

Comparsa precoce
della **GHIANDOLA
MAMMARIA**

Comparsa precoce
della **GHIANDOLA
MAMMARIA**

Mauro Bozzola

*Professore Ordinario di Pediatria
Università degli studi di Pavia
Direttore del Centro di ricerca di Auxologia
Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia
mauro.bozzola@unipv.it*

con la collaborazione della
Dr.ssa Elena Bozzola

Questo opuscolo si propone di fornire ai genitori informazioni utili a comprendere meglio l'iter diagnostico e terapeutico proposto dallo Specialista che si occupa di una bambina con rigonfiamento della ghiandola mammaria.

La comparsa di “un piccolo seno” in una bambina prima degli 8 anni, epoca questa ritenuta fisiologica per l’inizio della pubertà, diventa motivo di apprensione da parte dei genitori che allarmati si rivolgono al Pediatra di famiglia perché la loro bambina “comincia a svilupparsi” troppo precocemente rispetto alle coetanee.

Infatti, i genitori temono che la tumefazione della ghiandola mammaria rappresenti l’inizio della pubertà, con conseguenti disagi psicologici per la figlia che si sente “diversa” dalle coetanee e con conseguente rischio di una bassa statura in età adulta per una precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento.

Un rigonfiamento della ghiandola mammaria, mono o bilaterale, può comparire in qualsiasi periodo della vita della bambina.



Può già essere presente alla nascita

È una forma autolimitante dovuta al passaggio di estrogeni attraverso la placenta, più o meno marcata a seconda della sensibilità del soggetto alla secrezione ormonale. Sia i maschietti sia le femminucce possono presentare già alla nascita una tumefazione mammaria, che fa parte della cosiddetta “crisi genitale”^{*} che regredisce spontaneamente nel giro di qualche settimana e che non richiede alcun trattamento specifico. A volte è possibile osservare la fuoriuscita di alcune gocce di latte, denominato comunemente “latte di strega”. È opportuno astenersi dall’applicare impacchi o dall’effettuare spremiture per evitare complicazioni. Questo ingorgo, di solito, regredisce entro due-tre mesi e solo raramente persiste

^{*}La “crisi genitale neonatale” è un insieme di manifestazioni tipiche dei primi giorni di vita che può determinare nelle bambine un aumento di volume del clitoride e delle grandi labbra, secrezioni vaginali sieromucose, perdite emorragiche vaginali, tumefazione mammaria)



più a lungo fino sfociare, seppur raramente, nella pubertà fisiologica.

È opportuno comunque consultare il proprio Pediatra curante, in quanto questa condizione fisiologica va differenziata dalla mastite neonatale, vera e propria infiammazione batterica della ghiandola mammaria che richiede invece un trattamento antibiotico.

La sensibilità dei recettori della ghiandola mammaria riguarda non solo gli estrogeni passati attraverso la placenta e quelli secreti dall'organismo del neonato, ma anche **gli estrogeni introdotti accidentalmente** con l'alimentazione (carni di animali trattate arbitrariamente con estrogeni per favorire un rapido sviluppo dell'animale e verdure trattate per migliorarne la crescita) o con l'uso topico di creme a contenuto di estrogeni e/o estratti placentari, oltre ai contaminanti ambientali, quali i pesticidi.

Cosa fare quando la tumefazione mammaria, non apprezzabile alla nascita, compare nei primi anni di vita?

Il **telarca prematuro isolato**, che compare generalmente nella bambine di età inferiore ai 2 anni di vita (80% dei casi), è una manifestazione clinica benigna caratterizzata da un ingrandimento di una o di entrambe le mammelle senza altri segni di pubertà, correlabile a livelli serici di ormone follicolo-stimolante (FSH) più elevati rispetto alle coetanee, ma con valori di ormone luteinizzante (LH) e dell'estrogeno ovarico (17 β estradiolo) normali per l'età.

