

Preuranjeni i zakašnjeli pubertet

Miroslav Dumić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Za dijagnosticiranje poremećaja pubertetskoga razvoja nužno je poznavati normalan pubertetski razvoj i njegove fiziološke varijacije te moguća patološka zbivanja karakteristična za ovo životno razdoblje. Uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka i klinički pregled prvi su koraci u procjeni o tome radi li se o normalnim fiziološkim varijantama ili o poremećajima u pubertetskom razvoju. Daljnja evaluacija uz rutinske laboratorijske pretrage uključuje mjerenje koncentracije hormona (u prvom redu gonadotropina, testosterona, estradiola, prolaktina, tireotropnog hormona i tiroksina) i slikovne pretrage (rendgenogram zapešća radi određivanja koštane zrelosti, ultrazvučni pregled gonada, MR-prikaz hipotalamo-hipofiznog područja s primjenom kontrasta i prema potrebi drugih žlijezda i organa). Liječenje je usmjereno na akutne i kasne posljedice preuranjenog puberteta, zakašnjelog puberteta ili izostalog pubertetskog razvoja. Sve poremećaje pubertetskog razvoja trebalo bi otkriti što ranije i bolesnika uputiti pedijatru endokrinologu da bi se postavila točna dijagnoza i započelo odgovarajuće liječenje.

KLJUČNE RIJEČI dijagnoza, preuranjeni pubertet, zakašnjeli pubertet

Pubertet i pojave vezane uz njega zapravo su kombinacija niza anatomskih i fizioloških promjena koje uključuju ubrzanje tjelesnog rasta i razvoja, dozrijevanje gonada i razvoj sekundarnih spolnih oznaka. Ovaj prelazak od djeteta do odrasle osobe sposobne za normalnu reprodukciju rezultat je niza hormonskih promjena koje se zbivaju u manje-više pravilnom redosljedu. Promjene u fizičkom pogledu, koje su rezultat ovih djelovanja hormona u pubertetu, a koje uključuju i razvoj sekundarnih spolnih oznaka, danas se klasificiraju prema opće prihvaćenim Tannerovim kriterijima i tablicama (slika 1 i 2). Treba, međutim, imati na umu da su fiziološke varijacije koje se odnose na početak puberteta vrlo široke. Isto su tako velike varijacije u razdoblju koje prođe od pojave prvih sekundarnih spolnih oznaka do postizanja potpune spolne zrelosti.

Od ranoga djetinjstva do približno 8.–9. godine života (prije pubertetsko razdoblje) hipotalamo-hipofizno-gonadna os je praktički inaktivna, točnije dostatne su minimalne koncentracije spolnih hormona (estrogena u djevojčica, testosterona u dječaka) za supresiju lučenja *releasing hormona* za gonadotropine (GnRH) i gonadotropina (luteinizirajućega – LH i folikul-stimulirajućega – FSH). Jednu do dvije godine prije pojave kliničkih znakova puberteta uočava se pulsatilno pojačano lučenje LH-a u noćnim satima (peripubertalno razdoblje), kao odraz pulsatilne sekrecije GnRH-a iz hipotalamusa. S vremenom se povećavaju amplitude u sekreciji LH-a, a u manjoj mjeri i njihova učestalost. Ova pulsatilna sekrecija GnRH-a odgovorna je za povećanje i dozrijevanje gonada i pojačano lučenje spolnih

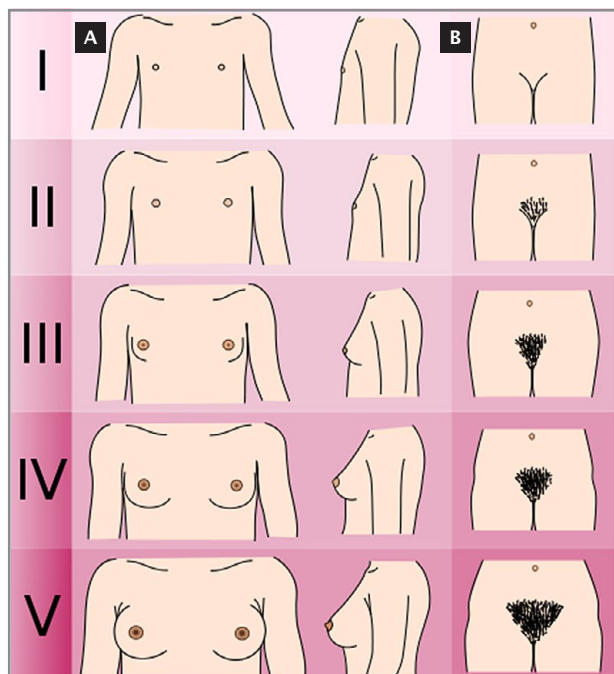
hormona, oogenezu i spermatogenezu. Danas se zna da važnu ulogu u lučenju gonadotropina imaju i „kisspeptini“ i to na taj način da stimuliraju lučenje GnRH-a iz hipotalamusa. Daljnjim ulaskom u pubertet pulsatilno lučenje gonadotropina u intervalima od 90–120 minuta postaje kontinuirano, a u djevojčica se uz to postupno uspostavlja menstrualni ciklus i ovulacija. Za pojavu ovulacije uz postojeći mehanizam negativne povratne sprege nužno je uspostavljanje i mehanizma pozitivne povratne sprege kad povećane koncentracije estrogena u sredini ciklusa uzrokuju porast LH-a.¹⁻³

Srednja dob početka puberteta u djevojčica je oko 10 godina. Prva sekundarna spolna oznaka koja se uočava obično je povećanje dojki, ali ponekad to može biti i pojava pubične dlakavosti, ili se pak one pojavljuju istodobno. Srednja dob pojave menarhe u nas je oko 12,5 godina. Razvoj dojki u djevojčica prikazan je na tablici 1 i slici 1a, a razvoj pubične dlakavosti na tablici 2 i slici 1b.

