

# Etiologija i učestalost preuranjenog pubertetskog razvoja u djece liječene u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb 2009. - 2019.

---

Žarković, Maša

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:783600>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maša Žarković**

**Etiologija i učestalost preuranjenog  
pubertetskog razvoja u djece liječene u Klinici  
za pedijatriju KBC Zagreb 2009. – 2019.**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

PP	preuranjeni pubertet (engl. <i>precocious puberty</i> )
GnRH	gonadotropin oslobađajući hormon (engl. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> )
LH	luteinizirajući hormon (engl. <i>luteinizing hormone</i> )
FSH	folikul-stimulirajući hormon (engl. <i>follicle-stimulating hormone</i> )
GABA	gama-aminomaslačna kiselina (engl. <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
DHEA	dehidroepiandrosteron (engl. <i>dehydroepiandrosterone</i> )
DHEAS	dehidroepiandrosteron sulfat (engl. <i>dehydroepiandrosterone sulfate</i> )
GH	hormon rasta (engl. <i>growth hormone</i> )
IGF-1	inzulinu sličan faktor rasta (engl. <i>insulin-like growth factor</i> )
hCG	humani korionski gonadotropin (engl. <i>human chorionic gonadotropine</i> )
17-OHP	17-hidroksiprogesteron (engl. <i>17-hydroxyprogesterone</i> )
CPP	centralni (pravi) preuranjeni pubertet (engl. <i>central precocious puberty</i> )
MR	magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance imaging</i> )
KAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija (engl. <i>congenital adrenal hyperplasia</i> )
NKKAH	neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija (engl. <i>non-classical congenital adrenal hyperplasia</i> )
ITM	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index – BMI</i> )
CNS	središnji živčani sustav (engl. <i>central nervous system</i> )
HH	hipotalamo-hipofizna (engl. <i>hypothalamo-hypophyseal</i> )
UZV	ultrazvuk (engl. <i>ultrasound – US</i> )

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Fiziologija puberteta .....	1
1.2. Kliničke promjene u pubertetu .....	4
1.3. Etiologija preuranjenog puberteta.....	10
1.3.1. Pravi preuranjeni pubertet .....	10
1.3.2. Lažni preuranjeni pubertet .....	13
1.3.3. Nepotpuni preuranjeni spolni razvoj.....	15
1.4. Dijagnostika preuranjenog puberteta .....	16
1.5. Liječenje preuranjenog puberteta .....	18
2. CILJEVI RADA .....	20
3. MATERIJALI I METODE .....	21
4. REZULTATI.....	23
4.1. Demografske osobitosti bolesnika .....	23
4.2. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po godinama	24
4.3. Osobitosti bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom .....	25
4.4. Klinička slika bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom prilikom prezentacije .....	27
4.4.1. Vodeći simptomi .....	27
4.4.2. Pridruženi komorbiditeti .....	28
4.4.3. Tjelesna visina, težina i indeks tjelesne mase .....	29
4.4.4. Razvoj sekundarnih spolnih oznaka (stupnjevi po Tanneru) .....	32
4.4.5. Nalazi laboratorijskih pretraga.....	33
4.4.6. Koštana dob.....	34
4.4.7. MR hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom .....	34
4.6. Osobitosti bolesnika liječenih GnRH analogom.....	38
5. RASPRAVA.....	39
6. ZAKLJUČAK .....	48

7. ZAHVALE .....	50
8. POPIS LITERATURE .....	51
9. ŽIVOTOPIS .....	56

## SAŽETAK

### „Etiologija i učestalost preuranjenog pubertetskog razvoja u djece liječene u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb 2009. – 2019.“

*Maša Žarković*

**UVOD:** Preuranjeni pubertet (PP) definiramo početkom razvoja sekundarnih spolnih oznaka prije osme godine u djevojčica i devete godine u dječaka. Sekularni trend snižavanja dobi početka puberteta dovodi do porasta broja djece upućene na obradu zbog sumnje na PP.

**CILJ:** Ispitati etiologiju preuranjenog pubertetskog razvoja u bolesnika liječenih u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb te ispitati kliničke, biokemijske i radiološke osobine djece s pravim preuranjenim pubertetom (CPP).

**METODE:** Retrospektivna analiza podataka iz medicinske dokumentacije pacijenata liječenih u Klinici u razdoblju 2009. – 2019. godine koji se vode pod dijagnozom PP-a.

**REZULTATI:** Od ukupno 680 pacijenata upućenih na obradu zbog sumnje na PP, u 184 (27,1 %) postavljena je dijagnoza CPP-a. Učestalost CPP-a 15,7 puta je veća u djevojčica nego u dječaka. Najčešći vodeći simptom u djevojčica je povećanje dojki (83,1 %), dok je u dječaka razvoj pubične dlakavosti (100 %). Pacijenti sa CPP-om imaju ubrzanje rasta i veći prirast na tjelesnoj težini u odnosu na vršnjake te je 41,7 % pacijenata bilo visinom iznad 95.percentile, a indeks tjelesne težine iznad 95. percentile imalo je njih 20,2 %. Povišenu bazalnu koncentraciju LH-a ( $> 0,3$  IU/l) imalo je 51,6 % pacijenata. Koštana dob pacijenata odstupala je za  $+2,0 \pm 1,2$  godine od kronološke. Prevalencija patološkog nalaza MR-a HH regije bila je veća u dječaka (40 %) nego u djevojčica (19,6 %). Liječenje GnRH analogom provedeno je u 58,2 % pacijenata.

**ZAKLJUČAK:** Učestalost preuranjenog pubertetskog razvoja je u porastu što zahtijeva bolju informiranost zdravstvenih djelatnika i rano prepoznavanje. Praćenjem bolesnika i dijagnostičkom obradom potrebno je utvrditi etiologiju CPP-a te izdvojiti bolesnike u kojih je indicirano liječenje.

**Ključne riječi:** preuranjeni pubertet, pravi preuranjeni pubertet, GnRH agonisti

## SUMMARY

### **„Etiology and frequency of precocious pubertal development in children treated at the Department of Pediatrics University Hospital Centre Zagreb from 2009 to 2019“**

*Maša Žarković*

**INTRODUCTION:** Precocious puberty refers to the appearance of secondary sex characteristics before age 8 in girls and age 9 in boys. Secular trend of earlier pubertal onset has led to an increase in the number of children referred for evaluation of precocious puberty (PP).

**AIM:** To determine the etiology of premature pubertal development in patients treated at the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Zagreb and to examine the clinical, biochemical and radiological characteristics of children with central precocious puberty (CPP).

**METHODS:** Retrospective analysis of medical records of patients treated at the Clinic during the period 2009 – 2019 with the diagnosis of PP.

**RESULTS:** Among 680 patients referred to treatment due to an indication of PP, 184 (27.1%) were diagnosed with CPP. The CPP's frequency is 15.7 times higher in girls than in boys. The most common initial symptom in girls is breast augmentation (83.1%) and in boys development of pubic hair (100%). CPP patients have accelerated growth and higher weight gain compared to their peers and therefore 41.7% of patients had a height above the 95<sup>th</sup> percentile, while the body mass index above the 95<sup>th</sup> percentile was present in 20.2% of patients. Elevated basal concentration of LH (> 0.3 IU/l) was found in 51.6% of patients. The bone age advancement was  $+2.0 \pm 1.2$  years in our study group. Prevalence of pathological findings on MR HH region was higher in boys (40%) than in girls (19.6%). Treatment with GnRH analogue was performed in 58.2% of patients.

**CONCLUSION:** The incidence of premature pubertal development is increasing, requiring better awareness of medical professionals and early recognition. The patients' evaluation and follow-up enables appropriate diagnosis and selection of patients with CPP requiring therapy.

**Key words:** precocious puberty, central precocious puberty, GnRH agonists



## 1. UVOD

Pubertet je životno razdoblje na prijelazu iz djetinjstva u odraslu dob. Obilježeno je nizom anatomskih, fizioloških i psihičkih promjena. Usljed hormonskih promjena dolazi do ubrzanja tjelesnog rasta i razvoja, dozrijevanja gonada i razvoja sekundarnih spolnih oznaka te posljedično spolne i reprodukcijske zrelosti.

Srednja dob početka puberteta razlikuje se u djevojčica i dječaka. U djevojčica do pojave prvih sekundarnih spolnih oznaka dolazi oko 10. godine života, dok u dječaka 2 godine kasnije, odnosno oko 12. godine. Srednja dob pojave menarhe je oko 12,5 godina. Povećanje dojki je najčešća inicijalno uočljiva sekundarna spolna oznaka u djevojčica, ali ponekad to može biti i pojava pubične dlakavosti. Nerijetko se, pak, one pojavljuju istodobno. U dječaka se prvo zamjećuje povećanje testisa. (1)

Nastup puberteta uglavnom je uvjetovan genima. Međutim i drugi činitelji dokazano utječu na njegovu pojavu. Riječ je ponajprije o geografskom položaju, izloženosti danjem svjetlu, općem zdravstvenom stanju, prehrani te psihološkim činiteljima. (2) Dob u kojoj nastupa menarha se u posljednjih 100 do 150 godina spustila za 2 do 3 mjeseca po desetljeću. Ovaj sekularni trend primijećen je prvenstveno u zemljama Zapadnog svijeta. (3)

Preuranjenim pubertetom smatramo početak razvoja sekundarnih spolnih oznaka prije osme godine u djevojčica i devete godine u dječaka. (1)

### 1.1. Fiziologija puberteta

Gonadotropin oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) je deka-peptid kojeg luče neuroni prednjeg bazalnog mozga, a čije se jezgre protežu od olfaktornog

bulbusa do mediobazalnog hipotalamusa. Aktivacija pulsatile sekrecije GnRH-a označava početak puberteta. (3) Lučenjem u žile specijaliziranog portalnog sustava GnRH regulira sintezu i otpuštanje gonadotropina iz adenohipofize, a koji potom stimuliraju gonade. Gonadotropini, luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone* – LH) i folikul-stimulirajući hormon (engl. *follicle-stimulating hormone* – FSH), djeluju negativnom povratnom spregom na hipotalamus, dok testosteron i androstendion koji se sintetiziraju u testisima, te estradiol, sintetiziran u ovarijima, inhibiraju i hipotalamus i hipofizu. (2) Sekrecija GnRH-a pod utjecajem je centralnih i perifernih signala poput hormona nadbubrežnih žlijezda, tiroidnih hormona, inzulina, leptina i grelina. Adrenalin i noradrenalin povećavaju lučenje GnRH-a, dok ga serotonin, dopamin, opiodi i gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid* – GABA) smanjuju. (3, 4)

Sustav kisspeptin-GPR54 integrira ove signale te se smatra ključnim regulatorom pubertetske aktivacije GnRH neurona. (3, 5) Kisspeptini (Kp) su proteini kodirani genom supresora metastaze KISS1 sa sposobnošću vezanja i aktiviranja receptora GPR54 ekspimiranog na GnRH neuronima. (6) U osoba s nedostatkom funkcionalnog GPR54 dolazi do razvoja hipogonadotropnog hipogonadizma što ukazuje na presudnu ulogu kisspeptinskog sustava u inicijaciji puberteta. (3)

U hipotalamusu zametka već se u 8. tjednu može dokazati gonadotropin oslobađajući hormon, GnRH, a sinteza i izlučivanje gonadotropina, FSH-a i LH-a, pojavljuje se u 10. do 13. tjednu trudnoće. U 20. tjednu trudnoće koncentracije FSH-a i LH-a dostižu najveće vrijednosti. U drugoj polovici trudnoće snižavaju se koncentracije FSH-a i LH-a što je rezultat sazrijevanja receptora u hipotalamusu i hipofizi čije su stanice osjetljive na visoke koncentracije cirkulirajućih fetoplacentarnih steroidnih hormona. (2) Nakon rođenja koncentracija gonadotropina je niža od one sredinom gestacije, ali ipak relativno visoka zbog prestanka djelovanja negativne povratne sprege majčinih i placentarnih steroidnih hormona. Ove intermitentno povišene koncentracije perzistiraju prve 2 do 4 godine života što se naziva mini-pubertet (engl. *mini-puberty*). (3) Sazrijevanjem hipotalamo-hipofizno-gonadne osi neuroni ponovno reagiraju na nisku koncentraciju endogenih steroidnih hormona. Posljedica je mirovanje gonadotropinske pulsabilnosti i gonadne aktivnosti. (2) Razdoblje između ranog



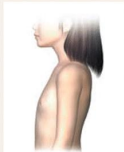

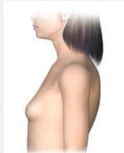

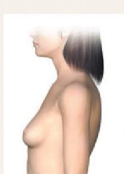

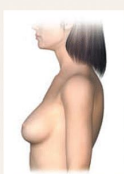

djetinjstva i 8. do 9. godine života naziva se prepubertet i obilježeno je endokrinom homeostazom s gotovo nemjerljivo niskim koncentracijama LH-a i spolnih hormona (estradiola u djevojčica i testosterone u dječaka). U razdoblju prije početka puberteta pulsevi sekrecije GnRH-a su niske amplitude i male frekvencije što uzrokuje u prvom redu lučenje FSH-a. Jednu do tri godine prije početka klinički uočljivog puberteta započinje pulsatilna sekrecija LH-a tijekom noći kao odgovor na pulsatilno otpuštanje GnRH-a iz hipotalamusa. U ranom prepubertetskom razdoblju pulsevi sekrecije GnRH-a su većih amplitude, a javljaju se otprilike svakih 60 do 120 minuta. Kako se približava klinički nastup puberteta pulsatilna sekrecija se javlja i tijekom dana, a pulsevi lučenja GnRH-a postaju učestaliji, u pravilnim razmacima od oko 90 min i većih amplitude što dovodi do pojačanog lučenja LH-a. (3, 9) U djevojčica FSH potiče sazrijevanje folikula jajnika, a lučenje LH-a je nužno za nastanak ovulacije. U dječaka je LH nužan za normalno sazrijevanje Leydigovih stanica i sintezu steroidnih hormona u testisima. Kod djevojčica dolazi do rasta i razvoja jajnih folikula čime raste razina cirkulirajućeg estradiola. Ovaj hormonski učinak folikula isprva nije dovoljan za poticanje periovulacijskog porasta LH-a i ovulacije, ali ipak je dostatan za nastup prve menstruacije u životu (*menarche*). Nakon jedne do dvije godine anovulatornih ciklusa, uspostavlja se pozitivna povratna sprega pri čemu visoke razine estrogena izazivaju značajan porast koncentracije LH-a i pojavu ovulatornih ciklusa. (2, 3)

Između 6. i 8. godine, prije početka sekrecije gonadotropina i spolnih hormona, započinje sinteza androgena, dehidroepiandrosterona (engl. *dehydroepiandrosterone* – DHEA) i dehidroepiandrosteron sulfata (engl. *dehydroepiandrosterone sulfate* – DHEAS), u kori nadbubrežnih žlijezda. Ovaj proces naziva se adrenarha i odgovoran je za ubrzanje rasta sredinom djetinjstva, aktivaciju sekrecije apokrinih žlijezda, pojavu pubične i aksilarne dlakavosti te koštano dozrijevanje i zatvaranje epifiznih pukotina. (3) Adrenarha se najčešće javlja prije početka gonadalne aktivnosti (gonadarhe), međutim ova dva procesa nisu uzročno-posljedično vezana pa tako prisutnost ili odsutnost adrenarhe ne utječe na nastup puberteta. (9)

## 1.2. Kliničke promjene u pubertetu

Gotovo sve vidljive promjene koje se javljaju s pojavom puberteta rezultat su utjecaja spolnih hormona. Iznimka je rast gonada koji je pod utjecajem pojačanog lučenja gonadotropina. Spolni hormoni većinom se sintetiziraju u gonadama i nadbubrežnim žlijezdama. Kao rezultat njihova djelovanja dolazi do razvoja sekundarnih spolnih oznaka. U djevojčica pod utjecajem estrogena dolazi do razvoja dojki, ženskoga tipa raspodjele masnoga tkiva te ubrzanja rasta i dozrijevanja kostiju, dok je razvoj pubične i aksilarne dlakavosti rezultat djelovanja androgena iz nadbubrežnih žlijezda. U dječaka dolazi do razvoja pubične, aksilarne dlakavosti i dlakavosti lica, rasta penisa te povećanja mišićne mase pod utjecajem androgena iz spolnih i nadbubrežnih žlijezda. (1)






Razvoj dojki i pubične dlakavosti u djevojčica kao i razvoj vanjskog spolovila u dječaka definirani su stupnjevima prema Tanneru. Na Slikama 1 i 2 ilustrirani su ovi stadiji, a u Tablicama 1, 2 i 3 detaljnije opisani.

