

İdiyopatik Santral Erken Ergenlik Tanılı Bir Grup Hastanın Başvuru ve Büyüme Özellikleri

The Admission and Growth Characteristics of a Group of Patients Diagnosed with Idiopathic Central Precocious Puberty

Öz

Amaç: Bu çalışmada idiyopatik santral erken ergenlik (SEE) tanılı hastalarda etiyoloji, prognoz, klinik özellikler ve tedavi yanıtı üzerine bir değerlendirme amaçlanmıştır.

Yöntem: Çocuk endokrinoloji polikliniğimizde Haziran 2001–Eylül 2015 döneminde idiyopatik SEE tanısı konmuş olan toplam 175 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların büyük kısmı kız ve 6 yaşından büyük idi. Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile tedavinin kilo aldırmadığı, erken başvuru ve erken tedavi ile öngörülen boyda artış sağlandığı saptandı.

Sonuç: İdiyopatik SEE'li hastalarda erken tanı ve tedavi büyüme potansiyelinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: erken ergenlik; erken ergenlik tedavisi; gonadotropin salgılatıcı hormon analogları; hedef boy; öngörülen boy

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the etiology, prognosis, clinical characteristics, and treatment response in patients diagnosed with idiopathic central precocious puberty (CPP).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of a total of 175 patients who were diagnosed with idiopathic CPP at our pediatric endocrinology outpatient clinic between June 2001 and September 2015.

Results: Most of the patients were girls and older than 6 years of age. We found that treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues did not cause weight gain, and that younger age at admission and early treatment resulted in an increase in predicted height.

Conclusion: Early diagnosis and treatment play an important role in the preservation of growth potential in patients with idiopathic CPP.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone analogues; precocious puberty; precocious puberty treatment; predicted height; target height

Şeyma Sönmez Şahin¹,
Ayla Güven²

¹ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

² Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Endokrinolojisi

Geliş/Received : 23.10.2020
Kabul/Accepted: 07.06.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.815696

Yazışma yazarı/Corresponding author

Şeyma Sönmez Şahin

Sahrayıcedit Mah., Mengi Sok. no.1, Yıldız Apt. d. 29, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-posta: sonmezseyma@hotmail.com

ORCID

Şeyma S. Şahin: 0000-0002-2648-3683
Ayla Güven: 0000-0002-2026-1326

GİRİŞ

Ergenlik, çocukluktan erişkinliğe geçildiği, üreme işlevi ve cinsel olgunluk kazanıldığı, ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıktığı süreçtir (1). Genelde ergenliğin ilk bulgusu kızlarda meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (2).

Ergenlik başlangıç yaşı ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte, takvim yaşından ziyade kemik yaşına göre belirlenmektedir. Kemik yaşı kızlarda 10, ve erkeklerde 11 olduğunda pubertal değişim başlar (3). Ergenliğin başlaması sadece kronolojik yaşla ilgili basit bir süreç olmayıp pek çok iç ve dış faktörden etkilenir. Büyüme, vücut yağ dağılımı, diyet, stres, sirkadyen ritim, ışık alma süresi, gonadal steroidler, lokomotor sistem aktivitesi, pek çok nörotransmitter ve nöropeptit gonadotropin salgılatıcı hormon (GnSH) sekresyon sistemini etkiler (4). Günümüzde çevre kirleticiler ve endokrin bozucular üzerinde dikkatle durulmaktadır.

Erken ergenlik genellikle ikincil cinsiyet özelliklerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce gelişimi olarak tarif edilmektedir. Diğer bir tanımla ise, ergenliğin beklenen yaştan 2,5 standart deviyasyon daha erken başlamasıdır. Tanımlara kızlarda menarşın 9 yaşından önce görülmesi de eklenebilir (5). Santral erken ergenlik (gonadotropinlere bağlı) ve erken ergenlik (gonadotropinlere bağlı olmayan) olarak sınıflandırılmaktadır. Santral erken ergenlik (SEE) idiyopatik olabildiği gibi merkezi sinir sistemi tümörlerine ve yapısal bozukluklarına bağlı olarak da gelişebilir.

Erken ergenliğin uzun dönemde en belirgin etkisi erişkinlik boyunun azalmasıdır (6,7). Tedavi görülmediğinde, kızlarda 8–12 cm, erkeklerde 12–20 cm boy kaybı olabilmektedir (8). Erken ergenlik bulguları, ileri kemik yaşı, tahmini boy azalması ve gonadotropin testlerinde ergenlikle uyumlu yanıtı olan hastalar, ergenlik gelişimini baskılamak ve erişkinlik boyunu artırmak amacıyla GnSH agonistleri ile tedavi edilmektedir (9). Kullanılan iki preparat löprolid asetat ve triptorelin asetatıdır. GnSH analogları (GnSH-a) ile tedaviye genellikle kızlarda 11, erkeklerde 12 yaşına kadar devam edilmektedir.

