

Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı



ERKEN PUBERTE

(Puberte prekoks)

Doç. Dr. Ali ATAŞ

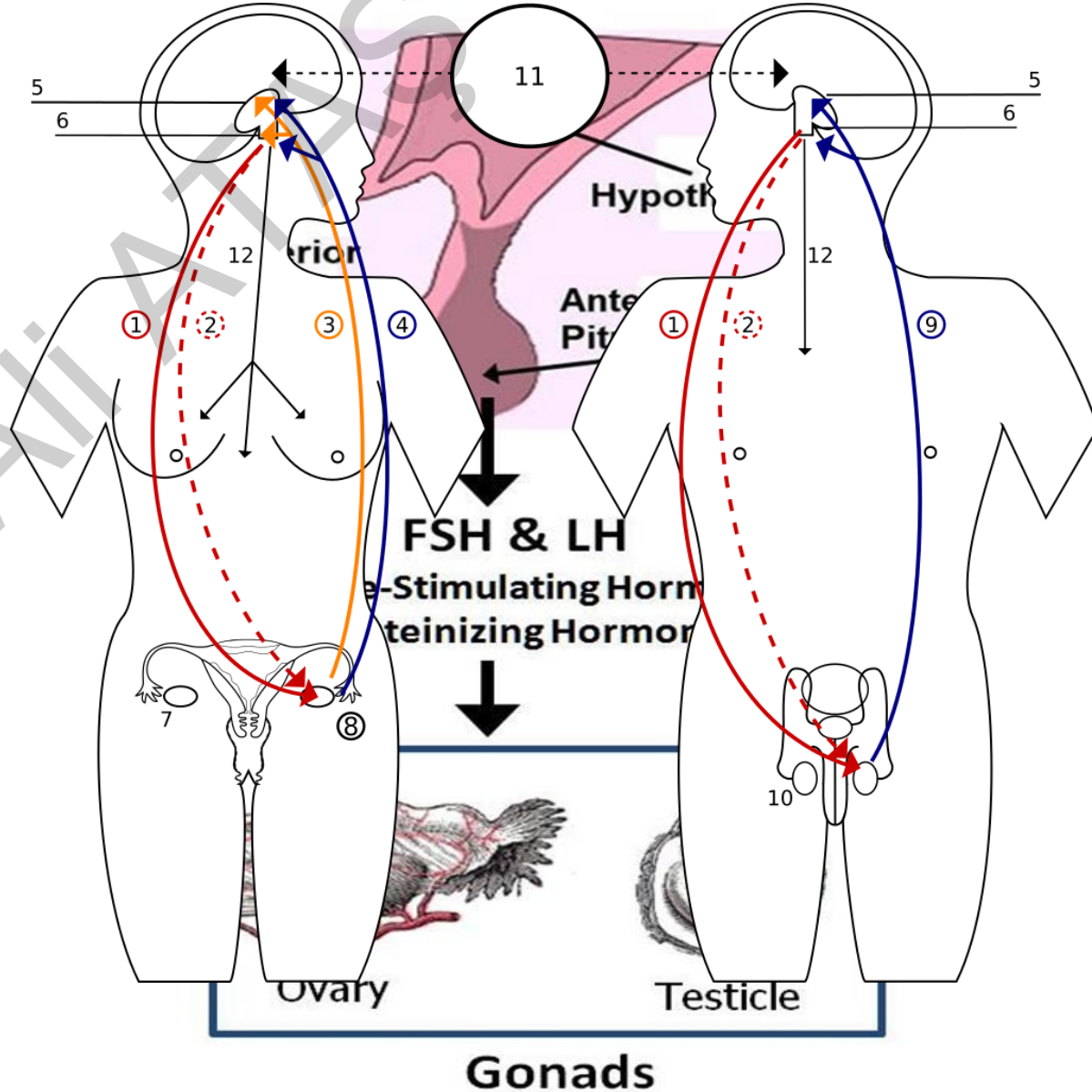


Puberte nedir?

- Hipotalamus (*GnRH pulse generator*), hipofiz ve gonad ekseninin aktivasyonu sonucu *sekonder seks karakterlerinin* gelişimi ifade eder.

- 1 Follicle-stimulating hormone – FSH
- 2 Luteinizing hormone – LH
- 3 Progesterone
- 4 Estrogen
- 5 Hypothalamus
- 6 Pituitary gland
- 7 Ovary
- 8 Pregnancy – hCG (Human chorionic gonadotropin)
- 9 Testosterone
- 10 Testicle
- 11 Incentives
- 12 Prolactin – PRL

Hypothalamic-Pituitary-Gonad (HPG) axis



Hipotalamus (*GnRH pulse generator*)

STİMÜLATÖRLER

- Glutamik asit
- Kisspeptin
- Nörokinin-B

İNHİBİTÖRLER

- Gama aminobütirik asit
- Prepro-enkefalin
- Dinorfin

MKRN3 pubertenin başlamasını durduran bir etkiye sahiptir. Fonksiyon kaybı "paternal geçişli familial puberte prekoks"a neden olur.

Mini Puberte



Erkekte

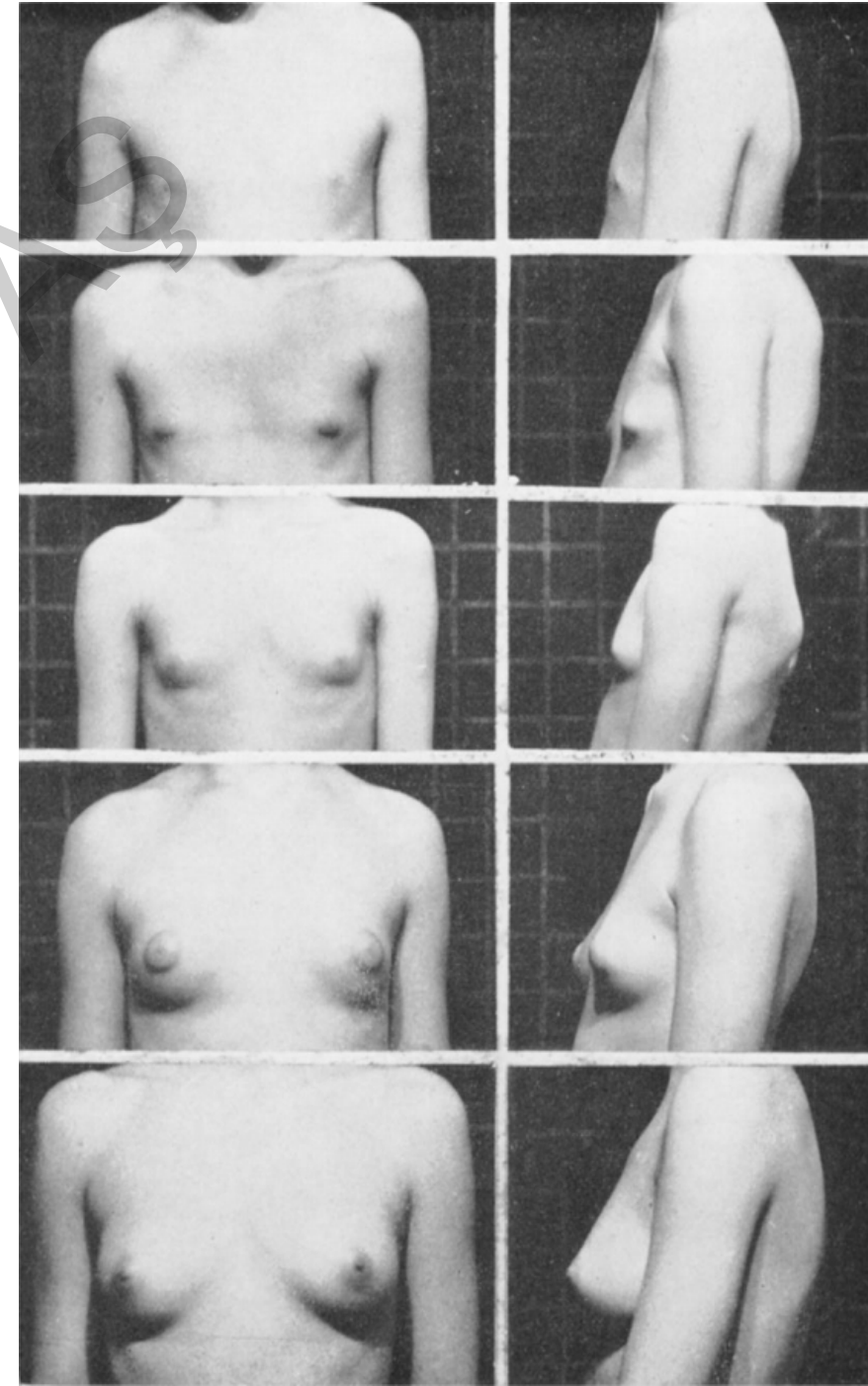
- LH, testosteron 1-2 ayda pik yapar, 4-6 aya kadar Prepubertal düzeye iner.
- FSH, inhibin-B 3. ayda pik yapar, 9-15. aylarda Prepubertal düzeye iner.
- LH artışı, FSH'dah daha dominanttır.