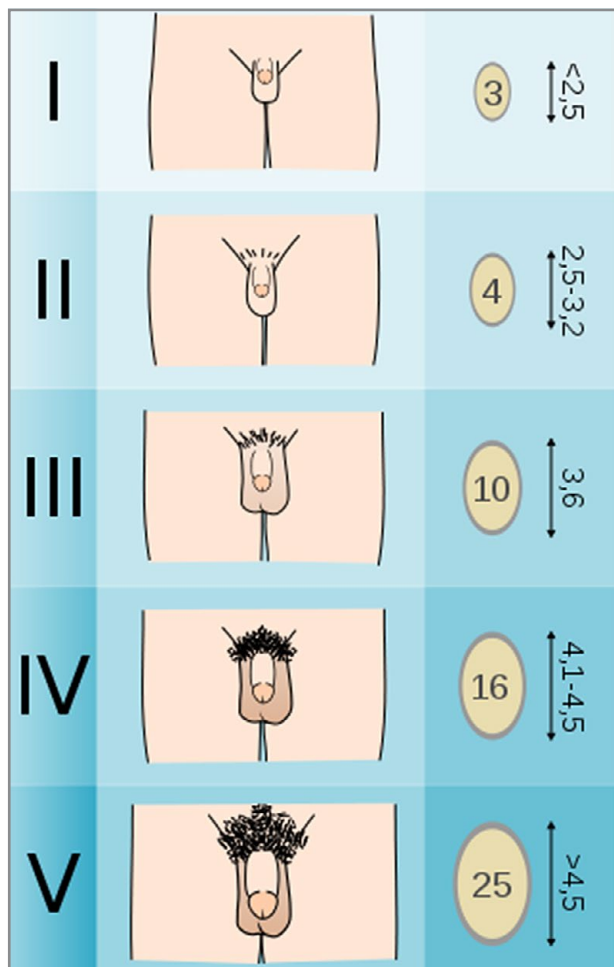
U dječaka pubertet počinje kasnije pa je srednja dob početka pubertetskog razvoja dječaka u nas oko 12 godina. Prva sekundarna spolna oznaka koja se vidi u dječaka jest povećanje testisa. Razvoj muškoga spolovila prikazan je na tablici 3 i slici 2.

S iznimkom gonada, koje rastu pod utjecajem gonadotropina, praktički sve ostale vidljive promjene udružene s pojavom puberteta, rezultat su povećane produkcije spolnih hormona. Ovi hormoni izlučuju se izravno iz gonada i nadbubrežnih žlijezda ili manjim dijelom nastaju pretvorbom steroidnih preteča iz kore nadbubrežnih žlijezda. Kao rezultat njihova djelovanja u djevojčica dolazi do razvoja dojki, ženskoga tipa raspodjele masnoga tkiva,

SLIKA 1. A I B. Razvoj dojki i pubične dlakavosti u djevojčica (prema Tanneru)



SLIKA 2. Razvoj vanjskoga spolovila u dječaka (prema Tanneru)



razvoja vagine i uterusa, ubrzanja rasta i dozrijevanja kostiju, a u dječaka do razvoja pubične, aksilarne dlakavosti i dlakavosti lica, rasta penisa, povećanja mišićne mase te rasta i dozrijevanja kostiju.

TABLICA 1. Razvoj dojki u djevojčica (prema Tanneru)

I. Stadij (B1)	Infantilni stadij koji traje od prestanka djelovanja majčina estrogenskog efekta, ubrzo nakon rođenja, do početka pubertetskih promjena.
II. Stadij (B2)	Stadij pupoljka. Dojka i papila su izdignute kao mali brežuljak. Povećan je i promjer areole. Ovaj je stadij prvi pokazatelj pubertetskih promjena na dojci.
III. Stadij (B3)	Dojka i areola se još povećavaju i izgledaju kao mala odrasla dojka s jednakomjerno zaobljenim konturama.
IV. Stadij (B4)	Areola i papila se još povećavaju stvarajući sekundarno uzdignuće koje se projicira iznad obrisa ostatka dojke.
V. Stadij (B5)	Tipična potpuno razvijena dojka s glatkom konturom. Sekundarno uzdignuće prisutno u IV. stadiju je nestalo.