Rating	Breast development	Pubic hair	Pubertal event
1	Prepubertal 	None 	None
2	Subareolar breast buds 	Sparse, long, slightly pigmented, straight or slightly curled, along the medial labia 	Peak height velocity
3	Breasts and areolae are further enlarged with a continuous rounded contour 	Darker, coarser, more curled, spread sparsely over the mons pubis 	Peak height velocity
4	Areola and nipple form a secondary mound above the contour of the breast 	Adult type, but the area covered is smaller and there is no extension to the medial thighs 	Menarche
5	Mature adult stage, nipple projection without the secondary mound 	Adult type and quantity, sometimes extending to the medial thighs 	Menarche

Adapted with permission from Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358(22):2367, with additional information from references 1 through 5, and 14.

*Slika 1. Razvoj dojki i pubične dlakavosti u djevojčica prema Tanneru (Preuzeto iz Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358(22):2366–77)*

**Table 2. Sexual Maturity Ratings in Boys**

Rating	Genital development	Pubic hair	Pubertal event
1	Prepubertal 	None	None
2	Enlargement of the testes (more than 4 mL in volume and more than 2.5 cm in length) and scrotum, but not the penis 	Sparse, long, slightly pigmented, straight or slightly curled, at the base of the penis	None
3	Continued testicular and scrotal enlargement with penile growth 	Darker, coarser, more curled, spread sparsely over the pubis	Peak height velocity, spermarche
4	Continued testicular, scrotal, and penile growth with enlargement of the glans 	Adult type but the area covered is smaller and there is no extension to the medial thighs or linea alba	Peak height velocity, spermarche, facial hair, voice change
5	Mature male genitalia 	Adult quality and distribution with spread to the medial thighs	None

Adapted with permission from Carel JC, Léger J. *Clinical practice. Precocious puberty.* N Engl J Med. 2008;358(22):2367, with additional information from references 1 through 5, and 14.

*Slika 2. Razvoj vanjskog spolovila u dječaka prema Tanneru (Preuzeto iz Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358(22):2366–77)*

Tablica 1. Razvoj dojki u djevojčica (prema Tanneru) (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. *Medix*. 2013;19(104/105):216–22)

<b>Stadij I (B1)</b>	Infantilni stadij (od novorođenačke dobi do pretpuberteta). Izdignuta samo bradavica ( <i>mamilla</i> ).
<b>Stadij II (B2)</b>	Stadij pupoljka – dojka i papila su izdignute u obliku malog pupoljka. Povećan promjer areole.
<b>Stadij III (B3)</b>	Daljnji porast dojke i areole uz jednako zaobljenu konturu (jedna cjelina – kao u odrasle dojke).
<b>Stadij IV (B4)</b>	Daljnji porast dojke, areole i bradavice. Areola i bradavica čine sekundarno izbočenje iznad konture dojke.
<b>Stadij V (B5)</b>	Stadij zrelih dojki. Na konturi dojke ističe se samo bradavica kao posljedica povlačenja areole na glavnu konturu dojke.

Tablica 2. Razvoj pubične dlakavosti u djevojčica (prema Tanneru) (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. *Medix*. 2013;19(104/105):216–22)

<b>Stadij I (P1)</b>	Nema pubičnih dlaka.
<b>Stadij II (P2)</b>	Uzduž usana rijetke, slabo pigmentirane i duge pahuljaste dlačice.
<b>Stadij III (P3)</b>	Dlačice su tamnije i grublje, postupno širenje prema Venerinu brežuljku ( <i>mons pubis</i> ).
<b>Stadij IV (P4)</b>	Dlakavost razvijena kao u odraslih, ali manje površine i ne širi se na unutarnju stranu bedara.
<b>Stadij V (P5)</b>	Dlakavost potpuno razvijena, površina ima izgled obrnutog trokuta, širi se na unutarnje strane bedara, ali ne iznad baze trokuta uz lineu albu.

*Tablica 3. Razvoj muškog spolovila (prema Tanneru) (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216–22)*

<b>Stadij I (G1)</b>	Preadolescentski stadij (od rođenja do pretpuberteta). Osnovni izgled testis i skrotuma se vrlo malo mijenja, ukupna veličina se malo povećava.
<b>Stadij II (G2)</b>	Povećanje testisa i skrotuma, pojava crvenila i promjena konzistencije skrotalne kože.
<b>Stadij III (G3)</b>	Penis se povećava u duljinu, u manjoj mjeri i opsegom. Testisi i skrotum nešto veći.
<b>Stadij IV (G4)</b>	Dužina i opseg penisa znatno povećani. Testisi i skrotum su se povećali, skrotalna koža tamnija.
<b>Stadij V (G5)</b>	Potpuno razvijen genital veličinom i oblikom.

Povećanje dojki naziva se telarha i najčešće je prva vidljiva promjena koja označava početak puberteta. (2) Rast dojki obično počinje oko desete godine života, a prvih nekoliko mjeseci može biti unilateralan. (4) Estrogeni koji se luče iz jajnika utječu na epitel dojki te potiču proliferaciju i povećanje udjela masnog tkiva čime dovode do povećanja volumena dojki. (2) Razvoj pubične i aksilarne dlakavost odvija se pod utjecajem androgena koji se luče iz kore nadbubrežnih žlijezda. Iako su rast dojki i razvoj pubične dlakavosti posljedica djelovanja spolnih hormona iz različitih endokrinih organa, stupanj razvoja dojki najčešće korelira sa stupnjem razvoja pubične dlakavosti. (3) Menarha, odnosno prvo menstrualno krvarenje, javlja se najčešće pri postignutom četvrtom stupnju razvoja po Tanneru, odnosno u vrijeme pubertetskog zamaha rasta. Prosječna dob nastupa menarhe je 12,5 godina. (11)

U dječaka su rast testisa (volumen > 3 ml ili najdulji promjer > 2,5 cm) i stanjenje kože skrotuma prvi znakovi puberteta. Slijede ih pigmentacija skrotuma i rast penisa. (9) Pubična dlakavost se razvija istovremeno budući da je također rezultat aktivnosti cirkulirajućih androgena. U daljnjem tijeku puberteta u dječaka dolazi do produljivanja membranoznih i hrskavičnih komponenti glasnice što dovodi do promjene boje glasa (glas postaje dublji) te



razvoja facijalne dlakavosti. Pod utjecajem adrenalnih i gonadalnih steroida u oba spola tijekom puberteta dolazi do pojave akni, komedona i masnoće vlasišta. (4)

U pubertetu nastupa pubertetski zamah rasta, a maksimalna brzina rasta razlikuje se u djevojčica i dječaka. Djevojčice najveću brzinu rasta dosežu u dobi od 11,5 godina pri stupnju razvoja dojki 2 do 3 po Tanneru, a tijekom puberteta izrastu oko 23 do 28 cm. Nakon nastupa menarhe koja odgovara koštanoj dobi od 13 godina, djevojčice postignu još samo 2 do 3 % ukupne tjelesne visine, odnosno narastu oko 5 do 7,5 cm. Dječaci najveću brzinu rasta dosežu u dobi od 13,5 godina pri stupnju razvoja genitala 3 do 4 po Tanneru. Tijekom puberteta dječaci izrastu oko 28 cm, a oko 95 % konačne visine postignu pri koštanoj dobi od oko 15 godina. Djevojčice maksimalnu brzinu rasta postižu u prosjeku dvije godine prije dječaka. (1, 3)

Osim rasta koštanih struktura, tijekom puberteta događa se složeni razvojni proces koji uključuje rast mišićne mase, ligamenata i gotovo svih unutarnjih organa. (2) Spolni hormoni izravno potiču rast djelujući na hrskavične zone rasta, te indirektno povećavajući amplitude, ali ne i frekvenciju lučenja hormona rasta (engl. *growth hormone* – GH). (3) Pojačana sekrecija hormona rasta stimulira rast posredstvom lučenja inzulinu sličnog faktora rasta (engl. *insulin-like growth factor* – IGF-1) koji je glavni poticatelj rasta na svim mjestima u tijelu. (2) Estrogen ima dvostruki učinak na rast – u niskim koncentracijama ga potiče, dok visoke koncentracije estrogena dovode do zatvaranja hrskavičnih zona rasta i zaustavljanja rasta. U dječaka se testosteron iz krvi djelovanjem enzima aromataze u perifernim tkivima pretvara u estrogen. Upravo je estrogen najzaslužniji za pubertetski zamah rasta, a zbog njegove više koncentracije u djevojčica dolazi do ranijeg zatvaranja epifiznih pukotina i posljedično manje konačno dosegnute visine u usporedbi s dječacima. (10) Veća konačno dosegnuta visina u dječaka posljedica je i kasnijeg nastupa faze ubrzanog rasta. (2)

### 1.3. Etiologija preuranjenog puberteta

Preuranjeni pubertet je definiran pojavom razvoja dojki ili pubične dlakavosti prije osme godine u djevojčica, a pojavom pubične dlakavosti ili povećanjem volumena testisa više od 3 ml prije devete godine u dječaka. (13)

Uzroci preuranjenog puberteta mogu se podijeliti na ovisne i neovisne o GnRH-u. U pravom (centralnom) preuranjenom pubertetu aktivira se pulsatilni generator GnRH-a i cijeli hipotalamo-hipofizno-gonadni sustav, a slijed pubertetskih promjena isti je kao u normalnom pubertetu. U bolesnika s lažnim (perifernim) preuranjenim pubertetom povećano lučenje spolnih hormona nije uzrokovano aktiviranjem pulsatilnoga generatora GnRH-a, već je lučenje spolnih hormona uzrokovano poremećajem na razini gonada ili nadbubrežnih žlijezda. (12)

Pravi preuranjeni pubertet (*pubertas praecox vera*) isključivo je izoseksualan, a osim razvoja sekundarnih spolnih oznaka, ubrzanog koštanog sazrijevanja te ubrzanog rasta, karakteriziran je i povećanjem spolnih žlijezda. U laboratorijskim nalazima karakteristične su povišene koncentracije gonadotropina i spolnih hormona. Lažni preuranjeni pubertet (*pubertas praecox spuria, pseudopubertas praecox*) može biti izoseksualan, ali i heteroseksualan, a u kliničkoj slici uočava se razvoj sekundarnih spolnih oznaka, dok bilateralno povećanje spolnih žlijezda izostaje. U laboratorijskim nalazima izdvajaju se povišene koncentracije spolnih hormona dok su koncentracije gonadotropina suprimirane. (1, 12)

#### 1.3.1. Pravi preuranjeni pubertet

U pravom preuranjenom pubertetu razvoj sekundarnih spolnih oznaka odgovara normalnom pubertetu, iako je progresija promjena često brža. (12) U djevojčica se prvo javlja razvoj dojki, potom pubične dlakavosti, nakon čega slijedi pojava aksilarne dlakavosti i naposljetku menstruacije. U dječaka povećanje testisa prethodi povećanju penisa nakon čega

uslijedi razvoj pubične dlakavosti. (9) U dječaka se uspostavlja spermatogeneza, dok u djevojčica ciklusi, nakon inicijalno nepravilnih i anovulatornih, postaju ovulatorni pa su bolesnice fertile. (12)

Pravi preuranjeni pubertet javlja se s učestalošću od 29 : 100 000 djece i oko 5 do 10 puta je češći u djevojčica. (9, 15) Razlozi ovakve raspodjele među spolovima nisu poznati. (14) Pravi preuranjeni pubertet je idiopatski u oko 90 % djevojčica, ali samo u oko 10 % dječaka. U 27,5 % do 54 % djevojčica radi se o familijarnom obliku, pri čemu se oko 80 % predispozicije nasljeđuje po majci. Kao potencijalni uzroci spominju se mutacije niza gena: aktivacijske mutacije kisspeptina i njegovog receptora, mutacije makrorin RING-finger proteina (MKRN3), te gena TAC3, TACR3 i LIN28B. (3,7) Strukturalne abnormalnosti središnjeg živčanog sustava uzrok su preuranjenog puberteta u preko 50% dječaka, ali tek 8 do 10 % djevojčica. (3, 9) Najčešći uzroci pravog preuranjenog puberteta navedeni su u Tablici 4.

