

CRESCERE: CHE FATICA!



I primi segni di uno sviluppo morfologico ed endocrino



di **Vincenzo Zottoli**,
farmacista, dottore in biologia,
master universitario in alimentazione e dietetica clinica

I processo di crescita dell'organismo umano deve essere visto come un evento coordinato ed articolato che coinvolge diversi sistemi ed organi. Quando si parla di pubertà ci si riferisce al passaggio dalla fanciullezza allo stato adulto, il tutto è condizionato dall'acquisizione della funzione gonadica e del suo controllo ipotalamo ipofisario. Dunque lo sviluppo puberale deve essere

inteso come un processo continuo di maturazione dell'individuo che coinvolge la sua sfera emotiva, sessuale, fisica e relazionale. Il graduale sviluppo delle gonadi e la secrezione steroidea, portano alla comparsa dei caratteri sessuali secondari e saranno questi due eventi principali a stabilire l'andamento temporale e le modificazioni connesse alla maturazione sessuale dell'individuo.

I PRIMI SEGNI DELLA CRESCITA

Quando parliamo di segni di crescita ci si riferisce alle modificazioni fisiche alle quali va incontro l'organismo di un fanciullo o di una fanciulla durante lo sviluppo. **Ad oggi viene presa come gold standard la classificazione di Tanner e Marshall del 1969** nella quale sono indicate le principali caratteristiche fisiche per l'identificazione dello stadio relativo alla specifica fase puberale. Questo ha permesso agli specialisti di individuare eventuali processi patologici in relazione alla progressione della pubertà.

PUBERTÀ NELLA DONNA

Nelle femmine vengono prese in considerazione due fattori fondamentali per la classificazione dello stadio puberale relativo:

- **Telarca:** termine che indica sviluppo della ghiandola mammaria
- **Pubarca:** comparsa dei peli pubici

Durante la preadolescenza deve ancora formarsi il bottone mammario, che gradualmente verrà a formarsi con il sollevamento dell'areola mammaria fino alla comparsa del capezzolo sporgente con relativo aumento di volume della ghiandola per deposizione di tessuto adiposo e ghiandolare.

Per quanto riguarda il pubarca durante la fanciullezza i peli risultano poco pigmentati e quasi invisibili.

L'avvio del pubarca si contestualizza con la comparsa di pochi peli isolati e pigmentati sulle grandi labbra fino a raggiungere, durante i vari stadi, la zona pubica attraverso una formazione triangolare rovesciata che di solito non coinvolge la linea alba addominale e la fascia mediale della coscia.

Altre modifiche morfologiche riguardano la vagina con il suo progressivo allungamento, corrugamento delle piccole e delle grandi labbra e secrezione del muco vaginale. Durante questo processo di intenso cambiamento morfologico si osserva deposizione del grasso a livello dei fianchi e cumulo di tessuto adiposo anche sul pube.

Il menarca nella donna avviene tra il quarto ed il quinto stadio dello sviluppo puberale.

Diversi studi hanno inoltre dimostrato che lo sviluppo puberale ha subito un anticipo dalla seconda metà del XX secolo in poi.

Nella donna in generale avviene :

- **Telarca tra gli 8 e i 13 anni**
- **Pubarca tra gli 8 e i 14 anni**
- **Menarca tra i 10 ed i 16,5 anni**

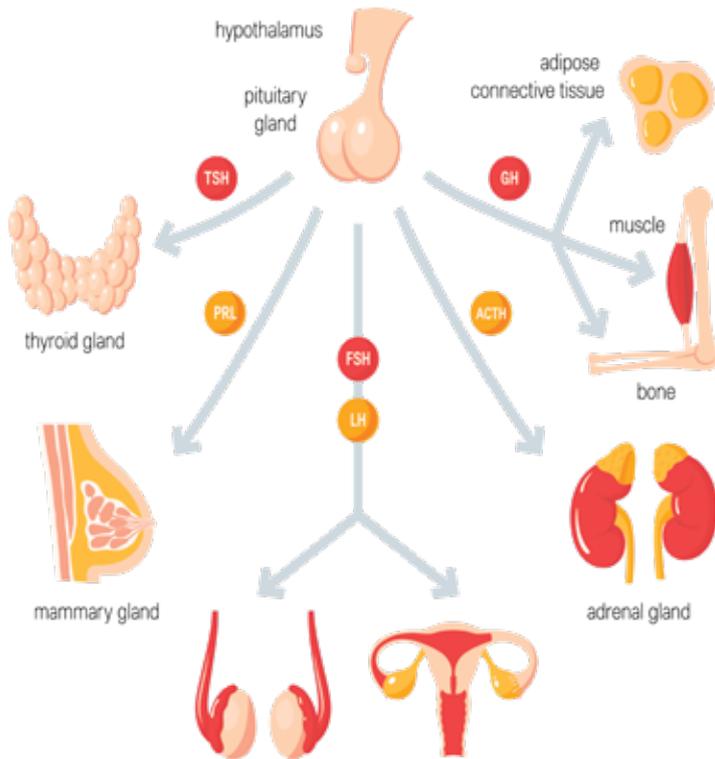
Da tale considerazione ne consegue che un soggetto viene ritenuto in pubertà precoce se il telarca si verifica prima degli 8 anni ed il menarca prima dei 9 anni.