Bu çalışmada erken tanı ile erişkinlik boyunu artırmak, erken ergenliğin getirebileceği psikososyal sorunları azaltmak ve olası altta yatan nedenlerin tespiti ile yaşam süresini uzatmak amaçlanmıştır. Tanı ve tedavi maliyetinin yüksek olduğu bu hastalıkta hangi

semptomların öne çıktığını saptamak yapılacak tetkik sayısını azaltacak, tedaviden fayda görecektir yaş aralığını belirlemek gereksiz tedavileri önleyecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2001—Eylül 2015 döneminde Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde SEE tanısı konmuş olan 175 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar içinden merkezi sinir sistemi lezyonu olan 22 hasta çalışma dışı bırakılmış, böylece çalışma örneklemi 153 hastadan oluşmuştur.

Hasta dosyalarından başvuru takvim yaşı (TY) ve şikayetleri; başvuruya kadar geçen süre ile başvuru ve izlem sırasındaki boy-ağırlık verileri; vücut kitle indeksi (VKİ), anne-baba boyu, kemik yaşı, doğum ağırlığı, gebelik süresi verileri; bazal ve uyarılmış luteinizan hormon, folikül uyarıcı hormon, estradiol ve total testosteron, 17-hidroksiprogesteron, tiroid uyarıcı hormon, serbest T4, dehidroepiandrosteron sülfat, kortizol, prolaktin düzeyleri; pelvik ve skrotal ultrasonografi ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleri; tedaviye başlama yaşı, tedavide kullanılan ilaç ve ilaç dozu verileri kaydedildi.

Boy, ≤ 2 yaşındaki hastalarda hasta yatırılarak standart 1 mm aralıklı boyölçer ile (infantometre) kullanılarak verteks ve topuk arasındaki mesafenin ölçümü ile, 2 yaşından büyük hastalarda ise Harpenden stadyometresi (Holtain Ltd., Britanya) ile ölçüldü. İki yaşından küçükler çıplak halde 10 gr aralıklı tartı (SECA 354; Hamburg, Almanya) ile, 2 yaşından büyükler ise üzerlerinde ince kıyafetlerle tartıldı. Baş çevresinin ölçümü 1 mm aralıklı plastik mezura ile glabella ve oksipital kemiğin en çıkıntılı yeri arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı.

Tüm hastalarda sistemik muayene gerçekleştirildi. Meme gelişimi ve pubik kıllanma değerlendirmeleri Tanner Cinsel Gelişim Evreleme Sistemi'ne (10) göre, testis volüm ölçümleri Prader orşidometresi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (v. 21) programıyla (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) gerçekleştirildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Analizler hastalar başvuru yaşına göre ayrılarak yapıldı. Katego-

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve oksolojik özellikleri (ortalama±standart deviyasyon)

| | Toplam | Erkek (n=13) | Kız (n=140) |
|-----------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Başvuru yaşı (yıl) | 8,25±1,2 | 7,84±2,6 | 8,28±1,1 |
| Belirtilerin başlangıç yaşı (yıl) | 7,85±1,3 | 7,45±2,5 | 7,88±1,1 |
| Başvuru boy (cm) | 131,1±11,3 | 124,7±2 | 131,7±10,1 |
| Başvuru ağırlık (kg) | 32,56±8,5 | 29,7±12,5 | 32,8±8,1 |
| Kemik yaşı/Boy yaşı | 1,1±0,2 | 1,01±0,2 | 1,11±0,2 |
| Doğum ağırlığı (kg) | 3,07±0,6 | 3,38±0,8 | 3,04±0,6 |
| Doğum haftası | 39,2±1,8 | 38,5±3 | 39,3±1,6 |
| Hedef boy (cm) | 158,76±10,2 | 179,42±10,4 | 157,14±8,2 |
| 6. ay boy (cm) | 136,05±10,7 | 130±36 | 136,55±9,5 |
| 6. ay ağırlık (kg) | 35,54±9,3 | 33,62±14,6 | 35,71±8,7 |
| 12. ay boy (cm) | 139,33±10,2 | 133,23±18 | 139,88±9,1 |
| 12. ay ağırlık (kg) | 38,4±10,2 | 36,5±14,9 | 38,5±9,7 |
| 6. ay büyüme hızı (cm) | 8,36±3,1 | 10,88±3,9 | 8,14±2,9 |
| 12. ay büyüme hızı (cm) | 7±2,1 | 8,71±3,7 | 6,84±1,8 |

rik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki fark normal dağılım gösteren verilerde Student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analiziyle incelendi. Ortalama değerler standart deviyasyon değerleriyle birlikte sunuldu. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma etiği

Çalışma protokolü hastanemiz etik kurulunca (15.12.2015-0173) onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışılan SEE'li 153 hastanın 140'ı kızdı ve kız ve erkek hasta sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve oksolojik özellikleri ile 6. ve 12. ay büyüme hızları Tablo 1'de cinsiyete göre sunulmuştur.