*Tablica 4. Uzroci pravog preuranjenog puberteta (Prema: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.)*

1. Idiopatski
2. Tumori središnjeg živčanog sustava (ektopični pulsatilni generator GnRH-a), drugi tumori (gliomi optičkog živca, hipotalamički astrocitomi)
3. Druge bolesti središnjeg živčanog sustava: razvojne anomalije, arahnoidne ciste, infekcije, vaskularne anomalije, traume glave, zračenje mozga, Russell-Silverov sindrom, septooptička displazija
4. Tumori koji luče gonadotropine
5. Pravi preuranjeni pubertet nakon kasnog uvođenja glukokortikoidne terapije u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom
6. Neliječena primarna hipotireoza
7. Genetski

Hipotalamički hamartomi su najčešći tumori središnjeg živčanog sustava koji uzrokuju pravi preuranjeni pubertet. Riječ je o kongenitalnoj malformaciji najčešće smještenoj u tuber cinereumu. Osim snopova fibrila i stanica glije, u hamartomu se nalaze i neurosekretorne stanice slične neuronima hipotalamusa koje intermitentno luče GnRH te na taj način dovode do razvoja pravog preuranjenog puberteta. Hamartomi u pravilu ne zahtijevaju neurokiruško liječenje već se preuranjeni pubertet uspješno zaustavlja primjenom GnRH agonista. (12) Gliomi optičkog živca mogu se javiti izolirano ili češće u bolesnika s neurofibromatozom tip 1 pri čemu u 15 do 20 % bolesnika uzrokuju razvoj pravog preuranjenog puberteta. (9)

Brojne su lezije središnjeg živčanog sustava povezane s pravim preuranjenim pubertetom. One vjerojatno prekidaju inhibitorne puteve u hipotalamusu ožiljkavanjem, invazijom ili pritiskom. (9) Radioterapija središnjeg živčanog sustava kao i neke prirodene anomalije mozga mogu dovesti do istovremenog razvoja manjka hormona rasta i pravog preuranjenog puberteta. U ove djece zbog manjka hormona rasta ne dolazi do ubrzanja rasta karakterističnog za pravi preuranjeni pubertet, a konačno dosegnuta visina je mala zbog ubrzanog koštanog dozrijevanja pod utjecajem spolnih hormona te male brzine rasta uzrokovane manjkom hormona rasta. (9, 12)

Tumori koji izlučuju gonadotropine rijetki su u dječjoj dobi, a uzrokuju pravi preuranjeni pubertet uglavnom u dječaka. (3) Lučenjem korionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotropine* – hCG) i njegovim vezanjem za receptore za LH dolazi do stimulacije Leydigovih stanica i posljedičnog lučenja testosterona. Germinativni epitel ostaje nezreo pa su testisi obično samo neznatno većeg volumena. Primjeri ovih tumora su korionepiteliomi, intrakranijalni germinoma, teratomi i hepatoblastomi. (9, 12)

Djeca koja su izložena sindromu sustezanja nakon kroničnog izlaganja visokim razinama spolnih hormona mogu razviti pravi preuranjeni pubertet kao posljedicu preuranjenog dozrijevanja hipotalamo-hipofizno-gonadne osi. To se primjerice događa u bolesnika s kasno otkrivenom ili loše reguliranom klasičnom kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom nakon uvođenja glukokortikoidne terapije ili u bolesnika nakon resekcije tumora koji luče spolne hormone. (9)

U bolesnika s neliječenom hipotireozom može doći do razvoja pravog preuranjenog puberteta u okviru rijetkog poremećaja koji se naziva Van Wyk-Grumbachov sindrom. Povišene koncentracije TSH-a vežu se za receptore za FSH i stimuliraju razvoj sekundarnih spolnih oznaka, u prvom redu razvoj dojki, te razvoj ovarijskih cista i menstrualnog krvarenja. (9) Kako izostaju efekti porasta LH-a preuranjeni pubertet povezan s hipotireozom se ponaša kao nekompletna forma gonadotropin-ovisnog puberteta. (12) Uvođenjem supstitucijske terapije hormonima štitne žlijezde normaliziraju se koncentracije TSH-a, gonadotropina i prolaktina te se zaustavlja daljnja progresija sekundarnih spolnih oznaka. (9)

Specifične genske mutacije koje dovode do preuranjenog puberteta ovisnog o gonadotropinima mogu biti aktivirajuće ili dovesti do gubitka funkcije gena. Mutacije dobitka funkcije (engl. *gain of function*) u genima koji kodiraju receptor KISS1R (GPR54) i njegov ligand KISS1 dovode do pulsatilnog lučenja GnRH-a i posljedično preuranjenog pubertetskog razvoja. (16) Mutacije gena MKRN3 opisuju se i u bolesnika sa sporadičnom formom pravog preuranjenog puberteta ali i u bolesnika s obiteljskim tipom. (14, 17) Način na koji nedostatak ekspresije MKRN3 gena dovodi do preuranjenog puberteta nije razjašnjen, a smatra se da se nasljeđuje autosomno dominantno s varijabilnom ekspresijom i nepotpunom penetracijom. (16, 17) Mutacije brojnih gena (GABRA1, NPY-Y1R, LIN28B, TAC3, TACR3, TTF1 i EAP1) koji reguliraju sekreciju GnRH-a smatraju se mogućim uzrokom preuranjenog puberteta u nekih bolesnika. (16)

### 1.3.2. Lažni preuranjeni pubertet

Bolesti koje dovode do pojave izoseksualnog i heteroseksualnog lažnog preuranjenog puberteta, odnosno gonadotropin-neovisnog preuranjenog puberteta, u djevojčica i dječaka prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Lažni preuranjeni pubertet (Prema: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.)

Djevojčice
Izoseksualni razvoj (feminizacija)
1. Tumori ovarija i autonomne funkcionalne ciste ovarija
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene
3. Uzimanje estrogena
Heteroseksualni razvoj (virilizacija)
1. Virilizirajuće forme kongenitalne adrenalne hiperplazije
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene
3. Uzimanje androgena
Dječaci
Izoseksualni razvoj (virilizacija)
1. Virilizirajuće forme kongenitalne adrenalne hiperplazije
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene
3. Tumori Leydigovih stanica
4. Liječenje androgenima
Heteroseksualni razvoj (feminizacija)
1. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene
2. Uzimanje estrogena

McCune-Albrightov sindrom pojavljuje se uglavnom u djevojčica i karakteriziran je trijasom preuranjenog pubertetskog razvoja, unilateralnim cističnim promjenama na kostima i pjegama boje bijele kave po koži. (12) Srednja dob pojave znakova puberteta je oko 3 godine, a opisana je i pojava vaginalnog krvarenja s tek 4 mjeseca života. (9) Radi se o autonomnoj aktivaciji različitih endokrinih žlijezda uključujući i ovarije, što u djevojčica može dovesti do cikličkih vaginalnih krvarenja s minimalnim povećanjem dojki. U kliničkoj slici može se naći i aktivacija kore nadbubrežnih žlijezda, štitnjače, hipofize ili paratiroidnih žlijezda s posljedičnim

razvojem Cushingovog sindroma, hipertireoze, pituitarnog gigantizma ili akromegalije ili hiperparatiroidizma. (12)

Testotoksikoza je autosomno dominantni poremećaj u kojem aktivacijska mutacija gena za receptor za LH dovodi do razvoja preuranjenog puberteta u dječaka. U laboratorijskim nalazima karakteristične su visoke koncentracije testosterona, a osim preuranjenog dozrijevanja Leydigovih stanica, može doći i do sazrijevanja Sertolijevih stanica i razvoja spermatogeneze. (12) Znakovi puberteta javljaju se već oko 2. do 3. godine. (9)

### 1.3.3. Nepotpuni preuranjeni spolni razvoj

Prematurna telarhe je preuranjeni razvoj dojki, unilateralan ili bilateralan, bez drugih sekundarnih spolnih oznaka. Najčešće se javlja u dojenačko doba, do 2. godine života, a rijetko nakon 4. godine. (3) Etiologija ovog benignog poremećaja nije u potpunosti razjašnjena. (12) Brzina rasta u ovih je djevojčica normalna, nema ubrzanog koštanog dozrijevanja, a povećanje dojki većinom regredira od 6. mjeseca do 6. godine života. (3) Iako promjene najčešće spontano regrediraju, dijete je potrebno pratiti jer u manjeg broja bolesnica može nastupiti razvoj pravog ili lažnog preuranjenog puberteta. (12)

Prematurna adrenaarhe je preuranjena pojava znakova androgene aktivnosti prije osme godine u djevojčica i devete u dječaka. (20) Klinička prezentacija najčešće uključuje pojavu pubične dlakavosti iza koje slijedi, ali i kojoj može prethoditi pojava aksilarne dlakavosti. Iako djeca mogu imati ubrzano koštano dozrijevanje i veću brzinu rasta, konačno dosegnuta visina u skladu je s genetskim potencijalom. (4, 20) Simptomi mogu obuhvaćati i pojavu akni, masnog vlasišta i odrasli tip tjelesnog mirisa, dok rast testisa, penisa i razvoj dojki izostaju. (21) Točna etiologija nije poznata, ali se pretpostavlja da je riječ o preuranjenom sazrijevanju zone reticularis nadbubrežnih žlijezda. (4) Posljedično su povišene koncentracije adrenalnih androgena, prvenstveno DHEA-a i DHEAS-a u krvi te 17-ketosteroida u urinu. (12) Definitivna

dijagnoza postavlja se praćenjem te laboratorijskim pretragama kojima je potrebno isključiti druge uzroke pravog i lažnog preuranjenog puberteta, u prvom redu neklasičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju (engl. *non-classical congenital adrenal hyperplasia* – NKKAH) i virilizirajuće tumore kore nadbubrežne žlijezde. (4, 12) Iako se prematurna adrenaža smatra benignim stanjem, u nekih pacijenata je uočen povećan rizik od razvoja sindroma policističnih jajnika i hiperandrogenizma te metaboličkog sindroma (dislipidemija, hipertenzija, inzulinska rezistencija, abdominalna pretilost) u odraslo doba. (9)

Prematurna menarhe je izolirano vaginalno krvarenje u odsustvu sekundarnih spolnih oznaka. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih češćih uzroka krvarenja poput vulvovaginitisa, traume ili stranog tijela. (9) Većina djevojčica ima jednu do tri epizode krvarenja koje spontano prestaju, a pubertet naposljetku nastupa u normalno vrijeme. (19) Koncentracije gonadotropina u plazmi su normalne, a razine estradiola mogu biti povišene. (9)

#### 1.4. Dijagnostika preuranjenog puberteta

Procjena djeteta sa sumnjom na preuranjeni pubertet uključuje obiteljsku i osobnu anamnezu, fizikalni pregled i procjenu brzine rasta. U obiteljskoj anamnezi važno je doznati podatke o početku puberteta u roditelja, što može upućivati na nasljednu sklonost preuranjenom pubertetu ili može upućivati na etiologiju nekih od varijanti potpunog ili nepotpunog puberteta. (22) U djeteta je potrebno doznati dob prilikom pojave znakova puberteta te brzinu njihova napredovanja. Početak puberteta prije četvrte godine života uvijek je patološki. U anamnezi treba ispitati redoslijed pojave sekundarnih spolnih oznaka i dodatnih znakova puberteta (promjene mirisa tijela, akne, vaginalni iscjedak ili krvarenje). Potrebno je procijeniti brzinu rasta koja, ukoliko je povećana, može upućivati na zamah rasta karakterističan za pubertet. (21, 23) Traume i infekcije središnjega živčanog sustava, medikamentozna i radioterapija mogu upućivati na patološku etiologiju preuranjenog puberteta. (21)



U fizikalnom pregledu treba zabilježiti antropometrijska mjerenja – visinu, težinu i indeks tjelesne mase (ITM) i usporediti ih s referentnim vrijednostima za dob i spol te procijeniti brzinu rasta, kao i očekivanu visinu obzirom na srednju visinu roditelja. (21) Sekundarne spolne oznake, razvoj pubične dlakavosti i veličina dojki procijenjena palpacijom te razvoj spolovila u dječaka, stupnjuju se po Tanneru. (1, 2, 21) U slučaju sumnje na intrakranijalnu patologiju, neurološki pregled je neizostavan uz pregled očnog fundusa i vidnog polja. (1, 22)

U oba spola treba izmjeriti koncentracije tiroksina, FSH-a i LH-a, testosterona u dječaka i estradiola u djevojčica. (1) Ako su prisutni znakovi adrenahe, laboratorijska obrada se proširi na mjerenje koncentracija DHEAS-a, androstendiona te 17-hidroksiprogesterona (17-OHP). (3) Najčešće se mjere bazalne koncentracije gonadotropina, pri čemu prepubertetsko razdoblje karakterizira niska koncentracija LH-a uz normalnu (nesuprimiranu) koncentraciju FSH-a ( $LH : FSH < 1$ ), dok pubertet karakterizira viša koncentracija LH-a u odnosu na FSH ( $LH : FSH > 1$ ). Bazalna koncentracija LH-a viša od 0,3 IU/L smatra se pouzdanim laboratorijskim znakom pravog preuranjenog puberteta, no ukoliko je koncentracija niža od 0,3 IU/L, a sumnja na CPP postoji radi se stimulacijski test s GnRH analogom. (21,22) Intravenski se daje bolus GnRH analoga u dozi od 2.5 µg/kg (maksimalno 100 µg) i svakih 15 do 30 minuta unutar 2 sata uzima uzorak krvi za mjerenje koncentracije LH-a. Vršna vrijednost koncentracije LH-a veća od 5 IU/L nakon stimulacije odgovara početku pubertetskog razvoja. U djevojčica sa stupnjem pubertetskog razvoja Tanner 2 zbog niskih koncentracija LH-a postoji dodatni kriterij omjera vršnih koncentracija LH-a i FSH-a većeg od 0,66 i/ili koncentracija estradiola viša od 50 pg/mL 20 do 24 sata nakon stimulacije koji upućuju na razvoj preuranjenog puberteta. (24)

Kako bismo utvrdili koštanu (biološku) dob djeteta potrebna je radiografija lijeve šake i zapešća čime se procjenjuje koštana dob najčešće prema atlasu koštane zrelosti po Greulich i Pyle-u. U slučaju postojanja dugotrajne stimulacije spolnim hormonima dijete će imati ubrzano koštano dozrijevanje. (21, 23)

U svih djevojčica sa znakovima preuranjenog razvoja sekundarnih spolnih oznaka radi se ultrazvučni pregled zdjelčnih organa. U CPP-u jajnici su aktivni s više od 6 cista većih od 4 mm u promjeru, dok se manji broj (< 3) većih cista može naći kod prematurne telarhe. Oblik maternice poput kruške (promjer fundusa veći od promjera cerviksa) posljedica je estrogenske

aktivnosti u CPP-u, dok kod premturane telarhe maternica ima pretpubertalni tubularni izgled (promjer fundusa i cerviksa slični). Duljina maternice veća od 3,5 cm i volumen veći od 1,8 ml odgovaraju početku puberteta. (3, 23)

Pri dijagnozi pravog preuranjenog puberteta potrebno je učiniti magnetsku rezonanciju (MR) hipotalamo-hipofizne (HH) regije s kontrastom kako bi se isključila intrakranijalna lezija. (22) Prema smjernicama Američke pedijatrijske akademije MR HH regije treba napraviti kod svih dječaka sa CPP-om, djevojčica mlađih od 6 godina i djece koja se prezentiraju s neurološkom simptomatologijom. (21) U literaturi postoje različiti stavovi o potrebi neuroradiološke dijagnostike u djevojčica u dobi između šeste i osme godine koje nemaju neurološku simptomatologiju. (3, 21)

### 1.5. Liječenje preuranjenog puberteta

Odluka o liječenju pravog preuranjenog puberteta temelji se na procjeni nekoliko faktora poput dobi nastupa CPP-a, brzini progresije puberteta, psihološkog učinka na pacijenta te učinka na konačnu visinu. Liječenje nije potrebno u sve djece sa CPP-om. (3) Ciljevi uvođenja terapije su spriječiti progresiju sekundarnih spolnih oznaka u oba spola te menstruacije u djevojčica, očuvanje potencijala rasta te preveniranje psihosocijalnih poteškoća. (26) Lijek izbora u liječenju pravoga preuranjenog puberteta jesu depo preparati GnRH agonista (sintetički analozi GnRH-a). (1) Pulsatilna stimulacija hipofize s GnRH-om dovodi do lučenja FSH-a i LH-a, dok kontinuirana stimulacija s GnRH-om dovodi do inhibicije njihove produkcije. Na tom se principu zasniva liječenje pravog preuranjenog puberteta pri čemu kontinuirana primjena analoga GnRH-a (depo) dovodi do supresije fiziološkog pulsatilnog izlučivanja gonadotropina, sinteze spolnih hormona i gametogeneze. Nakon primjene dolazi do regresije pubertetskih promjena u oba spola i prestanka cikličkog krvarenja u djevojčica. (1, 9) Nakon prve injekcije depo preparata može nastupiti tranzitorni porast koncentracija FSH-a, LH-a i spolnih hormona, što u djevojčica može izazvati oskudno vaginalno krvarenje. Nakon 4 do 6 tjedana postiže se

potpuna supresija gonadotropina i spolnih hormona koja se zadržava cijelo vrijeme liječenja. Unutar prvih 6 mjeseci uočava se regresija pubertetskih promjena. U oba spola usporava se brzina rasta i koštano dozrijevanje. (1, 3) U djevojčica u kojih je razvoj dojki napredovao do stupnja 2 ili 3 po Tanneru dolazi do regresije veličine dojke, dok u onih sa stupnjem 3 do 4 prije početka terapije dojke ostaju nepromijenjene. Pubična dlakavost perzistira. Menstruacija, ako je bila prisutna prije liječenja, prestaje. (1, 9) Nuspojave se rijetko javljaju (terapija nema negativni učinak na fertilitet i mineralizaciju kostiju). (1) Povoljan učinak terapije na konačno dosegnutu visinu postiže se ukoliko je terapija uvedena prije 6. godine života, no utjecaj na konačno dosegnutu visinu ukoliko je terapija uvedena iza 8. godine je slab. Terapija se prekida kada dijete napuni dob normalnog početka puberteta. (30) Menstrualni ciklusi se uspostavljaju nakon prosječno 18 mjeseci (6 – 24 mj.) od prekida terapije. (1, 9)

