.5	16.4	21.9	32.3	13.5	16.1	22.2	19.1	23.9	100.9	106.1	106.8	116.8	127.1	16.9	22.0	31.7	13.7	16.0	21.7	18.0	22.5
6.5	103.1	108.4	109.0	119.2	129.7	17.2	23.3	34.9	13.5	16.2	22.6	19.4	24.3	103.5	108.9	109.5	119.8	130.3	17.8	23.3	34.1	13.8	16.2	22.2	18.2	23.0
7.0	105.6	111.0	111.6	122.0	132.9	18.1	24.8	37.6	13.6	16.4	23.0	19.7	24.7	106.1	111.6	112.2	122.8	133.5	18.6	24.7	36.7	13.8	16.3	22.7	18.5	23.6
7.5	108.0	113.5	114.2	124.8	136.0	19.1	26.4	40.4	13.7	16.6	23.4	20.1	25.3	108.6	114.2	114.9	125.6	136.6	19.5	26.2	39.5	13.9	16.5	23.2	18.8	24.2
8.0	110.4	116.0	116.6	127.6	139.0	20.1	28.0	43.2	13.8	16.9	23.9	20.4	25.8	111.1	116.8	117.5	128.4	139.6	20.5	27.8	42.5	14.0	16.8	23.8	19.2	24.8
8.5	112.6	118.4	119.1	130.3	142.0	21.1	29.6	46.0	13.9	17.1	24.5	20.8	26.5	113.5	119.3	120.0	131.1	142.5	21.5	29.5	45.6	14.1	17.0	24.4	19.6	25.4
9.0	114.9	120.8	121.5	133.1	145.2	22.1	31.4	48.9	14.0	17.4	25.1	21.3	27.2	115.9	121.8	122.5	133.8	145.4	22.5	31.3	48.8	14.2	17.3	25.0	20.0	26.1
9.5	117.3	123.3	124.0	135.9	148.5	23.2	33.2	52.0	14.1	17.7	25.8	21.8	27.8	118.2	124.2	124.9	136.4	148.3	23.6	33.2	52.1	14.3	17.6	25.6	20.5	26.6
10.0	119.7	125.9	126.7	139.0	152.0	24.4	35.2	55.3	14.3	18.1	26.4	22.4	28.4	120.5	126.5	127.2	139.0	151.2	24.8	35.1	55.5	14.4	18.0	26.1	20.9	27.2
10.5	122.2	128.7	129.5	142.2	155.6	25.7	37.5	58.8	14.5	18.5	26.9	22.9	28.9	122.7	128.8	129.5	141.6	154.3	26.1	37.2	58.9	14.6	18.3	26.6	21.4	27.7
11.0	124.9	131.6	132.4	145.5	159.2	27.2	40.0	62.5	14.7	18.9	27.3	23.4	29.2	124.9	131.1	131.9	144.3	157.5	27.4	39.4	62.3	14.7	18.7	27.1	21.9	28.1
11.5	127.7	134.6	135.5	148.8	162.5	28.9	42.7	66.0	14.9	19.4	27.7	23.9	29.4	127.1	133.5	134.2	147.1	161.1	28.9	41.7	65.7	14.9	19.1	27.5	22.4	28.4
12.0	130.5	137.6	138.5	151.9	165.4	30.9	45.6	69.1	15.2	19.8	27.9	24.3	29.5	129.4	135.9	136.7	150.2	165.1	30.4	44.2	69.2	15.1	19.5	27.9	22.8	28.7
12.5	133.3	140.4	141.3	154.6	167.7	33.1	48.4	71.4	15.5	20.1	28.1	24.6	29.6	131.7	138.5	139.4	153.5	169.4	32.2	46.9	72.8	15.3	19.9	28.2	23.2	29.0
13.0	135.9	142.9	143.8	156.8	169.5	35.4	50.7	73.1	15.8	20.4	28.2	24.8	29.7	134.0	141.4	142.3	157.2	173.6	34.2	49.7	76.3	15.6	20.2	28.4	23.6	29.2
13.5	138.1	145.0	145.8	158.4	170.8	37.5	52.5	74.2	16.1	20.6	28.3	24.9	29.7	136.6	144.4	145.4	161.0	177.5	36.4	52.7	79.7	15.8	20.6	28.6	23.9	29.4
14.0	140.0	146.6	147.4	159.7	171.7	39.3	53.7	74.8	16.4	20.8	28.3	25.0	29.8	139.3	147.7	148.7	164.6	180.7	38.8	55.8	82.8	16.1	20.9	28.8	24.1	29.5
14.5	141.4	147.8	148.6	160.6	172.4	40.7	54.6	75.2	16.7	20.9	28.3	25.0	29.8	142.3	150.9	152.0	167.8	183.1	41.3	58.7	85.4	16.4	21.1	28.9	24.4	29.6
15.0	142.4	148.7	149.5	161.2	172.8	41.6	55.1	75.5	16.9	21.0	28.4	25.0	29.9	145.4	154.0	155.0	170.4	184.9	43.9	61.3	87.6	16.6	21.3	29.0	24.5	29.7
15.5	143.2	149.4	150.1	161.7	173.1	42.3	55.4	75.6	17.0	21.0	28.4	25.0	29.9	148.3	156.7	157.7	172.3	186.0	46.3	63.5	89.3	16.9	21.5	29.1	24.7	29.8
16.0	143.7	149.8	150.6	162.0	173.3	42.7	55.6	75.7	17.1	21.0	28.4	25.0	30.0	150.9	158.8	159.8	173.7	186.8	48.5	65.2	90.5	17.1	21.7	29.2	24.8	29.8
16.5	144.1	150.1	150.9	162.2	173.4	42.9	55.7	75.7	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	153.0	160.5	161.4	174.7	187.3	50.3	66.6	91.4	17.4	21.8	29.2	24.9	29.9
17.0	144.4	150.4	151.1	162.3	173.5	43.1	55.8	75.8	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	154.6	161.7	162.5	175.3	187.6	51.7	67.5	92.0	17.6	21.9	29.3	24.9	29.9
17.5	144.5	150.5	151.2	162.4	173.6	43.2	55.8	75.8	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	155.7	162.5	163.3	175.8	187.8	52.7	68.2	92.4	17.7	22.0	29.3	25.0	30.0
18.0	144.7	150.6	151.3	162.5	173.6	43.3	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	156.5	163.1	163.9	176.0	188.0	53.5	68.7	92.7	17.9	22.0	29.3	25.0	30.0
19.0	144.8	150.8	151.5	162.6	173.7	43.4	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	157.3	163.7	164.5	176.4	188.1	54.4	69.2	93.0	18.1	22.1	29.3	25.0	30.0
20.0	144.9	150.8	151.5	162.6	173.7	43.4	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	157.7	164.0	164.8	176.5	188.2	54.8	69.5	93.1	18.3	22.2	29.4	25.0	30.0

Italia Centro-Nord

N° soggetti 34.745

Regioni:

Piemonte,
Lomabrdia,
Veneto,
Liguria,
Emilia-Romagna,
Toscana,
Marche,
Umbria,
Lazio



Italia Sud-Isole

N° soggetti 35.172

Regioni:

Abruzzo,
Molise,
Campania,
Puglia,
Calabria,
Sicilia,
Sardegna



Classi di età

3-18 anni 2000/6000 soggetti

2 anni 1.666

19 anni 1.232

20 anni 198

2-6 anni 13.735

(di cui 7.122 maschi e femmine 6.623)



Metodi

Strumento: stadiometro Harpenden portatile

N° 3 misure nella stessa mattina

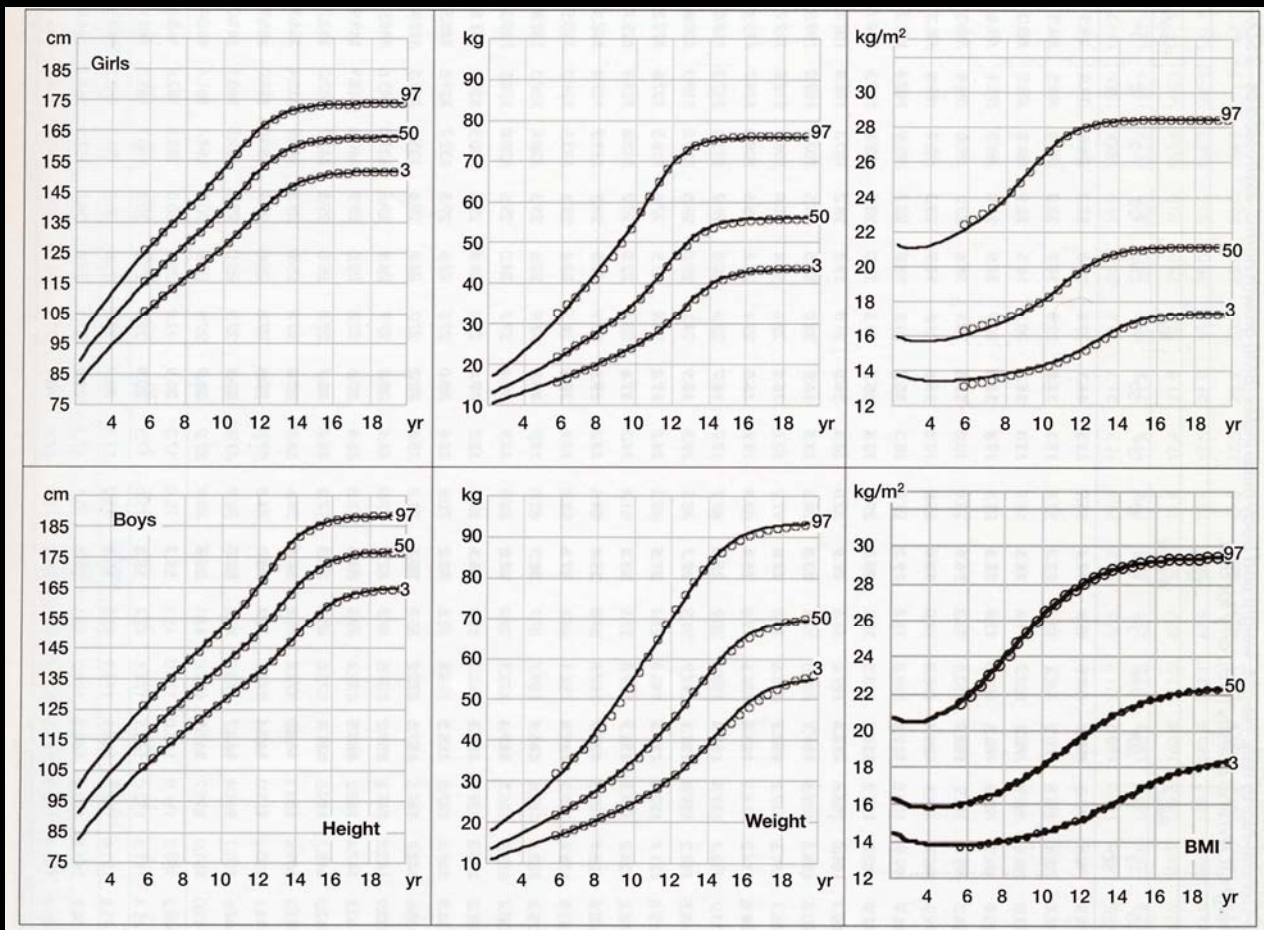
Peso arrotondato ai 100 g più vicini

BMI= peso (kg)/altezza (metri²)

Metodo: EMGF (extended mechanistic growth function)



Confronto SIEDP-2002 vs SIEDP-2006



Le nuove carte si sovrappongono alle precedenti per l'altezza con minime differenze per il peso e il BMI.

Le differenze maggiori si osservano nelle bambine per il BMI a 6 anni: 0,32 (3rd), -0,27 (50th), -0,33 (97th) kg/m²

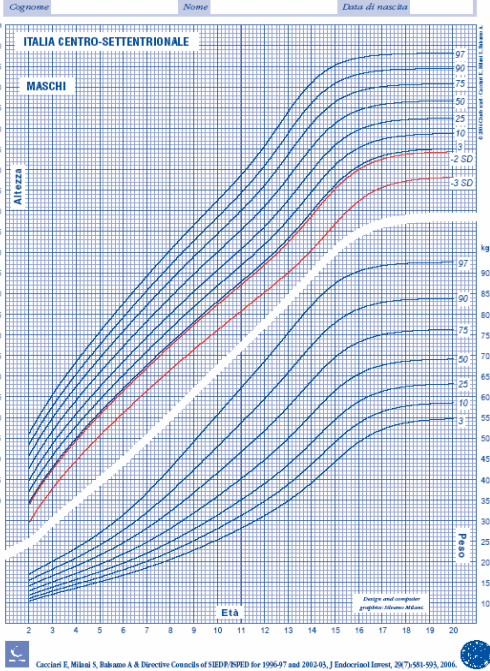
Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

Altezza maschi

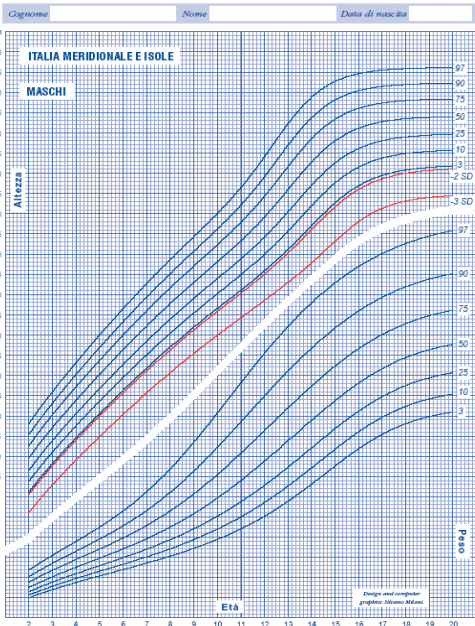
A 2 anni di età i bambini del Sud-Isole sono più alti di 2 cm.

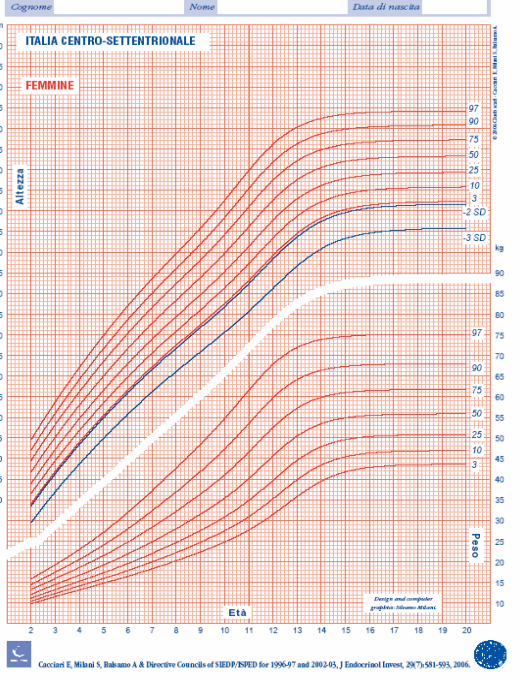
Questa differenza cala gradualmente e dai 4 anni è maggiore la statura dei bambini del Centro-Nord fino ad un massimo di +3,1 cm a 15,5 anni.

La differenza adulta è di 2,4 cm. Il picco di velocità di crescita è di 3 mesi più precoce (13,0 vs 13,25) per i ragazzi del Sud-Isole .

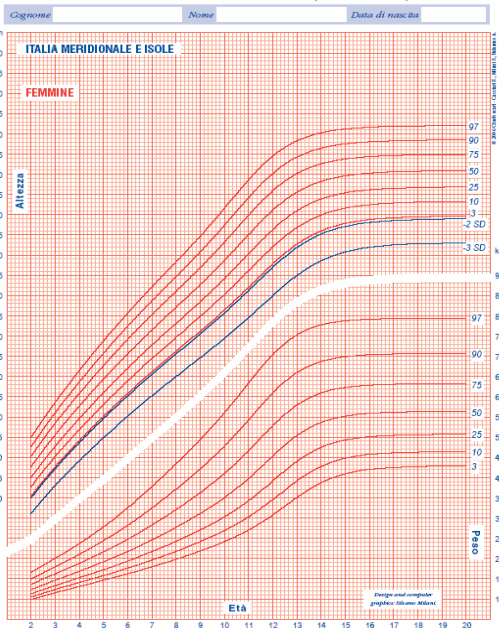


Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI





Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

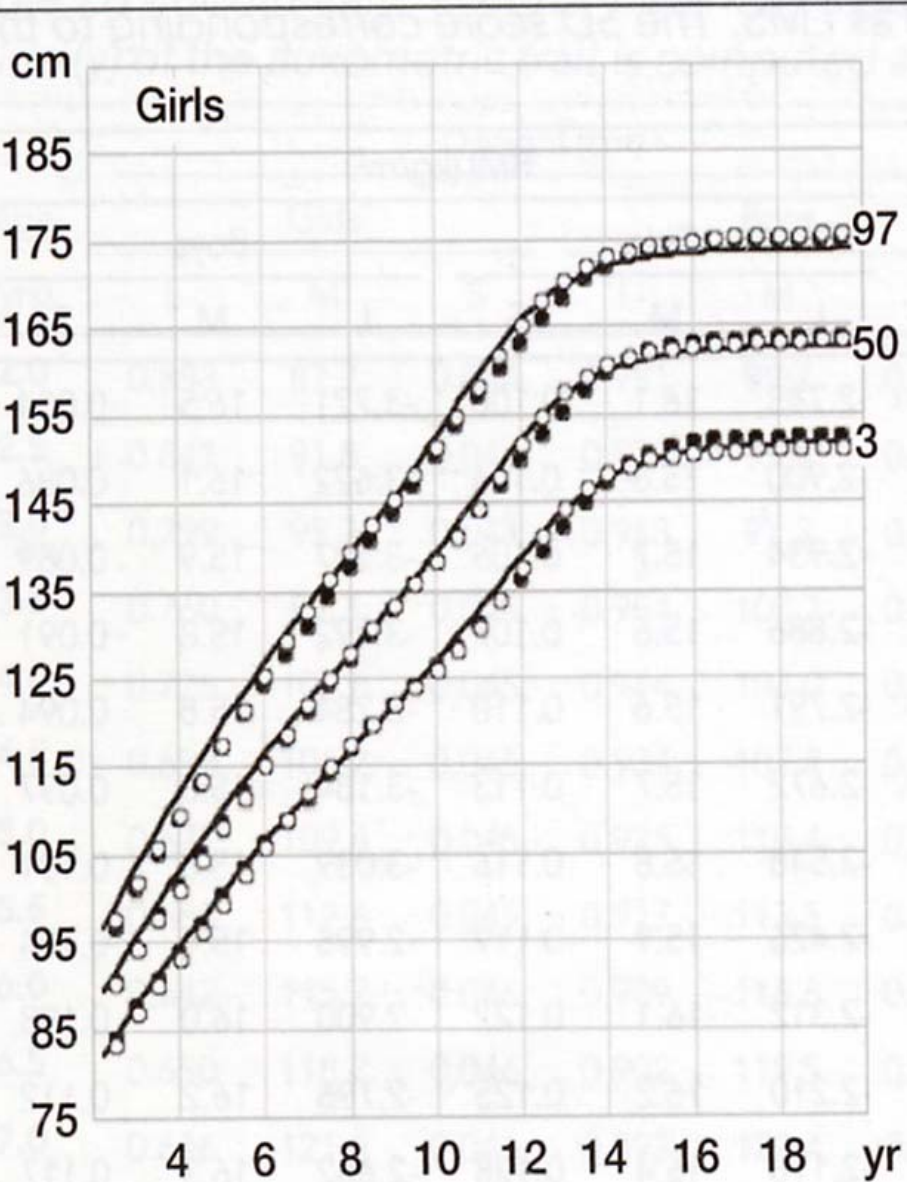
Altezza femminile

A 2 anni le bambine del Sud-Isole sono più alte di 1 cm.