Per valutare la tumefazione mammaria generalmente si fa riferimento agli "stadi di Tanner" (vedi appendice 1). Il telarca prematuro è generalmente caratterizzato da una tumefazione mammaria (al 2° o 3° stadio di Tanner), da areole mammarie senza la caratteristica pigmentazione della pubertà, dall'assenza peluria pubica e da grandi labbra non modificate in volume e in forma.

Il telarca prematuro generalmente tende a regredire spontaneamente entro limiti di tempo variabili, da pochi



mesi ad alcuni anni. In rari casi, invece, tale regressione non si verifica, anzi progredisce verso la pubertà precoce.

In caso di **telarca prematuro** è sempre utile contattare il Pediatra curante affinché possa:

- controllare periodicamente che **il ritmo di crescita** sia regolare e non presenti impennate;
- effettuare un'**ecografia pelvica** per verificare che le ovaie all'esame ecografico appaiano di volume ancora infantile (vedi appendice 2);
- eseguire una **radiografia della mano sinistra** per verificare che l'età ossea non sia avanzata rispetto all'età cronologica.

Se questi accertamenti non indicano uno sviluppo puberale accelerato, il telarca prematuro viene controllato ogni 4-6 mesi e non si inizia alcun trattamento.



Quando si parla di pubertà precoce?

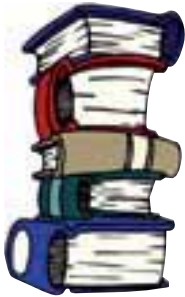
La pubertà precoce è un evento simile alla pubertà fisiologica ma che avviene in anticipo rispetto alla media dei coetanei, correlata all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi (*Figura 1*) per una maggiore secrezione di alcuni ormoni: LH e 17β estradiolo nella



femmina e di testosterone nel maschio. La pubertà precoce ha un'incidenza di 1:5.000-1:10.000 soggetti ed è più frequente nella femmina nella quale non si osserva generalmente alcuna causa (idiopatica) rispetto al maschio nel quale si osserva più spesso un'eziologia tumorale. È un fenomeno in crescita. Negli ultimi cento anni l'età di inizio della pubertà si è ridotta notevolmente, specie nella femmina. Oggi l'età media della prima mestruazione si è abbassata a 12 anni circa, rispetto ai 16 dei primi del Novecento.

Si parla di pubertà precoce quando compaiono i caratteri sessuali prima degli 8 anni di vita nelle bambine e dei 9 nei maschietti.

Si osservano un ingrossamento della ghiandola mammaria, un tipico odore corporeo e la comparsa di acne, così come le modificazioni del comportamento. La comparsa di peluria a pube (pubarca) ed ascelle (axillarca) non è indicativa di un precoce sviluppo puberale, ma generalmente lo accompagna. Tuttavia, bisogna considerare che se si ingrossa il seno non è detto che si tratti di pubertà precoce. Esistono infatti dei casi dove l'accrescimento del seno risulta essere un evento isolato, senza che progredisca verso uno sviluppo dell'intero apparato sessuale. Circa il 10% delle bambine che presentano un telarca prematuro vanno incontro a pubertà precoce. Per parlare di pubertà precoce nelle bambine, oltre all'accrescimento del seno, si deve riscontrare uno sviluppo precoce anche delle ovaie, dell'utero e dell'endometrio che porterà alla comparsa precoce del menarca



(prima mestruazione). La produzione eccessiva e anticipata di ormoni sessuali accelera la crescita staturale ma purtroppo anticipa la saldatura delle ossa scheletriche, con conseguente bassa statura in età adulta. In alcuni casi si assiste ad una menopausa in età più precoce rispetto alle coetanee, oltre ad un maggior rischio di osteoporosi. La pubertà precoce deve essere differenziata dalla **pseudo pubertà precoce**.

