

ERKEN ERGENLİK; NE ZAMAN DÜŞÜNMEİYİZ ?

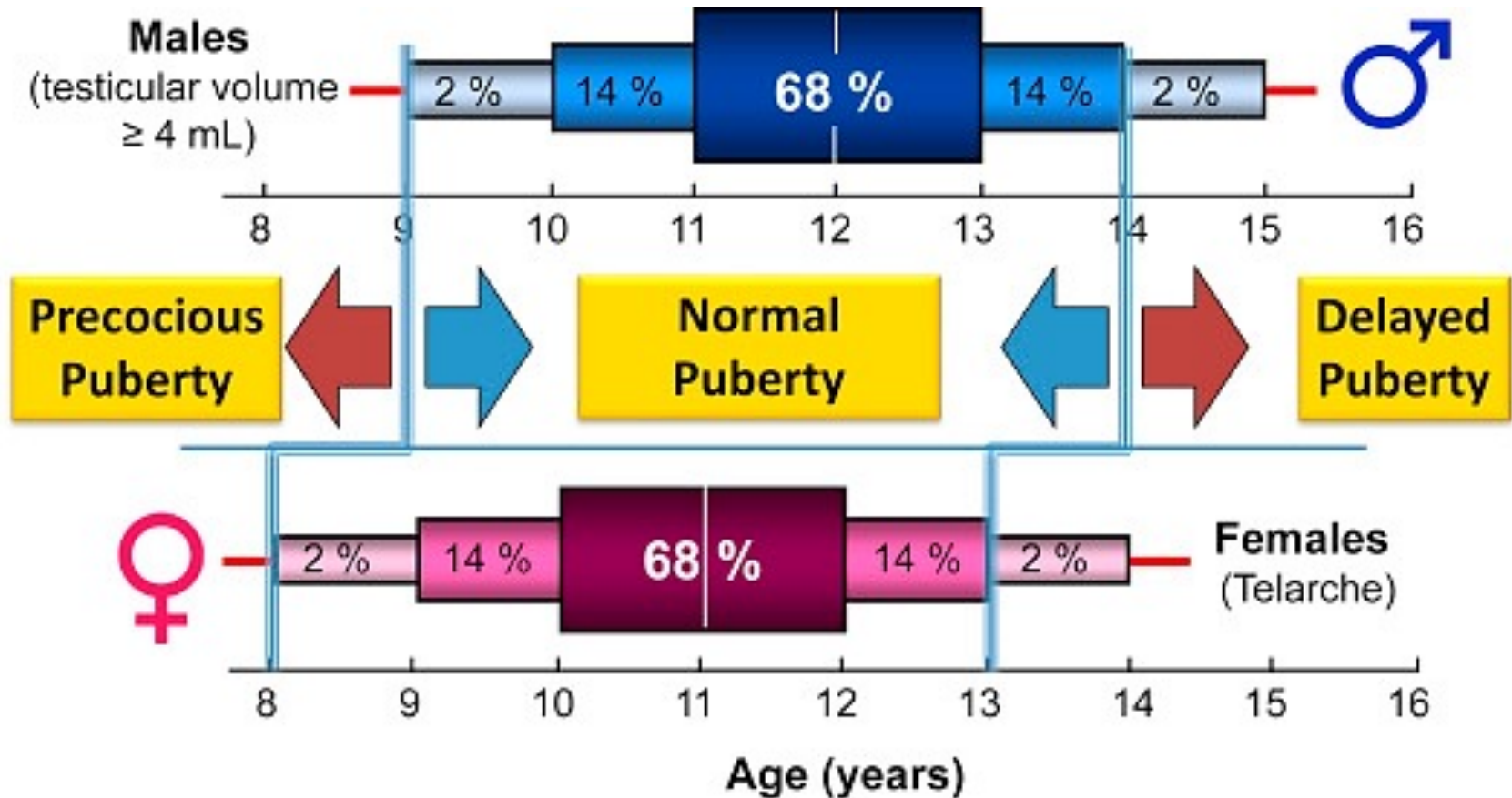
Olçay Evliyaoglu

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı**

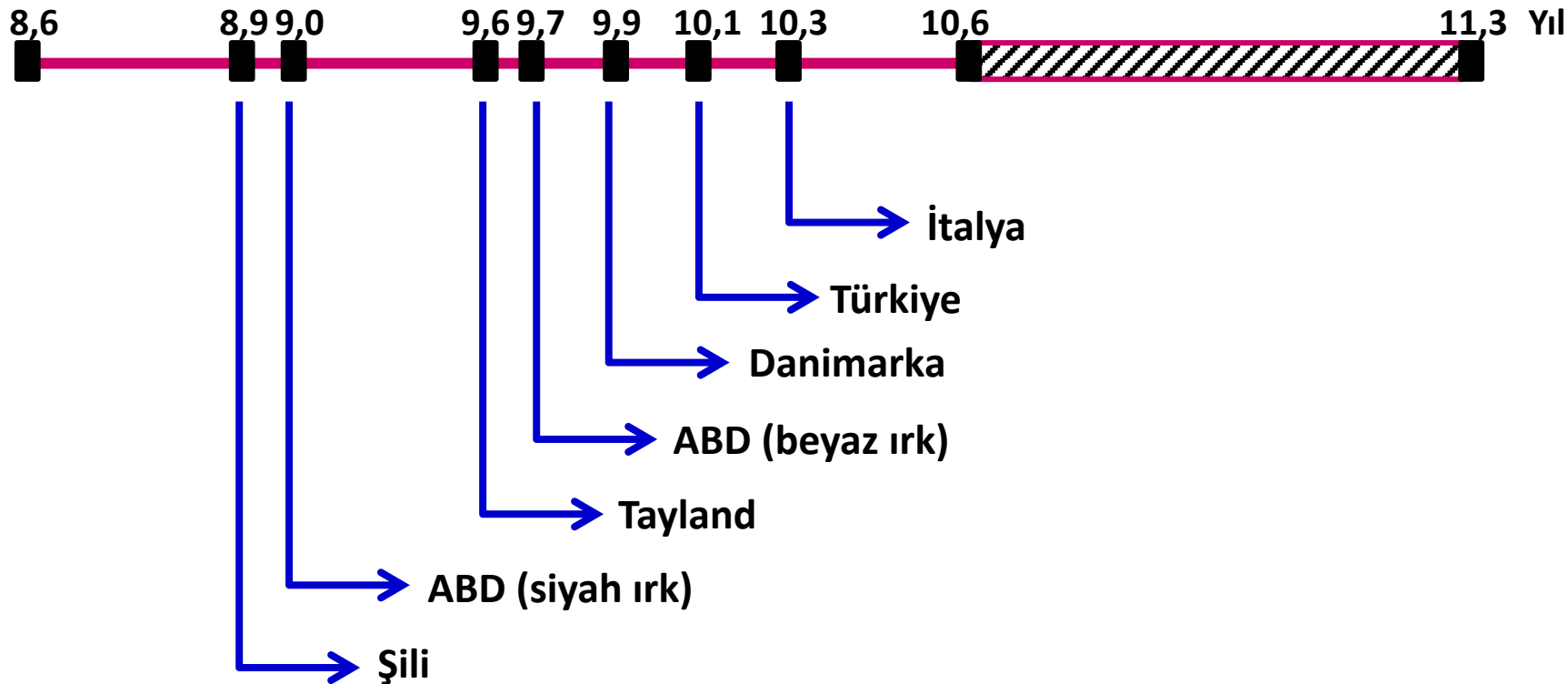
- TY: 8,2 yıl
- Yakınma: Memelerde acıma ve büyüme, 1 ay önce başlamış
- Özgeçmiş:
 - Özellik yok
- Soygeçmiş:
 - Akraba evliliği \emptyset
 - Ek özellik \emptyset
 - Ailede erken ergenlik öyküsü \emptyset

- TY: 8,2 yıl
- KY: 7 yıl 10 ay
- Boy: 128 cm / - 0,41 SD
- HB: 157,5 cm/ -0,95 SD
- VA: 26 kg / - 0,23 SD
- VKİ: 15,87 / -0.06 SD
- Fizik Bakı:
 - Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal
 - T2/T2 telarş
 - A1 P1

Normal Ergenlik Aralıkları



Ülkelere Göre Ergenlik Başlama (T2) Zamanları



A.L.

- TY: 8,5 yıl
- Yakınma: Memelerde acıma ve büyüme, 1 ay önce başlamış
- Özgeçmiş:
 - Özellik yok
- Soygeçmiş:
 - Akraba evliliği ∅
 - Ek özellik ∅
 - Ailede erken ergenlik öyküsü ∅

A.L.

- **TY: 8,5 yıl**

- **Boy: 130 cm / 0,17 SD**
- **HB: 157,5 cm/ -0,36 SD**
- **VA: 29 kg / - 0,39 SD**
- **VKi: 17.16 / 0,47 SD**

- **Fizik Bakı:**
 - **Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal**
 - **T2/T2 telarş**
 - **A1 P1**

A.L.

- **TY: 8,9 yıl**

- **Boy: 130 cm / 0,17 SD**
- **HB: 157,5 cm/ -0,36 SD**
- **VA: 29 kg / - 0,39 SD**
- **VKi: 17.16 / 0,47 SD**

- **Fizik Bakı:**
 - **Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal**
 - **T2/T2 telarş**
 - **A1 P1**