TABLICA 2. Razvoj pubične dlakavosti u djevojčica (prema Tanneru)

I. Stadij (PH ₁)	Infantilni stadij u kojemu nema pravoga rasta pubičnih dlaka premda mogu postojati sitne, mekane dlačice slične onima na trbušnoj stijenci.
II. Stadij (PH ₂)	Oskudan rast neznatno pigmentiranih dlaka ili na labijama ili na <i>mons pubis</i> .
III. Stadij (PH ₃)	Dlake su tamnije i grublje, šire se iznad <i>mons pubis</i> i obostrano preko medijane linije.
IV. Stadij (PH ₄)	Dlakavost kao u odraslih, ali pokriva manju površinu i ne širi se na unutrašnje strane bedara.
V. Stadij (PH ₅)	Dlakavost raspoređena kao izvrnuti trokut, širi se na unutrašnje strane bedara. Ne širi se preko <i>linea alba</i> niti iznad baze trokuta.

TABLICA 3. Razvoj muškoga spolovila (prema Tanneru)

I. Stadij (G ₁)	Ovo je preadolescentski stadij koji traje od rođenja do početka pubertetskoga razvoja testisa. Osnovni izgled testisa i skrotuma se u to vrijeme vrlo malo mijenja, iako se ukupna veličina malo povećava.
II. Stadij (G ₂)	Ovaj stadij nastupa povećanjem testisa i skrotuma, pojavom crvenila i promjenom konzistencije skrotalne kože.
III. Stadij (G ₃)	Nastupa kad se penis povećava u duljinu i u manjoj mjeri opsegom. Testisi i skrotum su, također, nešto veći.
IV. Stadij (G ₄)	Dužina i opseg penisa znatno su povećani, razvio se glans. Testisi i skrotum su se povećali, a skrotalna koža postala je tamnija.
V. Stadij (G ₅)	Potpuno razvijen genital veličinom i oblikom.

Usporedno s pojavom sekundarnih spolnih oznaka, jako ubrzanim rastom u visinu i koštanim dozrijevanjem, u pubertetu u oba spola ubrzano raste i tjelesna masa te dolazi do porasta srca i trbušnih organa. Uz to,

za djevojčice je tipično da im rastu pubična kost i donji dio crijevne kosti, a u dječaka se povećava širina ramena i duljina stopala.

Uz očite razlike s obzirom na razvoj sekundarnih spolnih oznaka, međusobno se razlikuju i krivulje rasta u dječaka i djevojčica u pubertetu. Tako djevojčice dosežu oko 84% svoje konačne visine u vrijeme kad im je koštana dob oko 10 godina, a daljnja 23–38 cm dobiju tijekom puberteta. Oko 95% konačne visine dostignu kad im je koštana dob oko 13 godina. Maksimalna brzina rasta u djevojčica je u dobi od oko 12 godina, odnosno oko godinu i pol dana prije menarhe. Nakon menarhe djevojčice obično narastu još samo 5–7 cm.

Dječaci oko 84% svoje konačne visine dostignu kad im je koštana dob oko 12 godina, a oko 95% konačne visine s koštanom dobi od oko 15 godina. Maksimalna brzina rasta u dječaka je u dobi od oko 14 godina, a tijekom 4–5 godina pubertetskog razvoja izrastu oko 28 cm.

Valja reći da je za indukciju i održavanje pubertetskog zamaha rasta i razvoja uz pojačano izlučivanje spolnih hormona potrebno i sinergističko djelovanje hormona rasta.

PREURANJENI PUBERTET

Ako razvoj sekundarnih spolnih oznaka počne prije osme godine u djevojčica i devete godine u dječaka, riječ je o preuranjenom pubertetu.

Klinički entiteti koji uzrokuju preuranjeni pubertet mogu se podijeliti na ovisne i neovisne o GnRH-u. U prvome slučaju aktivira se pulsatilni generator GnRH-a i cijeli hipotalamo-hipofizno-gonadni sustav i riječ je o pravom preuranjenom pubertetu. U drugome slučaju povećano lučenje spolnih hormona nije uzrokovano aktiviranjem pulsatilnoga generatora GnRH-a, već je poremećaj u gonadama ili nadbubrežnim žlijezdama koje izlučuju povećane količine spolnih steroida. U tom slučaju radi se o lažnom preuranjenom pubertetu.

Pravi preuranjeni pubertet (*pubertas praecox vera*) koji potpuno imitira fiziološki pubertetski razvoj, karakteriziran je ne samo razvojem sekundarnih spolnih oznaka već i povećanjem spolnih žlijezda, a isključivo je izoseksualan. U ovih su bolesnika povećane koncentracije gonadotropina i spolnih hormona. U lažnom preuranjenom pubertetu (*pubertas praecox spuria*, *pseudopubertas praecox*) preuranjeno se razvijaju samo sekundarne spolne oznake, dok nema bilateralnoga povećanja spolnih žlijezda. Preuranjeni spolni razvoj može biti izoseksualan, ali i heteroseksualan, a povećane su samo koncentracije spolnih hormona, dok je razina gonadotropina niska.

