

ERKEN PUBERTE PUBERTY PRECOCIOUS

Merih BERBEROĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı

ÖZET

Puberte normal zamanda ve sürede olması durumunda fizyolojik bir süreçtir. Her iki cinste de erken puberte olasılığı ile karşılaşan hekim görülen bu bulgunun gerçekten patolojik olup olmadığını, eğer gerçekten olağan dışı bir bulgu ise altta yatan nedeni, tedavi gereken bir durum olup olmadığını öncelikle sorgulamalıdır.

Bu derlemede çocuk hekimlerine bu soruların yanıtına ulaşmaya yönelik bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Erken puberte, premature telarş, premature pubarş

ABSTRACT

When physicians suspect precocious puberty, they should address these questions: Is pubertal development really outside the normal range? What is the underlying mechanism? Is this condition really needs treatment?

This review describes answers to these questions

Key words: Precocious puberty, premature thelarche, premature pubarche

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

A. Ü. Tıp Fak. Cebeci Araştırma
ve Uygulama Hastanesi Çocuk
Endokrin Bilim Dalı ANKARA

e-posta:

merihbtr@yahoo.com

GİRİŞ

Günümüzde hala geçerli olarak puberte ile ilgili herhangi bir bulgunun kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak kabul edilmeye devam edilmektedir. Bu tanımlamada kızlar için Tanner evrelendirmesine göre P2 düzeyinde meme gelişiminin (telarş) veya pubik kıllanmanın (pubarş) oluşması, erkekler için testis volumünün 4 mL'ye ulaşması ve yine pubik kıllanmanın gözlenmesi esas alınmıştır. Ayrıca tanımlamalarda pubertal evrenin derecesi ve bulguların ilerleme hızı da dikkate alınmalıdır. Bu noktada kızlarda menarş için 10 yaştan öncesi erken olarak değerlendirilmelidir. Son yıllarda kızlarda 7-8 yaş arası dönemde pubertal bulguların başlamasının erkene kaymış normal puberte (erkence puberte) olarak yorumlanması tartışılmaktadır. Günümüzde daha iyi sosyoekonomik ve beslenme koşullarına sahip çocuklarda ve çevre kirliliği ile değişen çevrel faktörlere paralellik göstermek üzere normal puberte daha küçük yaşlarda başlayabilmektedir. Son yıllarda pubertal bulgular kızlarda 7 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce başlamışsa erken puberte; kızlarda 7-8 yaş arasında; erkeklerde 9-10.5 yaş arasında başlamışsa erkence puberte (gri bölge) olarak adlandırılmaktadır. Erkence puberte parafizyolojik bir durum olarak kabul edilmekte, olguların yakın izlemi önerilmektedir. Erkene kaymış pubertenin yakın izlemi ve progresyonun denetimi gerekmektedir.

Rosenfeld ve arkadaşları pubertal evreyi dikkate alarak kızlarda meme gelişiminin 7.5 yaşdan, pubik kıllanmanın 8.5 yaşdan, menarşın 9.5 yaşdan önce başlamasını erken puberte olarak tanımlamaktadır (1). Styne ve arkadaşları erkeklerde P2 puberteye 9 yaşından, P3 puberteye 10 yaşından önce ulaşmayı erken puberte olarak değerlendirmektedirler (2). Bazı olgularda tek başına takvim yaşına göre değerlendirme yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni pubertenin temposunun da hızlanması olasılığıdır. Normal yaş sınırları içinde ilk bulguları görülen bir olgu hızlı progresyon ile zamanından önce pubertenin sonuna gelebilir.

Erken puberte 4 ana başlık altında toplanabilir:

- 1- Gerçek (komplet, santral gonadotropin bağımlı) Erken Puberte,

- 2- Yalancı (periferik, gonadotropik bağımsız) Erken Puberte,
- 3- Kombine Erken Puberte (periferik + santral),
- 4- İnkomples (normal varyant) Erken Puberte (prematüre telarş, prematüre adrenaş, prematüre menarş).

Erken pubertal olgulaşmaya yol açan etyolojik nedenler Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1 Erken Puberte Nedenleri

I. GERÇEK (Komplet-Santral-Gonadotropin bağımlı) Erken Puberte

A-Yapısal	
B-İdyopatik (sporadik-ailevi)	
C-Organik	
*Tümörler	*Hamartomlar
*Suprasellar kist	*Granulomlar
*Anoksi	*Hidrocefali
*Kafa travması	*Enfeksiyon
*Kranial ışınlama	*Hipotiroidi
*İatrojenik	
*Nörokutanöz sendromu (NFM, tuber skleroz Mc.Cune Albright S.)	
*Dismorfik sendromu (Kabuki make up Sendromu Silver Sendr.	