Ergenlik

Cinse ait özelliklerin gelişimi



*Çocukluktan erişkin hayata
geçiş dönemi*

**Fiziksel ve cinsel gelişmenin
tamamlanması**

Ergenlik



Fiziksel Büyüme

Büyüme sıçraması

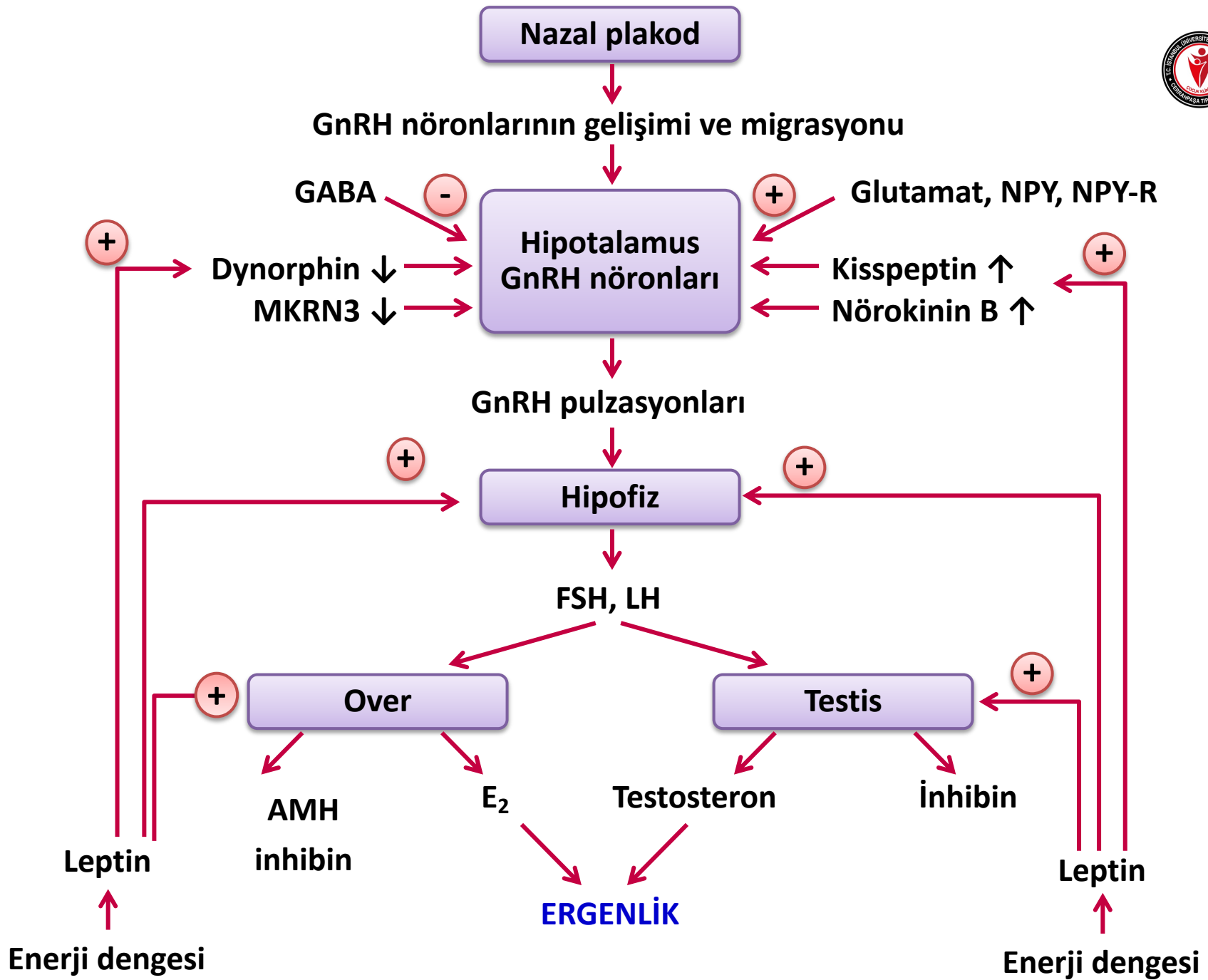
Kas kitlesi ve yağ dağılımı

Epifizlerin kapanması

Psikososyal Olgunlaşma

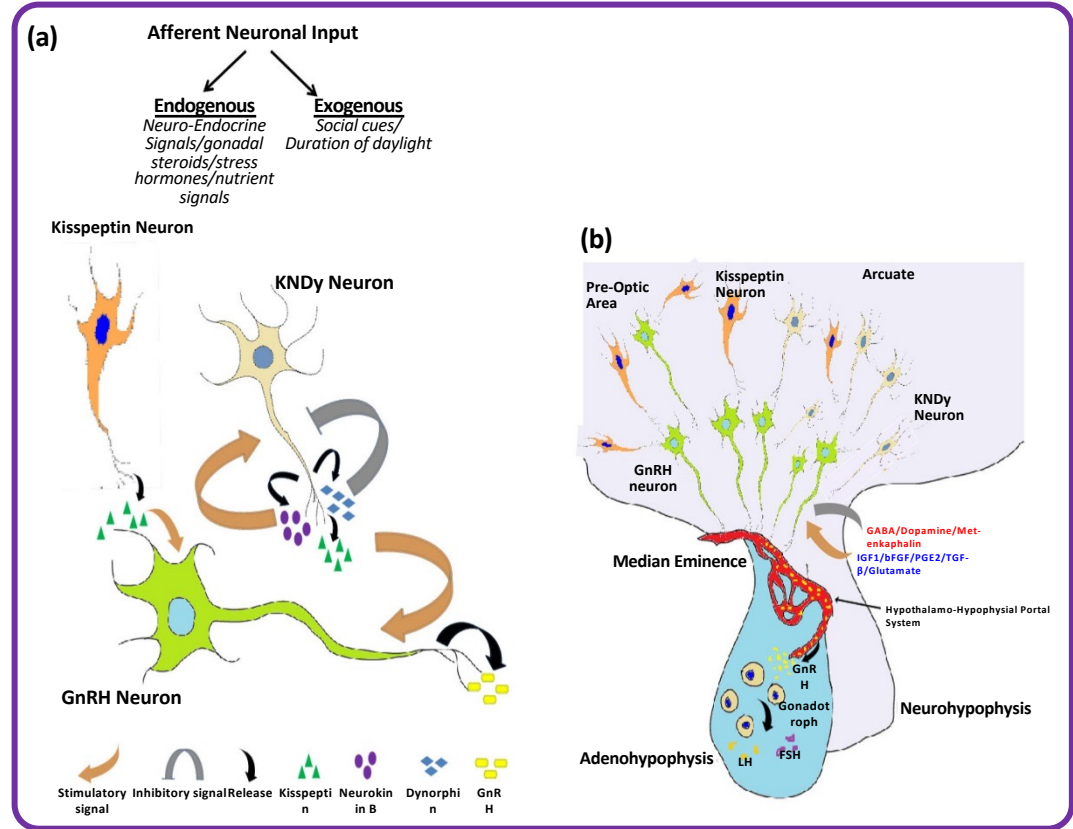
Cinsel Gelişme

Spermatogenez, Ovulasyon



GnRH Atım Salınımının Başlaması (Ergenlikte)

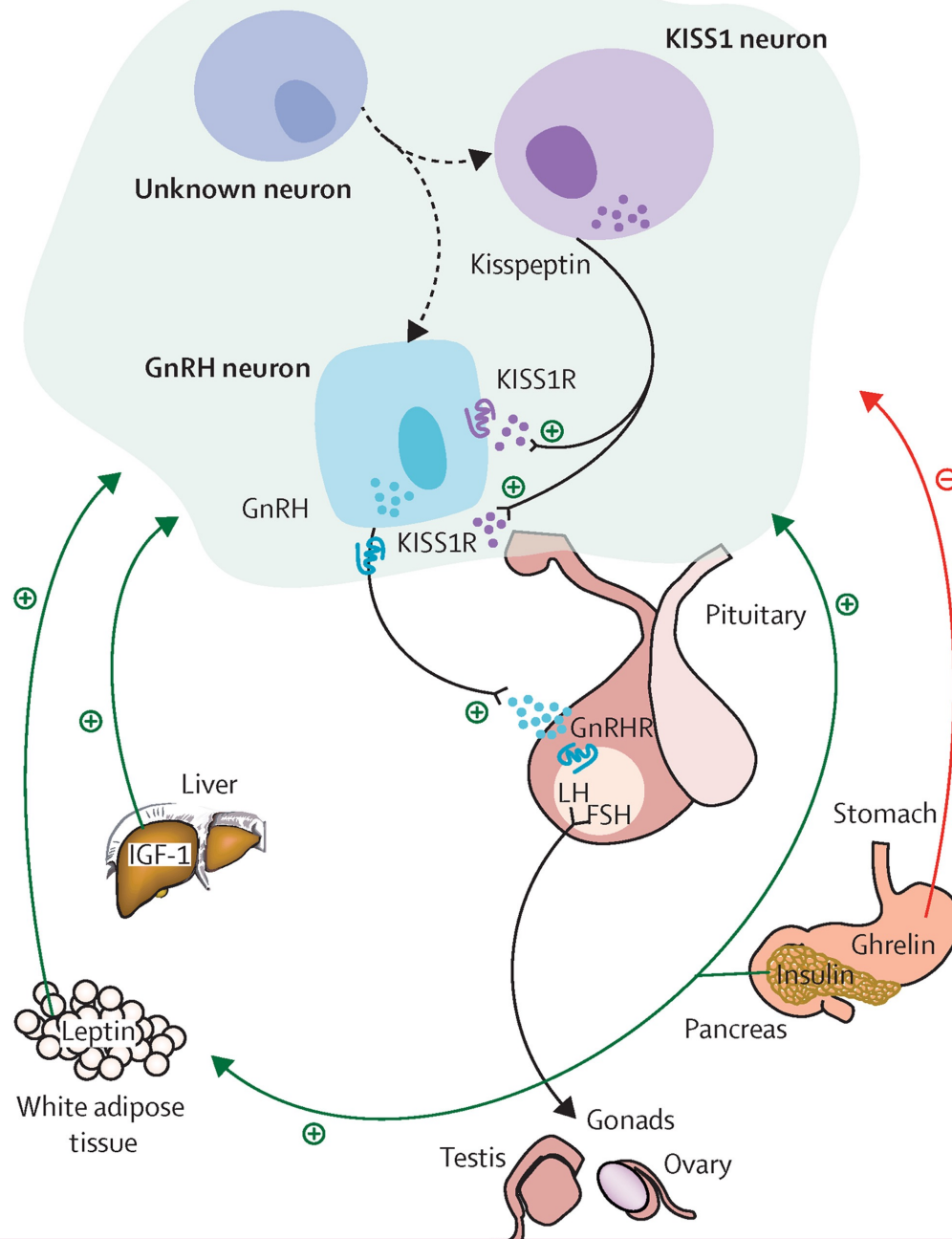
- Kisspeptin → GnRH salınımı
- KNDy nöronları (kisspeptin, neurokinin, dynorphin)
- GnRH atımları KNDy nöronları sayesinde
- Uyarıcı nörokinin B ve engelleyici dynorphin sinyallerinin karşılıklı konuşması sonrasında GnRH salınır



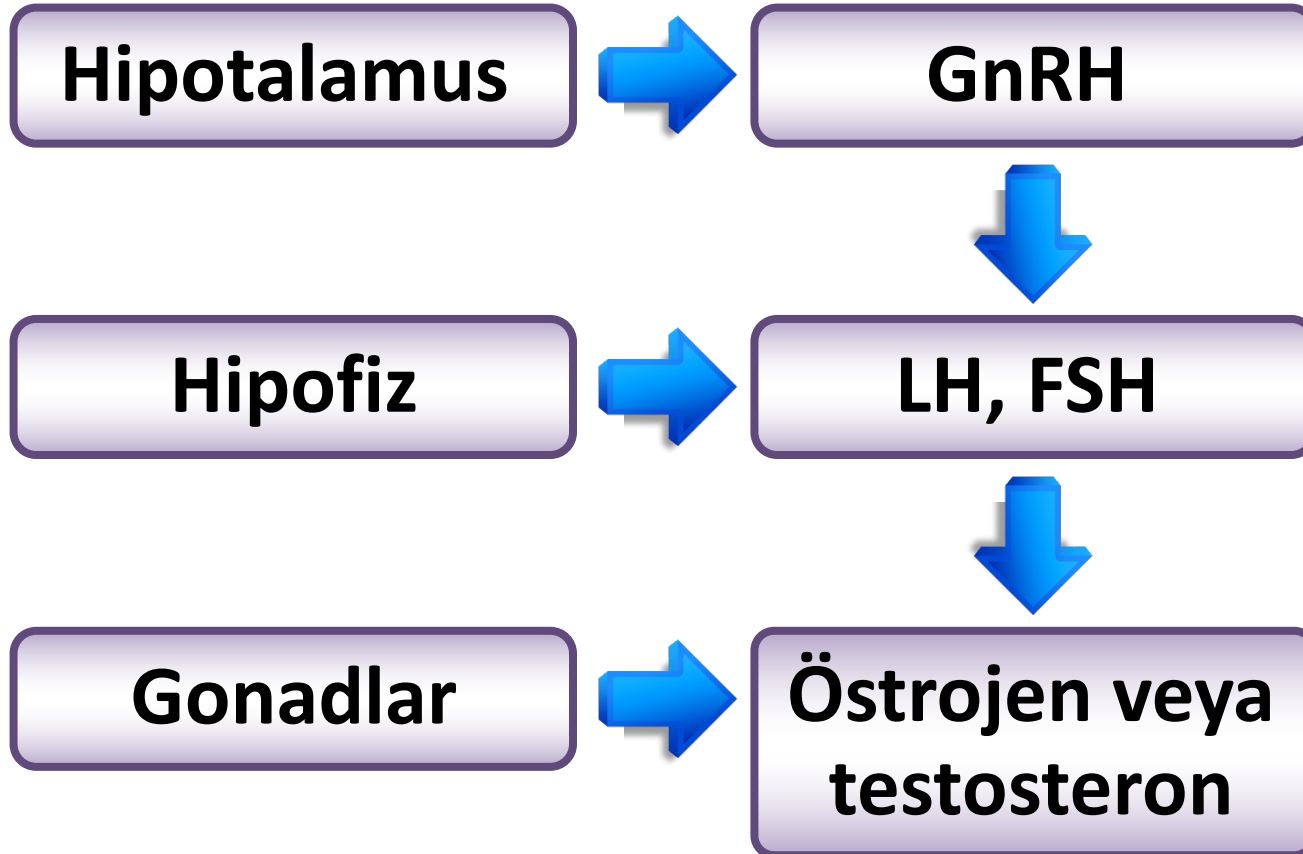
GnRH Atım Üreticisinin Uyarılmasında Görevli Etmenler

