

Terapia della pubertà precoce vera con LHRH_A (Buserelin)

G. GIOVANELLI; S. BERNASCONI; L. GHIZZONI; C. VOLTA; C. MARCELLINI;
F. FERRARI; R. VIRDIS

RESUMEN: Tratamiento de la pubertad precoz con LH-RH analógica (Buserelin). Cinco niños, 4 varones y 1 hembra, de 6 a 10 años de edad, que sufrían pubertad precoz fueron tratados con hormona analógica liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH_A: Buserelin, Hoechst) por vía intranasal (300 µg × 6/día). Los resultados confirman la utilidad de esta medicación en la supresión del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, en los enfermos con pubertad precoz. Probablemente, este tratamiento mejore también la talla definitiva, aunque son necesarios estudios más prolongados. **PALABRAS CLAVE:** PUBERTAD PRECOZ. LH-RH ANALÓGICA.

TREATMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY WITH ANALOGUE LH-RH (BUSERELIN)
(SUMMARY): Five children, 4 males and 1 female, from 6 to 10 year old, who suffered precocious puberty were treated with analogue luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH_A: Buserelin, Hoechst) by intranasal via (300 µg × 6/day). The result confirm the usefulness of this drug suppressing the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with precocious puberty. Likely, this treatment also improve the ultimate stature, although further studies are needed. **KEY WORDS:** PRECOCIOUS PUBERTY. ANALOGUE LH-RH.

INTRODUZIONE

La recente possibilità di utilizzazione clinica di analoghi dello LHRH ha permesso di prendere in considerazione una nuova terapia della Pubertà Precoce Idiopatica. Tale terapia, come le precedenti con ciproterone acetato o progestinici, viene applicata allo scopo di inibire l'attività gonadica (e di conseguenza far regredire i caratteri sessuali secondari) e la maturazione scheletrica (migliorando così la prognosi di crescita).

In questo lavoro presentiamo i risultati ottenuti in 5 bambini dopo 12-18 mesi di

terapia con Buserelin, un analogo dello LHRH (LHRH_A).

MATERIALI E METODI

La nostra casistica comprende 4 femmine ed 1 maschio di età compresa fra 6 e 10, 7 anni, affetti da pubertà precoce vera. La diagnosi è stata posta in base ai seguenti elementi:

1. Comparsa si caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi.
2. Valori di gonadotropine, basali e di picco, nel range puberale.

3. Valori di steroidi sessuali (estrogeni e testosterone) a livelli puberali.

4. Esclusione di cause organiche della pubertà, per mezzo di esami di laboratorio e strumentali (fra cui TAC ed ecografia).

4 di questi soggetti (n. 1-4 Tab. I) sono stati seguiti per 12 mesi, il quinto per 18 mesi. Un paziente (n. 5 della Tab. I) aveva in precedenza avuto un trattamento farmacologico con ciproterone acetato, per 18 mesi, ma senza alcun risultato positivo; tale farmaco, comunque, era stato sospeso 6 mesi prima che iniziasse la terapia con LHRH_A (Buserelin).

Il Buserelin (D-ser [T-Bu]⁶ - LHRH nonapeptide-ethylamide [1-9] HOE 766) gentilmente fornитoci dalla Hoechst Italia* è stato somministrato per via endonasale alla dose di 300 µg/6 volte al giorno. Un controllo auxologico è stato ripetuto dopo 3, 6, 9, 12, 15, 18 mesi dall'inizio della terapia. Prima del trattamento ed ogni 6 mesi successivamente, è stato effettuato un GnRH test (100 µg/m² e.v.), con dosaggio di LH e FSH ai seguenti tempi dall'iniezione: 0-15-30-45-90 minuti. Sempre ad intervalli di 6 mesi sono state valutate anche: la cortisolemia; le funzionalità tiroidea, epatica e renale; l'esame emocromocitometrico, l'esame delle urine.