Ako je preuranjeni pubertet neovisan o GnRH-u posljedica McCune-Albrightova sindroma u liječenju se koriste inhibitori aromataze (letrozol 1,25 – 2,5 mg/dan per os ili anastrozol 1 mg/dan per os) koji sprječavaju završni korak u sintezi estrogena. Dobar učinak može imati i tamoksifen, antagonist estrogena. U dječaka antagonisti androgena (spironolakton 100 – 200 mg/dan) ublažavaju učinke suviška androgena. (9)

Premature adrenarhe i telarhe su benigna stanja za koja liječenje nije potrebno, no preporučuju se redovite kontrole zbog mogućnosti razvoja preuranjenog puberteta. (9)

## 2. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada jest ispitati kliničke, biokemijske i radiološke osobine djece s pravim preuranjenim pubertetom liječenih u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom desetogodišnjeg razdoblja. Istraživanjem će se utvrditi udio bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na druge varijante nepotpunog ili lažnog preuranjenog puberteta u ispitivanoj skupini. Ispitat će se i učestalost pravog preuranjenog puberteta u desetogodišnjem razdoblju. U bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom utvrdit će se prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze, distribucija po spolu, klinička slika i dijagnostički parametri prilikom postavljanja dijagnoze te udio bolesnika u kojih je provedena terapija GnRH agonistima.

### 3. MATERIJALI I METODE

U Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb retrospektivno su prikupljeni podatci iz medicinske dokumentacije pacijenata liječenih u Zavodu koji se vode pod dijagnozom prijevremenog puberteta (*pubertas praecox*). Za analizu su uzeti podatci o pacijentima liječenim u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 1. siječnja 2019. godine. U ovom desetogodišnjem razdoblju ukupno je izdvojeno 680 pacijenata.

Bolesnici koji su vođeni pod dijagnozom preuranjenog puberteta dalje su razvrstani u dvije skupine. U prvu skupinu uključeni su bolesnici s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta (*pubertas praecox vera*), dok su u drugu uključeni bolesnici s vodećim dijagnozama prematurne adrenarhe, neklasične kongenitalne adrenalne hiperplazije, prematurne telarhe ili prematurne menarhe.

U bolničkom informacijskom sustavu pronađena je medicinska dokumentacija pacijenata iz prve skupine te su prikupljeni podatci o datumu postavljanja dijagnoze, spolu, rodnoj masi, dobi kod prvog pregleda, vodećim simptomima, pridruženim bolestima, tjelesnoj visini, tjelesnoj težini, indeksu tjelesne mase, stupnju razvoja dojki i pubične dlakavosti djevojčica ili pubične dlakavosti dječaka po Tanneru pri prvom pregledu, razinama hormona (LH-a, estradiola ili testosterona), koštanoj dobi, MR-u hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom te dobi menarhe i dobi menarhe kod majke. Iz te skupine posebno je izdvojena podskupina pacijenata koji su primali terapiju GnRH analozima te su o njima prikupljeni dodatni podatci o dobi pri uvođenju terapije te dobi pri završetku terapije. U drugoj skupini bolesnika analizirana je raspodjela po pojedinim dijagnozama, no ova skupina nije bila predmet daljnje analize.

Dijagnoza pravog preuranjenog puberteta postavljena je na osnovu kliničke slike (razvoj sekundarnih spolnih oznaka prije 8. godine u djevojčica, prije 9. godine u dječaka ili pojava menarhe prije 10. godine), ubranog rasta, laboratorijskih nalaza (povišene koncentracije gonadotropina, u prvom redu LH-a, te spolnih hormona), ubranog koštanog dozrijevanja, te

nalaza UZV-a jajnika i maternice koji upućuju na folikulogenezu, povećan volumen jajnika te estrogenu stimulaciju maternice.

Koštano dozrijevanje, odnosno koštana dob procijenjena je usporedbom sa standardiziranim snimkama u atlasu koštane zrelosti prema Greulich i Pyle-u. (50)

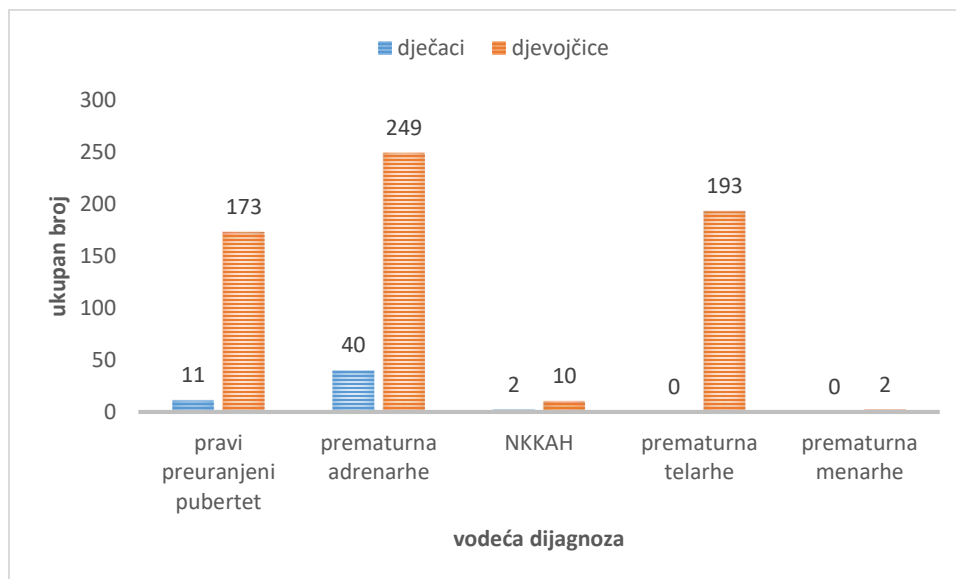
Tjelesna visina i težina te indeks tjelesne mase uspoređeni su s referentnim vrijednostima za dob i spol prema centilnim krivuljama napravljenim od strane CDC-a (*The Centers for Disease Control and Prevention*).

Podatci su prikazani tablično i grafički. U analizi su se koristile metode deskriptivne statistike, a statistička analiza provedena je u programu Microsoft Office Excel 2016.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografske osobitosti bolesnika

Od 1. siječnja 2009. godine do 1. siječnja 2019. godine u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb liječeno je ukupno 680 bolesnika s dijagnozom prijevremenog puberteta. U ispitivanoj skupini bilo je 627 (92,2 %) djevojčica i 53 (7,8 %) dječaka. Omjer ženskih i muških bolesnika bio je 11,8 : 1. Od ukupnog broja bolesnika njih 184 (27,1 %) liječeno je zbog pravog preuranjenog puberteta, dok je u 496 bolesnika (72,9 %) postavljena dijagnoza nekog od drugih uzroka lažnog preuranjenog puberteta ili nepotpunih varijanti pubertetskog razvoja. U 249/680 (42,5 %) pacijenata vodeća dijagnoza bila je prematurna adrenarhe, a pri tome u 249/627 (39,7 %) djevojčica i 40/53 (75,5 %) dječaka. Dijagnoza NKKAH-a postavljena je u 12/680 (1,8 %) pacijenata, pri čemu je bilo 10/627 (1,6 %) djevojčica i 2/53 (3,8 %) dječaka. Prematurna telarhe bila je vodeća dijagnoza u 193/680 (28,3 %) pacijenata, odnosno 193/627 (30,8 %) djevojčica, dok je prematurna menarhe bila vodeća dijagnoza u 2/680 (0,3 %) pacijenata, odnosno 2/627 (0,3 %) djevojčica. Distribucija bolesnika s uputnom dijagnozom prijevremenog puberteta prema spolu i postavljenim dijagnozama prikazana je na Grafikonu 1.



*Grafikon 1. Distribucija bolesnika s uputnom dijagnozom prijevremenog puberteta prema spolu i postavljenim dijagnozama (ukupno 680 bolesnika, 627 djevojčica i 53 dječaka)*

Od ukupno 184 pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom, liječenje GnRH analogom provedeno je u 107 (58,2 %) pacijenata, dok ostalih 78 (41,8 %) nije primalo terapiju.

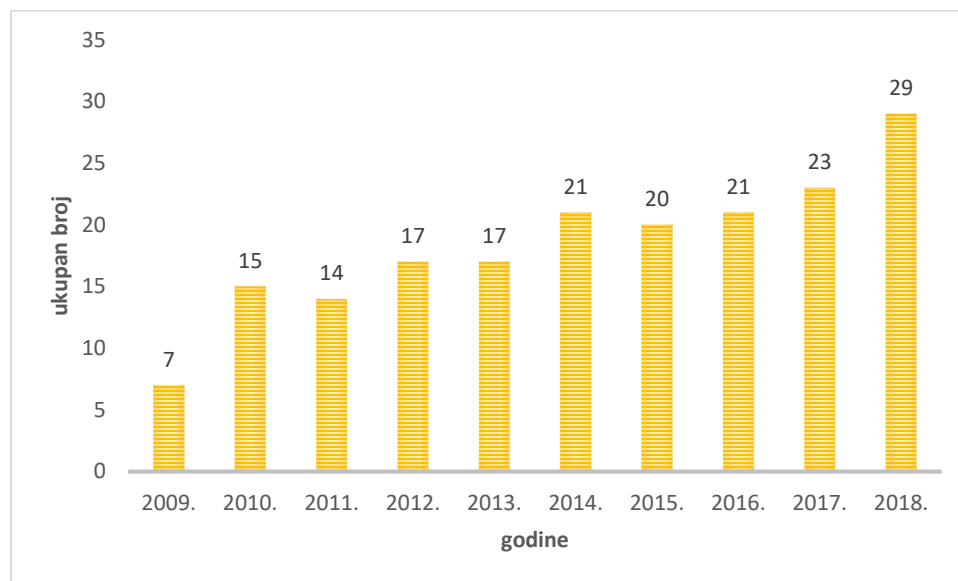
U daljnjoj analizi obrađeni su podaci skupine bolesnika s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta.

#### 4.2. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po godinama

Tijekom promatranog desetogodišnjeg razdoblja ispitali smo učestalost novootkrivenih bolesnika godišnje i prikazali na Grafikonu 2. Broj novootkrivenih bolesnika bio je najmanji 2009-te godine kada je u 7/184 (3,8 %) pacijenta postavljena dijagnoza pravog preuranjenog puberteta, dok je 2019-te godine bilo 29/184 (15,8%) novootkrivenih bolesnika. Rezultati



istraživanja pokazali su porast u godišnjem broju novootkrivenih bolesnika tijekom promatranog razdoblja.



*Grafikon 2. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po godinama (N = 184)*

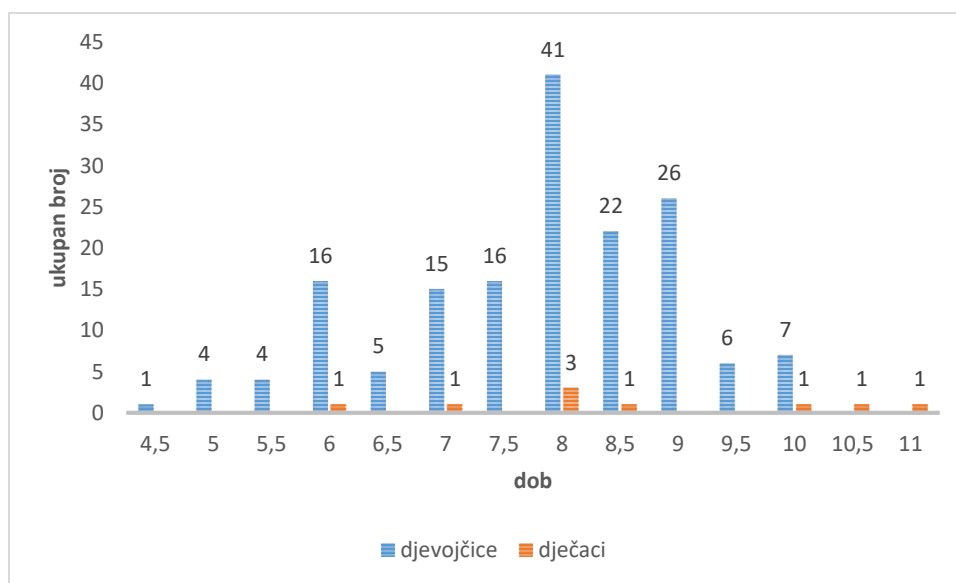
#### 4.3. Osobitosti bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom

U ispitivanoj skupini bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom (N = 184) bilo je 11 dječaka (6 %) i 173 djevojčice (94 %). Omjer ženskih i muških bolesnika bio je 15,7 : 1. Raspodjela bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po spolu prikazana je u Tablici 6.

Tablica 6. Raspodjela bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po spolu

	broj bolesnika	udio
<b>djevojčice</b>	173	94 %
<b>dječaci</b>	11	6 %
<b>ukupno</b>	184	100 %

Od ukupno 184 pacijenta uključena u istraživanje, podatak o dobi pri prvom pregledu bio je dostupan za njih 172 (93,5 %), a pri tome je bilo 163/173 (94,2 %) djevojčice i 9/11 (81,8 %) dječaka. Prosječna dob bolesnika pri prvom pregledu iznosila je  $7,9 \pm 1,2$  godine. Za djevojčice je bila  $7,8 \pm 1,2$  godine, a  $8,5 \pm 1,6$  godina za dječake. Najmlađa pacijentica imala je 4,5 godina, dok je najmlađi pacijent imao 6 godina. Raspodjela bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po spolu i dobi prilikom prvog pregleda prikazana je na Grafikonu 3.



Grafikon 3. Raspodjela bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom po spolu i dobi prilikom prvog pregleda (ukupno 184 bolesnika, 173 djevojčice i 11 dječaka)

Podatci o rodnoj masi bili su dostupni za 67/184 (36,4 %) bolesnika. Prosječna rodna masa iznosila je  $3172 \pm 662$  (710 – 4455) grama. Nisku porođajnu masu (< 2500 g) imalo je 8/184 (4,3 %) bolesnika.