Etmen	Tanımı
Güneş ışığı	Pineal bezden salınan melatonin gün ışığının duragelmesini hipotalamusa bildirir. Mevsimsel çoğalma gösteren hayvanlarda önemlidir
GABA	Ana engelleyici transmitter
Glutamat	Uyarıcı transmitter
Nöropeptid Y	Kastre edilmiş maymunlarda NPY anlatımı pulsatil GnRH salınımı ile ters orantılı
Norepinefrin ve Dopamin	Erişkin farelerde engelleyici
Leptin	Yağ depo bilgisini hipotalamus ve hipofize gönderir , arttırıcı etkisi vardır
Tiroid hormonu	Metabometre ergenliğin zamanlaması için
Büyüme	Kemiklerin büyümesi hipotalamusta somatometre oluşturur böylece büyüme ve metabolizma algılanır ve GnRH puls jeneratörüne işaret gönderilir
Genetik	Etnik gruplara göre farklı olması, monozigotik ikizlerde ve aynı ailede benzer olması genetik büyük dayanağını gösterir
Cinsiyet	Dişilerde erkeklere göre daha erken. Testosteronun hipotalamus üzerindeki etkisi neden ile olabilir
Beslenme ve çevre	Malnutrisyon sosyal ve çevresel stres ergenlik gecikir

Hypothalamus



HHG/Gonadarş

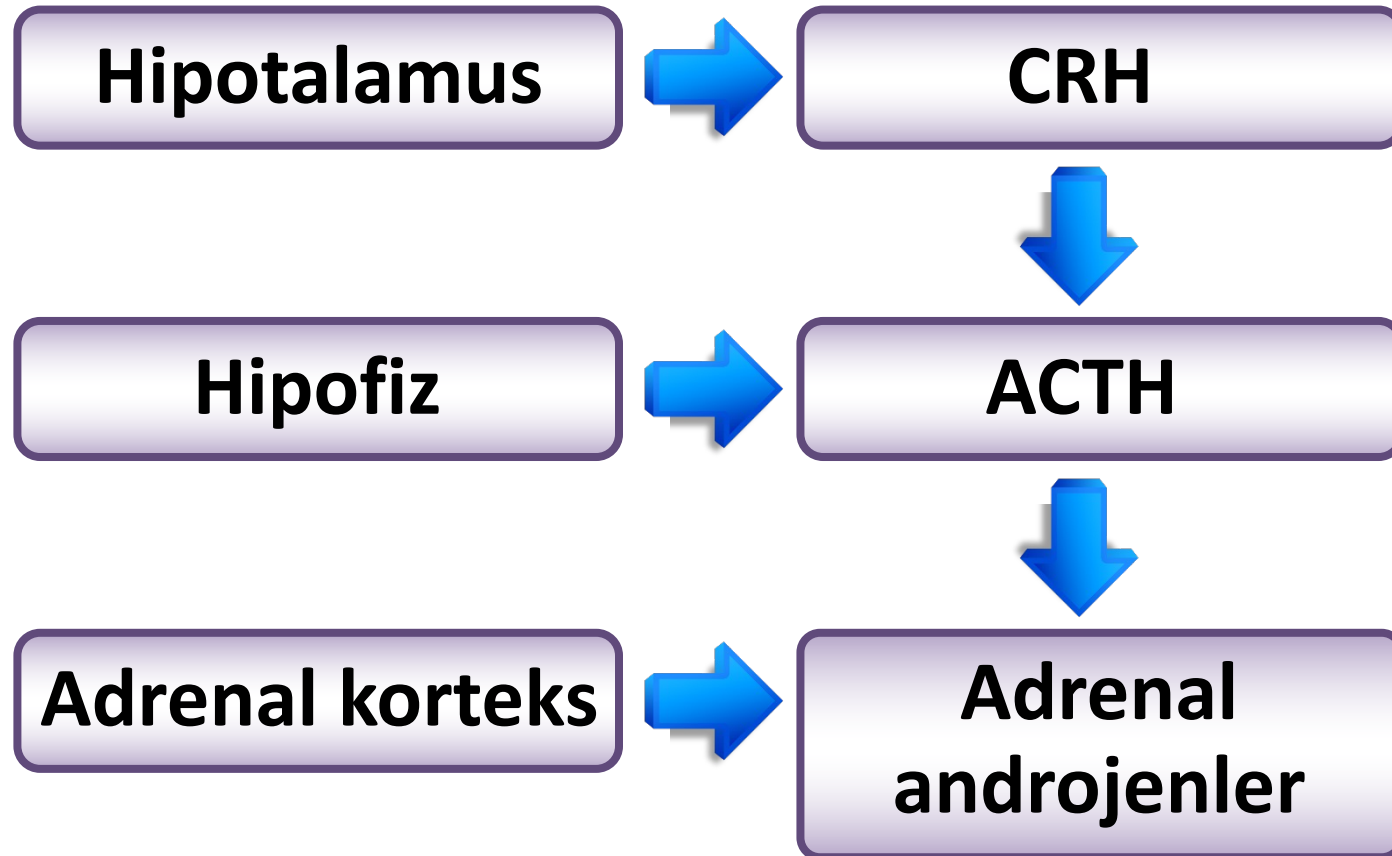




Gonadarş

- **Gonadal steroidlerin artması (östrojen veya testosteron)**
- **Kızlarda meme gelişiminin başlaması (E2), erkeklerde testislerin büyümesi (LH)**

HHA / Adrenarş





Adrenarş

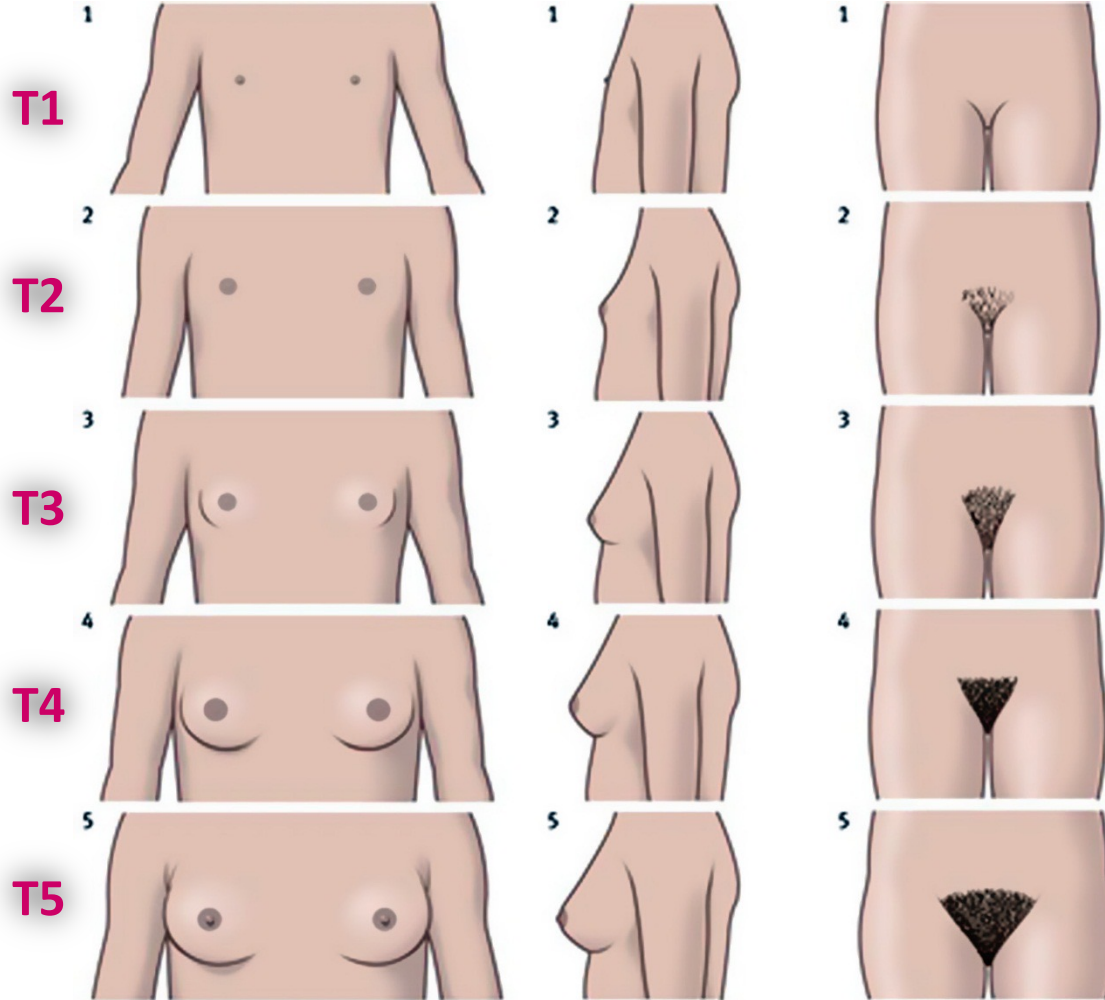
- **Adrenal androjen salınımının artması**
- **Pubik kıllanma (pubarş)**
- **Aksiller kıllanma**