Dijagnostika preuranjenog puberteta. Počinje s detaljnom anamnezom, fizikalnim pregledom i procjenom brzine rasta. Pozornost treba obratiti na promjene ponašanja, promjene mirisa tijela, vaginalni iscjedak ili krvarenje, traume i infekcije središnjega živčanog sustava, uporabu krema za lice i tijelo, oralnih, topičnih i parenteralno primijenjenih lijekova. Uz fizikalni i neurološki pregled, djetetu treba pregledati fundus i

vidno polje. Za procjenu veličine uterusa i otkrivanje tvorbi u području adneksa treba napraviti bimanualni abdominalni i rektalni pregled, kao i ultrazvučni pregled donjega dijela abdomena. U djeteta s blagim znakovima preuranjenoga puberteta, kao što je to slučaj u djevojčice s prematurnom telarhe, obično je dovoljno uzeti detaljnu anamnezu, pažljivo je pregledati i dalje redovito pratiti. Kad su znakovi preuranjenoga spolnog razvoja izraženiji, treba radiološki pregledati šake (radi određivanja koštane zrelosti), u oba spola izmjeriti koncentracije tiroksina, DHAS-a, FSH-a i LH-a, testosterona u dječaka i estradiola u djevojčica. Valja imati na umu da zbog preklapanja prepubertetskih i pubertetskih koncentracija jedno mjerenje koncentracija ovih hormona u serumu obično nije pouzdano. U daljnjoj dijagnostičkoj evaluaciji mjere se koncentracije gonadotropina nakon stimulacije s GnRH-om, a napraviti će se i CT ili MR mozga, ovisno o brzini i stupnju pubertetskoga razvoja i spolu bolesnika.⁴⁻⁶

PRAVI PREURANJENI PUBERTET

U pravom preuranjenom pubertetu progresija sekundarnih spolnih oznaka često je brža nego u normalnom pubertetu. Katkad se mogu uočiti i razdoblja bržega i sporijega napredovanja u spolnom razvoju. U dječaka se uspostavlja spermatogeneza, dok su u djevojčica ciklusi ovulatorni pa su bolesnici fertilni. Pravi preuranjeni pubertet u djevojčica ne dovodi do ranije menopauze. Ako se pravi preuranjeni pubertet pojavljuje prije pete ili šeste godine života, gonadarhe obično nije praćena s adrenarhe i pubična je dlakavost u tih djevojčica odsutna ili oskudna. Kao u djece u normalnom pubertetu LH se izlučuje pulsatilno, i to u početku samo noću, odgovor gonadotropina na stimulaciju s GnRH-om je pojačan, a povećane su i koncentracije spolnih hormona u krvi. U djevojčica se uočava razvoj dojki, povećanje velikih labija, znakovi estrogenog djelovanja na vaginalnoj sluznici, pojava pubične dlakavosti i menstruacija. U dječaka se vidi povećanje testisa i penisa, pojava pubične dlakavosti, mišićavost, dubok glas i agresivnost u ponašanju. Ubrzanje rasta i koštanoga dozrijevanja karakteristično je za oba spola. Ako je uzrok preuranjenoga spolnog razvoja ekspanzivna tvorba u središnjemu živčanom sustavu, pojavljuju se i neurološki i oftalmološki simptomi.

Etiologija. Pravi preuranjeni pubertet pojavljuje se 5–6 puta češće u djevojčica nego u dječaka, no samo u 10–15% njih uzrokovan je tumorima ili nekim drugim uočljivim poremećajima središnjega živčanog sustava, dok je to slučaj u više od 60% dječaka. Najčešći uzroci pravoga preuranjenog puberteta navedeni su u tablici 4.

Najčešće se radi o pravom idiopatskom preuranjenom pubertetu, kad iz nepoznatih razloga dolazi do preuranjenog aktiviranja gonadostata. To je uzrok nastanka pravoga preuranjenog puberteta u 80–90% djevojčica i oko 40% dječaka.

Tumori središnjega živčanog sustava koji uzrokuju pravi preuranjeni pubertet, obično su smješteni tako da je svaki pokušaj njihova radikalnoga kirurškog ukla-

TABLICA 4. Uzroci pravoga preuranjenog puberteta

1. Idiopatski uzroci.
2. Tumori središnjega živčanog sustava: hipotalamični hamartomi (ektopični pulsatilni generator GnRH-a), drugi tumori (gliomi optičkoga živca, hipotalamični astrocitomi).
3. Druge bolesti središnjega 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.

njanja vrlo rizičan. U tih se bolesnika obično ide na stereotaktičnu biopsiju i onda se ovisno o patohistološkom nalazu primjenjuje radijacija i/ili kemoterapija. Iznimka su *hipotalamični hamartomi* koji se uspješno liječe medikamentima (agonisti GnRH-a). Hamartomi koji su najčešće lokalizirani u *tuber cinereum* i potječu iz trećega ventrikula, kongenitalni su tumori, koje čini heterotopična masa neurosekretornih neurona, snopova fibrila i stanica glijne i često dovode do pravoga preuranjenog puberteta. Neki ih i ne smatraju pravim neoplazmama s obzirom na dobru diferenciranost neuralnih struktura od kojih su građeni. U njima se, između ostalog, nalaze ektopične neurosekretorne stanice slične neuronima u medijalnom dijelu hipotalamusa, koje sadržavaju GnRH pa se oni ponašaju kao ektopični pulsatilni generatori, koji intermitentno luče GnRH i aktiviraju H-H-G os.

Zračenje mozga zbog neoplazmi koje nisu smještene u hipotalamo-hipofiznom području, kao i neke **prirodne anomalije mozga**, mogu dovesti do neobične kombinacije manjka hormona rasta i pravoga preuranjenog puberteta. Manjak hormona rasta u ovih je bolesnika teško uočljiv, jer povećane koncentracije spolnih hormona stimuliraju rast, a u još većoj mjeri koštano dozrijevanje. Zbog manjka hormona rasta i ubrzanoga koštanog dozrijevanja koje dovodi do ranijeg prestanka rasta, konačna je visina u ove djece mala.