#### 4.4. Klinička slika bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom prilikom prezentacije

##### 4.4.1. Vodeći simptomi

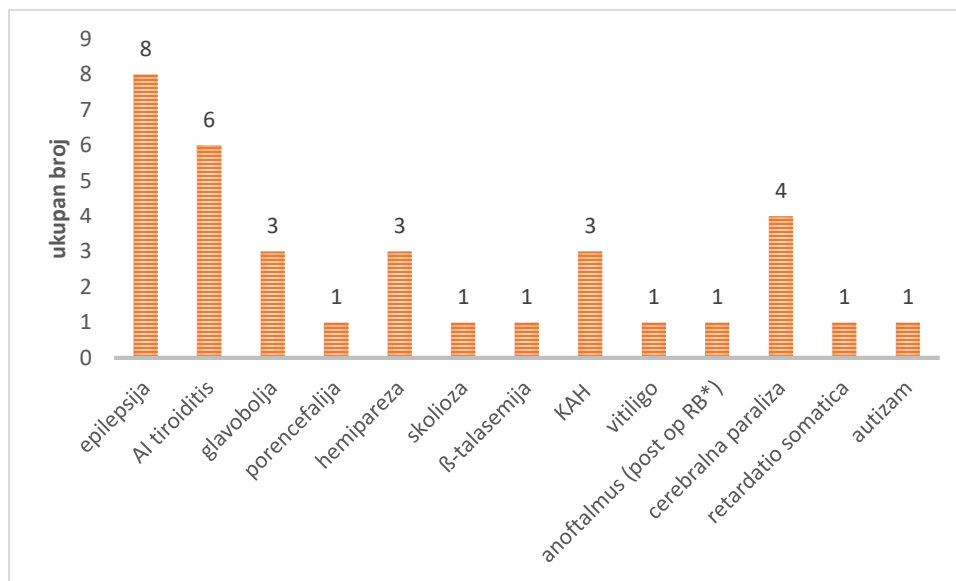
Podatci o vodećim simptomima prilikom prvog pregleda bili su dostupni za 166/184 (90,2 %) pacijenta, a pri tome za 160/173 (92,5 %) djevojčice i 6/11 (54,5 %) dječaka. Za svakog bolesnika izdvojena su do tri vodeća simptoma prilikom prezentacije. Najčešći simptomi u djevojčica bili su povećanje dojki (133/160; 83,1 %) i pubična dlakavost (86/160; 53,8 %), a najrjeđi akne (1/160; 0,6 %). U svih dječaka uočena je pubična dlakavost (6/6; 100 %), a na drugom mjestu po učestalosti bila je aksilarna dlakavost (4/6; 66,7 %). Učestalost pojedinih simptoma u djevojčica i dječaka s pravim preuranjenim pubertetom prikazana je u Tablici 7.

*Tablica 7. Učestalost pojedinih simptoma u djevojčica i dječaka s pravim preuranjenim pubertetom prilikom prvog pregleda; NP – nije primjenjivo*

<b>simptom</b>	<b>frekvencija simptoma u djevojčica (n=160)</b>	<b>udio simptoma u skupini djevojčica</b>	<b>frekvencija simptoma u dječaka (n=6)</b>	<b>udio simptoma u skupini dječaka</b>
<b>povećanje dojki</b>	133	83,1 %	NP	NP
<b>pubična dlakavost</b>	86	53,8 %	6	100 %
<b>aksilarna dlakavost</b>	10	6,3 %	4	66,7 %
<b>akne</b>	1	0,6 %	1	16,7 %
<b>pojačan miris znoja</b>	25	15,6 %	1	16,7 %
<b>vaginalno krvarenje</b>	8	5 %	NP	NP
<b>pojačano mašćenje kose i lica</b>	16	10 %	1	16,7 %
<b>promjene u ponašanju</b>	4	2,5 %	1	16,7 %
<b>povećanje spolovila</b>	NP	NP	1	16,7 %
<b>vaginalni iscjedak</b>	24	15 %	NP	NP

#### 4.4.2. Pridruženi komorbiditeti

Od 184 pacijenta, 139 (75,5 %) ih nije imalo pridruženih komorbiditeta, a za njih 11 (6,0 %) taj podatak nije bio dostupan. Preostala 34 (18,5 %) pacijenta imala su pridružene komorbiditete. Najčešće se radilo o epilepsiji koja je bila prisutna u 8/34 (23,5 %) pacijenta. Distribucija pridruženih komorbiditeta u bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom prikazana je na Grafikonu 4.



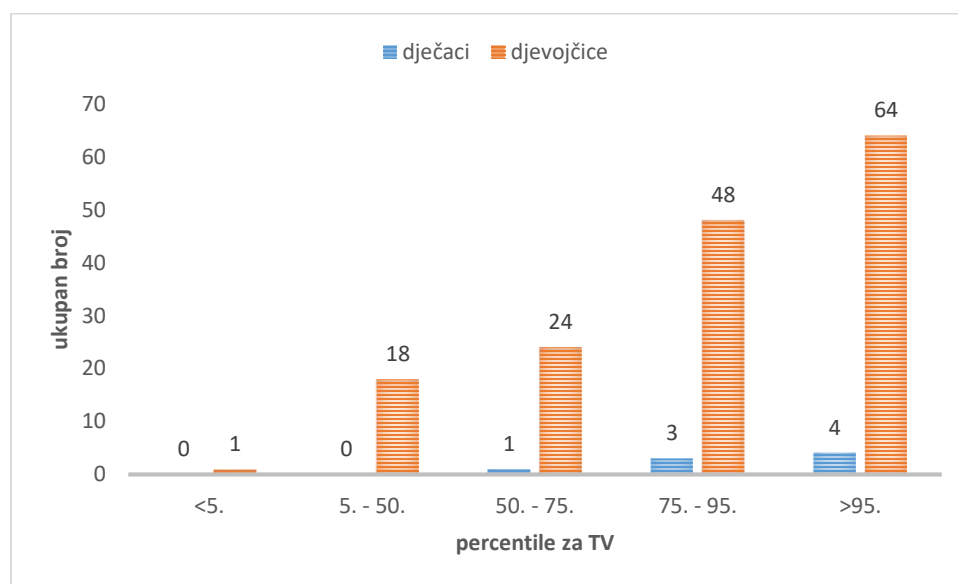
Grafikon 4. Distribucija pridruženih komorbiditeta u bolesnika s pravim preuranjenim pubertetom; RB – retinoblastom (N = 34)

#### 4.4.3. Tjelesna visina, težina i indeks tjelesne mase

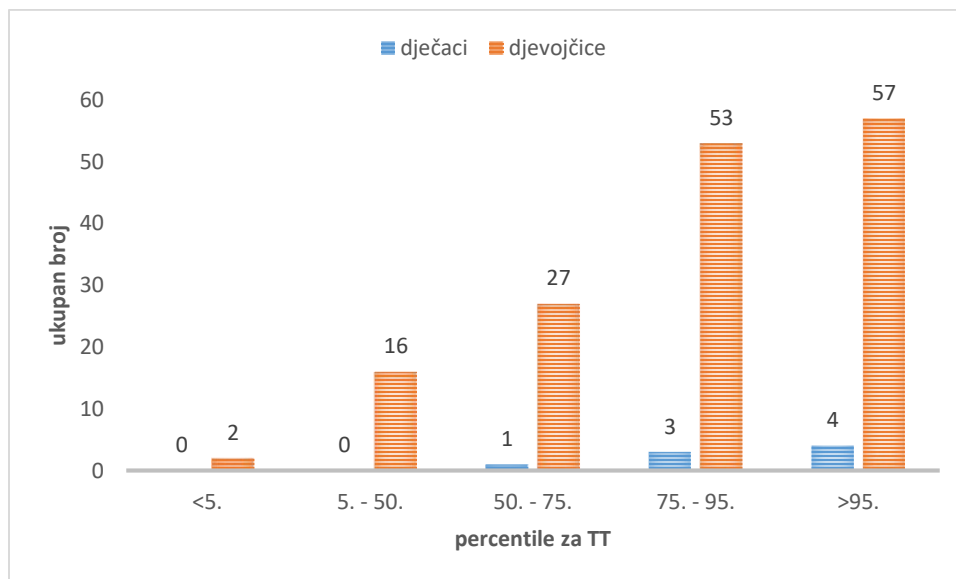
Podatci o tjelesnoj visini (TV) i težini (TT) pri prvom pregledu bili su dostupni za 163/184 (88,6 %) pacijenta, od toga za 155/173 (89,6 %) djevojčice i 8/11 (72,7 %) dječaka. U 144/163 (88,4 %) bolesnika tjelesna visina je bila iznad 50. percentile i to u 137/155 (88,4 %) djevojčica i 8/8 (100 %) dječaka. U 64/155 (41,3 %) djevojčica i 4/8 (50 %) dječaka tjelesna visina bila je iznad 95. percentile. Samo 19/155 (12,3 %) djevojčica imalo je tjelesnu visinu ispod 50. percentile, a niti jedan dječak visinom nije bio ispod 50. percentile. Prosječna tjelesna visina izražena kao *standard deviation score (SDS)* iznosila je  $+1,4 \pm 1,3$  za djevojčice, a  $+1,3 \pm 0,7$  za dječake.

Tjelesna težina je u 145/163 (89 %) bolesnika bila iznad 50. percentile i to u 137/155 (88,4 %) djevojčica i 8/8 (100 %) dječaka. Iznad 95. percentile tjelesnom težinom bilo je 57/155

(36,8 %) djevojčica i 4/8 (50%) dječaka. U tek 18/155 (11,6%) djevojčica tjelesna težina bila je ispod 50. percentile, dok niti jedan dječak nije težinom bio ispod 50. percentile. Prosječna tjelesna težina izražena kao *standard deviation score (SDS)* iznosila je  $+1,2 \pm 1,0$  za djevojčice i  $+1,6 \pm 1,0$  za dječake. Raspodjela tjelesne visine pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol prikazana je na Grafikonu 5, dok je raspodjela tjelesne težine pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol prikazana na Grafikonu 6.

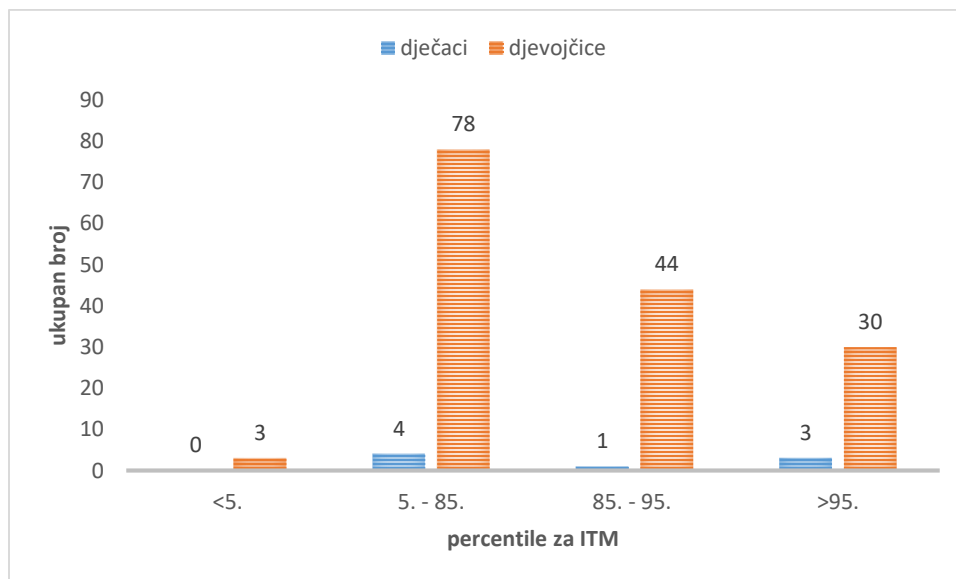


*Grafikon 5. Raspodjela tjelesne visine (TV) pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol (ukupno 163 pacijenta, 155 djevojčica i 8 dječaka)*



*Grafikon 6. Raspodjela tjelesne težine (TT) pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol (ukupno 163 pacijenta, 155 djevojčica i 8 dječaka)*

Podatci o indeksu tjelesne mase (ITM) izračunati su iz podataka o tjelesnoj visini i težini prema formuli:  $TT \text{ (kg)} \div TM^2 \text{ (m}^2\text{)}$  i uspoređeni s referentnim vrijednostima za ITM prema dobi i spolu prema CDC-u (*The Centers for Disease Control and Prevention*). Prilikom prvog pregleda, indeks tjelesne mase ispod 5. percentile imalo je 3/163 (1,8 %) pacijenta, a između 5. i 85. percentile 82/163 (50,3 %) pacijenta. U 45/163 (27,6 %) pacijenta ITM je bio između 85. i 95. percentile što odgovara prekomjernoj tjelesnoj težini. Pri tome je bilo 44/155 (28,4 %) djevojčica i 1/8 (12,5 %) dječaka. U 33/163 (20,2 %) pacijenta ITM je bio iznad 95. percentile što odgovara pretilosti. Pri tome je bilo 30/155 (19,4 %) djevojčica i 3/8 (37,5 %) dječaka. Raspodjela indeksa tjelesne mase pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol prikazana je na Grafikonu 7.



*Grafikon 7. Raspodjela indeksa tjelesne mase pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol (ukupno 163 pacijenta, 155 djevojčica i 8 dječaka)*

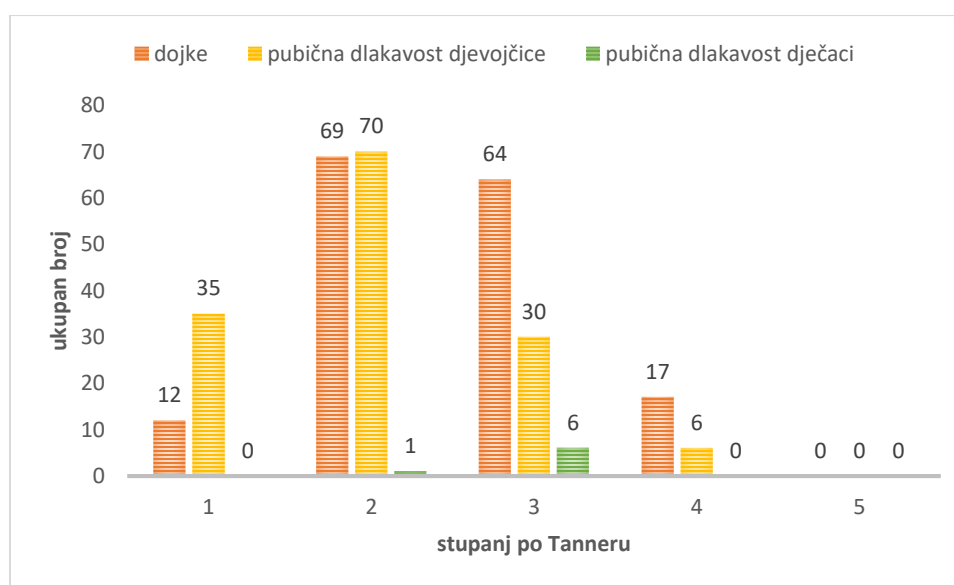
#### 4.4.4. Razvoj sekundarnih spolnih oznaka (stupnjevi po Tanneru)

Pri prvom pregledu pacijenata procijenjeni su stupnjevi razvoja sekundarnih spolnih oznaka po Tanneru, u djevojčica stupanj razvoja dojki te stupanj razvoja pubične dlakavosti, a u dječaka stupanj razvoja pubične dlakavosti. Podatci o razvoju dojki bili su dostupni za 162/173 (93,6 %) pacijentice, a od toga ih je 69/162 (42,6 %) imalo stupanj 2 po Tanneru. Stupanj 1 razvoja dojki po Tanneru imalo je 12/162 (7,4 %) pacijentice, dok je stupanj 3 imalo 64/162 (39,5 %) pacijentice, a stupanj 4 je imalo 17/162 (10,5 %) pacijentice.