Kız hastalarda en sık meme büyümesi, ikinci olarak pubik kıllanma, erkek hastalarda ise pubik kıllanma ve aksiller kıllanma nedeniyle başvurulduğu görüldü (Tablo 2).

Hastaların 127'sinde kraniyal görüntüleme yapıldı; bu hastaların %91'i kızdı.

Dokuz hastada GnSH-a tedavisinde tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle doz iki katına çıkarılmıştı. Baş-

langıç tedavisine kısmi yanıt veren bu hastaların yaşları 7,58-9,66 yıl aralığındaydı ve 7'si (%77) kızdı.

Başlangıçta ($p<0,001$) ve tedavinin 1. yılında ($p=0,001$) öngörülen boy bakımından kız ve erkekler arasında anlamlı fark vardı (Tablo 3). Ayrıca tüm örnekleme tedavisi öncesinde ve tedavinin 1. yılında öngörülen boy arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu farklılık erkeklerde ($p=0,027$) göre kızlarda ($p<0,001$) daha belirgindi.

Tüm örneklem için olmak üzere; tedavinin başlangıcından önceki, 6. ayındaki ve 12. ayındaki vücut kitle indeksi standart deviyasyon skorları (VKİ-SDS) arasında anlamlı fark saptanmadı. Altıncı ay büyüme hızları ile 12. ay büyüme hızları arasında ise anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Bu farklılık kız ve erkeklerin büyüme hızları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de gözlemlendi.

Başvuru yaşı ile 12. ay büyüme hızı arasında ters korelasyon saptandı ($r=-0,307$, $p=0,001$). Başvuru boyu ile 6. ay ($r=-0,251$, $p=0,005$) ve 12. ay ($r=-0,377$, $p<0,001$) büyüme hızları arasında da ters korelasyon saptandı. VKİ ile bazal LH arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,274$, $p=0,001$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, Partsch'ın (5) belirttiği 10/1 oranı gibi, kız/erkek hasta oranı 9/1 olarak saptanmıştır. Alikeşişli ve ark. (11) erken ergenlikli 100 erkek hastayı in-

celemiş, ortalama başvuru yaşını $7,7\pm 1,9$ yıl, ortalama şikayet başlangıç yaşını ise $6,8\pm 1,7$ yıl olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ortalama yaş kız hastalar için $8,28\pm 1$, erkek hastalar içinse $7,84\pm 3$ yıl idi.

Alikaşifoğlu ve ark.'ın çalışmasında (11) hastaların %65,1'inde kliniğe pubik kıllanma şikayetiyle başvurulmuştur. Bizim çalışmamızda da erkeklerde en yaygın başvuru şikayeti pubik kıllanma ve testis büyümesi idi. Yine Giabicani ve ark.'ın (12) 493 kız hastayla yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim kız hastalarımızda da en sık başvuru nedeni meme gelişimi olarak saptandı.

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığıyla doğan çocuklarda, özellikle de erken çocukluk döneminde hızlı kilo ve boy artışı olan çocuklarda erken ergenlik insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (13). Çalışmamızda 24 (%16) hastanın gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığıyla doğmuş olduğu saptandı.

Literatürde kraniyal görüntülemenin kızlarda 6 yaşından küçüklerde, erkeklerde ise tüm hastalarda yapılması önerilmiştir (14). Biz ise olası organik patolojileri gözden kaçırmamak amacıyla bu önerinin dışına çıkarak 6 yaşından büyük kız hastalarımızın çoğunda kraniyal görüntüleme yaptık.

Wolters ve ark. (15) GnSH-a tedavisinin kilolu hastalara kilo aldırmadığını, normal vücut ağırlığı olan hastalara kilo aldırıldığını ortaya koymuştur. Sluis ve ark. (16) ise kilo alımının tedavi süresinin uzunluğu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların tedavinin başlangıcından önceki, 6. ayındaki ve 1. yılındaki VKİ-SDS'leri değerlendirildi ve bir artış saptanmadı. Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de VKİ-SDS'de artış gözlenmedi.

GnSH-a tedavisinde ana amaçlardan biri erişkinlik boyunda artış sağlamaktır ve bu konuda çok sayıda çalışma mevcuttur. Partsch ark. (5), bu tedavi sonucunda 8 yaşından büyük kız hastalarda öngörülen boyda anlamlı artış saptamamıştır. Fakat aynı çalışmada 8 yaş altı hastalarda ise tedavi ile öngörülen boyda artış saptanmış, bu artışın özellikle kızlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Pasquino ve ark. (17) da öngörülen boyda anlamlı artış bildirmiştir. Biz de tedavi öncesine ve sonrasına dair verileri karşılaştırdığımızda öngörülen boyda anlamlı artış saptadık ve bu artış iki grup ve cinsiyette de mevcut olmakla birlikte kız hastalarda çok daha belirgindi.