Kızlarda

- FSH 3-6'cı aylarda pik yapar. 12'ci ayda azalır fakat 24'cü aya kadar tespit edilebilir düzeyde kalır.
- Östradiol 2-6'cı ayda pik yapar.
- İnhibin-B değişken olup 2-12 aylar arası pik yapar, 24'cü aya kadar prepubertal seviyenin üzerinde kalır.
- Erkeklerin aksine kızlarda mini pubertede FSH dominant salınım vardır.
- İnfant ve çocuklarda gonadotropinler kızlarda erkeklerden daha yüksektir.

Pubertal değişiklikler:

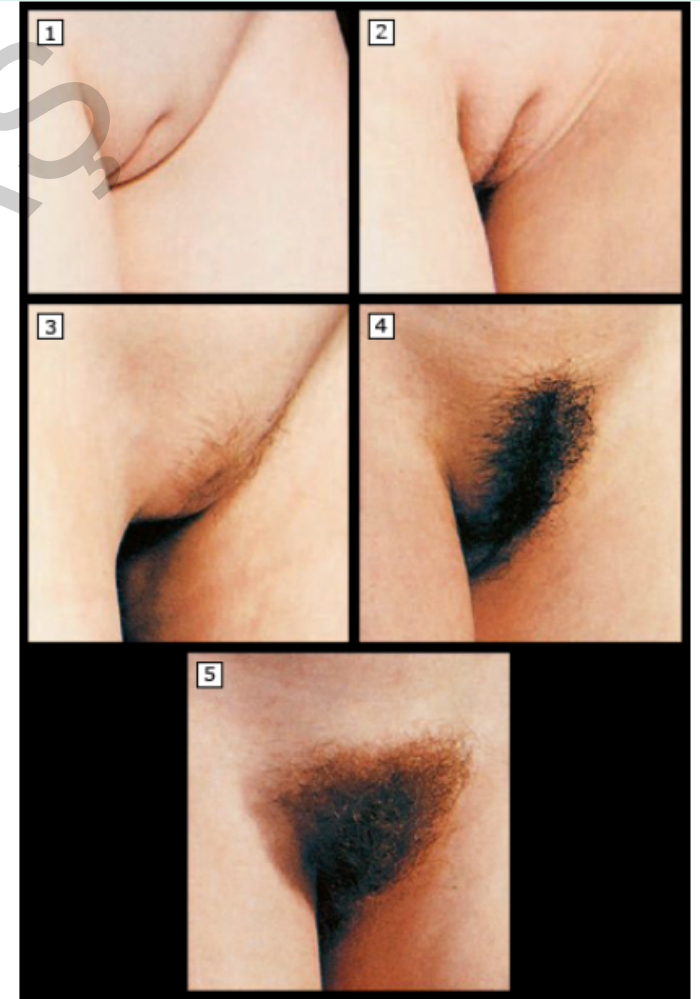
- Kız çocuklarında pubertal gelişimin ilk belirtisi **telaşdır**.
- Kızlarda **Tanner evre II meme gelişimi** ergenliğin başladığını gösterir.
- Genellikle 10-11 yaşlarında olur. (*Ortalama 10.5 yıl*).
- Telaarş başlayınca ortalama 2-4 yılda meme gelişimi tamamlanır.
- Telaarştan ortalama 2-2,5 yıl sonra menarş başlar (Not: 6 yıla kadar gecikebilir).
- Menarş yaşı ortalama 12.75 yıldır.
- Pik büyüme hızı 11-12 yaşlarında (Telaarş E2-3'de) oluşur.





Pubertal değişiklikler:

Pubarş (Pubik kıllanma) genellikle meme gelişiminden 6-12 ay sonra başlar.



Stages of development in pubic hair in girls.

Stage 1: Prepubertal with no pubic hair.

Stage 2: Sparse, straight hair along the lateral vulva.

Stage 3: Hair is darker, coarser, and curlier, extending over the mid-pubis.

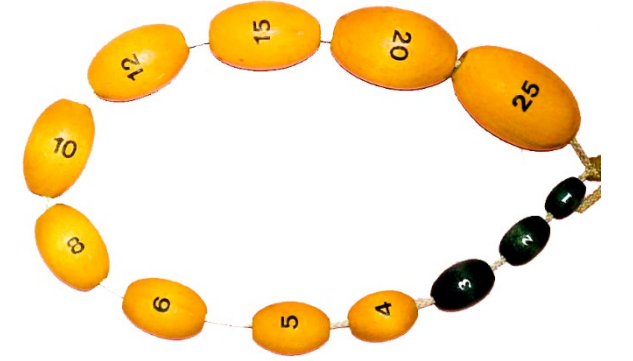
Stage 4: Hair is adult-like in appearance, but does not extend to the thighs.

Stage 5: Hair is adult in appearance, extending from thigh to thigh.

