

PREURANJENI PUBERTET

Gordana STIPANČIĆ

Klinika za pedijatriju, Klinička
bolnica »Sestre milosrdnice«,
Zagreb, Republika Hrvatska

Gordana Stipančić
Klinika za pedijatriju,
Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
Republika Hrvatska
e-mail: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

Primljeno: 6. 5. 2009.

Prihvaćeno: 15. 5. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(2):123-131

Preuranjeni pubertet je pojava kliničkih i hormonalnih znakova pubertetskog razvoja ranije od uobičajenog. Početak puberteta prije 9. godine života u dječaka i prije 8. godine života u djevojčica smatra se preuranjenim. Preuranjeni pubertet dijeli se u gonadotropin ovisan (centralni) i gonadotropin neovisan (periferni). Tako rani početak puberteta može prouzročiti nekoliko problema poput niske završne visine te emocionalnog poremećaja u neke djece. Najvažniji kriterij u donošenju odluke o uvođenju terapije je progresija pubertetskog razvoja.

Ključne riječi: Preuranjeni pubertet ▪ Klasifikacija ▪ Dijagnostička obrada ▪ Liječenje

Uvod

Pubertet je razdoblje razvoja ljudske jedinice u kojem se dovršava rast, a spolnim sazrijevanjem stiče sposobnost za reprodukciju. Obilježen je zamahom rasta te razvojem spolnih organa i sekundarnih spolnih osobina. Započinje pulsatilnom sekrecijom otpuštajućeg hormona za gonadotropine (GnRH-gonadotropin releasing hormone) što pokreće os hipotalamus, hipofiza, gonade (HHG) (1). Primarni mehanizam koji pokreće cjelokupno zbivanje i nadalje je nepoznat.

Pubertetski razvoj procjenjujemo stupnjevanjem po Tanneru. U djevojčica pubertet započinje porastom grudi (II stupanj razvoja po Tanneru), a u dječaka porastom testisa (II stupanj razvoja po Tanneru ako je volumen testisa >4 ml, odnosno dužina testisa >25 mm (2, 3).

Podaci iz sedamdesetih godina prošlog stoljeća ukazuju da 95% djece ulazi u pubertet u dobi od 8 do 13 godina u

djevojčica, te 9,5 i 13,5 godina u dječaka (2, 3). Prema novijim podacima sakupljenim prvenstveno u Americi pubertet započinje ranije, i to naročito u djevojčica afroameričke te hispanoameričke populacije. Iako se i u Europi bilježi nešto raniji početak puberteta kao i u djece koja su procesom usvajanja prešla iz nerazvijenih u razvijene zemlje zapada nadalje pubertet definiramo preuranjenim ukoliko u djevojčica započinje prije 8, a u dječaka prije 9. godine života (4). Ukoliko pubertet započne između 8. i 10. godine u djevojčica, te između 9. i 11. godine u dječaka, radi se o ranom ali ne i preuranjenom pubertetu (5).

Klasifikacija i etiologija preuranjenog puberteta

Najčešće preuranjeni pubertet (PP) nastaje ranom aktivacijom HHG osi i tada govorimo o centralnom, gonadotropin ovisnom, potpunom ili pravom preuranjenom pubertetu (CPP) koji je uvijek izoseksualan. Ukoliko spolni hormoni pokrenu fizičke promjene tada se radi o perifernom, gonadotropin neovisnom, nepotpunom ili lažnom preuranjenom pubertetu (PPP) a on može biti izo ili heteroseksualan. Spolni hormoni mogu biti endogenog, gonadalnog ili ekstragonadalnog porijekla, ali i egzogeni (1).