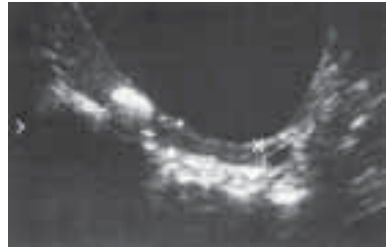
A differenza della pubertà precoce vera che è dovuta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario allo stesso modo di come avviene per la pubertà fisiologica, la pseudopubertà precoce è lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie per aumento degli estrogeni e androgeni, che possono essere secreti da un tumore gonadico o surrenalico o da cisti ovariche o nel corso di un ipotiroidismo o nel caso di una sindrome adrenogenitale congenita dovuta a difetti enzimatici della steroidi genesi surrenalica (SAG). In queste condizioni non c'è un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, ma il riscontro di bassi livelli di FSH e LH.

Chiazze color caffè-latte a margini frastagliati ed irregolari sulla cute fanno sospettare la sindrome di McCune-Albright, caratterizzata anche da rarefazione ossea con addensamenti (displasia fibrosa poliostotica) e iperfunzione autonoma ovarica, a volte, con

sanguinamento vaginale senza segni puberali.

In caso di **Pubertà precoce vera**, quali accertamenti dobbiamo eseguire?

- una **valutazione auxologica** che mostrerà un'altezza superiore a quella delle coetanee, spesso con uno scatto di crescita staturale;
- un'**ecografia pelvica** che mostra dimensioni dell'utero ed ovaie riferibili a quelle di un'adolescente, cioè un diametro longitudinale >40 mm con un diametro trasversale >1 cm, con dimensioni del corpo che prevalgono sul collo (rapporto COAP/CEAP >1), con un endometrio visualizzabile, con un volume ovarico >2 ml e presenza di almeno 9 follicoli, con diametro >4 mm; l'ecografia permette anche di escludere neoplasie responsabili di una pseudo pubertà precoce;
- una **radiografia della mano sinistra** che mostrerà un'età ossea avanzata rispetto all'età cronologica;
- **il dosaggio dell'estradiolo**: un valore >20 pg/ml suggerisce una secrezione ovarica già di tipo pubere, con oscillazioni quotidiane;
- **il dosaggio delle gonadotropine circolanti** dopo stimolo con il loro fattore di liberazione ipotalamico, GnRH, che svelerà una precoce attivazione ipotalamo-ipofisaria (rapporto LH/FSH >1) con aumentata secrezione di estrogeni. Invece, un'inibizione della risposta di entrambe le gonadotropine al GnRH è tipico della pseudo pubertà precoce;
- una **risonanza magnetica nucleare**, per escludere eventuali malformazioni o



tumori cerebrali responsabili della pubertà precoce vera che si possono riscontrare più spesso nel maschio; richiede circa 20 minuti con paziente collaborante; necessita eventualmente di una sedazione e di un'iniezione di mezzo di contrasto per meglio definire le immagini.

Quale terapia dobbiamo instaurare?

La terapia della pubertà precoce va decisa caso per caso da parte di un Pediatra specializzato in endocrinologia pediatrica ed ha come obiettivi quello di evitare una bassa statura in età adulta, evitare il disagio psicologico dovuto al cambiamento del proprio corpo e salvaguardare la fertilità in età adulta.

Si utilizzano farmaci che sono in grado di bloccare la produzione delle gonadotropine (triptorelina depot, ormoni prodotti dalla ghiandola ipofisi che stimolano le ovaie a secernere estrogeni). La terapia con analoghi del GnRH è praticata per via intramuscolare ogni 28 giorni, ed è efficace e sicura. I risultati sull'altezza in età adulta sono tanto più soddisfacenti quanto prima viene iniziato il trattamento. Nei rari casi in cui la pubertà precoce è provocata da un tumore (pseudo pubertà precoce) viene eseguito un intervento chirurgico per l'asportazione di esso.

Durante la terapia, devono essere effettuati ogni sei mesi controlli specialistici per verificare: la velocità di crescita staturale, la progressione dei segni puberali, le gonadotropine ipofisarie dopo stimolo con GnRH. Ogni anno si monitorizzano: la maturazione scheletrica tramite radiografia della mano e lo sviluppo ovarico e uterino con l'ecografia pelvica. Il trattamento viene continuato nelle bambine fino ai 12 anni di età ossea per permettere lo scatto di crescita puberale dei coetanei, generalmente con un guadagno di circa 20-25 cm in altezza. Una volta sospesa la terapia con analoghi del GnRH, la bambina presenta al pari delle coetanee cicli mestruali regolari e non si sente più diversa.

