

Pubertal Sorunlar

Peyami Cinaz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Normal Puberte

Kızlarda ortalama 10, erkeklerde 11 yaşında hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktivasyonu ile artan seks steroidlerinin etkisi ile puberte başlar. Pubertenin ilk bulgusu kızlarda göğüs dokusunda büyüme, erkeklerde testis volümünde artıştır. Kızlarda göğüs dokusundaki büyümeyi pubik ve aksiler kıllanma ve menarş izler iken erkek çocuklarda testis volümündeki artış sonrası pubik , aksiler kıllanma ve penis büyümesi olur. Pubertede ayrıca, artan seks steroidlerin etkisi ile büyüme hormonu salınımındaki artış sonucu boy uzaması hızlanır. Kızlarda pubertenin başlangıç dönemlerinde daha fazla olmak üzere büyüme hızı 8 cm/yıldır. Menarş sonrası büyüme potansiyeli azalır ve ortalama 5-6 cm (3-10 cm) boy uzar. Erkeklerde boy kazanımı pubertenin daha geç dönemlerinde belirgindir ve büyüme hızı 9-10 cm/yıldır. Pubertal sürecin üç dört yılda tamamlanmasından sonra nihai erişkin boy kazanılır. Pubertal dönemde ortalama 25-30 cm boy kazanımı beklenir. Normal pubertenin başlama zamanında ya da pubertal süreçte gözlenen sapmalar sonucu pubertal bozukluklar oluşur. Pubertal bozukluklar ya da sorunlar tablo-1'de kısaca özetlenmiştir. Burada pubertal sorunlar tartışılacaktır.

Tablo 1. Pubertal sorunlar

1.Erken Puberte
2.Normal Puberte Varyantları
-Prematür Telarş
-Prematür Adrenarş
-Prematür Menarş
-Pubertal Jinekoma
3.Gecikmiş Puberte

Erken Puberte

Pubertenin ilk bulgusunun kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesidir. Pubertenin diğer bulguları da eşlik eder. Kemik yaşı ileridir ve tanıda önemlidir. Erken puberte, gonadotropin bağımlı santral kaynaklı erken puberte ve gonadotropin bağımlı olmayan periferik erken puberte olarak iki ana gruba ayrılır (tablo-2). Gonadotropin bağımlı santral kaynaklı erken pubertede LHRH testine abartılı LH yanıtı ve pelvik ultrasonda pubertal boyutlarda uterus ve over hacmi kesin tanı koydurucudur. Hipofizden salınımı artan gonadotropinler (FSH, LH) normal fizyolojik puberteyi başlatır. Periferik erken puberte ise gonad (over, testis) veya adrenal kaynaklı patolojilere bağlı seks steroidlerinin artışı sonucu gelişir.

Gonadotropin bağımlı (Santral) erken puberte: Erkeklerde daha az görülür ve bunların %20'sinde santral sinir sistemi patolojisi olur. Kızlarda ise erken pubertenin %95'i idyopattir. Ancak %5'i hipotalamus-hipofiz fonksiyonlarını bozan organik nedene bağlıdır. Santral patolojilerden hipotalamik hamartomlar, araknoid kistler, optik gliomlar, astrositom ve nörofibromatozis en sık nedenlerdir. Hamartomlar genelde 4 yaş öncesi görülür ve erkeklerde kızlara göre daha siktir. Bunların dışında santral sinir sistemi travmaları, enfeksiyonları, kranial radyasyon, kemoterapi diğer önemli nedenlerdendir.

Gonadotropin bağımsız (Periferik) erken puberte: Santral erken pubertede olduğu gibi hipotalamus-hipofiz-gonad aksı aktive olmadığı için gonadotropinler yükselmez ve periferik erken puberte olarak adlandırılır. Kızlarda artan östrojene bağlı göğüs dokusu büyür ve genital gelişme olur. Kızlarda periferik pubertede öncelikle McCune Albright sendromu düşünülmelidir. Cildde kafeola lekeleri, kemikte fibröz displazi önemli bulgularıdır. İki-beş yaş arası sık görülür. Östrojen değişikliğine bağlı adet kanamaları görülebilir. Ayrıca bir çok endokrin organ hiperfonksiyonu (Ovaryum, adrenal, tirod, paratiroid, hipofiz) olabilir. Otonom gonad hiperfonksiyonuna bağlı artan seks steroidleri sekonder santral erken puberteye neden olabilir.

