

## RITARDO DI SVILUPPO PUBERALE: DIAGNOSI E TERAPIA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

### DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA

Il ritardo puberale comprende tutte le situazioni cliniche in cui nell'epoca ritenuta regolare non vi è inizio di pubertà e/o non vi è prosecuzione del normale sviluppo puberale.

Nei Paesi occidentali, per i soggetti di razza caucasica, la pubertà si considera ritardata quando si ha **mancata comparsa dei caratteri sessuali** a un'età > di circa 2 DS rispetto all'età media di inizio dello sviluppo puberale:

1. **nelle femmine: > 13 anni;**
2. **nei maschi: > 13 anni e 6 mesi.**

Si parla di **lenta progressione dello sviluppo puberale già iniziato**, quando **in due anni non si assiste al passaggio da uno stadio puberale a quello successivo.**

Le **cause** più frequenti di pubertà ritardata sono:

1. ritardo costituzionale di crescita e adolescenza (RCCA);
2. ritardo puberale semplice (RPS).

Entrambe queste condizioni sono considerabili come **varianti fisiologiche del normale processo di accrescimento, a risoluzione spontanea, più facilmente riscontrabili nel sesso maschile.**

Tabella 1 Caratteristiche distintive di RCCA e RPS		
	RCCA	RPS
<b>Ritardo di crescita nell'infanzia</b>	Sì	No
<b>Età ossea</b>	Ritardo della maturazione ossea, già presente dal periodo pre-puberale	Nei soggetti in sovrappeso o francamente obesi, l'età ossea può non essere ritardata e la statura è normale
<b>Età staturale</b>	Ridotta rispetto all'età cronologica, appropriata rispetto all'età ossea	Non è associato a ritardo staturale severo, ma a un semplice rallentamento della velocità di crescita in epoca peri-puberale. La statura risulta meno ridotta rispetto all'età cronologica
<b>Familiarità</b>	In uno o in entrambi i genitori	Positiva per RCCA o RPS

### DIAGNOSI

La diagnostica deve analizzare le cause organiche congenite o acquisite di ritardo puberale (tabella 2).

L'anamnesi e la valutazione clinica permettono già l'esclusione di alcune delle forme congenite note (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Noonan, ecc).

Tabella 2 Cause organiche congenite o acquisite di ritardo puberale	
Varianti del normale accrescimento e sviluppo puberale	RCCA RPS
Lesioni ipotalamiche congenite	Difetti isolati ipotalamici su base genetica Difetti ipofisari associati a difetti di Gn-RH Displasia setto-ottica Sindromi di Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Noonan, ecc.
Lesioni ipotalamiche acquisite	Tumori, cisti, malattie granulomatose, traumi
Lesioni ipofisarie congenite	Assenza della ghiandola ipofisaria Panipopituitarismo genetico



**Marco Cappa** ([marco.cappa@opbg.net](mailto:marco.cappa@opbg.net))  
UOC Endocrinologia. Dipartimento Universitario-Ospedaliero - Ospedale  
Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS - Roma

