

# Poremećaji puberteta

---

**Vindiš, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:301873>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Vindiš

**POREMEĆAJI PUBERTETA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Vindiš

**POREMEĆAJI PUBERTETA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)

2. prof.prim.dr.sc. Harry Nikolić, dr.med

3. prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr.med

Rad sadrži 42 stranice, 2 slike, 10 tablica, 32 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvalila bih se svom mentoru, doc.dr.sc. Srećku Severinskom, na stručnoj pomoći i usmjeravanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svim mojim prijateljima, kako onima u Varaždinu, tako i onima koje sam upoznala u Rijeci, a koji su moje studentske dane pretvorili u jedno predivno iskustvo koje će mi zauvijek ostati u dobrom sjećanju.

Na kraju, veliko hvala mojoj obitelji koja mi je omogućila školovanje, bila mi velika podrška tijekom studija i uvijek me bodrila u ostvarenju mojih snova.

## **POPIS SKRAĆENICA**

17-OHP - 17-hidroksiprogesteron

ACTH - adrenokortikotropni hormon

CF - cistična fibroza

DHEA - dehidroepiandrosterona

DHEAS - dehidroepiandrosteron sulfat

DM - dijabetes melitus

FSH - folikulostimulirajući hormon

GnRH - gonadotropin oslobađajući hormon

GnRH<sub>a</sub> - agonist gonadotropin oslobađajućeg hormona

IGF-1 - inzulinu sličan faktor rasta 1

ITM - indeks tjelesne mase

LH - luteinizirajući hormon

MR - magnetska rezonanca

PCOS - sindrom policističnih jajnika

SE - sedimentacija eritrocita

SŽS - središnji živčani sustav

TSH - tiroidni stimulirajući hormon

UZV - ultrazvuk

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. PUBERTET .....	1
1.1.1. FIZIOLOGIJA PUBERTETA .....	1
1.1.2. KLINIČKE PROMJENE U PUBERTETU .....	3
1.1.2.1. PROMJENE U DJEVOJČICA.....	3
1.1.2.2. PROMJENE U DJEČAKA .....	5
3. POREMEĆAJI PUBERTETA .....	8
3.1. KLASIFIKACIJA.....	8
3.2. PRIJEVREMENI PUBERTET.....	8
3.2.1. DEFINICIJA .....	8
3.2.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	9
3.2.3. GnRH OVISNI PRIJEVREMENI PUBERTET .....	9
3.2.4. GnRH NEOVISNI PRIJEVREMENI PUBERTET.....	10
3.2.5. OSTALI OBLICI RANOG ILI NEPRIKLADNOG RAZVOJA .....	11
3.2.5.1. PREMATURNA TELARHE .....	11
3.2.5.2. PREMATURNA ADRENARHE I PREMATURNA PUBARHE .....	12
3.2.5.3. MASKULINIZACIJA (VIRILIZACIJA) U ŽENSKOG SPOLA .....	13
3.2.5.4. FEMINIZACIJA U MUŠKOG SPOLA .....	14
3.2.6. DIJAGNOSTIKA .....	15
3.2.6.1. ANAMNEZA .....	15
3.2.6.2. FIZIKALNI PREGLED .....	15

3.2.6.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA .....	16
3.2.6.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA .....	18
3.2.7. LIJEČENJE.....	19
3.2.7.1. LIJEČENJE GnRH OVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA.....	19
3.2.7.2. LIJEČENJE GnRH NEOVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA .....	21
3.3. ZAKAŠNJELI PUBERTET .....	23
3.3.1 EPIDEMIOLOGIJA .....	23
3.3.2. ETIOLOGIJA .....	23
3.3.2.1. ZAKAŠNJELI PUBERTET U DJEVOJČICA .....	24
3.3.2.2. ZAKAŠNJELI PUBERTET U DJEČAKA.....	26
3.3.2.3. KONSTITUCIJSKI ZASTOJ U RASTU I PUBERTETSKOM RAZVOJU ..	27
3.3.3 DIJAGNOSTIKA .....	27
3.3.3.1. ANAMNEZA .....	28
3.3.3.2. FIZIKALNI PREGLED .....	28
3.3.3.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA .....	29
3.3.3.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA .....	29
3.3.4. LIJEČENJE.....	30
3.3.4.1. LIJEČENJE KONSTITUCIJSKOG ZASTOJA U RAZVOJU .....	30
3.3.4.2. LIJEČENJE ZAKAŠNJELOG PUBERTETA U DJEVOJČICA .....	31
3.3.4.3. LIJEČENJE ZAKAŠNJELOG PUBERTETA U DJEČAKA .....	31
4. RASPRAVA.....	32
5. ZAKLJUČAK .....	34



6. SAŽETAK.....	35
7. SUMMARY .....	36
8. LITERATURA.....	37
9. ŽIVOTOPIS .....	42

# 1. UVOD

## 1.1. PUBERTET

Pubertet je vitalni proces koji se događa tijekom razvoja čovjeka, a koji primarno rezultira reproduktivnim sazrijevanjem. (1) Predstavlja razdoblje intenzivnih fizioloških (dozrijevanje spolnih žlijezda, ubrzani tjelesni rast i razvoj te razvoj sekundarnih spolnih karakteristika), ali i psiholoških promjena. (2, 3) Početak i kraj puberteta su individualni, ali osnovni procesi koji su u podlozi, zajednički su svim zdravim pojedincima. (4) Djevojčice u pravilu ulaze u pubertet ranije, s otprilike 10 godina, dok dječaci nešto kasnije, s otprilike 12 godina. (3) Raspon godina za normalan početak puberteta u djevojčica je od 8. do 13. godine, a u dječaka od 9. do 14. godine života. (5) Jedan od najboljih pokazatelja stupnja tjelesne zrelosti, na temelju kojeg se može procijeniti eventualni početak puberteta, jest koštana dob. Smatra se da će pubertet početi kasnije ukoliko koštana dob zaostaje za kronološkom dobi, odnosno, da će pubertet početi ranije ukoliko koštana dob prethodi kronološkoj. (2) Trajanje puberteta je također individualno, ali normalno iznosi između 2 i 8 godina. (6)

### 1.1.1. FIZIOLOGIJA PUBERTETA

Pojava puberteta posljedica je hormonalnih promjena (povećanja lučenja gonadotropina i spolnih hormona). Glavni čimbenik u početku puberteta ima aktivacija pulsativne sekrecije gonadotropin oslobađajućeg hormona, GnRH. GnRH djeluje kao regulator sinteze i otpuštanja adenohipofiznih gonadotropina (luteinizirajući hormon ili LH te folikulostimulirajući hormon ili FSH), a koji potom stimuliraju gonade (koje luče spolne hormone). Oslobođeni gonadotropini i spolni hormoni zatim negativnom povratnom spregom djeluju na hipotalamus i hipofizu ukoliko je adekvatno uspostavljena hipotalamo-hipofizno-gonadalna os. (7, 8) Postoje tri perioda aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi: tijekom fetalnog života, nakon rođenja (između prvog tjedna i 6. - 9. mjeseca života; razdoblje poznato pod nazivom minipubertet) i nakon djetinjstva, tj. s početkom puberteta. Sustav kisspeptin-GPR54 se smatra

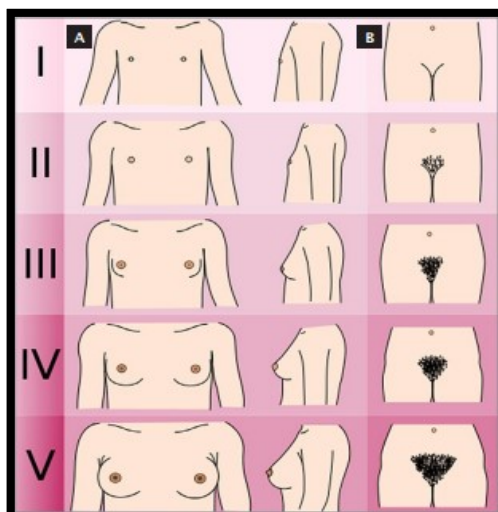
glavnim regulatorom pubertetske aktivacije GnRH neurona. Danas se smatra da su kisspeptinergični neuroni kod ljudi zapravo „meta“ leptina (hormon koji luči masno tkivo). Blizu početka puberteta i kao posljedica povećanja masnog tkiva u tijelu otpuštaju se veće količine leptina iz adipocita čime se povećavaju njegove vrijednosti u krvi. Pretpostavlja se da povećane vrijednosti leptina potiču lučenje kisspeptina koji se zatim vežu na svoj receptor GPR54 na GnRH neuronima i potiču oslobađanje GnRH i posljedično hipofiznih gonadotropina. (9, 10) GnRH se tijekom djetinjstva izlučuje u pulsevima koji su male frekvencije i niske amplitude što primarno pogoduje lučenju FSH, no nekoliko godina prije klinički uočljivog puberteta pulsevi sekrecije GnRH postaju učestaliji što dovodi do pojačanog lučenja LH. U početku pulsativna sekrecija LH vidljiva je primarno tijekom noći (peripubertalno razdoblje; 1 - 2 godine prije nastupa puberteta), a kako pubertet napreduje javlja se i tijekom dana dovodeći do suficijentnog, kontinuiranog oslobađanja spolnih hormona. (3, 9) FSH kod muškog spola stimulira stvaranje spermija, a kod ženskog spola razvoj folikula i lučenje estradiola, dok LH kod muškog spola pospješuje stvaranje testosterona (sazrijevanje Leydigovih stanica), a kod ženskog spola uzrokuje ovulaciju i stvaranje žutog tijela. (3, 7) Ovaj proces aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi s posljedičnim rastom i sazrijevanjem spolnih žlijezda poznat je i pod nazivom gonadarhe. Gonadarhe je odgovoran za telarhe i meharhe u djevojčica i povećanje testisa u dječaka. Pojam adrenarhe odnosi se na povećano lučenje androgena (DHEA, DHEAS, androstendion) iz nadbubrežnih žlijezda i dovodi do pojave stidne i aksilarne dlakavosti (tzv. pubarhe) i tipično se javlja prije gonadarhe, između 6. i 8. godine života (ali kasno javljanje adrenarhe ili njen izostanak ne utječu na pojavu gonadarhe i ne utječu na plodnost). Gonadarhe i adrenarhe su dva glavna fiziološka procesa koja predstavljaju prijelaz u pubertet. (11, 12) Za normalno odvijanje pubertetskog razvoja potrebni su i neki drugi faktori, ponajprije učinak hormona rasta. (3)

