

# Erken Puberteye Yaklaşım; Prematür Menarş ile Başvuran Bir Olgu Nedeniyle

## Evaluation of Precocious Puberty, Case Report with Premature Menarche

Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ,<sup>a</sup>  
Ayça TÖREL ERGÜR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinoloji BD,  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kırıkkale

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji BD, Kırıkkale,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sevincodabasi@yahoo.com

**ÖZET** Bir aile için çocuğunun ergenliğe erken girmesi endişe vericidir. Ergenliğin başlaması ailelerin, çocuğun bu durumu fiziksel ve psikolojik olarak kaldırıp kaldıramayacağı, kendisini nelerin beklediği (boy gelişiminin nasıl olacağı) gibi birçok soruyla çocuk endokrinoloji uzmanlarının karşısına gelmesine neden olur. Erken puberteli bir olguda doğru tanının konulması, etiyojünün belirlenmesi ve altta yatan olası organik patolojilerin tespiti önemlidir. Doğru tanının konması tedavi gerekliliği ya da tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Bu yazıda, vajinal kanama şikayeti ile başvuran 6 yaşında bir kız olgunun tanı-tedavi yaklaşımı ve izlem aşamaları sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Puberte prekoz; over kistleri

**ABSTRACT** It's very worrisome for a parent that his child entering puberty early. Most of the families visit pediatric endocrinologist with many questions like if their child can handle this situation physically and psychologically or what they should expect (how child's height development will end up) during this time period. In a patient with precocious puberty, defining the right diagnosis and possible pathological organic etiologies is very important for deciding the necessity of the treatment or the treatment strategy. In this paper, diagnosis, treatment and follow-up process of a 6 years old patient with vaginal bleeding is discussed.

**Key Words:** Puberty, precocious; ovarian cysts

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S18-S21

Pubertal gelişim birçok nöroendokrin ve genetik faktör tarafından belirlenir. Sekonder cinsiyet özelliklerinin o popülasyonun yaş ortalamasından 2.5 standart sapmadan daha öne kayması (kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce) erken puberte olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,2</sup> Santral erken pubertede (SEP) (gonadotropin bağımlı erken puberte, gerçek erken puberte) GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkmasıyla birlikte hipotalamus-hipofiz-gonad aksı (HHGA) aktifleşir ve gonadotropinler yükselir.<sup>1</sup> HHGA'dan bağımsız olarak gelişen puberteye ise periferik erken puberte (PEP) (yalancı erken puberte, periferik erken puberte) adı verilmektedir. Erken gelişen sekonder seks karakterleri genetik cinse uygunsuz izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel PEP olarak adlandırılır.<sup>3,4</sup>

Erken puberte şikayeti ile başvuran bir olguyu değerlendirirken klinik bulgulara ek olarak hormonal ve radyolojik değerlendirme yapılması ve altta yatan nedenin saptanması, hastanın yönetimi ve gereksiz tedavilerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yazıda prematur menarşlı bir olguya tanısal yaklaşım, tedavi ve izlem aşamaları irdelenmiştir.