Dai 4 anni quelle del Centro-Nord sopravanzano le coetanee del Sud-Isole (massimo +1,2 cm a 7,5 anni).

L'altezza adulta differisce di 2,3 cm.
Il picco di velocità di crescita è di 6 mesi anticipato per le bambine del Sud-Isole (10,75 vs 11,25).

ALTEZZA SIEDP 2006 vs 2000-CDC e UK 90



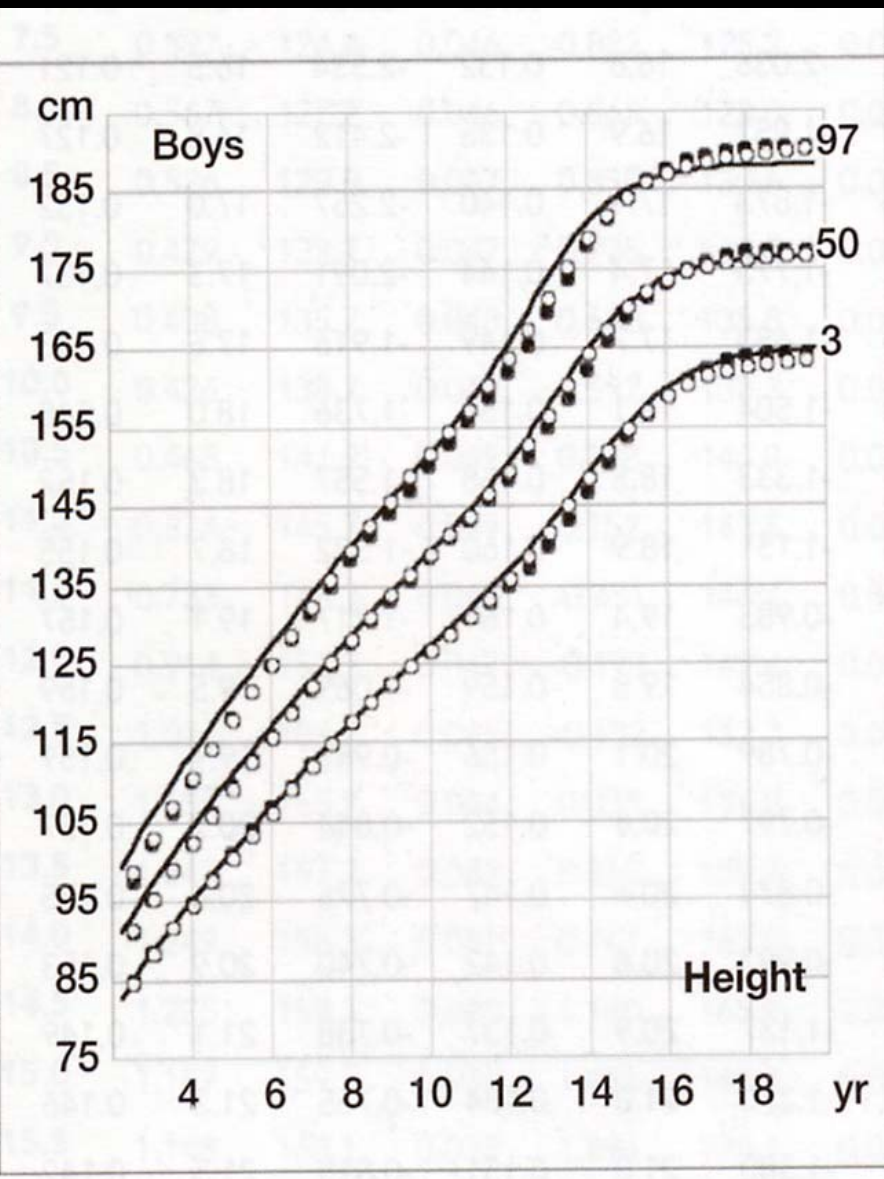
Le differenze tra le tre carte sono modeste.

Femmine: le bambine italiane sono più alte delle coetanee USA fino ai 7 anni (mx 1,8 cm a 7 anni) e di nuovo tra i 9,5 e i 12 anni (max 1,3 cm a 11 anni) e più alte delle coetanee UK fino ai 14 anni (max 2,1 cm a 12 anni).

L'altezza finale è però inferiore di 0,8 cm vs USA e 1,0 cm vs UK.

○ USA ● UK

ALTEZZA SIEDP 2006 vs 2000-CDC e UK 90

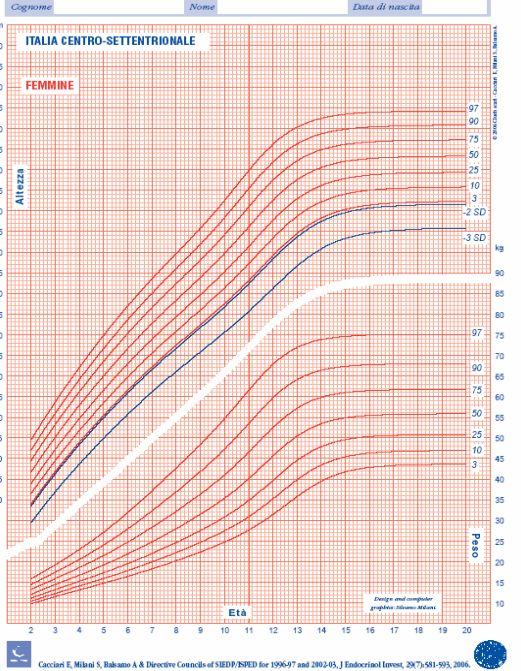


Maschi: i bambini italiani sono più alti dei coetanei USA e UK (max 1,9 cm vs USA e 2,4 cm vs UK).

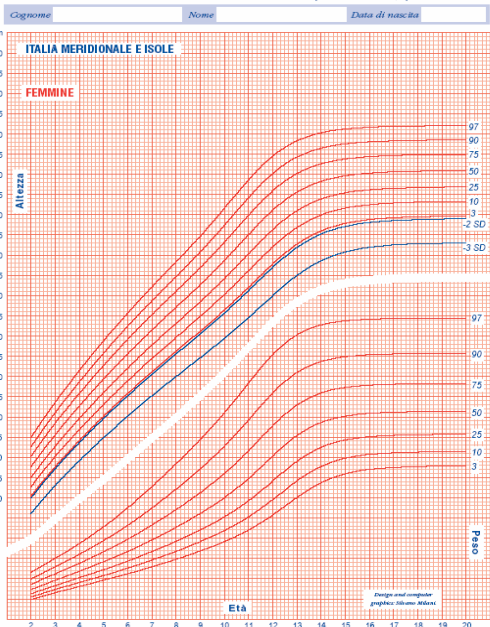
La statura finale è però inferiore di 0,4 cm vs USA e 1,0 cm vs UK

○ USA

● UK



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

Peso femminile

Il 3° e 50° percentile del Centro-Nord e Sud-Isole sono simili a tutte le età (differenza < 1,0 kg)

Il 97° percentile del Sud-Isole diviene invece progressivamente più alto con gli anni (età adulta + 4,4 kg).

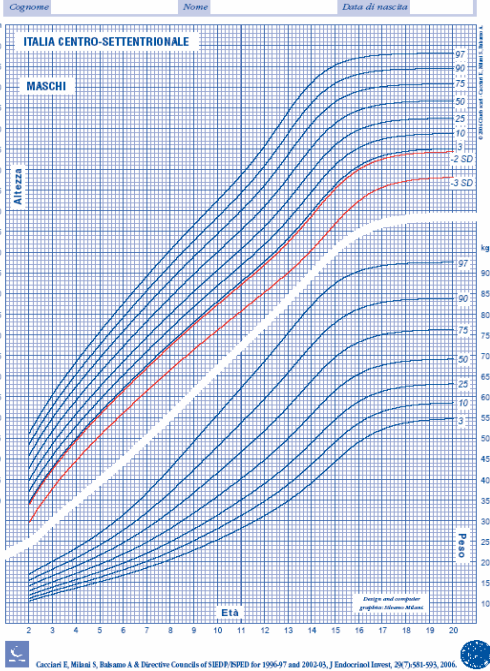
Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

Peso maschi

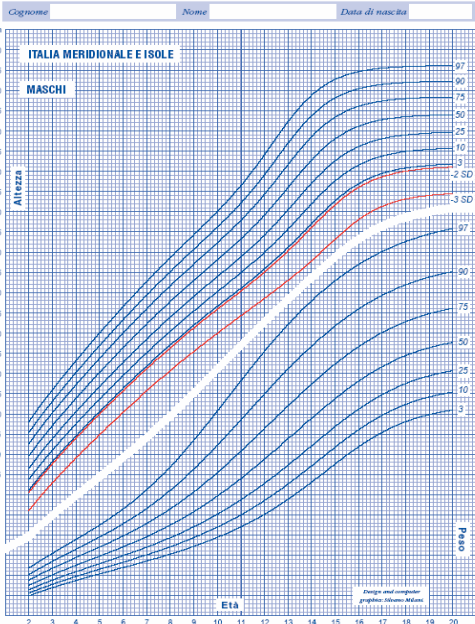
Dai 7 ai 17,5 anni i maschi del Centro-Nord sono più pesanti di quelli del sud (max 2,7 kg a 15,5 anni).

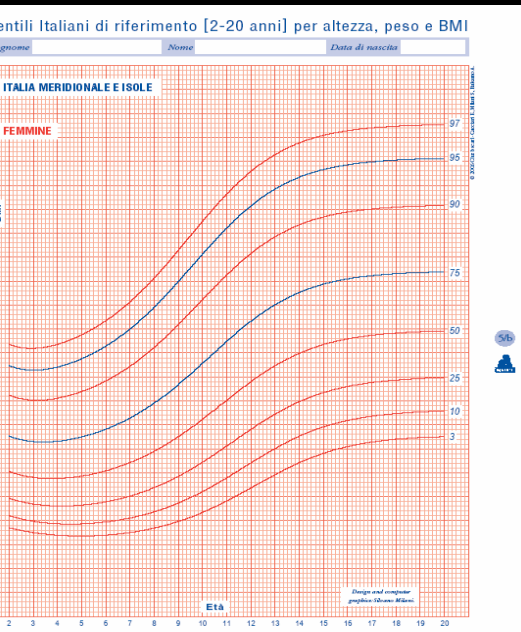
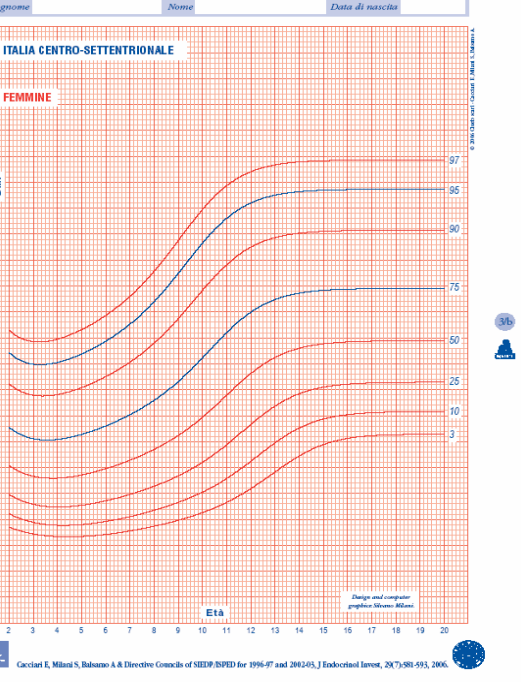
In età adulta il peso dei maschi del Sud-Isole supera di 3 kg quello dei pari età del Centro-Nord.

Dopo i 10,5 anni il 97° centile del sud è superiore a quello dei ragazzi del Centro-Nord.



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI





Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

BMI femminile

3° centile: non vi sono differenze sostanziali ($\pm 0,5 \text{ kg/m}^2$)

Mediana: una moderata differenza emerge nei valori dopo i 13-15 anni e a fine crescita il BMI delle ragazze del Sud-Isole è maggiore di 1 kg/m^2

97° centile delle ragazze del Sud-Isole è maggiore con una differenza che raggiunge i $2,6 \text{ kg/m}^2$ a fine crescita.

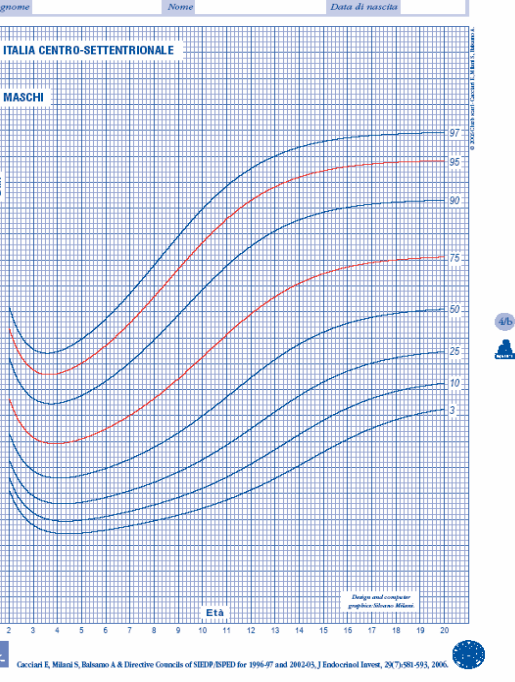
Confronto tra Centro-Nord e Sud-Isole

BMI maschi

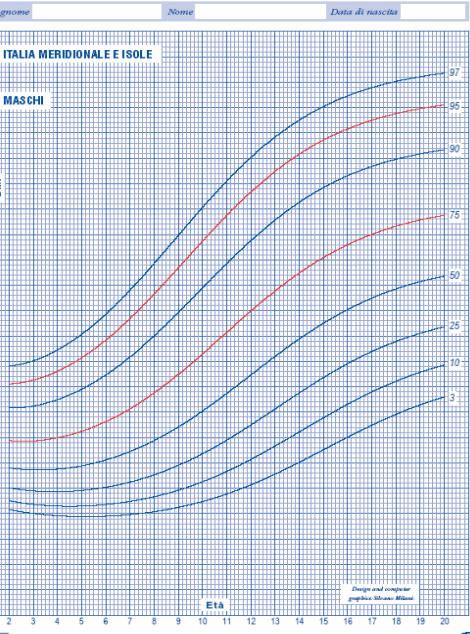
3° centile: non si osservano differenze sostanziali

Mediana: i valori del sud tendono ad essere maggiori dopo i 13-15 anni (+1,3 kg/m² a fine crescita).

97° centile: i maschi del sud sopravanzano dopo i 12 anni quelli dei pari età del nord (max 2,5 kg/m² a 20 anni)



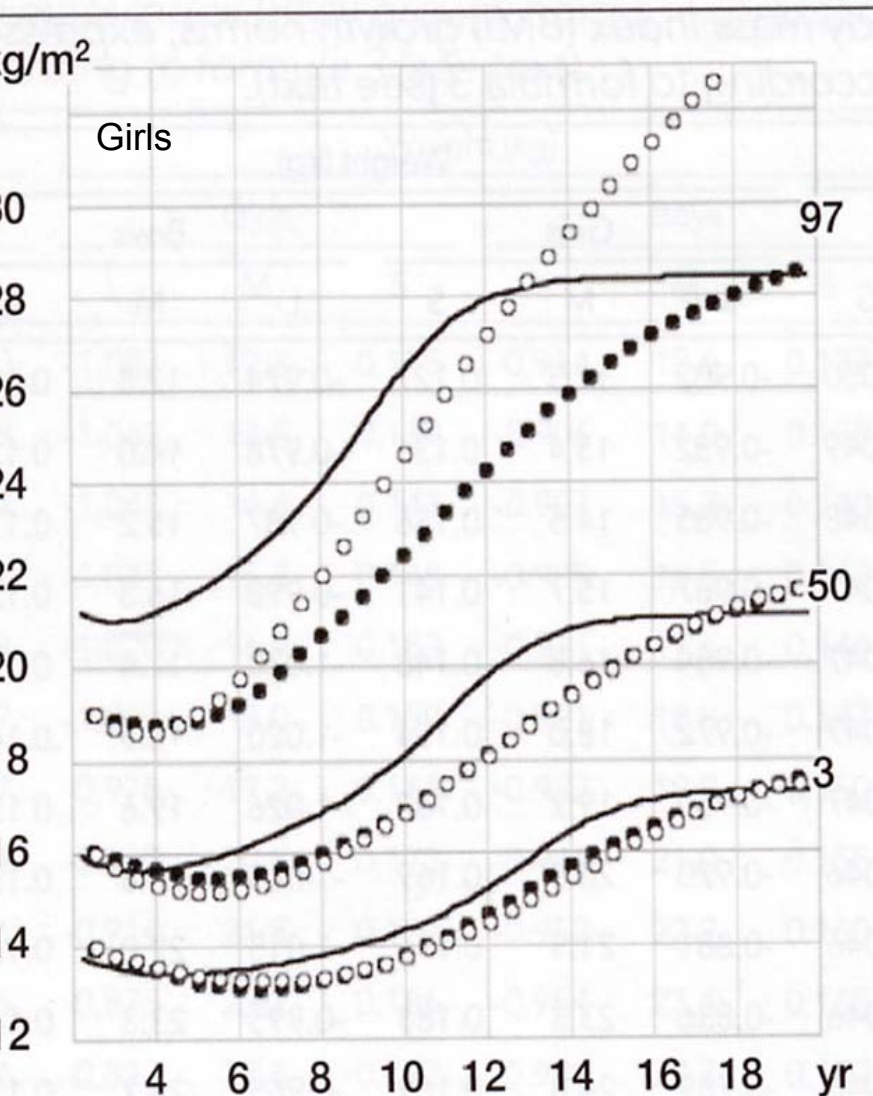
Percentili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



**Prevalenza (%) a 18 anni di
sovrappeso (BMI > 25 kg/m²)
e obesità (BMI >30 kg/m²)**

BMI a 18 anni	MASCHI		FEMMINE	
	NORD	SUD	NORD	SUD
> 25 kg/m²	17,1 %	27,8%	10,2%	19,2%
> 30 kg/m²	1,9%	4,6%	1,3%	3,5%