II. Yalancı Erken Puberte. (Periferik-Gonadotropin bağımsız)

- *Over-testis-sürrenal patolojileri
- *hCG salgılayan tümörler (ektopik PP)
- *Mc.Cune Albright Sendr. (MAS)

III. Kombine Erken Puberte

IV. İnkomples (Normal Variant) Puberte

Gerçek (Santral, gonadotropin bağımlı) Erken Puberte (GEP) :

Gerçek erken puberte hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin organik bir nedenle ya da fonksiyonel olarak erken olgulaşmasıdır. Puberte ile ilgili tüm sistem normal puberteye benzer bulgularla karakterizedir. Hipotalamik gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse jeneratörü ve HHG eksenini intrauterin yaşamın

8-12'inci haftasından itibaren aktifleştiğinden yenidoğanda ve yaşamın ilk aylarında gonodotropinler ve gonadal seks steroidleri pubertal düzeylerde bulunmakta ve mini puberte olaral adlandırılmaktadır. Daha sonra puberteye dek bu sistem baskılı tutulur. Prepubertal dönemde HHG ekseninin baskılanmasında seks-steroidlerinden bağımsız SSS inhibitör sistemleri ve seks steroid bağımlı negatif geri denetim duyarlılığı (hipotalamik gonadostat) rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların çalışmasını bozan kafa içi lezyonlar ya da organik olmayan işlevsel değişimler gerçek erken puberteye yol açabilmekte, uykuda pulsatil gonodotropin salınımı artmakta, GnRH'a pubertal gonodotropin yanıtları alınmaktadır. Pubertal bulguların her zaman hastanın cinsiyetine uygunluğu ve HHG ekseninin komplet aktivasyonu söz konusu olduğundan bu tür puberte "komplet izoseksüel erken puberte" olarak da adlandırılmaktadır.

Gerçek erken puberte, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu oluşmaktadır. Bu değişimi kafa içi organik lezyonlar ya da yapısal anomaliler (organik GEP, nörojenik GEP) oluşturabildiği gibi, tamamen işlevsel bir erken olgunlaşma (idyopatik GEP) sonucu da gelişebilmektedir. İdyopatik GEP özellikle kızları tutan bir disfonksiyondur, sporadik ya da ailevi olabilir(3). Organik nedenlerle ya da fonksiyonel olarak baskıdan kurtulan GnRH nöronlarından pulsatil LHRH salgısının frekans ve amplitudu artmakta ve buna yanıt olarak özellikle LH predominant pulsatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşmakta ve gonadlar uyarılmaktadır.

Gerçek erken pubertenin en sık görülen şekli özellikle kızlarda idyopatik puberte prekozdur (İGEP): İdyopatik erken puberte genellikle sporadik olgular olarak görülmekte ise de, ailevi olgular da bildirilmiştir. İdyopatik yorumu erkek hastalarda tüm nedenler ekarte edildikten sonra temkinli yapılmalıdır. Duyarlı yöntemlerle (nörolojik muayene, göz dibi, BBT-MRI) ile intrakranial organik bir lezyon saptanamazsa IGEP tanısı konulmalıdır. İdyopatik olarak değerlendirilen olguların intrakranial patoloji bakımından duyarlı yöntemlerle denetlenmesi sonucu yapısal defektlerin özellikle hamartomatoz yapıların sayısını giderek artmakta, idyopatik oranı azalmaktadır.

Bazı kafa içi organik lezyonlar özellikle hamartomlar, yavaş büyüyen çok küçük boyuttaki tümörler nörolojik semptomatoloji vermeden GEP bulguları verebilmektedirler. Organik lezyon olasılığı erkekler için daha yükseğe de özellikle küçük yaş grubu kızlarda da yaklaşık % 10 -15 oranında organik patoloji saptanabilmektedir (4). Bu bakımdan nörolojik semptom olsun ya da olmasın tüm isoseksüel puberte prekozlu olgularda sellar MRI çekilmeli ve 6 aylık aralarla nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Gerçek erken puberte bazı dismorfik sendromlarla birliktelik gösterebilmektedir. Silver-Russel sendromu, Kabuki Make-Up sendromu, Williams-Beuren sendromu bu özelliği gösteren sendromlardır (5,6).

Tip I Nörofibromatoz (NFM), %13 oranında optik gliom, %3 oranında GEP, %2.5 oranında BH eksikliği nedeni olabilmektedir(7). Otozomal dominant kalıtımla geçen 3300 doğumda bir görülen bu hastalık deride kahve lekeleri, koltuk altında çillenme (Crown belirtisi), gözde Lisch nodülleri (iris hamartomu), olguların bir kesiminde mental gerilik, yaygın nörofibrom gelişimine eğilimle karakterizedir. Tip 1 NFM'li yetişkinlerde en sık rastlanan endokrinopati feokromositoma iken, çocuklarda GEP ve BH eksikliğidir. Olguların yaklaşık yarısında hipotalamik gliom asemptomatik kalmakta tanı deri lekeleri ve GEP ile konulmaktadır. Özellikle optik kiazmadaki gliomlar GEP nedeni olmaktadır.

Santral erken pubertenin en önemli organik nedenlerinden biri her iki cinsiyette de hipotalamik hamartomlardır (8). Santral sinir sisteminin bir malformasyonu olan hamartomlar normal sinir dokusunun ektopik lokalizasyonlu tümör benzeri birikimleridir. Sıklıkla tüber sineryum ile mamiller cisim arasındaki bölgede yerleşim gösterirler. Genellikle lezyonların çapları 1 cm'den küçükken, 2 cm'den büyük de olabilir. Histolojik olarak glial ve tüber sineryum sinir hücrelerinden oluşmaktadır. Saplı ya da sapsız olabilirler. Hipotalamik hamartomlu olguların yaklaşık %14-36'sında organik GEP gözlenmektedir. Olguların yaklaşık %47'sinde nörolojik semptomatoloji (mental gerilik, ataksi, jelastik ataklar, davranış problemleri) görülebilmektedir. Görme siniri üzerine bası belirtileri olabilir. Küçük ve saplı hamar-