Russell-Silverov sindrom obilježen je malom porođajnom masom, niskim rastom, trokutastim licem, klinodaktilijom i, u nekih bolesnika, povećanim koncentracijama gonadotropina koje uzrokuju pravi preuranjeni pubertet.

Septooptička displazija (deMorsierov sindrom) uključuje poremećaje vida zbog atrofije vidnoga živca, manjak pelucidnoga septuma i/ili kaloznoga korpusa, hipotalamični hipopituitarizam, insipidni dijabetes i iznimno preuranjeni spolni razvoj.

Tumori koji izlučuju gonadotropine rijetki su u dječjoj dobi. Radi se o neoplazmama koje su uglavnom smještene ekstrapituitarno i mogu prouzročiti pravi preuranjeni pubertet u dječaka i rijetko u djevojčica. Korionski gonadotropin (hCG) koji luče ovi tumori stimulira Leydigove stanice (djeluje poput LH-a), no germinativni epitel ostaje nezreo. Testisi su obično neznatno povećani,

i to simetrično. Korionepiteliom je klasični primjer takvoga zloćudnoga tumora koji se može razviti bilo gdje u tijelu. Intrakranijalni germinomi koji se razvijaju obično u središnjoj liniji, mogu uzrokovati preuranjeni pubertet ako luče hCG. Veoma su radiosenzitivni. Preuranjeni pubertet mogu uzrokovati i hepatoblastomi i teratomi koji luče hCG (obično su dobroćudni).

Dugotrajna virilizacija u djece u prepubertetu dovodi do uznapredovaloga koštanog razvoja i ubrzanoga rasta, kao i preuranjena dozrijevanja gonadostata. Prestanak hiperprodukcije androgena u te djece „otkočit“ će do tada inhibirani, a već „dozreli“ gonadostat, aktivirajući na taj način H-H-G os i uzrokujući pravi preuranjeni pubertet. To se, primjerice, događa ako se bolesnicima s kasno otkrivenim virilizirajućim oblicima kongenitalne adrenalne hiperplazije terapija glukokortikoidima uvodi tek poslije pete, šeste godine života, kad im je najčešće koštana dob već prešla deset godina.

U nekih bolesnika s **neliječenom primarnom hipotireozom** uz povišen TSH, povišene su razine gonadotropina i prolaktina, a TSH ima osim toga i agonističko djelovanje na receptore za FSH-a, što sve dovodi do preuranjenog razvoja sekundarnih spolnih oznaka (poglavito razvoja dojki), a katkad i galaktoreje. Uvođenjem supstitucijske terapije hormonima štitnjače, normaliziraju se osim TSH-a i razine gonadotropina i prolaktina i prestaje daljnji razvoj sekundarnih spolnih oznaka.

Medikamentno liječenje pravoga preuranjenog puberteta. Lijek izbora u liječenju pravoga preuranjenog puberteta jesu superaktivni agonisti GnRH-a (sintetički analozi GnRH-a). Njihova kontinuirana primjena dovodi do paradoksalnoga suprimirajućeg djelovanja na fiziološko pulsatilno izlučivanje gonadotropina (FSH i LH), sintezu spolnih steroida i gametogenezu. Do supresije izlučivanja gonadotropina dolazi zbog vezanja agonista GnRH-a na receptore za GnRH u gonadotropima hipofize. Ova terapija dovodi do reverzibilne farmakološke gonadektomije, odnosno medikamentne kastracije. Premda su sintetički agonisti, ovisno o pripravku, 20–200 puta jači od prirodnih i imaju produženo djelovanje, praktički su bez nuspojava.

Već nekoliko tjedana nakon uvođenja terapije izgubi se endogeno pulsatilno lučenje gonadotropina, a nakon 4–6 tjedana izlučivanje spolnih hormona smanjuje se na prepubertetsku razinu i na njoj se održava cijelo vrijeme liječenja.

Regresija sekundarnih spolnih oznaka uočava se unutar prvih 6 mjeseci liječenja, a već u prvoj godini liječenja usporuju se rast i koštano dozrijevanje. Prognoza konačne visine bolja je ako je liječenje počelo ranije pa koštana dob nije znatnije uznapredovala u odnosu prema kronološkoj. Prekidom terapije bez obzira na trajanje liječenja, gonadalna se supresija gubi unutar nekoliko tjedana ili mjeseci i dolazi do porasta koncentracije spolnih steroida, progresije u spolnom razvoju i uspostavljanju se menstrualni ciklusi.