Pubertal değişiklikler:

- Erkeklerde pubertal gelişimin ilk belirtisi **testis volümünün** artışıdır (**Gonadarş**) .
- Erkeklerde testis volümünün 4 ml ve üzerine çıkması (**Uzun aksı >2,5 cm**) pubertenin başladığını gösterir.
- Genellikle 11-12 yaşlarında olur. (Ortalama 11.5 yıl)

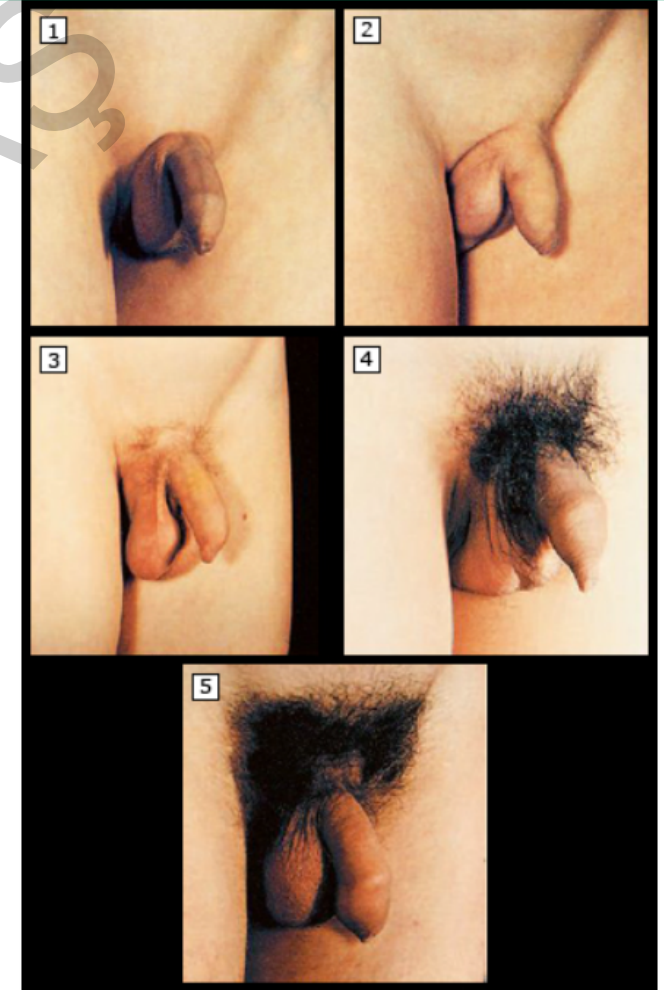
Prader orşidometresi



Pubertal değişiklikler

Pubarş (Pubik kıllanma)

Sexual maturity rating (Tanner staging) of pubic hair development in boys



Stages of pubic hair development in boys. Stage 1: Prepubertal, with no pubic hair. Stage 2: Sparse, straight pubic hair along the base of the penis. Stage 3: Hair is darker, coarser, and curlier, extending over the mid-pubis. Stage 4: Hair is adult-like in appearance, but does not extend to thighs. Stage 5: Hair is adult in appearance, extending from thigh to thigh.

Ergenlik muayenesi değerlendirilmesi Tanner Skalası ile yapılmaktadır.

The Tanner scale

Breast development and pubic hair					
Breast	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5
Pubic hair	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5
Genital development and pubic hair					
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5

Meme gelişimi evreleri

- Evre 1: Memeler henüz büyümeye başlamamıştır.
- Evre 2: Areola ve papilla ufak bir yumru yaparak belirginleşmiş ve areola çapı artmıştır.
- Evre 3: Meme büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değil.
- Evre 4: Areola ve papilla büyümüş olan meme kitlesi üzerinde ikici bir kabanklığa neden olmuştur.
- Evre 5: Meme erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip meme kitlesi ile birleşmiş ve papilla dışı doğru belirginleşmiştir.

Pubik kıllanma

- Evre 1: Pubik kıllanma başlamamış.
- Evre 2: Labia majora veya mons veneriste, seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllanma.
- Evre 3: Kıllar daha koyu renkte, daha kalın ve kıvrımlıdır. Mons veneriste daha geniş bir alana yayılmıştır.
- Evre 4: Kıllanma n-mons venerisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeyine yayılmıştır.
- Evre 5: Erişkin özelliklerin kıllanma mevcuttur.

Puberte prekoks

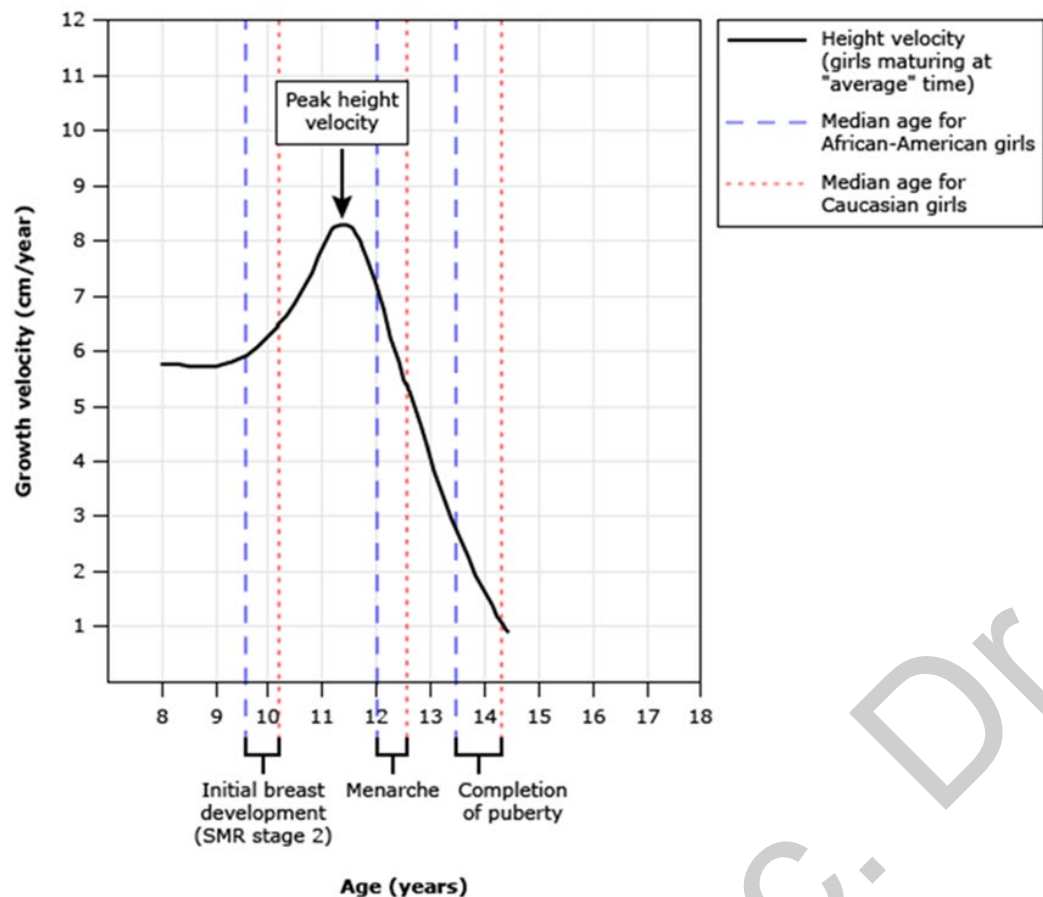
Sekonder cinsel özelliklerin belirginleştığı yaşın, bu özelliklerin normal popülasyonda görülmeye başladığı yaş ortalamasından **2.5 SD** daha öne kayması (**kız** çocuklarında **8 yaş**, **erkek** çocuklarında **9 yaş**) erken puberte (Puberte prekoks) olarak yorumlanır.

ERGENLİKTE BOY VE KİLO KAZANIMLARI

	Boy	Kilo
Kız	20-25 cm	16 kg
Erkek	25-28 cm	20 kg

Ergenlik kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaşında sonlanır.
Menarş sonrası ortalama 5-6 cm (3-10 cm) boy uzaması olur.