I dosaggi dell'estradiolo (E₂) e del Testosterone sono stati invece effettuati ogni 3 mesi. LH, FSH, cortisolo, E₂, Testosterone, T₃, T₄, TSH sono stati determinati con metodo RIA. L'«età ossea» (E.O.) è stata valutata secondo gli standard di Greulich e Pyle; la prognosi di crescita (P.C.) secondo il metodo di Bayley e Pinneau.

I dati sono stati espressi come media ± DS e per l'analisi statistica è stata usata l'analisi della varianza.

RISULTATI

I principali rilievi clinico-auxologici nei 5 pazienti al momento dell'inizio della terapia sono raccolti in Tabella I.

Dopo un anno di terapia (Tabella 2) l'età è risultata uguale a quella di partenza in 3 pazienti (casi 1, 2, 3) mentre è avanzata con la stessa velocità dell'età cronologica nel caso n. 3. In un solo paziente vi è stato un avanzamento dell'età ossea superiore a quello dell'età cronologica (caso n. 4).

Le prognosi di crescita sono migliorate in tutti i casi. Sono infatti passate da un valore medio di 151.7 ± 6.8 a 157.3 ± 6.10 cm ($p < 0.005$). Tale dato è stato ulteriormente confermato nella paziente n. 5 dopo 18 mesi di terapia.

Variabile è stato il comportamento della velocità di crescita, la quale, dopo 1 anno, è apparsa rallentare in 3 casi (n. 1, 3, 5) ed aumentare nei rimanenti 2. In nessun paziente abbiamo notato modificazioni significative dello stadio puberale.

Per quanto riguarda le gonadotropine, i livelli medi basali di LH e di FSH non hanno subito variazioni. L'LH basale prima della terapia era di 6 ± 3.44 mUI/ml e dopo 12 mesi di 8.9 ± 2.5 mUI/ml mentre l'FSH basale era di 8.78 ± 3.67 mUI/ml e dopo 12 mesi di 5.52 ± 1.69 mUI/ml (Tab. III). Significativamente inferiori ai valori iniziali sono i picchi di entrambe le gonadotropine al GnRH test eseguito dopo 12 mesi di terapia; infatti, da un valore medio di 37.4 ± 17.4 mUI/ml l'LH scende a 13 ± 0.5 mUI/ml, mentre l'FSH passa da 22.66 ± 1.13 mUI/ml a 7.16 ± 1.72 mUI/ml ($p < 0.05$) (Tab. III). Questi dati sono confermati nella paziente trattata per 18 mesi. Nonostante la diminuzione significativa dei picchi delle gonadotropine a di-

* ringraziamo, per essa, il Dr. Sessa.

TABELLA I. PRINCIPALI RILIEVI CLINICO-AUXOLOGICI NEI 5 PAZIENTI ESAMINATI PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA

N.	SESSO	ETÀ CRONOLOGICA (ANNI)	ETÀ OSSEA (ANNI)	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ DI CRESCITA cm/ANNO	PROGNOSI DI CRESCITA cm.	RANGE FAMILIARE cm.
1	M	10,7	13,5	vel. test 10 cc. PH ₃	9	159,6	167
2	F	9	11	B ₃ PH ₃	9,2	153	163,8
3	F	6,8	6	B ₃ PH ₁	8,2	152,7	154
4	F	8	8	B ₁ PH ₃	5,6	155	149,5
5	F	6	11	B ₄ PH ₃	16,4	139	149,8

TABELLA II. PRINCIPALI RILIEVI CLINICO-AUXOLOGICI NEI 5 PAZIENTI ESAMINATI DOPO 6 MESI (a) E DOPO 12 MESI (b) DALL'INIZIO DELLA TERAPIA

N.	SESSO	DOPO 6 MESI DI TERAPIA (a)				DOPO 12 MESI DI TERAPIA (b)			
		ETÀ OSSEA ANNI	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ PROGNOSI DI CRESCI- TA cm/ANNO	ETÀ OSSEA ANNI	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ PROGNOSI DI CRESCI- TA cm/ANNO	ETÀ OSSEA ANNI	
1	M	13,5	vel. test 12 cc. PH ₅	9	162	13,5	vel. test 12 cc. PH ₅	7,3	163,1
2	F	11	B ₄ PH ₃	7,6	154	11	B ₄ PH ₄	11,2	158,3
3	F	6,7	B ₃ PH ₁	9,2	153,5	6,10	B ₃ PH ₁	5,9	158,4
4	F	8,5	B ₂ PH ₃	11	158,3	10	B ₃ PH ₄	8,4	159,9
5	F	11	B ₄ PH ₃	8,6	141	11	B ₄ PH ₃	3,9	147