### **1.1.2. KLINIČKE PROMJENE U PUBERTETU**

Fizičke promjene danas se klasificiraju prema Tannerovim kriterijima ocjene spolne zrelosti, a koji uključuju stupanj razvoja dojke i pubične dlakavosti u djevojčica te stupanj razvoja vanjskog spolovila i pubične dlakavosti u dječaka. Lučenje spolnih hormona odgovorno je za većinu vidljivih promjena koje se javljaju na tijelu tokom puberteta (iznimka su gonade, koje rastu pod utjecajem gonadotropina). Spolne žlijezde i nadbubrežne žlijezde su glavni izvor tih hormona, a u manjoj mjeri oni nastaju i perifernom konverzijom steroidnih preteča. (3)

#### **1.1.2.1. PROMJENE U DJEVOJČICA**

Prva promjena, tj. sekundarna spolna karakteristika vidljiva u djevojčica najčešće je povećanje dojki (Slika 1., Tablica 1.). Ponekad se kao prva sekundarna karakteristika javlja pubična dlakavost (Slika 1., Tablica 2.), ali nije ni rijetkost da se ove promjene jave istodobno. Kao glavno zbivanje u djevojčica u pubertetu javlja se i prva menstruacija (menarhe), a srednja dob pojave u Hrvatskoj je oko 12,5 godina. Javlja se otprilike 2 - 3 godine nakon pojave telarhe (najčešće kada je postignut četvrti stupanj razvoja po Tanneru). U početku, prvih 1 -2 godine ciklusi su najčešće anovulatorni (još nije uspostavljena pozitivna povratna sprega; folikuli luče premale količine estrogena koje nisu dovoljne za periovulacijski porast LH) i iregularni. U djevojčica se uočava i pojava ženskog tipa raspodjele masnog tkiva, pojava komedona, prištića, pojačano lučenje sebuma, povećanje uterusa i jajnika, produljenje vagine, promjena gustoće i boje vaginalnog iscjetka, povećanje vanjskog spolovila i klitorisa, rast pubične kosti, ubrzanje rasta i dozrijevanje kostiju, povećanje tjelesne mase i unutarnjih organa. (3, 5, 9, 13)



Slika 1. Razvoj dojki i pubične dlakavosti u djevojčica (prema Tanneru)

Izvor: file:///C:/Users/Martina/Downloads/Medix\_104\_105\_str\_216\_222\_Preuranjeni\_i\_zakasnjeli\_pubertet%20(5).pdf

Tablica 1. Razvoj dojki u djevojčica (prema Tanneru)

Izvor: file:///C:/Users/Martina/Downloads/Medix\_104\_105\_str\_216\_222\_Preuranjeni\_i\_zakasnjeli\_pubertet%20(5).pdf

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

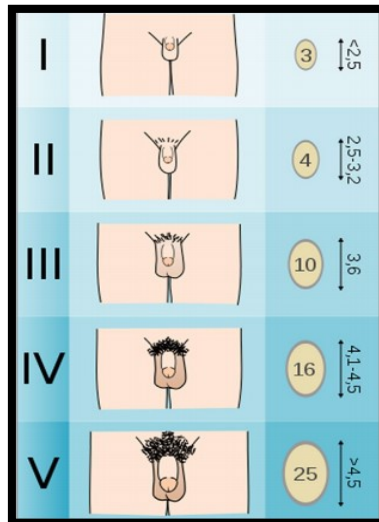
Tablica 2. Razvoj pubične dlakavosti u djevojčica

Izvor: file:///C:/Users/Martina/Downloads/Medix\_104\_105\_str\_216\_222\_Preuranjeni\_i\_zakasnjeli\_pubertet%20(5).pdf

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

### 1.1.2.2. PROMJENE U DJEČAKA

Povećanje testisa je prva sekundarna spolna karakteristika vidljiva u dječaka (Slika 2., Tablica 3.). Pod utjecajem spolnih hormona dolazi i do razvoja pubične i aksilarne dlakavosti te dlakavosti lica, pojave komedona, prištića, pojačava se lučenje sebuma, produbljuje se glas, dolazi do rasta penisa i testisa, povećanja širine ramena, povećanja mišićne mase, rasta i dozrijevanja kostiju, povećanja srca i trbušnih organa. (9, 5, 13)



Slika 2. Razvoj muškog spolovila (prema Tanneru)

Izvor: file:///C:/Users/Martina/Downloads/Medix\_104\_105\_str\_216\_222\_Preuranjeni\_i\_zakasnjeli\_pubertet%20(5).pdf

Tablica 3. Razvoj muškog spolovila (prema Tanneru)

Izvor: file:///C:/Users/Martina/Downloads/Medix\_104\_105\_str\_216\_222\_Preuranjeni\_i\_zakasnjeli\_pubertet%20(5).pdf

I. STADIJ	Prepubertetski stadij. Nema većih promjena u izgledu i veličini vanjskog spolovila.
II. STADIJ	Povećanje testisa, skrotuma i penisa.
III. STADIJ	Povećanje opsega i duljine penisa. Daljnji rast testisa i skrotuma.
IV. STADIJ	Dužina i opseg penisa su znatno povećani, razvija se glans. Skrotalna koža postaje tamnija.
V. STADIJ	Odrasli izgled i veličina vanjskog genitala.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je opisati odstupanja od normalnog pubertetskog razvoja, tzv. poremećaje puberteta, njihovu kliničku prezentaciju, dijagnostiku i liječenje te istaknuti njihovo značenje u kliničkoj praksi.



### **3. POREMEĆAJI PUBERTETA**

#### **3.1. KLASIFIKACIJA**

##### 1. Prijevremeni pubertet

1.1. Pravi = centralni = GnRH ovisni prijevremeni pubertet

1.2. Lažni = periferni = GnRH neovisni prijevremeni pubertet

1.3. Ostali oblici ranog ili neprikladnog razvoja

1.3.1. Prematurna telarhe

1.3.2. Prematurna adrenarhe i prematurna pubarhe

1.3.3. Feminizacija u muškog spola

1.3.4. Maskulinizacija u ženskog spola

##### 2. Zakašnjeli pubertet (5)

#### **3.2. PRIJEVREMENI PUBERTET**

##### **3.2.1. DEFINICIJA**

Tradicionalno, dijagnoza prijevremenog puberteta postavljala se ukoliko tjelesni razvoj započne prije dobi koja je označena kao granica za taj spol. Danas, u obzir za uzimanje donje dobne granice moraju se uzeti i rasne razlike u pubertetskom razvoju. (5) U nas, o preuranjenom pubertetu govorimo ako se sekundarne spolne karakteristike jave prije 8. godine u djevojčica i 9. godine u dječaka. (2) Važno je naglasiti da se dijagnoza prijevremenog puberteta ne postavlja samo na temelju rane pojave sekundarnih spolnih osobina, već i na temelju kliničkih, hormonalnih i radioloških dokaza da se radi o progresivnom procesu, tako da bi bilo pogrešno postavljati dijagnozu prijevremenog puberteta u djevojčica s neprogresivnim razvojem grudi ili u dječaka s neprogresivnim rastom genitalija. U neke djece, poglavito djevojčica, ove promjene se klasificiraju kao neprogresivni prijevremeni pubertet, varijanta normalnog razvoja. (5)

### 3.2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Malo je epidemioloških studija napravljeno vezano uz prijevremeni pubertet. Također, incidencija i prevalencija jako varira ovisno o populaciji, tako da se danas ne zna točna učestalost prijevremenog puberteta. Najveća je studija napravljena u Danskoj (iz njihovih nacionalnih registara), a rezultati su pokazali da 0,2 % djevojčica ima neki oblik prijevremenog puberteta, dok je zastupljenost u dječaka bila puno manja, 0,05 %. (14)

### 3.2.3. GnRH OVISNI PRIJEVREMENI PUBERTET

GnRH ovisni prijevremeni pubertet posljedica je prijevremene aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi koji za posljedicu ima pulsativno lučenje GnRH. Prema tome praćen je povišenim koncentracijama i gonadotropina i spolnih hormona. Više od 90% djevojčica i oko polovine dječaka koji se prezentiraju sa slikom prijevremenog puberteta imaju ovaj oblik poremećaja. (5) GnRH ovisni prijevremeni pubertet u potpunosti imitira fiziološki pubertet. Prezentira se pojavom sekundarnih spolnih osobina koje su praćene povećanjem spolnih žlijezda i isključivo je izoseksualan. (2) Pojam izoseksualan označava spolno sazrijevanje u skladu sa genetskim i gonadalnim spolom osobe, dok pojam heteroseksualan označava spolno sazrijevanje, odnosno pubertetske promjene koje nisu u skladu sa spolom (pacijent razvija fenotipske osobine suprotnog spola) i uvijek ukazuje na neki poremećaj. (15) Etiologija poremećaja je raznovrsna. U djevojčica se najčešće susreće idiopatski oblik GnRH ovisnog puberteta (u približno 90% slučajeva), dok je u dječaka (> 50%) poremećaj uzrokovan tumorom ili nekim drugim uočljivim poremećajima SŽS-a. (11) Kod idiopatskog oblika uzrok nije poznat. (2) Ostali uzroci uključuju: kongenitalne i stečene poremećaje SŽS-a (najčešći su hipotalamički hamartomi), kroničnu izloženost androgenima (uz primarno nastali GnRH neovisni prijevremeni pubertet može doći i do maturacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi) (5) i genetske poremećaje (od kojih je MKRN3 mutacija najčešći uzrok familijarne pojave GnRH ovisnog prijevremenog puberteta). (11) Uzroci su sumirani u Tablici 4. (5)

Tablica 4. Uzroci GnRH ovisnog prijevremenog puberteta

<b>UZROCI GnRH OVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA</b>
Idiopatski
<p>Poremećaji SŽS-a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kongenitalne abnormalnosti (hipotalamički hamartomi, arahnoidalne ciste, hidrocefalus, mijelomeningocele, septooptička displazija, supraselarne ciste, tumori koji luče GnRH ili gonadotropine, gliom optičkog živca)</li> <li>2. Stečeni poremećaji (apsces, kemoterapija, upala, zračenje, trauma, kirurški zahvat)</li> </ol>
Kronična izloženost androgenima (kongenitalna adrenalna hiperplazija)
Genetski poremećaji (KISS1R aktivirajuće mutacije, KISS1 aktivirajuće mutacije, MKRN3 mutacija, kromosomske varijante 14q32)