tomlarda nörolojik semptomatoloji görülmezken sapsız ve büyük hamartomlarda dikkati çekmektedir. Kitlenin çapı ≥ 10 mm'e ulaşınca nörolojik bulguların ortaya çıkma sıklığı artmaktadır. Hipotalamik hamartomun oluşturduğu GEP erken yaşlarda genellikle 3 yaşından önce belirginleşmektedir. Pubertal ilerleme hızlıdır ve kızlarda erken vaginal kanamalar gözlenir. Hamartomlar MRI görüntüleme yöntemi ile belirlenebilmekte nöral ve glial hücrelerin kompozisyonlarına göre yoğunluk farklılıkları gösterebilmektedirler. Hamartom bası belirtileri ve kontrol edilemeyen konvulsiyonlara yol açmamişsa cerrahi yaklaşım olmadan LHRH/A tedavisi GEP'i kontrol etmek için yeterlidir. Nörolojik sorunlar oluşuyorsa cerrahi girişim gündeme gelmektedir. Tümörün yerleşimi nedeni ile radiocerrahi geliştirilen bir yöntemdir (9).

Klinik : Gerçek erken puberte homojen bir klinik göstermez. Klinik bulgulardaki ilerleme bazı olgularda yavaş gidiş gösterirken (yavaş ilerleyen tip), bir kısmında ise hızlı ilerleme (hızlı ilerleyen tip) dikkati çekmektedir.

Kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, somatik gelişimde hızlanma zaman içinde periyotik gösteren vaginal kanamalar, ter kokusu, dikkati çeker. Bu sıralamada bazen değişiklikler olabilmektedir. Menstrual sikluslar normal puberteye göre daha düzensiz ve genellikle anovulatuardır. Ovulatuvar sikluslar ve tacizle fertilitte kazanımı da söz konusu olabilmektedir .

Kızlarda idyopatik gerçek erken puberte daha sık görülürken, erkeklerde olguların tüme yakını organik GEP oluşturmaktadır. Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalya, pubik kıllanma, ses kalınlaşması, akne, sık ereksiyon, gece boşalmaları, ter kokusunun başlaması, aksiller kıllanma, somatik gelişimde hızlanma, başlıca bulgulardır. Testis boyutları prepubertal ölçülerde iken, penis boyutu pubertal ölçülerde ise akla yalancı erken puberte gelmelidir. Ancak testis boyutlarına göre gerçek erken puberte ile yalancı erken puberte ayırımı her olgu için geçerli değildir. Örneğin yalancı erken puberte örneği olan testotoksikozda ve ektopik hCG salgılayan tümörlere bağlı erken pubertede testisler bilateral pubertal boyutlarda olabilir.

Her iki cinsde de somatik gelişim hızlanır. Yıllık kemik yaşı artımının, kronolojik yaş artımına oranı 1.2'nin

üzerine çıkar. Akranlarına göre iri olan bu çocukların final yetişkin boyları epifizler erken kapandığından, genetik potansiyellerinin altında kalır. Akranlarından farklı somatik ve cinsel gelişim, kızlarda ayrıca vaginal kanamalar, birçok psikososyal problemi de beraberinde getirmektedir. Bu çocuklar cinsel tacize açık bir duruma gelmektedirler.

Organik GEP'de klinik tabloya etyolojik nedene göre bulgular eklenebilir. Nörolojik bulgular, deride kahve lekeleri, dismorfik bulgular, öyküde yalancı erken puberte, galaktore, hipotiroidi ile uyumlu semptomatoloji sekonder etyolojik neden bakımından yönlendiricidir. Bazı santral patalojiler hiç bir nörolojik bulgu olmadan tek GEP ile prezante olabilirler.

Tanısal yaklaşım: Tanı klinik ve biyokimyasal verilere dayandırılmalı, idyopatik/organik ayırımı santral MRI görüntüleme ile yapılmalıdır. Gonad steroidleri (kızlarda estrogen, erkeklerde testosteron) ve gonodotropin düzeyleri denetlenmelidir. Erkeklerde sabah testosteron değerleri genellikle 20 ng/dl ve üzerindedir. Kızlarda ise estrogen düzeyleri normal pubertal kızlarda olduğu gibi geniş dalgalanmalar göstermekle beraber 12 pg/mL'nin üstüne çıkan değerler pubertaldir. Bazal LH düzeyi İCMA ile ≥ 0.3 mIU/ml ise pubertal kabul edilirse de genellikle bazal gonodotropin değerleri normal sınırlar içinde de bulunabilmektedir (10). Bu nedenle gerekli olgularda kesin tanı için LHRH uyarısına LH ve FSH yanıtları belirlenmeli ve uyarılmış gonodotropin düzeyleri ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır. Gonodotropin uyarı testinde 100 mg LHRH, sabah damardan uygulanıp 120 dakika süre ile her 30 dakikada bir kan örnekleri alınır. (klasik LHRH uyarı testi). Uyarıya LH predominant yanıt GEP için tanıtıcıdır. Kızlarda uyarılmış LH İCMA ile ≥ 5 mIU/ml ise pubertal kabul edilir. Erkeklerde uyarılmış LH değerleri İCMA ile >8 mIU/ml ise pubertaldir (11). Prematüre telarşda LHRH uyarısının FSH predominant yanıt alınır.