Podatci o stupnju razvoja pubične dlakavosti po Tanneru pri prvom pregledu bili su dostupni za 141/162 (76,6 %) pacijentice, a od toga ih je 70/141 (48 %) imalo stupanj 2 razvoja pubične dlakavosti. Stupanj 1 imalo je 35/141 (23,6 %) pacijentice, a stupanj 3 imalo je 30/141 pacijentice te je njih 6/141 (4,1 %) imalo stupanj razvoja pubične dlakavosti Tanner 4.



U skupini dječaka podatci o stupnju razvoja pubične dlakavosti po Tanneru analizirani su za 7/11 (63,6 %) pacijenata. Stupanj 3 razvoja pubične dlakavosti imalo je 6/7 (85,7 %) pacijenata, dok je 1/7 (14,3%) pacijenata imalo stupanj razvoja pubične dlakavosti Tanner 2. Raspodjela frekvencija pojedinih stupnjeva po Tanneru za razvoj dojki, pubične dlakavosti djevojčica i pubične dlakavosti dječaka prikazana je na Grafikonu 8.



Grafikon 8. Raspodjela frekvencija pojedinih stupnjeva po Tanneru za razvoj dojki ( $N = 162$ ), pubične dlakavosti ( $N = 141$ ) djevojčica i pubične dlakavosti ( $N = 7$ ) dječaka

#### 4.4.5. Nalazi laboratorijskih pretraga

Podatci o koncentraciji LH-a prilikom prezentacije bili su dostupni za 124/184 (67,4 %) pacijenta, a pri tome za 118/173 (68,2 %) djevojčice i 7/11 (63,6 %) dječaka. Koncentraciju višu

od 0,3 IU/l imalo je 61/117 (52,5 %) djevojčica i 3/7 (42,9 %) dječaka. Koncentracija LH-a bila je viša od 0,9 IU/l u 34/117 (29 %) djevojčica i 2/7 (28,6 %) dječaka.

Podatci o koncentraciji estradiola prilikom prezentacije bili su dostupni za 118/173 (68,2 %) djevojčice, a pri tome je 61/118 (51,7 %) djevojčica imala mjerljive koncentracije estradiola više od 37 pmol/l. Koncentracije estradiola bile su u rasponu 37 – 258 pmol/l.

Koncentracije testosterona u dječaka prilikom prezentacije bile su dostupne za 7/11 (63,6 %) dječaka i pri tome su bile u rasponu 0,17 – 12,2 nmol/l.

#### 4.4.6. Koštana dob

Podatci o koštanoj dobi dobiveni radiografijom lijeve šake i zapešća te procjenom koštane dobi prema Greulich i Pyle-u bili su poznati za 129/184 (70,1 %) pacijenta. Prosječno odstupanje koštane od kronološke dobi iznosilo je  $+2,0 \pm 1,2$  godine za sve pacijente. Koštana dob odstupala je od kronološke za  $+2,0 \pm 1,2$  godine u djevojčica te za  $+2,2 \pm 1,9$  godina u dječaka.

#### 4.4.7. MR hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom

Od ukupno 184 pacijenta, nalazi MR-a hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom bili su dostupni za 61/184 (33,2 %) pacijenta i to za 56/173 (30,4 %) djevojčice i 5/11 (45,5 %) dječaka. Od 61 pacijenta, 38 (62,3 %) ih je imalo uredan nalaz, od čega 35/56 (62,5 %) djevojčica i 3/5 (60 %) dječaka. Patološki nalaz imala su 23 (37,7 %) pacijenta, a pri tome 21/56 (37,5 %) djevojčica i 2/5 (40 %) dječaka. Od ukupnog broja ( $n = 27$ ) patoloških nalaza MR-a, dio supstrata

ne može se povezati sa razvojem pravog preuranjenog puberteta. Najčešći patološki supstrat na MR-u hipotalamo-hipofizne regije je Rathkeova cista koja je nađena u 6/27 (22,3 %) pacijenata i predstavlja slučajan nalaz, odnosno nije etiološki vezana uz patologiju pravog preuranjenog puberteta. Cista pinealne žlijezde koja je nađena u 4/27 (14,8 %) pacijenata iznimno rijetko uzrokuje CPP, a češće je slučajan nalaz s prevalencijom 1 – 4 % u općoj populaciji. Mikroadenom hipofize također je bio prisutan u 4/27 (14,8 %) pacijenata, a samo iznimno rijetko može biti uzrok CPP-a posredstvom lučenja FSH-a (u literaturi je opisano manje od 10 slučajeva). (51) Od ukupno 13 patoloških supstrata koji se mogu etiološki povezati s razvojem CPP-a, 2 su bila u dječaka, a 11 u djevojčica te tako prevalencija patoloških lezija za dječaka iznosi 40 % (2/5), dok za djevojčice iznosi 19,6 % (11/56). Raspodjela patoloških supstrata opisanih na MR-u hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom prema spolu prikazana je u Tablici 8.

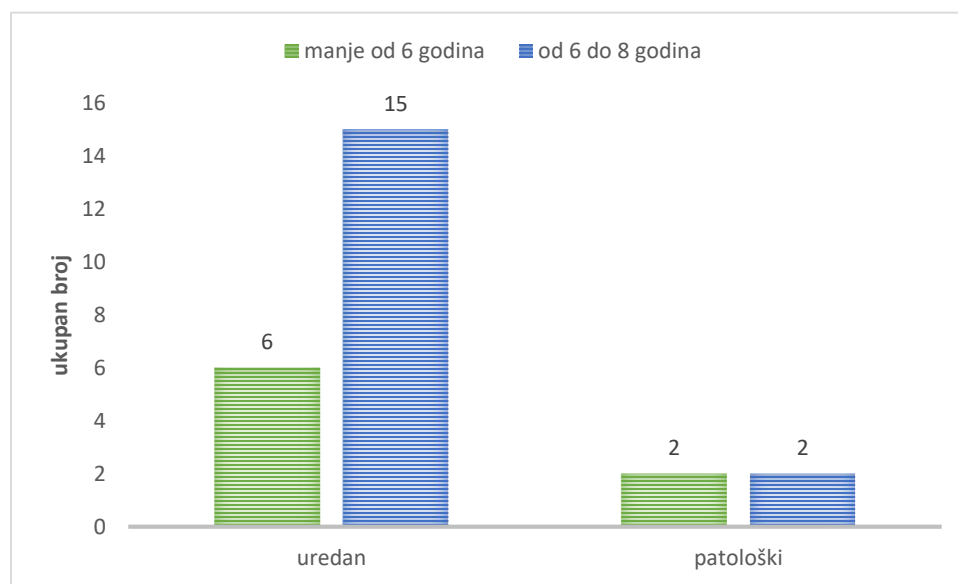
Tablica 8. Raspodjela patoloških supstrata opisanih na MR-u hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom prema spolu; VP – ventrikulo-peritonealna

	djevojčice	dječaci
<b>hipotalamički hamartom</b>	1	0
<b>cista pinealne žlijezde*</b>	4	0
<b>Rathkeova cista*</b>	6	0
<b>stanje nakon operacije pilocitičkog astrocitoma</b>	0	1
<b>stanje nakon hidrocefalusa</b>	1	0
<b>mikroadenom hipofize*</b>	4	0
<b>gliom optičkog živca</b>	0	1
<b>Chiari II</b>	2	0
<b>ageneza corpus callosuma</b>	1	0
<b>leukomalacija obostrano parijetookcipitalno</b>	1	0
<b>hamartom tuber cinereum</b>	1	0
<b>stanje nakon djelomične redukcije tumora selarne i supraselarne regije</b>	1	0
<b>stanje nakon desnostrane hemisferektomije</b>	1	0
<b>stanje nakon operacije meningomijelokele, VP drenaža</b>	2	0

*\*najvjerojatnije nisu uzrok pravog preuranjenog puberteta*

Nalazi MR-a hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom u djevojčica podijeljeni su u dvije skupine prema dobi djevojčica. U prvoj skupini djevojčica mlađih od 6 godina bilo je njih 13/56 (23,2 %), dok je u drugoj skupini djevojčica dobi između 6. i 8. godine bilo njih 23/56 (41,1 %). Nalaz MR-a hipotalamo-hipofizne regije bio je uredan u 6/13 (46,2 %) djevojčica dobi do 6 godina te u 15/23 (65,2 %) djevojčice u dobi od 6 do 8 godina. Patološki nalaz, koji ne obuhvaća

cistu pinealne žlijezde, Rathkeovu cistu i mikroadenom hipofize, nađen je u 2/13 (15,4 %) djevojčica dobi do 6 godina te u 2/23 (8,7 %) djevojčice u dobi od 6 do 8 godina. Raspodjela nalaza MR-a hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom prema dobi za djevojčice prikazana je na Grafikonu 9.



*Grafikon 9. Raspodjela nalaza MR-a hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom prema dobi za djevojčice (N = 25)*

#### 4.5. Dob menarhe

Od 173 djevojčice uključene u istraživanje, 49 (28,3 %) ih nije dobilo menstruaciju u vrijeme provođenja istraživanja. Prosječna dob menarhe bila je poznata za 42/173 (24,3 %) djevojčice, a iznosila je  $11,0 \pm 1,7$  (6 – 14,5) godina. Za ostale 82/173 (47,4 %) pacijentice dob

menarhe nije bila poznata. Najniža dob menarhe bila je 6 godina, a u 8/42 (19,0 %) djevojčice menarhe je nastupila prije 10. godine života.

Podatci o dobi menarhe majke poznati su za 79/184 (42,9 %) pacijenta. Prosječno je iznosila  $12,1 \pm 1,5$  (8 – 17,5) godina. Raniju menarhu (< 12 godina) imalo je 29/79 (36,7 %) majki, a pri tome je u 1/29 (3,4 %) majki menarha nastupila prije 10. godine života.

#### 4.6. Osobitosti bolesnika liječenih GnRH analogom

Terapija GnRH analogom provedena je u 107/184 (58,2 %) bolesnika, od toga u 102/173 (59,0 %) djevojčice i 5/11 (45,5 %) dječaka. Prosječna dob početka liječenja je bila  $8,3 \pm 1,2$  godine, a pri tome  $8,4 \pm 1,2$  godine za djevojčice i  $7,8 \pm 1,7$  godina za dječake. U 49/107 (45,8 %) bolesnika je liječenje završeno, dok je u njih 36/107 (33,6 %) još u tijeku. Za 22/107 (20,6 %) bolesnika podatci nisu poznati. Prosječna dob pri završetku terapije iznosila je  $10,9 \pm 0,6$  godina.

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju ispitali smo etiologiju, učestalost, kliničku sliku i rezultate dijagnostičke obrade u 184 djece s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta.

Od ukupnog broja djece upućene u Kliniku za pedijatriju na obradu zbog sumnje na razvoj preuranjenog puberteta, u 184/680 (27,1 %) postavljena je dijagnoza pravog preuranjenog puberteta, a u 496/680 (72,9 %) dijagnoza drugih varijanti puberteta. Pri tome je u 289/680 (42,5 %) pacijenata vodeća dijagnoza bila prematurna adrenarhe, u 12/680 (1,8 %) vodeća dijagnoza bila je NKKAH, u 193/680 (28,4 %) prematurna telarhe, dok je 2/680 (0,3 %) pacijenata vođeno pod dijagnozom preturne menarhe. U studiji koju su proveli Mogensen i suradnici u Danskoj, od 449 djevojčica koje su upućene na obradu preuranjenog puberteta, njih 88 (19,6 %) je imalo pravi preuranjeni pubertet. Većina djevojčica (249/627; 39,7 %) u našoj studiji upućena je na pregled zbog preturne adrenarhe, što je benigno stanje koje ne zahtijeva liječenje, dok je u danskoj studiji samo 10,9 % bolesnica (49/449) imalo preturnu adrenarhu. (31) U studiji provedenoj u Turskoj u koju je bilo uključeno 225 djevojčica s preuranjenim pubertetom, dijagnoza CPP-a bila je postavljena u 128/225 (56,9 %), dok je preturna adrenarhe nađena u 41/225 (18,2 %) djevojčica. (32) U studiji provedenoj u Indiji dijagnoza CPP-a je postavljena u 67,9 % djece upućene na obradu zbog sumnje na preuranjeni pubertet (18 dječaka i 77 djevojčica od ukupno 140 ispitanika), dok je preturna adrenarhe nađena u samo šest djevojčica. (33) S druge strane, u studiji provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama u ranijem razdoblju (1999. – 2002. godina) samo 9 % djevojčica od 104 ispitanika je imalo CPP. (34) Razlozi ovakvih razlika u distribuciji pojedinih dijagnoza u djece upućene na obradu zbog sumnje na razvoj preuranjenog puberteta u različitim zemljama su višestruki. Poznato je kako postoje značajne razlike u spolnom dozrijevanju djece ovisno o etničkoj pripadnosti i rasi te neovisno o socioekonomskom statusu. Djeca afroameričkog podrijetla ranije započinju s pubertetom od pripadnika bijele rase, a također je i dob menarhe niža u djevojčica afroameričkog podrijetla. S

druge strane u zemljama razvijenog svijeta bilježi se porast učestalosti pretilosti, s čime je povezan raniji početak puberteta u djevojčica, ali i povećan rizik razvoja premturane adrenarhe. Tijekom posljednjih 20-tak godina u svijetu se bilježi trend spuštanja dobne granice početka puberteta te dio stručnjaka smatra kako bi se trebali promijeniti kriteriji za definiciju preuranjenog puberteta. (3, 35) Razlike u distribuciji bolesnika u pojedinim centrima također su vjerojatno dijelom posljedica pristranosti pri odabiru bolesnika (*selection bias*), odnosno razlikama u načinima upućivanja bolesnika u tercijarne centre (dio bolesnika vjerojatno je zbrinut na nekoj od prethodnih razina zdravstvene zaštite).