Vi sono quadri clinici intermedi tra il telarca prematuro iso-



lato e la pubertà precoce che sono caratterizzati da un telarca isolato cui si associa un aumento della velocità di crescita e della maturazione ossea, denominato “**thelache variant**” che non devono essere trattate a meno che progrediscano in una pubertà precoce vera.



Una condizione parafisiologica che richiede solo un'attenta sorveglianza è la **pubertà accelerata**, nella quale si assiste ad uno sviluppo puberale più precoce rispetto alle coetanee, ma senza i caratteri di rapidità maturativa della pubertà precoce vera. L'inizio del turgore mammario avviene dopo gli otto anni, ma l'evoluzione della pubertà è più rapida con raggiungimento della prima mestruazione prima rispetto alle bambine della stessa età e non richiede terapia. La statura finale è spesso più bassa rispetto alla media per una più rapida saldatura delle cartilagini di accrescimento. Questa condizione, non rara, deve essere accuratamente distinta dalla pubertà precoce vera. Un anticipo puberale fino ad una condizione di pubertà precoce è frequentemente osservata nelle bambine adottate.

Menarca precoce idiopatico

Si tratta di un sanguinamento uterino senza altri segni di sviluppo puberale, di durata variabile, in una bambina di età inferiore a 8 anni. È raro e deve essere differenziato dalle altre condizioni di pubertà precoce. Non richiede alcuna terapia. La pubertà insorgerà successivamente.

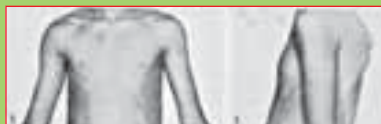
Appendice 1

Il normale sviluppo delle mammelle è stato suddiviso in 5 stadi da Tanner nel 1962; ancor oggi è un fondamentale punto di riferimento.

STADI DELLO SVILUPPO DELLE MAMMELLE

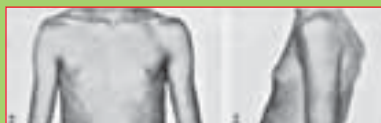
Stadio 1

Le mammelle sono infantili, senza alcuna modificazione morfologica.



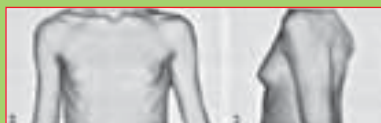
Stadio 2

Stadio del bottone mammario: semplice rigonfiamento della “collinetta”.



Stadio 3

Ulteriore ingrossamento mammario e dell’areola, senza separazione dei loro contorni.



Stadio 4

Ulteriore ingrossamento del seno. Areola ed il capezzolo divengono protuberanti formando una sporgenza secondaria sopra la mammella.



Stadio 5

Mammelle con conformazione adulta: vi è protrusione del capezzolo in seguito alla retrazione della areola sulla superficie della mammella.



Appendice 2

Ecografia pelvica

	Bambina prepubere	Pubertà precoce
diametro longitudinale dell'utero	<40 mm	>40 mm
rapporto corpo/collo uterino	<1	>1
volume ovarico	<2 ml	>2 ml
numero dei follicoli	<4	multifollicolare
volume dei follicoli	fino a 9 mm	>9 mm o follicoli cistici

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Cervello



**Fattore di rilascio:
GnRH**

Ipofisi



FSH e LH

Ovaio



**ormoni ovarici:
estrogeni e progesterone**

IL BAMBINO ED IL SUO PEDIATRA ONLUS

Sede Legale: 28066 Galliate (NO)

Via XX Settembre, 28

Codice Fiscale: 96058290188

Tel. 0321-866721 - Fax 0321-807296

Iscritta all'anagrafe delle Onlus istituita presso l'Agenzia delle Entrate
Direzionale Regionale del Piemonte - con effetto dal 10 Dicembre 2009

Dati dell'Iscrizione: Protocollo 2009/70017