TANNER EVRELENDİRMESİ



Prepubertal ← T1

Puberte
başlangıcı ← T2
TY: 8-13 yıl



P1 → Adrenarş
öncesi

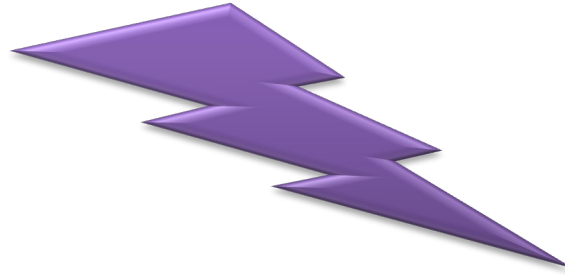
P2 → Adrenarş
başlangıcı
TY_≥8 yıl

P3

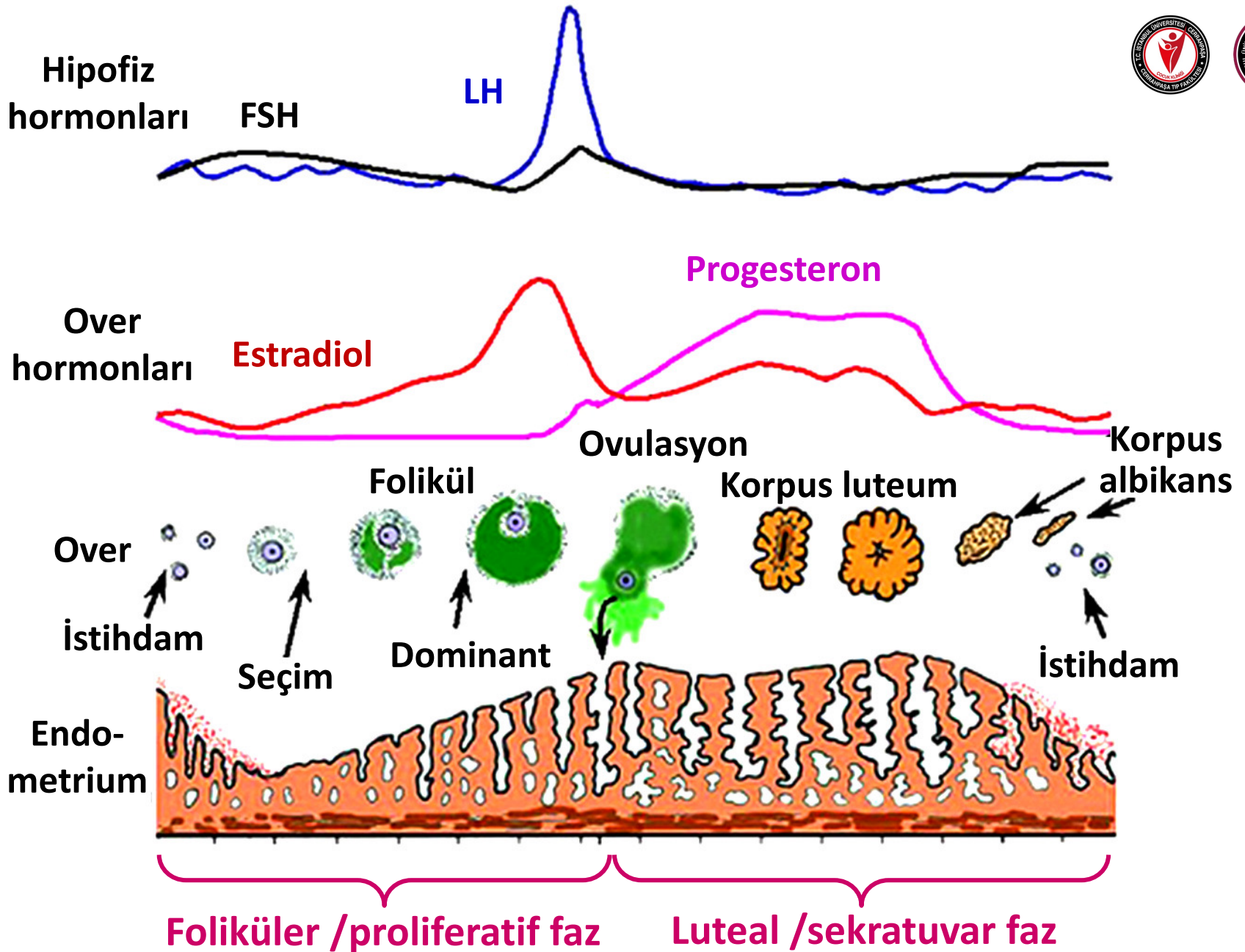
P4

P5

**Tanner evre 4
Telarşdan 2-3 yıl sonra**



Menarş





Menarş → TY:10-16 yıl

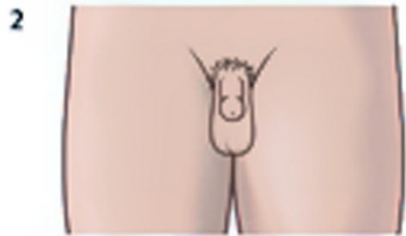
Birincil amenore → TY 16 yıl ve menarş yok

**İkincil amenore → Mensturasyonlar başlamış
ancak son 6 aydır kesilmiş
ise**

TANNER EVRELENDİRMESİ



P1 → Ergenlik öncesi: Testis Hacmi: 1-3 ml



P2 → Ergenlik başlamış Testis Hacmi: 4-9 ml
TY: 9-14 yıl
Adrenarş başlangıcı TY ≥ 9 yıl



P3 → Testis Hacmi: 10-14 ml



P4 → Testis Hacmi: 15-20 ml



P5 → Testis Hacmi: >20 ml

- TY: 5,3 yıl
- Yakınma: Memelerde acıma ve büyüme, 3 ay önce başlamış
- Özgeçmiş:
 - 49. GH 'da G2P2 anne
 - DA:3000 gr
 - Prenatal, natal, postnatal özellik yok.
- Soygeçmiş:
 - Akraba evliliği ∅
 - Ek özellik ∅
 - Ailede erken ergenlik öyküsü ∅

● TY: 5,3 yıl

● KY: 6 yıl 10 ay

● Boy: 115 cm / 0,86 SD HBSD: -0.1

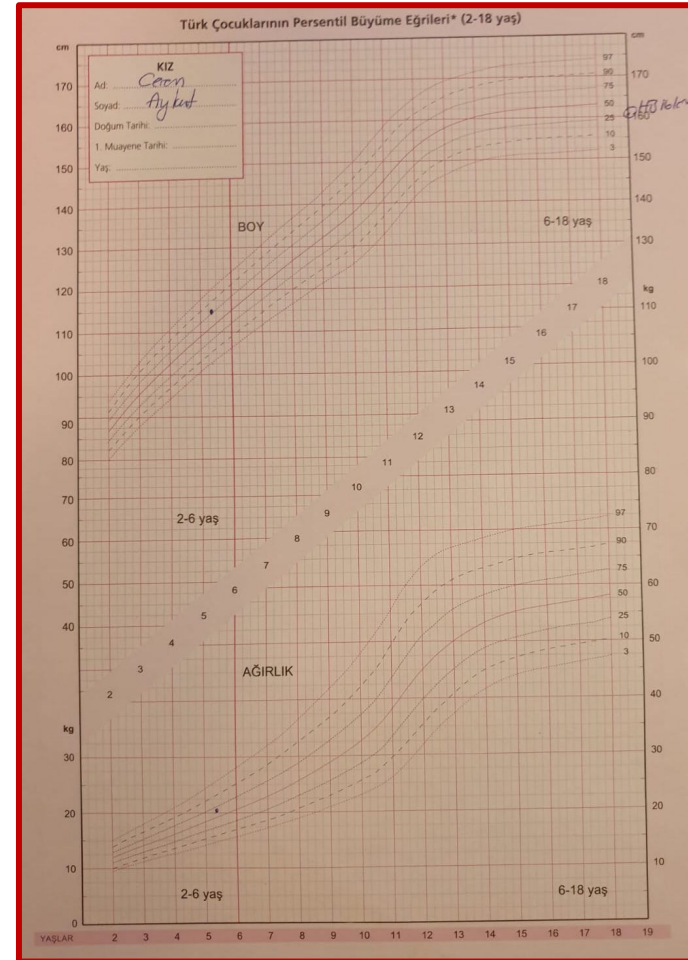
● HB: 161 cm/ -0,36 SD

● VA: 21 kg / 0,64 SD

● VKİ: 15,88 / 0,26 SD

● Fizik Bakı:

- Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal
- T2/T2 telarş
- A1 P1





TY: 5,3 yıl

ve



Endokrinoloji danışımı

T2/T2 telarş



Erken Ergenlik: Tanı Belirteçleri

Klinik

- **Boy**
- **Hedef boy**
- **Büyüme hızı**
- **Pubertal evre**
- **Kemik yaşı**



Erken Ergenlik

Santral erken ergenlik

Periferik erken ergenlik

GnRH



FSH, LH



Östrojen veya Testosteron

Periferik Erken Ergenlik

Over veya testis
tümörleri

Konjenital adrenal
hiperplazi

McCune Albright
sendromu

Cins steroidleri (östrojen veya testosteron) yapımı artar

Hipotalamo hipofiz
eksenin baskılanır

Ergenlik bulguları

Erken Ergenlik: Tanı Kriterleri

SEP düşündüren pelvik USG bulguları

- Uterus uzun çapı 34-50 mm
- Armut şeklinde uterus (F/C >2:1)
- Endometrial ekonun ölçülebilmesi, spesifisite (%100) fakat sensitivite (%42-%87), uterus hacmi >2 ml, uzun çapı >35 mm, endometriyal eko
- Over hacmi >2-3 ml (v: $a \times b \times c \times 0,5233$)
- Follikül sayısı >6, boyutu >8 mm

- *TY: 5,3 yıl*
- *KY: 6 yıl 10 ay*

- *Boy: 115 cm / 0,86 SD HB: 161 cm/ -0,36 SD*
- *VA: 21 kg / 0,64 SD*
- *VKi: 15,88 / 0,26 SD*

- **Fizik Bakı:**

- *Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal*
- *T2/T2 telarş*
- *A1 P1*

- **Pelvik USG: Sağ over 3 ml, sol over 2,5 ml ,uterus uzun eksenini 37 mm, endometrium kalınlığı ölçülemedi**

Santral Erken Ergenlik: Tanı Kriterleri



Laboratuvar

- 2. Gn-RH uyarı testi: Pubertal LH cevabı
doruk >5 IU/L**
- 3. Gn-RH uyarısı sonrası doruk LH/FSH >1**

- *TY: 5,3 yıl*
- *KY: 6 yıl 10 ay*
- *Boy: 115 cm / 0,86 SD HB: 161 cm/ -0,36 SD*
- *VA: 21 kg / 0,64 SD*
- *VKİ: 15,88 / 0,26 SD*
- *Fizik Bakı:*
 - *Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal*
 - *T2/T2 telarş*
 - *A1 P1*

Tiroid işlevleri: Normal

Bazal LH: 0,2 mIU/ml

Bazal FSH:1,3 mIU/ml

E2: 29 pg/ml

GnRH uyarı testi

LH: 8 mIU/ml

FSH:8,5 mIU/ml



Santral EE



**GnRH analog
tedavisi**



Tedavi (SEP)

- Neden ne olursa olsun puberteyi geciktirmek için GnRH analogları
- Leuprolid asetat
 - 3,75 mg IM/ay 7,5 mg IM/ay
 - 22,5 mg/3 ay
 - 11,25 mg/3 ay



Erken Ergenlik Nedenleri

● Santral EP

- İdiopatik: sporadik, ailesel
- SSS bozuklukları: Tümörler (Optik glioma, hipotalamik gliom, astrositom, ependimom, kraniofarenjiom), sarkoidoz, suprasellar kistler
- Nörofibromatoz, Tuberoskleroz

● Periferik EP

- Gonadotropin sekrete eden tumorler: Hepatoma, hepatoblastoma, teratom, koriokarsinom, germinom
- Gondal steroid yapımına neden olan durumlar
Fazla androjen: Kongenital Adrenal Hyperplazi, testis tümörü
Fazla östrojen: Over kistleri veya tümörleri
- Mc Cune Albright Sendromu
- LH almaçlarında aktive edici mutasyonlar