### 3.2.4. GnRH NEOVISNI PRIJEVREMENI PUBERTET

GnRH neovisni prijevremeni pubertet nastaje kao posljedica stimulacije spolnim steroidnim hormonima koji se luče iz endogenih (gonadalnih ili ekstragonadalnih) ili egzogenih izvora (oslobađanje nije posljedica stimulacije gonadotropinima). Prema tome, praćen je povišenim koncentracijama samo spolnih hormona. (5) Ne prezentira se kao fiziološki pubertet, tj. karakteriziran je pojavom sekundarnih spolnih osobina, ali ne i povećanjem spolnih žlijezda. Za razliku od GnRH ovisnog prijevremenog puberteta, GnRH neovisni prijevremeni pubertet može biti izoseksualan ili heteroseksualan, ovisno u kojeg spola djeluju endogeni ili egzogeni, muški ili ženski spolni hormoni. (2) Uzroci ovog poremećaja mogu biti: genetički poremećaji, tumori ili neki reverzibilni uzroci, a koji su navedeni u Tablici 5. koja slijedi. (5)

Tablica 5. Uzroci GnRH neovisnog prijevremenog puberteta

<b>UZROCI GnRH NEOVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA</b>
Genetički poremećaji (kongenitalna adrenalna hiperplazija, LH-receptor aktivirajuće mutacije, mutacije DAXI gena, McCune-Albright sindrom)
Tumori: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Funkcionalni adrenalni tumori koji luče spolne hormone (adenom, karcinom)</li> <li>2. Gonadotropin producirajući tumori (koriokarcinom, korioepiteliom, disgerminom, hepatoblastom, hepatom, teratom)</li> <li>3. Ovarijski tumori (karcinom, cistadenom, gonadoblastom, tumori granuloza stanica, tumori teka stanica)</li> <li>4. Testikularni tumori (tumori Leydigovih stanica)</li> </ol>
Reverzibilni uzroci (kronični primarni hipotireoidizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, egzogeni spolni hormoni ili gonadotropini, ovarijalne ciste)

### 3.2.5. OSTALI OBLICI RANOG ILI NEPRIKLADNOG RAZVOJA

#### 3.2.5.1. PREMATURNA TELARHE

Prematurna telarhe je pojam koji označava preuranjeni razvoj tkiva dojke bez ostalih znakova pubertetskog razvoja. Najčešće se vidi u prve dvije godine života, unutar kojih se i najčešće vidi potpuna regresija promjena. (5) Točna etiologija nije poznata. Neki autori smatraju da nastaje kao posljedica povećane osjetljivosti tkiva dojke na estrogene, drugi smatraju da nastaje kao posljedica povećane proizvodnje ovarijalnih hormona. U istraživanjima su u jajnicima djevojčica sa prematurnom telarhom u većem broju ultrazvukom nađene ovarijalne mikrociste (ali čija prisutnost, tj. odsutnost nije utjecala na razine hormona, gonadotropina i estradiola). (13) Perzistencija telarhe nakon druge godine života ili pojava telarhe nakon te dobi povezuje se sa povećanom proizvodnjom FSH, odnosno aktivacijom

hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi te određeni postotak ovih bolesnika razvije pravi preuranjeni pubertet. (5, 13) Zbog mogućnosti nastanka preuranjenog puberteta potrebno je napraviti osnovnu procjenu i pratiti razvoj promjena. Preporuča se uzeti detaljnu anamnezu (razvoj promjena kroz vrijeme, izlaganje egzogenim gonadotropinima ili estrogenima), napraviti fizikalni pregled, izvaditi laboratorijske nalaze (LH, FSH, estradiol), odrediti koštanu dob (RTG šake) i UZV zdjelice. Kontrolni pregled napraviti za 2 - 6 mjeseci. Ako promjene ne progrediraju (što je i najčešće), nije potrebno nikakvo liječenje. (5) Posljednjih godina velika je pozornost posvećena i endokrinim disruptorima i njihovim utjecajima na pubertetski razvoj. Svakodnevno raste broj tvari za koje se smatra da utječu na endokrini sustav, ali samo je nekoliko njih povezano s promijenjenim pubertetskim razvojem. U nekim geografskim područjima smatra se da su za izbijanje epidemije preturnih telarha upravo odgovorni endokrini disruptori (ftalati u Portoriku, polibromirani bifenili u Michiganu) te ih treba imati na umu u dijagnostičkoj obradi. (13)

### **3.2.5.2. PREMATURNA ADRENARHE I PREMATURNA PUBARHE**

Prematurna pubarhe je pojam koji označava prijevremenu pojavu stidnih i aksilarnih dlaka bez ostalih znakova pubertetskog razvoja i najčešće je posljedica preturne adrenarhe (prijevremena pojačana produkcija adrenalnih androgena). (5) Adrenarha se tipično se javlja prije gonadarhe, između 6. i 8. godine života (ali kasno javljanje adrenarhe ili njen izostanak ne utječu na pojavu gonadarhe i ne utječu na plodnost). Prema tome, adrenarha je neovisna o gonadarhi i o GnRH stimulaciji i ne suprimira se GnRHa terapijom. Točna etiologija preturne adrenarhe još uvijek nije poznata. Neki znanstvenici smatraju da nastaje kao posljedica ranog sazrijevanja zone retikularis nadbubrežne žlijezde, a drugi smatraju da uzrok može biti preosjetljivost folikula dlake na steroidne hormone (jer polovica pacijenata ima normalnu razinu androgena). (13) Prematurna adrenarhe češća je u djevojčica i rijetko se javlja prije 6. godine života. (5) U djevojčica preturna adrenarhe može biti rana manifestacija viška

androgena adrenalnog ili ovarijalnog podrijetla i poznati je rizični čimbenik za razvoj PCOS (sindrom policističnih jajnika kao posljedica funkcijskog ovarijskog hiperandrogenizma). Često je praćena povećanom brzinom rasta kostiju, ali taj proces je prolazan i nema negativnih učinaka na početak i napredovanje puberteta te na konačnu visinu. (5, 13) Znakovi androgene stimulacije uključuju pojavu aksilarnih i stidnih dlaka (pubarhe), akni, masne kože, tjelesnog mirisa. Kod vidljivog nastupa premturane adrenarhe preporuča se uzeti detaljnu anamnezu (razvoj promjena kroz vrijeme, izlaganje egzogenim androgenima), napraviti fizikalni pregled, izvaditi laboratorijske nalaze (DHEA, DHEAS) i odrediti koštanu dob (RTG šake). Dijagnoza premturane adrenarhe postavlja se nakon isključenja prijevremenog puberteta i nekласičnog oblika kongenitalne adrenalne hiperplazije (ACTH test i GnRH test) kao mogućih uzroka nastalih tjelesnih promjena. (13) Kontrolni pregled napraviti za 3 - 6 mjeseci. (5) Liječenje premturane adrenarhe nije potrebno, ali je potrebno praćenje ovih pacijenata (u adolescentnoj dobi češća je pojava hiperinzulinemije u pacijenata s premturnom adrenarhom i funkcijskim ovarijskim hiperandrogenizmom što povećava rizik od razvoja metaboličkog sindroma). (13) Daljnja dijagnostika potrebna je u slučaju abnormalne progresije promjena ili prekomjerne virilizacije (kada se sumnja na postojanje tumora koji izlučuje steroidne hormone; radi se deksametazonski test i CT ili MR). (5, 13)

### **3.2.5.3. MASKULINIZACIJA (VIRILIZACIJA) U ŽENSKOG SPOLA**

Virilizacija u ženskog spola, kao i feminizacija u muškog spola naziva se kontraseksualnim razvojem. Ovi se poremećaji mogu javiti prije, tijekom ili nakon puberteta i uzrokuju razvoj seksualnih karakteristika neprimjernih za odgovarajući spol. U daljnjem tekstu biti će prikazana obrada virilizacije tijekom pubertetskog razvoja. Iako je premturna pubarhe dosta čest nalaz u djevojčica, prekomjerna virilizacija je tijekom puberteta rijetka. Klinički se očituje klitoromegalijom, produblivanjem glasa, hirzuitizmom, pojavom akni i masne kože. Stupanj virilizacije je najčešće povezan sa ozbiljnošću abnormalnosti (najjače je izražen kod

adrenalnih i ovarijskih tumora, a nešto manje kod adrenalne hiperplazije i ovarijskog hiperandrogenizma). Etiologija je prikazana u Tablici 6. (5)

Tablica 6. Uzroci virilizacije u djevojčica

<b>UZROCI VIRILIZACIJE U DJEVOJČICA</b>
Hiperandrogeni poremećaji
Poremećaji nadbubrežne žlijezde (kongenitalna adrenalna hiperplazija, sy. Cushing, tumori koji luče androgene, generalizirana glukokortikoidna rezistencija)
Poremećaji jajnika (PCOS, teratomi)
Egzogeni androgeni
Idiopatski hirzuitizam

Početna obrada uključuje anamnezu (kada su promjene počele i da li progrediraju, da li postoji ubrzanje rasta kod djeteta), detaljan fizikalni pregled (visina, težina, krvni tlak, ITM, omjer opsega struka i opsega bokova, znakovi virilizacije) i laboratorijske nalaze (17-OHP, DHEAS, testosteron, slobodni testosteron, kortizol, LH i FSH). Osnovna obrada uključuje i slikovnu dijagnostiku zdjelice i nadbubrežnih žlijezda (UZV, CT ili MR). U nekim slučajevima potrebno je napraviti i neke dodatne testove i pretrage kao što su ACTH stimulacijski test, deksametazonski test, genetička analiza, dodatna slikovna dijagnostika, kako bi se ustanovio uzrok poremećaja. Liječenje ovisi o uzroku. (16)

#### **3.2.5.4. FEMINIZACIJA U MUŠKOG SPOLA**

Feminizacija u muškaraca ponajprije se odnosi na pojavu ginekomastije patoloških uzroka. U 2/3 dječaka za vrijeme puberteta javlja se ginekomastija, najčešće kao normalni fiziološki fenomen s još uvijek nepoznatom etiologijom (ali ulogu u razvoju ima povišena razina estrogena). Plato rasta tkiva dojke vidi se nakon otprilike godine dana, nakon čega

najčešće slijedi regresija. U većini slučajeva trajanje pubertetske ginekomastije je 1 - 2 godine. Pubertetska ginekomastija predstavlja varijantu normalnog razvoja, ali patološki se uzroci trebaju eliminirati u slučaju ekstremne veličine ili gustoće dojki te u slučaju da se ginekomastija javi izvan vremenskog okvira normalnog pubertetskog razvoja ili traje dulje nego bi trebala (> 2 godine). Poremećaji koji se mogu prezentirati ginekomastijom u vrijeme puberteta su: gonadalni poremećaji, pravi hermafroditizam, sekundarni hipogonadizam, Klinefelterov sindrom, enzimski poremećaji u proizvodnji testosterona, parcijalna androgena neosjetljivost te tumori koji luče estrogene. Ukoliko su razine estrogena u krvi i urinu normalne i ako je negativna anamneza na uzimanje pripravaka koji sadrže estrogene, tada dodatna obrada ginekomastije nije potrebna. Farmakološka terapija nije pokazala učinak na smanjivanje tkiva dojke i kao jedina opcija u liječenju ističe se plastična operacija. (5)