Omjer djevojčica i dječaka u našem istraživanju bio je 15,7 : 1. U studiji provedenoj u Indiji (33) taj omjer iznosio je 4,4 : 1, dok je u španjolskoj studiji (36) bilo 9,4 puta više djevojčica nego dječaka s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta. Lee i suradnici opisali su 20 puta veću učestalost pravog preuranjenog puberteta u djevojčica u usporedbi s dječacima. (25) Razlozi ovakve razlike između učestalosti CPP-a u djevojčica i dječaka nisu u potpunosti razjašnjeni. Neke studije upućuju na različit učinak pretilost na početak puberteta u djevojčica i dječaka. U djevojčica pretilost dovodi do ranijeg početka puberteta, dok u dječaka može čak i usporiti pubertetski razvoj. Praćenjem sekularnog trenda pubertetskog razvoja, dobna granica početka puberteta se smanjila u djevojčica, no slična promjena nije jednoznačno zabilježena u dječaka. (58) Također, izlaganje čimbenicima okoline, odnosno kemijskim spojevima koji mogu utjecati na receptore za različite hormone (*endocrine disrupting chemicals*) vjerojatno ima različite učinke ovisno o spolu. (59)

Opaženi sekularni trend ranijeg početka puberteta dovodi do porasta broja djece upućene na pregled zbog sumnje na razvoj preuranjenog puberteta. U studiji koju su proveli Mogensen i suradnici zamijećen je porast godišnjeg broja djece upućene u tercijarni centar zbog sumnje na preuranjeni pubertet u periodu od 1993. godine do 2008. godine, a pri tome je uočen i porast broja djece s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta. (31) Rezultat našeg istraživanja u skladu je sa zapaženim trendom pri čemu je u najvećeg broja (29/184; 15,8 %) pacijenata dijagnoza postavljena u tijeku 2018-te godine, dok je u tek 7/184 (3,8 %) pacijenta dijagnoza postavljena u tijeku 2009-te godine.



Prosječna dob pri prvom pregledu u našem istraživanju bila je  $7,9 \pm 1,2$  godine, a pri tome je za djevojčice iznosila  $7,8 \pm 1,2$  godine te  $8,5 \pm 1,6$  godina za dječake. Naši rezultati slični su rezultatima danske studije u kojoj je prosječna dob djevojčica pri prvom pregledu zbog sumnje na pravi preuranjeni pubertet iznosila  $7,5$  ( $0,4 - 8$ ) godina. (31) U turskoj studiji dob pacijenata prilikom prezentacije bila je niža i iznosila je  $5,9 \pm 1,0$  godina. (32) Chemaitilly i suradnici u svojoj studiji provedenoj u Francuskoj izvijestili su dob početka pojave simptoma u skupini djece sa CPP-om za dječake  $8,5 \pm 0,2$  godine, a za djevojčice  $6,6 \pm 0,1$  godinu. (37) U našoj studiji zabilježeni su podatci o dobi pri prvom pregledu, a ne pri prvoj pojavi simptoma te je vjerojatno dob prilikom pojave simptoma u dijela bolesnika bila niža.

Nisku rodnu masu ( $< 2500$  g) imalo je  $8/184$  ( $4,3$  %) bolesnika. U turskoj studiji je učestalost djece niske rodne mase sa CPP-om bila znatno veća ( $80/128$ ;  $62,5$  %). (32) Metaanaliza koja je analizirala 10 studija s ukupno 2366 djece pokazala je veći rizik za raniji početak pubertetskog razvoja u skupini djece niske rodne mase u usporedbi s djecom normalne rodne mase. U djevojčica niske rodne mase menarha je nastupila prosječno  $0,3$  godine prije nego u djevojčica normalne rodne mase, a pubertetski razvoj započeo je prosječno 8 mjeseci ranije. Trend ranijeg početka puberteta, međutim, nije bio izražen u muške djece s niskom rodnom masom. (38) U longitudinalnoj studiji koja je uključivala 54 djevojčice, a koju su proveli Ibáñez i suradnici, u skupini djevojčica niske rodne mase menarha je nastupila oko 1,6 godina ranije nego u skupini djevojčica normalne rodne mase. Djevojčice normalne rodne mase imale su normalan početak puberteta i sporiju progresiju pubertetskih promjena, dok su djevojčice niske rodne mase imale raniji početak puberteta, bržu progresiju, raniji nastup menarhe te naposljetku nižu konačno dosegnutu visinu. (39) Djeca niske porođajne mase češće razvijaju preuranjene pubarhe, preuranjene adrenarhe te češće imaju raniji početak i napredovanje puberteta kao i raniju pojavu menarhe od djece normalne porođajne mase. Patofiziološki mehanizam koji uzrokuje raniji početak puberteta nije poznat. Pretpostavlja se da je poticaj ranijem početku puberteta nagli prirast na tjelesnoj masi i ubrzani rast (nagli *catch-up*) u djece male rodne mase. Veći prirast na težini povezan je s centralnom debljinom, razvojem inzulinske rezistencije, hiperinzulinemijom te povišenim koncentracijama IGF-1 koji mogu predisponirati preuranjeni pubertetski razvoj. (40)

Najčešći prvi uočeni simptom kod djevojčica uključenih u našu studiju bio je razvoj dojki koji je zabilježen u 133/160 (83,1 %) djevojčica. U dječaka je najčešći prvi uočeni simptom pubertetskog razvoja bila pojava pubične dlakavosti koja je zabilježena u 6/11 (54,5 %) dječaka. Iako pravi preuranjeni pubertet u dječaka počinje povećanjem testisa, najčešći prvi uočljivi klinički simptom bude pojava pubične dlakavosti. U studiji koju je proveo Kaplowitz opisani su inicijalni simptomi prilikom prezentacije u 104 djeteta koja su upućena zbog sumnje na razvoj prijevremenog puberteta. U 9/104 (8,7 %) djece postavljena je dijagnoza pravog preuranjenog puberteta. Najčešći prvi uočljivi simptom pubertetskog razvoja u te djece bilo je povećanje dojki uočeno u 8/9 (88,9 %) djece. Jedno od devetero djece sa CPP-om upućeno je na pregled zbog pojave menarhe prije 9. godine, dok je u 44% zabilježen i ubrzani rast. (34)

Najčešći komorbiditet u našoj skupini ispitanika je epilepsija, koja je bila prisutna u 8/34 (23,5 %) bolesnika sa CPP-om. U studiji provedenoj u Francuskoj, od 25 djece s nekom od kroničnih bolesti koji su razvili preuranjeni pubertet, njih pet (20%) je imalo epilepsiju. (63) Epilepsija može izravno utjecati na endokrinološke kontrolne centre u mozgu koji moduliraju lučenje neurotransmitera te na taj način mogu djelovati na sekreciju GnRH-a, gonadotropina, spolnih hormona i prolaktina kao i na njihov metabolizam te posljedično koncentracije u plazmi. Antiepileptički lijekovi mogu, također, modulirati sekreciju hormona hipotalamo-hipofizno-gonadne osi s posljedičnim inhibitornim učinkom na reprodukciju funkciju. (64)

Početak puberteta dolazi do ubrzanja rasta pri čemu se brzina rasta prosječno poveća na +2 do +4 SD u odnosu na prosječnu brzinu rasta za kronološku dob (brzina rasta oko 8 – 10 cm/godinu). To dovodi do dodatnog prirasta na visini, te se prosječna tjelesna visina djece sa CPP-om prilikom postavljanja dijagnoze uglavnom nalazi u rasponu između +1,5 i +2,5 SD. U našoj skupini ispitanika, u 68/163 (41,7 %) djece je tjelesna visina bila iznad 95. percentile, i to u 64/155 (41,3 %) djevojčica i 4/8 (50 %) dječaka. Ubrzanje rasta posljedica je ne samo izravnog učinka estrogena na zone rasta nego i stimulacije lučenja hormona rasta i IGF-1 posredstvom djelovanja spolnih hormona. (62)

Prosječni indeks tjelesne mase za pacijente s dijagnozom CPP-a uključene u naše istraživanje bio je  $18,3 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ . U našoj studiji pretilo je bilo 33/163 (20,2%) pacijenata s dijagnozom CPP-a. Slični su rezultati studije koju su proveli Chen i suradnici u Kini u kojoj je

16,4 % (98/596) djece s pravim preuranjenim pubertetom bilo pretilo. (42) Povezanost pretilosti i ranije pojave znakova puberteta u djevojčica jasno je dokazana u brojnim studijama. (31, 32, 37, 41) U dječaka ta povezanost nije jednoznačna pa se tako prema pojedinim studijama pretilost dovodi u vezu s preuranjenim pubertetom, dok je u drugim studijama pretilost povezana sa zakašnjelim početkom pubertetskog razvoja. (41, 43) Pretpostavljeni mehanizam kojim pretilost utječe na raniju pojavu pubertetskog razvoja jest putem hormona leptina, stvorenog u stanicama masnog tkiva, koji stimulira sekreciju gonadotropina u središnjem živčanom sustavu. (43) Porast incidencije pretilosti u svijetu se, stoga, smatra jednim od glavnim čimbenika koji uzrokuju sekularni trend ranijeg početka puberteta. (3)

Kako je početak puberteta pod utjecajem niza čimbenika poput gena, prehrane, okolišnih čimbenika kao što su endokrini disruptori te socioekonomskih okolnosti, postavljanje dijagnoze pravog preuranjenog puberteta predstavlja izazov. Sumnja na preuranjeni pubertet postavlja se prvenstveno na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike, što dalje određuje opseg dijagnostičkih postupaka. (44) Porast koncentracije gonadotropina, prvenstveno LH-a, prvi je mjerljivi laboratorijski pokazatelj pravog preuranjenog puberteta. Pasternak i suradnici su u svojoj studiji provedenoj u Izraelu pokazali da mjerenje bazalne koncentracije LH-a kao prediktora razvoja CPP-a ima osjetljivost od 64,4 % te specifičnost od 94,7 % pri graničnoj vrijednosti od 0,1 IU/l. (45) Slične rezultate opisali su Lee i suradnici u svojoj studiji kojom su pokazali da osim vrijednosti bazalne koncentracije LH-a veće od 0,1 IU/l, prediktor razvoja CPP-a može biti i omjer bazalnih koncentracija LH-a i FSH-a. Pri tome omjer koncentracija LH-a i FSH-a veći od 0,04 ima osjetljivost od 54,4 % te specifičnost od 93,7 %. (46) U studiji koju su proveli Houk i suradnici jedinstveno mjerenje bazalne koncentracije LH-a bilo je dostatno za postavljanje dijagnoze CPP-a u 90 % djevojčica, a sve osim jedne od tih djevojčica su imale vrijednost koncentracije LH-a veću od 0,83 IU/l. (47) Bazalnu koncentraciju LH-a važno je izmjeriti unutar dva sata od jutarnjeg buđenja zbog cirkadijanog ritma lučenja te vremena poluživota LH-a u cirkulaciji od 80 do 130 minuta zbog čega nasumično dnevno mjerenje daje nepouzdan rezultate. U studiji provedenoj u Koreji ispitivana je granična vrijednost koncentracije jutarnjeg LH-a koja bi mogla predvidjeti pozitivan odgovor na GnRH stimulacijski test. Rezultat je pokazao da koncentracija LH-a viša od 0,22 IU/l ima osjetljivost od 69,4 % i

specifičnost od 82,1 % čime predstavlja pouzdan prediktor pozitivnog GnRH stimulacijskog testa te vjerojatne dijagnoze CPP-a. (44) U našem istraživanju granična koncentracija LH-a od 0,3 IU/l imalo je 61/117 (52,1 %) djevojčica i 3/7 (42,9 %) dječaka s dijagnozom pravog preuranjenog puberteta. Od ta 64 pacijenta, 39 (60,9 %) ih je imalo koncentraciju LH-a višu od 0,9 IU/l. Koncentracija LH-a u pretpubertetskom razdoblju karakteristično je niža od 0,3 IU/l, no takvu je koncentraciju imalo 48,4 % (60/124) djece sa CPP-om u našoj studiji. Naime, u ranoj fazi CPP-a bazalne koncentracije LH-a čak i korištenjem ultrasenzitivnog eseja treće generacije često mogu biti niske, što daje lažno negativan rezultat. Mjerenje bazalnih koncentracija spolnih hormona nije dovoljno pouzdano za dijagnozu CPP-a, ali joj može pridonijeti. Ovo vrijedi prvenstveno za testosteron, dok je estradiol najčešće nemjerljivih koncentracija čak i u djece kod koje je pubertet započeo. Zbog nedovoljne pouzdanosti laboratorijskih parametara nužno je praćenje djece tijekom određenog razdoblja čak i u slučaju urednih laboratorijskih pretraga. (14)

Radiografijom šake i zapešća lijeve ruke procjenjuje se koštana dob djeteta čija usporedba s kronološkom dobi daje informaciju o napredovanju koštanog dozrijevanja koje je pod utjecajem spolnih hormona. Pretraga se koristi u inicijalnoj procjeni preuranjenog pubertetskog razvoja, za praćenje napredovanja puberteta kao i za predviđanje konačno dosegnute visine. (48) Prosječno odstupanje koštane od kronološke dobi u našoj skupini ispitanika prilikom postavljanja dijagnoze iznosilo je  $+2,0 \pm 1,2$  godine za sve pacijente. Koštana dob odstupala je od kronološke za  $+2,0 \pm 1,2$  (0 – 5,5) godine u djevojčica te za  $+2,2 \pm 1,9$  (0 – 5) godina u dječaka. U studiji provedenoj u Indiji koštana dob djevojčica odstupala je za  $+3,4 \pm 1,5$  godina od kronološke dobi. (33) Rezultat danske studije bilježi raspon te razlike od -2,1 godine do +4,2 godine. (31) Prema studiji koju su proveli Xu i suradnici uznapredovala koštana dob predstavlja najvažniji prediktor rezultata GnRH stimulacijskog testa pri evaluaciji pacijenata sa sumnjom na pravi preuranjeni pubertet. (49)

Nakon postavljanja dijagnoze pravog preuranjenog puberteta magnetska rezonancija hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom koristi se kako bi se isključila prisutnost lezije CNS-a. U dječaka sa CPP-om patološki se supstrat pronade u 40 – 75 % slučajeva, dok je u djevojčica lezija CNS-a rjeđi uzrok pojave pravog preuranjenog puberteta s prevalencijom od 0 do 27 %. (53, 54) Preporučuje se, stoga, u svih dječaka napraviti MR HH regije. U dijela bolesnika s

patološkim nalazom MR-a HH regije, nije dokazana jasna uzročno-posljedična povezanost s nastankom CPP-a, te je vjerojatno prava prevalencija lezija CNS-a u bolesnika sa CPP-om manja. (52) Metaanaliza koja je uključivala 15 studija s ukupno 1853 pacijenta analizirala je prevalenciju patoloških nalaza MR-a HH regije kod pacijenata mlađih od 8 godina s postavljenom dijagnozom pravog preuranjenog puberteta. Inicijalno procijenjena prevalencija iznosila je 9 %, a nakon isključenja lezija CNS-a čija povezanost sa CPP-om nije dokazana prevalencija je bila 7 %. Najčešći patološki nalaz bio je hipotalamički hamartom čije prisutstvo potvrđuje dijagnozu CPP-a, ali ne zahtijeva dodatno liječenje osim medikamentozne terapije GnRH agonistima. Istraživanja su pokazala da se hipotalamički hamartomi gotovo isključivo nalaze kod djevojčica s dijagnozom CPP-a postavljenom prije 6. godine života. Prevalencija tumora koji zahtijevaju specifično liječenje iznosila je 1,6 %. Analizom podgrupa po dobi nađena je veća prevalencija intrakranijalnih lezija kod djevojčica mlađih od 6 godina pri postavljanju dijagnoze nego kod djevojčica između 6. i 8. godine života. (52) Studija koju su proveli Chalumeau i suradnici potvrđuje takav rezultat. Od 197 djevojčica s pravim preuranjenim pubertetom, 11 (6 %) je imalo leziju CNS-a, a pri tome je prevalencija intrakranijalnih lezija kod djevojčica mlađih od 6 godina bila 19 %, dok je kod djevojčica dobi između 6 i 8 godina prevalencija iznosila tek 2 %. (54) Prema smjernicama koje je izdala Američka pedijatrijska akademija potrebno je napraviti MR HH regije u svih djevojčica mlađih od 6 godina. U literaturi, međutim, ne postoje jasne smjernice treba li u svih djevojčica dobi od 6 do 8 godina raditi MR HH regije. Djevojčice s neurološkim simptomima i s brzo napredujućim pubertetom imaju veći rizik prisutnosti lezije CNS-a te je u njih potrebno napraviti MR HH regije. (55) Prema preglednom članku koji je objavio Kaplowitz, rutinski MR HH regije nije potrebno učiniti u djevojčica dobi od 6 do 8 godina jer je prevalencija prethodno nepoznatih intrakranijalnih lezija koje bi zahtijevale specifično liječenje izrazito niska te iznosi 0 – 2 %. (56) U našoj studiji nalazi MR-a hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom bili su dostupni za 61/184 (33,2 %) pacijenta od kojih je njih 38 (62,3 %) imalo uredan nalaz. Patološki nalaz imalo je 23/61 (37,7 %) pacijenta, a pri tome 21/56 (37,5 %) djevojčica i 2/5 (40 %) dječaka. Cista pinealne žlijezde, Rathkeova cista i mikroadenom hipofize smatraju se slučajnim nalazima zbog nedostatka jasne povezanosti s razvojem CPP-a. Od 23 pacijenta u našoj studiji s patološkim nalazom MR-a HH regije, njih 14 (60,9 %) je imalo neki od navedenih supstrata koji se ne povezuju jasno s nastankom CPP-a.