BMI SIEDP 2006 vs 2000-CDC e UK 90

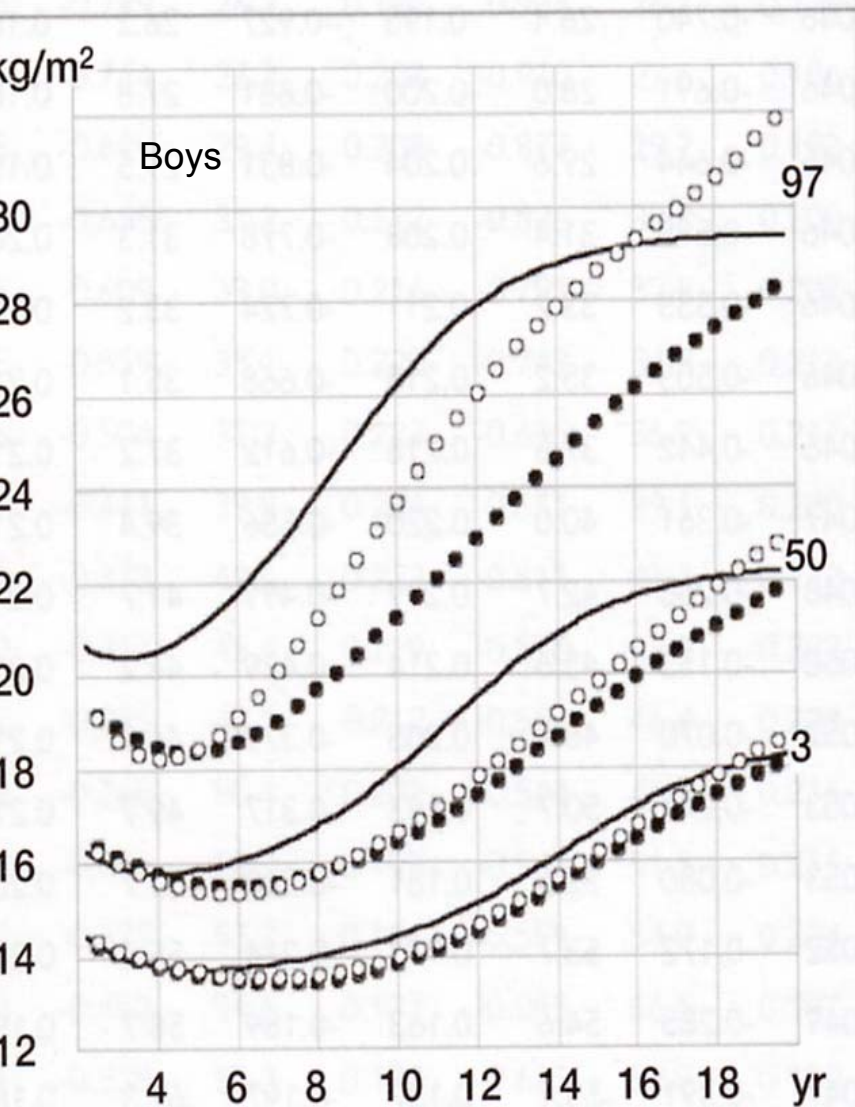


Femmine

3-50° centile: sovrapponibile a quelli USA e UK nell'età prescolare quindi divengono più alti fino ai 16-17 anni (max 1,7 kg/m² a 12,5 anni)

97° centile: è più alto di quello USA fino ai 13 anni e di quello UK fino ai 19 anni (max + 4 kg/m² a 13 anni vs UK e - 6,7 kg/m² a 20 anni vs USA)

BMI SIEDP 2006 vs 2000-CDC e UK 90



Maschi

3° centile: piccole differenze ($\pm 0,6$ kg/m²)

In media i bambini italiani sono più pesanti di quelli USA e UK tra i 4 e i 18 anni

max + 1,8 kg/m² vs USA

+ 2,2 kg/m² vs UK

a 13 anni

97° centile: è superiore per i ragazzi italiani fino ai 16 anni (USA) e 20 anni (UK)

○ USA

● UK

**Prevalenza (%) a 18 anni di sovrappeso (BMI > 25 kg/m²)
e obesità (BMI >30 kg/m²)**

	BMI > 25 kg/m²		BMI >30 kg/m²	
	MASCHI	FEMMINE	MASCHI	FEMMINE
SIEDP 2006	17,9	12,5	2,2	1,7
2000-CDC	18,7	17,9	3,6	5,4
UK 90	9,5	11,7	0,9	1,2

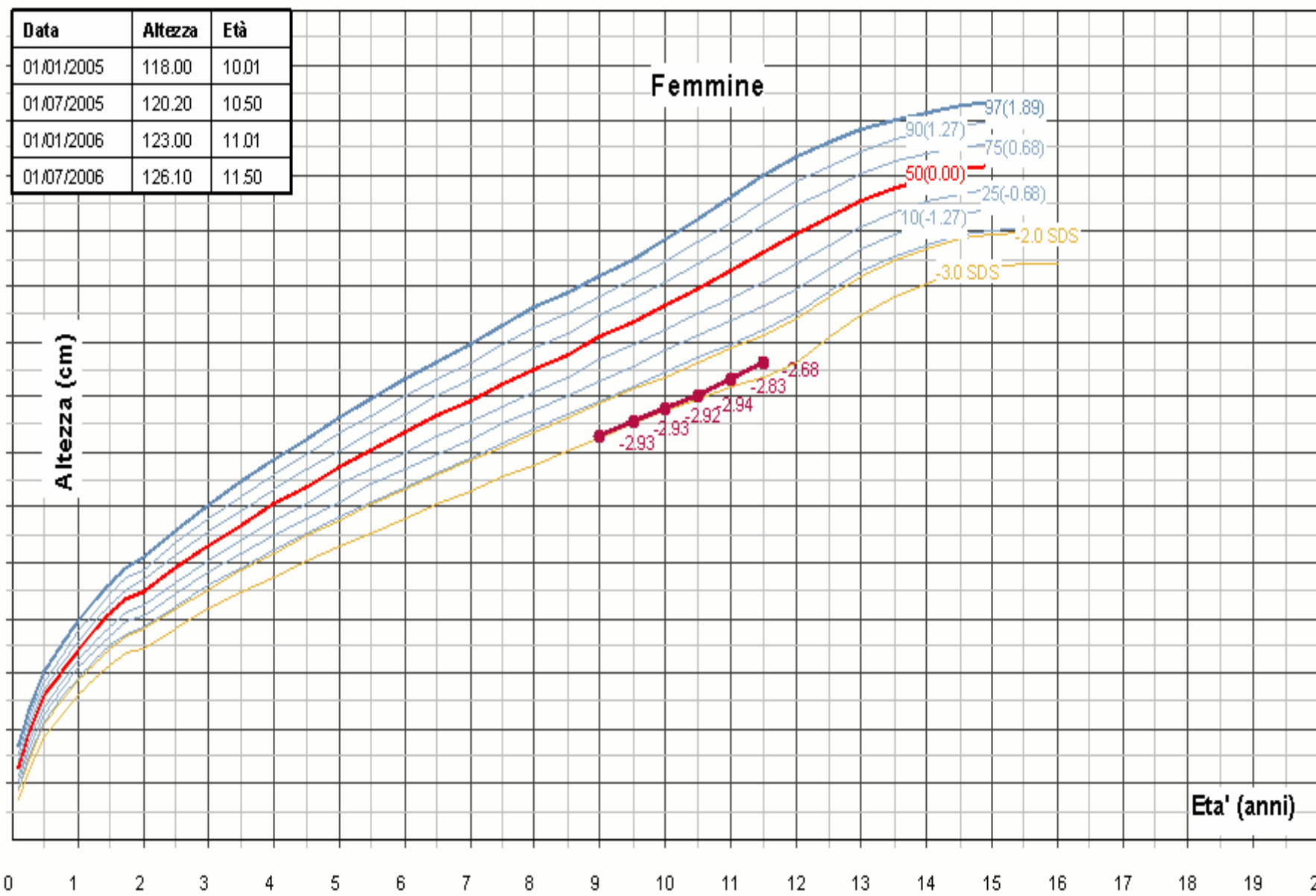
BMI Conclusione

I ragazzi italiani tendono ad essere più pesanti e raggiungono proporzioni corporee di tipo adulto più rapidamente dei loro pari USA e UK, ma non mostrano una maggiore prevalenza di sovrappeso ed obesità come adulti

Antonella, Sud-Isole, 11 anni : Tanner 1966

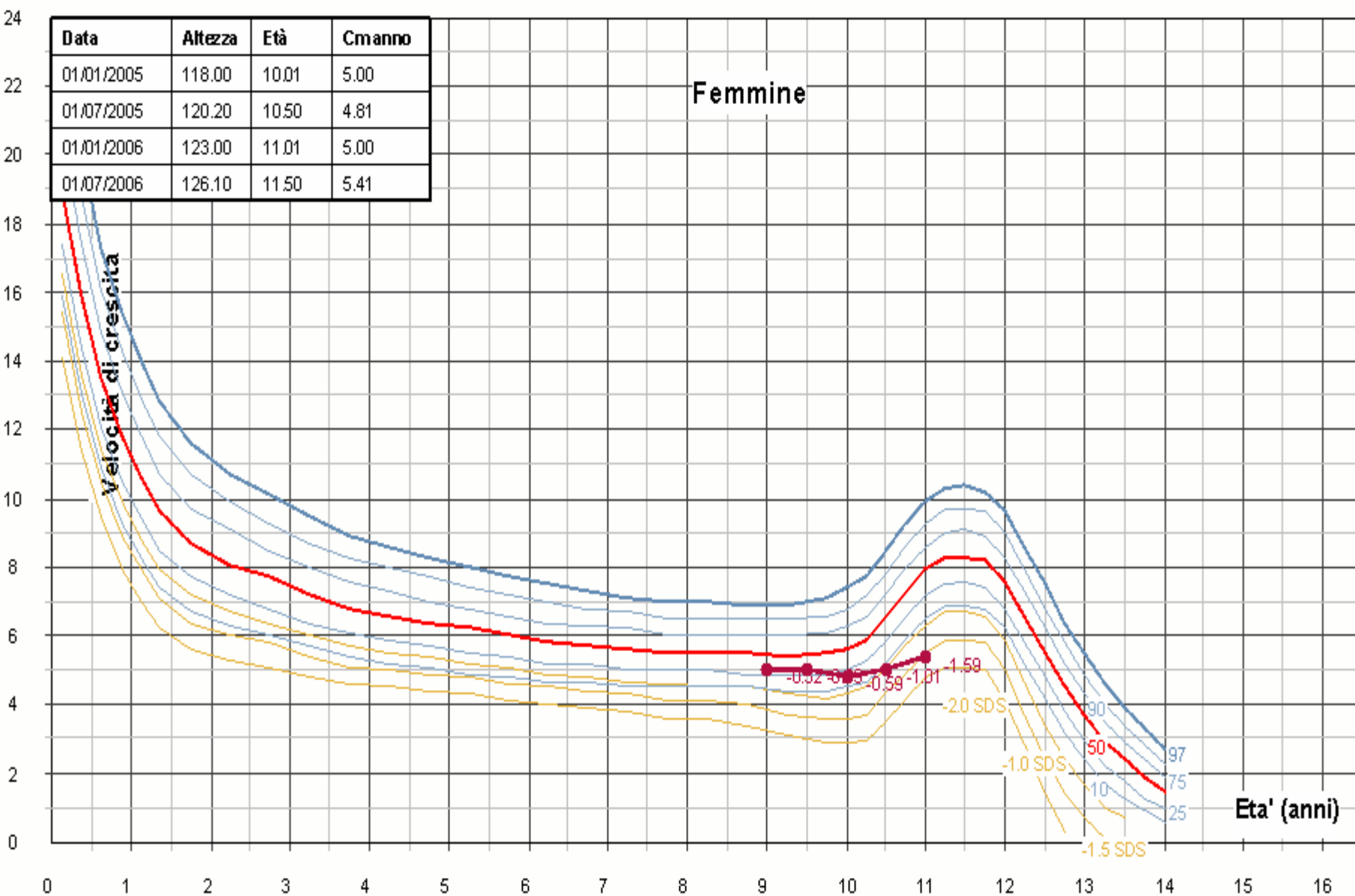
Curve di crescita da 0 a 20 anni: Femmine UK (Tanner 1966)

Data	Altezza	Età
01/01/2005	118.00	10.01
01/07/2005	120.20	10.50
01/01/2006	123.00	11.01
01/07/2006	126.10	11.50



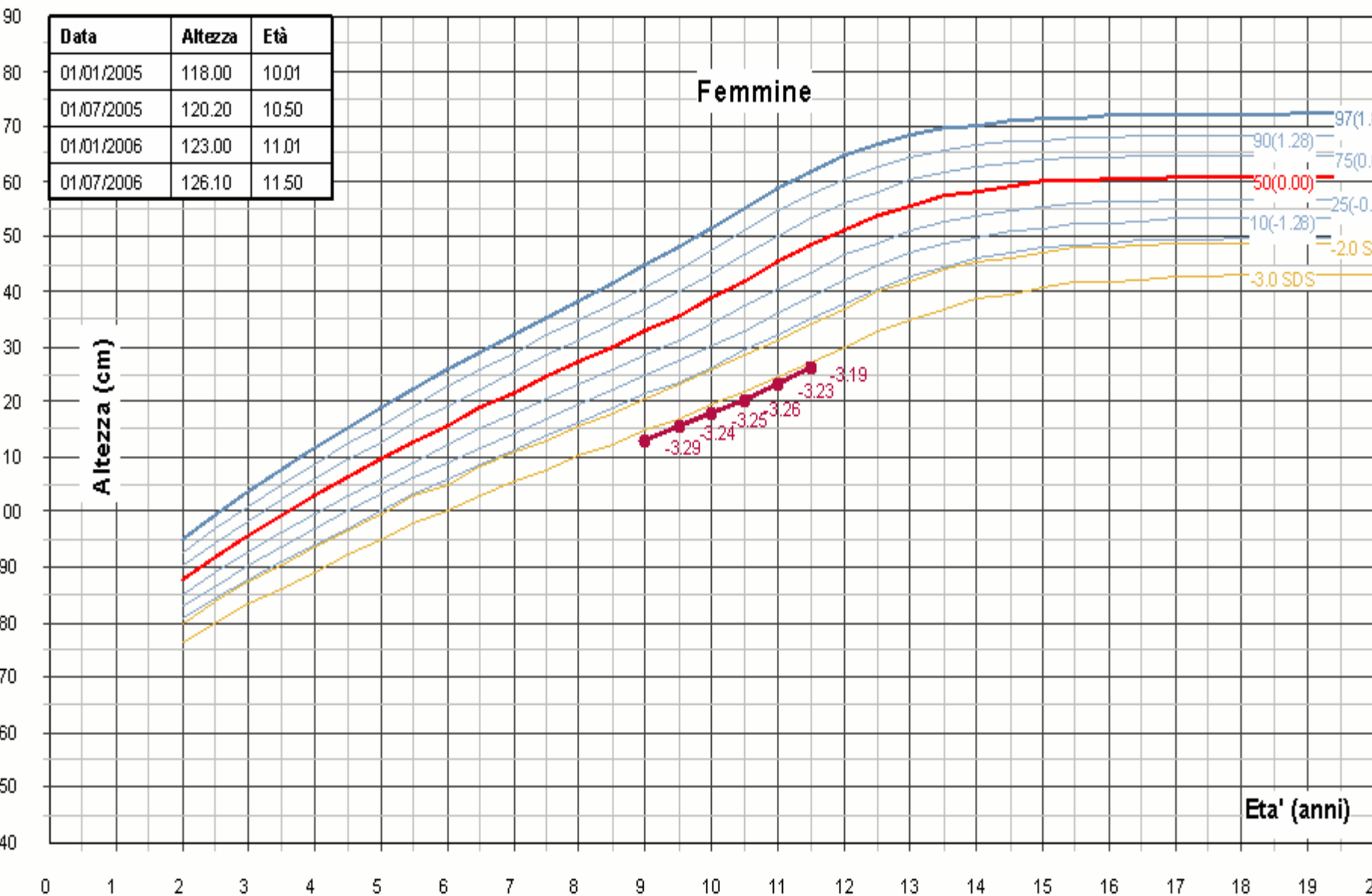
Antonella, Sud-Isole, 11 anni : Tanner 1966

Curve della velocità di crescita: Femmine UK (Tanner 1966)



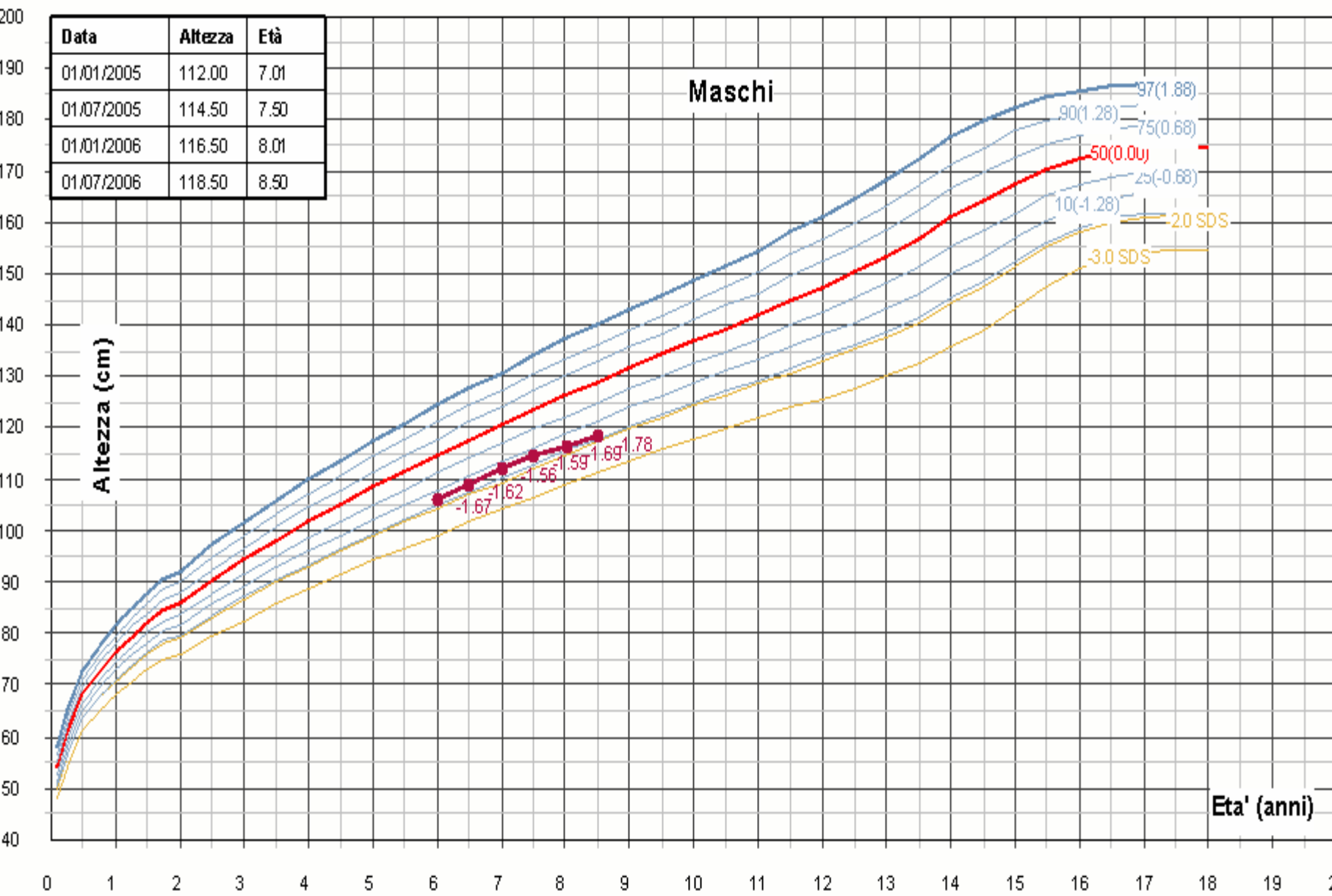
Antonella, Sud-Isole, 11 anni: Cacciari 2006

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Femmine ITA Sud (Cacciari, 2006)