### **3.2.6. DIJAGNOSTIKA**

U dijagnostici prijevremenog puberteta korisni su: anamneza, fizikalni pregled, laboratorijska i slikovna dijagnostika. (5)

#### **3.2.6.1. ANAMNEZA**

Od anamnestičkih podataka bitni su: dob nastupa sekundarnih spolnih karakteristika i njihova progresija, određivanje stadija po Tanneru, prošle bolesti, potpuna obiteljska anamneza, mogućnost izlaganja egzogenim izvorima hormona, prisutnost neuroloških simptoma. (5)

#### **3.2.6.2. FIZIKALNI PREGLED**

Fizikalni pregled uključuje: mjerenje visine i težine, raspona ruku, omjera gornjeg i donjeg segmenta tijela te palpaciju štitne žlijezde. U svakog spola posebnu pozornost treba obratiti i na prisutnost sekundarnih spolnih karakteristika. U djevojčica pregled mora uključivati i inspekciju genitalija i vaginalne sluznice. Kod inspekcije genitalija prvi znak koji upućuje na pubertetsku maturaciju je povećanje malih usana i veća količina prozirnog mukoznog vaginalnog sekreta. Vaginalna sluznica se vizualizira na način da se obje noge prvo



saviju u koljenima i povuku prema trupu, a zatim rašire (na taj način sluznica vagine može se vizualizirati samo širenjem malih usana). Crvena, svjetlucava vaginalna sluznica je normalan nalaz, dok ružičasta sluznica prekrivena mukoznim sekretom indicira prisutnost stimulacije estrogenom. Za procjenu veličine uterusa i otkrivanje tvorbi u području jajnika danas se najčešće koristi ultrazvučni pregled abdomena i zdjelice (iako se procjena može napraviti i bimanualnim abdominalnim i rektalnim pregledom). U dječaka treba pogledati simetriju i izmjeriti volumen ili longitudinalnu dužinu testisa. Prisutnost prepubertetske veličine testisa (< 1,5 cm) uz prisutnost ostalih znakova započetog puberteta sugerira da uzrok nije aktivacija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi. Aktivacija te osi praćena je povećanjem veličine testisa (> 2,2 cm). Znatna asimetrija uvećanih testisa može implicirati tumor. Na temelju detaljne anamneze i fizikalnog pregleda liječnik odlučuje da li je potrebna samo daljnja opservacija ili su potrebne daljnje dijagnostičke pretrage. (5)

### **3.2.6.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Laboratorijska dijagnostika uključuje osnovne pretrage krvi, mjerenje bazalnih vrijednosti LH i FSH, mjerenje estradiola u djevojčica i testosterona u dječaka, DHEA i DHEAS,  $\beta$ -humanog korionskog gonadotropina, TSH i fT4. Kod djevojčica koje su imale menarhu određuje se i 17-OHP. (5, 17) Razine GnRH se najčešće ne određuju zbog toga što je njegovo otpuštanje pulsativno pa su rezultati ograničenog značenja. (11) Normalne bazalne vrijednosti LH i FSH određuju se s obzirom na dob i spol. One mogu sugerirati dijagnozu GnRH ovisnog prijevremenog puberteta ako su na pubertetskoj razini (5). Smatra se da su visoke (pubertetske) razine LH i FSH u djece sa razvijenim sekundarnim spolnim karakteristikama indikativne za GnRH ovisni prijevremeni pubertet, dok su niske (prepubertetske) razine LH i FSH u djece sa razvijenim sekundarnim spolnim osobinama indikativne za GnRH neovisni prijevremeni pubertet. (18, 19) Određuje se i LH : FSH omjer, koji ako je < 1 upućuje na prepubertet, a ako je > 1 upućuje na pubertet. Stimulacijski test s GnRH daje najbolji

hormonalni dokaz gonadarhe. To je test kojim se aktivira hipotalamo-hipofizno-gonadalna os primjenom analoga GnRH i mjere vrijednosti gonadotropina i to primarno LH (jer se vrijednosti FSH najčešće slabo mijenjaju) u razmacima od 20 - 30 minuta kroz 2 sata. (5, 17) Još uvijek nema točno određenih graničnih vrijednosti koje bi bile indikativne za prijevremeni pubertet. To se poglavito odnosi na djevojčice (zbog značajnih varijacija LH), pretilu djecu (zbog nižih razina gonadotropina koji se javljaju kao posljedica povišenih vrijednosti spolnih hormona u te djece) i u ranim kliničkim prezentacijama (zbog diurnalne varijacije gonadotropina). (18) Spolni hormoni, estradiol ili testosteron povišeni su i u GnRH ovisno i u GnRH neovisnom prijevremenom pubertetu. Klasični nalazi u centralnom prijevremenom pubertetu su: povišeni estradiol (kod djevojčica) ili testosteron (kod dječaka), povišene bazalne vrijednosti LH i pubertetski odgovor na stimulaciju GnRH. Klasični nalazi u perifernom prijevremenom pubertetu su: povišeni estradiol (kod djevojčica) ili testosteron (u dječaka), normalne bazalne vrijednosti LH i prepubertetski odgovor na stimulaciju GnRH (ili veći skok FSH u odnosu na LH). (15) TSH i Ft4 se određuju zbog toga što kronični i neliječeni primarni hipotireoidizam može biti uzrok GnRH neovisnog prijevremenog puberteta. (20) DHEA i DHEAS su prekursori adrenalnih androgena koji su primarno odgovorni za nastup adreinarhe. Njihove vrijednosti u prijevremenom pubertetu mogu biti iznad granice za spol i dob. Istraživanja su pokazala da povišene vrijednost DHEAS prije 8. godine života utječu samo na ženski spol. Jedino kod djevojčica vidjela se povezanost sa prematurnom telarhom i/ili prijevremenim pubertetom. Smatra se da je to posljedica periferne konverzije adrenalnih hormona uz pomoć enzima aromataze pri čemu nastaju prekursori estrogena. (21) U dijagnostici treba paziti i na druge moguće uzroke povećanja razine androgena kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumori koji luče androgene ili izlaganje egzogenim androgenima. (22) hCG je protein kojeg normalno luči tkivo posteljice. Povećane vrijednosti ovog hormona u djece mogu ukazivati na postojanje tumora koji luče gonadotropine, a koji se mogu naći u SŽS-u ili na periferiji. Oni

mogu prouzročiti pravi preuranjeni pubertet u dječaka, ali rijetko u djevojčica. hCG stimulira Leydigove stanice (ponaša se kao LH), ali ne i germinativni epitel koji posljedično ostaje nezreo (smanjena stimulacija Sertolijevih stanica sa FSH). U tom slučaju testisi budu neznatno, ali simetrično povećani. (3, 23)

#### **3.2.6.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA**

Odabir metode slikovne dijagnostike ovisi o spolu i nalazima laboratorijskih pretraga. Kod oba spola radi se RTG šake na temelju kojeg se određuje koštana dob. (24) Korisna je metoda u dijagnostici prijevremenog puberteta i procjeni brzine njegova napredovanja. Ako je koštana dob unutar 1 godine od kronološke dobi, pubertet ili nije započeo ili je trajanje pubertetskog procesa bilo relativno kratko. Ako je koštana dob napredovala za 2 godine ili više, pubertet je vjerojatno prisutan godinu dana ili više ili brže napreduje. (25) Dobra je metoda za dobivanje informacija bitnih za postavljanje dijagnoze prijevremenog puberteta, za praćenje eventualne progresije, praćenje učinka terapije i naknadnog potencijala rasta. (5) MR središnjeg živčanog sustava radi se kod dječaka i djevojčica sa laboratorijskim znakovima centralnog prijevremenog puberteta (traženje tumora ili hamartoma). U dječaka je incidencija promjena u SŽS-u puno veća nego kod djevojčica i MR središnjeg živčanog sustava trebao bi biti sastavan dio dijagnostičke obrade. Kod djevojčica se danas MR središnjeg živčanog sustava preporuča ako se znakovi koji upućuju da se radi o centralnom prijevremenom pubertetu pojave prije 6. godine života, odnosno ako su laboratorijskim pretragama dobivene visoke vrijednosti estradiola (te visoke vrijednosti estradiola danas se smatraju prediktorom mogućih abnormalnosti u SŽS-u). (5, 25) U slučaju perifernog prijevremenog puberteta ili jednostranog uvećanja testisa u dječaka je indiciran UZV testisa. U djevojčica se radi i UZV abdomena (gleda se nadbubrežna žlijezda) i zdjelice (gleda se veličina jajnika i maternice i eventualno postojanje tumorskih masa). (24)

### **3.2.7. LIJEČENJE**

Rani početak puberteta može dovesti do nekoliko problema. U početku dolazi do zamaha rasta što može rezultirati visokim rastom, ali kasnije pod utjecajem steroidnih hormona dolazi do brzog sazrijevanja kostiju što može u konačnici rezultirati niskim rastom u odrasloj dobi. Rana pojava dojki ili menstruacije kod djevojčica i povećani libido kod dječaka kod neke djece mogu uzrokovati emocionalni stres. Zbog toga je u nekim slučajevima potrebno liječenje koje ponajprije ovisi o uzroku. (25) U 50% djece sa znacima prijevremenog puberteta promjene neće napredovati ili će čak nestati, te terapija neće biti potrebna, no daljnji nadzor je potreban budući da može doći do progresije puberteta. Procjena se najčešće ponavlja za 3 - 6 mjeseci. (26) U sklopu procjene progresije prijevremenog puberteta gledaju se ove varijable: progresija pubertetskih stupnjeva (Tanner klasifikacija), brzina rasta, koštana dob (RTG šake; najmanji razmak između slikanja mora biti 12 mjeseci), očekivana visina u odrasloj dobi, razvoj uterusa (volumen, dužina, zadebljanje endometrija) u djevojčica i razvoj testisa (volumen, dužina) u dječaka, razina estradiola u djevojčica, odnosno testosterona u dječaka i razina LH nakon testa stimulacijom s GnRH ili GnRHa. (27)