U 92% djevojčica i oko 50% dječaka CPP je idiopatski. To su inače potpuno zdrava djeca u kojih je iz nepoznatih razloga preuranjeno započeo spolni razvoj. U anamnezi mogu postojati podaci o PP u roditelja ili usvajanju. U preostale djece uzrok je u oštećenju mozga. Hamartom hipotalamusa sadrži neurone koji samostalno izlučuju GnRH što pokreće pubertet. Tumori poput glioma, astrocitoma, ependimoma, pinealoma, te germinoma koji izlučuju humani korionski gonadotropin (hCG), pokreću pubertet ali su često praćeni i neurološkim znakovima poput glavobolje, poremećaja vida i kognitivnih funkcija. Kongenitalne malformacije središnjeg živčanog

sustava (SŽS) poput hidrocefalusa, supraselarne arahnoidalne ciste, mijelomeningocele također mogu preuranjeno pokrenuti pubertet. Isti učinak mogu imati i stečena oštećenja poput traume, infekcije, zračenja te perinatalna asfiksija. Sve preciznija dijagnostika danas ukazuje i na mutacije gena odgovornih za pokretanje CPP. Jedna od njih je i mutacija gena za KISS 1 peptid koji ima ulogu u aktivaciji gonadalne osovine (Tablica 1) (6).

Etiološki PPP dijeli se u stečeni i kongenitalni (Tablica 1). Stečeni je posljedica izloženosti djelovanju endogenim ili egzogenim spolnim hormonima. Najčešće radi se o gonadalnim (tumori granulosa stanica ovarija i tumori Leydigovih stanica testisa) ili adrenalnim tumorima koji izlučuju spolne hormone. Tumori zametnih stanica izlučuju hCG koji vežući se za receptor za luteinizirajući hormon (LH) na Leydigovim stanicama testisa potiče sekreciju testosterona (7).

Najčešći oblik kongenitalnog PPP je kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) u kojoj zbog poremećaja u sintezi kortizola nastaje prekomjerna produkcija androgena što će izazvati pojavu sekundarnih spolnih osobina, izoseksualnih u dječaka, a heteroseksualnih u djevojčica. Rjeđi oblik kongenitalnog PPP je McCune Albright sindrom obilježen klasičnim trijasom: preuranjeni pubertet, mrlje kože boje bijele kave i policistična fibrozna displazija kosti. Posljedica je aktivirajuće mutacije GNAS gena odgovornog za α podjedinicu Gs proteina koji upravlja unutarstaničnim stvaranjem cikličkog AMP. Aktivacija G proteina dovodi do autonomne funkcije i razvoja veće, jednostrane ovarijalne ciste koja izlučuje estrogene. Nestanak ciste i pad razine estrogena uzrok je iznenadnom, bezbolnom vaginalnom krvarenju što može biti praćeno i povećanjem grudi. Klinička slika oblikom i težinom može biti vrlo različita te osim PP uključuje hiperfunkciju drugih endokrinih žlijezda poput hipertireoze, akromegalije, Cushingovog sindroma.

Tablica 1 Uzroci preuranjenog puberteta**Table 1** The cause of precocious puberty

Centralni ili gonadotropin ovisni / Central or gonadotropin dependent
Idiopatski/Idiopathic
Izloženost egzogenim kemikalijama/Exposure to exogenous chemicals
Aktivacija KISS gena/Activating KISS gene
Oštećenja SŽS/CNS lesions:
Hamartom hipotalamusa/Hypothalamic hamartoma
Tumori: gliom, astrocitom, tumor zametnih stanica, pinealom/Tumor: glioma, astrocytoma, germ-cell tumor, pinealoma
Kongenitalne malformacije: hidrocefalus, supraselarna arahnoidalna cista, septooptička displazija, mijelomeningocela, ektopija neurohipofize/Congenital malformations: hydrocephalus, suprasellar arachnoid cyst, septo-optic dysplasia, myelomeningocela, ectopic neurohypophysis
Stečene: trauma, zračenje, infekcija/Acquired: trauma, radiation, infection
Periferni ili gonadotropin neovisni/Peripheral or gonadotropin independent
Tumor granulosa stanica ovarija/Granulosa-cell tumor of the ovary
Tumor Leydigovih stanica testisa/Testicular Leydig-cell tumor
Tumor s produkcijom hCG/hCG-producing tumor
Tumor nadbubrežne žlijezde/Adrenal tumor
Egzogeni spolni hormoni/Exogenous sex steroids
Kongenitalna adrenalna hiperplazija/Congenital adrenal hyperplasia
McCune Albrightov sindrom/McCune Albright syndrome
Obiteljski preuranjeni pubertet vezan uz muški spol/Familial male-limited precocious puberty
Primarna hipotireoza/Primary hypothyroidism