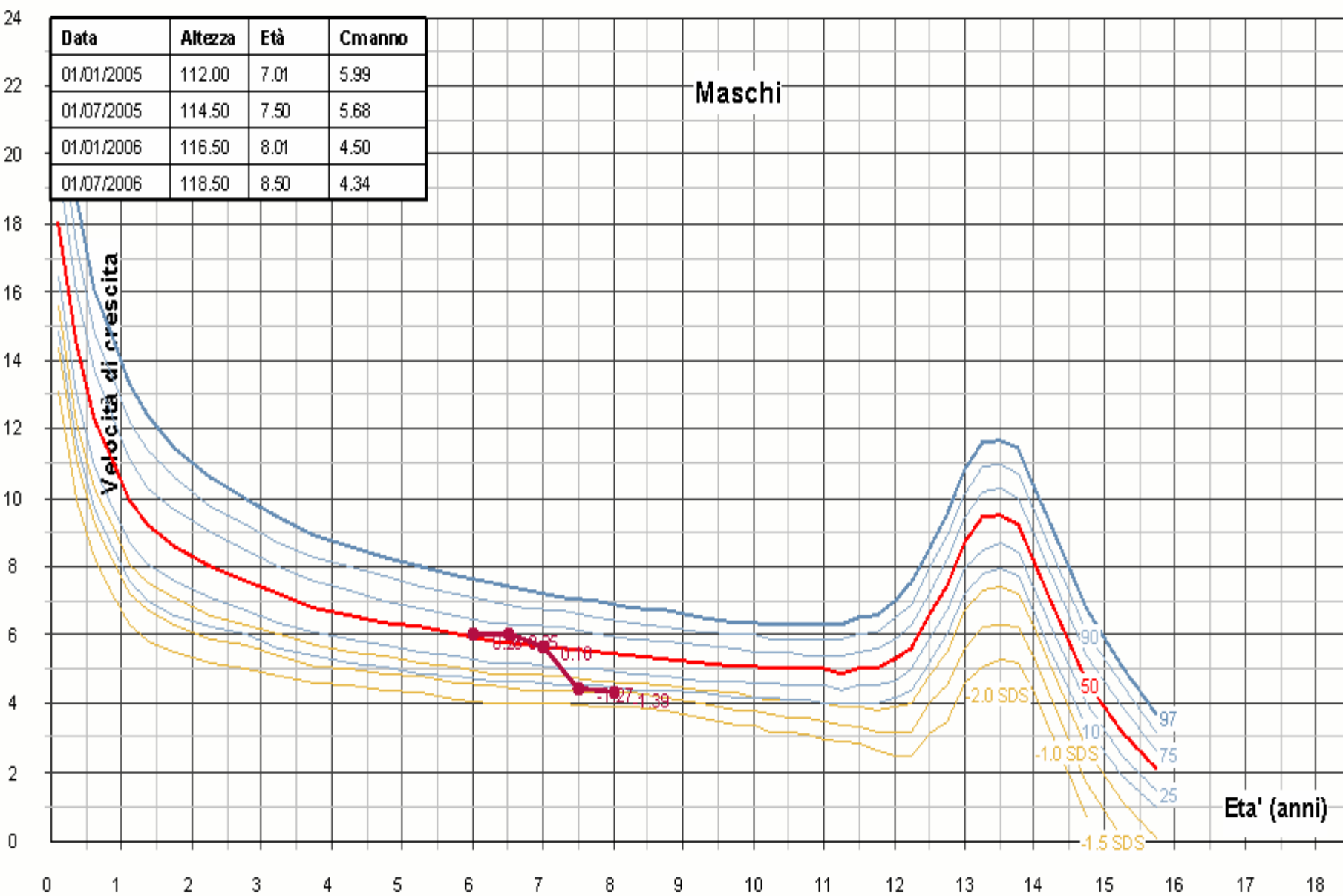


Mario, Bologna, 8 anni : Tanner 1966

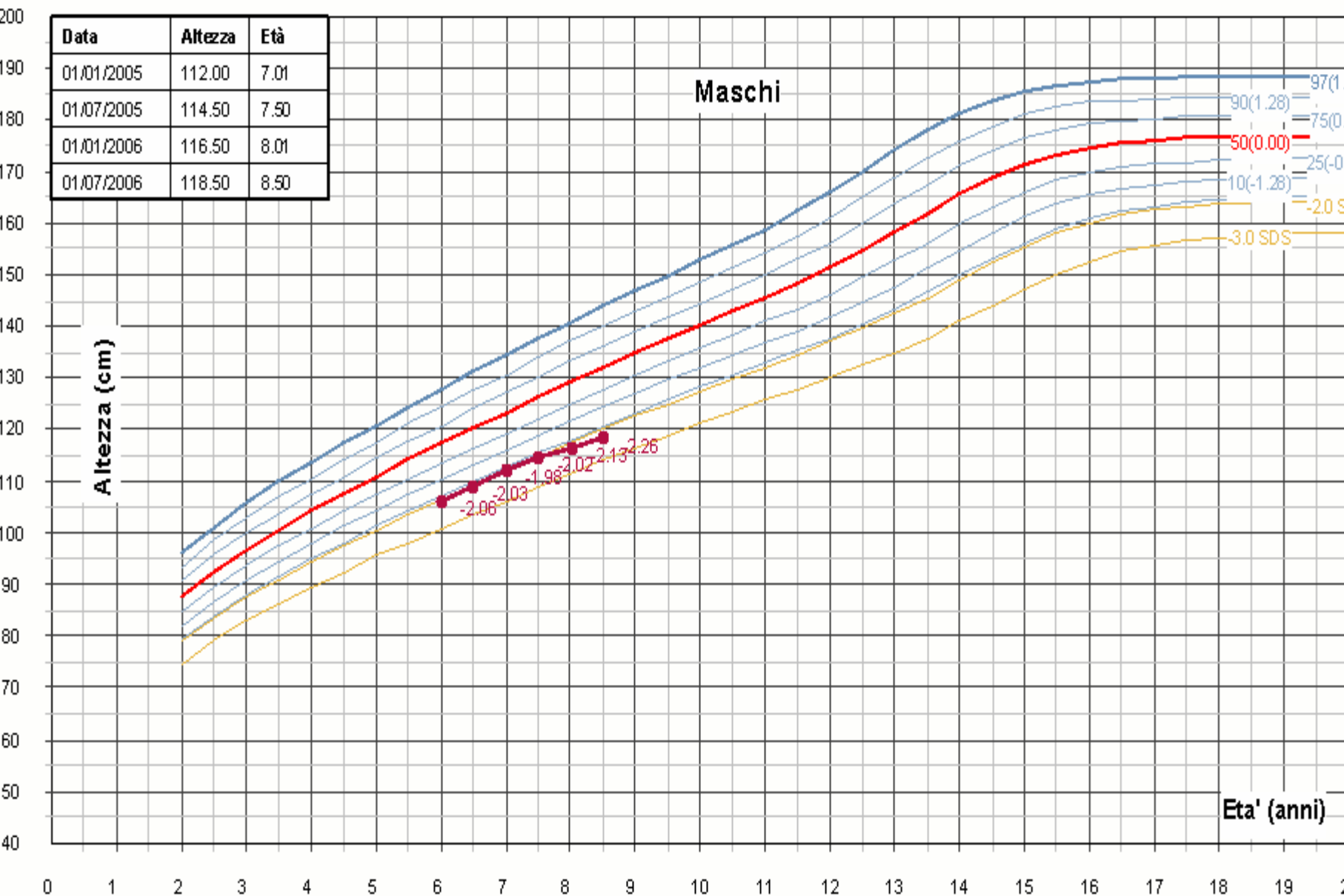
Curve di crescita da 0 a 20 anni: Maschi UK (Tanner 1966)



Curve della velocità di crescita: Maschi UK (Tanner 1966)



Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA Nord-Centro(Cacciari, 2006)



- **Persistono tuttora alcune differenze auxologiche tra il Nord e Sud Italia**

- **dopo i 4 anni di età i bambini del Centro-Nord sono più alti**

- **a 18 anni la differenza è di circa 2,5 cm**

- **dopo la pubertà il BMI dei ragazzi del sud sopravanza quello dei pari età del Centro-Nord e a 18 anni la prevalenza di sovrappeso e obesità è maggiore al Sud-Isole sia nelle femmine (+9% e + 2,2%) che nei maschi (+10,7 e + 0,7%)**

CONSIDERAZIONI

- **le carte di Tanner sono inadeguate per la nostra popolazione e se applicate ai bambini tra i 6 e 8 anni non individuano il 70-90% dei soggetti iposomici (< 3° percentile) (il 50-70 % fra i 9-11 anni)**

- **le differenze staturali tra popolazione italiana e quella USA e UK sono modeste**

- **il pattern di crescita del BMI è diverso per la popolazione italiana rispetto a quella USA e UK**



CONCLUSIONI



Le nuove grafiche SIEDP 2006 mettono a disposizione dei pediatri italiani un utile strumento che consente di evitare l'utilizzo di carte datate e/o riferite ad altre popolazioni garantendo così un monitoraggio più corretto della crescita dei loro pazienti.

Aggiornamento su Pubertà Precoce

A. Cicognani



Dip. Scienze Pediatriche, Università di Bologna

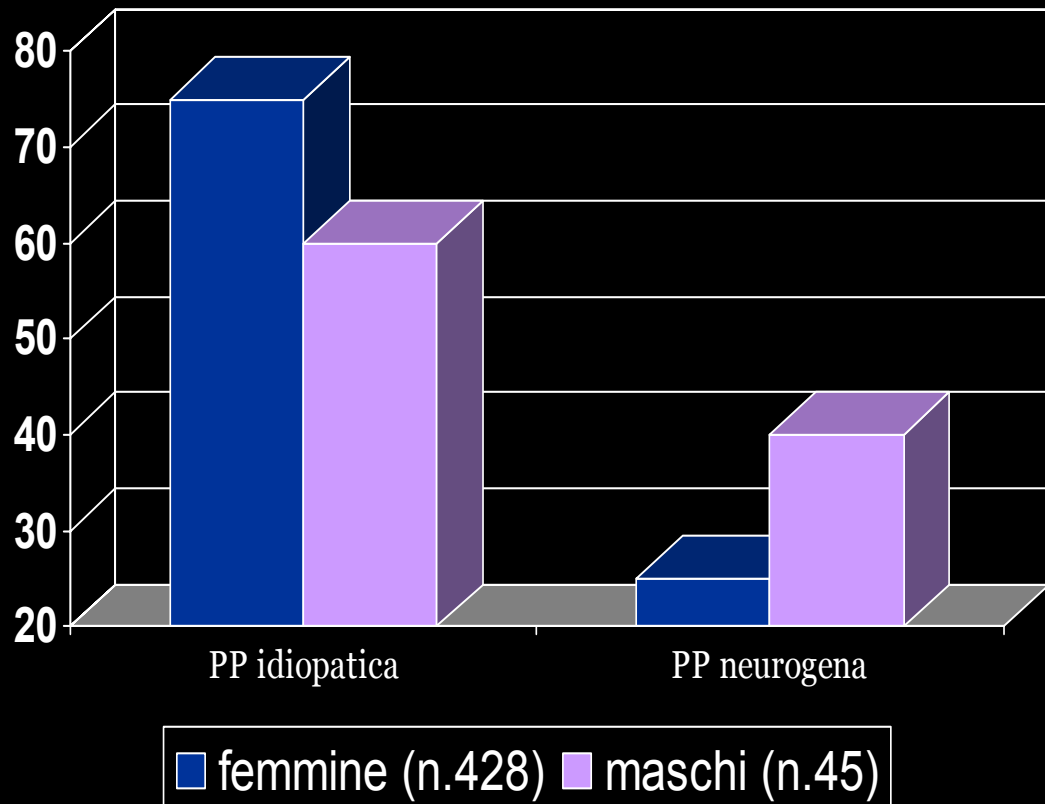
Classificazione

- **Pubertà precoce centrale:** attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi prima dell'epoca fisiologica, sviluppo puberale normale isosessuale
- **Pubertà precoce periferica:** comparsa di CSS in assenza di attivazione dell'asse, sviluppo puberale iso o eterosessuale
- **Forme parziali di PP:** telarca ,pubarca prematuro

Le cause di PPC

- **Idiopatica**
- **Amartoma ipotalamico**
- **Altri tumori SNC**
 - astrocitoma
 - ependimoma
 - glioma
- **Altre lesioni SNC**
 - Cisti ventricolari
 - Idrocefalo
 - Esiti infezioni/traumi
 - Sella vuota
- **Forme parziali**
 - Telarca prematuro
 - Pubarca prematuro

Studi multicentrici Italiani
J Ped End Metab, 2000



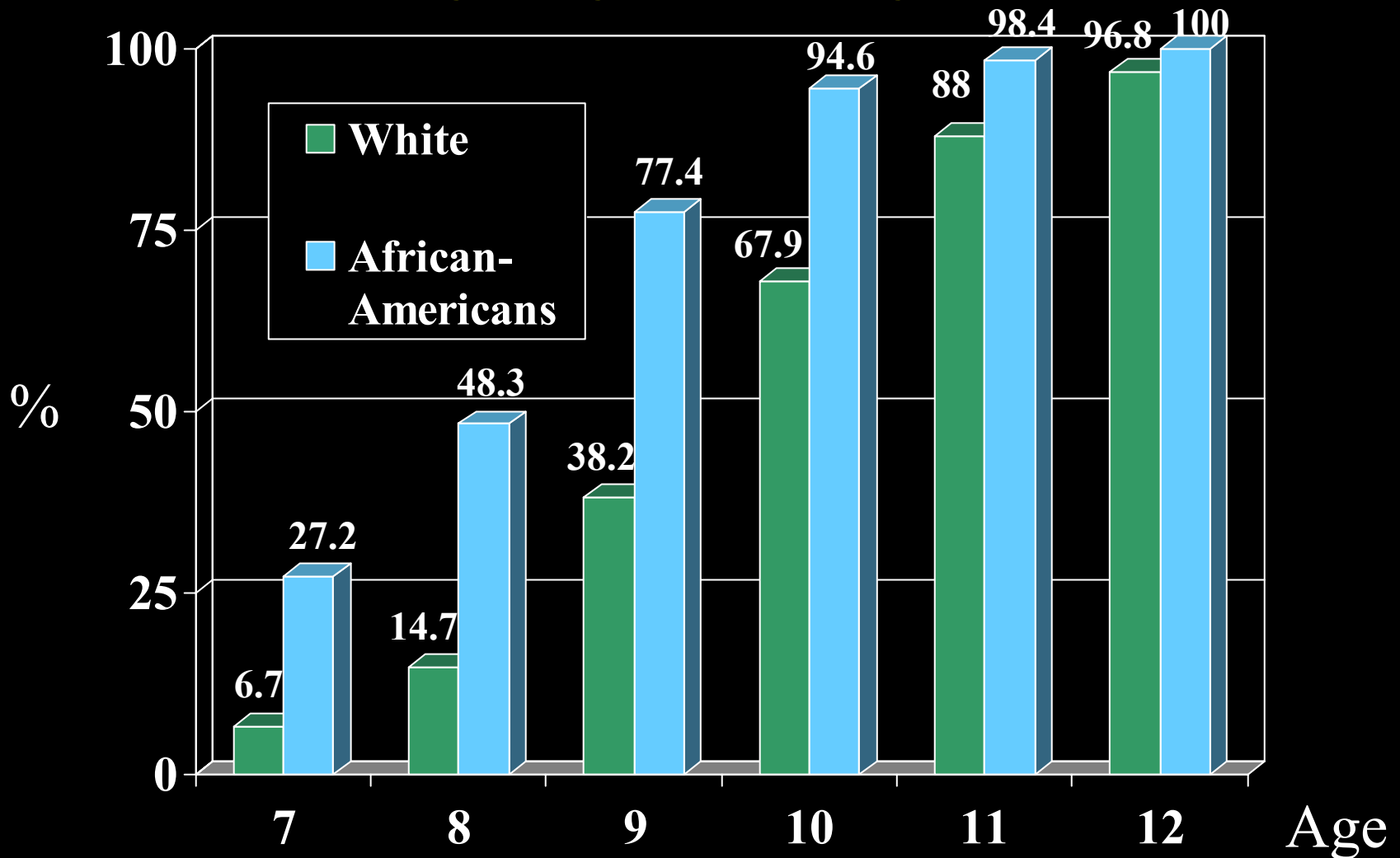
Quando una pubertà è definita precocè?

“Tradizionalmente viene considerata precocè
una pubertà che inizia prima degli 8 anni
nella femmina e prima dei 9 anni nel
maschio”

Marshall & Tanner, 1970

Secular trend

Prevalence of breast and/or pubic hair development at Tanner stage 2 or greater (17,077 girls)



Una indagine italiana

La pubertà anticipa?

Risultati dello studio epidemiologico lombardo

Milano, 10 Marzo 2007

Centro Congressi San Raffaele

Via Olgettina, 58

20132 Milano

CLINICA PEDIATRICA

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia
e dell'Adolescenza

Istituto Scientifico H San Raffaele

Via Olgettina, 60 - 20132 Milano



FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI PEDIATRI

Dipartimento Formazione Permanente

Piazza Duca d'Aosta, 8

20124 Milano



Con il patrocinio dell'Università Vita-Salute
San Raffaele

7232 bambine 2 - 14 anni

Età media B2 9.7 anni

Età media menarca 12.5 anni

Età B2 (50° pc) 10.5 anni

Benso et al, 2000

Alcune considerazioni

- **Early puberty: a cautionary tale**

*Herman-Giddens et al,
Pediatrics 2001*

- **Are pubertal changes in girls before age 8 benign?**

*Midyett et al,
Pediatrics 2003*

**223 pts di razza bianca e
nera con comparsa CSS tra
6-8 anni**

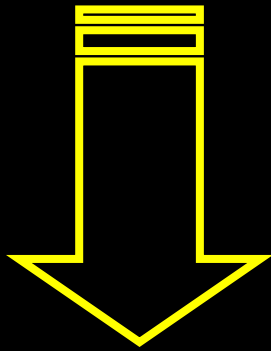
**Avanzamento dell'età
ossea superiore alle 3 DS
rispetto all'età cronologica
nel 35% dei casi**