#### **3.2.7.1. LIJEČENJE GnRH OVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA**

Liječenje GnRH ovisnog prijevremenog puberteta ovisi o uzroku. Tumori SŽS-a, kao i gonadotropin producirajući adrenalni ili gonadalni tumori trebaju se tretirati adekvatnim kirurškim, radijacijskim ili kemoterapijskim tretmanom. Iznimka su hipotalamički hamartomi koji su rijetko dostupni za eksciziju, a pošto najčešće ne uzrokuju nikakve neurološke poteškoće, u terapiji se daju samo GnRH agonisti. U slučaju postojanja kongenitalne adrenalne hiperplazije indicirana je adrenalna supresija, kod primarnog hipotireoidizma nadomjesna terapija tiroksinom te kod primjene steroidnih hormona ili gonadotropina, prestanak njihove administracije. U slučaju nastupa centralnog prijevremenog puberteta koji pokazuje progresiju važno ga je zaustaviti. Na taj način se sprječava ili pokušava povratiti potencijal rasta djeteta,

zaustaviti progresija puberteta i prevenirati eventualni psihološki stres koji se može javiti zbog nastalih tjelesnih promjena. (5) Lijekovi nazvani GnRH agonisti (sintetički analozi GnRH) su lijekovi izbora u liječenju GnRH ovisnog prijevremenog puberteta. To su lijekovi koji mogu zaustaviti pubertet na razini mozga. Njihovom kontinuiranom primjenom dolazi do paradoksalne inhibicije fiziološkog pulsativnog izlučivanja gonadotropina, a posljedično se smanjuje i sinteza spolnih steroidnih hormona i suprimira gametogeneza (zapravo ova terapija dovodi do tzv. medikamentozne kastracije). GnRH agonisti djeluju na način da se vežu za receptore za GnRH u gonadotropnim stanicama hipofize. (3) Oni inicijalno dovode do porasta LH i FSH nakon čega slijedi „down“ regulacija, tj. smanjivanje broja receptora na gonadotropnim stanicama hipofize za GnRH. GnRH agonisti dostupni su u obliku nazalnog spreja, kratkodjelujućih injekcija, depo injekcija i kao supkutani implantati. (5) Uz adekvatno doziranje već nakon nekoliko tjedana dolazi do supresije lučenja gonadotropina, a nakon 4 - 6 tjedana smanji se izlučivanje spolnih hormona na prepubertetsku razinu. Unutar prvih 6 mjeseci liječenja očekuje se povlačenje sekundarnih spolnih karakteristika, a unutar prvih godinu dana liječenja usporava se rast i koštano dozrijevanje. (3) Važno je naglasiti da u djevojčica nakon primjene terapije može doći do probojnog krvarenja kao posljedice smanjenja razine estrogena. Kontrole se vrše svakih 4 - 6 mjeseci da se provjeri da li je supresija primijenjenom dozom lijeka adekvatna. To se može vidjeti i klinički kao izostanak progresije promjena ili potvrditi laboratorijskim pretragama. Može se raditi GnRH stimulacijski test ili test stimulacijom depo injekcijom GnRHa. 30 - 60 minuta nakon njihove primjene mjeri se razina LH. U dječaka nije potrebno raditi ove testove jer su nađene prepubertetske razine testosterona dovoljni dokaz adekvatnog doziranja lijeka. U djevojčica je situacija drugačija iz razloga što vrijednosti estradiola dosta fluktuiraju pa se uvijek radi jedan od stimulacijskih testova. Ako nije postignuta dovoljna razina supresije, potrebno je povećati dozu lijeka. GnRHa ne utječu na sekreciju adrenalnih androgena. Stoga, ako je nastupila adrenarha očekuje se njeno održanje ili progresija

tijekom terapije. U djece sa centralnim prijevremenim pubertetom i poodmaklom koštanom dobi, GnRHa terapija možda neće biti dovoljna za povrat izgubljenog potencijala za rast. U ovih pacijenata treba razmotriti i primjenu hormona rasta. Terapija GnRHa smanjuje razinu spolnih steroidnih hormona što za posljedicu ima smanjeno lučenje hormona rasta i faktora rasta sličnog inzulinu-I (IGF-I). Tom dvojnomo terapijom zapravo bi se spriječilo zatvaranje ploča rasta kostiju djelovanjem GnRHa i potaknuo bi se linearan rast kostiju djelovanjem hormona rasta. Studije pokazuju da je dobitak na visini u konačnici veći uz primjenu dvojne terapije, ali razlika je tek nekoliko centimetara, tako da bi se prije primjene uvijek trebala napraviti „cost:benefit“ analiza. Prekid terapije GnRHa mora biti individualan. Terapija se najčešće prekida kada dijete dosegne dob kada se pubertet uobičajeno javlja. (5) Bez obzira na trajanje liječenja, kada se prekine terapija, unutar nekoliko tjedana ili mjeseci gubi se gonadalna supresija i nastavlja se daljnji rast i razvoj. (3) Lijekovi koji se koriste u liječenju prikazani su u Tablici 7. (26)

### **3.2.7.2. LIJEČENJE GnRH NEOVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA**

Liječenje GnRH neovisnog prijevremenog puberteta je uzročno. Liječenje podležeg uzroka praćeno je prestankom i povremeno regresijom pubertetskih promjena. U pacijenata s autonomnom gonadalnom produkcijom spolnih steroidnih hormona (npr. McCune-Albright sindrom ili muški familijarni gonadotropin neovisni pubertet) terapija je usmjerena na smanjenje sinteze ili smanjenje djelovanja spolnih steroidnih hormona. U tu svrhu koriste se inhibitori steroidne sinteze (ketokonazol) i inhibitori aromataze (testolakton) u dječaka i anatanonisti estrogenskih receptora (tamoxifen) i inhibitori aromataze (anastrozol) u djevojčica. Učinkovitost ovih lijekova je varijabilna i kako ne inhibiraju produkciju i djelovanje steroidnih spolnih hormona u potpunosti, može se razviti sekundarni GnRH ovisni prijevremeni pubertet. (5) Lijekovi koji se koriste u liječenju prikazani su u Tablici 8. (26)

Tablica 7. Lijekovi za liječenje GnRH ovisnog prijevremenog puberteta

<b>LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GnRH OVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA</b>	
<b>Depo GnRH agonisti</b>	
Goserelin	3,75 i 10,8 mg svakih 4 ili 12 tjedana
Buserelin	6,3 mg svakih 8 tjedana
Leuprorelin	3,75 mg ili 11,25 mg svakih 4 ili 12 tjedana
Triptorelin	3,0 ili 3,75 mg svaka 4 tjedna

Tablica 8. Lijekovi za liječenje GnRH neovisnog prijevremenog puberteta

<b>LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GnRH NEOVISNOG PRIJEVREMENOG PUBERTETA</b>	
<b>Inhibitori aromataze</b>	
Testolakton	40 mg/kg/dan per os 4 - 6 doza
Letrazol	2,5 mg per os jednom dnevno
Anastrazol	1,0 mg per os jednom dnevno
<b>Selektivni modulatori estrogenskih receptora</b>	
Tamoxifen	20 mg per os jednom dnevno
<b>Inhibitori sinteze androgena</b>	
Ketokonazol	20 mg/kg/dan per os

### **3.3. ZAKAŠNJELI PUBERTET**

Zakašnjeli pubertet označava izostanak pojave sekundarnih spolnih karakteristika do 13. godine u djevojčica odnosno do 14. godine u dječaka. Problem je i ako nema prikladne progresije puberteta, odnosno ako je u djevojčica razmak između pojave prvih znakova puberteta i menarhe, a u dječaka nastup i završetak razvoja genitalija, veći od 4 godine. (5)

#### **3.3.1 EPIDEMIOLOGIJA**

Za razliku od prijevremenog puberteta koji je češći u djevojčica, zakašnjeli pubertet se češće vidi u dječaka. (3) Najčešći uzrok zakašnjelog puberteta je zapravo konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju, kako u dječaka, tako i u djevojčica. (5, 28)

#### **3.3.2. ETIOLOGIJA**

Zakašnjeli pubertet nastaje kao posljedica nedostatne maturacije neuroendokrine osi ili gonadalne disfunkcije. Prema tome, bitno je odrediti da li je uzrok zastoja pubertetskog razvoja vezan uz zaostajanje u maturaciji hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi (jer postoji mogućnost da je riječ o prolaznom zastoju sa potencijalom za normalan daljnji razvoj) ili je vezan uz neke podležeće poremećaje sa posljedičnim trajnim hipogonadizmom (zahtjeva cjeloživotnu terapiju). (5) Pojam hipogonadizam označava smanjenu ili oslabljenu funkciju gonada. Uzrokom hipofunkcije gonada mogu biti promjene u njima samima i tada govorimo o primarnom hipogonadizmu. Obilježava ga niska razina spolnih hormona i povišena razina gonadotropina, pa se zbog toga naziva i hipergonadotropni hipogonadizam. Kad hipofunkcija gonada nastane zbog poremećaja koji se nalazi na višoj razini (SŽS - hipotalamus ili hipofiza) govorimo o hipogonadotropnom hipogonadizmu kojeg obilježavaju niske razine gonadotropina i spolnih hormona. (2) Uzroci hipogonadotropizma mogu biti nepatološki (npr. konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju) i patološki (koji mogu biti prolazni ili trajni). Uzroci hipergonadotropizma uvijek su patološki. Uzroci hipogonadotropizma i hipergonadotropizma mogu biti genetički i stečeni. (5)