A cura di:  
**Renato Cozzi**

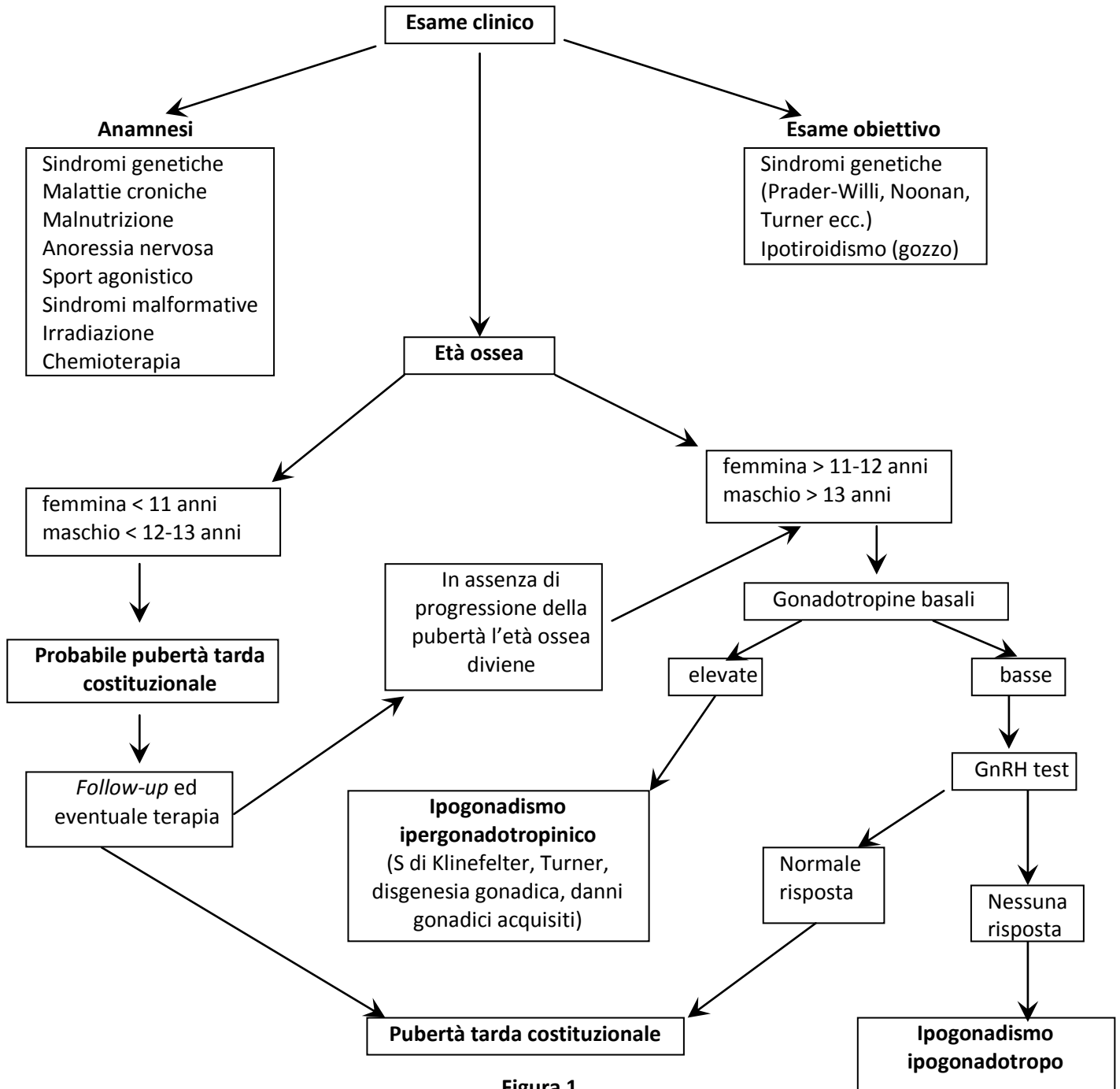
Lesioni ipofisarie acquisite	Cisti o tumori Adenomi PRL-secermenti Traumi Ipofisiti
Lesioni gonadiche congenite	Turner e sindromi turneriane Klinefelter Altre sindromi con disgenesia gonadica Sindromi complesse con alterazioni intra-gonadiche recettoriali o non
Lesioni gonadiche acquisite	<i>Vanishing testis</i> Irradiazione Chemioterapia Altri farmaci Infettive Autoimmuni

<b>Tabella 3</b>			
<b>Elementi utili nella diagnosi differenziale della pubertà ritardata</b>			
	<b>Pattern di crescita</b>	<b>Spurt puberale</b>	<b>Statura definitiva</b>
RCCA	Deficit staturale nei primi 2-3 anni di vita, per tutta l'infanzia crescita regolare su una curva parallela al 3° centile, progressivo allontanamento dal terzo centile nel periodo del fisiologico <i>spurt</i> puberale	Tardivo ma normalmente presente	Corrispondente o lievemente ridotta rispetto al <i>target</i> genetico
RPS	Per tutta l'infanzia crescita regolare su un centile adeguato, allontanamento dal proprio centile nel periodo del fisiologico <i>spurt</i> puberale	Tardivo ma normalmente presente	Corrispondente o lievemente ridotta rispetto al <i>target</i> genetico
S. di Turner	Deficit staturale evidente dopo i 2 anni di età, progressivo allontanamento dal terzo centile	Assente	Nettamente inferiore al <i>target</i> genetico
S. di Klinefelter	Crescita regolare per tutta l'età infantile, in genere prosecuzione della crescita oltre i limiti fisiologici, con raggiungimento di alta statura	Presente, crescita prolungata nel tempo con ritardata saldatura delle cartilagini di accrescimento	In genere superiore al <i>target</i> genetico
Ipogonadismo ipogonadotropo	Crescita regolare per tutta l'età infantile, <i>spurt</i> puberale assente, prosecuzione della crescita nel tempo con velocità di crescita ridotta	Assente, crescita lenta e prolungata nel tempo, con ritardata saldatura delle cartilagini di accrescimento	In genere compatibile con il <i>target</i> genetico

Dopo aver escluso tutte le diverse patologie responsabili di ritardo puberale e aver effettuato una valutazione dell'età ossea, se questa risulta ritardata, è possibile sospettare il RPS o associato a RCCA.