Sequence of puberty in girls

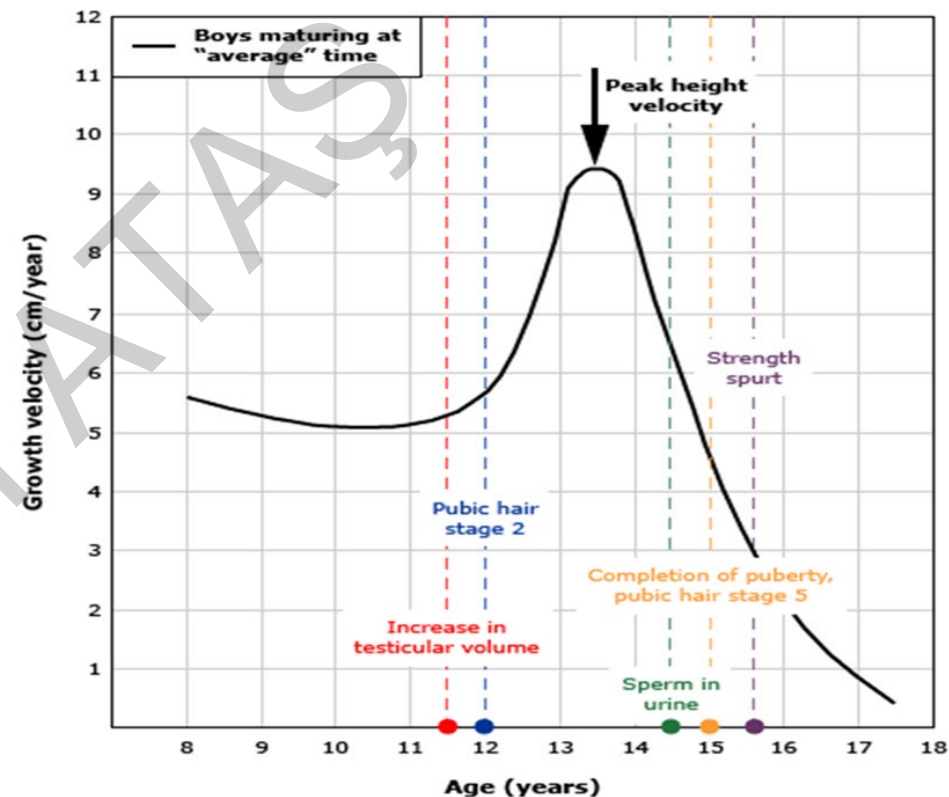


Sequence of events in girls with average timing of pubertal development in the United States. The median age for achieving each milestone is younger for African American girls (dashed vertical line) compared with Caucasian girls (dotted vertical line). The median length of time between the onset of puberty (breast Tanner stage 2) and menarche is **2.6 years**, and the 95th percentile is 4.5 years.

SMR: sexual maturity rating (also known as Tanner stage).

Data from: Biro FM, Huang B, Lucky AW, et al. Pubertal correlates in black and white US girls. *J Pediatr* 2006; 148:234, and from: Tanner JM, Davies PS. *J Pediatr* 1985; 107:317.

Sequence of puberty in boys



Sequence of pubertal events in boys with average timing of pubertal development in the United States.

Data from:

1. Biro FM et al, Pubertal staging in boys. *J Pediatr* 1995; 127:100.
2. Karpati AM et al, Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002; 30:205-12.
3. Dore E et al. Gender differences in peak muscle performance during growth. *Int J Sports Med* 2005; 26:274.
4. Neu CM et al. Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Amer J Physiol Endocrin Metab* 2002; 283:E103.
5. Tanner et al. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:317.

Puberte prekoks

- Pubertenin başlama yaş ortalaması
 - Kızlarda 10-11 yıl ortalama 10,5 yıldır.
 - Erkeklerde 11-12 ortalama 11,5 yıl

- Pubertenin alt sınırı:
 - Kızlarda 8 yaş
 - Erkeklerde 9 yaşdır.



Ayrıca kız çocukların menstürasyonun 10.5 yaşından önce başlaması da puberte prekoks için diğer bir kriterdir.

Ayrıca pubertenin derecesi ve ilerleme hızı da dikkate alınmalıdır.

Puberte prekoks

- **İzoseksüel**
 - Santral (Gerçek-Gonadotropin bağımlı) puberte prekoks her zaman izoseksüeldir
- **Heteroseksüel**



Doç. Dr. H. ATAŞ

Erken puberte türleri

- I. Gerçek erken puberte (santral)
- II. Yalancı erken puberte (periferik)
- III. Kombine erken puberte
- IV. Nomal variant puberte
 - a. Prematüre telarş
 - b. Prematüre pubarş
 - c. Prematüre menarş

Prematüre telarş:

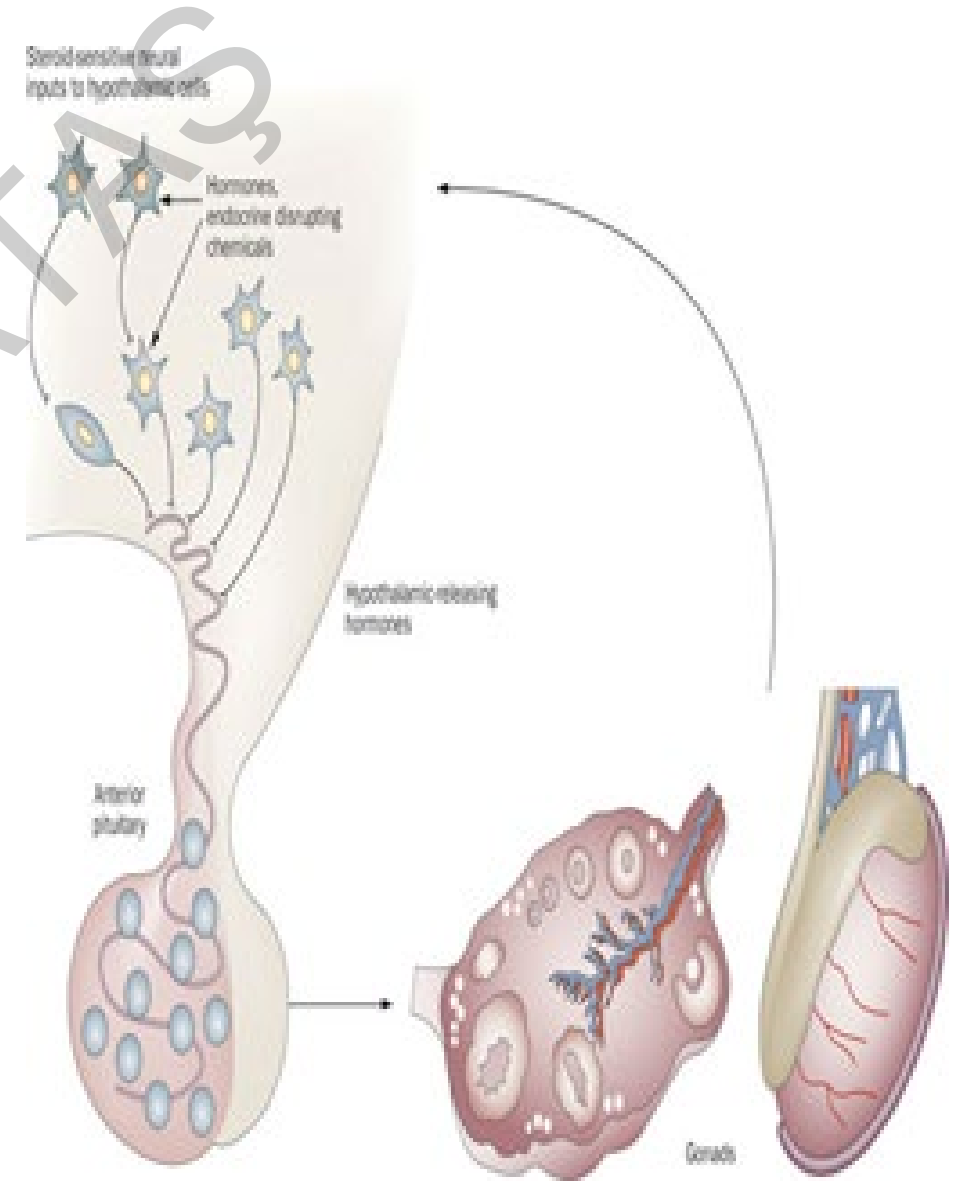
- Tek veya iki taraflı olabilir ancak tipik olarak Tanner evre 3'ün ilerisinde değildir.
- Diğer sekonder seks karakterleri bulunmaz.
- Yaşa göre büyüme hızı normaldir.
- Kemik yaşı normal veya normale yakındır.
- Prematüre telarşın 2 pik noktası vardır:
 - İlk 2 yaş
 - 6-8 yaşlar