● Ciddi primer hipotiroidi

- Sella MRI : Normal

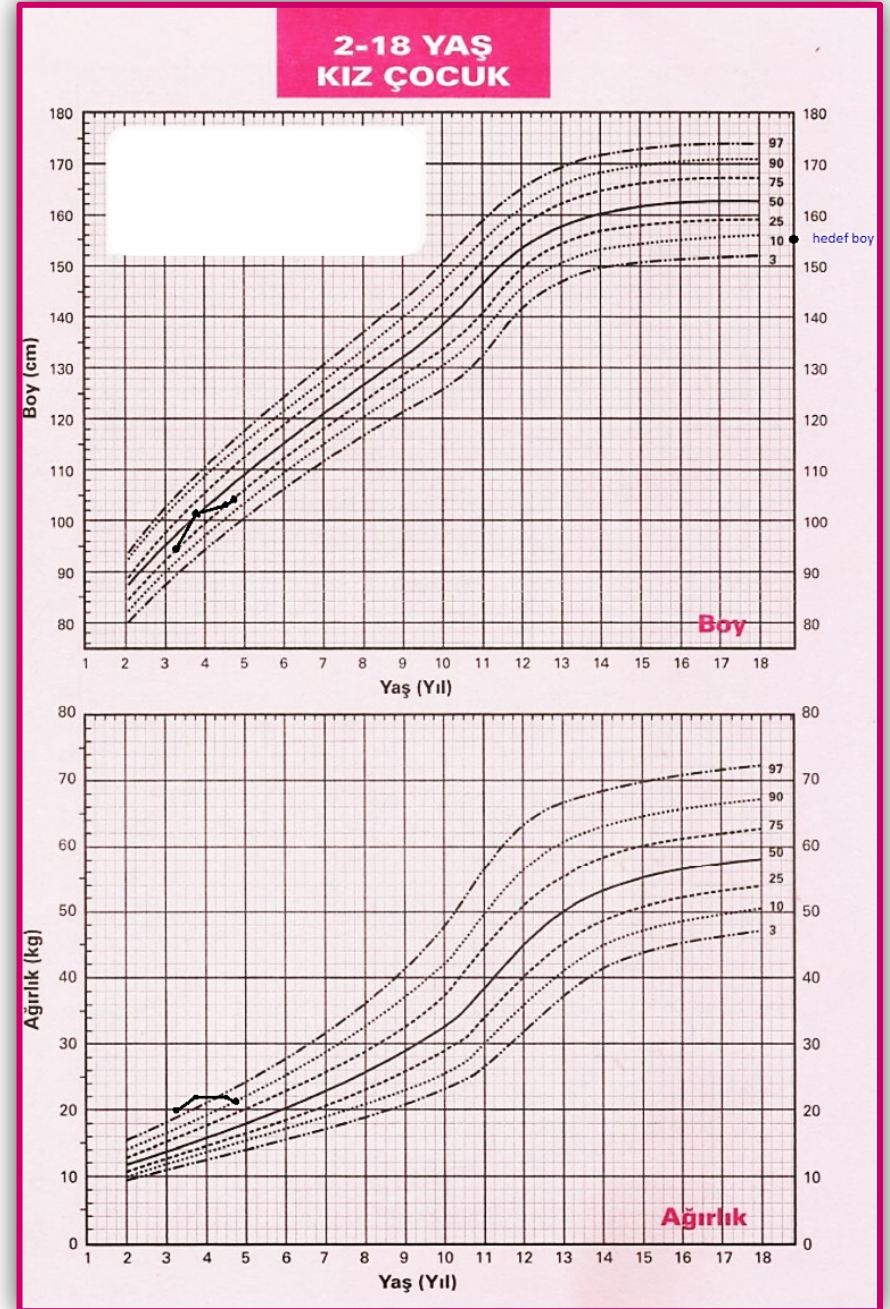


İdiyopatik santral erken ergenlik

- **TY: 3,2 yıl**
- **Yakınma:** Anlamsız gülme atakları (6 ay önce başlamış).
Çocuk psikiyatrisi ve nörolojisi (jelastik epilepsi) takibinde belirlenen telarş nedeni ile endokrinoloji danışımı
- **Özgeçmiş:**
 - 40. GH'da G2P2 anne
 - DA: 3700 gr; DB: 50 cm
 - Prenatal, natal, postnatal özellik yok.
 - Bebeklik döneminde de benzer ataklar (+) → kolik?, GÖRH?
- **Soygeçmiş:**
 - Akraba evliliği ∅
 - Ek özellik ∅
 - Ailede erken ergenlik öyküsü ∅

M.S.

- TY: 3,2 yıl
- KY: 5 yıl
- Boy: 95 cm / -0,5,4 SD
- HB: 157,5 cm / -0,6 SD
- VA: 20,1 kg / 2,7 SD
- VKİ: 22,3 / 3,6 SD
- Fizik Bakı:
 - Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal
 - T2/T2 telarş
 - P2 pubarş





TY: 3,2 yıl

T2/T2 telarş



**Endokrinoloji
danışımı**



EE: Tanı Belirteçleri

Klinik

- Boy
- Hedef boy
- Büyüme hızı
- Pubertal evre
- Kemik yaşı

- **TY: 3,2 yıl**
- **KY: 5 yıl**
- **Boy: 95 cm / -0,5,4 SD HB: 157,5 cm / -0,6 SD**
- **VA: 20,1 kg / 2,7 SD**
- **VKi: 22,3 / 3,6 SD**
- **Fizik Bakı:**
 - *Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal*
 - *T2/T2 telarş*
 - *P2 pubarş*
- **Pelvik USG:** Sağ over 2,8 ml, sol over 2,5 ml, uterus uzun eksenini **36 mm, endometrium kalınlığı 3 mm**

- **TY: 3,2 yıl**
- **KY: 5 yıl**
- **Boy: 95 cm / -0,5,4 SD HB: 157,5 cm / -0,6 SD**
- **VA: 20,1 kg / 2,7 SD**
- **VKi: 22,3 / 3,6 SD**
- **Fizik Bakı:**
 - **Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal**
 - **T2/T2 telarş**
 - **P2 pubarş**

LH: 4,7 mIU/ml
FSH: 8,5 mIU/ml
E2: 46 pg/ml

Santral PP
↓
**GnRH analog
tedavisi**



Tedavi (SEP)

- Neden ne olursa olsun puberteyi geciktirmek için GnRH analogları
- Leuprolid asetat
 - 3,75 mg IM/ay 7,5 mg IM/ay
 - 22,5 mg/3 ay
 - 11,25 mg/3 ay



Erken Ergenlik Nedenleri

● Santral EP

- İdiopatik: sporadik, ailesel
- SSS bozuklukları: Tümörler (Optik glioma, hipotalamik gliom, astrositom, ependimom, kraniofarenjiom), sarkoidoz, suprasellar kistler
- Nörofibromatoz, Tuberoskleroz

● Periferik EP

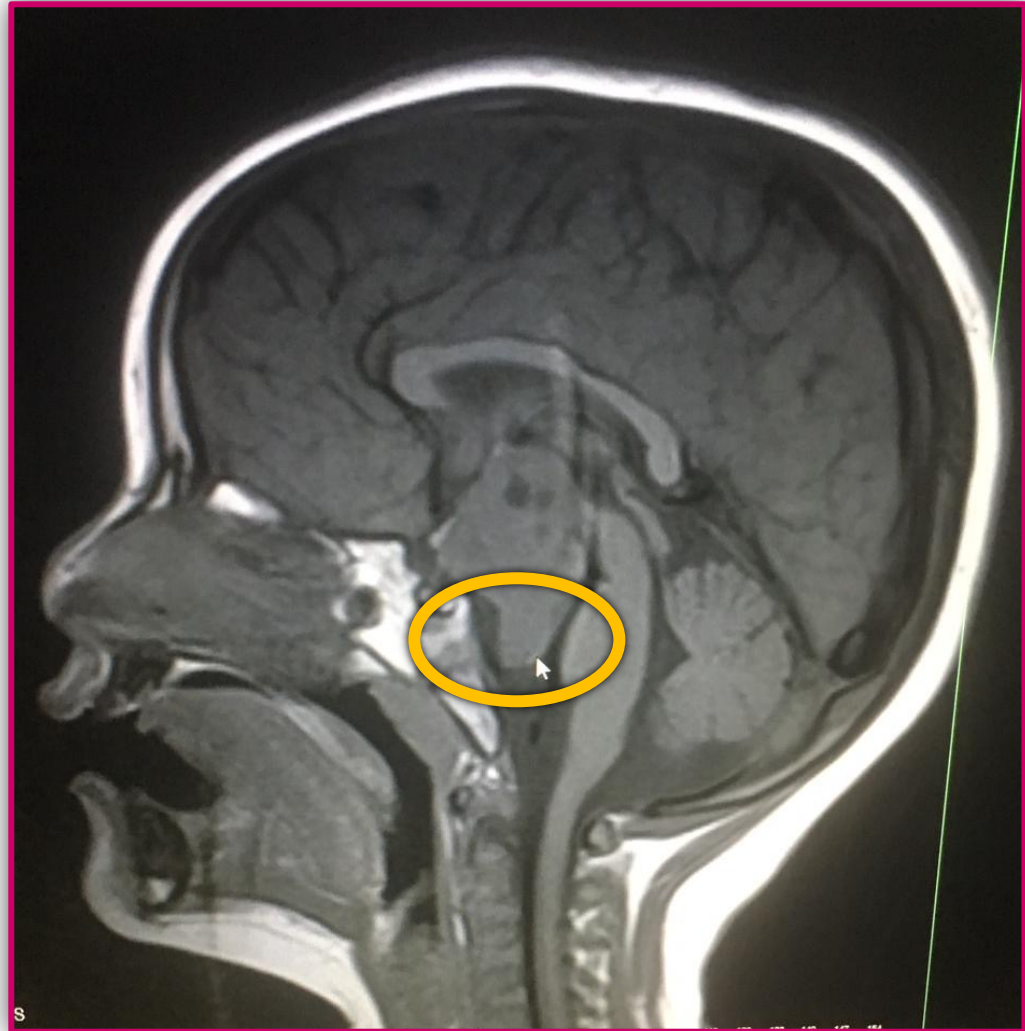
- Gonadotropin sekrete eden tümörler: Hepatoma, hepatoblastoma, teratom, koriokarsinom, germinom
- Gonadal steroid yapımına neden olan durumlar
Fazla androjen: Konjenital Adrenal Hiperplazi, testis tümörü
Fazla östrojen: Over kistleri veya tümörleri
- Mc Cune Albright Sendromu
- LH almaçlarında aktive edici mutasyonlar

● Ciddi primer hipotiroidi

M.S.



Sella MRI: Hipotalamik hamartom



M.S.

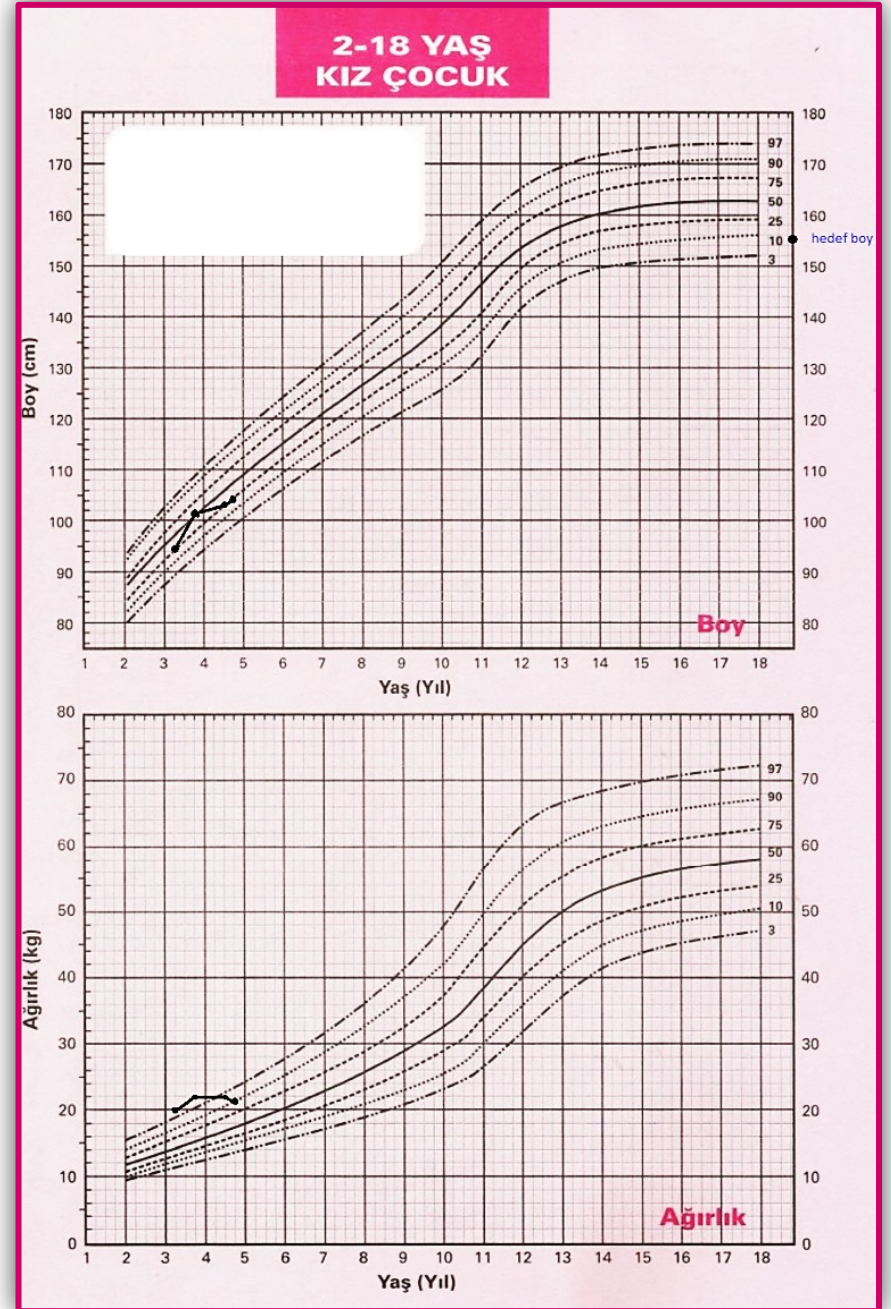
- GnRH analogu (3,75 mg/28 günde)
- Antiepileptik
(Levatirasetam / Karbamazepin)