**Forme patologiche di
precocità sessuale nel
12% dei casi**

Variabilità clinica nella PPC

Telarca/Pubarca

**PP Lentamente
progressiva**



**PP Rapidamente
progressiva**

**Differenti livelli di
attivazione dei neuroni
GnRH**

Thelarche variant
Stanhope, Acta Endocrinol 1990

Unsustained PP
Palmert, JCEM 1999

Transient PP
Brauner, Ann Pediatr 1987

Slowly progressive variant
Fontoura, Arch Dis Child 1989

La famiglia ed il pediatra di fronte alla PPC

**Rischio bassa statura
menarca precoce**



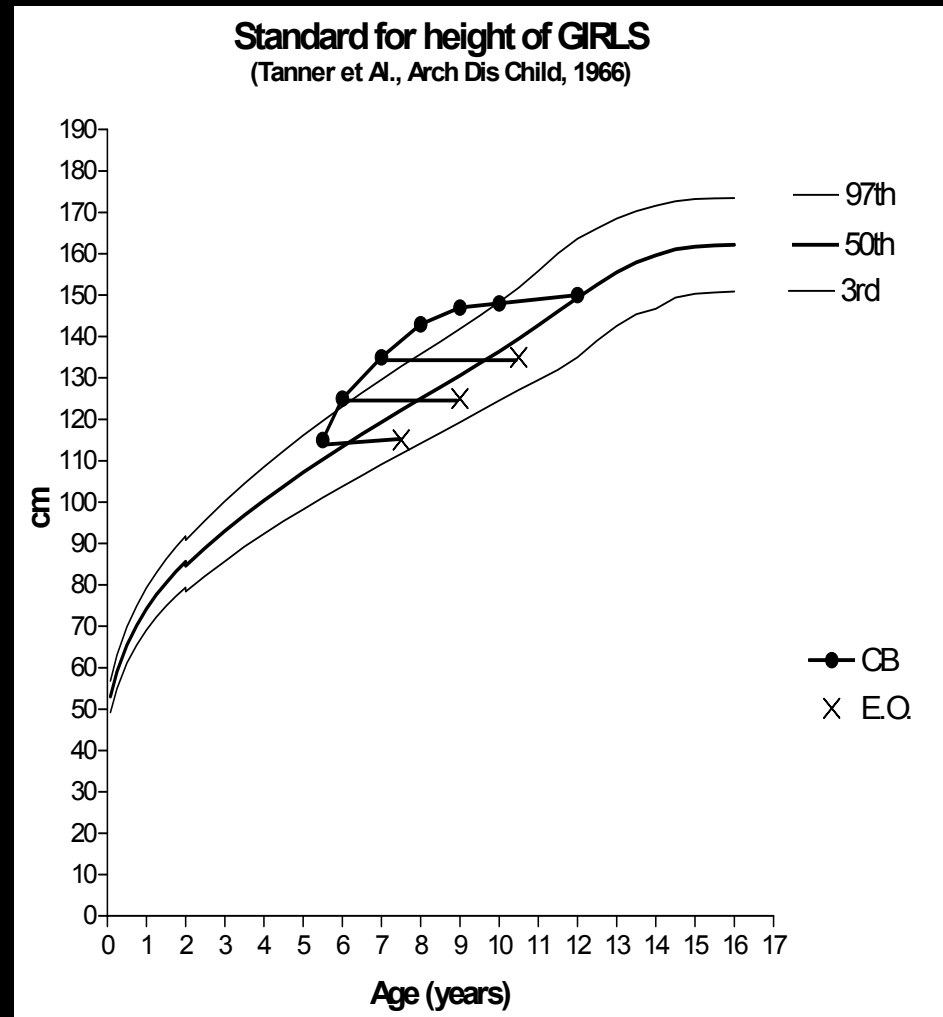
Ansia familiare



Pressione sul Pediatra



**Scelta terapeutica
non giustificata**

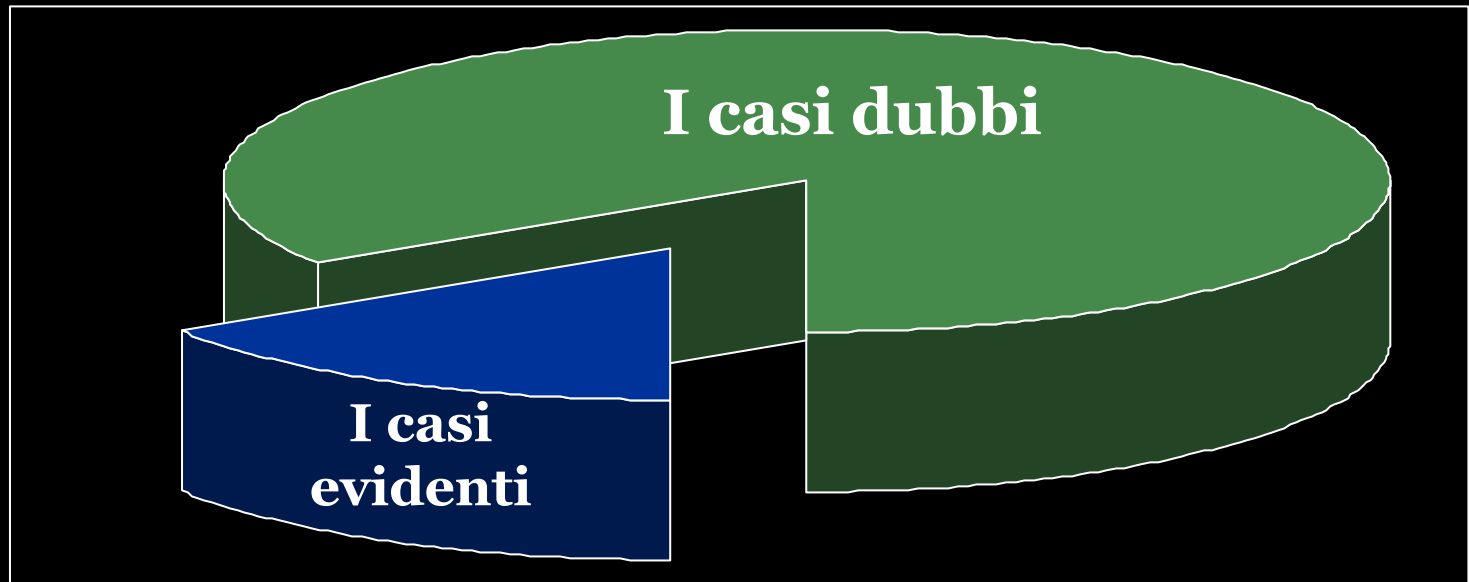


Indicazioni al trattamento con analoghi GnRH nella PPC

- **Pubertà precoce completa (precoce età d'esordio) con rapida progressione dei segni puberali e della vel. di crescita**
 - Significativo avanzamento della mat. ossea
 - Compromissione del potenziale di crescita
 - Risposta puberale di LH al GnRh test
 - Segni ecografici di estrogenizzazione
- **Considerazioni psicosociali**

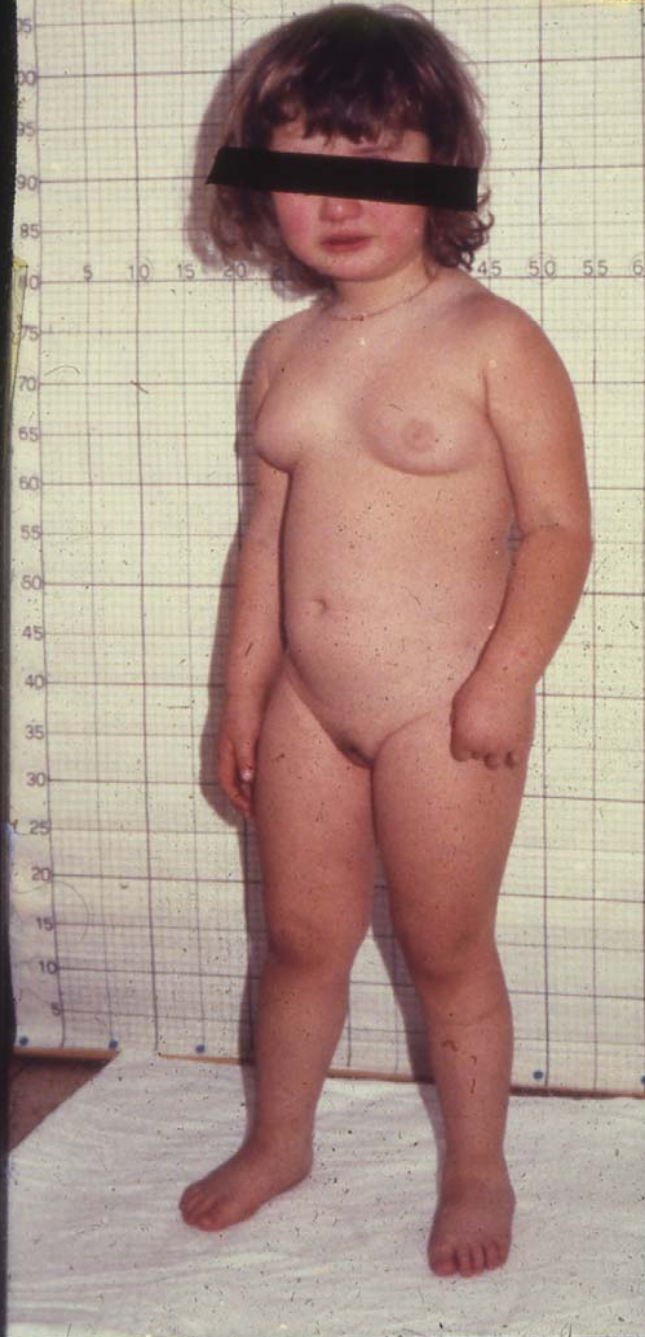
Trattamento con analoghi nella PPC

La decisione terapeutica





I casi
evidenti



MT:(BIRTH 15-7-75)

ONSET 2 YRS-PH,B,MENSES

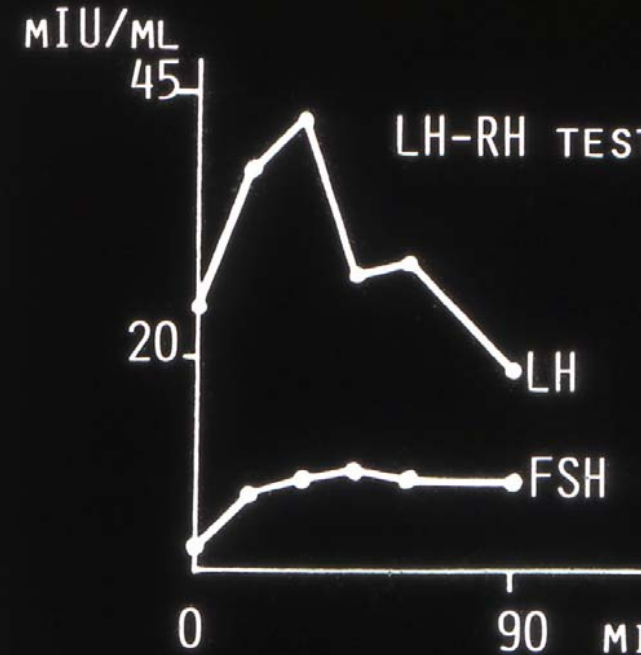
1THOBSERVATION:

AGE 2⁶, BONE AGE 8⁶

PH₃ B₃

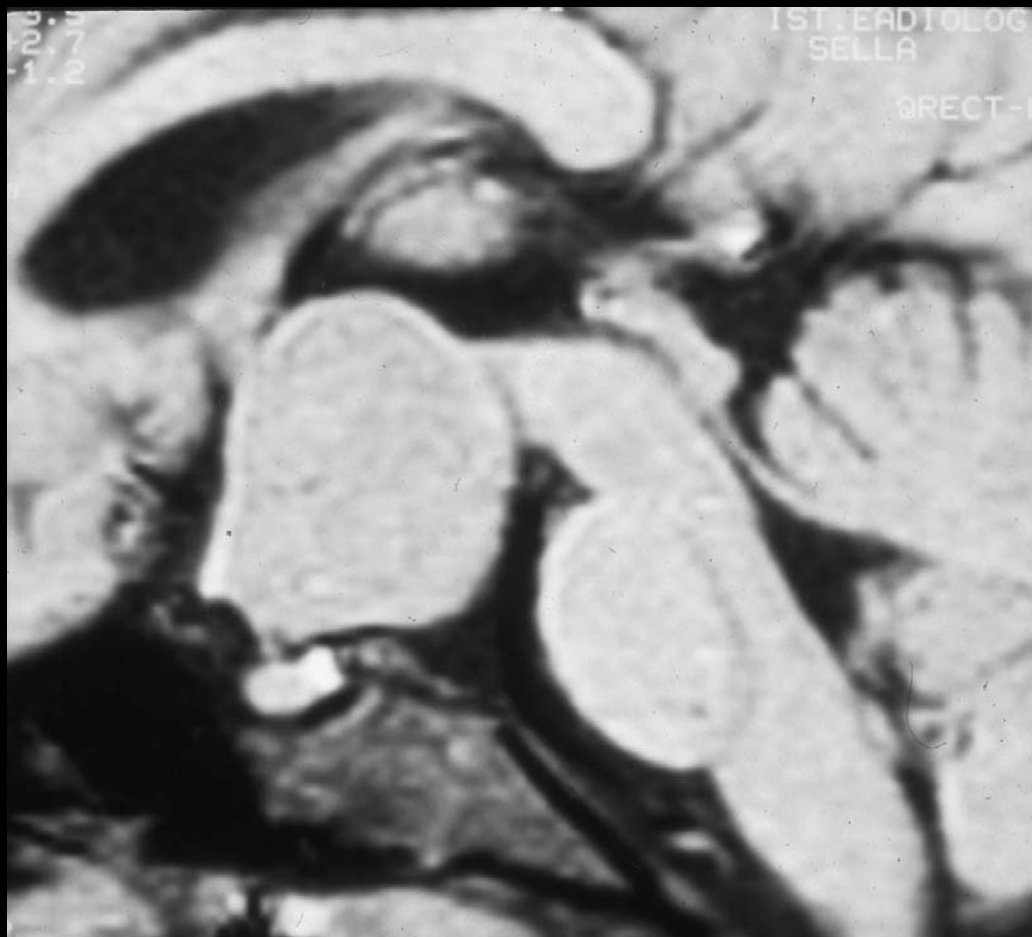
ESTRADIOL 19 PG/ML

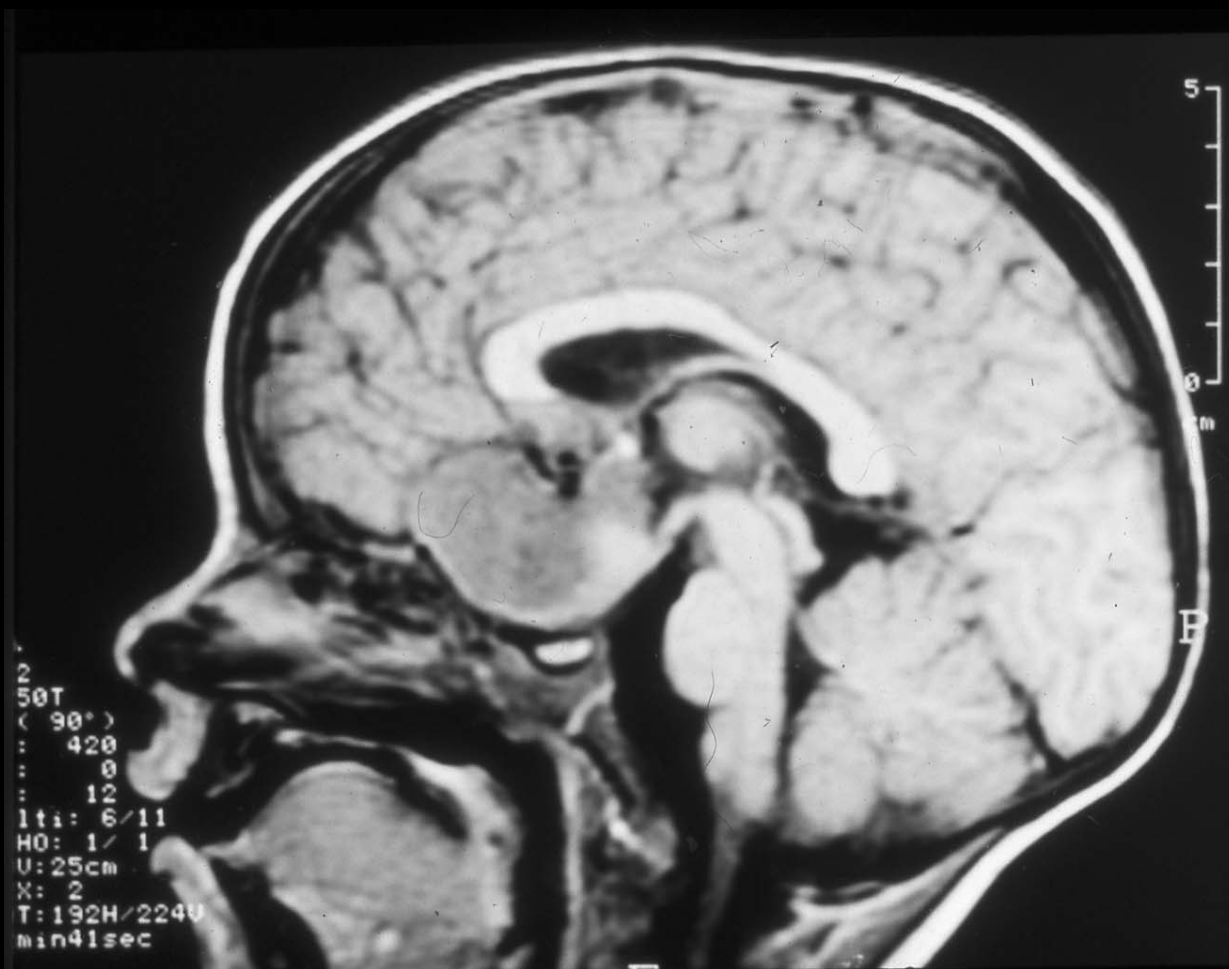
TESTOSTERONE 16 NG



F₀₀:NEG.