Patološke lezije bile su prisutne u 13/61 (21,3 %) pacijenta uključena u naše istraživanje. Od ukupno 13 pacijenata s patološkim lezijama CNS-a, dvoje je dječaka i 11 djevojčica, te stoga prevalencija patoloških lezija u našem ispitivanju iznosi 40 % za dječake i 19,6 % za djevojčice. U studiji koju su proveli Mogensen i suradnici 13/208 (6,3 %) djevojčica starijih od 6 godina imalo je patološki nalaz MR-a HH regije, a čak ih je 6/13 (46,2 %) bilo dobi između 8 i 9 godina. Od ukupno 208 djevojčica njih 20 (9,6 %) je imalo patološki nalaz koji se ne može jasno etiološki povezati sa CPP-om. (57) U našoj studiji patološki nalaz imalo je 2/13 (15,4 %) djevojčica dobi do 6 godina te 2/23 (8,7 %) djevojčice u dobi od 6 do 8 godina. Patološke nalaze koji nisu povezani sa CPP-om imalo je 5/13 (38,5 %) djevojčica mlađih od 6 godina te 6/23 (26,1 %) djevojčice u dobi od 6 do 8 godina.

Iako čimbenici okoliša nedvojbeno doprinose ranijem početku puberteta, najjaču predispoziciju za preuranjeni pubertetski razvoj imaju genetski čimbenici. Unutar pojedinih obitelji postoji sklonost preuranjenom pubertetu pri čemu oko 27,5 do 54 % bolesnika ima familijarni oblik CPP-a. Način nasljeđivanja najvjerojatnije je autosomno dominantni s varijabilnom penetracijom, a za sada je definirano nekoliko gena koji se povezuju sa CPP-om. Familijarni oblik CPP-a češći je u djevojčica i većinom se nasljeđuje po majci. (17) U našem istraživanju, samo je jedna majka imala raniji početak puberteta. Razlog ovakve niske učestalosti familijarnog oblika CPP-a u našoj skupini ispitanika vjerojatno je posljedica malog broja ispitanika, neadekvatnih anamnestičkih podataka (nepouzdanosti prisjećanja podataka roditelja o početku puberteta, tzv. *recall bias*) i nepotpunih podataka o drugim članovima obitelji, ali i mogućeg učinka nepotpune penetrantnosti gena koji utječu na raniji početak puberteta.

Liječenje GnRH agonistima u našoj skupini ispitanika provedeno je u 107/184 (58,2 %) djece. Odluka o početku liječenja GnRH agonistima ovisi o psihološkim čimbenicima (dijete nije dobno ili emocionalno zrelo za početak pubertetskog razvoja) te o procjeni konačno dosegnute visine (rizik preuranjenog zatvaranja epifiznih pukotina i nezadovoljavajuće konačno dosegnute visine). Povoljan učinak terapija GnRH agonistima na konačno dosegnutu visinu potvrđen je brojnim studijama, no odstupanje od očekivane visine prema visini roditelja razlikuje se u različitim studijama. Razlozi razlika u učinku terapije objašnjavaju se korištenjem različitih predikcijskih modela za procjenu konačne visine, ali i razlikama u dobi početka terapije, odnosno

kasnom početku liječenja kada je značajnije uznapredovala koštana dob i stupanj pubertetskog razvoja te o duljini liječenja. Prema podacima Carela i suradnika učinak na konačno dosegnutu visinu je bolji ukoliko se terapija GnRH agonistima prekine u dobi od 11 godina, ali se povoljan učinak gubi ukoliko se liječenje nastavi iza te dobi. U našoj skupini ispitanika prosječna dob prekida terapije GnRH agonistima iznosila je  $10,9 \pm 0,6$  godina. Učinak na konačno dosegnutu visinu najbolji je ukoliko se liječenje započne prije 6. godine života, dok je iza te dobi povoljan učinak slabiji. (60)

## 6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem obuhvaćena je kohorta pacijenata s vodećom dijagnozom prijevremenog puberteta, a koji su liječeni u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 2009. do 2019. godine. Od ukupno 680 pacijenata, njih 184 (27,1 %) imalo je pravi preuranjeni pubertet, dok je najčešća dijagnoza bila prematurna adrenarhe koju je imalo 289 (42,5 %) pacijenata. U preostalih pacijenata uzroci preuranjenog puberteta bili su neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija, prematurna telarhe i prematurna menarhe. Analizom dokumentacije pacijenata s pravim preuranjenim pubertetom došli smo do podataka o demografskim i kliničkim karakteristikama te skupine pacijenata. Pravi preuranjeni pubertet je bio 15,7 puta češći u djevojčica nego u dječaka, a prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze iznosila je  $7,9 \pm 1,2$  godine. Tijekom desetogodišnjeg razdoblja uočen je porast u godišnjem broju novootkrivenih bolesnika što je u skladu sa sekularnim trendom ranijeg početka pubertetskog razvoja. Djevojčice s pravim preuranjenim pubertetom najčešće su se prezentirale povećanjem dojki (133/160; 83,1 %), dok je u dječaka najčešća inicijalno uočljiva promjena bila pubična dlakavost (6/6; 100 %). Manji broj pacijenata (34/184; 18,5 %) imao je pridružene komorbiditete, od kojih je najčešća bila epilepsija (8/34; 23,5 %) koja se i u literaturi povezuje s povećanim rizikom za razvoj pravog preuranjenog puberteta. Pacijenti sa CPP-om odstupaju visinom i težinom od vršnjaka zbog ubrzanja rasta i većeg prirasta na težini te ih je tako 41,7 % bilo visinom iznad 95. percentile, dok je ITM bio iznad 95. percentile u 20,2 % pacijenata. Bazalnu koncentraciju LH-a višu od 0,3 IU/l, što se prema podacima u literaturi smatra pouzdanim laboratorijskim pokazateljem razvoja CPP-a, imalo je 64/124 (51,6%) pacijenta. Koštana dob utvrđena radiografijom zapešća i šake lijeve ruke pokazala je ubrzanje koštanog dozrijevanja te je odstupala od kronološke dobi za  $+2,0 \pm 1,2$  godine u pacijenata uključenih u naše istraživanje. Kako lezije CNS-a mogu uzrokovati pravi preuranjeni pubertet važno je u odabranih pacijenata napraviti MR HH regije s kontrastom. Prema smjernicama Američke



pedijatrijske akademije MR HH regije potreban je u svih dječaka sa sumnjom na pravi preuranjeni pubertet te u djevojčica mlađih od 6 godina kao i u onih sa neurološkom simptomatologijom, dok za djevojčice između 6. i 8. godine života ne postoji potreba za rutinskim MR-om HH regije. Prevalencija patoloških nalaza MR-a HH regije u pacijenata uključenih u naše istraživanje iznosila je 40 % za dječake i 19,6 % za djevojčice. Potreba za uvođenjem terapije u pacijenata sa CPP-om procjenjuje se prema individualnim karakteristikama pacijenta, a u obzir se uzimaju dob nastupa CPP-a, brzina progresije puberteta, psihološki učinak na pacijenta te učinak na konačnu visinu. Od 184 pacijenta sa CPP-om uključena u naše istraživanje njih 107 (58,2 %) je bilo liječeno GnRH agonistom.

S obzirom na prisutan sekularni trend ranijeg nastupa pubertetskog razvoja, važno je razlučiti normalnu varijantu ranijeg početka puberteta od patološkog stanja preuranjenog puberteta. U djece s pojavom sekundarnih spolnih oznaka prije osme godine u djevojčica i devete godine u dječaka potrebna je dijagnostička obrada kako bi se utvrdio uzrok preuranjenog pubertetskog razvoja i procijenila potreba za početkom liječenja.

## 7. ZAHVALE

*Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Neveni Krnić, na svesrdnoj pomoći, savjetima i pristupačnosti tijekom procesa istraživanja i pisanja ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala roditeljima, sestri i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i strpljenju.*

## 8. POPIS LITERATURE

- (1) Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. *Medix*. 2013;19(104/105):216–22
- (2) Šimunić V i sur., ur. *Ginekologija*. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
- (3) Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. U: Brook C, Clayton P, Brown R., ur., *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 5. izd. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2005. Str. 183–203
- (4) Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and abnormal puberty. *Endotext* [Internet]. 2015 [pristupljeno 07.04.2019.]. Dostupno na: <https://www.endotext.org/chapter/normal-and-abnormal-puberty/>
- (5) Terasawa E, Guerriero KA, Plant TM. Kisspeptin and puberty in mammals. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:253–73
- (6) Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, Crandall KA i sur. Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction? *Cell Physiol Biochem*. 2018;49:1259–76
- (7) Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1235–1316
- (8) Cortés ME, Carrera B, Rioseco H, Pablo del Río J, Vigil P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):286–91
- (9) Garibaldi L. Disorders of pubertal development. U: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF., ur., *Nelson textbook of pediatrics*. 18. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. Str. 2308–15
- (10) Cutler GB Jr. The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997;61(3–6):141–4
- (11) Lacroix AE, Langaker MD. Physiology, menarche. *StatPearls* [Internet]. 2019 [pristupljeno 12.04.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>

- (12) Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
- (13) Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Pediatr.* 2012;77:137–45
- (14) Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2015;17(4):273–81
- (15) Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198–207
- (16) Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology.* 2014;100:1–8
- (17) Durand A, Bashamboo A, McElreavey K, Brauner R. Familial early puberty: presentation and inheritance pattern in 139 families. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):50
- (18) Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME i sur. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(3):180–3
- (19) Ejaz S, Lane A, Wilson T. Outcome of isolated premature menarche: a retrospective and follow-up study. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):217–22
- (20) Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:221–31
- (21) Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):590–99
- (22) Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology. *Pediatrics* [Internet]. 2016;137(1):1–6 [pristupljeno 17.4.2019.]. Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153732.long>
- (23) Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164–74
- (24) Menon PSN. Precocious puberty, GnRH stimulation test and monitoring GnRH analogue therapy. *Indian J Pediatr.* 2015;82(11):980–2
- (25) Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen L, Mattia-Goldberg C i sur. Efficacy of luprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):7

- (26) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Pediatr Drugs*. 2004;6(4):211–31
- (27) Grob F, Goecke C. Premature pubarche in an infant: nonclassical congenital hyperplasia or mini-puberty variant? *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):193–5
- (28) Cavarzere P, Mauro M, Vincenzi M, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R i sur. Children with premature pubarche: is an altered neonatal 17-OHP screening test a predictive factor? *Ital J Pediatr*. 2018;44:10
- (29) Harrington DM, Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK, Katzmarzyk PT. BMI percentiles for the identification of abdominal obesity and metabolic risk in children and adolescents: evidence in support of the CDC 95<sup>th</sup> percentile. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(2):218–22
- (30) Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. U: Pescovitz OA, Eugster EA., ur., *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management*. 1. izd. Philadelphia: LWW; 2004. Str. 316 – 31
- (31) Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P i sur. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1393–401
- (32) Kılıç A, Durmuş MS, Ünüvar E, Yıldız I, Aydın BK, Uçar A i sur. Clinical and laboratory characteristics of children referred to early puberty: preponderance in 7–8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):208–12
- (33) Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Kumar Gupta A, Menon PS. Precocious puberty: clinical and endocrine profile and factors indicating neurogenic precocity in Indian children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(8):1173–81
- (34) Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3644–50
- (35) Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):254–64
- (36) Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JJ, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R i sur. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305–13
- (37) Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):289–94
- (38) Deng X, Li W, Luo Y, Liu S, Wen Y, Liu Q. Association between small fetuses and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(11):1377

- (39) Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000;106(5):E72
- (40) Verkauskiene R, Petritiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:69–77
- (41) Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:135–41
- (42) Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y i sur. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open*. 2017;7(4)
- (43) Kaplowitz PB. Link between body fat and timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121(3):208–17
- (44) Lee DM, Chung IH. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):27–33
- (45) Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):295–9
- (46) Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):196–201
- (47) Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009;123(6):1059–63
- (48) Wei C, Davis N, Honour J. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(1):20–32
- (49) Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):69–75
- (50) Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2. izd. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- (51) Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA, Schneider SJ. Precocious puberty associated with a pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(3):173–5
- (52) Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7):701–710

- (53) DeSanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian study group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:687–93
- (54) Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109:61–7
- (55) Carel JC, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M i sur. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics, American Academy of Pediatrics*. 2009;123(4):752–62
- (56) Kaplowitz PB. Do 6–8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:9
- (57) Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen, Main KM, Gideon P i sur. 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(1)
- (58) Buyken AE, Bolzenius K, Karaolis-Danckert N, Günther AL, Kroke A. Body composition trajectories into adolescence according to age at pubertal growth spurt. *Am J Hum Biol*. 2011;23(2):216–24
- (59) Özen S, Darcan S. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:1–6
- (60) Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2015;58(1):1–7
- (61) Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ i sur. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2662–9
- (62) Carel JC. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2): 135–147
- (63) Winter S, Durand A, Brauner R. Precocious and early central puberty in children with pre-existing medical conditions: a single center study. *Front Pediatr*. 2019;7:35
- (64) Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist*. 2008;14(3):157–69
- (65) Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366–77

## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime	<i>Maša Žarković</i>
Datum i mjesto rođenja	<i>29.3.1995. Beograd, Republika Srbija</i>
E-mail	<i>masa.zarkovic1@gmail.com</i>

### OBRAZOVANJE

rujan 2013. – danas	<i>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagreb</i>
rujan 2009. – lipanj 2013.	<i>V. gimnazija, Zagreb</i>
rujan 2001. – lipanj 2009.	<i>OŠ Matije Gupca, Zagreb</i>

### NAGRADE I STUDENTSKE AKTIVNOSTI

2014.	<i>Dekanova nagrada za postignut uspjeh u akademskoj godini 2013./2014.</i>
rujan 2018. – danas	<i>Demonstrator, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb</i>

### STRANI JEZICI

*Engleski*  
*Francuski*  
*Njemački*