**Primo approccio diagnostico** (figura 1): dosaggio delle **gonadotropine basali**:

1. **se elevate, ipotizzare ipogonadismo ipergonadotropo** (s. di Turner e Klinefelter, disgenesi gonadiche pure, lesioni acquisite delle gonadi);
2. **se basse, non è possibile una diagnosi differenziale certa tra ritardo puberale semplice e ipogonadismo ipogonadotropo**. È necessario eseguire **GnRH test**, eventualmente ripetuto dopo *priming* con testosterone (nel maschio) o estrogeni (nella femmina), in caso di non risposta.



**Figura 1**  
**Iter diagnostico nel ritardo puberale**

Posta la diagnosi di RCCA o RPS, si devono **rassicurare il paziente e i suoi familiari ed effettuare un controllo della crescita ogni 4-6 mesi. Negli adolescenti di età > 14-15 anni, si può proporre la terapia attivante la pubertà**, nei casi in cui il disagio adolescenziale sia preponderante. Non c'è una chiara indicazione alla terapia, in quanto solitamente i soggetti affetti raggiungono una statura finale compresa nel loro bersaglio genetico. Forse l'unica indicazione medica, ancora non codificata, è **la necessità di trattamento nei ritardi puberali estremi**, in cui può non essere raggiunto il picco di massa ossea.

## TERAPIA

Gli **obiettivi** della terapia della pubertà ritardata possono essere così riassunti:

- prevenzione delle possibili alterazioni psicologiche e sociali;
- induzione e mantenimento della maturazione sessuale;
- incremento della velocità di crescita staturale;
- prevenzione dell'osteoporosi;
- raggiungimento e mantenimento della *libido* e della potenza sessuale.

Deve essere **iniziata solo quando la maturazione ossea è vicina agli 11 anni nella femmina e ai 12-13 anni nel maschio**. Solo in questa situazione la somministrazione degli steroidi sessuali permette quella maturazione ipotalamo-ipofisaria necessaria per un'autonoma progressione della pubertà.

Durante la terapia si assiste nella femmina alla comparsa o allo sviluppo del bottone mammario, nel maschio aumentano le dimensioni del pene e dello scroto; in entrambi i sessi compare o progredisce la peluria pubica.

**Se l'asse ipotalamo-ipofisi gonadi è integro, al termine della terapia la pubertà deve procedere autonomamente:** nella femmina deve completarsi lo sviluppo mammario e comparire il menarca, nel maschio il volume dei testicoli deve progressivamente aumentare. Questi fenomeni si accompagnano a un rapido aumento della velocità di crescita staturale.

**In caso di ipogonadismo, alla sospensione della terapia consegue il blocco della crescita e della progressione dei caratteri sessuali.**

La tabella 4 riassume i principali schemi terapeutici attualmente utilizzati nel ritardo costituzionale di crescita e di sviluppo puberale.

Tabella 4 Terapia del ritardo puberale	
Steroidi anabolizzanti a bassa attività androgenica	Oxandrolone (Oxandrolone) 0.06-0.07 mg/kg per os per 3-6 mesi
Testosterone (maschi)	Undecanoato (Andriol) 40 mg/die per os per 3-6 mesi Enantato (Testoenant) 25-50 mg im ogni 20 giorni per 3-6 mesi Transdermico (Testopatch) 2.5 mg/die Gel 1% (Androgel, Testim, Testogel) 0.5 g/die Gel 2% (Tostrex)
Estrogeni (femmine)	Etinil-estradiolo 0.01 mg/die per os per 3-6 mesi Estradiolo (Epiestrol, System) 1 cerotto (25 µg) 2 volte/settimana per 3-6 mesi

#### BIBLIOGRAFIA

1. Rosenfeld RL. Clinical Review 6 – Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocr Metab* [1990, 70: 559-62](#).
2. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. *Clin Endocr (Oxf)* [1995, 43: 105-10](#).
3. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson, Foster, Kroneberg, Larsen (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* 9<sup>th</sup> ed. Saunders WB 1998: 1509-1625.
4. Bourguignon JP. Delayed puberty and hypogonadism. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds), *Pediatric Endocrinology* 2<sup>nd</sup> edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1993, 404-19.
5. Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P, Cianfarani S. Androgen therapy in hypogonadal adolescent males. *Horm Res Paediatr* [2010, 74: 292-6](#).