Erkek çocuklarda periferik erken pubertede testis boyutları büyümmez. Ancak nadiren görülen familial testotoksikoze testisler büyüktür. Ayrıca testis tümörlerinde tek taraflı düzensiz testis büyür. Erkek çocuklarda periferik pubertede en sık konjenital adrenal hiperplazi düşünülür.

Diğer nedenler; adrenal tümörler, hCG salgılayan tümörler, LH reseptör aktive mutasyonlarıdır. Testisin Leydig hücre tümörleri, östrojen veya androjen salgılayan adrenal tümörler ve östrojen salgılayan ovarian tümörlerde nadir görülen nedenler arasındadır. Tedavisi geciken primer ağır hipotiroidilerde artan TSH'nin FSH benzer etkisi ile erken puberte başlayabilir. Kızlarda göğüs büyümesi, erkeklerde testis büyümesi görülür. Testosteron jel ve östrojen krem kullanımı da periferik puberteyi başlatabilir.

Tanı

Öykü

Fizik muayene (Özellikle genital muayene ve pubertal gelişim)

Büyümenin değerlendirilmesi

Kemik yaşı

Bazal pubertal hormonlar ve seks steroidleri
FSH, LH
LHRH uyarı testi
Pelvik ultrasonografi
Adrenal ultrasonografi(Gerekirse)
Testis ultrasonografisi(Gerekirse)
Hipofiz-hipotalamus MR'ı

Tedavi

Santral erken pubertede GnRH analogları normal puberte başlama yaşına kadar (Kızlarda kemik yaşı 10-10.5, erkeklerde 11.5-12.5 yaş) uygulanır. Periferik erken pubertede tedavi nedene yöneliktir, GnRH analoglarının tedavide yeri yoktur. Böylece seks steroidlerinin azalması ve büyümenin normale dönmesi sağlanır. McCune Albright sendromunda seks steroidlerinin otonom salınımı nedeniyle tedavi zordur. Aromatoz inhibitörleri östrojen sentezini inhibe etmek için kullanılır. Medroksi progesteron da tedavide kullanılabilir. Santral puberteye dönüşenlerde GnRH analogları tedaviye eklenir.

Normal Puberte Varyantları

1. Prematür Telarş

Genelde 2 yaş öncesi tek ya da iki taraflı iyi huylu izole meme dokusu gelişimidir. Pubertenin diğer bulguları yoktur. Büyüme ve kemik yaşı normaldir. Yaklaşık 1-2 yıl sonra kendiliğinden düzelir. İki yaşından sonra görülen formunda meme dokusu gerilemez ve overdeki kistlere bağlı östrojen çekilme kanamaları görülebilir. Bunların gerçek erken puberteye dönüşüm riskleri nedeniyle yakın izlemleri gerekir.

2. Prematür Adrenarş

Genellikle 5-7 yaş arası çocuklarda görülen izole pubik kıllanmadır. Aksiller kıllanma eşlik edebilir. Somatik gelişimde geçici hızlanma olur. Adrenal kaynaklı androjenler hafif yükselir. Pubertenin diğer bulguları yoktur. Kemik yaşında belirgin ilerleme olmaz. Benin bir durumdur. İleri yaşlarda hiperinsülinizm, obezite, polikistik over sendromu gelişebileceği unutulmamalıdır.

3. Prematür Menarş

Kızlarda küçük yaşlarda seksüel matürasyon olmaksızın izole siklik uterus kanamasına bağlı vajinal kanamadır ve 1-2 yıl içinde kendiliğinden düzelir. Vajinal kanama yapan diğer nedenler (Kanama diyatezleri, malignansiler, travma , yabancı cisim, erken puberte.. gibi) mutlaka ekarte edilmelidir.

4. Pubertal Jinekomasti

Erkek çocuklarda pubertede %40-70'inde görülen iyi huylu, kendiliğinden gerileyen göğüs dokusu büyümesidir. Pubertede artan androjenler östrojene dönüşerek meme dokusunu büyütür. Meme dokusunun östrojen duyarlılığında artışın neden olduğu da söylenmektedir. 18-24 ay jinekomasti kalıcıdır ve sonra kendiliğinden düzelir. Aşırı büyüyen ve estetik olarak rahatsızlık verenlerde cerrahi müdahale gerekebilir.