Organik GEP'de ve erken puberteden beklenen somatik gelişim hızlanması göstermeyen olgularda HHG ekseninin yanı sıra büyüme hormonu/IGF-I eksenini de denetlenmelidir. İzoseksüel erken puberteli kızlarda over ve uterus boyutlarını belirlemek, overin folliküler yapısını

denetlemek, over kist ve tümörlerini ortaya koyabilmek için pelvik ultrasonografi yararlı bilgiler veren noninvazif bir yöntemdir. Prepubertal kızlarda uterus yüksekliği 35 mm'den az olmalı; over uzun çapı 20 mm geçmemelidir. Overlerin bilateral olarak büyük olması GEP'in önemli ölçütlerinden biridir. Uterus yüksekliğinin artması (≥ 35 mm) ve tubular şeklinin armut benzeri bir görünüm alması tanıtıcı bir bulgudur(12). Puberte öncesi homojen ya da mikrokistik özellik gösteren overler multikistik ya da makrokistik/foliküler yapı kazanırlar. Endometrium ekojenitesi kalınlaşıp, belirginleşebilir. Endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaştınca genellikle menarş başlamaktadır. Bu değerlendirmelerin mutlaka deneyimli bir radyolog tarafından yapılması gereklidir.

Tedavi : Gerçek erken pubertede tedavinin amacı pulsatil gonadotropin salınımının baskılanması, hızlanmış cinsel maturasyonun normal pubertal yaşa dek kontrol altında tutulması, erken epifiz kapanmasının ve final yetişkin boy kaybının önlenmesi, çocuğun psikososyal örselenmelerden korunması ve kızların erken yaşlardan itibaren süren yüksek östrojenin oluşturabileceği geç komplikasyonlardan korunmasıdır. Bu amaçları yerine getirebilen ve uzun süre kullanılmaları gereken ilaçların yan etkilerinin az olması, en önemli özelliktir. Bugün GEP tedavisinde tercih edilen ilaçlar LHRH analoglarıdır.

Tedavi indikasyonunda hastalığın başlama yaşı, pubertal evre, bulguların ilerleme hızı, hesaplanan son yetişkin boyda negatifleşme, hızlı somatik gelişim dikkate alınmalıdır. Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başlamışsa tedavi endikasyonu kesindir, 7-8 yaş arasındaki gri bölgede (erkence puberte) ise tartışmalıdır(11,13). Erkekte kaymış pubertede bulguların ilerleme hızı ve somatik gelişim yakından denetlenmelidir. Yıllık kemik yaşı artımının, takvim yaşı artımına oranı ($\Delta KY/\Delta TY$) 1.2'nin üstüne çıkması, iki pubertal evre arasının 3-6 ay kadar kısa olması hızlı progresyona işaret eder(11). Yavaş ilerleyen idyopatik GEP'de tedavi önerilmemekte ise de psikososyal problemler dikkate alınmalıdır. Erkeklerde pubertal bulgular 9 yaş öncesinde başlamışsa tedavi önerilmektedir.

Gerçek erken puberte tedavisinde uzun etkili LHRH

agonistleri LHRH reseptörlerinde down regülasyonla hipofizer desentizasyon ve gonodotropin düzeylerinde baskılanmaya neden olmaktadır. Leuprolide asetat için doz 0.3mg/kg/28gün'dür (3.75 mg/28gün düşük doz – 7.5 mg/28gün yüksek doz). Tedavinin düzenli uygulanması ve etkinliğinin denetimi son derece önemlidir. Düzensiz uygulamalar baskılayıcı değil, uyarıcı etki yapabilmektedir. Tedavinin etkinliğini gösteren başlıca ölçütler: Klinik bulgularda gerileme, yıllık kemik yaşı, artımının takvim yaşı artımına oranının <1.2 olması, LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanmasıdır. Tedavide etkin olunamıyorsa önce 21 günde bir uygulamaya geçilip yine başarılı olunamazsa doz arttırımı yapılmaktadır.

Yalancı (Periferik, Gonadotropin Bağımlı Olmayan) Erken Puberte :

Yalancı erken puberte gonodotropin bağımlı olmayan erken pubertal gelişimdir. Etiyolojide seks steroidlerinin dışardan alınması, gonadal ya da sürrenal patolojiler, ektopik hCG salgılayan lezyonlar rol oynamaktadır. Salgılanan hormona göre pubertal bulgular izoseksüel ya da heteroseksüel olabilir. Erken gelişen sekonder cinsel özellikler genetik cinse uygunsa izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel erken puberte olarak değerlendirilir. Heteroseksüel erken pubertede kızlarda virilizan, erkeklerde feminizan bulgular vardır. Kızlarda izoseksüel YEP'de meme gelişimi ön plandadır, pubik kıllanma tabloya eklenebilir, olguların bir kısmında düzenli olmayan ve periyosite göstermeyen atipik vaginal kanamalar gözlelenebilir. Over tümör ve kistleri karın ağrısına, belli bir boyuta ulaştınca karında kitle palpe edilmesine neden olabilir. Kızlarda heteroseksüel erken pubertenin başlıca bulguları kliteromegali, akne gelişimi, ses kalınlaşması, androjen duyarlı bölgelerde kıllanmadır .

Erkeklerde izoseksüel erken pubertede makrogenital-ya, pubik kıllanma ter kokusu musküler yapı sık ereksiyon, gece boşalmaları akne oluşumu dikkati çeken özelliklerdir. Testisler prepubertal ölçülerde ise de familial testitoksikazda, ektopik yalancı erken pubertede bilateral pubertal boyutlara ulaşabilir. Yalancı erken pubertenin geç tedavisinde tabloya GEP eklenirse (Kombine PP) yine bilateral olarak testisler pubertal boyuta ulaşmaktadır. Erkeklerde heteroseksüel YEP'in en önemli bulgusu

jinekomaştır. Yalancı erken puberteye yol açan gonad ya da özellikle adrenal tümörler hem androgen hem de estrogen salgılıyorsa her iki cinsde de izoseksüel ve heteroseksüel bulgular bir arada bulunabilir.