İlaca dirençli epilepsi



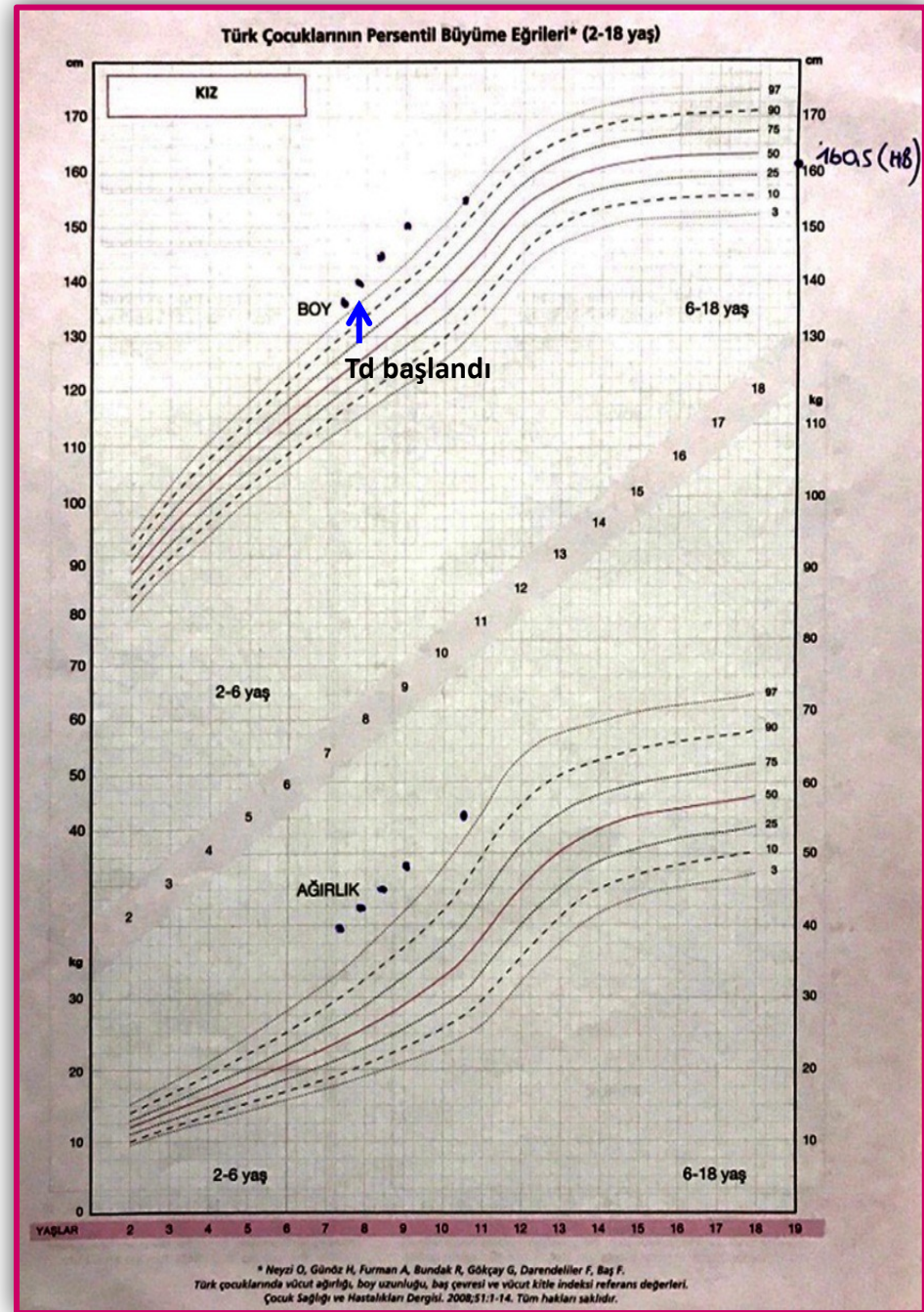
**Transfenolidal cerrahi
Hipotalamik Hamartom
Çıkartıldı**



- **TY:** 7 yaş 6 aylık kız
- **Yakınma:** Sol memede büyüme
- **Öykü:** Nörofibromatozis tip-1 sebebiyle takipli
 - 1 ay önce sol memede ağrı ve büyüme +
 - Ek yakınma \emptyset
- **Özgeçmiş**
 - NF-1 tanısıyla izlenmekte
- **Soygeçmiş**
 - Akraba evliliği \emptyset
 - Ailede erken ergenlik \emptyset

B.T.

- VA: 40 kg (2,64 sds)
- Boy: 136,6 cm (2,44 sds)
- BMI: 21,7 (1,92 sds)
- Anne boyu: 161 cm
- Baba boyu: 173 cm
- Hedef boyu: 160,5 cm (-0,37 sds)
- KTA: 80/dk
- TA: 95/50 mmHg
- Fizik Bakı:
 - Guatr yok, sistem ve nörolojik incelemesi doğal
 - T2/T2 telarş
 - P2 pubarş
 - Sütü kahve lekeleri var



- **Takvim yaşı: 7 yaş 6 ay**
- **Kemik yaşı: 7 yaş 10 ay**
- **Tahmini erişkin boy (PAH): 170,4 cm**
- **Hedef Boy: 160,5 cm (-0,37 sds)**

- **Pelvik US:**
 - **Uterus kraniokaudal 30 mm.
Endometriyum ince**
 - **Sağ over 3,2 cc, sol over 2,5 cc**



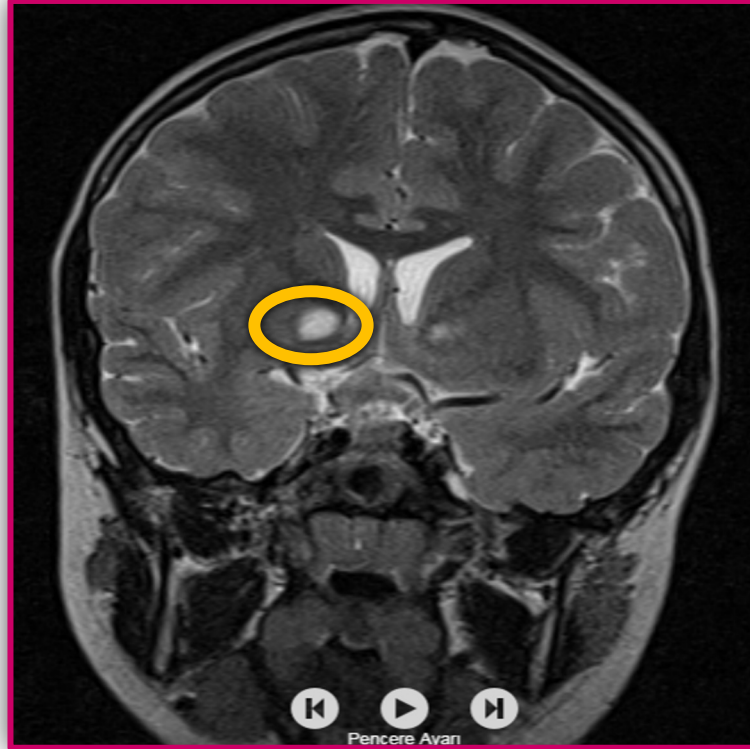
Bazal LH: 0,1 mIU/ml
Bazal FSH: 2 mIU/ml
Bazal E2: 6,23 pg/ml
Tiroid işlevleri: Normal

LHRH testi:

Doruk LH: 5,78 mIU/ml >5 mIU/L
Doruk FSH: 8,73 mIU/ml
LH/ FSH $> 0,66$

Santral PP
↓
GnRH analog
tedavisi

Sella MR: Kiazmatik Optik Gliom



- Leuprolid tedavisi 3,75 mg (28 günde bir) başlandı.
- 3-6 ay aralıklarla takip edildi

GnRH Analog Tedavisi Ne Zaman Sonlandırılmalı?

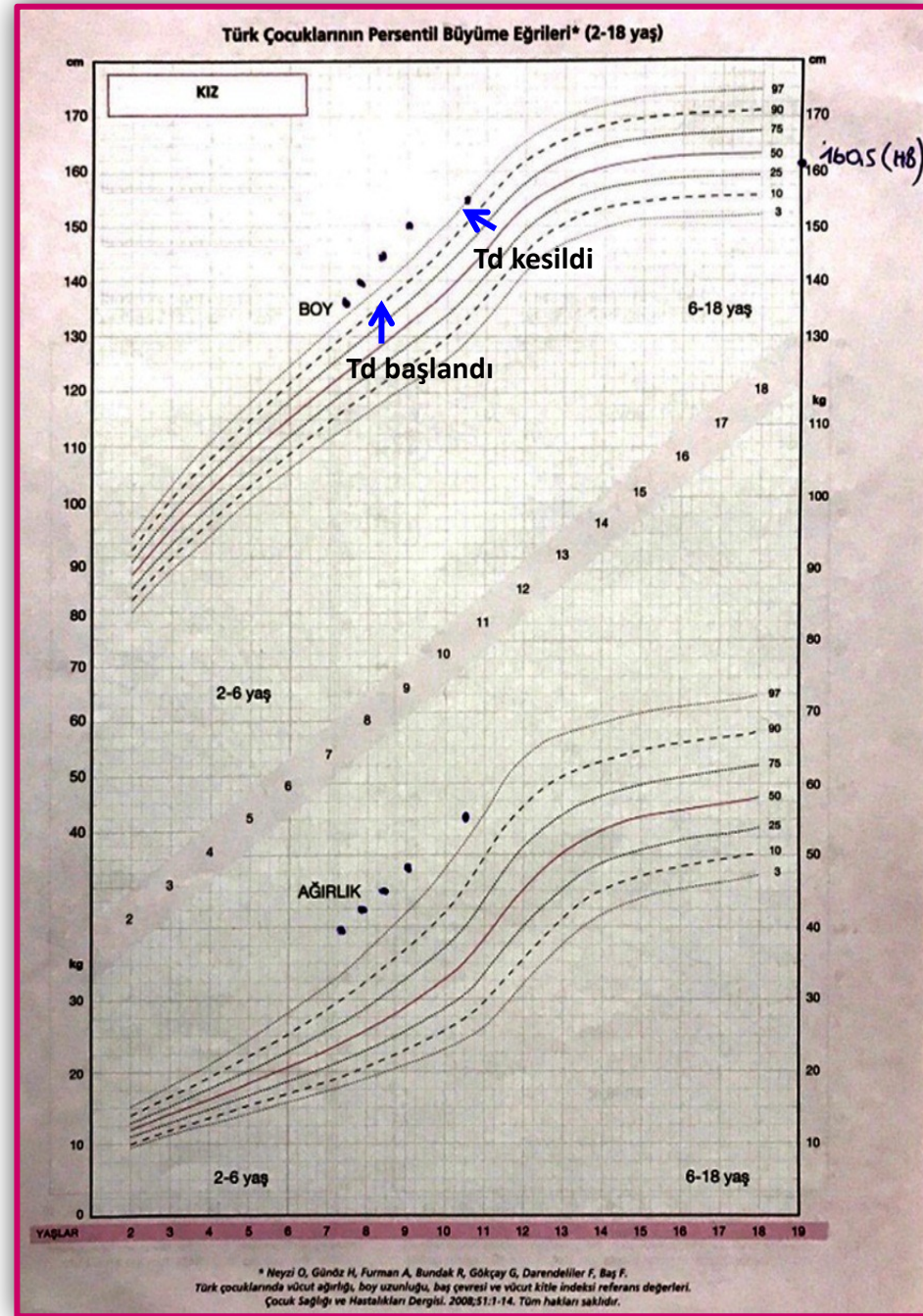


- **Tedavi amacına dayanır, hasta ve aile tercihi, beklenen menarş yaşı**
- **En iyi erişkin boy**
 - **Kızlarda TY: 11-11,5 ve KY: 12-12,5 yıl**
 - **Erkeklerde TY: 12-12,5 ve KY: 13-13,5**

B.T.