### 3.3.2.1. ZAKAŠNJELI PUBERTET U DJEVOJČICA

O zakašnjelom pubertetu u djevojčica govorimo kada nije došlo do razvoja grudi do 13. godine života, odnosno pojave menarhe do 15. godine života. Abnormalnim razvojem smatra se i ako je u djevojčica razmak između pojave prvih znakova puberteta (telarhe) i menarhe veći od 4 godine. (5) Razvoj dojki zlatni je standard za procjenu početka puberteta kod djevojčica. (29) Menarha obično nastupa 2.5 godine nakon početka razvoja dojki. (5) Razvoj stidnih dlaka ne smatra se dijagnostičkim kriterijem, jer se javlja kao rezultat adrenarhe, (neovisna o hipotalamo-hipofizno-gonadalnoj osi). (29) Ukoliko postoji normalan razvoj grudi i stidnih dlaka, a nije se javila menarha tada je potrebno koristiti termin primarna amenoreja. (5) Klasifikacija zakašnjelog puberteta u djevojčica ovisi o razini gonadotropina i spolnih steroidnih hormona i uključuje dvije glavne kategorije: prolazna ili trajna primarna hipotalamo-hipofizna disfunkcija (hipogonadotropni hipogonadizam) te primarni gonadalni poremećaj (hipergonadotropni hipogonadizam). U djevojčica postoji još jedna kategorija, eugonadotropni eugonadizam, koja se odnosi na normalan razvoj sekundarnih spolnih karakteristika i normalnu funkciju hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi ali bez pojave menarhe. (5) Prepoznavanje zakašnjelog puberteta u djevojčica ima veliku važnost zbog mogućih poremećaja tjelesnog i psihosocijalnog razvoja. Kao jedan od glavnih primjera poremećaja tjelesnog razvoja ističe se mineralizacija kostiju. Gotovo trećina ukupne mineralizacije kostiju događa se u roku od 4 godine nakon početka puberteta, a više od 90% vršne koštane mase prisutno je do 18. godine, a važnu ulogu u tom procesu ima upravo estrogen. Nedostatak estrogena u djevojčica s odgođenim pubertetom može prema tome rezultirati smanjenom gustoćom kostiju.. Pubertet se također događa u ključnom trenutku društvenog i obrazovnog razvoja tako da neka značajna odstupanja od uobičajenog razvoja (bila ona patološka ili ne) mogu imati veliki utjecaj na psihološko zdravlje. (29) Etiologija poremećaja prikazana je u Tablici 9. (5, 28)

Tablica 9. Uzroci hipergonadotropnog i hipogonadotropnog hipogonadizma u djevojčica

<b>UZROCI HIPERAGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA U DJEVOJČICA</b>
<p><b>1. Stečeni poremećaji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iradijacija i kemoterapija</li> <li>• Kirurški zahvati na jajnicima</li> <li>• Infekcije</li> </ul> <p><b>2. Genetički poremećaji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadalna disgeneza (Turnerov sindrom)</li> <li>• Autoimuno zatajenje jajnika (DM tip I, Addisonova bolest, hipoparatiroidizam)</li> <li>• Galaktozemija</li> <li>• Mutacije gonadotropina i receptora za gonadotropine</li> </ul>
<b>UZROCI HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA U DJEVOJČICA</b>
<p><b>1. Nepatološki uzroci</b> (prolazni)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konstitucijski zaostatak u rastu i pubertetskom razvoju</li> </ul> <p><b>2. Patološki uzroci</b> (prolazni ili trajni)</p> <p>1. Stečeni poremećaji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronične bolesti: CF, anemija srpastih stanica, celijakija, Chronova bolest, malignitet (prolaktinom), kronične bolesti bubrega ili srca, hipotireoza</li> <li>• Psihološki: anorexia nervosa, pretjerano vježbanje, depresija, anksioznost , pretilost</li> </ul> <p>2. Genetički poremećaji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izolirani nedostatak gonadotropina (Kallman sindrom, idiopatski)</li> </ul>
<b>EUGONADOTROPNI EUGONADIZAM</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitalne anomalije: neperforirani himen, nerazvijena vagina ili uterus</li> </ul>

### 3.3.2.2. ZAKAŠNJELI PUBERTET U DJEČAKA

O zakašnjelom pubertetu u dječaka govorimo ukoliko nema promjena u veličini testisa do 14. godine ili ako do 15. godine nije došlo do pojave pubične i aksilarne dlakavosti te ako nema prikladne progresije puberteta (ako je razmak između nastupa i završetka razvoja genitalija veći od 4 godine). Etiologija poremećaja prikazana je u Tablici 10. (5, 28)

Tablica 10. Uzroci hipergonadotropnog i hipogonadotropnog hipogonadizma u dječaka

<b>UZROCI HIPERGONADOTROPNOH HIPOGONADIZMA U DJEČAKA</b>
<b>1. Stečeni poremećaji</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Iradijacija i kemoterapija</li><li>• Kirurški zahvati na testisima</li><li>• Infekcije</li></ul>
<b>2. Genetički poremećaji</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinefelterov sindrom</li><li>• Sindrom iščezlih testisa</li></ul>
<b>UZROCI HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA U DJEČAKA</b>
<b>1. Nepatološki uzroci (prolazni)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konstitucijski zaostatak u rastu i pubertetskom razvoju</li></ul>
<b>2. Patološki uzroci (prolazni ili trajni)</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Stečeni poremećaji<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronične bolesti: CF, anemija srpastih stanica, celijakija, Chronova bolest, malignitet (prolaktinom), kronične bolesti bubrega ili srca, hipotireoza</li><li>• Psihološki: anorexia nervosa, pretjerano vježbanje, depresija, anksioznost, pretilost</li></ul></li><li>2. Genetički poremećaji<ul style="list-style-type: none"><li>• Izolirani nedostatak gonadotropina (Kallman sindrom, idiopatski)</li></ul></li></ol>

### **3.3.2.3. KONSTITUCIJSKI ZASTOJ U RASTU I PUBERTETSKOM RAZVOJU**

Najčešći uzrok zakašnjelog puberteta u dječaka i djevojčica je konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju (s većom učestalosti u dječaka). (13) Riječ je o nepatološkom stanju koje ima odličnu dugoročnu prognozu. (3, 29). Djeca sa konstitucijskim zastojem u rastu normalno ulaze u pubertet nešto kasnije (kasnije se aktivira hipotalamo-hipofizno-gonadalna os), u skladu sa svojom koštanom dobi (a koja zaostaje za njihovom kronološkom dobi). Imaju normalan pubertetski razvoj i u većini slučajeva dosegnu normalnu visinu, samo nešto kasnije nego ostali. Porodajna masa i dužina obično su im normalne kao i rast u prvih devet mjeseci života. Nakon toga dolazi do usporavanja rasta sljedećih godinu do dvije te se u dobi između dvije i tri godine brzina rasta spušta na donju granicu normalne brzine rasta i dijete sljedećih desetak godina raste na 5. centili ili ispod nje. (3) Točan uzrok konstitucijskog zastoja u rastu je nepoznat, ali smatra se da veliku ulogu ima genetska predispozicija (50 - 75% bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu zastoja u rastu i pubertetskom razvoju). Dijagnoza ovog stanja postavlja se tek nakon što se isključe svi drugi mogući uzroci odgode nastupa puberteta. (29)

### **3.3.3 DIJAGNOSTIKA**

Pacijente sa zakašnjelim pubertetom svrstava se u dvije glavne skupine ovisno o razini bazalnih gonadotropina i spolnih steroidnih hormona: u one sa primarnom hipotalamo-hipofiznom disfunkcijom i u one sa primarnim gonadalnim poremećajem. Međutim, u inicijalnoj procjeni nije moguće razlikovati sa sigurnošću nepatološke od patoloških uzroka te prolazne od trajnih uzroka unutar skupine patoloških uzroka. (5) Ako nema većih odstupanja u anamnezi i fizikalnom nalazu, najvjerojatnija dijagnoza je konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju (pogotovo ako postoji pozitivna obiteljska anamneza). Daljnja dijagnostika se u tom slučaju može odgoditi, ovisno o dobi prezentacije i mišljenju roditelja. Kontrolni pregled preporučuje se za 6 - 12 mjeseci. Ako se na kontrolnom pregledu ustanovi da nije došlo do napredovanja u pubertetskom razvoju, potrebne su dodatne pretrage. (29)

### **3.3.3.1. ANAMNEZA**

Anamnestički podaci bitni su u obradi pacijenta kod kojeg se sumnja na zakašnjeli pubertet jer određene informacije mogu ukazati na mogući uzrok. Te informacije uključuju: stopu prirasta težine i visine, u dječaka descensus testisa, prisutnost čimbenika koji bi mogli ukazivati na gonadalnu endokrinopatiju (hipopituitarizam, hipotireoidizam, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, dijabetes insipidus, malformacije srednjeg lica), prisutnost hiposmije ili anosmije, prošle bolesti i njihovo liječenje (iradijacija, kemoterapija, terapija glukokortikoidima), prekomjerno vježbanje, obiteljska anamneza zakašnjelog puberteta, hipogonadizma ili neplodnosti. Malformacije srednjeg lica i anosmija vezane su uz hipogonadotropizam dok pozitivna obiteljska anamneza zakašnjelog puberteta govori u prilog konstitucijskog zastoja u rastu i pubertetskom razvoju. U prilog konstitucijskog zastoja govori i linija rasta koja je nešto ispod standardnih vrijednosti, ali stalno paralelna sa normalnom krivuljom rasta. (5)

### **3.3.3.2. FIZIKALNI PREGLED**

Fizikalni pregled uključuje: mjerenje visine i težine, određivanje ITM, omjera gornjeg i donjeg segmenta tijela, određivanje stupnja pubertetskog razvoja po Tanneru, procjena ciljne visine, pregled spolovila u oba spola, ispitivanje njuha, pregled očne pozadine i neurološki pregled. Kod konstitucijskog zastoja u razvoju proporcije tijela mogu biti juvenilne, omjer gornjeg i donjeg segmenta je veći (relativno mali ekstremiteti s obzirom na visinu). Mali ili normalni omjer gornjeg i donjeg segmenta tijela sugerira na patološki uzrok zastoja u pubertetskom razvoju. (5)

### **3.3.3.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Osnovna laboratorijska dijagnostika uključuje mjerenje bazalnih vrijednosti LH i FSH te mjerenje estradiola u djevojčica i testosterona u dječaka. (28) Niske vrijednosti LH i FSH mogu se naći kod konstitucijskog zastoja u rastu i pubertetskom razvoju te kod izoliranog manjka gonadotropina koji u nekim slučajevima može biti permanentan. U inicijalnoj obradi često nije moguće razlučiti ta dva entiteta pa čak ni GnRH stimulacijskim testom. Niske vrijednosti gonadotropina možemo naći i u drugim, manje čestim stanjima koja su povezana sa zakašnjelim pubertetskim razvojem. Visoke vrijednosti LH i FSH povezane su sa poremećajima na razini gonada (najčešće genetički poremećaji, Klinefelterov sindrom u dječaka i Turnerov sindrom u djevojčica). (30) Daljnja laboratorijska dijagnostika ovisi o vrijednostima LH, FSH, spolnih steroidnih hormona i nalazima koštane dobi te o dobivenim anamnestičkim podacima i fizikalnom nalazu. (5) Dodatni nalazi rade se u slučaju odstupanja od referentnih vrijednosti anamnestičkih, fizikalnih i osnovnih laboratorijskih nalaza i uključuju osnovne pretrage krvi i urina, kod sumnje na hipotireozu određuju se TSH i fT4, SE se određuje kod kroničnih bolesti, ako je prisutna galaktoreja i samim time sumnja na prolaktinom, mora se odrediti i prolaktin. Ako postoji sumnja na panhipopituitarizam ili manjak hormona rasta određuje se i IGF-1. Genetičko testiranje radi se u slučaju sumnje na neku bolest sa genetičkom podlogom. Može se napraviti i GnRH stimulaciji test, ali on nije dio osnovne evaluacije bolesnika. (28)