Yalancı erken pubertede hipotalamus – hipofiz eksenini aktivasyon kazanmadığı gibi aşırı salgılanan seks steroidlerinin oluşturduğu negatif geri denetimle baskılanmış durumdadır. Pulsatil gonodotropin salınımı yoktur. GnRH uyarısına alınan gonodotropin yanıtı prepubertal değerlerdedir ya da tümüyle baskılanmıştır.

Erkeklerde konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz, 11-hidroksilaz), adrenal androgen salgılayan tümörler, ailevi testotoksikoz (LH reseptörlerinde aktive edici mutasyon), nadir olarak McCune- Albright sendromu gonodotropin bağımlı olmayan yalancı erken puberte nedenleridir. Ailevi erkek cinsde sınırlı gonodotropin bağımsız erken leydig hücre olgunlaşması, TSH-bağımsız tirotoksikozun oluş mekanizmasına benzetilerek testotoksikoz olarak adlandırılmıştır.

Kızlarda over tümörleri, fonksiyoner over kistleri, konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz, 11-hidroksilaz eksikliği), sürrenal tümörler, yalancı erken puberte nedenleridir. McCune - Albright sendromu erkeklerde de görülebilir de özellikle kızlarda erken pubertal gelişime yol açmaktadır.

Asemptomatik prepubertal kızlarda overde küçük kistik yapılar bulunabilir. Bunların boyutları büyür (çapı > 9mm) ve sayıları artarsa feminizasyon oluşturacak şekilde östrojen salgılayabilirler. Kistlerin gerilemesi sırasında östrojen kesilme kanamaları oluşur.

Kızlarda özellikle 21-hidroksilaz ve 11-hidroksilaz; bir ölçüde de 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği sonucu oluşan konjenital adrenal hiperplazi heteroseksüel erken puberte nedenleridir. Nadir olmakla beraber sürrenal tümörlerde heteroseksüel erken puberteye ve bazı olgularda Cushingoid değişikliklere neden olurlar. Erken pubertal olgunlaşmada sürrenal patolojinin rol oynadığı düşünülüyorsa plazma 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), kortizol, ACTH, DHEA; DHEA/S ve testesteron düzeyleri belirlenmelidir. Nonklasik konjenital adrenal hiperplaziyi ortaya koyabilmek için ACTH uyarısına kortizol, 17-OHP ve DHEA/S yanıtları değerlendirilme-

lidir. Gerekli durumlarda sürrenal bez ultrasonografik ya da tomografik olarak incelenmelidir.

Ektopik hCG oluşturan tümörler de erkek çocuklarda yalancı erken puberte nedeni olabilmektedir. Luteinize hormon ve hCG 2 polipeptid zincirinden oluşmuşlardır. Bu zincirler α ve β subünitleri ile sonlanırlar. Alfa subunitleri özdeş, beta subunitleri ise ayrılmıdır. Bu benzerlikler 2 hormonun benzer etkileri oluşturmalarına yol açtığından, hCG salgılayan tümörler YEP'e neden olmaktadır. Bu tip tümörler gonadlarda, santral sinir sisteminde, mediastende, karaciğerde yerleşebilmektedir. Hepatoblastom, koryokarsinom, over ve testis teratomları, intrakranial korioepitelioma, intrakranial benign teratomlar, mediyastinal trophoblastik tümörler ektopik hCG oluşturan başlıca tümörlerdir. Ektopik hCG oluşturan tümörle bağlı erken pubertede serum LH ve hCG düzeyleri çok yüksek, FSH ise baskılıdır.

Gonadlarda Gonadotropin Reseptörleri ile İlgili Aktive Edici Mutasyonlara Bağlı Yalancı Erken Puberte : Bu grupta McCune-Albright sendromu (MAS) ve ailevi testotoksikoz yer almaktadır. Gonodotropinlerin gonadlardan seks steroidlerini salgılabilmek için özgül membran reseptörlerine bağlanmaları ve reseptörle ilişkili postreseptör sinyal proteini (G-protein) aktive etmeleri gerekmektedir. G-proteini (guanosen nükleotid – bağlayan protein) heterotrimerik yapıda α , β ve γ subunitlerinden oluşan bir sinyal proteinidir. İnaktif formda bu 3 subunit birbirine bağlı durumda iken, aktifleşen G-proteininde α subunit heterotrimerik yapıdan ayrılmaktadır. Ayrı durduğu sürece sistem aktif çalışmakta, tekrar heterotrimerik yapıya geri dönünce yeniden inaktif duruma geçmektedir. G-proteinindeki α subunitin ayrılması ile adenil siklaz aktive olmakta, ATP'den cAMP oluşmakta gonadal seks hormonları (östrojen ya da testesteron) sentezlenmektedir. Testotoksikozda LH-reseptöründe, McCune-Albright sendromunda ise G-proteinindeki aktive edici mutasyonlar YEP nedeni olmaktadır (14). İntrasellüler regülatör mekanizmalardaki bu anormallik, otoinaktivasyonun gerçekleşmemesi erken gonad aktivasyonuna ve gonodotropin bağımsız yalancı erken puberteye yol açmaktadır. McCune-Albright sendromu daha çok kızlarda olmak üzere her iki cinsde testotoksikoz ise salt erkeklerde görülmektedir.