Prematüre menarş:

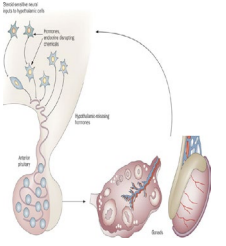
- Dışlama tanısıdır.
- Vulvovajinit
- Yabancı cisim (kötü kokulu akıntılı)
- Seksüel abuse
- Urethral prolapse
- Sarcoma botryoides
- Kızların çoğunluğu 1-3 kez menarş görür. Gonadotropin düzeyleri düşüktür ancak bazı durumlarda ovarian kistlere bağlı E2 düzeyi epizodik yükselmeler tespit edilebilir.

Not: Eksojen östrojen areolada koyulaşma yapabilir. Ancak endojen erken pubertede bu görülmez.

GONADOTROPİN BAĞIMLI PUBERTE PREKOKS (SANTRAL,GERÇEK)



GONADOTROPİN BAĞIMLI PUBERTE PREKOKS (SANTRAL,GERÇEK)



Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin

fonksiyonel

yada

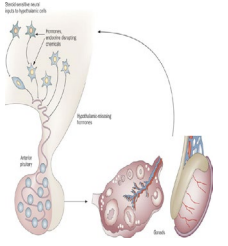
organik bir patoloji

sonucu erken olgunlaşmasıdır.



Puberte bulguları hastanın cinsiyetine uygundur (izoseksüel).

GONADOTROPİN BAĞIMLI PUBERTE PREKOKS (SANTRAL,GERÇEK)



- **İdiopatik (Kızlarda %80-90; Erkeklerde %60-75)**
- **Organik nedenler(Kızlarda %10-20; Erkeklerde %25)**
 - SSS tümörleri
 - SSS 'nin diğer hastalıkları
 - SSS yapısal bozuklukları
 - Sekonder gerçek puberte prekoks
 - **Genetik**

Hipotalamik hamartomlar
Astrositom
Ependimoma
Pinealom
Optik ve hipotalamik gliomlar

Kafa travması
Ensefalit/menenjit
SSS'e uygulanan radyasyon
Hipoksik iskemik olaylar

Septooptik displazi
Hidrocefali
Araknoid kist

Uzun süreli seks steroidi

KISS1/KISS1R aktive edici mut.
MKRN fonk. kaybı mutasyonları

Gonadotropin bağımlı erken puberte: Klinik

- Kızlarda **idiyopatik puberte** siktir.
- Erkeklerde **organik** nedene bağılı erken puberte siktir.
- Sekonder seks karakterlerinin zamanından önce başlaması, **hızlı boy** uzaması dikkat çekicidir.
- Ayrıca SSS'ni ilgilendiren ***baş ağrısı, görme problemi, konvulziyon*** mutlaka dikkate alınmalıdır.
- Ailenin puberteye girme yaşları mutlak değerlendirilmelidir.
- Fizik muayenede kızlarda **meme gelişim evresi, pubik ve aksiller kıllanma**, ayrıca perinenin inspeksiyonu ile vajen mukozasındaki değişiklikler değerlendirilmelidir.
- Erkeklerde **testis volümü, pubarş, penis boyu** değerlendirilmelidir.

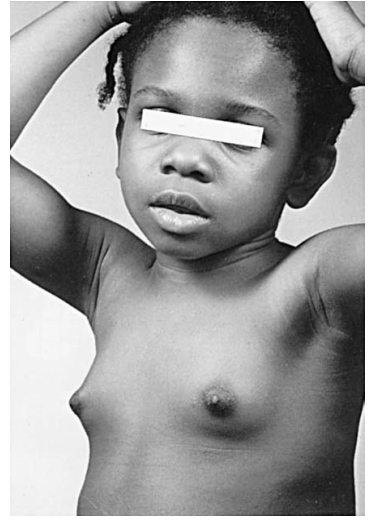
ERKEN PUBERTEDE TANI

- **Bazal LH düzeyi** (Ultra sensitif, icma veya ifma)
 - LH < 0.3 IU/ml,
 - LH > 1.0 %100 sensitif ve %100 spesifiktir
 - FSH yanıtı daha az yararlıdır (LH'dan daha önce prepubertal dönemde zaten FSH artmıştır).
- Erkeklerde testosteron düzeyleri **20 ng/dl**'nin üzerindeki değerler anlamlıdır.
- Kızlarda estradiol seviyesi güvenilir değildir (gün içindeki değişkenlik nedeniyle). Ancak **12 pg/ml**'nin üzerindeki değerler önemlidir.

Erkek çocuklarda görülen puberte prekoksta etiyolojik faktör olarak *hepatik tümörleri* ekarte etmek için **hCG** ve **alfa-fetoprotein** de bakılmalıdır.

ERKEN PUBERTEDE TANI (LH-RH TESTİ)

- Kesin tanı için GnRH uyarı testi yapılır.
- Pubertal yanıt varlığında (**LH >5 IU/L**) santral puberte prekoks tanısı konulur (%90 doğru şekilde).
- LH piki **>6.9 IU/L** (%92 sensitif; %100 spesifik)
- **Pik LH/FSH <0.66** prepubertal durumu yansıtır.
- **Pik LH/FSH >0.66** değeri CPP' u düşündürür.
- Yine test sonrası estradiol piki:
 - **≥34 pg/ml** (%90 sensitif)
 - **≥60 pg/ml** (%95 sensitif)