TABELLA III. VALORI DI LH ED FSH PRIMA E DOPO STIMOLO CON GnRH PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA (a), DOPO 6 (b) E 12 MESI (c) DI TRATTAMENTO

N.	a				b				c			
	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO
1	5,9	25,3	6,7	9,8	16,7	15,4	4,7	5,9	8,1	18,2	4,7	8
2	6,3	66,4	12,4	35,7	8,4	6,1	4,7	6,1	12,2	17	7,4	8,7
3	2,5	36,3	6,9	20,5	6,2	6,3	2	2,4	7,8	7,5	5,2	4,8
4	3,8	22,3	4,9	29,5	2,7	12,7	5,8	6,9	10,8	14,4	7	8,4
5	11,5	36,7	13	17,8	4,8	6,5	1	1	5,9	7,8	3,3	5,9

stanza di un anno dall'inizio della terapia si deve sottolineare che anche questi ultimi si possono ritenere come valori da inizio di pubertà.

Nelle 4 pazienti di sesso femminile i valori basali di estradiolo (E_A) sono scesi, dopo soli tre mesi di terapia, a livelli pre-

puberti ($< 15 \text{ pg/ml}$) e tali si sono mantenuti.

Nel paziente di sesso maschile si è rilevata una analoga diminuzione a livelli prepuberi del testosterone: da 7.8 ng/ml prima dell'inizio della terapia, a 1.29 ng/ml dopo 6 mesi ed a 0.2 ng/ml dopo

12 mesi. La funzionalità epatica, renale e tiroidea sono rimaste invariate e in nessun caso sono stati osservati effetti collaterali indesiderati.

DISCUSSIONE

Progestinici a antiandrogeni (ciproterone acetato) sono stati tra i farmaci fino ad oggi più usati nella terapia della pubertà precoce vera. Essi si sono dimostrati in grado di indurre la regressione dei caratteri sessuali secondari, ma incapaci di bloccare la rapida maturazione scheletrica tipica di questa condizione morbosa (5). L'avvento degli LHRHA ha fornito la possibilità di un nuovo approccio terapeutico per la pubertà precoce. I nostri risultati confermano le segnalazioni (1-2-3-4 e 6) secondo le quali l'LHRHA è capace di una desensibilizzazione ipofisaria con conseguente soppressione della secrezione gonadotropinica e degli steroidi sessuali. Questi effetti sono già evidenti a breve distanza dall'inizio della terapia, come dimostrano i bassi livelli ematici di estradiolo e testosterone dopo 3 mesi, che si mantengono tali in corso di trattamento prolungato. Non abbiamo invece osservato una concomitante regressione dei caratteri sessuali secondari (come riportato da altri Autori; 1-2-3-6) che hanno però usato preparati e vie di somministrazione diversi. Risultati analoghi ai nostri sono comunque riportati da Stanhope *et al.* (4) con l'impiego del Buserelin per via endonasale, pur con dosi differenti da quelle da noi applicate.

La velocità di crescita non ha subito un rallentamento significativo nei primi 6 mesi di terapia; ma dopo 12 mesi è apparso evidente in 3/5 casi, facendo così, supporre la necessità di un periodo prolungato di soppressione gonadica prima

che si possa asservare un miglioramento sul piano clinico.

Un rallentamento della maturazione ossea è stato osservato in 4 pazienti e si è mantenuto costante per l'intero periodo di osservazione; questo ha comportato un miglioramento della prognosi di crescita, come segnalato anche da Mansfield *et al.* (1) in un gruppo di 9 casi seguiti per 18 mesi. L'arresto dell'età ossea e l'aumento della prognosi di crescita fanno ritenere che la statura finale di questi pazienti sarà superiore a quella prevista in assenza di terapia.