## OLGU SUNUMLARI

6 yaş 3 aylık kız hasta ilk defa 2 ay önce idrarda kan görülmesi üzerine doktora başvurmuş, idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile tedavi almıştı. Hasta kanamanın tekrarlaması üzerine polikliniğimize başvurdu. 3 ay önce geçirilmiş kafa travması öyküsü dışında hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Öyküsünden meme gelişiminin bir yıl önce başladığı ancak bunun için doktora başvurmadıkları öğrenildi. Anne ve baba puberte yaşı sırasıyla 13 ve 15 yaştı. Antropometrik değerlendirmesi Tablo 1’de olan hastanın fizik muayenesinde telarş Tanner 3 evre, pubarş Tanner evre 1, sistemik muayenesi normaldi. Hedef boyu 157,5 cm (anne 160 cm, baba 168 cm) idi. Hastanın kemik yaşı 7 yaş 10 ay ile uyumlu, öngörülen hedef boyu 156 ± 5 cm idi. Laboratuvar değerlendirilmesi Tablo 2’de gösterilmektedir. Olgunun pelvik ultrasonografisinde (USG) uterus boyutları 21x30x42 mm, endometriyum çift tabaka kalınlığı 5 mm olarak ölçüldü. Sağ overde 9,5x8,5 mm, sol overde 39x29 mm septalı kist saptandı (Resim 1). Granuloza hücreli tümör ekartasyonu açısından gönderilen serum inhibin B düzeyi ve tümör belirteçleri negatifti. Kranial ve hipofizer görüntülemesi normal olan olgunun luteinizan hormon salgılatan hormon (LHRH) uyarı testinde prepubertal yanıt alındı (pik luteinizan hormon (LH): 3,83 mIU/ml, pik LH/folikul stimulan hormon (FSH): 3,83/2,81). Bazal östradiol (E2) yüksek, bazal LH sınırda yüksek, pelvik USG’ si pubertal, LHRH testinde prepubertal yanıt alınan ve over kisti olan olguya periferik (izole over kisti) erken puberte tanısı konarak olgu izleme alındı. Periferik erken puberte ve büyük over kistleri nedeniyle McCune Albright Sendromu (MAS) ekartasyonu için ya-

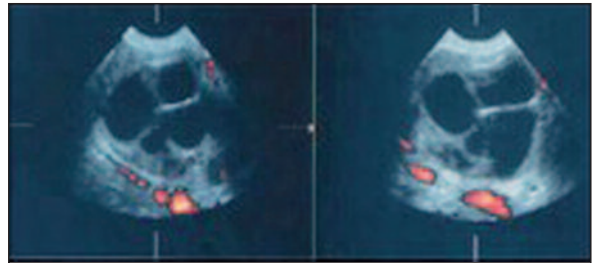
**TABLO 1:** Olgunun antropometrik değerlendirmesi.

Vücut ağırlığı (kg)	23 (50-75p)
Boy (cm)	117 (50-75p)
Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	16,9 (75-85p)
Kemik yaşı	7 yaş 10 ay

**TABLO 2:** Olgunun hormonal değerlendirmesi.

Parametre	Düzye
LH (mIU/mL)	0,36
FSH (mIU/mL)	0,1
E2 (pg/ml)	142
Prolaktin (ng/ml)	16
sT4 (ng/dl)	1,49
TSH (µU/mL)	2,84
17OHP (ng/ml)	0,33
DHEAS (µg/dL)	26,38
ACTH	23
LHRH uyarı testi	
Pik LH (mIU/mL)	3,83
Pik LH/FSH	3,83/2,81

LH: Luteinizan hormon; FSH: Folikül stimulan hormon; E2: Östradiol; sT4: Serbest tiroksin; TSH: Tiroid stimulan hormon; 17OHP: 17 hidroksiprogesteron; DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat; ACTH: Adrenokortikotropik hormon.



**ŞEKİL 1:** Sol over kaynaklı 39x29 mm septalı kist.

pılan GNAS gen mutasyon analizi negatifti. Bir ay sonraki kontrolünde pelvik USG de over kistinde gerileme saptandı (endometriyum kalınlığı 2 mm, bilateral overde en büyüğü 15x7 mm over kisti). Olgunun 3 ay sonraki fizik muayenesinde telarş evre 1 idi pelvik USG’de kist saptanmadı. Olgunun 6 aylık izlemi süresince menarş tekrarlanmadı.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

**TABLO 3:** Kızlarda gonadotropin bağımlı olmayan erken puberte nedenleri.

İzoseksüel	Heteroseksüel
Otonom over kistleri	Konjenital adrenal hiperplazi
Granuloza- teka hücreli over tümörleri	Virilizan adrenal tümörler
Mc Cune Albright sendromu	Arrhenblastom
Juvenil hipotiroidi	Glukokortikoid reseptör direnci
Östrojen salgılayan teratom ve disgerminomlar	Aromataz eksikliği
Aromataz fazlalığı	Konjenital adrenal hiperplazi
Peutz-Jeuger Sendromu	Peutz-Jeuger sendromu