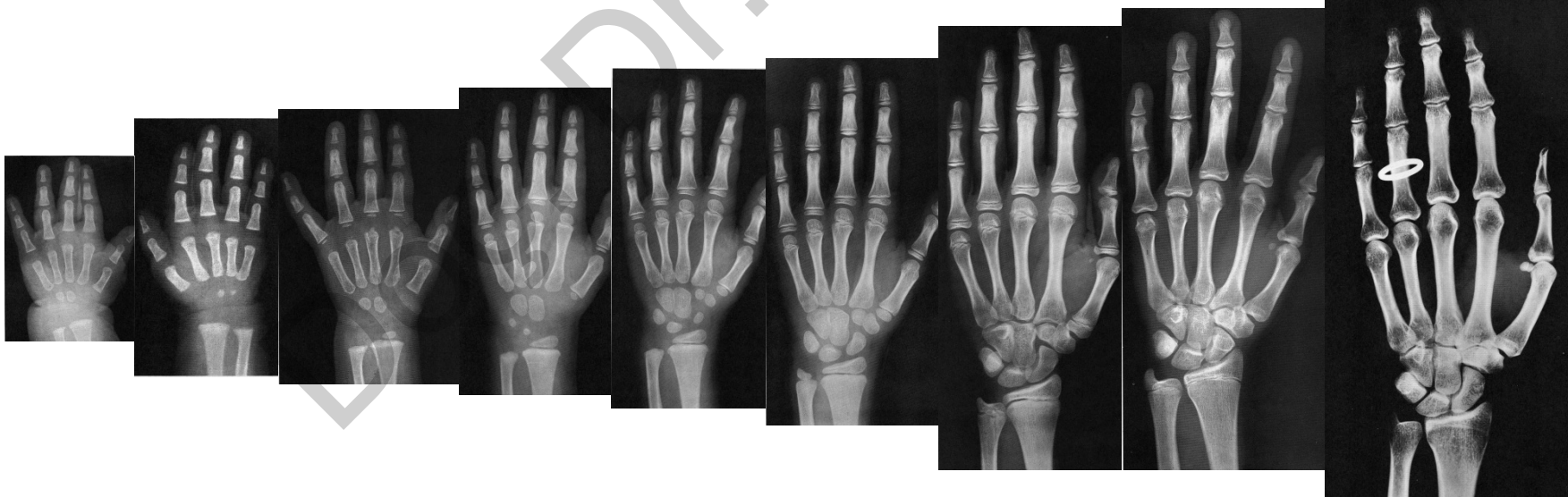
Kemik yaşı tespiti

Kemik yaşı değerlendirmek önemlidir.

Kemik yaşı kronolojik yaştan daha ileridir.

(6 ay arayla iki grafi çekerek daha iyi değerlendirilebilir).

$\Delta KY/\Delta TY > 1,2$ yıl



ERKEN PUBERTEDE TANI (3)

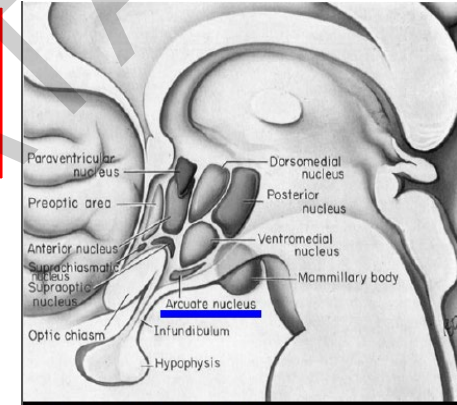
- Over ve uterus boyutu artar.
 - Kızlarda uterus boyu **38 mm'den** fazla ise puberte açısından anlamlıdır.
 - Over volümü **>2-3 ml'den** ,
 - Over uzun çapı **> 20 mm'den**,
 - Folikül çapı **>8 mm'den**,
 - Folikül sayısı **>6**
 - Endometrium yüksekliği **≥2 mm**

(Endometrial yüksekliği 5 mm'yi aşınca genellikle menarş başlamaktadır.)

ERKEN PUBERTEDE TANI (MRI)

- Erkek çocukların tümünde,
- Kız çocukların ise 6 yaş ve öncesinde MRI yapılmalıdır.

Kız çocukların 6-8 yaşında MRI yapılması tartışmalıdır.

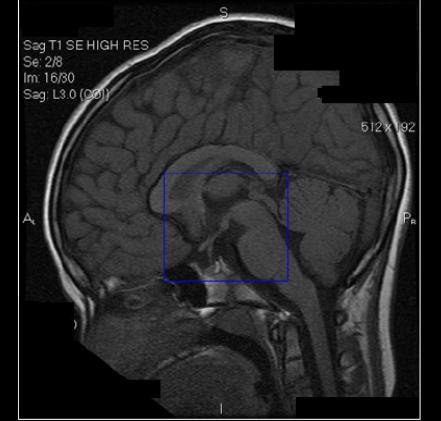


brainmind.com/BrainMaps4.html

Arcuate Nucleus regulates sexual development-localized

Found in area between the Mammillary bodies and pituitary infundibulum-TUBER CINERUM

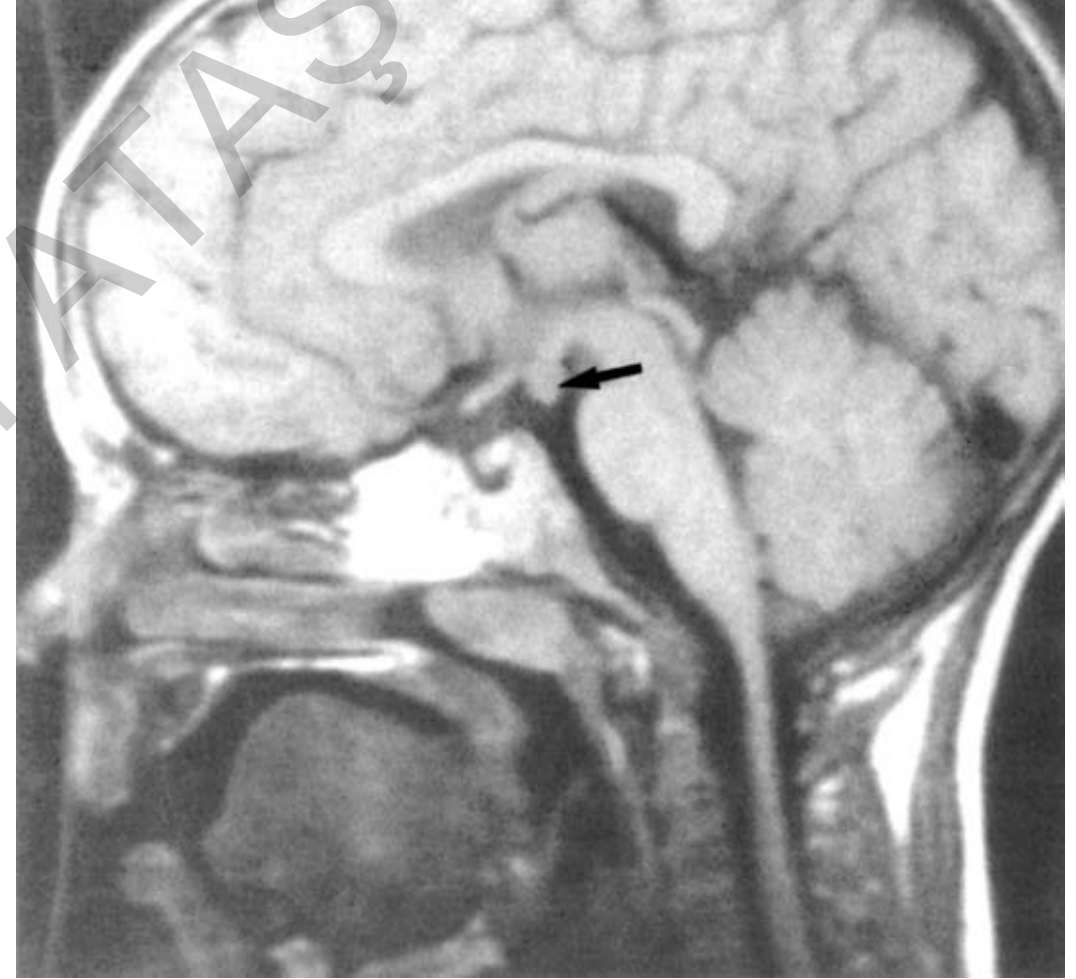
Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis



Courtesy of Boston Children's Hospital

Hipotalamik hamartoma

- Santral puberte prekoksia neden olan **en sık** beyin patolojisi hipotalamik hamartomdur.
- Konjenital bir malformasyondur.
- Ektopik lokalize normal doku içerir.
- İçerdiği ektopik glial hücrelerden salınan **transforming growth faktör alfanın** GnRH pulse generatörü uyarması sonucu puberte prekoksia oluşur.