### **3.3.3.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA**

Kod oba spola može se napraviti RTG šake na temelju kojeg se određuje koštana dob. Pacijenti s konstitucijskim zastojem u rastu i pubertetskom razvoju često imaju koštanu dob koja zaostaje oko 2 godine za kronološkom dobi. (29) MR središnjeg živčanog sustava radi se u slučaju sumnje na intrakranijalni proces. Kod djevojčica se može napraviti UZV zdjelice, a kod dječaka UZV testisa. (28)

### **3.3.4. LIJEČENJE**

Liječenje zakašnjelog puberteta ovisi o uzroku i važno je zbog postizanja optimalne visine, kao i za osiguranje pubertetskog razvoja primjerenog dobi. U liječenju se koriste spolni steroidni hormoni (pripravci estrogena kod djevojčica i pripravci testosterona u dječaka), a indicirani su u slučaju hipergonadotropnog hipogonadizma, trajnog hipogonadotropnog hipogonadizma ili u slučaju nemogućnosti razlikovanja konstitucijskog zastoja u razvoju i izoliranog manjka gonadotropina. (29) U slučaju nemogućnosti razlikovanja konstitucijskog zastoja u razvoju i izoliranog manjka gonadotropina mogu se kroz kraće razdoblje (3 - 6 mjeseci) dati spolni steroidni hormoni u niskim dozama nakon čega se terapija prekida i nakon nekoliko tjedana mjere razine spolnih hormona da se utvrdi njihova endogena produkcija. Ako su spolni hormoni u pubertetskom rasponu vrijednosti, tada to upućuje na konstitucijski zastoj razvoja. (5) Sa liječenjem se može započeti u uobičajenoj dobi početka puberteta (s 10 - 12 godina u djevojčica, odnosno s 12,5 - 13 godina u dječaka). (5)

#### **3.3.4.1. LIJEČENJE KONSTITUCIJSKOG ZASTOJA U RAZVOJU**

Liječenje konstitucijskog zastoja u rastu i pubertetskom razvoju nije potrebno. Najčešće se primjenjuje metoda čekanja i promatranja jer će pubertet normalno krenuti, ali nešto kasnije. Ponekad konstitucijski zastoj u razvoju može jako utjecati na psihološki i socijalni aspekt djeteta. Kroz kraće vrijeme (3 - 6 mjeseci) mogu se davati male doze androgena (testosteron-enantat 50 - 100 mg i.m. svakih 2 - 4 tjedna). (3) Ova terapija dovodi do maskulinizacije, dovodi do malog povećanja rasta bez utjecaja na konačnu visinu. (13) U djevojčica se kroz 3 - 6 mjeseci mogu dati konjugirani estrogene 0,3 mg ili etinil-estradiol 5 µg na dan per os. (3) Sa primjenom estrogena treba biti iznimno oprezan jer, čak i u malim količinama, dovodi do progresivnog sazrijevanja kostiju i zatvaranja epifiznih ploča rasta. (13)

### **3.3.4.2. LIJEČENJE ZAKAŠNJELOG PUBERTETA U DJEVOJČICA**

U liječenju zakašnjelog puberteta u djevojčica koriste se preparati estrogena. Terapija se započinje s malim dozama konjugiranih estrogena (0,3 mg svaki dan), etinilestradiola (5 µg svaki dan) ili transdermalnim preparatima estrogena (0,025 mg dva puta tjedno). Te se doze povisuju svakih 6 - 12 mjeseci dok se ne dostignu pune zamjenske doze nakon 2 - 3 godine (0,625 mg za konjugirani estrogen i 20 µg za etinilestradiol). Kad nastupe vaginalna krvarenja, započinje se s cikličkom terapijom spolnim hormonima. Kod djevojčica koje imaju manjak gonadotropina liječenje ide istim principom sve do trenutka kada se želi postići fertilitnost. Tada se prelazi na terapiju gonadotropinima ili GnRH. (3, 5)

### **3.3.4.3. LIJEČENJE ZAKAŠNJELOG PUBERTETA U DJEČAKA**

U liječenju zakašnjelog puberteta u dječaka terapija uključuje preparate testosterona u obliku transdermalnih pripravaka (gel ili flaster) ili injekcija (depo pripravci testosterona; testosteron-enantat). Najčešće se primjenjuju depo pripravci, tj. testosteron-enantat u početnoj dozi od 50 do 100 mg intramuskularno jednom u 2 - 4 tjedna. Te se doze povisuju svakih 6 - 12 mjeseci do doze održavanja od 250 - 300 mg. Ako postoji manjak gonadotropina, liječenje ide istim principom sve do trenutka kada se želi postići fertilitnost i tada se prelazi na terapiju gonadotropinima ili GnRH. (3, 5)



#### 4. RASPRAVA

Pubertet je važno razdoblje u razvoju koje rezultira reproduktivnom zrelošću, a tijekom kojeg se dešavaju velike fiziološke i psihološke promjene. (13) Odstupanja u normalnom razvoju u tom periodu mogu se odraziti u daljnjem tjelesnom, ali i psihosocijalnom razvoju. Poremećaji puberteta klasificirani su u dvije skupine: prijevremeni i zakašnjeni pubertet. (5)

Prijevremeni pubertet označava pojavu sekundarnih spolnih karakteristika prije 8. godine u djevojčica, odnosno, 9. godine u dječaka. (2) Možemo ga podijeliti u pravi (=centralni=GnRH ovisni) prijevremeni pubertet i lažni (=periferni=GnRH neovisni) prijevremeni pubertet koji se etiološki razlikuju. Uzrok centralnog prijevremenog puberteta je prijevremena aktivacija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi dok je periferni pubertet posljedica stimulacije spolnim steroidnim hormonima. (5) Temeljna razlika između njih je u tome što centralni prijevremeni pubertet u potpunosti imitira fiziološki pubertet (pojava sekundarnih spolnih karakteristika i povećanje gonada) i isključivo je izoseksualan dok periferni nije praćen povećanjem gonada te može biti izoseksualan i heteroseksualan. (2) Prijevremeni pubertet češći je u djevojčica. U njih se češće javlja centralni oblik poremećaja i najčešće se radi o idiopatskoj etiologiji. (11, 14) Uz to što prijevremeni pubertet ima izravan utjecaj na tjelesni i psihosocijalni razvoj, smatra se da vrijeme početka puberteta ima dugoročne učinke na zdravlje pojedinca. Istraživanja su pokazala da je rani pubertet povezan sa povećanom akumulacijom masti u kasnijem životu, povećanim kardiovaskularnim rizikom, nastupom dijabetesa tipa 2 i hipertenzije. Prijevremeni pubertet se također povezuje i s povećanim rizikom za razvoj neoplazmi. Duga ekspozicija spolnim steroidnim hormonima povećava rizik za razvoj karcinoma dojke i jajnika u ženskog spola, a u muškog spola povećava rizik za razvoj karcinoma prostate i testisa. Rani nastup puberteta neovisni je čimbenik rizika za perzistenciju astme u adolescenciji i težinu astme u odrasloj dobi. Studije su također pokazale da se tijekom adolescencije češće pojavljuju napadaji u osoba koje boluju od epilepsije. (31)

O zakašnjelom pubertetu govorimo ukoliko ne dođe do pojave sekundarnih spolnih karakteristika do 13. godine u djevojčica, odnosno, do 14. godine u dječaka ili ako nema prikladne progresije puberteta. Ovaj poremećaj češći je u dječaka, a najčešće se očituje kao konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju. Konstitucijski zastoj u rastu i pubertetskom razvoju posljedica je zaostajanja u maturaciji hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi te najčešće ne zahtjeva nikakvu terapiju. S druge strane, dijagnosticirani trajni hipogonadizam bilo kojeg uzroka zahtjeva dugotrajnu terapiju. Konstitucijski zastoj u razvoju smatra se benignom i samolimitirajućom varijantom pubertetskog razvoja bez dugoročnih učinaka na organizam. No, nekoliko je studija pokazalo da zapravo može imati štetne, ali i određene zaštitne učinke na zdravlje u odrasloj dobi. Ponajprije, može negativno utjecati na psihosocijalno funkcioniranje. U nekih ispitanika sa konstitucijskim zastojem u razvoju u anamnezi, nađena je manja konačna visina i manja mineralna gustoća kostiju. Kao i u osoba s prijevremenim pubertetom, pokazalo se da postoji povećani kardiovaskularni i metabolički rizik u kasnijoj dobi. No, čini se da konstitucijski zastoj u razvoju, kao i ostale etiologije zakašnjelog puberteta, ima zaštitni utjecaj na karcinom dojke i jajnika u žena te rak prostate i testisa u muškaraca za razliku od prijevremenog puberteta koji nosi povećani rizika za ta oboljenja. (32)

U dijagnostici poremećaja puberteta najbitniji su anamneza i fizikalni pregled. Na temelju dobivenih podataka može se onda dalje usmjeriti eventualna potreba za daljnjom dijagnostikom jer najčešće je riječ o benignim varijantama pubertetskog razvoja koje nemaju organskog uzroka te će zahtijevati samo praćenje. Ukoliko postoji dokazan uzrok poremećaja puberteta, djelovat će se na njega (to se ponajprije odnosi na tumore). Danas postoje i lijekovi koji su korisni u liječenju i mogu spriječiti neželjene učinke prijevremenog ili zakašnjelog puberteta na rast i razvoj.