Tedavi sonu;

- TY: 10 yaş 6 aylık;
- Kemik yaşı: 11 yaş
- Boy: 154,6 cm (1,95 SDS)
- Vücut ağırlığı: 55,6 kg (2,13 SDS)
- VKİ: 23.3 (1,71 SDS)





Gri Bölge

- 7-8 yaşları arasında
- T2/T2 telarş
- KY 2 yıldan fazla ileri olmayan
- Santral ergenliği başlamış

Tedavisiz izlem





Hızlı İlerleyici Puberte

- Meme evresinin 3-6 aydan daha kısa sürede ilerlemesi
- Büyüme hızı >6 cm/yıl
- Kemik yaşının 1,5-2 yıldan daha fazla ileri olması
- PAH'ın HB'dan daha kısa olması ve PAH'ın izlemde düşmesi

Hızlı ilerleyici ergenlik ile gerçek santral erken ergenlik olgularının tedavi yanıtları



Olguların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları değerlendirildi



Bulgular

İki grubun puberte başlama yaşı, tedavi başlama yaşı ve süresi karşılaştırılması

	GEP (Gerçek Erken Puberte) (n=21)	HİP (Hızlı İlerleyici Puberte) (n=11)	P değeri
Puberte başlama yaşı	6,9±0,95	8,7±0,47	<0,001
Tedavi başlama yaşı	9,1±0,82	10,1±0,47	0,001
Tedavi süresi	24,1±10,6	16,4±5,93	0,096

Olguların tanı anından itibaren ortalama takip süresi $6,26 \pm$ /yıl (4-8,7 yıl).



Bulgular ve Sonuç

		SEE	HİE	P değeri
Boy cm	Tedavi başında	138 ±6,5	140 ±5,2	0,367
	Tedavi sonunda	149,2 ± 6,6	148,2 ±3,9	0,735
Boy SD	Tedavi başında	-1,34 ±0,97	-0,8 ±0,64	0,155
	Tedavi sonunda	0,70±1,02	0,49±1,1	0,887
Ağırlık	Tedavi başında	36,2 ±6,7	38,8 ±8,9	0,457
	Tedavi sonunda	48,04±9,3	47,09±9,2	0,650
Ağırlık SD	Tedavi başında	1,2 ±0,8	0,9 ±0,7	0,180
	Tedavi sonunda	1,4±0,91	1,06±1,26	0,938
Vücut kitle indeksi	Tedavi başında	18,9 ±2,7	19,7 ±3,3	0,411
	Tedavi sonunda	19,7±7,3	21,7±3,6	0,531
Vücut kitle indeksi SDS	Tedavi başında	0,75	0,86	0,785
	Tedavi sonunda	1,09±0,92	1,07±0,96	
Boy kazancı	cm/yıl	5,60±1,46	5,10±1,85	0,546
Kemik yaşı (yıl)	Tedavi başında	10,4±1,4	11,3±0,78	0,123
	Tedavi sonunda	11,8±0,66	12,1±0,76	0,481
kemik yaşı/kronolojik yaş (yıl)	Tedavi başında	1,52	1,19	0,755
	Tedavi sonunda	1,10±0,11	1,11±0,07	0,403
Kemik yaşı-kronolojik yaş	Tedavi başında	1,9 ±0,9	1,8± 0,5	0,969
	Tedavi sonunda	0,8±0,65	1,3±0,69	0,074
Predictive adult height (PAH) (cm)	Tedavi başında	159,5 ±7,1 (-0,6 SDS)	156,5 ±3,2 (-1,12 SDS)	0,144
	Tedavi sonunda	163,2±7,4 (0,02 SDS)	161,4 ±4,4 (-0,29 SDS)	0,588
Son boy (cm)		161,6±5,4	159,6±6,2	0,722
Hedef boy (cm)		160,8±5,2	158,4±4,4	0,755

Hızlı ilerleyici erken ergenliği olan olguların GnRH'a tedavi yanıtları gerçek erken santral ergenliği olan olgular ile benzer

- **TY: 1,4 yıl, KY: 4 yıl**
- **Yakınma:** Pubiste kıllanma, peniste büyüme, boy uzamasında hızlanma ve akne
- **Boy SDS: 5,38**
- **Vücut ağırlığı SDS: 2**
- **Kas dokusu artmış, sesi kalın**
- **Genital İnceleme:**
 - **Sağ testis 4 ml**
 - **Sol testis 3 ml**
 - **Penis germe boyu 13 cm (>2 SDS)**
 - **Pubik kıllanma evre 3**



- **TY: 18 ay, KY: 3 yıl 6 ay**
- **Yakınma:** Pubiste başlayan kıllanma, peniste büyüme ve boy uzamasında hızlanma
- **Boy SDS: 3,11**
Vücut ağırlığı SDS: 2,91
- **Genital İnceleme:**
 - Sağ testis 3 ml
 - **Sol testis 4 ml**
 - Penis germe boyu 6 cm (>2 SDS)
 - Pubik kıllanma evre 2



M.Y.

TY: 1,4 yıl, KY: 4 yıl

Yakınma: Pubiste kıllanma, peniste büyüme, boy uzamasında hızlanma ve akne

Boy SDS: 5,38,

Vücut ağırlığı SDS: 2

Kas dokusu artmış, sesi kalın

Sağ testis 4 ml

Penis germe boyu 13 cm (>2 SDS)

Pubik kıllanma evre 3

A.E.D.

TY: 18 ay, KY: 3 yıl 6 ay

Yakınma: Pubiste başlayan kıllanma, peniste büyüme ve boy uzamasında hızlanma

Boy SDS: 3,11

Vücut ağırlığı SDS: 2,91

Sol testis 4 ml

Penis germe boyu 6 cm (>2 SDS)

Pubik kıllanma evre 2



Endokrinoloji Danışımı

Laboratuvar

	Olgu 1	Olgu 2
Tiroid işlev testleri	N	N
Bazal testosteron	1010 ng/dl	479,2 ng/ml
LHRH uyarı testi		
bLH	0,02 mIU/lt	0,1 mIU/lt
DLH	0,44 mIU/lt	1,76 mIU/lt
bFSH	0,05 mIU/lt	0,114 mIU/lt
D FSH	1 mIU/lt	1,27 mIU/lt
DLH/FSH	0,44	1,38

Testosteron
yüksek



Santral eksen
baskılı



Periferik erken
ergenlik

Periferik Erken Ergenlik

Over veya testis
tümörleri

Konjenital adrenal
hiperplazi

McCune Albright
sendromu

Cins steroidleri (östrojen veya testosteron) yapımı artar

Hipotalamo hipofiz
eksenin baskılanır

Ergenlik bulguları

Laboratuvar

	Olgu 1	Olgu 2
Tiroid işlev testleri	N	N
Bazal testosteron	1010 ng/dl	479,2 ng/ml
Adrenal Korteks		
DHEA SO ₄	37,2 µg /dl	9,06 µg/dl
17-α OHP	0,93 ng/dl	6,09 ng/dl
1.4 delta androstenedion	0,50 ng/ ml	0,29 ng/dl
ACTH	26,11	28,84 pg/ml
Kortizol	pg/ml	27,35 µg/dl
Doruk Kortizol	10,7 µg/dl	47,92 µg/dl
Doruk 17-OH	-	11,57 ng/ml
Progesteron	-	
Alfafetoprotein	4,95 IU/L	0,132 IU/L
Beta HCG	<1,20mIU/L	4,01 mIU/L

Nonklasik KAH

Tümör

	Olgu 1	Olgu 2
Skrotal USG	Sağ testiste 2x2mm boyutlarında solid kitle	Bilateral testislerde yaygın mikrokalsifikasyon ve belirgin hidrosel
Patoloji	Leydig hücre hiperplazisi	-
Kemik Sintigrafisi	N	N
Abdominal MRI	N	N

Periferik erken puberte bulguları

Testis hacimleri ≥ 4 ml

```
graph TD; A[Testis hacimleri ≥ 4 ml] --> B[Testis tümörü]; A --> C[HCG salgılayan tümör]; A --> D[McCune Albright sendromu]; A --> E[LH almacında aktive edici mutasyon];
```

Testis tümörü

HCG salgılayan tümör

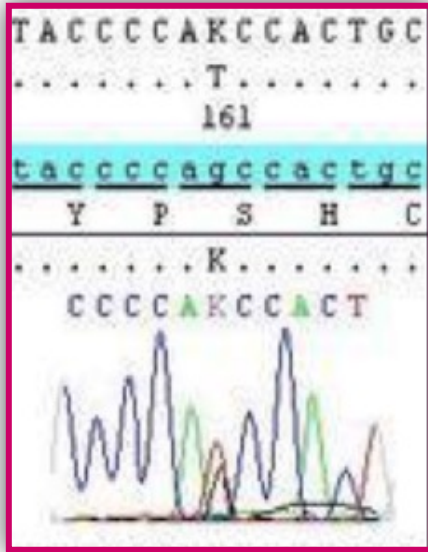
McCune Albright sendromu

LH almacında aktive edici mutasyon

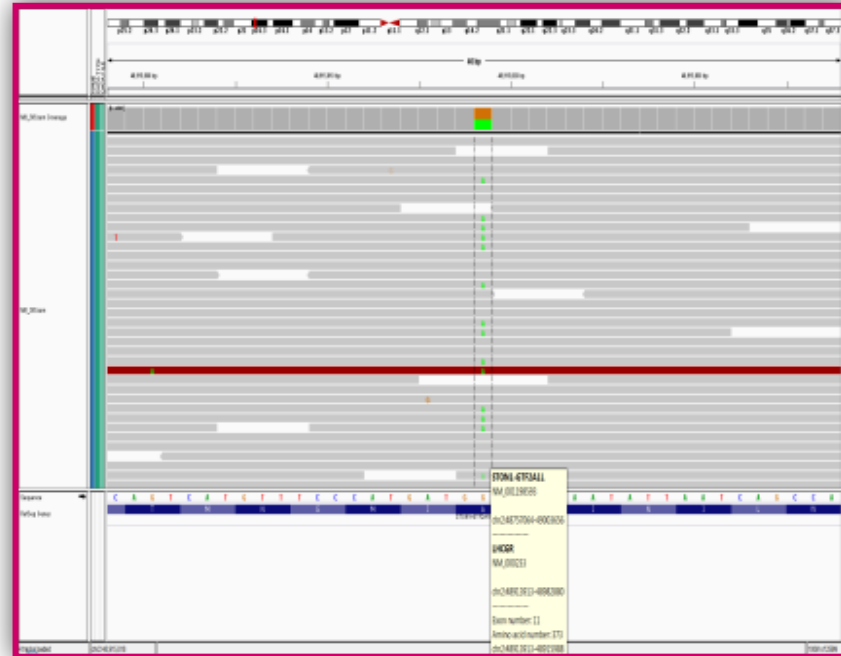
Genetik İnceleme

Olgu 1: LH almaçlarında c.830G>T (p.S277I) heterozigot mutasyon
(Yeni tanımlanmış bir mutasyon, Anne ve babada mutasyon saptanmadı)

Olgu 2: LH almaçlarında c. 1118C>T (p.A373V) heterozigot mutasyon



Olgu 1



Olgu 2



Tedavi (PEP)