## TARTIŞMA

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı devrede olmayan PEP'li olgularda cins steroidlerinin kaynağı gonadlar, adrenal bez, gonadotropin sekrete eden tümör ya da dışarıdan alım olabilir. Kız çocuklarında PEP'e neden olan sebepler Tablo 3 de verilmiştir.<sup>2,5</sup> Bunlar arasında **fonksiyonel otonom over kistleri kızlarda PEP'nin en sık sebebi** olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>6,7</sup>

Küçük multipl folliküler over kistleri prepubertal kız çocuklarında sıklıkla görülür ve bunların büyük bir kısmı klinik öneme sahip değildir.<sup>8</sup> Bu dönemde <1 cm, uniloküler over kistlerinin sıklığı %2-5 arasında bildirilmektedir ve bunların yaklaşık olarak %5'ini olan otonom over kistleri oluşturmaktadır.<sup>9</sup>

Otonom over kistine bağlı PEP tanısı öykü, klinik başvuru, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme sonucunda konulur. Bu olgular kliniğe östrojenizasyona bağlı hızlı meme gelişimi ya da vajinal kanama şikayeti ile başvurabilir. Laboratuvarında değerlendirilmesinde olgumuzda olduğu gibi östrojenin yüksek (E2>12 pg/ml) olmasına karşın gonadotropinlerin prepubertal değerlerde (ICMA ile LH<0,3 mIU/ml) olduğu görülür ve uyarılmış LHRH testine baskılı/prepubertal yanıt alınır.<sup>2</sup>

Pubertal gelişimin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem olan pelvik USG uterus hacminin >2-3 ml ya da uterus uzun çapının >34 mm ve uterusun armut şeklinde olması, over hacminin >1-3 ml ve overlerin multikistik, makrokistik/foliküller (folikül çapı >6-8 mm ve ≥6 folikül)

yapıda olması, endometrial kalınlaşma (≥5 mm) puberte ile uyumlu bulgular olarak kabul edilmektedir.<sup>2</sup> Radriguez-Macias ve ark. yaptığı bir çalışmada ≥ 9 mm üzerindeki over kistlerinin otonom over aktivasyonun açısından anlamlı bir belirteç olduğu vurgulanmıştır.<sup>10</sup> Miller ve ark.nın yaptığı çalışmada ise PEP'li olgularda over kistlerinin genellikle >20 mm olduğu belirtilmiştir.<sup>9</sup> Başvuru esnasında olgumuzun over kist boyutu da benzer şekilde **39x29 mm** olarak saptanmıştır.

Over kisti kaynaklı PEP ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda kötü prognozlu seyretmesi nedeniyle mutlaka **granuloza hücreli tümörün ekarte edilmesi** gerekmektedir. Bu olguların laboratuvar değerlendirmesinde benzer şekilde östrojen yüksek ve gonadotropin düzeyleri baskılı olarak bulunur.<sup>11</sup> Olgumuzda bu amaçla bakılan inhibin B düzeyi normal olarak saptanmış ve tümör ekarte edilmiştir.

McCune Albright Sendromu (MAS) fibröz displazi, ciltte hiperpigmente kafeola lekeleri ve endokrin otonom hiperfonksiyon triadı ile bilinmektedir. Gonadal hiperfonksiyon MAS'lı kızlarda en sık karşılaşılan otonom hiperfonksiyon olup erken puberte sendromun ilk bulgusu olabilmektedir. Bu olgularda spontan regrese olan over kistleri nedeniyle östrojen çekilme kanamalarının görülmesi tipiktir.<sup>12</sup> Olgumuzda üçer ay arayla 2 defa mensturasyon görülmesi, başvurudan 1 yıl önce başlayan bir meme gelişim öyküsü ve over kisti olması nedeniyle cafe au lait lekesi ve eşlik eden başka endokrinopati bulunmamasına karşın kemik survey ve GNAS tüm gen dizi analizi ile MAS ekarte edildi.

