



Prematur Telaarşa Yaklaşım

Approach to Premature Thelarche

 Nesibe Akyürek

Başkent University, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Konya, Turkey

ÖZ

Klinik olarak, kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde testis boyutlarındaki büyüme ve her iki cinsten pubik ve aksiller kıllanmanın olması ergenlik başlangıcı olarak tanımlanır. Kızlarda meme gelişiminin 8 yaştan, pubik kıllanmanın 8,5 yaşından ve menarşın 9,5 yaşından, erkeklerde pubik kıllanmanın 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Kızlarda diğer seksüel maturasyon bulguları, büyümede sıçrama, kemik yaşında hızlanma olmaksızın izole meme gelişimidir. Erken pubertenin ilk bulgusu olabileceği her zaman akılda tutulmalı ve bu vakaların yakın takibi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematur telarş, puberte prekoks, kemik yaşı

PREMATUR TELARŞA YAKLAŞIM

Ergenlik, fizyolojik ve psikolojik değişiklikler yoluyla yetişkinliğe giden fizyolojik yaşam süresidir.

Klinik olarak, kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde testis boyutlarındaki büyüme ve her iki cinsten pubik ve aksiller kıllanmanın olması ergenlik başlangıcı olarak tanımlanır.

Pubertal evreleme Tanner evrelemesine göre yapılır.

Kızlarda meme gelişiminin 8 yaştan, pubik kıllanmanın 8,5 yaşından ve menarşın 9,5 yaşından, erkeklerde pubik kıllanmanın 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Bu yaş limitleri normal pubertal gelişim yaşının normal popülasyona göre 2-2,5 SD (standart deviasyon) altı olarak belirlenmiştir (1,8).

ABSTRACT

Clinically, the onset of puberty is defined as breast budding in girls, testicular enlargement in boys, and pubic and axillary hair growth in both sexes. Early puberty is defined as the onset of breast development before 8 years of age in girls, 8.5 years of pubic hair growth, 9.5 years of menarche, and 9 years of age in boys. Other signs of sexual maturation in girls are growth spurt, isolated breast development without acceleration in bone age. It should always be kept in mind that it may be the first sign of early puberty and close follow-up of these cases should be done.

Keywords: Premature thelarche, precocious puberty, bone age

Erken puberte

1. Santal erken puberte
2. Periferik erken puberte
3. Bening varyant puberte olmak üzere 3 grupta incelenir.

Santral erken puberte (gonodotropin bağımlı / gerçek erken puberte):

Hipotalomo-pitüter-gonadal (HPG) aksın erken maturasyonu sonucu ortaya çıkar. Pubertal bulgular her zaman hastanın cinsine uygundur (izoseksüel). Erkeklerde % 40-75 oranında, kızlarda %10-25 oranında patolojik bir neden vardır (9-13).

Periferik erken puberte (gonodotropin bağımsız/yalancı erken puberte):

Sex hormonlarının gonodal, adrenal ya da eksojen nedenlerle artması, ayrıca gonodotropinlerin germ hücreli tümörlerde olduğu gibi artması sonucu ortaya çıkar.

Corresponding Author: Nesibe Akyürek

Address: Başkent University, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Konya, Turkey

E-mail: n_akyurek@yahoo.com.tr

Başvuru Tarihi/Received: 21.04.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 13.06.2021





Klinik cinse uygun ya da kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon bulgularının olması şeklinde heteroseksüel olabilir.

Bening varyant puberte: Bening varyant puberte kızlarda izole meme gelişimin görüldüğü prematur telarş (PT) ve prematur adrenaş olmak üzere 2 grupta incelenir.

Prematur adrenaş; hipotalamo-pituter-adrenal aksın erken matusyonu sonucu ılımlı düzeyde artmış dehydroepiandrosteronesulfate düzeylerine bağlı ortaya çıkar.

Hastalarda izole androjen artışına bağlı pubik/aksiler kıllanma, akne gibi klinik bulgular mevcuttur. Adrenaş PT/ normal ergenliğin varyantı olabileceği için yakın izlem ve takip gereklidir.

PREMATUR TELARŞ: Kızlarda diğer seksüel maturasyon bulguları, büyümede sıçrama, kemik yaşında hızlanma olmaksızın izole meme gelişimidir. Hayatın ilk iki yılında daha siktir.

Etyolojisi net olmamakla birlikte farklı patojenik mekanizmalar öne sürülmektedir.

Meme dokusunun artmış östrojen duyarlılığı, ovarian kistlerden salınan transient östrojen düzeyleri, besinlerle östrojen alımının fazla olması, adrenal prekursorlerden östrojen salınımının artması, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinin artması nedeni ile östrojen ile testosteron oranında değişim sonucu östrojen düzeyinde göreceli bir artış olması ve HPG aksın transient parsiyel artmış aktivasyonu sonucu artmış Folikül Stimulan Hormon (FSH) düzeyleri başlıca teoriler arasındadır (14-17).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda GNAS1 genindeki aktive edici mutasyonlar McCune-Albright Sendromun diğer bulguları olmaksızın eksajere PT ile ilişkili bulunmuştur.

Puberte gelişim basamaklarında normal seyirden sapma olması; örneğin Tanner evresi 2'den önce veya hemen sonrasında menstrüel siklüsün başlaması bu sendromu ayırıcı tanıda düşündürür (18).

