



Erken Puberteye Yaklaşım

Approach to Early Puberty

 Nesibe Akyurek

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

ÖZ

Puberte normal zamanda ve sürede olması durumunda fizyolojik bir süreçtir. Erken puberte kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması olarak tanımlanır. Erken puberte bulguları ile başvuran hastalarda öncelikle sebep araştırılmalıdır. Erken pubertenin final boyu etkilemesinin dışında hastaların yaşına ve yaşlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeniyle psikososyal bozukluklar ortaya çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: Santral Puberte Prekoks, periferik puberte prekoks, final boy

ERKEN PUBERTEYE YAKLAŞIM

Puberte çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği; üreme fonksiyonları ve seksüel matüritenin kazanıldığı süreçtir (1, 2). Bu süreçte sekonder cinsel karakterler ortaya çıkar, adölesan büyüme atağı oluşur, gonadlar olgun gametler üretmeye başlar (1). Pubik ve aksiller kıllanma pubertede hipofizer-gonadal akstan bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına (adrenarş) bağlı iken meme gelişimi over kaynaklı östrojenlerin artışına (gonadarş) bağlıdır. Over kaynaklı östrojenlerin daha da artması ile menarş olur. Pubertenin erken dönemlerinde ortaya çıkan östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyarak kızlarda hızlı uzamaya neden olur (1).

Pubertal gelişimin başlaması ve tümüyle tamamlanması nöroendokrin faktörler ve hormonlar tarafından kontrol edilmektedir (2). Reprodüktif fonksiyonların matürasyonu, hipofizyel portal dolaşıma artan pulsatil Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salınımı ve buna bağlı olarak da periferik dolaşıma pulsatil Lüteinize Edici Hormon (LH), Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) salınımının uyarılmasına bağlıdır (2).

ABSTRACT

Puberty is a physiological process if it occurs at the normal time and duration. Precocious puberty is defined as development of secondary sex characteristics before the age of 8 years in girls and before the age of 9 years in boys. The causes of puberty symptoms in patients presenting with early puberty findings should be investigated first. Apart from the fact that early puberty affects the final height, psychosocial disorders may develop due to inappropriate pubertal development.

Keywords: Santral precocious puberty, peripheral precocious puberty, target height

Sağlıklı kızların %85'inde puberte, meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır (2). Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma takip eder (2). Tanner, meme gelişimi ve pubik kıllanmaya göre kızlar için puberte standartlarını geliştirmiştir (1).

Erkeklerde ilk olarak skrotum cildi incelik ve testislerin volümü artar ve bunu pubik kıllanma ve penis büyümesi izler (1, 2). Testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir. Ölçüm Prader orşidometresi ile yapılır. Tanner erkeklerde de pubertal gelişim standartlarını belirlemiştir (1).

Benzer yaşam koşullarına rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin değişiklik, pubertal başlangıçta multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir.

Erken Puberte

Erken puberte; sekonder seks karakterlerinin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması olarak tanımlanır (2). Ayrıca, kız

Corresponding Author: Nesibe Akyurek

Address: Başkent University Department of Pediatric Endocrinology, Konya, Turkey

E-mail: n_akyurek@yahoo.com.tr

Başvuru Tarihi/Received: 14.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2021



çocukların 10,5 yaşından önce menstrüasyonunun başlaması erken puberte için diğer bir kriterdir. Erken puberte, pubertal değişikliklerin başlaması, hızlı büyüme, iskelet matürasyon hızında artış ile karakterizedir (3). Özellikle santral puberte prekoks (SPP) tanısı konması için pubertenin başlangıç ve ilerlemesinin erken olması yanında pubertal gonadotropin salınımının saptanması, büyüme ve iskelet matürasyonunun erken ve yaşa göre hızlı olması gereklidir. Kız çocuklarında erkek çocuklarından 10-20 kat daha sık rastlanır (4).

Puberte prekoks gerçek (santral-GnRH bağımlı) veya yalancı (periferik-GnRH bağımsız) olarak sınıflandırılmaktadır (2). SPP hipotalamus hipofiz-gonad aksının çalışması sonucu salınan seks steroidleri ile gerçekleşirken, periferik puberte prekoks'da aks çalışmaz ve seks steroidlerinin kaynağı farklıdır. SPP kızlarda çoğunlukla idiopatikdir (5). SPP'ü olan erkeklerde idiopatik SPP sıklığı %30-50 iken, kızlarda %80-95'lerdedir (6,7).