McCune-Albright Sendromu (MAS) $G\alpha$ geninde postzigotik somatik mutasyon sonucu oluşan deride düzensiz hiperpigmente lekeler, poliostatik yada monoostatik fibroz displazi ve bir yada daha fazla endokrin hiperfonksiyonla (overde yineleyen fonksiyonel kistler, testis hiperplazisi, hiperparatiroidi, Cushing, akromegali yada prolaktinoma, hipertiroidi, renal fosfatüri) karakterize multisistem tutulumlu bir hastalıktır. Organizmada mutasyon gösteren ve göstermeyen hücreler bir mozaik oluşturmaktadır. Klinik tablo mutant hücrelerin sayısına ve dağılımına göre oldukça değişken, karmaşık özellikler gösterebilmektedir. Fokal ve hafif ya da yaygın ve ağır klinik tablolar oluşabilmektedir. G-proteinindeki postzigotik somatik mutasyon, gelişimin erken dönemlerinde oluşursa ağır yaygın tutulumla, geç dönemlerinde oluşursa fokal hafif tutulumla (inkomplet MAS) neden olmaktadır. Hastalığı prezente eden bulgular ve tutulumların ortaya çıkış sıraları da bireysel farklılıklar göstermektedir. En sık rastlanan endokrin hiperfonksiyon yineleyen fonksiyonel over kistlerine bağlı gonadotropin bağımlı olmayan erken pubertedir. Overlerde sıklıkla asimetrik yineleyen, zaman zaman kendiliğinden gerileyen fonksiyonel kistler oluşmaktadır. Vajinal kanama sıklıkla pubertenin ilk bulgusu olmaktadır. Zaman zaman spontan regresyona uğrayan over kistleri nedeni ile estrogen-çekilme kanamaları tipiktir. Overlerde otonom hiperfonksiyon ve fonksiyoner kist oluşumu asimetrik büyümelere yol açmaktadır.

McCune-Albright sendromunda tanımlanan diğer endokrin hiperfonksiyonlar erken puberteye eşlik edebildikleri gibi erken puberte olmadan da görülebilmektedirler. McCune-Albright sendromunda kemik tutulumları özellikle uzun kemiklerde ve kraniyofasiyel kemiklerde gözlenen fibröz displazidir. Tutulum genellikle vücudun bir yarısını tutmaktadır. Kemik lezyonları ancak sintigrafik saptanacak kadar hafif olabildiği gibi kırıklara, deformitelere yol açacak denli ağır da olabilmektedir. Kraniofasiyel fibroz displazi varsa yüzde asimetri, sinirler üzerine baskı ile nörolojik bulgular (körlük, sağırılık, vestibuler bulgular) başlıca yakınma nedeni olabilir. MAS'lı olgularda ayrıca hepatobiliyer disfonksiyon, pankreas hiperplazisi, akut pankreatit, gastroentestinal polipler ve ani ölümler de tanımlanmıştır. Erkeklerde de nadir olarak MAS tanımlanmaktadır. Hormon profili ve testis patolo-

jisi testotoksikoza benzerse de multisistem tutulumla ayırıcı tanı olanaklıdır. Ayrıca testitoksikozda testisler bilateral büyürken MAS'da asimetrik olarak büyümektedir. Genetik defekt testotoksikoz da LH reseptöründe iken, MAS'da G-proteinindedir. Lumbrasso ve arkadaşları $G\alpha$ gen mutasyonunun sertoli hücrelerini de tutabildiğini ve bu olgularda normal Leydig fonksiyonları ile birlikte makrooridizm görülebildiğini bildirmişlerdir(15). Multisistem tutulumun olduğu klasik triadın belirlenebildiği olgularda MAS tanısı güçlük göstermemekte ise de inkomplet olgularda sorun olabilir. Kuşkulandığında kemik şikayetleri olmasa bile iskelet sintigrafik olarak denetlenmelidir. Kombine erken puberte olduğu dönemde başvuran olgularda gerçek erken puberte ile ayırıcı tanısı güçlük gösterebilir. Gerçek erken pubertede LHRH/A tedavisi ile gonadotropinler baskılanmasına karşın kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron düzeyleri yüksek değerlerini koruyorsa kızlarda MAS, erkeklerde MAS ya da testotoksikoz akla gelmelidir. MAS tedavisinde LHRH/A'nın yeri yoktur ancak kombine erken puberte olduğunda tedaviye eklenir. Kızlarda bir aromataz inhibitörü olan testolaktin günde ağızdan 20-40 mg/kg dörde bölünmüş dozda kullanıldığında pubertede remisyon sağlayabilmekte ise de sonuçlar kişisel farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinden anastrozolun günlük 1 mg tek doz kullanımı ile tedavide kolaylıkla birlikte iyi sonuçlar bildirilmektedir(16).

Erkeklerde aynı dozlarda testolaktin yalnız ya da siprinolaktin (2-6 mg/kg/gün ağızdan, 2 doza bölünerek) ile kombine olarak kullanılabilir. MAS tedavisinde her iki cinsde de kullanılabilen diğer bir ilaç 17.20 liyaz inhibitörü olan antifungal ketakonazoldur (15-30 mg/kg/gün/ağızdan, 3-4 doza bölünerek). Ketakonazol 17.20 liyaz enzimini inhibe ederek gonadal steroidogenezi baskılamaktadır. Bazı kişiler bu ilaca duyarlılık gösterebilmekte idyosenkrazik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yüksek dozlarda hepatotoksik özelliği tedavinin yakın izlenimini gerektirmektedir. MAS tedavisinde yeni aromataz inhibitörlerinin ve antiandrojen ilaçların birlikte kullanımı geliştirilmektedir(17). İkili tedavi rejimleri kliniği tümüyle kontrol altına almak için gerekli olabilmektedir. Kemik lezyonlarında pamidronat uygulaması-

nın ağrıları azalttığı, kırıkları önlediği bildirilmektedir. Kraniofasial kemik lezyonlarında özellikle görme siniri üzerine baskı varsa siniri rahatlatacak cerrahi girişim gerçekleştirilebilir.