PUBERTÀ NEL MASCHIO

Nel maschio prepubere il volume testicolare è < 3ml (G1) senza modificazioni delle caratteristiche dello scroto e del pene dalla prima infanzia. Lo sviluppo pilifero pubico è simile alla restante peluria che copre l'addome, cioè quasi invisibile (P1).

L'avvio della pubertà si verifica con l'aumento del volume testicolare > 4ml e con l'aumento del volume e della pigmentazione dei peli. Nello stadio G3 i testicoli continuano ad aumentare del volume con corrispettivo aumento della borsa scrotale, la cute inizia a diventare pigmentata ed il pene risulta aumentato di volume e di lunghezza. Di particolare importanza è il numero, la distribuzione e la pigmentazione del pelo (P3). Con il proseguire delle fasi di crescita si arriva alla G5, dove aumenta la dimensione del glande, la lunghezza ed il volume del pene raggiungendo le misure dell'adulto. La fase finale (P5) del pubarca si esplica con la distribuzione della peluria fino alla fascia mediale delle cosce e sulla linea alba addominale.

Nel maschio lo stadio avanzato della pubertà si concretizza con l'allungamento delle corde vocali, cambiamento del tono della voce, aumento della massa muscolare e sviluppo staturale con un picco massimo tra il terzo ed il quarto stadio del pubarca, mentre nella donna avviene tra il secondo ed il terzo.



TUTTO COMINCIA NELLA NOTTE!

Il primo squilibrio di un quadro ormonale nell'organismo in crescita è caratterizzato da un aumento dell'ampiezza dei polsi di LH durante la notte.

Altre caratteristiche che riguardano il cambiamento lo sviluppo puberale sono :

- **Aumento della secrezione di prolattina nella femmina.**
- **Aumento della risposta delle gonadotropine al GnRH.**
- **Aumento della secrezione di testosterone nel maschio e di estradiolo nella femmina.**
- **Aumento secrezione di GH e di IGF1.**

Quando la secrezione pulsatile di GnRH aumenta, a livello clinico si osserva un corrispondente aumento dei polsi di gonadotropine durante la fase REM del sonno. In particolare avremo un aumento primario dell'ormone luteinizzante nel maschio e solo successivamente una stimolazione da parte di FSH. Al contrario, nella donna, avviene una primaria secrezione di FSH succeduta da LH. In risposta alla secrezione di steroidi gonadici, avviene anche un cambiamento nella glicosilazione delle catene alfa e beta delle gonadotropine, aumentando così la loro emivita ed attività biologica.

A tal proposito la glicosilazione di FSH favorisce lo sviluppo gonadico.

Nella finestra temporale prepuberale abbiamo livelli di testosterone ed estradiolo relativamente bassi in entrambi i sessi. Nello specifico essi possono essere saggiati mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa, ai seguenti livelli di concentrazione:

Testosterone < 0,1 ng/ml

Estradiolo < 10-15 pg/ml

Tutto ciò avviene perché nel testicolo sono ridotti i livelli di aromatasi che ne favoriscono la trasformazione e secrezione di steroidi.

Nel maschio il picco di LH è succeduto dopo circa un'ora da un aumento della secrezione di testosterone, che si mantiene ad alti livelli e prosegue aumentando considerevolmente fino alla pubertà per raggiungere poi i livelli dell'adulto. Bisogna specificare che il "surge" dei livelli di testosterone ed il suo mantenimento è correlato ad un aumento del volume testicolare >4ml. I livelli di estradiolo nel maschio aumentano in una fase successivamente, quando le cellule di Leydig acquistano la capacità aromatasica. Si tenga presente che la quota di produzione gonadica di estradiolo è il 25% del totale, in quanto la restante parte risulta essere parte deriva da conversioni extraghiandolari del testosterone e dell'androstenedione.

Nella femmina invece la quota di estradiolo prodotta è del 90 % del totale da parte dell'ovaio e solo una piccola parte deriva dalla conversione extraghiandolare di testosterone ed androstenedione. Anche nella donna la produzione di estradiolo è stata messa in relazione al picco notturno di LH e a tal proposito è stato confermato che questa aumenta circa 6-9 ore dopo il "LH surge". Questo tempo di latenza è comprensibile in base ai tempi di conversione e quindi di sintesi. Si tenga presente che la produzione di estradiolo aumenta gradualmente fino alla pubertà per poi mantenersi a livelli elevati nell'adulto. La secrezione di steroidi gonadici segue il preventivo adrenarca, ovvero l'incremento degli androgeni surrenali. Per azione di questi ormoni, compaiono successivamente i peli ascellari e pubici. Nel periodo pre-pubere i livelli di prolattina sono bassi in entrambi i sessi, successivamente ritroviamo un aumento sostanziale solo nella femmina con il graduale incremento di estrogeni.