T.M.♀, 2 anni, B3, Ph3, menarca = amartoma ipotalamico



L'importanza del quadro clinico

EC esordio
< 4 anni

Cicli mestruali
< 4 anni

Amartomi
ipotalamici

11/11

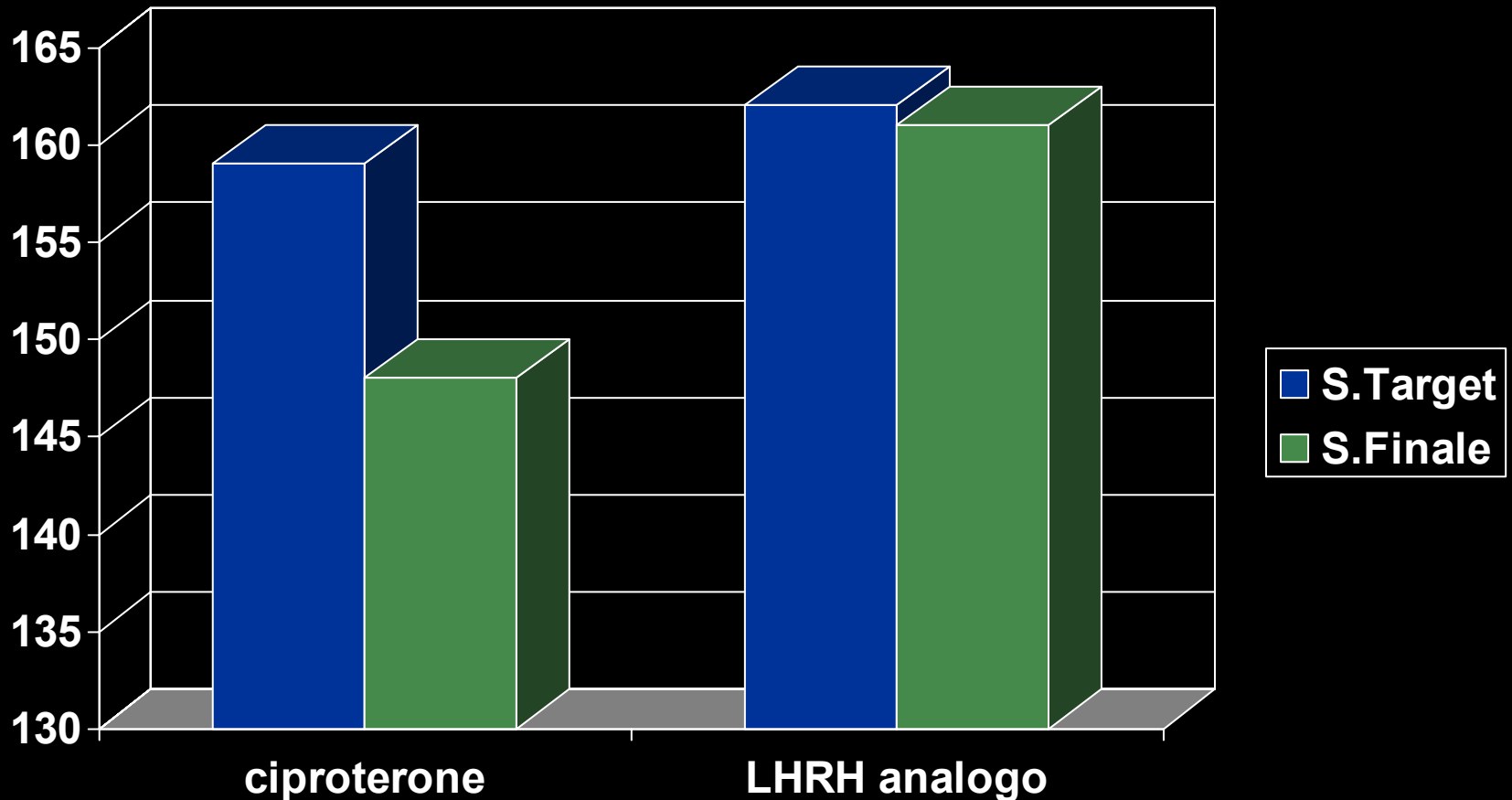
6/11

PP idiopatiche

3/78

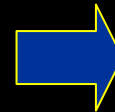
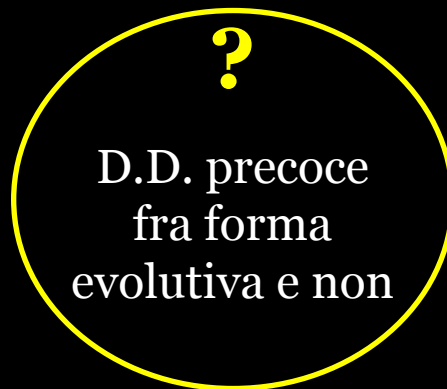
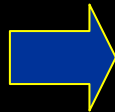
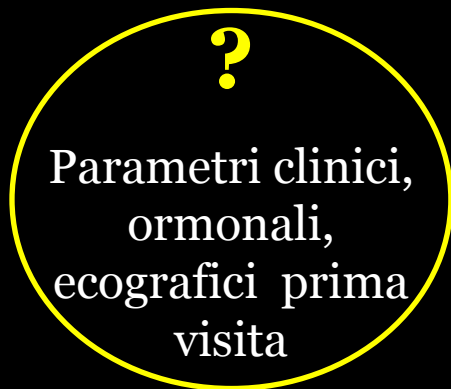
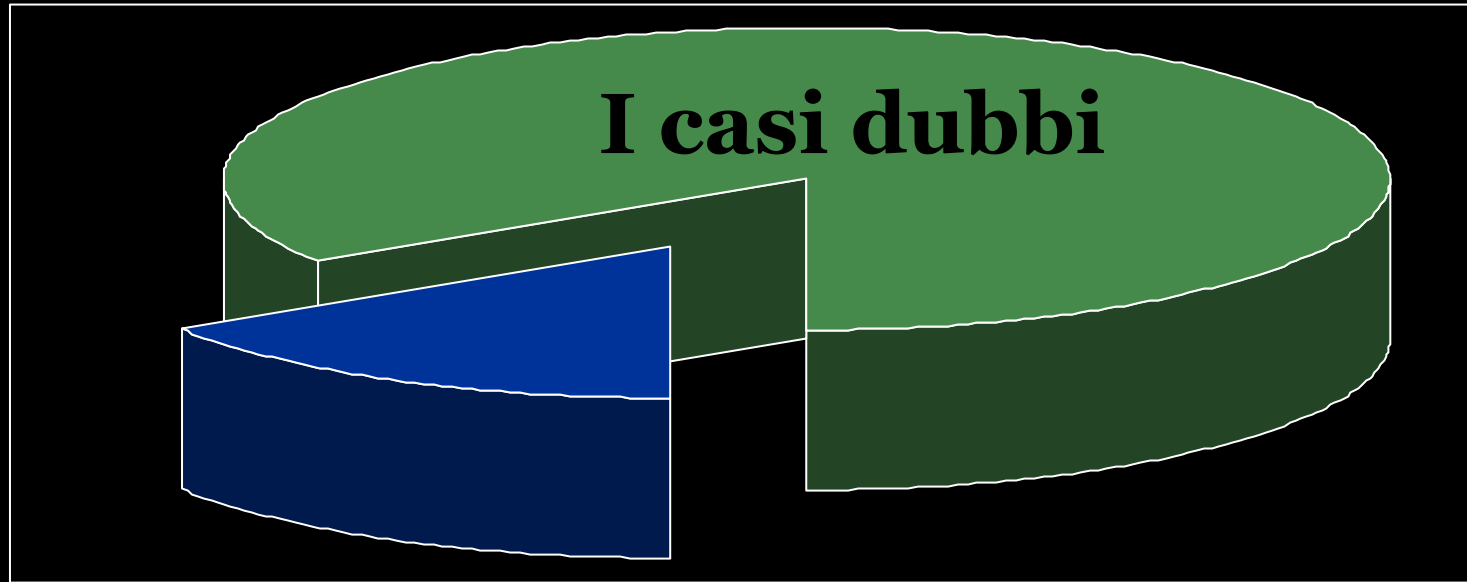
1/78

Stature finali nelle nostre pazienti con PPC da amartoma ipotalamico



Trattamento con analoghi nella PPC

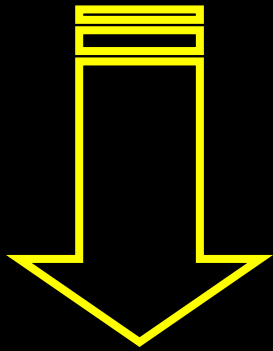
La decisione terapeutica



Quali forme di PP idiopatica sono da trattare ?

PPI

**Lentamente
progressiva**

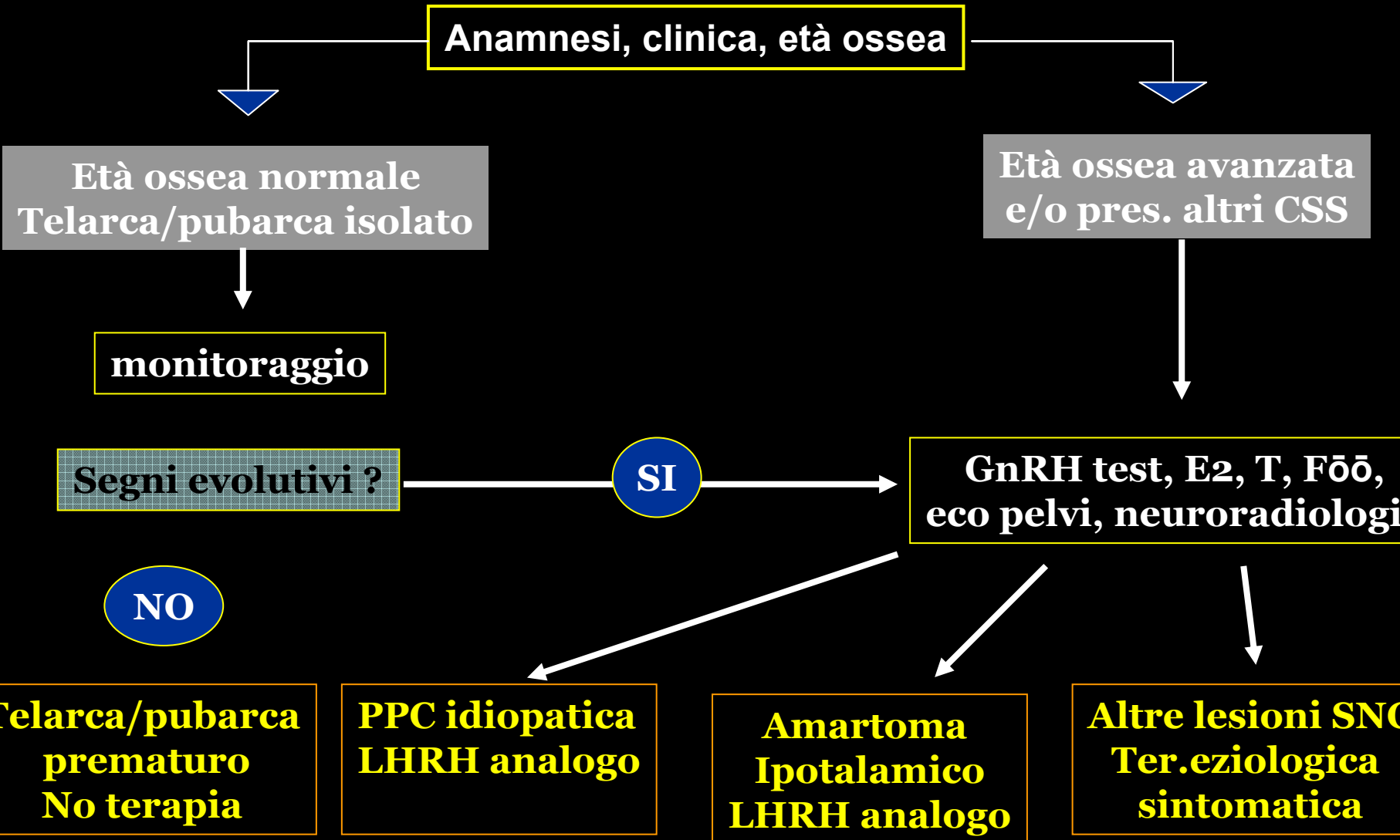


**Rapidamente
progressiva**

FATTORI A FAVORE DELLA TERAPIA

- EC < 8 anni nella ♀ e < 9 anni nel ♂ all'esordio
- Rapida progressione CSS e velocità di crescita
- EO ≥ 2 anni rispetto EC
- Potenziale di crescita deteriorato
- Basso target genetico

Eziologia della PP e trattamento



- The use of Gn-RHanalogs is the
“gold standard”
for the treatment of
Hydiopathic Precocious Puberty

Gli analoghi dell'LHRH

CARATTERISTICHE

- Disponibilità di forme ritardo (im o sc , somministrazioni mensili – trimestrali)
- Buona compliance
- Arresto e/o regressione CSS
- Riduzione dell'accelerazione ossea e miglioramento della prognosi staturale
- Blocco reversibile
- Scarsi effetti collaterali a breve termine
- Effetti indesiderati a lungo termine?

CRITERI PER L'USO

Etiologia della PP

Età e fattori prognostici all'esordio

Valutazione psico-sociologica

- **“ ... many aspects of treatment effects and treatment outcome have not been studied in randomized controlled trials”.**

*Partsch CJ , Sippell WG,
Best Practice & Research , 2002*

Randomized , controlled studies

Ref.	n,sex	Agent	Age at first exam.	Age at menarche	Final height	Target height
Cassio <i>et al.</i> <i>Arch Dis Child,1999</i>	20,F	Triptorelin	8.5 ±	12.0 ±	158.1 ±	157.0 ±
			0.6	1.0	6.2	5.2
	18,F	No treat.	8.4 ±	10.8 ±*	158.6 ±	158.5 ±
			0.5	0.7	6.0	4.2
Bouvattier <i>et al</i> JCEM,1999	20,F	Triptorelin	9.3 ±	12.8 ±	157.6 ±	157.6 ±
			0.5	0.6	3.9	4.2
	10,F	No treat.	9.4 ±	11.2 ±*	156.1 ±	157.8 ±
			0.3	0.5	5.3	4.7
Lazar <i>et al</i> JCEM,2002	63,F	Triptorelin	9.1 ±	12.8 ±	157.3 ±	157.7 ±
			0.5	0.6	6.2	4.8
	63,F	No treat.	9.2 ±	10.8 ±**	156.7 ±	157.9 ±
			0.5	0.5	5.7	5.3

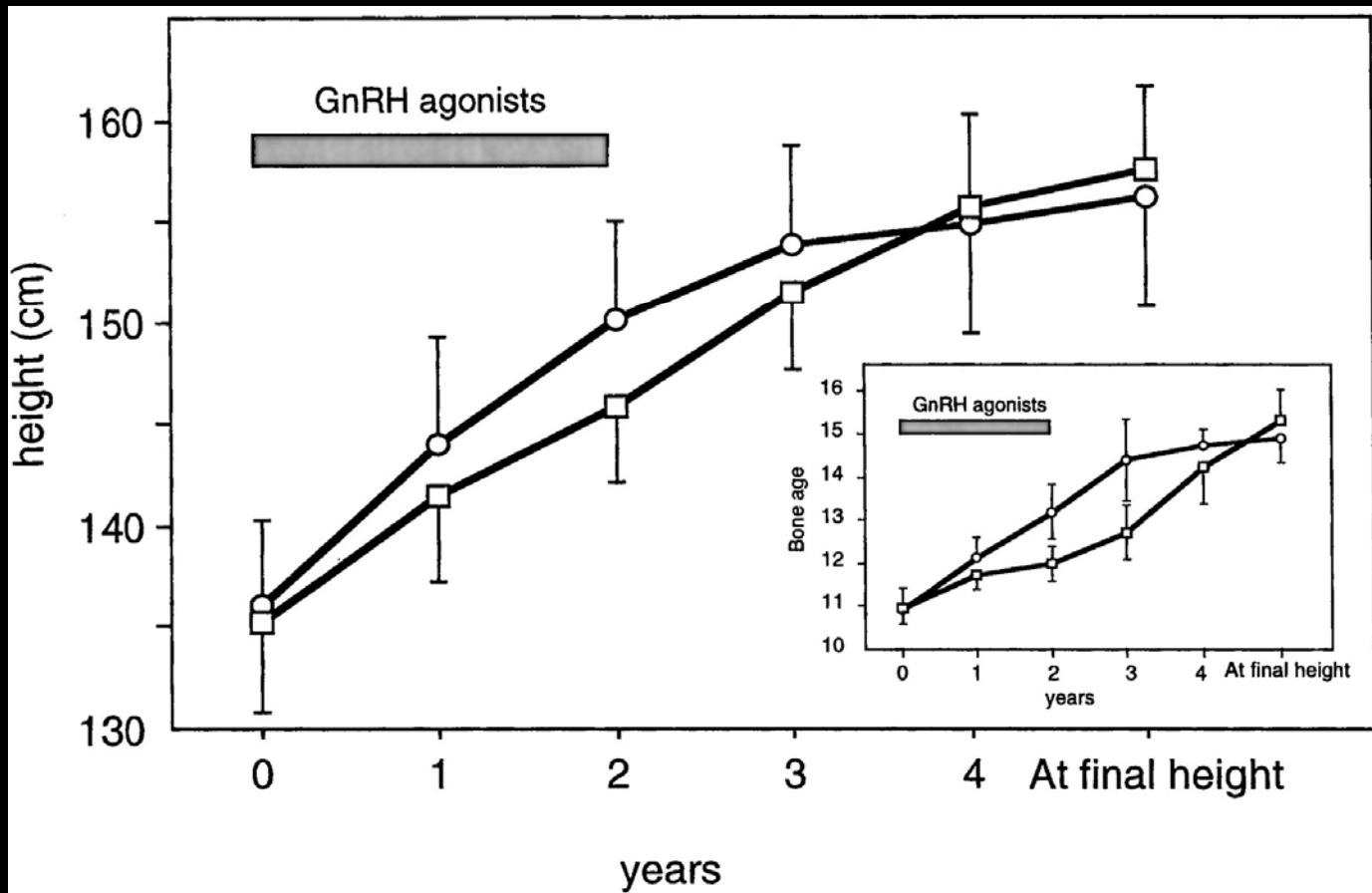
*P < 0.05 **P < 0.001

Final height in girls divided by height prognosis at onset

	Good prognosis			Poor prognosis		
	Total (n° 16)	Treat. (n°8)	No treat. (n°8)	Total (n°22)	Treat. (n°12)	No treat (n°10)
Final height (cm)	161.4*	162.2	161	156.0	155.4	156.8
Target height (cm)	158.7	158.9	158.6	156.9	155.6	158.0
FH≥TH	15/16	8/8	7/8	11/22	6/12	5/10

* $P < 0.005$ vs poor prognosis

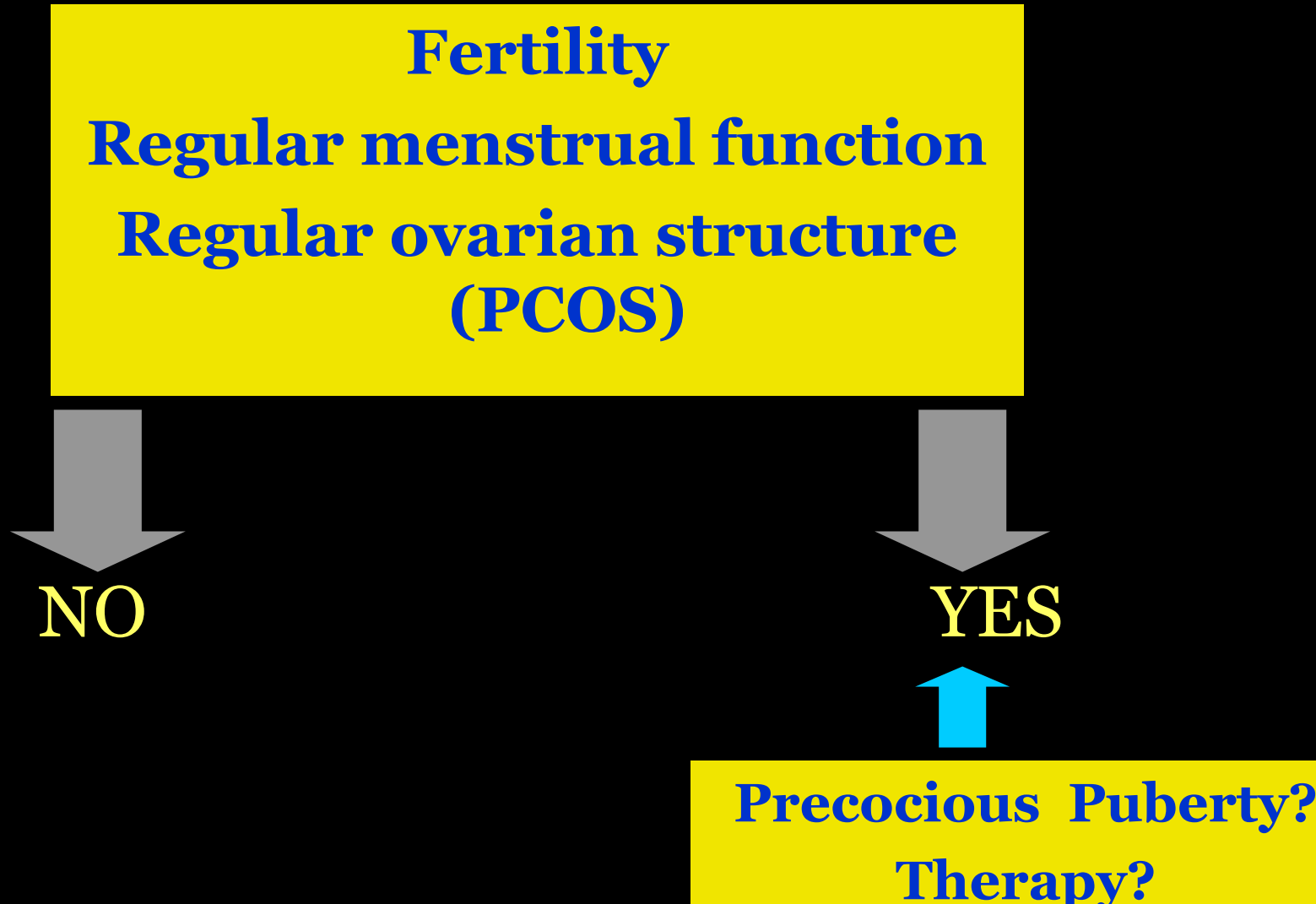
Compensatory mechanism in advanced puberty



Height prognosis in early/advanced puberty

- GnRHa treatment has no apparent effect on final height in subjects with onset of puberty between 7.5 - 8 years of age, although it transiently delays sexual maturation, BA and growth rate.
- Behavioural or psychosocial factors need to be considered when treatment recommendations are made.