Ailesel Testotoksikoz: LH reseptöründeki aktive edici mutasyonlara bağlı testislerin otoaktivasyon kazanması sonucu oluşan gonadotropin bağımlı olmayan yalancı erken pubertedir. Testotoksikoz X'e bağlı dominant kalıtımla geçmekte ise de sporadik olgular da tanımlanmıştır. Yalancı erken puberte olmasına karşın bilateral testis boyutlarında orta derece büyüme, makrogenitalya, pubik ve aksiller kıllanma, hızlanmış somatik gelişim dikkati çeken klinik bulgulardır. Serum testesteron düzeyi yüksek, gonadotropinler ise baskılanmıştır. Nadir olarak hipoparatiroidi ile birliktelik gösterebilir. Testolaktan (20-40 mg/kg/gün/ağızdan, dört doza bölünerek) kullanılmaktadır. Testotoksikoz tedavisinde aldakton (2-6 mg/kg/gün oral, ikiye bölünmüş dozda) flutamid, siproteron asetat gibi androgen reseptör antagonisti ilaçlar da kullanılabilirse de jinekoma yan etkileri olduğundan bir aromataz inhibitörü olan testolaktan ile birlikte kullanılmaları önerilmektedir(16,17). Testotoksikozda tabloya gerçek erken puberte eklenirse tedaviye LHRH/A leri eklenmelidir.

Kombine Erken Puberte

Yalancı erken puberteye neden olan durumlarda seks hormonlarının etkisi ile hastanın belli bir maturasyona, kemik yaşına ulaşması biyolojik saat genlerini aldatarak HHG eksenini aktive etmesi sonucu tabloya GEP eklenebilmektedir. Yalancı erken puberteli olgularda tedaviye başlanması ile negatif geri denetim mekanizması ortadan kalkmakta ve olgunlaşmış duruma gelen pubertal sistem aktivite kazanarak tabloya GEP'de eklenmektedir. Yalancı başlayan erken pubertenin gerçeğe dönmesi şeklinde kendini gösterir. Hastalar bu dönemde doktora başvurlarsa ayırıcı tanı güçlük gösterebilir.

İnkomplet Erken Puberte

Erken puberte tek bir pubertal bulgu ile belirginleşiyorsa, ilerleme, göstermiyorsa, tabloya yeni bir pubertal bulgu eklenmiyorsa, somatik gelişimdeki ilerleme hafif ölçülerde kalıyorsa ve bulgular zaman içinde kendiliğinden gerileme gösteriyorsa bu durum inkomplet (normal variant) erken puberte olarak değerlendirilmektedir.

Prematüre Telarş: Genellikle 2 yaşın altındaki kızlarda iyi huylu, kendiliğinden gerileyen tek ya da iki yanlı izole meme gelişimidir. Kızlarda tanımlanan erken cinsel olgunlaşma formları içinde en sık görülenidir. Etiyolojide meme dokusunun östrojen duyarlılığında artış, mini puberte, geçici episodik over kistleri ya da HHG ekseninde FSH artımı ile karakterize parsiyel geçici bir aktivasyonun varlığı gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır. Ultra sensitif yöntemlerle denetlenen östrojen düzeylerinin normale göre yüksek bulunması meme dokusundaki duyarlılıktan çok HHG eksenindeki erken aktivasyonun daha önemli olduğunu yansıtmaktadır HHG eksenindeki nöroendokrin olgunlaşma spektrumunun ağır tarafını gerçek erken pubertenin, hafif tarafını ise prematüre telarşın oluşturduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Olguların bir kesiminde meme dokusunda zaman zaman büyüme ve küçülmeler görülebilir prematür telarşda somatik gelişimde hızlanma, final boyun olumsuz etkilenmesi, tabloya pubik ve aksiller kıllanmanın eklenmesi söz konusu değildir. zaman zaman belli bir periodu olmayan estrojen çekilme kanamaları görülebilirse de yakın takibi gerekir. Üç yaşından sonra görülen olguların önemli bir kesimini telarş variant olarak değerlendirilen olgular oluşturmaktadır. Prematüre telarş ile telarş varyant olgular arasında ayırıcı tanının yapılabilmesi için yakın izlem gereklidir. Premature telarş büyük bir çoğunlukla gerileyebilirse de, yavaş bir ilerleyişle yaklaşık % 14 oranında gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir(18).

Prematüre Adrenarş: İzole erken, pubik kıllanmanın en sık rastlanan nedenidir. Prematüre adrenarş, sürrenal androgen yapımında (DHEA/S) orta derecedeki artışla karakterize bir durumdur. Hastada öteki virilizasyon bulguları yoktur, ve diğer pubertal bulgular zamanında oluşur. Somatik gelişimde bir ölçüde hızlanma olursa da ilerleme göstermez. Pubik ya da aksiller kıllanma gösteren bir çocukta testesteron düzeyleri prepubertal ya da normalin üst sınırında ise ve DHEA/S 40 µg/dl'nin üzerinde bulunuyorsa, kemik yaşı 6 aylık izlemde ilerleme göstermezse prematüre adrenarş düşünülmelidir. Diğer virilizasyon bulguları varsa, kemik yaşı ilerliyorsa, testesteron pubertal değerlerde ya da üzerinde ise, DHEA/S fizyolojik değerlerin üzerindeyse maskulinize edici hastalıklar düşünülmelidir. Ayrıca tanıda klasik ve nonklasik

konjenital adrenal hiperplazi, sürrenal tümörler, dikkate alınmalıdır. Her ne kadar prematüre adrenarş benign bir durum olarak kabul ediliyorsa da fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm özellikle düşük doğum ağırlıklı kızlarda metabolik sendromun bir  n bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir(19).