De Sousa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada otonom over kisti nedeniyle takip edilen 10 vakalık bir seride olguların başvuru yaşının 3 ay-6 yaş arasında değiştiği ve 1 olgunun vajinal kanama, 2 olgunun ise olgumuzda olduğu gibi vajinal kanama+meme gelişimi şikayetiyle başvurduğu bildirilmektedir. Bu olgulardan 9'unda başvuru sonrasında sekonder seks karakterlerinde tama yakın gerileme saptanması nedeniyle tedaviye gereksinim duyulmadığı ancak olguların 3'ünde over kistlerinin tekrarlanması ve ilerleyen dönemde santral erken puberte-

nin de olaya eşlik etmesi nedeniyle GnRH tedavisine ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada vurgulanan önemli bir nokta ise otonom over kistlerinin oluştuğundan 2-3 ay sonra spontan regrese olduğu ancak hormon düzeyleri normal aralıkta olup görüntüleme yöntemleri ile over kisti tespit edilemese bile bu dönemde PEP'nin klinik bulgularının devam edebileceğidir.<sup>11</sup>

Over kisti olan olgularda cerrahi tedavi **over kist torsiyon** riski söz konusu olduğunda ya da **sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve üç ay içerisinde over kist boyutlarında gerileme görülmemesi** halinde önerilmektedir.<sup>13</sup> Dhivyalakshmi ve ark. bildirdiği 8 ay-4,5 yaş arası dört olgulu bir seride 2 olguda over kistinde spontan regresyon izlenirken, 8x3,7x7 cm multilokule ve kalın internal ekoları olan ve ultrasonografik olarak over tümörü ile uyumlu bulguları olan bir olguda tümör belirteçlerinin negatif olmasına karşın cerrahi sonu-

cunda granuloza hücreli tümör tanısı aldığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> Olgumuzun izleminde kist boyutlarının ve klinik bulguların gerilemesi, ultrasonografik ve biyokimyasal belirteçlerin over tümörünü telkin etmemesi nedeniyle cerrahi tedavi düşünülmemiştir.

Sonuç olarak, otonom over kistleri kendiliğinden gerileyen ve çoğunlukla konservatif tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilen bir PEP nedenidir. Olguların ayırıcı tanısında over kaynaklı tümörler ve tekrarlayan over kisti olan olgularda MAS ekarte edilmelidir. Otonom over kistine bağlı gelişen PEP'li olgular takip edilirken akılda tutulması gereken önemli bir nokta da tekrarlayan kistlerinin HHGA'nın erken maturasyonuna sebep olarak klinik tabloya gerçek erken pubertenin eklenebileceğidir.<sup>15</sup> Bu nedenle bu olgularda klinik bulgularda gerileme gözlenirse bile düzenli aralıklarla takip önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Törel Ergür A. [Deviations of puberty]. Gülekli B, editör. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Üreme Tıbbı Derneği Kitabı; 2008. p.1-8.
2. Öcal G. [Precocious puberty]. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, et al., editörler. Çocuk Endokrinolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. p.151-72.
3. Rosenfield RL, Cooke DW, Rodovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008. p.530-609.
4. Hughes IA. Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 3<sup>th</sup>ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008. p.662-85.
5. Aydın M, Üstüyal A. [Peripheral precocious puberty]. Saka HN, Akçay T, editörler. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. p.53-5.
6. Chae HS, Rhee CH. Precocious pseudopuberty due to an autonomous ovarian follicular cyst: case report with a review of the literatures. BMC Res Notes 2013;6(1):319.
7. Atay Z, Yesilkaya E, Erdeve SS, Turan S, Akin L, Eren E, et al. The etiology and clinical features of non-CAH gonadotropin-independent precocious puberty: a multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(5):1980-8.
8. Lyon AJ, De Bruyn R, Grant DB. Transient sexual precocity and ovarian cysts. Arch Dis Child 1985;60(9):819-22.
9. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. Obst Gynecol 1993; 81(3):434-8.
10. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R. Follow up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. Arch Dis Child 1999;81(1):53-6.
11. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cyst: a report of ten cases and long-term follow up. Hormones (Athens) 2008; 7(2):170-4.
12. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, Einaudi S, Altare F, Viora E, et al. McCune Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19(Suppl 2):607-17.
13. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Eng J Med 2008;358(22): 2366-77.
14. Dhivyalakshmi J, Bhattacharyya S, Reddy R, Arulselvi KI. Precocious puberty due to ovarian causes. Indian Pediatr 2014;51(10):831-3.
15. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2009;1(4):164-74.