Long term effects on gonadal function in PP



Randomized study

1999

- 20 girls treated with Triptorelin for 2.7 ± 1.7 yrs
- 18 girls followed without therapy

*Cassio A, Cacciari E et al.
Arch Dis Child, 1999.*



New examination

2003

**adult subjects
previously recruited
for the study**

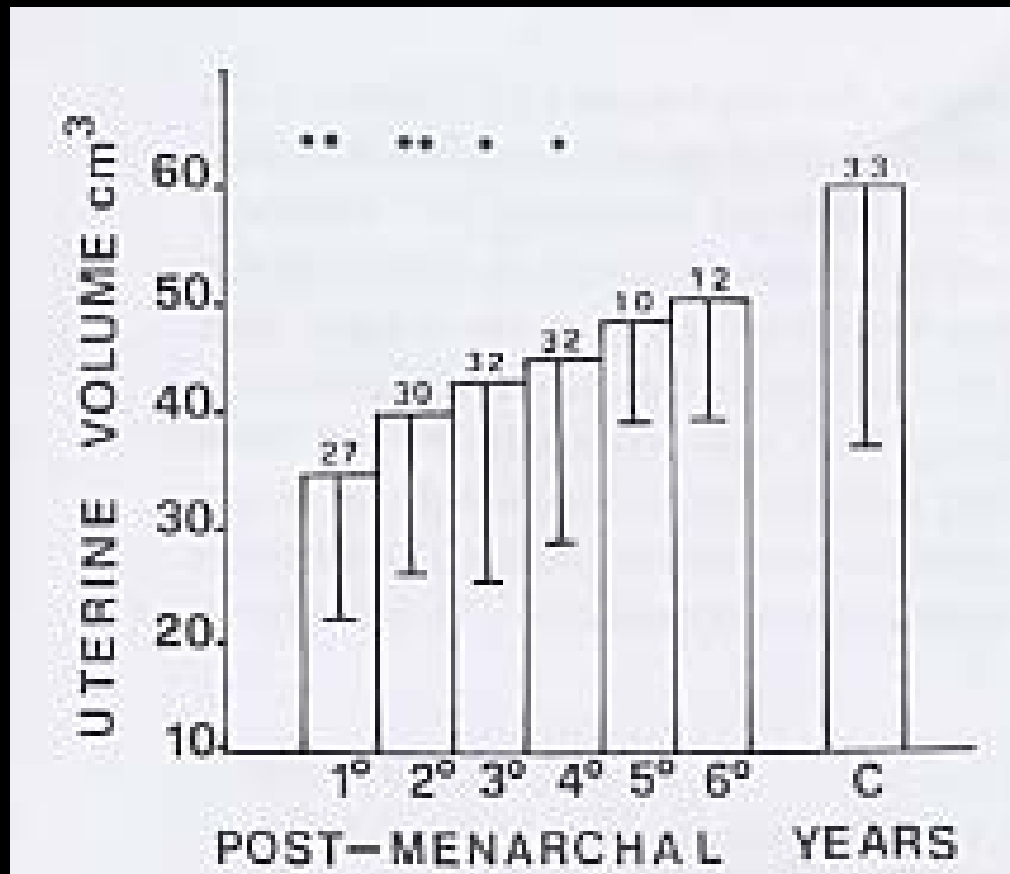
**22 normal healthy
controls**

Subjects examined

	EP treated	EP untreated	Healthy controls
N°	20	18	22
Age (yrs)	20.3 ± 2.2	20.0 ± 2.1	21.1 ± 1.6
BMI sds	0.25 ± 0.87	0.15 ± 0.79	0.13 ± 1.3
Age at menarche	12.0 ± 1.0	10.8 ± 0.7	12.6 ± 1.5*
Years after menarche	8.3 ± 2.8	8.9 ± 2.2	8.4 ± 2.4

P < 0.005 vs EP untreated

Post-menarchal pubertal maturation



Porcu E et al, Am J Obstet Gynecol 1989

Protocol

- **Gynecological history**
- **Clinical evaluation**
- **Hormonal levels**
- **Pelvic ultrasonography**
- **Characteristics of menstrual cycles, use of oral contraceptives**
- **Symptoms of hyperandrogenism (acne and/or hirsutism)**
(Ferriman & Gallawey)
- **Gonadotropins, E2, progesterone, $\Delta 4$ -A**
- **Transabdominal - transvaginal**

Characteristics of menstrual cycles

Frequency

Regular : every 25-35 days

Irregular: every 25-60 days

Oligomenorrhea: > 35 days interval

Polimenorrhea: < 22 days interval

Length

Hypermenorrhea: > 6 days heavy flow

Symptoms

Dysmenorrhea: “ significant” pain

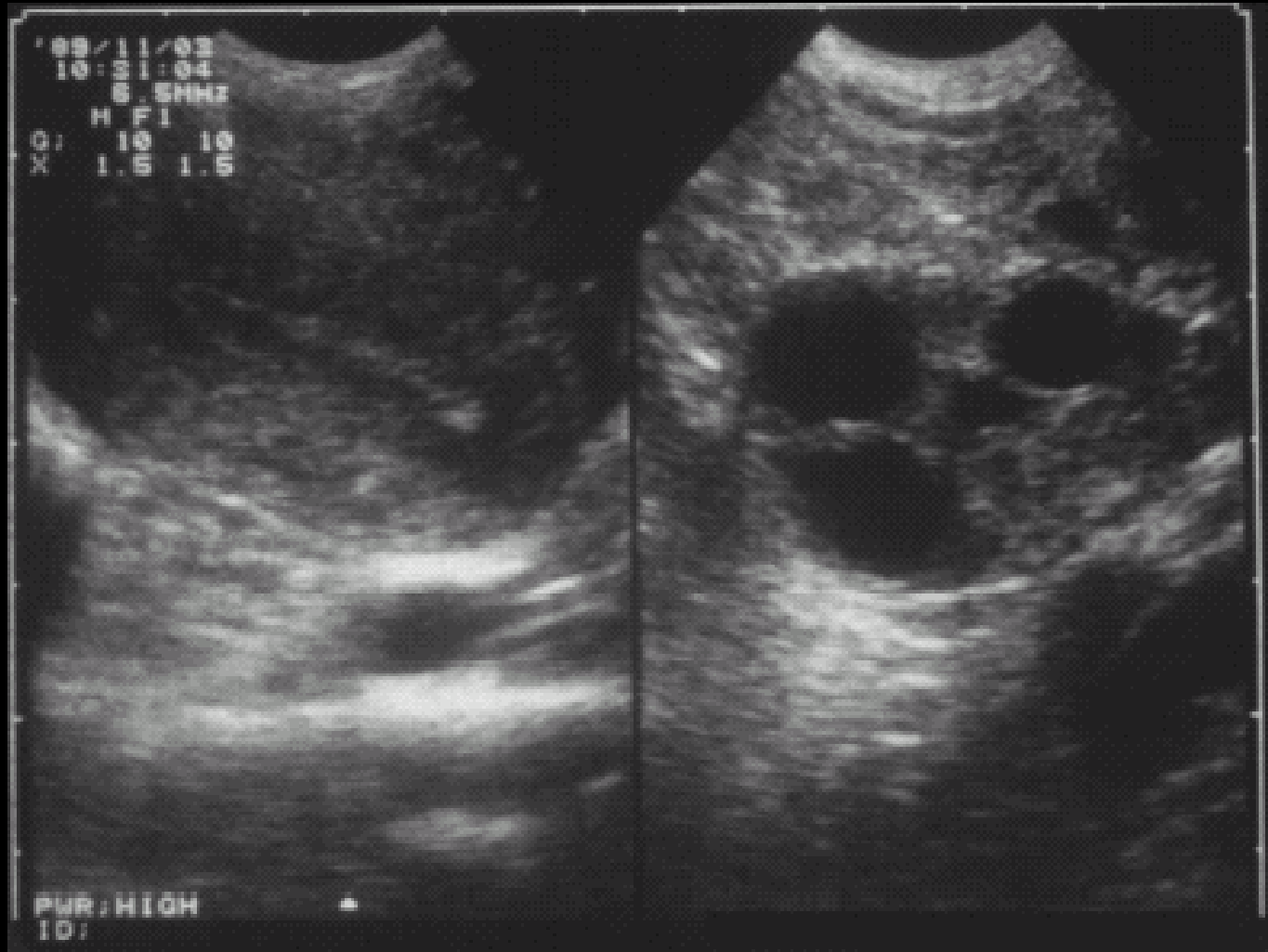
Pelvic ultrasonography

- **Uterine and ovarian volume**
($0.5233 \times D_1 \times D_2 \times D_3$)
- **Endometrium echos**
- **Ovarian structure**
 - Normal
 - Multifollicular
 - Micropolycystic
 - Polycystic

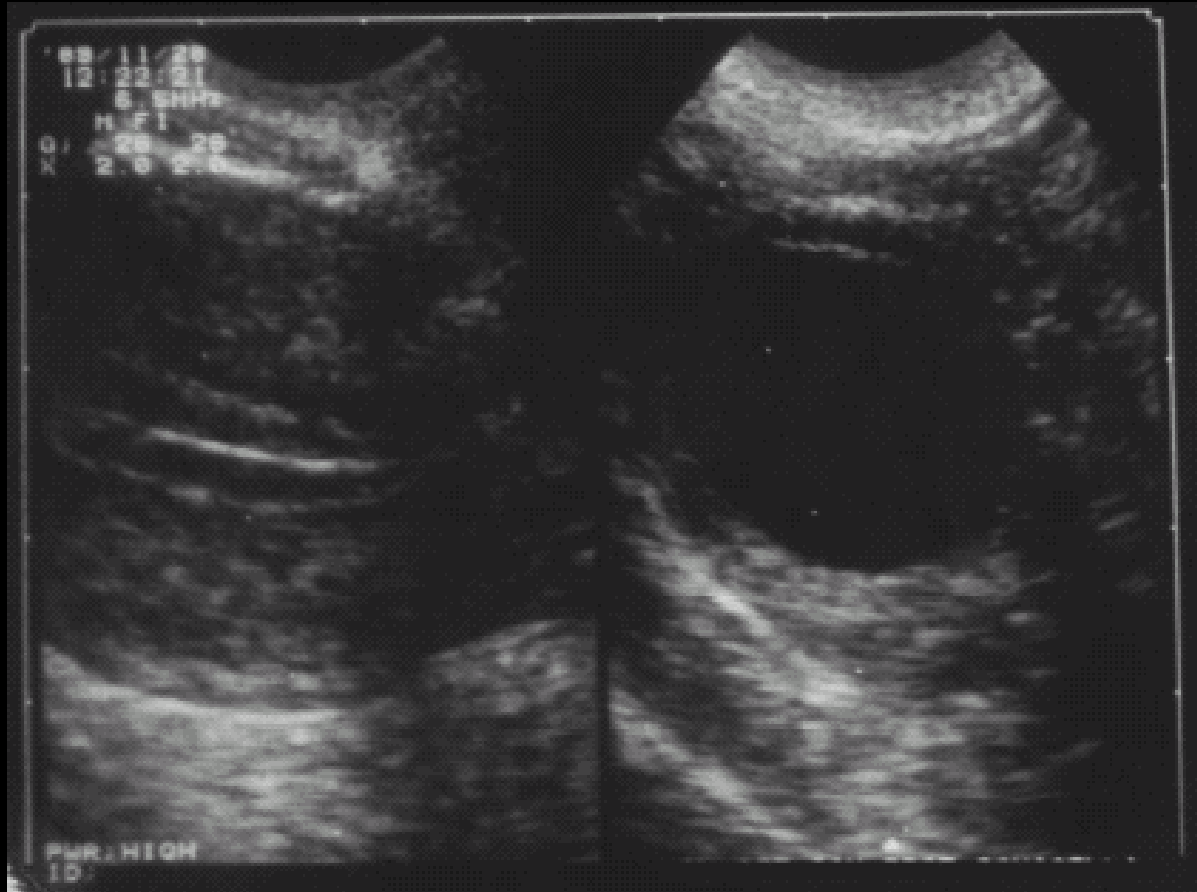
Adams et al Lancet 1985

Orsini et al Fertil Steril 1987

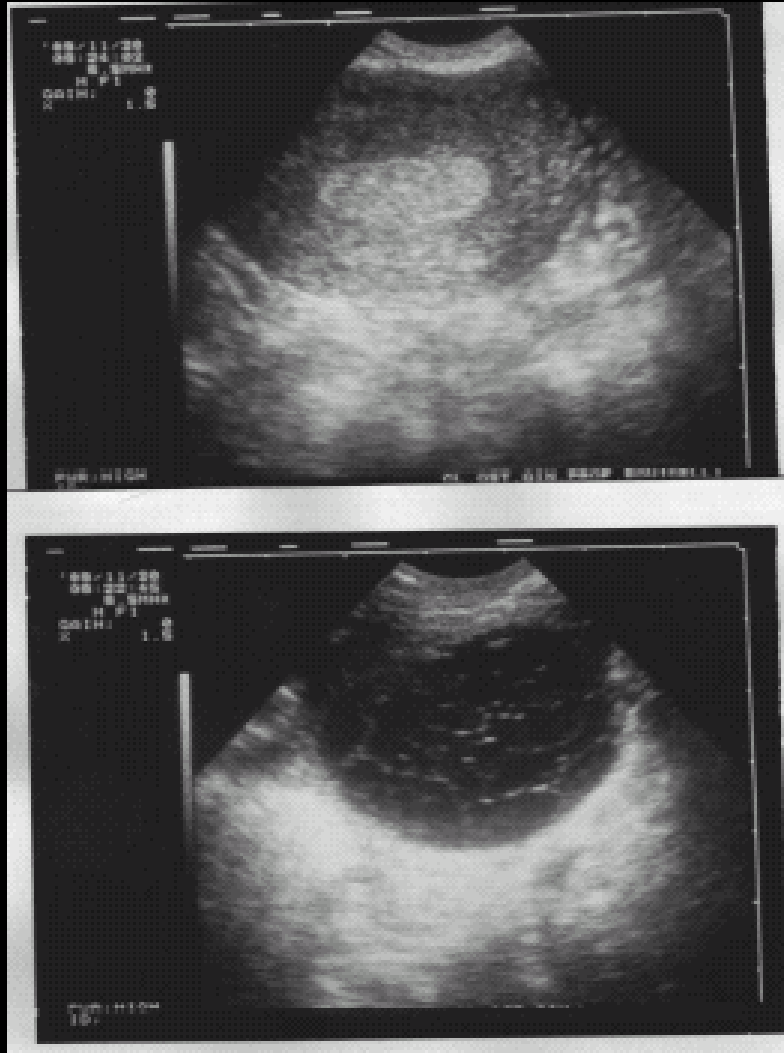
Early follicular phase



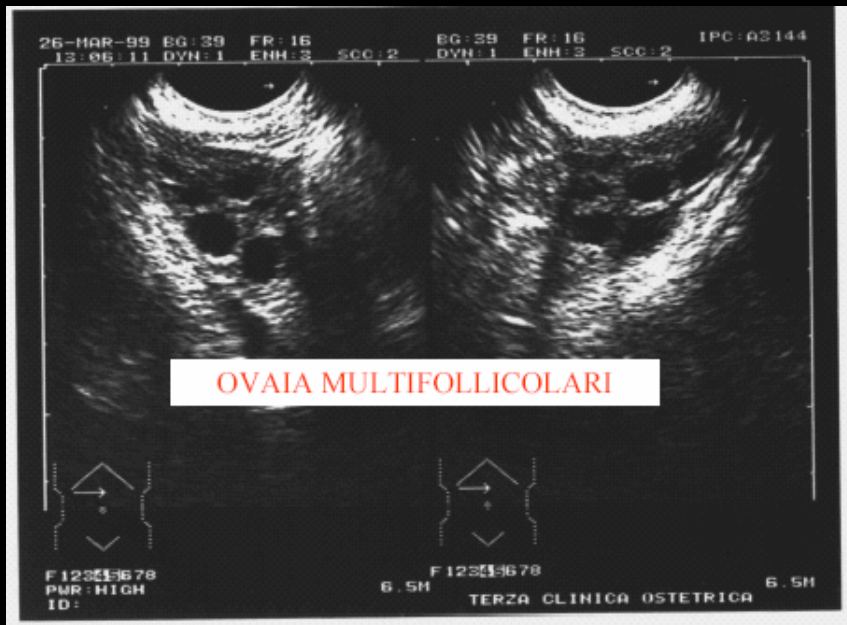
Late follicular phase



Luteal phase

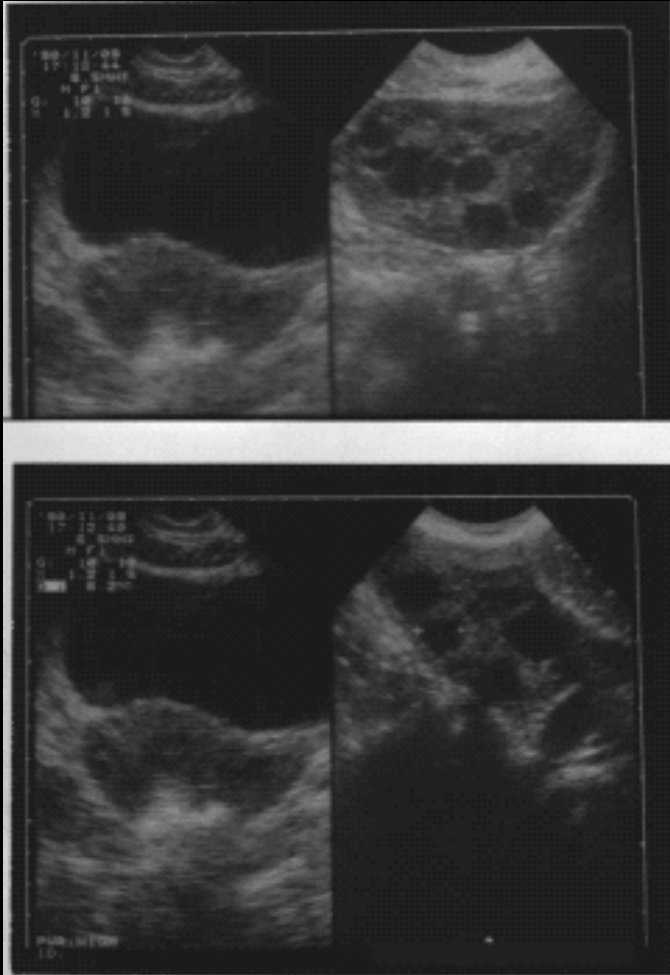


Multifollicular ovary



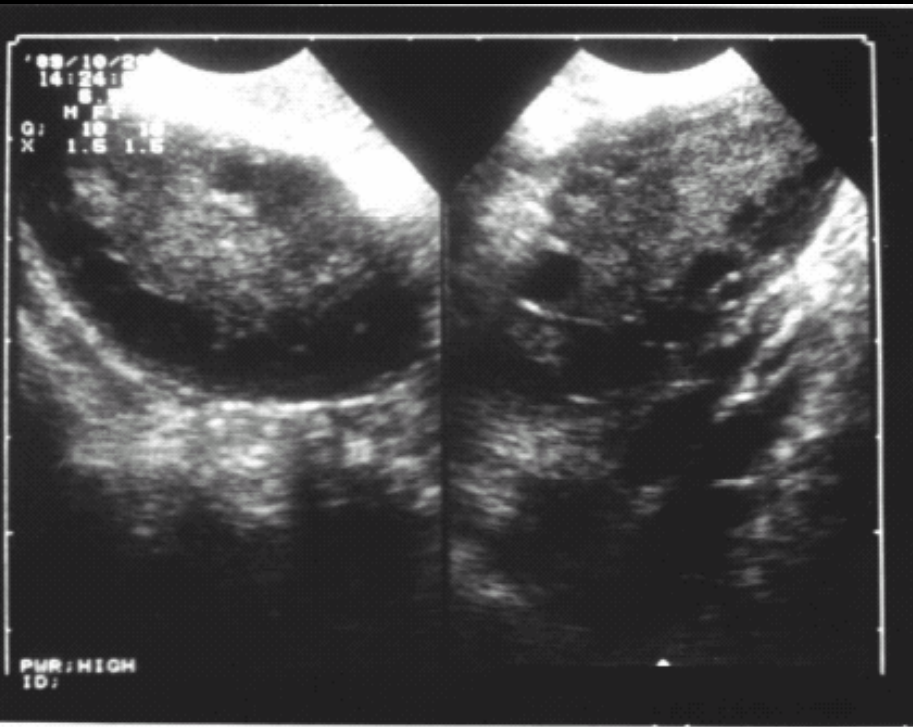
- Volume = or ↑
- Cystic areas 4-10mm
- Irregular distribution
- Normal stroma