## 5. ZAKLJUČAK

Poremećaji puberteta predstavljaju veća ili manja odstupanja u rastu i razvoju i klasificiraju se u dvije skupine: prijevremeni i zakašnjeli pubertet. Klinički se najčešće susreću benigne varijante pubertetskog razvoja (prematurna adrenarhe i pubarhe, prematurna telarhe i konstitucijski zastoje u rastu i razvoju) koje se ne smatraju pravim poremećajima i koje najčešće ne zahtijevaju nikakvo liječenje već samo praćenje. Osnovna obrada pacijenta sa znakovima prijevremenog ili zakašnjelog puberteta uključuje detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu i fizikalni pregled te eventualno određivanje hormonskog statusa. U slučaju sumnje na neki specifični uzrok poremećaja potrebna je dodatna obrada. Poremećaji puberteta mogu imati negativni utjecaj na tjelesni razvoj i psihosocijalno funkcioniranje. Osim toga, studije su pokazale da imaju i utjecaj na sveukupno zdravlje u odrasloj dobi. Prema tome, bez obzira na to što je u pacijenata sa znakovima pubertetskog poremećaja najčešće riječ o benignim varijantama pubertetskog razvoja, uvijek treba kao uzrok uzeti u obzir i moguća patološka stanja koja će zahtijevati neki oblik liječenja s ciljem sprječavanja negativne reperkusije na daljnji rast i razvoj.

## 6. SAŽETAK

Poremećaji puberteta predstavljaju odstupanje od normalnog rasta i razvoja te ih možemo klasificirati u dvije glavne skupine: prijevremeni pubertet i zakašnjeli pubertet. Prijevremeni pubertet označava razvoj sekundarnih spolnih karakteristika prije 8. godine u djevojčica, odnosno, prije 9. godine u dječaka. S druge strane, o zakašnjelom pubertetu govorimo ukoliko izostane razvoj sekundarnih spolnih karakteristika do 14. godine u djevojčica i 15. godine u dječaka ili ukoliko nema adekvatne progresije pubertetskih promjena tijekom određenog razdoblja. Osim ta dva glavna entiteta, postoje i drugi oblici ranog ili neprikladnog razvoja, a to su: prematurna telarhe, prematurna adrenarhe i prematurna pubarhe, feminizacija u muškog spola i virilizacija u ženskog spola. Osnovna obrada pacijenata sa nekim od poremećaja puberteta uključuje detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu i detaljan fizikalni pregled, a može uključivati i određivanje hormonskog statusa. Daljnje pretrage se ordiniraju ovisno o dobivenim rezultatima osnovne obrade i sumnje na određenu etiologiju prisutnog poremećaja. Kod većine pacijenata sa znakovima poremećaja puberteta neće biti potrebno liječenje. Razlog tome je što u 50% djece sa znakovima prijevremenog puberteta promjene neće napredovati ili će čak nestati, dok se kod zakašnjelog puberteta najčešće radi o konstitucijskom zastoju u rastu i pubertetskom razvoju.

Ključne riječi: poremećaji puberteta, GnRH, koštana dob, hipogandizam

## 7. SUMMARY

Puberty disorders represent a deviation from normal growth and development and can be classified into two main categories: precocious puberty and delayed puberty. Precocious puberty denotes the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls and before the age of 9 in boys. On the other hand, delayed puberty occurs if there is no development of secondary sexual characteristics up to the age of 14 in girls and 15 in boys or if there lacks an adequate progression of pubertal changes during a certain time period. In addition to these two main categories, there are other forms of early or inappropriate development, namely premature telarche, premature adrenarche and premature pubarche, as well as feminization in males and virilization in females. Basic treatment of patients with some of the pubertal disorders includes a detailed analysis of personal and familial medical history and a detailed physical examination, and it may include a determination of hormonal status. Further tests are prescribed depending on the results of the basic treatment and in case of a suspicion of a certain etiology of the disorder. Most patients with signs of pubertal disorders will not need treatment. The reason for this is that in 50% of children with signs of precocious puberty the changes will not progress or will even disappear, while in delayed puberty it is most often a matter of constitutional stagnation in growth and pubertal development.

## 8. LITERATURA

1. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. StatPearls [Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing; 2021- [ažurirano 22.08.2020.; citirano 02.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>
2. Mardešić D i suradnici, Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2003.
3. Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. Medix [Internet]. 2013. [citirano 02.05.2021.]; 19(104/105):216-222. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/106597>
4. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. [Internet]. 30.03.2019. [citirano 02.05.2021.]; 33(3):101265. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000487/>
5. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology: Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders. 5th edition. Informa Healthcare. London; 2007.
6. Korolija-Čuić Z. Pubertet: Oluja hormona. Narodni zdravstveni list. 2016; 672-673: 13-14.
7. Guyton AC, Hall JE: Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
8. Žarković M. Etiologija i učestalost preuranjenog pubertetskog razvoja u djece liječene u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb 2009. - 2019. Diplomski rad [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2019. [citirano 02.05.2021.]. Dostupno na: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A2353/datastream/PDF/view>
9. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Lenzi A, Radicioni AF. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. Molecular and Cellular Endocrinology [Internet]. 15.01.2021. [citirano 02.05.2021.]; 520(3):094-111. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720720303968?via%3Dihub>

10. Cortés ME, Carrera B, Rioseco H, del Río JP, Vigil P. The role of kisspeptin on the onset of puberty and on the ovulatory mechanism: A minireview. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. Listopad 2015. [citirano 03.05.2021.]; 28(5):286-291 Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318814003556>
11. Witchel SF, Topaloglu AK. Puberty: Gonadarche and Adrenarche. U: Yen and Jaffe's *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 8th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 394-446.
12. Viner RM, Allen NB, Patton GC. Puberty, Developmental Processes, and Health Interventions. U: Bundy DAP, Silva Nd, Horton S, et al., editors. *Child and Adolescent Health and Development* [Internet]. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 20.11.2017. [citirano 02.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525269/>
13. Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and Abnormal Puberty. [Updated 2015 Aug 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth(MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [citirano: 06.05.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279024/>
14. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021-. [ažurirano 10.07.2020.; citirano 10.05.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
15. M. Bojovic. Poremećaji puberteta. *MedicalCG* [Internet]. 06.08.2016. [citirano 10.05.2021.]; 88(8):49-51. Dostupno na: <https://medicalcg.me/poremecaji-puberteta/>
16. Santi M, Graf S, Zeino M, Cools M, Van De Vijver K, Trippel M, Aliu N, E Flück C. Approach to the Virilizing Girl at Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 25.12.2020. [citirano: 13.05.2021.]; 106(5):1530-1539. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/5/1530/6047578>

17. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. MSD - priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izd. Split: Placebo; 2010.
18. Ab Rahim SN, Omar J, Tuan Ismail TS. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty: a mini review. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 30.07.2020 [citirano 15.05.2021.]; 25(3):152-155. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538306/>
19. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E: The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem*. Siječanj 2017; 54(1):20-32
20. Ghaemi, N., Vakili, R., Bagheri, S. Precocious Puberty: An Unusual Presentation of Hypothyroidism. *International Journal of Pediatrics* [Internet]. 25.12.2013 [citirano 15.05.2021.]; 1(2): 51-54. Dostupno na: [https://ijp.mums.ac.ir/article\\_2165.html](https://ijp.mums.ac.ir/article_2165.html)
21. Pereira A, Iñiguez G, Corvalan C, Mericq V. High DHEAS Is Associated With Earlier Pubertal Events in Girls But Not in Boys. *Journal of the Endocrine Society* [Internet]. 19.05.2017. [citirano 15.05.2021.]; 1(7):800-808. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686671/>
22. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R: Premature Adrenarche A Common Condition with Variable Presentation. *Hormone Research Paediatrics* [Internet]. 07.02.2015. [citirano 15.05.2021.]; 83:221-231. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/369458#>
23. Stephen, M.D., Zage, P.E. & Waguespack, S.G. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [Internet]. 27.01.2011. [citirano 15.05.2021.]; 2011(1):184502. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212801/>



24. Chung EM, Biko DM, Schroeder JW, Cube R, Conran RM. From the radiologic pathology archives: precocious puberty: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 01.11.2012. [citirano 17.05.2021.]; 32:2071-2099. Dostupno na: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.327125146>
25. Kaplowitz PB. Precocious Puberty Workup. U: Medscape, Robert P Hoffman ed. Medscape [Internet]. New York: Medscape; 2020 [citirano 17.05.2021.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/924002-workup#c6>
26. Stipančić G. Preuranjeni pubertet. *Pedijatrija danas* [Internet]. Svibanj 2009. [citirano 17.05.2021.]; 2009;5(2):123-131. Dostupno na: <file:///C:/Users/Martina/Downloads/82-82-1-PB.pdf>
27. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 29.05.2008. [citirano 17.05.2021.]; 358:2366-2377. Dostupno na: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp0800459?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp0800459?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
28. Tang C, Zafar Gondal A, Damian M. Delayed Puberty. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021-. [ažurirano 15.08.2020.; citirano 21.05.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544322/>
29. Trotman, G. E. Delayed puberty in the female patient. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, [Internet]. Listopad 2016. [citirano 21.05.2021.]; 28(5):366-372. Dostupno na: [https://journals.lww.com/coobgyn/Abstract/2016/10000/Delayed\\_puberty\\_in\\_the\\_femalepatient.7.aspx](https://journals.lww.com/coobgyn/Abstract/2016/10000/Delayed_puberty_in_the_femalepatient.7.aspx)
30. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA, Ferrara P, Villani A. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 20.06.2018. [citirano 24.05.2021.]; 23(2):57-61. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057016/>

31. Viner RM, Allen NB, Patton GC. Puberty, Developmental Processes, and Health Interventions. In: Bundy DAP, Silva Nd, Horton S, et al., editors. Child and Adolescent Health and Development. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 20. Chapter 9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525269/>
32. Zhu J, Chan YM. Adult Consequences of Self-Limited Delayed Puberty. Pediatrics [Internet]. 01..07.2017. [citirano 28.05.2021.]; 139(6):e20163177. Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/6/e20163177>

## 9. ŽIVOTOPIS

Martina Vindiš rođena je 13.09.1995. u Varaždinu. Osnovnoškolsko obrazovanje započinje u IV. Osnovnoj školi u Varaždinu nakon čega upisuje I. Gimnaziju u Varaždinu koju završava 2014. godine. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu u Rijeci. 2021. godine aktivno je sudjelovala je na Kongresu hitne medicine i pasivno sudjelovala na Studentskom kongresu neuroznanosti (NeuRi). Tijekom školovanja radila je studentske poslove iz sektora uslužnih djelatnosti preko Student servisa. Aktivno se služi engleskim jezikom.