Drugi rijedak oblik kongenitalnog PPP je familijarni PP vezan uz muški spol ili testotoksikoza. Radi se o heterozigotnoj aktivirajućoj mutaciji LH receptora koja se prenosi autosomno dominantno ili je posljedica svježije mutacije. Žene su asimptomatske budući da je za ovarijalnu steroidogenezu potrebna i funkcija folikulostimulirajućeg hormona (FSH) (7). Uz primarnu hipotireozu PP posljedica je djelovanja tireotropnog hormona (TSH) na gonadotropne receptore. Porast grudi nerijetko je praćen i galaktorejom, a liječenje L tiroksinom dovodi do pada razine pituitarnih hormona, te regresije puberteta (1).

U djece s PPP zbog dugotrajne izloženosti djelovanju spolnih hormona ili nakon uspješno provedene uzročne terapije često se razvija i sekundarni CPP. Uspješna terapija

PPP dovodi do prekida mehanizma negativne povratne sprege koji je blokirao gonadotropnu os. Podložna su mu djeca u koje je na početku bolesti koštana dob uznapredovala, dječaci >12 godina, djevojčice >10 god. Sumnju izaziva porast grudi u djevojčica odnosno testisa u dječaka nakon uspješno provedene primarne terapije a dijagnozu potvrđuje porast LH (7).

Dijagnostička obrada

Dijagnostička obrada uključuje anamnezu i klinički status, određivanje koštane dobi, hormonalnu obradu, ultrazvučne pretrage i radiološku obradu.

Anamneza i klinički status – u procjeni djeteta sa znacima preuranjenog puberteta

važni su podaci o početku puberteta u roditelja, braće i sestara, te kada su se u djeteta pojavile prve sekundarne spolne osobine i kako napreduju. Važno je isključiti znakove disfunkcije SŽS poput glavobolje, poremećaja vida ili konvulzije. Visok rast, te ubrzanje rasta uvijek upućuju na progresivni PP, a mogu i prethoditi pojavi puberteta. Stupanj pubertetskog razvoja procjenjujemo po Tanneru. U pretilih djevojčica važno je masno tkivo ne zamijeniti žljezdanim. Ukoliko se pubična dlakavost javi izolirano može biti posljedica bolesti nadbubrežne žlijezde, prematurnih pubarhi ili izloženosti androgenima. Procjena volumena testisa može nas uputiti na etiologiju puberteta. U CPP testisi rastu kao i u normalnom pubertetu, dok u većini PPP ostaju mali. Izuzetak su PPP uzrokovani procesima u samom testisu. Hiperpigmentacije po koži mogu ukazivati na neurofibromatozu ili McCune Albrightov sindrom (5, 6).

Daljnja obrada preporučuje se u svih dječaka sa znacima PP te u djevojčica s telarhama III stupnja po Tanneru ili II stupnja uz još jedan znak poput ubrzanog rasta ili znakova disfunkcije SŽS ili perifernog PP (6).

Određivanje koštane dobi – procjenjuje se usporedbom RTG snimke lijeve šake i zapešća sa slikama iz atlasa Greulich i Pylea. Zbog pojačanog utjecaja spolnih hormona, primarno estradiola u oba spola, na epifiznu ploču rasta koštana dob je naprednija od kronološke obično >2 godine. Koristeći Bayley-Pinneau metodu iz trenutačne visine i koštane dobi može se procijeniti završna visina. Procjena nije precizna, uključuje ± 6 cm, te u stanjima PP procjenjuje završnu visinu (8).

Hormonalni status – ključno u dijagnostici PP je određivanje gonadotropina. Daje nam mogućnost razlikovanja centralnog od perifernog PP. Razvojem vrlo osjetljivih metoda danas se jednokratno određivanje LH smatra najboljim probirom za CPP. Razina LH < 0,1 IU/l smatra se predpubertetskom dok je razina > 0,3 IU/l pubertetska. (9). U

nemogućnosti određivanja LH tako osjetljivim metodama zlatni standard ostaje odgovor LH i FSH nakon stimulacije s GnRH. U istu svrhu mogu se koristiti i analozi GnRH (10). Kako postoje preklapanja u vršnom odgovoru LH između predpuberteta i puberteta otežano je postavljanje granice između CPP i predpuberteta. Odgovor LH iznad 5-10 IU/l, ovisno o metodi određivanja, upućuje na progresivni CPP (11). Pojedinačno određivanje FSH ne doprinosi razlikovanju puberteta od predpuberteta ali omjer LH/FSH nakon stimulacije s GnRH iznad 1 upućuje na CPP (1).