Psihosocijalni postupak. Kako su rastom i razvojem uznapredovala s obzirom na svoju kronološku dob, djeca s preuranjenim pubertetom sklona su družiti se s

djecom koja odgovaraju njihovu fizičkom izgledu i snazi. Pri tomu nerijetko dolazi do problema i nesporazuma u komunikaciji, jer psihički razvoj ove djece odgovara njihovoj kronološkoj dobi, a ne uznapređovalom rastu i spolnom razvoju. Roditelje valja, također, upozoriti na moguće posljedice djelovanja spolnih hormona na ponašanje, aktivnosti i emocionalnu labilnost, kao i na opasnost od seksualne zlorabe. Opetovani razgovori i savjetovanja s liječnikom pomoći će roditeljima, odgajateljima i nastavnicima u prevladavanju teškoća koje se mogu pojaviti u odgoju ove djece.⁶⁻⁸

LAŽNI PREURANJENI PUBERTET

Bolesti koje dovode do pojave izoseksualnoga i heteroseksualnoga lažnog preuranjenoga puberteta u djevojčica i dječaka navedene su u tablici 5.

McCune-Albrightov sindrom pojavljuje se uglavnom u djevojčica i karakteriziran je preuranjenim pubertetskim razvojem, unilateralnim cističnim promjenama na kostima i pjegama boje bijele kave po koži. Prije se smatralo da je poremećaj na razini hipotalamusa, no dokazano je da se radi o autonomnoj hipersekreciji više žlijezda, uključujući i ovarije. Uzrokovan je mutacijom G-proteina koji stimulira stvaranje cAMP-a, što pojačano aktivira receptore za FSH, LH, ACTH, TSH. Zbog toga se u sklopu sindroma mogu naći i hipertireoza, gigantizam i Cushingov sindrom.

Testotoksikoza. Radi se o X-vezanoj bolesti koja dovodi do preuranjenoga dozrijevanja Leydigovih, a katkad i zametnih stanica testisa. Uzrok aktivacije testisa jest mutacija receptora za gonadotropine (u prvom redu LH), koja dovodi do pojačanog stvaranja cAMP-a.

NEPOTPUNI PREURANJENI SPOLNI RAZVOJ

Prematurna telarhe. Radi se o preuranjenom razvoju dojki bez drugih sekundarnih spolnih oznaka, najčešće u dobi od 1. do 3. godine života. Točan uzrok ovoga dobroćudnog povećanja dojki nije poznat. Dijete treba kontrolirati najmanje godinu dana jer rast dojki može biti i prvi znak pravoga ili lažnoga preuranjenoga puberteta.

Prematurna adrenarhe. Preuranjena pojava pubične dlakavosti bez razvoja drugih sekundarnih spolnih oznaka nastaje zbog pojačane sekrecije adrenalnih androgena i ne zahtijeva nikakvu terapiju. Nerijetko se uočava ubrzan rast i koštano dozrijevanje, a povišene su razine adrenalnih androgena u krvi i 17-KS-a u urinu. Diferencijalno-dijagnostičkim praćenjem i laboratorijskim pretragama treba isključiti pravi i lažni preuranjeni pubertet, neklasični oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije zbog manjka 21-hidroksilaze i virilizirajuće tumore kore nadbubrežne žlijezde.

ZAKAŠNJELI PUBERTET (PUBERTAS TARDA)

Pubertet smatramo zakašnjelim ako se sekundarne spolne oznake ne pojavljuju prije 13. godine u djevojčica odnosno 14. godine u dječaka, ili ako prođe više od 5

TABLICA 5. Lažni preuranjeni pubertet

Djevojčice	
Izoseksualni razvoj (feminizacija)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumori ovarija i autonomne funkcionalne ciste ovarija. 2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene. 3. Uzimanje estrogena.
Heteroseksualni razvoj (virilizacija)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Virilizirajući oblici kongenitalne adrenalne hiperplazije. 2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene. 3. Uzimanje androgena.
Dječaci	
Izoseksualni razvoj (virilizacija)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Virilizirajući oblici kongenitalne adrenalne hiperplazije. 2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene. 3. Tumori Leydigovih stanica. 4. Liječenje androgenima.
Heteroseksualni razvoj (feminizacija)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene. 2. Uzimanje estrogena.

godina od pojave prvih znakova puberteta do pojave menarhe u djevojčica, odnosno kompletnoga razvoja genitalija u dječaka.

Dijagnostički pristup. Za razliku od preuranjenoga spolnog razvoja koji je češći u djevojčica, zakašnjeni je spolni razvoj češći u dječaka. Uz podrobnu anamnezu i klinički pregled treba napraviti ove pretrage: kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju, analizu sedimenta urina, kompjutoriziranu tomografiju ili magnetnu rezonanciju hipotalamo-hipofiznog područja, procjenu koštane zrelosti, mjerenje koncentracije gonadotropina, spolnih hormona i tiroksina u serumu, a u djevojčica i kariogram.^{8,9} Najčešći uzroci zakašnjenja puberteta navedeni su u tablici 6.

KONSTITUCIONALNI ZAOSTATAK U RASTU I PUBERTETSKOM RAZVOJU

To je stanje koje ima odličnu dugoročnu prognozu i najčešći je razlog zaostatka u pubertetskom razvoju. Ova djeca ulaze u pubertet kasnije, u skladu sa svojom koštanom dobi, koja zaostaje za kronološkom. Pubertetski razvoj im je normalan i obično dosežu normalnu visinu, ali nešto kasnije od prosjeka.

Na pregled češće dolaze izgledom posve zdravi dječaci nego djevojčice, a obično se doimaju nekoliko godina mlađi nego što to odgovara njihovoj kronološkoj dobi. Nerijetko nailazimo na podatke o kasnom pubertetu ili kasnom nastupu menarhe u starijih članova obitelji.