Micropolycystic ovary



- Volume =
- Cystic areas 2-8mm
- Neck-lace like distribution
- Hyperechoic stroma

Polycystic ovary



- Volume ↑
- Cystic areas 2-8mm
- Neck-lace like distribution
- Large hyperechoic stroma

Gynecological history

Onset of menarche after discontinuation of GnRH-analog treatment

Reference	Months (range)
Jay et al, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1992	1 – 48
Heger et al, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1999	1 – 68
Feuillan et al, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1999	5 – 61
This study	2 – 40

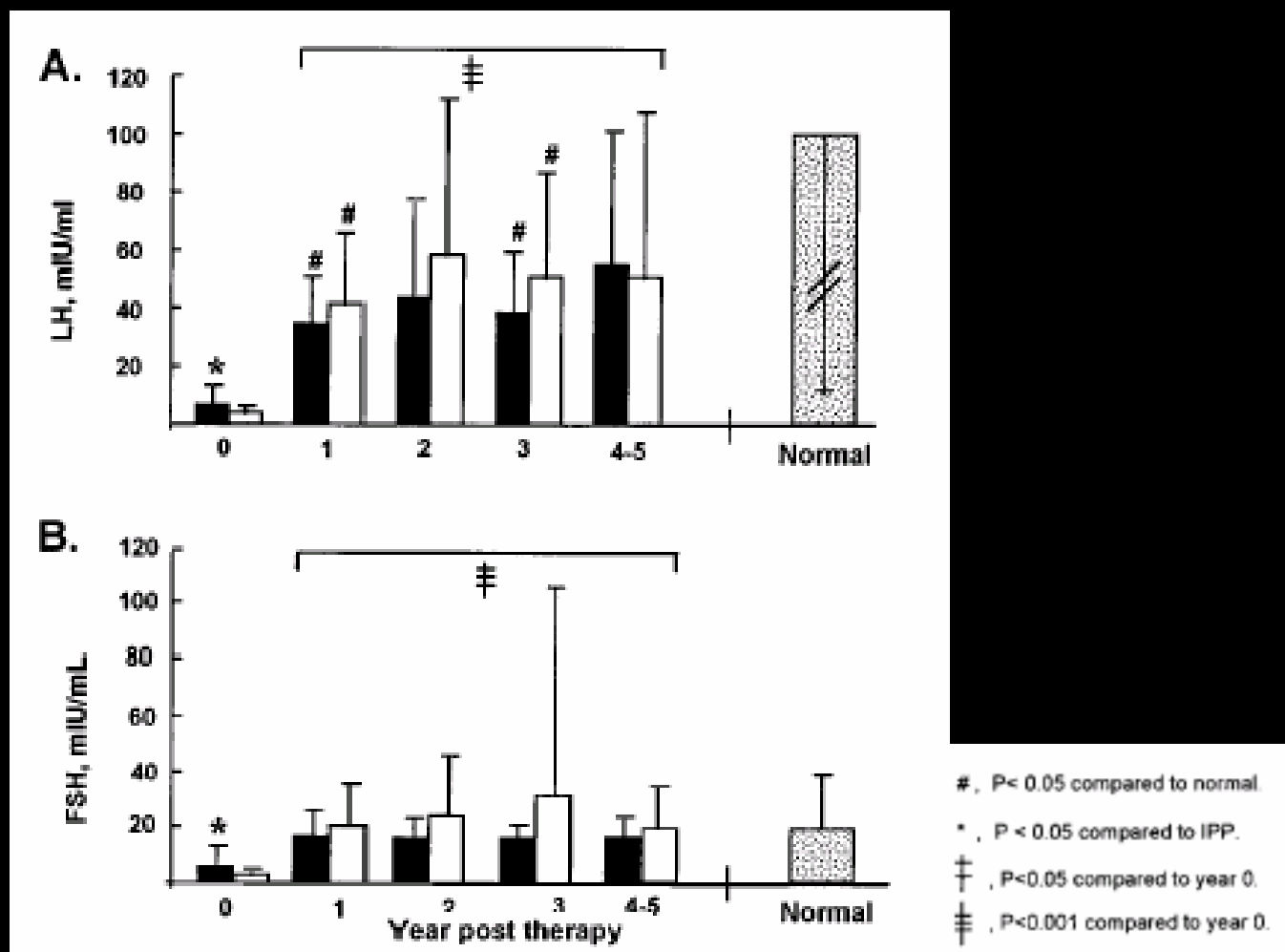
Menstrual function in subjects examined in our study

	EP treated	EP untreated	Controls
Regular cycle	13/22 (60%)	11/18 (61%)	14/22 (63%)
Oligomenorrhea	1/22	1/18	1/22
Dysmenorrhea	6/22 (27%)*	11/18 (61%)	15/22 (68%)
Contraceptives	32%	22%	27%
Sexual activity	76%	72%	59%

* $P < 0.01$ vs controls

Hormonal pattern

Peak LH and FSH levels from 1 – 5 yrs posttherapy in girls with CPP

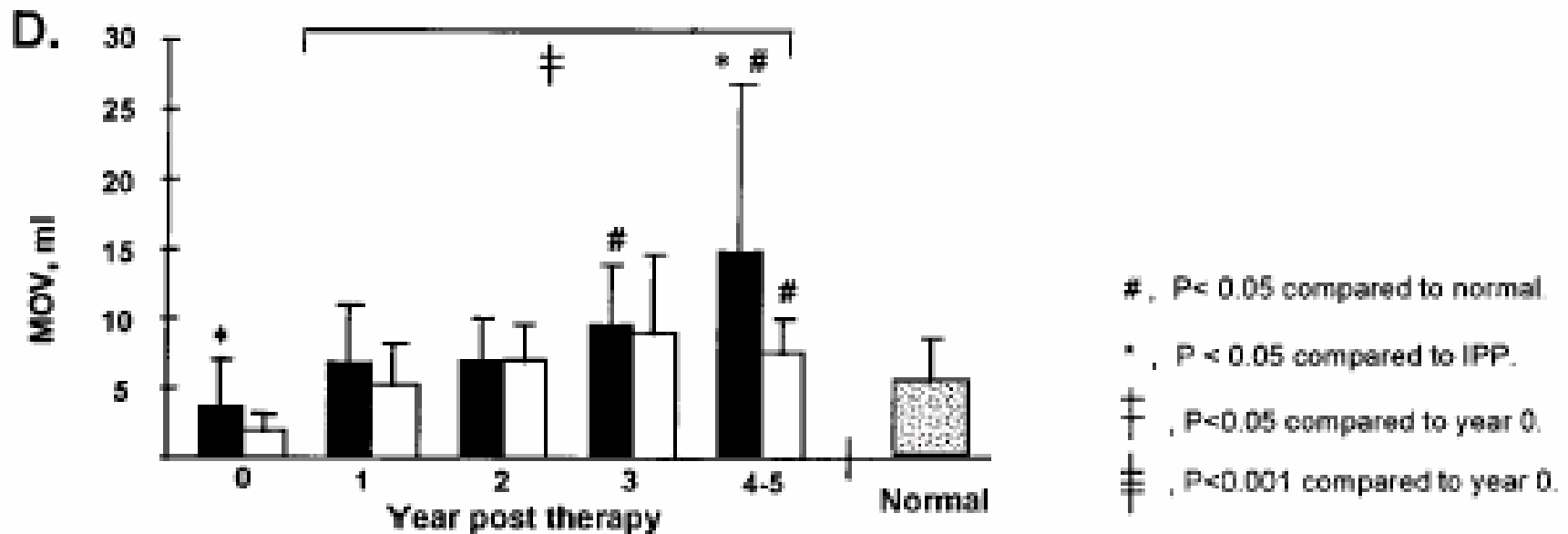


Hormone values in subjects examined in our study ($M \pm SE$)

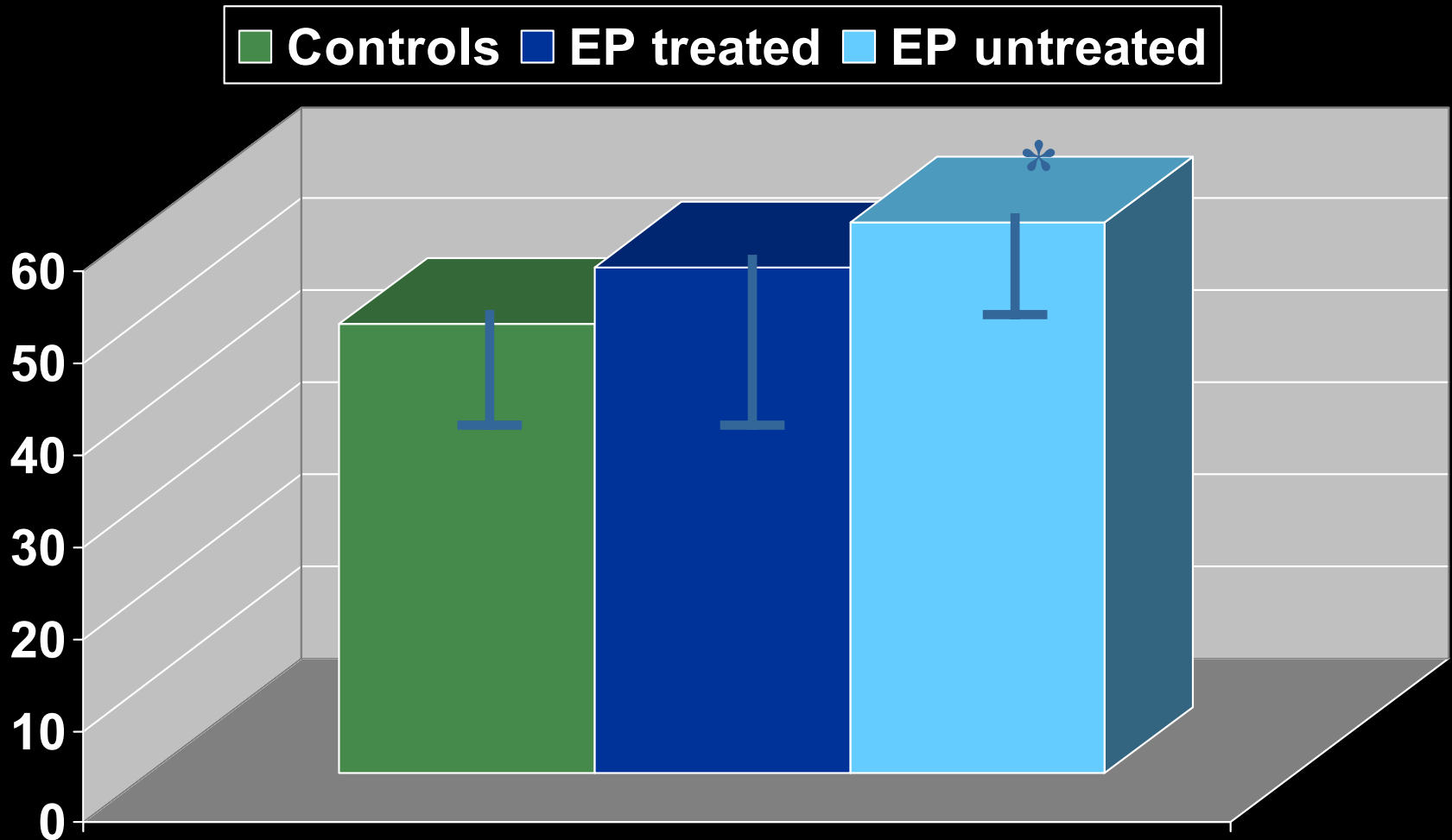
	EP treated	EP untreated	Controls
LH mIU/ml	9.0 ± 2.6	7.0 ± 1.3	9.6 ± 2.3
FSH mIU/ml	3.9 ± 0.9	2.8 ± 0.5	4.2 ± 0.7
E₂ pg/ml	142.3 ± 14.6	131.9 ± 13.6	183.1 ± 23.3
P ng/ml	10.5 ± 1.6	14.0 ± 3.2	9.0 ± 1.8
D₄-A ng/dl	244.1 ± 22.9	204.2 ± 34.9	221.7 ± 23.6

Ultrasound pattern

Mean ovarian volume from 1 – 5 yrs posttherapy in girls with CPP

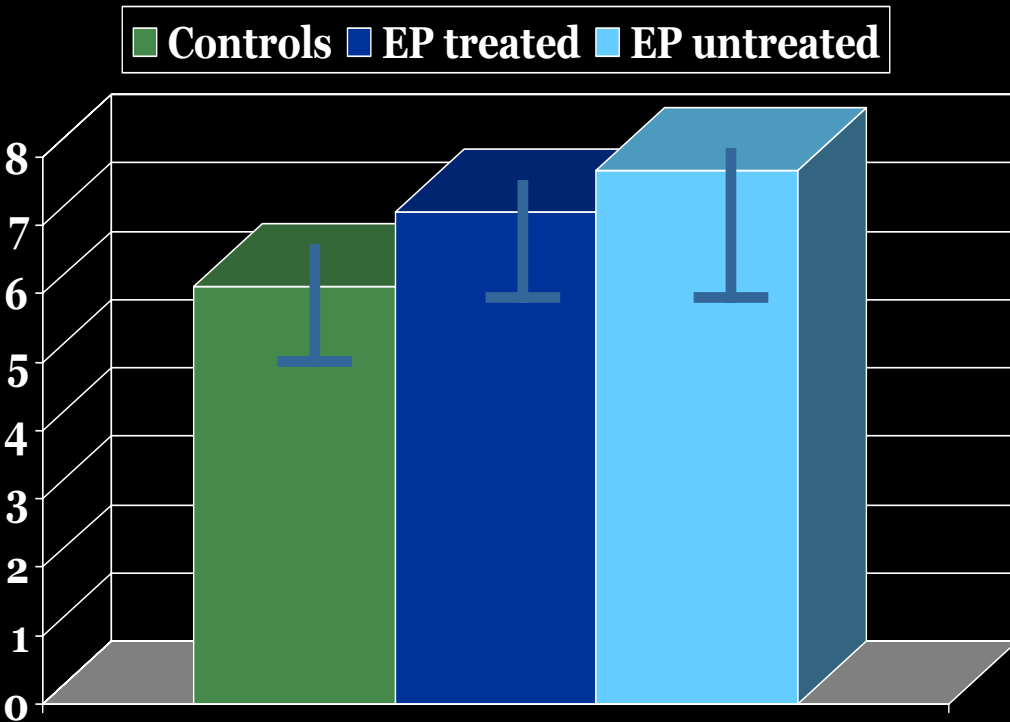


Uterine volume (ml) in subjects examined in our study



* $P < 0,05$ vs. controls

Ovarian volume (ml) in subjects examined in our study



Ovarian vol. >10 ml

- Controls 16%
- EP treated 19%
- EP untreated 21%

Prevalence of polycystic ovaries reported in CPP

References

Percentage reported

Bridges et al
Clin Endocrinol 1995

24 – 54 %

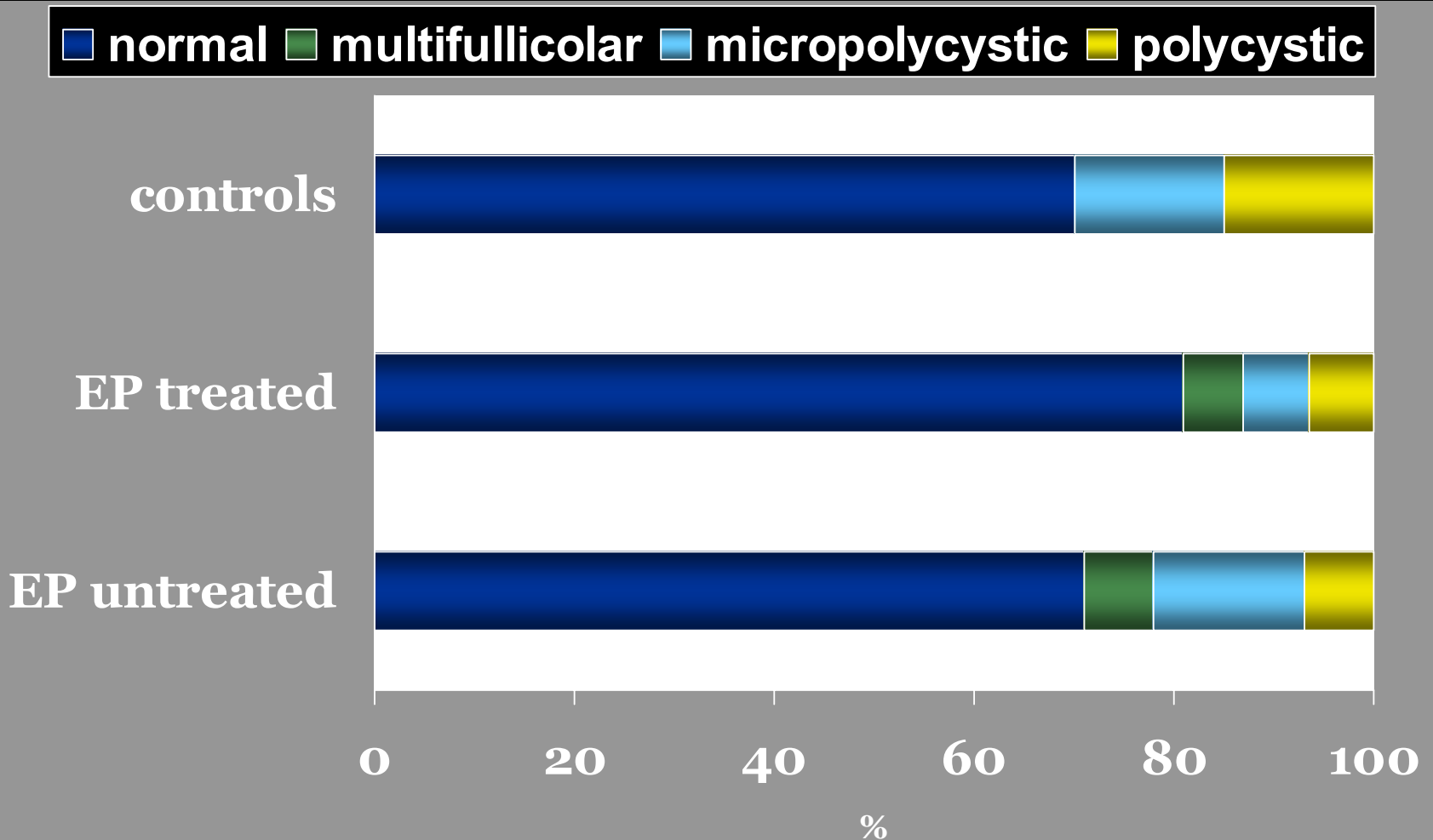
Boek-Jensen et al
J Pediatr 1998

0

Heger et al
J Clin Endocrinol Metab 1999

6%

Ovarian structure in subjects examined in our study



Polycystic ovaries in subjects examined in our study



Case	Ovarian structure at onset	BMI	Acne hirsutism	Andro	Inhibin A
EP tr.	5.6ml microcystic	24	-/-	469	10
EP untr.	5.1 ml microcystic	21	-/-	273	3.8
Contr.		21	-/+	404	3.8
Contr.		22	-/-	430	3.8

Conclusions

- Young women with an early onset of puberty show a normal gonadal function .
- GnRH-analog therapy is safe, without longterm side effects
- However further studies with more patients and longterm follow-up are needed to confirm these data.