Yine farklı çalışmalarda 4-8 yaş arası kız çocuklarında body mass index ile PT ilişkisi ortaya koyulmuştur (19,20). Ancak obezitenin tek faktör olmadığı, sadece toplam enerji alımının değil aynı zamanda östrojenik ve antiöstrojenik kimyasal kaynaklı belirli gıdaların alımının da ergenlik zamanlaması ile ilgili olduğu bilinmelidir.

Endokrin bozucular son yıllarda puberte üzerine olan etkileri ile oldukça dikkat çekmektedir. Araştırmacılar fitatların ve polibromlubifenillerin PT ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Bu nedenle PT ile başvuran hastalarda endokrin bozuculara maruziyet akılda tutulmalıdır.

PT yaşının ilk 2-3 yılları arasında kendini sınırlayabilen bir durum olmasına rağmen 3 yaşından sonra saptandığında belirli oranda santral puberteye ilerlemektedir (22).

Bu olgularda final boy etkilenmemektedir. Erken puberteye gidiş sürecinde klinik ve laboratuvar parametreleri önemli yer tutar. Örneğin 2 yaşın altında PT'li olan bir kız çocuğunun uzama hızı >1 SD veya bazal Lüteinizan Hormon (LH) $\geq 0,3$ IU/L ise bu hastanın yakın takibi gerekir. Tersine 3 yaşın altındaki hastalarda erken puberteye gidişi gösterebilecek bir laboratuvar parametresi yoktur. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarısına artmış bir FSH ve pik LH yanıtı infant ve erken çocukluk çağında görülmekle birlikte gerçek erken puberteye klinik olarak ilerleme ile ilişkili değildir. Pubertenin erken fazında sensitivitesi düşük olmakla birlikte LH/FSH oranının >1 olması iyi bir parametre olabilir. Hem bazal LH hem uterus uzun çapı birlikte değerlendirilerek GnRH uyarı testi planlanacak hastalar belirlenebilir (23).

Klinik ve hormonal değerlendirmenin yanında pelvik ultrasonografi (usg) PT ve puberte prekoks ayırımında kullanılabilir. PT olan vakalarda uterin ve ovarian ölçümler popülasyondaki sağlıklı çocukların ölçümü ile aynıdır. Uterus volümü >1,8 ml, uterus uzun çapı >3,6 cm, overvolümü >1,2 ml ise puberte prekoks açısından anlamlıdır (24).

Herter ve ark. yaptığı bir çalışmada pelvik usg' deki en iyi cut-off değerlerini; uterus uzun çapı 4,0 cm, uterus volümü 3.0 cm³, over volümü 1.0 cm³ olarak belirtmişlerdir (25).

Özetle deneyimli ellerde yapılan pelvik usg klinisyene PT yada erken faz erken puberte ayırımında iyi bir yol gösterici olabilir.

Bazal östrojen düzeyi dalgalanmalar göstermekle birlikte 12 pg/ml üzerindeki değerler erken puberte açısından önemlidir. Hem bazal LH ve FSH hem GnRH ile uyarılmış pik LH değerleri PT olan olgularda normaldir. Uyarılmış LH/FSH oranının >1, pik LH değerinin >5 mIU/mL, kemik yaşı/takvim yaşı oranının >1 olması puberte prekoks destekler (26,27).

Bir diğer çalışmada pik LH/FSH oranının >0.24 olması 100% sensitiviteye ve 84% oranında spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (28).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma serum kisspeptin, leptin, neurokinin B değerlerinin PT ve puberte prekoks vakalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olmasına rağmen her iki klinik tablo ayırımında henüz bize yol gösterici değildir (29,30).

Özetle PT büyüme sıçraması, kemik yaşı ilerlemesi, erken adet görme olmaksızın izole meme dokusunun büyümesi olarak tanımlansa da erken pubertenin ilk bulgusu olabileceği her zaman akılda tutulmalı ve bu vakaların yakın takibi yapılmalıdır.

Sd: Standart Deviasyon, **Pt:** PrematurTelarş, **Fsh:** FolikülStimulan Hormon, **Lh:** Lüteinizan Hormon, **Gnrh:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, **Usg:** Ultrasonografi

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13.
- Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1980;96:1074.
- Harlan WR, Grillo GP, Cornoni-Huntley J, Leaverton PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1979;95:293.
- Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002;110:911.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123:e932.
- Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 2012;130:e1058.
- De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:687.
- Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:183.
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012;7:e29829.
- Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, et al. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4455.
- Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:695.
- Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982;57:200-3.
- Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, et al. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:869-72.
- Pasquino AM, Piccolo F, Scalamanre A, Malvaso M, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980;55:941-4.
- Reiter EO, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Responsivity of pituitary gonadotropin-releasing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche, and in patients treated with medroxyprogesterone acetate. *Pediatr Res* 1975;9:111-6.
- Roman R, Johnson MC, Codner E, et al. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr* 2004;145:218-22.
- Atay Z, Turan S, Guran T, et al. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls. *Acta Paediatr* 2012;101:71-5.
- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
- Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disruptors on pubertal development in the human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:105-21.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-4.
- Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:433-9.
- Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
- Herter LD, Golendziner E, Flores JA, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-46.
- Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-5.
- Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:164-74.
- Catli G, Erdem P, Anik A, et al. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatr Ars* 2015;50:20-6.
- Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, et al. Significance of serum neurokinin B and kisspeptin levels in the differential diagnosis of premature thelarche and idiopathic central precocious puberty. *Peptides* 2015;64:29-33.
- Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:61-5.