IL CONTROLLO È SEMPRE CENTRALE

Il sistema centrale caratterizzato da impulsi di produzione di GnRH-ipotalamo/Gn-ipofisi è attivo nel periodo fetale ma successivamente durante la fanciullezza viene soppresso a bassi livelli. Quindi la pubertà rappresenta la riattivazione o la disinibizione di questo meccanismo con un coinvolgimento dei neuroni neurosecretori GnRH nell'ipotalamo medio-basale MBH e l'amplificazione della secrezione oscillatoria endogena di GnRH, dopo il periodo di quiescente attività della fanciullezza.

Gli eventi che controllano l'avvio ed il controllo della pubertà sono:

- **Le secrezioni degli steroidi gonadici.**
- **I neuroni neurosecretori GnRH.**
- **Le cellule gonadotrope ipofisarie.**
- **Il sistema nervoso centrale.**

I neuroni neurosecretori sono quelli che durante la fanciullezza risultano inibiti e sono circa 1500-2000 localizzati all'altezza del nucleo arcuato dell'ipotalamo basale. La loro funzione è quella di tradurre gli stimoli della corteccia cerebrale e dare inizio ad una secrezione pulsatile di GnRH. Tale secrezione si tradurrà successivamente in un aumento dei polsi di FSH ed LH liberati da parte dell'ipofisi. Dunque il generatore della secrezione pulsatile è a livello dei neuroni neurosecretori che, pur essendo in stretto contatto tra loro, non rappresentano un vero e proprio nucleo. Bisogna comprendere che nell'adulto la pulsatilità dell'ormone FSH risulta meno evidente rispetto all'ormone LH, in quanto presenta una emivita più lunga.

A livello embriologico le cellule neurosecretrici derivano dal placode ottico, ed inseguito a migrazione in direzione rostro-caudale, attraversando il setto nasale entrano nel prosencefalo e quindi nella regione preottica ipotalamica.

I neuroni che producono altri Releasing Hormones ipotalamici come CRH, TRH e GHRH hanno derivazioni completamente diverse come quella ventricolare del prosencefalo embrionale.

La migrazione delle cellule in sede è un processo che avviene mediante la secrezione di determinate proteine che agiscono come dei segnalatori molecolari. Nella malattia nota come Sindrome di Kallmann, caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo abbiamo una mancata migrazione da

parte delle cellule neurosecretrici.

Questo deficit si traduce con quelli che sono i segni clinici della malattia.

Bisogna tener presente che il GnRH è riscontrabile all'interno del cervello embrionale umano già dopo 4,5 settimane e dopo circa 16 settimane le fibre assoniche che contengono gli ormoni GnRH sono presenti nell'eminenza mediana e contraggono rapporti con i capillari del sistema portale. In questo modo si è costituito quello che è il sistema ipotalamo-ipofisi alla base del processo di secrezione di fattori di rilascio ipotalamici e corrispettiva secrezione di ormoni a livello ipofisario.

L'andamento della secrezione di gonadotropine segue un ritmo preciso in quanto risulta innalzarsi intorno al terzo mese di gestazione per poi diventare non dosabile al termine della vita fetale. L'abbassamento secretorio è dovuto principalmente ad una maturazione di un meccanismo di feedback negativo. Nel cordone ombelicale il neonato presenta bassi livelli di FSH e di LH a livello dei vasi sanguigni. Questo avviene grazie ad una azione inibitoria indotta dagli estrogeni placentari. Nel neonato maschio si osserva una rapida caduta di LH con successivo aumento del testosterone prodotto con una durata non superiore a 12 ore. Durante i primi giorni di vita la secrezione di FSH e di LH comincia ad assumere il suo carattere di pulsatilità e si mantiene così fino all'avvio della pubertà. Questo processo è fondamentale per la maturazione dei gonociti in spermatogoni, proliferazione delle cellule di Sertoli e maturazione corrispettiva delle cellule di Leydig dal tipo fetale. I picchi di LH e di FSH sono per la maggiore notturni in corrispondenza dell'avvio alla pubertà, ma si mantengono bassi durante tutta la vita fino a quel momento.

Nel neonato femmina non si verifica la caduta di LH ma presenta dei picchi di FSH più alti con maggiore risposta alla stimolazione con GnRH per tutto il periodo della fanciullezza.

La differenza si mantiene tale anche nel bambino anorchico, ed essa è stata attribuita alla diversa stimolazione da parte del testosterone durante la vita fetale.

Potete seguire il blog del dottor Zottoli al seguente indirizzo:

www.pharmaddicted.wordpress.com