Pri rođenju su obično normalne tjelesne duljine i mase. Brzina rasta najčešće im je normalna u prvih 6 do 9 mjeseci života, a onda se u sljedećih godinu do dvije usporuje, dok se u dobi između dvije ili tri godine ne spusti na donju granicu normalne brzine rasta. Nakon toga, u sljedećih deset godina dijete raste na 5. centilu ili nešto ispod nje.

TABLICA 6. Najčešći uzroci zakašnjeloga ili nepotpunoga spolnog razvoja

1. Normalne ili niske koncentracije gonadotropina <ul style="list-style-type: none"> • konstitucionalni zaostatak u rastu i pubertetskom razvoju • kronične bolesti: regionalni enteritis, anorexia nervosa, anemija srpastih stanica, kronične bubrežne bolesti • teški kronični fizički napor i emocionalni stresovi • hipopituitarizam • hipotireoza • hiperprolaktinemija • ekstremna pretilost • kongenitalne anomalije: neperforirani himen, nerazvijena vagina ili uterus.
2. Povećane koncentracije gonadotropina <ul style="list-style-type: none"> • gonadna disgeneza • Klinefelterov sindrom • bilateralno oštećenje gonada: trauma, autoimunsna oštećenja, infekcije, radijacija, kemoterapija, galaktozemija, sindrom rezistentnih ovarija, sindrom iščezlih testisa
3. Različite rijetke bolesti <ul style="list-style-type: none"> • Prader-Willijev sindrom • Laurence-Moon-Biedlov sindrom • Alstromov sindrom • testikularna feminizacija • enzimski defekti u steroidogenezi • aplazija germinativnog epitela (De Castillov sindrom) • miotonička distrofija • Noonanov sindrom

**PREOSTALI UZROCI
ZAKAŠNJELOGA PUBERTETA**

Kronične bolesti i emocionalna opterećenja. Najčešće se radi o regionalnom enteritisu, anemiji srpastih stanica, šećernoj bolesti, cijanotičkim srčanim greškama, kroničnim bolestima veziva, anoreksiji, zlouporabi droga ili lijekova.

Hipopituitarizam je rijedak uzrok zaostatka u pubertetskom razvoju, na koji se mora posebno misliti u bolesnika koji su vrlo niski, imaju lice poput lutke, pojasnu pretilost, malene šake i stopala i malene vanjske genitalije.

Samostalni manjak gonadotropina. Teško ga je sa sigurnošću rano dijagnosticirati. Združen s hiposmijom ili anosmijom naziva se Kallmanov sindrom. Za pouzdano razlikovanje manjka gonadotropina od konstitucionalnoga zaostatka u pubertetskom razvoju, najčešće je potrebno dulje praćenje. Korisno je i mjerenje koncentracije gonadotropina nakon stimulacije GnRH-om. U bolesnika sa zaostatkom u pubertetskom razvoju i koštanom zrelošću, nakon 12. godine odgovor je LH-a obično kao u adolescenata, dok je u onih s manjkom gonadotropina kao u djece u pretpubertetskoj dobi.

Hiperprolaktinemija uzrokovana lijekovima ili pituitarnim mikroadenomom rijedak je uzrok primarne amenoreje ili zaostatka u pubertetskom razvoju. Koncentraciju prolaktina u krvi treba mjeriti u svih djevojčica s galaktorejom, a isto tako i u evaluaciji bolesnika sa sekundarnom amenorejom.

Debljina. Premda je debljina u djece najčešće pra-

ćena visokim rastom i normalnim ili ranijim pubertetskim razvojem, jaka debljina može biti združena sa zaostatkom u pubertetskom razvoju, malim genitalijama i slabim odgovorom gonadotropina na GnRH.

Kongenitalne anomalije Müllerovih kanala. Obično su udružene s kasnom pojavom ili potpunim izostankom menstruacija, uz istodobno normalnu progresiju u razvoju sekundarnih spolnih oznaka, jer je funkcija ovarija u tih djevojčica posve uredna.

Obostrano oštećenje gonada. Kako s godinama liječenje malignoma u djece postaje sve uspješnije, raste i učestalost primarnoga hipogonadizma zbog kemoterapije, radijacije i kirurškoga liječenja. Autoimunosni ooforitis rijedak je uzrok oštećenja ovarija, a obično je združen s Addisonovom bolešću i drugim autoimunskim endokrinopatijama.

Za zakašnjeli pubertet, sporu progresiju u pubertetskom razvoju i poremećaje menstrualnog ciklusa u djevojčica i mladih žena s galaktozemijom odgovorno je toksično djelovanje galaktoze ili njezinih metabolita na ovarij u fetalnome ili ranom neonatalnom razdoblju. U kromatin-pozitivnih bolesnica (45, X) sa sindromom rezistentnih ovarija uzrokovanim poremećajima receptora za FSH, nađu se obično primarna amenoreja, spolna nezrelost i maleni ovariji s primordijalnim folikulima.