Tablo 2. Başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı

| | Erkek | Kız | Total |
|-------------------|-------|-----|-------|
| Meme gelişimi | 0 | 88 | 88 |
| Pubik kıllanma | 4 | 13 | 17 |
| Aksiller kıllanma | 3 | 15 | 8 |
| Penis büyümesi | 2 | 0 | 8 |
| Testis büyümesi | 4 | 0 | 4 |
| Menarş | 0 | 8 | 8 |
| Toplam | 13 | 114 | 127 |

Tablo 3. İki cinsiyette tedavi öncesi ve sonrası öngörülen boylar

| | Öngörülen boy (cm) | | |
|-------|--|--|--------|
| | Tedavi öncesi ortalama±SD (en az-en fazla) | Tedavinin 1.yılında ortalama±SD (en az-en fazla) | p |
| Kız | 157,1±6 (124-177) | 158,04±6 (140,9-176,6) | <0,001 |
| Erkek | 179,4±6 (163,7-195) | 184,9±6 (177,8-192) | 0,027 |

SD: standart deviyasyon

GnSH-a tedavisi artmış büyüme hızını normale döndürerek ve kemik matürasyonunu yavaşlatmak suretiyle kemik yaşı artış hızını azaltarak öngörülen boyda artış sağlamaktadır. Carel ve ark.'ın (18) 58 kız hastayla yaptığı çalışmada ortalama büyüme hızı $8,4\pm 2,2$ cm/yıl'dan $5,9\pm 1,1$ cm/yıl'a düşmüş, buna paralel olarak ortalama kemik yaşı artış hızı da $0,5\pm 0,2$ yıl'a gerilemiştir. Bizim çalışmamızda KY/TY oranı yaş grupları arasında farklıydı; bu fark tedavinin 12. ayında ortadan kalktı. Bu sonuç GnSH-a tedavisinin ilk yılda bile hastalarda KY'nin ilerlemesini azaltarak öngörülen boyda artış sağladığını göstermektedir.

Tedaviye başlama yaşı tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı ile olumlu ilişki gösterirken 12. ay büyüme hızı ile ters ilişki gösterdi. Tedaviye başlamakta ne kadar gecikilirse, kemik yaşı o kadar ileri olacak ve nihai boydaki azalma artacaktır.

Son olarak çalışmamızın temel limitasyonları belirtilmelidir. İdiyopatik erken ergenliğe sebep olduğu düşünülen endokrin bozucularla ilgili bir tetkik yapmadığımız için bu hususta yorum yapamamakla birlikte aileler tedavi süresince endokrin bozuculara maruziyet konusunda uyarıldılar. Ayrıca, hastaların tedavinin 2. yılındaki büyüme hızları çalışmamızın kapsamı dışında kaldığından, hastalarımızın uzun vadede nasıl büyüdükleri hususunda veriler sunulamamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda idiyopatik SEE'li hastalarda hastaneye başvurunun çoğunlukla hasta 6

yaşından büyükken gerçekleştiği, 1 yıllık GnSH-a tedavisiyle bile öngörülen boyda artış sağlandığı ve tedavinin kilo artışına neden olmadığı, GnSH-a tedavisi uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında hasta yaşı ne kadar küçükse o kadar iyi büyüme sağlandığı ortaya konmuştur.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of the puberty in primates. *Endocrinol Rev.* 2001;22:111–51.
2. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:1–14.
3. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F (ed.), *Pediatric Endocrinology*, 5. ed. Londra: Informa Healthcare; 2007:272–303.
4. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005;129:675–83.
5. Partsch CJ, Heger S, Sippel WG. Management and outcome central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002;56:129–48.
6. Comite F, Cassoria F, Barnes KM, Hench KD, Dwyer A, Skerda MC, ve ark. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty: long term effect on somatic growth, bone maturation and predicted height. *JAMA.* 1986;255:2613–6.
7. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Adult height in precocious puberty after long term treatment with doslorelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1235–40.
8. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(ek 1):S3–8.
9. Anasti JN, Flack MR, Frolich J. A potential novel mechanism of precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:276–9.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol.* 1976;3:109–26.
11. Alikasıfoğlu A, Vurallı D, Gonc EN. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:340–4.
12. Gaibicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single center study. *PloS One.* 2013;8(7):e70931.
13. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65(ek 3):112–5.
14. Trivin C, Couta-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol.* 2001;54:289–94.
15. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:304–11.
16. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SLS, Keizer-Schrama SMPFM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin End Met.* 2002;87:506–12.
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;126:11–4.
18. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Repr Update.* 2004;10(2):135–47.