Razina spolnih hormona određuje se ujutro, metodama koje imaju mogućnost detekcije predpubertetskih vrijednosti. Određivanje u jutarnjim satima bitno je, jer na početku puberteta pojačana sekrecija LH počinje tijekom noći, te daje maksimalnu vrijednost spolnih hormona ujutro. U većine dječaka sa znacima puberteta jutarnja razina testosterona biti će u pubertetskom rasponu. U djevojčica razina estradiola vrlo je varijabilna što otežava dijagnostiku PP. Vrlo visoka razina estradiola (> 100 pg/ml, 367 pmol/l) ukazuje na ovarijalnu cistu ili tumor (6).

Razina adrenalnih androgena, dehidroepiandrosterona (DHEA) i dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS), povišena je uz prematurne pubarhe dok značajno povišena vrijednost ukazuje na adrenalni tumor. Ako postoji sumnja na KAH nužno je odrediti 17 hidroksi progesteron (17 OHP) bazalno, te po potrebi u ACTH testu. Određivanje hormona štitnjače i tireotropnog hormona (TSH) ne činimo uvijek već samo ukoliko je uz znakove puberteta izostao zamah rasta, ili su prisutni galaktoreja odnosno klinički znakovi hipotireoze.

Pregled ultrazvukom – ultrazvučni pregled male zdjelice u djevojčica sa CPP utvrdit će povećane ovarije, često s malim folikularnim cistama, te povećani uterus s endometrijem. Za CPP govori uterus dužine > 3,4 - 4 cm, uz endometriju, te volumen ovarija > 1 - 3

ml (12). UZV male zdjelice posebno je važan ukoliko se sumnja na PPP uzrokovan cistom ili tumorom ovarija. UZV testisa može otkriti nepalpabilni tumor Leydigovih stanica te ga treba svakako učiniti uz asimetrično povećanje testisa ili PPP (6).

Radiološka obrada – u 8% djevojčica i 40% dječaka unatoč izostanku neurofibromatoze ili neuroloških znakova uzrok CPP biti će intrakranijalni proces. Postotak takove djece opada s dobi. 2%-7% djevojčica u kojih je pubertet započeo između 6. i 8. godine ima intrakranijalni patološki proces od čega 1% ima tumore poput astrocitoma ili glioma. Stoga se magnetska rezonanca (MR) mozga svakako mora učiniti u svih dječaka sa CPP i djevojčica s CPP mlađih od 6 godina. Kontraverze su prisutne da li u svih djevojčica sa CPP koji je započeo u dobi između 6 i 8 godina učiniti MR mozga ili samo u onih koje imaju neurološke znakove i brzo progredirajući CPP. Zbog 1% djece koja mogu imati prikriveni intrakranijalni tumor u većine centara i nadalje se i u toj dobnoj skupini provodi neuroradiološka obrada (13, 14).

Liječenje preuranjenog puberteta

U 50% djece sa znacima PP promjene neće napredovati ili će čak nestati, te terapija neće biti potrebna (15). U njih iz nepoznatih razloga ne dolazi do aktivacije gonadotropne osovine. Njihova brzina rasta biti će uredna kao i progresija koštane dobi. Daljnji nadzor je nužan budući da može doći do progresije puberteta (6). U Tablici 2 sumirana su obilježja koja mogu pomoći u razlikovanju neprogresivnog od progresivnog PP. Ukoliko trenutačno stanje ne daje mogućnost odluke najbolje je procjenu ponoviti za 3 - 6 mjeseci kako bi se izbjegla nepotrebna terapija u slučaju neprogresivnog PP (16).