**LIJEČENJE ZAKAŠNJELOGA
PUBERTETSKOG RAZVOJA**

Dječaka treba umiriti (kao i njegove roditelje) objasnivši mu da će njegov pubertetski razvoj biti normalan, premda će nastupiti nešto kasnije i da terapija nije potrebna. Ako je on pak izrazito zabrinut zbog svog zakašnjeloga razvoja, mogu mu se kraće vrijeme davati male doze androgena (intramuskularne injekcije testosteron-enantata u dozi od 50 do 100 mg jednom na mjesec u tri do šest mjeseci). Ova terapija dovest će do maskulinizacije koja će umiriti bolesnika, a neće imati štetnoga djelovanja na njegovu konačnu visinu. Većina djevojčica bit će zadovoljna ako im se samo objasni da će im pubertetski razvoj biti normalan, no s nešto kasnijim početkom. Rjeđe im se daju konjugirani estrogene 0,3 mg ili etinil-estradiol 5 µg na dan *per os*, tijekom tri do šest mjeseci.

Bolesnici s bilateralnim oštećenjem gonada ili manjkom gonadotropina zahtijevaju trajnu nadomjesnu terapiju spolnim steroidima. U djevojčica terapiju treba početi malim dozama konjugiranih semisintetičkih estrogena i onda ih postupno povišivati do pune nadomjesne doze. Kad počnu vaginalna krvarenja, započinje se s cikličkom terapijom spolnim hormonima. U dječaka se u početku daje testosteron-enantat 50 do 100 mg intramuskularno jednom u tri ili četiri tjedna, s time da se doza s godinama povećava do doze održavanja od 250–300 mg. Bolesnici s manjkom gonadotropina obično se liječe na isti način sve do vremena kad se želi postići fertilitet i u tom slučaju prelazi se na terapiju gonadotropinima ili GnRH-om.^{9,10}

ZAKLJUČAK

Pubertet je razdoblje u kojem tijekom niza godina dolazi do postupnoga prelaska djeteta u odraslu osobu. O preuranjenom pubertetu govorimo ako počinje prije očekivanih dobnih standarda za određenu populaciju i spol (8 godina za djevojčice, 9 godina za dječake).

Pravi je preuranjeni pubertet uzrokovan preuranjenim aktiviranjem hipotalamo-hipofizno-gonadne osi što rezultira pulsatilnim lučenjem *releasing*-hormona za gonadotropine (GnRH) te posljedično povećanim koncentracijama gonadotropina i spolnih hormona. Lažni je preuranjeni pubertet uzrokovan pojačanim lučenjem spolnih hormona bez utjecaja gonadotropina čija je sekrecija suprimirana. Najveći broj bolesnika s pravim preuranjenim pubertecom uspješno se liječi agonistima koji zaustavljaju preuranjeni spolni razvoj i

sprječavaju ubrzano zatvaranje epifiznih pukotina koje inače rezultira smanjenom konačnom visinom.

Preuranjene telarhe su preuranjeni razvoj dojki, bez pojave drugih sekundarnih spolnih oznaka, a prematurne adrenarhe preuranjeni razvoj spolne dlakavosti bez razvoja drugih sekundarnih spolnih oznaka.

O zakašnjelom pubertecu govorimo ako u očekivano vrijeme ne dolazi do razvoja sekundarnih spolnih oznaka ili su one samo djelomično razvijene. Ako se utvrdi da neće doći do spontanoga spolnog razvoja, liječenje se započinje spolnim hormonima, a kasnije, ako se želi postići fertilitet, gonadotropinima ili GnRH-om.

Precocious and delayed puberty

SUMMARY *The diagnosis of precocious or delayed puberty requires thorough knowledge of normal pubertal development and its variations and pathology. A detailed history is the first step in the diagnostic differentiation between a normal variant of puberty and abnormal puberty. Further evaluation includes laboratory tests (gonadotropins, estradiol, testosterone, prolactin, thyroid stimulating hormone and thyroxine) and imaging studies (X-ray of the left hand and wrist, ultrasonography of the gonads, magnetic resonance imaging). The treatment is directed at both acute and long-term consequences of precocious, markedly delayed or absent pubertal development. Disorders of pubertal development should be recognized early and correctly diagnosed by a pediatric endocrinologist, so that they may be appropriately treated.*

KEY WORDS *diagnosis; puberty, delayed; puberty, precocious*

LITERATURA

1. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):62-8.
2. Hagenauer MH, Lee TM. The neuroendocrine control of the circadian system: adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(3):211-29.
3. Dedes I. Kisspeptins and the control of gonadotrophin secretion. *Syst Biol Reprod Med.* 2012;58(3):121-8.
4. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. The physiology of puberty and its disorders. *Pediatr Ann.* 2012;41(4):e1-9.
5. Kaplowitz P. Update on precocious puberty: girls are showing signs of puberty earlier, but most do not require treatment. *Adv Pediatr.* 2011;58(1):243-58.
6. Appelbaum H, Malhotra S. A comprehensive approach to the spectrum of abnormal pubertal development. *Adolesc Med State Art Dev.* 2012;23(1):1-14.
7. Carel JC. Indications of GnRH agonist therapy during childhood. *Bull Acad Natl Med.* 2012;196(2):345-55.
8. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; Mar 20. [Epub ahead of print]
9. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3056-67.
10. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev.* 2012;22(2):138-59.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Miroslav Dumić, professor emeritus
ABR Poliklinika
Bužanova 10b, 10000 Zagreb
E-mail: drdumic@gmail.com
Telefon: +385 2303 173