Gecikmiş Puberte

Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında pubertenin hiçbir bulgusunun olmaması gecikmiş puberte olarak tanımlanır. En sık nedeni yapısal puberte gecikmesidir. Bunların çoğunluğu erkek çocuklardır ve aile öyküsü vardır. Kemik yaşları geridir ve boy yaşı ile uyumludur. Nihai boyları normaldir. Hipogonadizmden ayırımı yapılmalıdır. Gecikmiş puberte gonadotropinlerin salınım yetersizliğine bağlı ise 'hipogonadotropik hipogonadizm', primer gonadal yetmezliğe bağlı geliyorsa 'hipergonadotropik hipogonadizm' olarak değerlendirilir. Nedenleri tablo 3'de verilmiştir. Konjenital gonadotropin eksliğinde yenidoğanda mikropenis (2.5 cm'den küçük) ve

Tablo 2. Erken puberte nedenleri	
• Santral erken puberte (GnRH bağımlı)	• Periferik erken puberte (GnRH'a bağımlı olmayan)
<ul style="list-style-type: none">- İdyopatik (Ailesel veya ailesel olmayan)- SSS tümörleri<ul style="list-style-type: none">• Astrositom, optik gliom• Hipotalamik hamartom (GnRH salgılanması)• hCG sekresyonu (koriokarsinoma, korioepiteloma, disgerminoma)• Ependimoma, kraniofaringioma- SSS'inin diğer lezyonları<ul style="list-style-type: none">• Abse, ensefalit, travma• Hidrosefali• Araknoid kist• Kemoterapi• Granuloma• Seks steroidlerine uzun süre maruziyet (Virilize konjenital adrenal hiperplazi, McCune-Albright sendromu gibi)	<ul style="list-style-type: none">- Gonadal<ul style="list-style-type: none">• McCune-Albright sendromu• LH reseptör aktive edici mutasyonlar (Ailesel testotoksikozis)• Ovarian tümörler: benign kist, granuloza hücre, teka hücre, seks kord, karsinoma, lipoid, kistadenom, gonadoblastoma• Testiküler tümörler: Leydig hücre• Adrenal• Virilize konjenital adrenal hiperplazi• Adenom, karsinom- hCG sekrete eden tümörler<ul style="list-style-type: none">• SSS: korioepitelliom, disgerminom, teratom,• Diğer: koryokarsinom, hepatoma, teratom• Diğerleri- Primer hipotiroidizm- İatrojenik

inmemiş testis saptanır. Kızlarda yenidoğan dönemi bulgu vermez. Kazanılmış gonadotropin eksikliğinde ise ileri yaşlarda kız ve erkek çocukta gecikmiş puberte olarak ortaya çıkar.

Gelişimsel ve genetik bozukluğa bağlı gelişen en önemli pubertal gecikme Kallman sendromudur. Kallmanda olfaktor bulbus gelişemediğinden GnRH salınımı yetersizdir ve koku alma duyusu yokluğu (anosmi) olur. Primer gonadal yetmezlikte Turner sendromu, Klifelter sendromu ve mikst gonadal disgenezis düşünülür. Kromozom analizi tanı koydurucudur.

Tanı

Fizik muayene ve pubertal değerlendirme

Büyümenin değerlendirilmesi

Testislerin volümü

Pelvik ultrasonografi

Kemik yaşı

Tablo 3. Gecikmiş puberte nedenleri

I. Hipogonadotropik durumlar

1. Hipotalamo-hipofizer aks fonksiyonunda bozulma veya gecikme

- Konstitusyonel puberte geçikmesi
- Kronik hastalıklar (kardiyak, GIS, hematolojik, onkolojik, pulmoner, renal vb.)
- İlaç alışkanlıkları
- Aşırı egzersiz
- Morbid obezite
- Malnutrisyon
- Psikiyatrik bozukluklar (anoreksia nervosa, psikososyal cücelik)
- Endokrin bozukluklar
 - Kötü kontrollü diabetes mellitus
 - KBüyüme hormonu eksikliği
 - KHipotiroidi
 - KHiperprolaktinoma
 - KCushing hastalığı