Djeca sa progresivnim PP izložena su ranijoj pojavi menarhe, niskoj završnoj visini te ubrzanom psihosocijalnom razvoju. Općenito

u djevojčica sa ranim pubertetom menarha će nastupiti kasnije. Tako će djevojčice sa početkom razvoja grudi u dobi od 9 godina menarhu dobiti nakon 2,8 godine dok će u onih s početkom puberteta sa 12 godina nastupiti već za 1,4 godine. Prema studijama o završnoj visini osoba s PP koje nisu bile liječene završna visina u dječaka je 151 - 156 cm, a u djevojčica 150 - 154 cm. To je gubitak visine za 20 cm u dječaka i 12 cm u djevojčica. Gubitak visine biti će to veći što pubertet započne ranije. Naznake da bi rani spolni razvoj uzrokovao odstupanja u ponašanju te smanjio stupanj obrazovanja nemaju sigurnu potvrdu i ne trebaju utjecati na odluku o terapiji (6).

U liječenju CPP koristi se više agonista GnRH i svi su učinkoviti (Tablica 3). Trajnom stimulacijom gonadotropnih stanica hipofize sprečavajući pulsatilni karakter podražaja uzrokuju blokadu izlučivanja prvenstveno LH, te u manjoj mjeri FSH. Češće se primjenjuju depo preparati s mjesečnim ili tromjesečnim učinkom. U neke djece potrebne su doze veće od standardnih.

Daljnji porast grudi ili testisa ukazuju na izostanak učinka terapije dok je razvoj pubične dlakavosti znak normalne adrenalne aktivnosti. Brzina rasta, SDS za visinu i progresija koštane dobi smanjit će se tijekom terapije. Značajno smanjenje brzine rasta ili brza progresija koštane dobi nalažu provjeru dijagnoze. Jednokratno određivanje LH dovoljno osjetljivom metodom ili odgovor LH u testu stimulacije pokazat će učinkovitost supresije. Kontrole kojima procjenjujemo rast i stupanj spolnog razvoja po Tanneru potrebno je provoditi svakih 3-6 mjeseci, a određivanje koštane dobi povremeno, ne u razmacima kraćim od 12 mjeseci (13).

Terapija se većinom dobro podnosi. Ponekad se javljaju glavobolja ili simptomi menopauze (naleti vrućine) na početku liječenja. Reakcija na mjestu primjene lijeka javlja se u oko 10% do 15% djece i zahtjeva, ukoliko se ponavlja, promjenu preparata (13).

Tablica 2 Kriteriji za razlikovanje progresivnog od neprogresivnog preuranjenog puberteta u djevojčica
Table 2 Criteria for differentiating progressive from nonprogressive forms of precocious puberty in girls

Kriterij/Criterion	Progresivni /Progressive	Neprogresivni /Nonprogressive
Klinički/Clinical		
Progresija pubertetskih stupnjeva/Progression through pubertal stages	Progresija iz jednog u drugi stupanj za 3-6 mjeseci/Progression from one stage to the next in 3-6 month	Mirovanje ili regresija znakova puberteta/Stabilization or regression of pubertal signs
Brzina rasta/Growth velocity	Ubrzana (>6 cm/godinu)/Accelerated (>6 cm/year)	Normalna za dob/Normal for age
Koštana dob/Bone age	Uznapredovala barem za 1 godinu/Advanced by at least 1 year	Unutar 1 godine za kronološku dob/Within 1 year of chronologic age
Očekivana završna visina/Predicted adult height	Ispod raspona ciljne visine/Below target height range	Unutar raspona ciljne visine/Within target height range
Razvoj uterusa/Uterine development	Volumen uterusa >2,0 ml, dužina >34 mm, zadebljanje endometrija/Uterine volume >2.0 ml, length >34 mm, endometrial thickening	Volumen uterusa <2,0 ml, dužina <34 mm/Uterine volume <2.0 ml, length <34 mm
Razina hormona /Hormone levels		
Estradiol/Estradiol	Mjerljiva vrijednost uz uznapredovali pubertet/Measurable level with advancing pubertal development	Ne može se odrediti/Not detectable
LH nakon GnRH/LH peak after GnRH	U pubertetskom rasponu/In the pubertal range	U prepubertetskom rasponu/In the prepubertal range

Iz/From: Carel JC, Leger J. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-77.