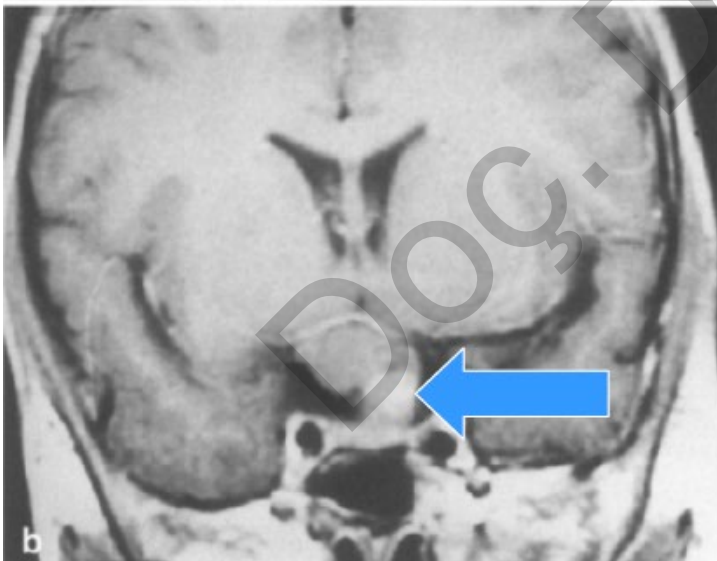
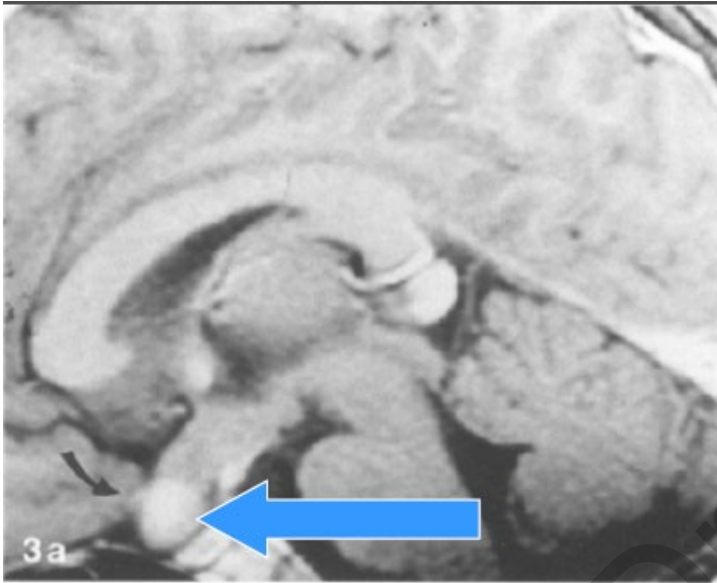
- Hipotalamik ve pineal germ hücreli tümörler **hCG** salgılayarak **erkek çocuklarda** puberte prekoks neden olurlar.
- Kraniuma uygulanan 18-50 Gy (Gray) radyasyon puberte prekoks insidansında artışa neden olur.

9000 kranial CT(2 mSv) =

2500 Toraks CT (7 mSv) =

*2250 Abdomen CT(8 mSv) = **18 Gray***

Optik glioma



4 y/o Boy with CPP

T1 weighted w/ GAD
Sagittal

Enhancing
spherical mass
continuous
inferiorly w/ optic
chiasm w/o orbital
extension

Optic Glioma

(Kornreich et al. *Ped Rad*1995)

Tedavi

- Hastalığın başlama yaşı,
- Pubertal evre,
- Bulguların ilerleme hızı,
- Hesaplanan final erişkin boyda negatifleşme,
- Hızlı somatik değişim dikkate alınmalıdır.

Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başlamışsa tedavi endikasyonu kesindir.

- 7-8 yaş arasında tedavi tartışmalıdır.
- Erkeklerde 9 yaşından önce bulgular varsa tedavi edilmelidir.

PAH kızlarda 150 cm, erkeklerde 160 cm'nin üzerinde ise tedavi yapılması düşünülmeyebilir.

Tedavi

- GnRH agonistleri kullanılır.
- LHRH reseptörlerinde down regülasyon yaparak etki gösterir.
 - Leuprorelin-----Lucrin 3.75 mg flakon im/sc/ 4 hafta
 - Triptorelin-----Decapeptyl CR 3.75 mg im/ 4 hafta
 - Goserelin-----Zoladex 3.6 mg depot sc implant / 4 hafta
 - Buserilin-----Suprefact
 - Desorelin-----
 - Nafarelin-----Synarel nazal sprey

Tedavide takip:

- Pubertal evre,
- Büyüme hızı
- Kemik yaşı açısından takip edilmelidir.
- Gonadotropin ve seks steroidi rutin takipte kullanılması tartışmalıdır.
- **Erkek çocuklarda testosteron düzeyi takipte kullanılabilirken, kızlarda estradiol düzeyi takip için elverişli değildir.**
- GnRH veya GnRHa testi bu amaçla kullanılabilir.

Santral erken pubertede GnRH analogları normal puberte başlama yaşına kadar (Kızlarda kemik **yaşı 10-10.5**, erkeklerde **11.5-12.5** yaş) uygulanır.

Prognoz ve tedavi sonrası takip:

- Kız çocuklarında 6 yaş öncesi başlayan tedavi ile boy kazancı ortalama **9-10 cm** civarındadır.
- 6-8 yaş arasında tedavi başlananlarda boy kazancı **4-7 cm**'dir.
- Bir çalışmada erkek çocuklarında 7.6 yaşında başlayan tedavi ile boy kazancı 6.2 ± 8.7 cm bulunmuştur.

Tedavi anında kemik yaşı ne kadar ileri ise boy kazancı o oranda azdır.

Tedavi kesildikten ortalama **1 yıl** sonra (**17.5 ± 11.2 ay**) menarş oluşur.

Tedavi kesildikten erkek çocukların pubertal testosteron düzeyine erişim zamanı **11 ± 10.9 aydır.**

**Gonadotropine bağımlı olmayan
Puberte prekoks**

(yalancı, periferik)

Doç. Dr. ALP TAŞ

Gonadotropine bağımlı olmayan puberte

- Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini devre dışı bırakan periferik nedenlere bağlı inkomplet erken pubertedir.
- Cinsiyet hormonları artar, **gonadotropinler baskılanır.**
- Salgılanan hormona göre pubertal bulgular **izoseksüel** ya da **heteroseksüel** olabilir.