2. Organik Hipotalamo – Hipofizer defektler

- Konjenital nedenler
 - Hipofizer gelişim defektleri (HESX-1, PROP-1)
 - Orta hat defektleri (yarık damak, septo-optik displazi, prozensafalon defekti)
 - DAX-1 gen defekti
 - Prader-Willi, Laurance-Moon-Biedl vb. hipotalamik disfonksiyon sendromları
 - Kallmann sendromu
 - İzole LH eksikliği
 - İzole FSH eksikliği
 - GnRH reseptör mutasyonları
- Akkiz nedenler
 - Tümör
 - Travma, cerrahi
 - Hidrosefali
 - Radyoterapi
 - Granülatöz hastalıklar
 - Hemosiderozis (Talassemi)
 - Orak hücreli anemi

II. Hipergonadotropik durumlar (Gonadal yetmezlik)

- Konjenital (genetik hastalıklar ya da sendromlar)
 - Klifelter sendromu
 - Turner sendromu
 - Diğer gonadal disgeneziler
 - Sertoli cell only (Del Castillo sendromu)
 - Gonadotropin etkisine direnç (Savage sendromu)
 - Androjen sentez defekti
 - Komplet ya da parsiyel androjen insensitivitesi
- Akkiz nedenler
 - Otoimmün
 - Kemoterapi
 - Radyoterapi
 - Enfeksiyon
 - Travma, cerrahi, torsiyon

Hipotalamus ve hipofiz MR'ı
Kronik hastalıkların ekarte edilmesi
Tiroid fonksiyonları
Prolaktin
Karyotip analizi
Basal LH, FSH
GnRH uyarı testi

Tedavi

Yapısal puberte geçikmesinde erkeklerde testosteron esterleri 50 -100 mg İM 4-6 haftada bir 3-6 ay süre ile uygulanabilir. Seksüel gelişme gözlenir veya büyüme hızı artarsa tedavi kesilmelidir. Yapısal büyüme gecikmesi ve puberte gecikmesi kızlarda nadirdir ancak sorun olan olgularda düşük doz östrojen tedavisi denenebilir. Kalıcı hipogonadizm tedavisinde erkeklerde uzun etkili testosteron esterleri, oral testosteron, dermal / skrotal bandlar kullanılabilir. Uzun etkili testosteron esterleri ayda 50-100 mg olacak şekilde İM başlanıp her 6 ayda doz 50 mg artırılarak yetişkin dozu olan ayda 200-300 mg'a çıkarılır. Kızlarda hipogonadizm tedavisinde Etinil estrodiole 2-5 mikrogram /gün olacak şekilde po başlanır ve her altı ayda bir doz artırılarak iki yıl içinde 20 mikrogram/gün'e çıkarılır bu doza çıkıldığında ya da vaginal kanama olduğunda veya endometrium kalınlığı ultrasonografide 5 mm üzerinde görülürse tedaviye progesteron eklenmelidir.

Kaynaklar

1. Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. Pediatric Endocrinology, Sperling M.A. Second Ed. Saunders Comp. Philadelphia USA. 2002; 455-518
2. Martin MM, Martin ALA. Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism. J. Pediatr. Endocrinol and Metab. 2005; 18:909-916.
3. Zacharin M: Use of androgens and oestrogens in adolescent- A review of hormone replacement. J. Pediatric Endocrinol Metab 2000;13:3-11
4. Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management, Pescovitz OH, Eugster EA. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 316-333
5. Achermann JC. Delayed puberty. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management, Pescovitz OH, Eugster EA. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 334-348
6. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. Horm Res. 2003;60 Suppl 3:35-48.
7. Ritzen EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? Horm Res. 2003;60 Suppl 3:31-4.
8. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. Horm Res. 2002;57 Suppl 2:19-30.
9. Lee PA. Puberty and Its Disorders. Pediatric Endocrinology Fourth Ed. Marcel Dekker, Inc. Basel, Switzerland. 2003; 211-238
10. Stanhope R, Traggiai C. Precocious Puberty (Complete, Partial). Pediatric and Adolescent Gynecology, Sultan. Karger, Basel, Switzerland. 2004:57-65
11. Fenichel P. Delayed Puberty. Pediatric and Adolescent Gynecology, Sultan. Karger, Basel, Switzerland. 2004:106-128