Santral (Gerçek, Komplet) Erken Puberte

SPP insidansı 1,5000-1,10000 arasında değişen, nadir görülen bir hastalıktır. Cinsiyet dağılımı ise kızlarda erkeklere oranla üç-beş kat daha fazladır (2). Hipotalamus hipofiz-gonad aksının fonksiyonel olarak veya organik patoloji sonucu erken olgunlaşmasıdır (3). Pubertal bulguların her zaman cinsiyete uygundur. Gerçek erken puberte, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin baskın duruma geçmesi ile oluşur. Bu değişikliği organik lezyonlar ya da yapısal anomaliler oluşturabildiği gibi, tamamen fonksiyonel disregülasyonla oluşabilir. Organik SPP riski erkeklerde kızlardan daha fazladır (2). Santral erken pubertede kızlarda genellikle erken meme gelişimi görülür; ancak pubik kıllanma ve menarş ile de kendini gösterebilir (2). Erkeklerde ise simetrik olarak testis volümünde artış ve testosterona bağlı bulgular ortaya çıkar (8). SPP santral sinir sistemi lezyonu ile ilişkili olduğunda organik nedenli olarak tanımlanırken, kranial görüntüleme patoloji saptanmayan durumlarda idiopatik olarak sınıflandırılır (6).

• Idiopatik

SPP görülen hastaların önemli bir bölümünde etyoloji bilinememekte ve idiopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

• Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Gerçek erken pubertenin en önemli organik nedenlerinden biri hipotalamik hamartomlardır. Genellikle tüber sineryum ile mamiller cisim arasında lokalizedirler (2). Hipotalamik hamartomlara bağlı erken puberte, konjenital lezyonlar olmaları nedeniyle sıklıkla oldukça erken yaşlarda ortaya çıkarlar (9). Hamartomlar dışında araknoid kistler, optik gliomlar, germinomlar, astrositom da SPP nedeni olabilen santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarıdır (8).

• Diğer Santral Puberte Prekoks Nedenleri

Santral Sinir Sistemi enfeksiyonları, kafa travması, kranial radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler, araknoid ve suprasellar kistler, septooptik displazi de santral puberte prekoks nedeni olabilir. Silver Russell sendromu, Williams-Bauren sendromu, Kabuki Make-Up sendromu gibi dismorfik sendromlarda da SPP görülebilir (8).

Periferik (Yalancı, İnkomplet) Erken Puberte PPP

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı devre dışı bırakan ve periferik nedenlere bağlı olarak gelişen inkomplet erken pubertedir (8). Etiyolojide gonadal yada sürrenal tümörler, fonksiyonel over kistleri, LH veFSH reseptör genlerindeki aktive edici mutasyonlar, kongenital adrenal hiperplazi, endokrin bozucular, kortizol direnci ve McCune Albright sendromu yer alır. McCune Albright sendromu hücre içi mesaj ileti sistemindeki bir mutasyon sonucu oluşur. Gonadotropin uyarısı olmadığı halde seks steroidleri salgılanır ve bu hormonlara özgü sekonder cinsiyet karakterleri görülür. McCune Albright sendromunda erken puberteye ek olarak ciltte "Cafe au lait" lekeleri ve kemiklerde fibröz displazi tipik triadı oluşturur. Ayrıca hipertiroidizm, hiperkortizolizm, BH ve prolaktin salgılanmasında artış da bu sendromda görülebilir (7).

ERKEN PUBERTEDE KLİNİK BULGULAR

Erken pubertenin klinik bulguları etiyolojiye göre değişiklik gösterir. Gerçek erken puberte normal pubertal gelişimi taklit ederken, yalancı erken pubertede bulgular salgılanan hormona göre izoseksüel ya da heteroseksüel olabilir. Kız çocuklarında sıklıkla idiopatik SPP görülürken, erkeklerin çoğunda organik nedenler ön plandadır (6).

Cinsiyet puberte prekokssta prognozu etkileyen bir faktördür. Erkeklerde tüm SPP'ler hızlı ilerlerken kızlarda organik nedenli SPP hızlı ilerler; ancak idiopatik olanlar daha yavaş ilerleyicidir. İdiopatik santral puberte prekoks olan kızların çoğunluğunda VKİ yaşitlarına göre yüksektir (6). SPP'da homojen bir klinik gidişat göstermez. Klinik bulgulardaki ilerleme bazı olgularda yavaş gidiş gösterirken, bir kısmında ise hızlı ilerleme dikkati çekmektedir. Kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, zaman içinde periodik hale gelen vajinal kanamalar, somatik gelişimde hızlanma dikkati çeker.

Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalya, pubik kıllanma, akne, ses kalınlaşması, aksiller kıllanma sık ereksiyon, gece boşalmaları, ter kusunun başlaması, somatik gelişimde hızlanma, başlıca bulgulardır.

Akranlarına göre iri olan bu çocukların final boyları epifizler erken kapandığından, genetik potansiyellerinin altında kalır. Heteroseksüel periferik erken pubertede

kız çocuklarında akne gelişimi, klitoromegali, ses kalınlaşması ve androjene duyarlı bölgelerde kıllanma dikkati çekmektedir. Testis boyutları prepubertal olduğu halde penis boyutu pubertal ölçülerde ise sıklıkla akla yalancı erken puberte gelmelidir.

Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları

Gonad steroidleri (kızlarda estrogen, erkeklerde testesteron) ve gonodotropin düzeyleri denetlenmelidir. Erkeklerde sabah testosteron düzeyleri 20ng/dl ve üzerindedir. Kızlarda östrojen düzeyleri dalgalanma göstermekle birlikte genellikle 12 pg/ml'den fazla ölçülür. Bazal LH değeri 0,3mIU/ml ve üzerinde ise yüksek kabul edilirse de genellikle bazal gonadotropin düzeyleri normal bulunabilmektedir. Bu nedenle gerekli olgularda kesin tanı için LHRH uyarısına LH ve FSH yanıtları belirlenmeli ve uyarılmış gonodotropin düzeyleri ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır. GnRH uyarı testinde klasik olarak LH düzeyinin ICMA ile 5 mIU/mL'nin üzerine çıkması hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktif olduğunu göstermektedir. Prematüre telarşta FSH baskın yanıt alınır. (7,10).

Erken Pubertede Görüntüleme

Kızlarda pelvik ultrasonografi (USG) ;kızlarda over ve uterus boyutlarını belirlemek, overin folliküler yapısını denetlemek, over kist ve tümörlerini ortaya koyabilmesi açısından oldukça yararlıdır. Uterus yüksekliğinin 35 mm'den fazla olması, korpus/serviks oranının artması, endometrium kalınlığının belirginleşmesi, over boyutlarının 2 ml ve üzerinde olması ve dominant follikül belirmesi erken ergenlik lehinedir. Endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaştınca genellikle menarş başlamaktadır (11).

Gerçek erken pubertede idyopatik ve organik ayırımı için en ideal yöntem manyetik rezonans görüntülemidir.

ERKEN PUBERTENİN SONUÇLARI

Hipotalamo-hipozer-gonadal aksın erken aktivasyonu gonadal steroidlerin normal zamanından daha erken artışına neden olur (12). Gonadal steroidlerin erken artışı da lineer büyümeyi ve kemik maturasyonunu hızlandırarak, final boyun daha kısa olmasına neden olmaktadır (13). Daha erken semptomatik olan çocuklarda ve daha kısa süreli prepubertal büyüme dönemleri olan kişilerde boy kısalığı daha belirgin olur (8). Ayrıca; hastaların yaşına ve yaşlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeniyle gelişebilecek psikososyal bozukluklar erken tanı ve tedavi için uyarıcı olmalıdır.

SONUÇ

Erken ergenlik bulguları ile başvuran hastaların öncelikle puberte belirtilerinin nedenleri araştırılmalıdır. Tanıda gecikmelere neden olmamak amacıyla, bütün çocuklar büyümenin izlemiyle birlikte pubertal gelişme yönünden de değerlendirilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı 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

1. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22:111-51.
2. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48
3. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M. et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1998;48:555.
4. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty:data from the United States of America. *APMIS* 2001;109:81-8
5. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B. et al. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:205-9.
6. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L. et al. Central precocious puberty:clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001;54:289-94
7. Klein KO. et al. Precocious puberty:who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
8. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:617-41.
9. Uriarte MM, Klein KO. et al. Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clin Endocrinol* 1998;49:363-8
10. Lee PA. et al. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:369-76
11. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D. et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998;87:1138-45.
12. Vottero A, Pedori S, Verna M. et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1284-7.
13. Léger J, Reynaud R. et al. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J of Pediatrics* 2000;137:819-25.