Učinak liječenja na završnu visinu do sada ne proizlazi iz randomizirane kontrolirane studije. U oko 400 djevojčica liječenih do prosječne dobi od 11 godina srednja završna visina bila je 160 cm. Povećanje završne visine iznosi 3-10 cm i ovisi o raznim čimbenicima; koštanoj dobi na početku terapije (uznapredovala koštana dob uzrokuje slabiji odgovor na terapiju), trajanje terapije (ako je terapija započela ranije i trajala duže očuvanost visine biti će veća). Optimalno vrijeme prekida supresije nije za sada određeno ali prekid u dobi od 11 godina dati će najbolji učinak na završnu visinu. Nakon prekida supresije unutar nekoliko mjeseci nastavit će se pubertetski razvoj a nastup menarhe očekuje se u prosjeku za 16 mjeseci (6, 13).

Terapija nema nepovoljan učinak na kasniju reproduktivnu funkciju. Tijekom terapije povećava se količina masnog tkiva, dok se količina mišićnog tkiva i mineralna gustoća kosti smanjuju. Longitudinalne studije pokazuju da se tijekom i nakon prekida terapije ne povećava učestalost debljine, a mineralna gustoća kostiju je normalna (6).

Ukoliko je PP uzrokovan tumorom indicirano je operacijsko liječenje te prema potrebi kemo i radioterapija. Ako se radi o ovarijalnoj cisti većoj od 20 ml, odnosno promjera >34 mm, a posebno ako je veličina >75 ml, odnosno promjer >52 mm zbog opasnosti od torzije nužna je punkcija.

U liječenju McCune Albrightovog sindroma u upotrebi su inhibitori aromataze koji

Tablica 3 Lijekovi koji se koriste u liječenju preuranjenog puberteta**Table 3** Medications used for the treatment of precocious puberty

Za liječenje centralnog preuranjenog puberteta/For treatment of central precocious puberty	
<i>Depo GnRH agonisti/Depot GnRH agonists</i>	
Goserelin/Goserelin	3,6 i 10,8 mg svakih 4 ili 12 tjedana / 3,6 or 10,8 mg every 4 od 12 weeks
Buserelin/Buserelin	6,3 mg svakih 8 tjedana/6.3 mg every 8 weeks
Leuprorelin/Leuprorelin	3,75 mg ili 11,25 mg svakih 4 ili 12 tjedana/3.75 or 11.25 mg every 4 or 12 weeks
Triptorelin/Triptorelin	3,0 ili 3,75 mg svaka 4 tjedna/3.0 or 3.75 mg every 4 weeks
Za liječenje perifernog preuranjenog puberteta/For treatment of peripheral precocious puberty	
<i>Inhibitori aromataze/Aromatase inhibitors</i>	
Testolakton/Testolactone	40 mg/kg tjelesne mase/dan peroralno/4-6 doza / 40 mg/kg of body weight/day orally/4-6 times daily
Letrazol/Letrozole	2,5 mg peroralno jednom dnevno/2.5 mg orally once daily
Anastrozol/Anastrozole	1,0 mg peroralno jednom dnevno/1.0 mg orally once daily
<i>Selektivni modulatori estrogenskih receptora/Selective estrogen-receptor modulators</i>	
Tamoxifen/Tamoxifen	20 mg peroralno jednom dnevno/20 mg orally once daily
<i>Inhibitori sinteze androgena/Androgen-synthesis inhibitor</i>	
Ketokonazol/Ketoco-nazole	20 mg/kg tjelesne mase/dan peroralno/20 mg/kg of body weight/day orally

Iz/From: Carel JC, Leger J. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-77.

koče produkciju estrogena, te selektivni modulatori estrogenskih receptora koji blokiraju učinak estrogena. U liječenju muškog familijarnog PP koristi se kombinacija inhibitora aromataze (testolakton) i blokator androgenih receptora, spironolakton ili ketokonazol. (Tablica 3) (7).