Prematüre Menarş: Prematüre telarşda olduğu gibi geçici over aktivitesi üzerinde durulmaktadır. Pubertenin diğer bulguları olmadan menstruel kanamalar oluşmakta ve birkaç yıl içinde gerilemektedir. Ancak bu tanyaya varmadan önce erken estrogen salınımına yol açan tüm nedenler vajinanın tümörleri, granülomu ve enfeksiyonları; vajinal yabancı cisim olasılığı ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak;

Erken puberte bulguları gösteren olguların değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene, hormonal inceleme ve görüntüleme yöntemleri son derece önemlidir. Pubertenin fizyolojik bir olay olduğu unutulmamalı ve sadece gerekli olgularda tedavi gündeme getirilmelidir.

Etyolojik nedene göre uygulanan tedavi yöntemleri farklılıklar göstermektedir. Prematür telarş, prematür adrenarş gibi inkomplet erken pubertal gelişimlerde hastanın yakından izlenmesi yeterlidir. Gerçek erken puberte de hipotalamus-hipofiz eksenin baskılanmasına ve gonodotropin salgılanmasının engellenmesine çalışılır. Yalancı erken puberteyi oluşturan neden klasik ya da nonklasik kongenital adrenal hiperplazi ise tedavide hidrokortizon; Familial testotoksikoz ise antiandrojen, Mc-Cune Albright sendromu ise aromataz inhibitörü birlikte ya da ayrı ayrı kullanılan ilaçlardır. Over ya da sürrenal tümörleri, hCG salgılayan tümörler de ise cerrahi girişimler önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Rosenfeld RL. Puberty in the female and it's disorders. In: Sperling MA eds. Pediatric Endocrinology 2nd ed. Philadelphia Saunders Company 2002; 455-519.
- Styne DM. The testes. In: Pediatric Endocrinology 2rd Ed. Ed by. Sperling M.A. Saunders. London 2002;565-673.
- Cisterno M, Arrigo T, Pasquino A.M, Tinelli C, Antomazzi F, Bedushi L, Bindi G, Borrelli P, De Sanctis V, Farello G, Galluzzi F, Gargantini L, Lo Presti D, Sposito M, Tat  L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. J. Pediatr. Endocrinol Metab. 2000; 13: 695-701.
- Bridges N. Disorders of Puberty. In: Clinical Pediatric Endocrinology 4 th Ed. Ed by Brook CG, Hindmarsh P.C. London, Blackwell Science. 2001;165-79.
- Tutar E, Ocal G, Ince E, Cin S. Premature thelarche in Kabuki make – up syndrome. Acta Pediatr Jpn. 1994;36:104-106.
- Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalın F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. J Pediatr. Endocr. Metab. 2001; 14: 215-220.
- Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, Halley DJ, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, de Munick Keizer-Schrama S. Endocrinologic disorders and optic pathway glioms in children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 1997; 100: 667-670.
- Saka N, etinkaya O, G n z H, Turantan  , Samancı A, Bundak R,  zmen M, Apak S, Tolun R. Hypothalamic hamartoma and precocious puberty. Med. Bull İstanbul 1989;22: 307-312.
- Nisho S, Morioka T, Fukui M, Goto Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. Epilepsia 1994; 35: 514-519.
- Lee AP, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: Pediatric endocrinology Ed. by Pescovitz OH, Eugster EA. Philadelphia 2004;316-334.
- Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious Puberty .N Engl J Med 2008; 358: 2366-2377.
- Cassio A, Cacciari E, Zucchi S, Balsamo A, Diegoli M, Orsini F. Central precocious Puberty: clinical and imaging aspects. J Pediatr. Endocr. Metab. 2000; 13: 703-708.
- Derter-Klein K: Precious puberty: Who has it ? Who should be treated ? J Clin. Endocrinol Metab. 1999; 84: 411-414.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C. McCune-Albright Syndrome:molecular genetics. J. Pediatr. Endocrinol Metab. 2002; 15: 875-882.
- Lumbroso CR, Rey S, Lohlou N, Venara M, Roulezu S, Sultan C, Limal JM. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of sertoli cells and G (s) alpha gene mutation, an unusual expression of MAS. In: a prepubertal boy. J Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 1778-1781.
- Roth C, Freiberg C, Zappel H, Albers N. Effective aromatase inhibition by anastrozole in a patient with gonadotropin – independent precocious in McCune – Albright syndrome. J Pediatr. Endocr. Metab. 2002; 15: 945-948.
- Haddan N, Eugster E. An update on the treatment of precocious puberty in Mc Cune - Albright syndrome end testotoxicosis. J Pediatr endocrinol and metab. 2007; 20:653-661.
- Pasquino AM., Pucarelli I, Passeri F, Segni F, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. J Pediatr. 1995; 126: 11-14.
-  banez L, Potau N, Dunger D, de Zegher F. Precocious pubarche in girls and development of androgen excess. J Pediatr. Endocrinol Metab. 2000;13: 1261-1263.