Gonadotropine bağımlı olmayan puberte Etiyoloji (Yalancı puberte Prekoks)

• Kızlarda

- Over kistleri
- Over tümörleri

• Erkeklerde

- hCG salgılayan germ hücreli tümörler
- Ailevi erkek puberte prekoksusu
(Ailevi testotoksikoz, OD, LHR aktive edici mutasyonu)

• Kız ve Erkekler

- Eksojen seks steroidi
- McCune Albright Send.
- KAH (tedavi edilmemiş)
- Virilizan adrenal tm

KIZLARDA YALANCI PUBERTE PREKOKS

İzoseksüel

- Over folikül kistleri
- Östrojen salgılayan over veya sürrenal tümörleri
- Mc Cune –Albright Sendromu
- Aromataz fazlalığı
- İatrojenik

Heteroseksüel

- KAH (21-OH, 11-OH, 3 β HSD)
- Virilizan adrenal tümörler
- Arrhenoblastom
- Kortizol direnci
- Aromataz enzim eksikliği
- İatrojenik

ERKEKLERDE YALANCI PUBERTE PREKOKS

İzoseksüel

- KAH (21-OH, 11-OH)
- Ailevi erkek puberte prekoku (Ailevi testotoksikoz)
- Mc Cune –Albright Sendromu
- Virilizan testis yada adrenal tümörler
- Kortizol direnci
- İatrojenik

Heteroseksüel

- Östrojen salgılayan testis yada adrenal tümörler
- Aromataz fazlalığı
- İatrojenik

Kızlarda gonadotropine bağımlı olmayan puberte prekoks

Over kisti

- Kızlardaki periferik puberte prekoksun en sık nedenidir.
- Etkilenen kızlarda önce meme gelişimi daha sonra kistin regresyonuna bağlı çekilme kanaması tarzında vajinal kanama gözlenir.
- Konservatif yaklaşılr.
- Büyük kistler over torsiyon riski taşırlar.

Over tümörü:

- Kızlardaki periferik puberte prekoksun nadir bir nedenidir.
- Granüloza hücreli tümör en sık görülür.

Erkeklerde gonadotropin bağımlı olmayan puberte prekoks

Leydig hücreli tümör

- Tamamına yakını benigndir.
- Radikal orşektomi en yaygın prosedürdür.

hCG sekrete eden tümör

- Germ hücreli tümörler hCG salgılayarak erken puberteye neden olurlar.
- Bu tümörler gonad, beyin (genellikle pineal bölge), KC, retroperitonal ve anterior mediastende bulunabilirler.
- Disgerminom, embriyonal hücreli karsinom ve koriokarsinom şeklinde olabilirler.
- Anterior mediastende tespit edilmiş ise klinefelter sendromu için karyotip analizi yapılmalıdır.

McCune Albright Sendromu (MAS)



- GNAS1 geni G-proteinin alfa sub-ünitini kodlayan GNAS1 geninde aktive edici mutasyon ki **adenil siklazi** aktive eder.
- Birçok hormon bu mekanizmayı kullanır.
 - ACTH
 - TSH
 - FSH
 - LH
- Bunun sonucu **hipofiz, tiroid, ve adrenal** bez otonomik hiperfonksiyonları oluşur.

McCune Albright Sendromu (MAS)

- Yalancı puberteprekoks:
 - Rekuren overian kistler sonucu E2 artışı (300 pg/mL=>kistin boyutu ile orantılı), FSH ve LH düşük, GnRH testine yanıt yoktur.
 - Başlangıç lyaşı genellikle 3-6 yıldır.
- İrregüler Cafe-au-lait
- Poliostotik fibröz displazi

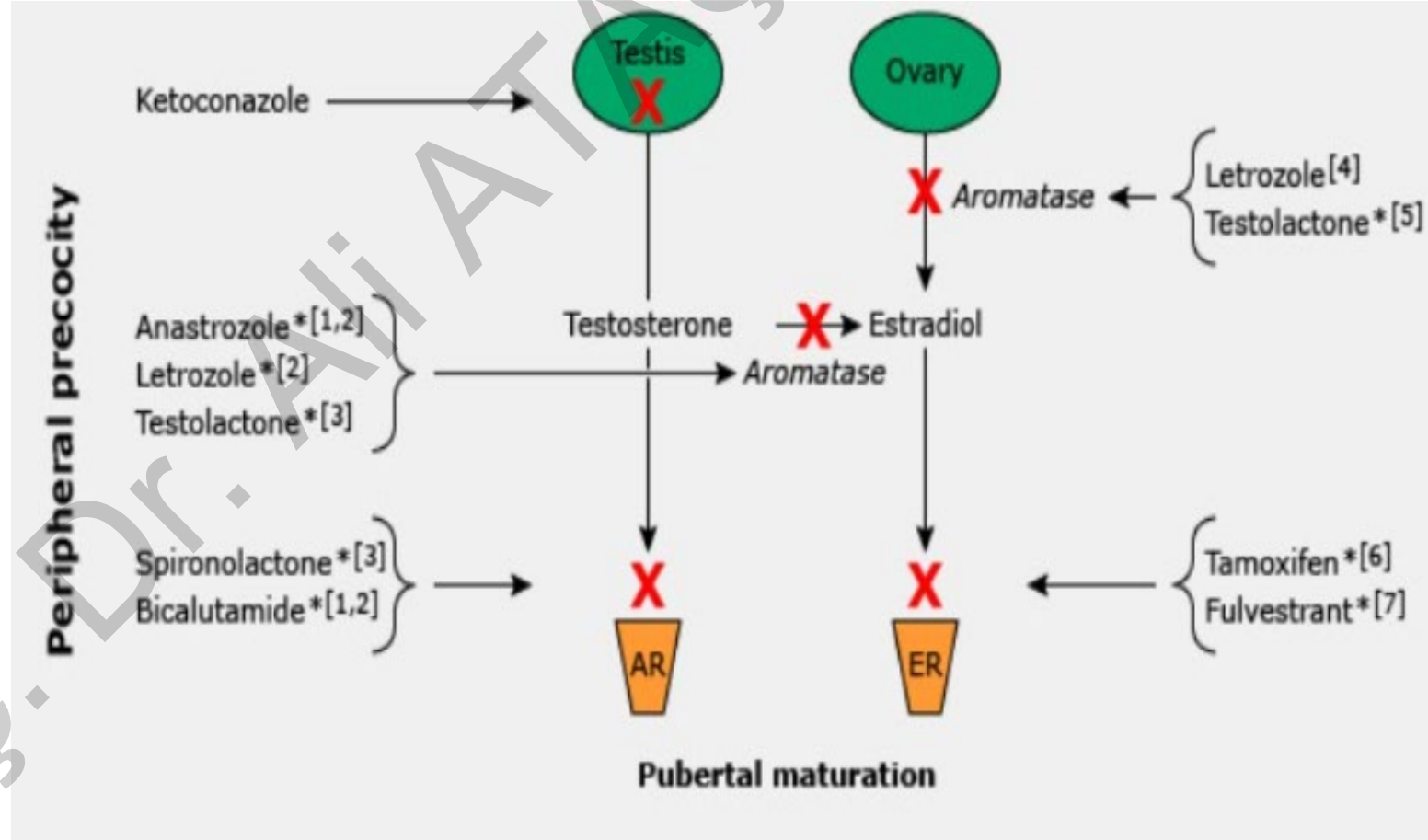


Polyostotic fibrous dysplasia



McCune Albright Sendromunda Tedavi

- Aromataz enzim inhibitörleri (Letrozole 1.25-2.5 mg/gün) E2'nin son sentez basamağını bloke ederek yararlı olurlar.
- Aynı zamanda santral komponent varsa buna yönelik GnRH analog tedavisi eklenir.
- Bazı durumlarda boy kısalığına yönelik GH tedavisi düşünülebilir.



İlginiz için teşekkürler...