Benigne varijante preuranjenog spolnog razvoja

Premature telarhe - izolirani porast grudi zamjećuje se u dva razdoblja. Najčešće u prve dvije godine života kada je povećanje grudi prisutno već od rođenja i posljedica je pojačane ovarijalne aktivnosti tijekom dojenačkog razdoblja. Spontano regrediraju do 24. mjeseca života. Drugo razdoblje njihove učestale pojave u dobi je iza 6. godine živo-

ta kada kao i u normalnom pubertetu porast može biti asimetričan i jednostran. Posljedica su prolazne pojačane sekrecije ovarijalnih steroida ili pojačane osjetljivosti receptora na nisku razinu estrogena. Ukoliko razvoj grudi nije praćen drugim znacima puberteta nužno je pažljivo nadzirati progresiju sekundarnih spolnih osobina kroz sljedeće mjesecete prema kliničkom tijeku donijeti odluku o dijagnostičkoj obradi. Visina, koštana dob i razina estrogena mogu biti normalni ili tek nešto iznad očekivanog za dob. U oko 14% djevojčica stanje prematurnih telarhi progredira u CPP dok u ostalih nastaje tek minimalna progresija do dobi uobičajene za početak puberteta. Bez hormonalne potvrde razvoj grudi II stupnja po Tanneru ne treba interpretirati pubertetom, posebno ne preuranjenim (1).

Prematurne pubarhe - rani razvoj pubične dlakavosti bez drugih znakova puberteta posljedica je pubertetskog porasta adrenalnih androgena. Češće su u djevojčica i to starijih od 6 godina. Mogu se javiti izolirano ili uz blage akne, masnu kožu i kosu, neugodan miris znoja i aksilarnu dlakavost. Obradom utvrdi se razina DHEA, DHEAS i androstendiona nešto iznad predpubertetske. Brzina rasta i koštana dob mogu biti uredne ili tek blago i prolazno ubrzane. Znaci jačeg androgenog djelovanja (povećanje klitorisa, ubrzanje rasta, akne) indiciraju obradu kojom je potrebno isključiti virilizirajuće tumore te KAH (1).

Izolirana prematurna menarha - vaginalno krvarenje bez popratnih znakova puberteta i genitalne traume zahtijeva isključenje lezije vagine u okviru seksualnog zlostavljanja, stranog tijela ili traume.

Pubarhe dojenačke dobi - obilježava pojavu pubične dlakavosti u razdoblju između 4,5 i 8 mjeseci u oba spola. Dlačice obično nestaju spontano nekoliko mjeseci nakon pojave. Smještaj dlačica je specifičan, u dječaka na skrotumu, a djevojčica na monsu. Pretpostavlja se da su posljedica povišene razine spolnih hormona u urinu tijekom dojenačkog »mini puberteta«. Iako je promjena benigna samo ćemo praćenjem utvrditi da li postoji klinički značaj i potreba za daljnjom obradom (7).

Literatura

1. Lee PA. Puberty and its disorders. U: Lifshitz F. ur. *Pediatric Endocrinology*, New York, Basel, Marcel Dekker, Inc. 2003:211-238.
2. Marshall WA, Tanner JM: Variation in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
4. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NS, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews*. 2003;24:668-93.
5. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(Suppl 1):S3-8.
6. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
7. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm res*. 2009;71(Suppl 1):64-67.
8. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of high prediction in girls with central precocious puberty:
9. Rosende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424-9.
10. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30 minute poststimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(12):1113-8.
11. Kletter GB. How should we diagnose and monitor central precocious puberty? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(12):1105-6.
12. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-8.
13. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizoni L, Palmer MR, on behalf of the members of the ESPES-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752-e762.
14. Stanhope R. Gonadotrophin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors:

- which girls should have neuro-imaging. J Pediatr. 2003;143:426-7.
15. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:411-4.
16. Leger J, Reynaud R, Chernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? J Pediatr. 2000;137:819-25.

Summary

PRECOCIOUS PUBERTY

Gordana STIPANČIĆ

Department of Paediatrics, University Hospital »Sestre milosrdnice«, Zagreb, Croatia

Precocious puberty is the appearance of physical and hormonal signs of pubertal development at an earlier age that is considered normal. Onset of puberty before age 9 years for boys, and before age 8 years for girls is considered precocious. Precocious puberty is classified as gonadotropin dependent (central) and gonadotropin independent (periferal). Early onset of puberty can cause several problems like short adult stature and emotional distress for some children. The most important criterion for the decision to initiate therapy is the progression of pubertal development.

Key words: Precocious puberty ▪ Classification ▪ Diagnostic evaluation ▪ Treatment

Received: May 6, 2009

Accepted: May 15, 2009