Studi longitudinali a lungo termine saranno comunque necessari al fine di confermare questa ragionevole previsione. Solo in un caso (n. 4) non si è evidenziato l'arresto della maturazione ossea; ma esistono fondati dubbi circa la regolare assunzione della terapia da parte di questa paziente.

La discrepanza tra la netta riduzione della velocità di maturazione ossea e la persistenza di una velocità di crescita staturale a livelli pre-terapeutici nei primi 6 mesi non è in accordo con quanto osservato da altri Autori (1-2-3-6) che hanno riscontrato una riduzione parallela dei due parametri. La spiegazione può risiedere nel fatto che essi hanno in genere usato la via sottocutanea, con dosi differenti e su casistiche più ampie. D'altra parte è anche ipotizzabile che l'arresto della maturazione ossea sia dovuto al rapido calo degli steroidi sessuali (già evidente nelle prime settimane di terapia), essendo noto come tali steroidi siano tra i maggiori responsabili della maturazione ossea stessa; mentre per quanto riguarda la velocità di crescita staturale i fattori interessati sono più numerosi e l'azione degli steroidi in questo senso appare essere in gran parte mediata dal sistema GH-somatomedine*.

* In effetti Harris *et al.* (7) riportano un'elevazione della somatomedina-C a livelli puberali nei pazienti affetti da pubertà precoce, con ripristino dei normali valori prepuberali dopo almeno 6 mesi di terapia con LHRHA.

Tale ipotesi trova riscontro anche nei dati della velocità di crescita dei nostri pazienti dopo 12 mesi di terapia.

In conclusione, i nostri dati confermano l'efficacia dell'LHRH_A nel sopprimere la funzionalità dell'asse ipofisi-gonadi nella

pubertà precoce e fanno ritenere che, con tale terapia, si possa ottenere un miglioramento della statura definitiva di questi pazienti, anche se tale previsione necessita di una conferma da ulteriori studi a più lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. MANSFIELD, M. J.; BEARDSWORTH, D. E.; LOUGHLIN, J. S.; CRAWFORD, J. D.; BOSE, H. H.; RIVIER, J.; VALE, W.; KUSHNER, D. C.; CRIGLER, J. F.; CROWLEY, E. F.: *Long-term treatment of precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: effects on somatic growth and skeletal maturation.* N. Engl. J. Med., 1983; 309: 1286.
2. LUDER, A. S.; HOLLAND, F. J.; COSTIGAN, D. C.; JENNER, M. R.; WIELGOSZ, G.; FAZEKAS, A. T. A.: *Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984; 58: 966.
3. STYNE, D. M.; HARRIS, D. A.; EGLI, C. A.; CONTE, F. A.; KAPLAN, S. L.; RIVIER, J.; WYLIE, V.; GRUMBACH, M. M.: *Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985; 61: 142.
4. STANHOPE, R.; ADAMS, J.; BROOK, C. G. D.: *The treatment of central precocious puberty using an intranasal LHRH analogue (Buserelin).* Clin. Endocrinol., 1985; 22: 75.
5. KAPLAN, S. L. et al. in GRUMBACH, M. M., SZONENKO, P. C.; AUBERT, M. (eds.): *The control of the Onset of Puberty*, II, Williams and Wilkins, Baltimore 1984.
6. PESCOVITZ, O. H.; COMITE, F.; HENCH, K.; BARNES, K.; McNEMAR, A.; FOSTER, C.; KENNIGSBERG, D.; LORIAUX, D. L.; CUTLER, G. B.: *The NIH experience with precocious puberty: diagnostic sub-groups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy.* J. Pediat., 1986; 108: 47.
7. HARRIS, D. A.; VAN VIET, G.; EGLI, C.; GRAUMBACH, M. M.; KAPLAN, S. L.; STYNE, D. M.; VAINSEL, M.: *Somatotropin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985; 61: 152.