Erkek çocuklar

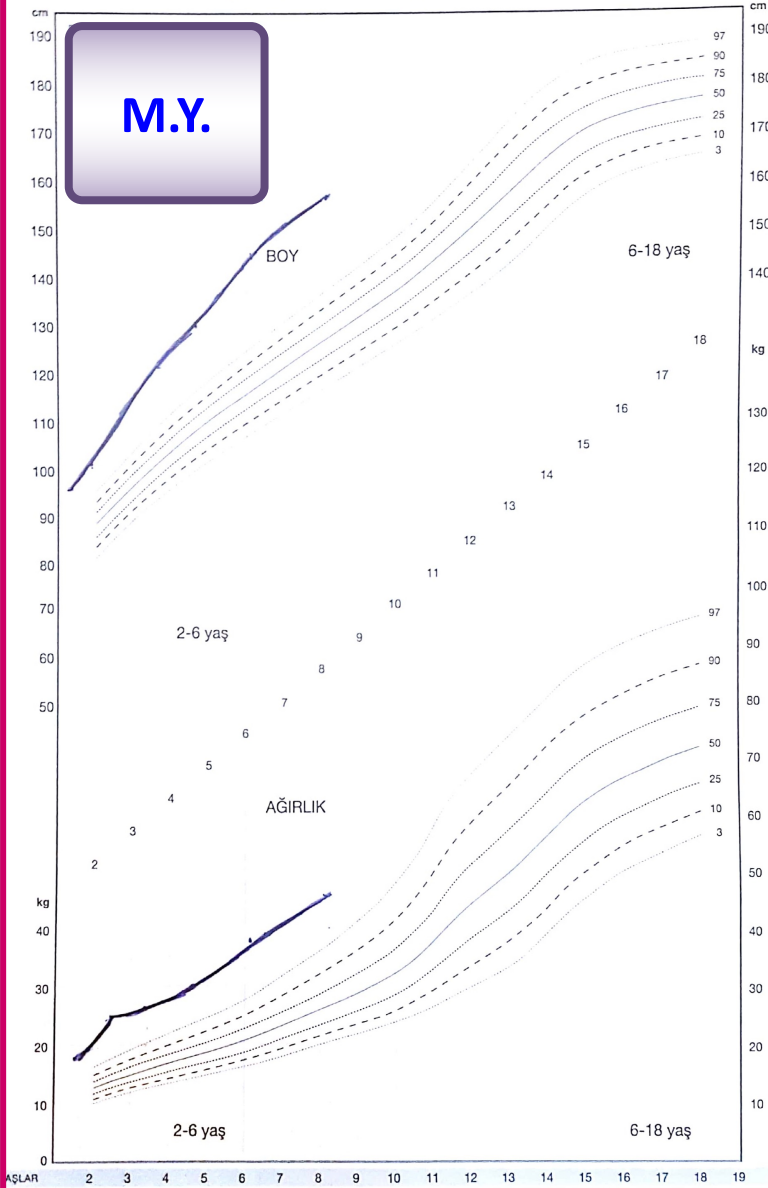
- Antiandrojenler (androjen almaç engelleyicisi)
- 17,20 liyazı ve testesteron sentezini inhibe edenler (ketokanazol)
- Aromataz inhibitörleri (arimidex)

Kız çocuklar

- Aromataz inhibitörleri
- E2 almaç blokajı

- **Bikalutamid → siproteron asetat + spironolakton**
- **Aromataz engelleyicisi: 1 mg/gün**
- **GnRH analogu**

Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri* (2-18 yaş)



M.Y.

BOY

6-18 yaş

2-6 yaş

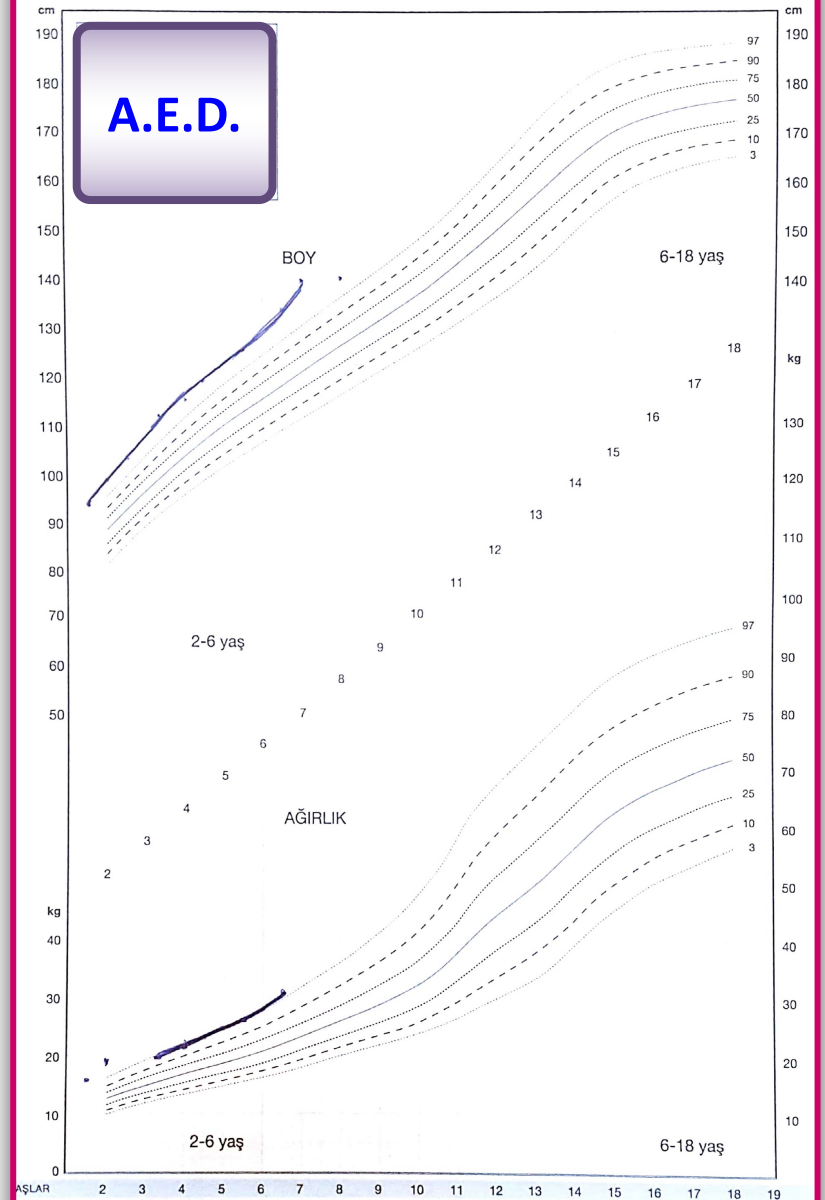
AĞIRLIK

2-6 yaş

6-18 yaş

* Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F.
Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri.
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14. Tüm hakları saklıdır.

Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri* (2-18 yaş)



A.E.D.

BOY

6-18 yaş

2-6 yaş

AĞIRLIK

2-6 yaş

6-18 yaş

* Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F.
Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri.
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14. Tüm hakları saklıdır.



Tedavi

Amaçlar

- **Altta yatan bir bozukluk varsa bulup tedavi etmek**
- **Yaşıtların puberte yaşına yaklaştırmak (psikolojik stresi azaltmak)**
- **Kemik olgunlaşmasını yavaşlatmak ve son boyun kısa kalmasını önlemek**



Tamamlanmamış Erken Puberte

- Pubertenin sadece bir bulgusunun ortaya çıkması
- Erken telarş
- Erken adrenarş
- Erken menarş

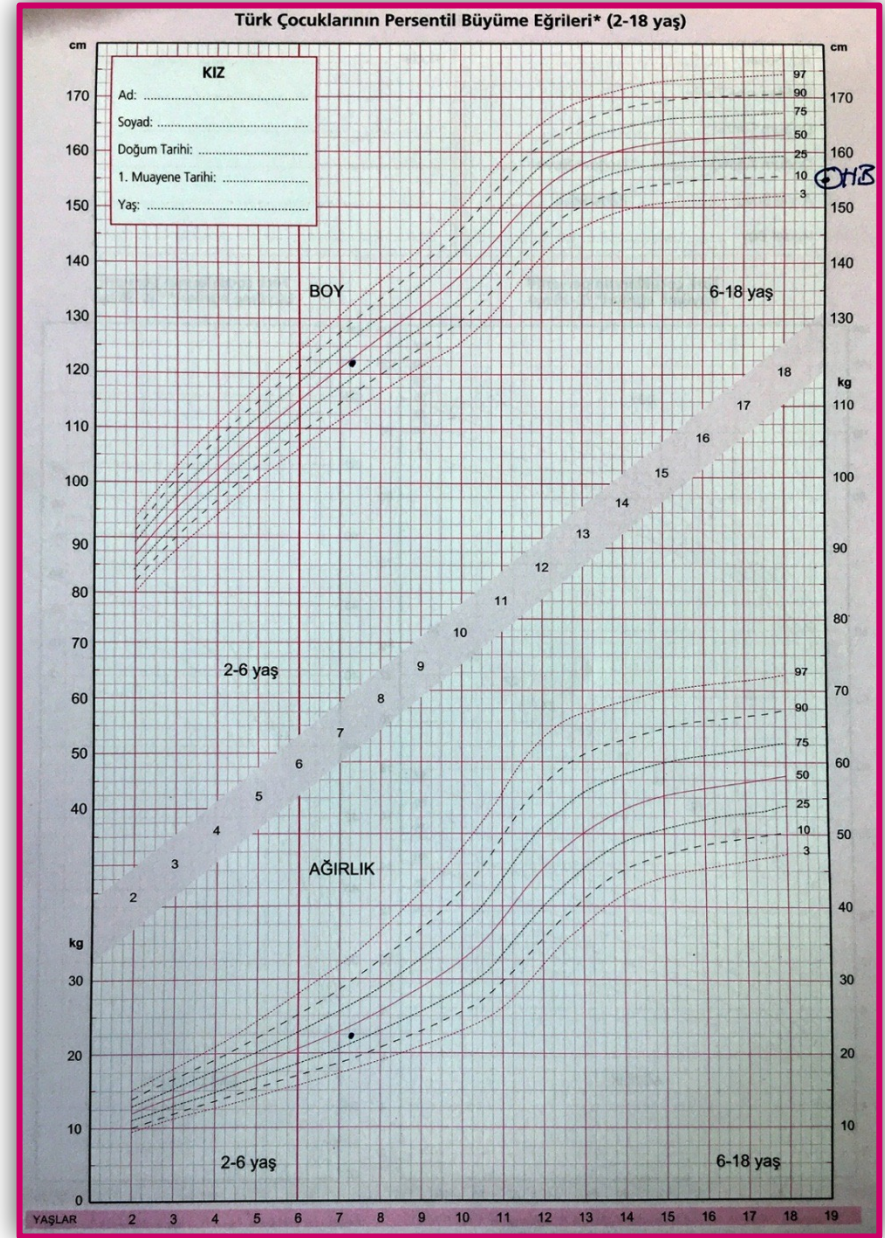


Erken Telarş

- 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması
- Başka hiçbir klinik, radyolojik veya hormonal ergenlik bulgusu yok

Z.Ö.

- TY: 7,3 yıl
- KY: 7 yıl 10 ay - 8 yaş 10 ay
- Yakınma: Son iki aydır memelerde ağırlı büyüme
- Boy: 122 cm (0,4 SD),
HB: 155 cm (-0,84)
- VA: 22,5 kg / -0,33
- VKİ: 15,1 / -0,78
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi normal
- T2/T2 telarş
- P1 pubarş





TY: 7,3 yıl

T2/T2



**Endokrinoloji
danışımı**

- TY: 7,3 yıl
- KY: 7 yıl 10 ay - 8 yaş 10 ay
- *Yakınma: Son iki aydır memelerde ağırlı büyüme*
- *Boy: 122 cm (0,4 SD), HB: 155 cm (-0,84)*
- *VA: 22,5 kg / -0,33*
- *VKİ: 15,1 / -0,78*
- *Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi normal*
- *T2/T2 telarş*
- *P1 pubarş*

Pelvik USG:

- Uterus 16,4x11,9 mm
- Sağ over 11,9x10,3x18,9 mm (1,8 cc). Sol over 20,7x10,8x19,6 mm (2,3 cc). Birkaç adet milimetrik follikül

- TY: 7,3 yıl
- KY: 7 yıl 10 ay - 8 yaş 10 ay
- Yakınma: Son iki aydır memelerde ağırlı büyüme
- Boy: 122 cm (0,4 SD), HB: 155 cm (-0,84)
- VA: 22,5 kg / -0,33
- VKİ: 15,1 / -0,78
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi normal
- T2/T2 telarş
- P1 pubarş

bLH: 0,5 mIU/ml

bFSH: 3,15 mIU/ml

bE2: 6,94 pg/ml

GnRH testi



dLH: 5,98 mIU/ml

dFSH: 18,29 mIU/ml

dLH >5 mIU/ml
ancak
dLH/FSH <1

Erken telarş



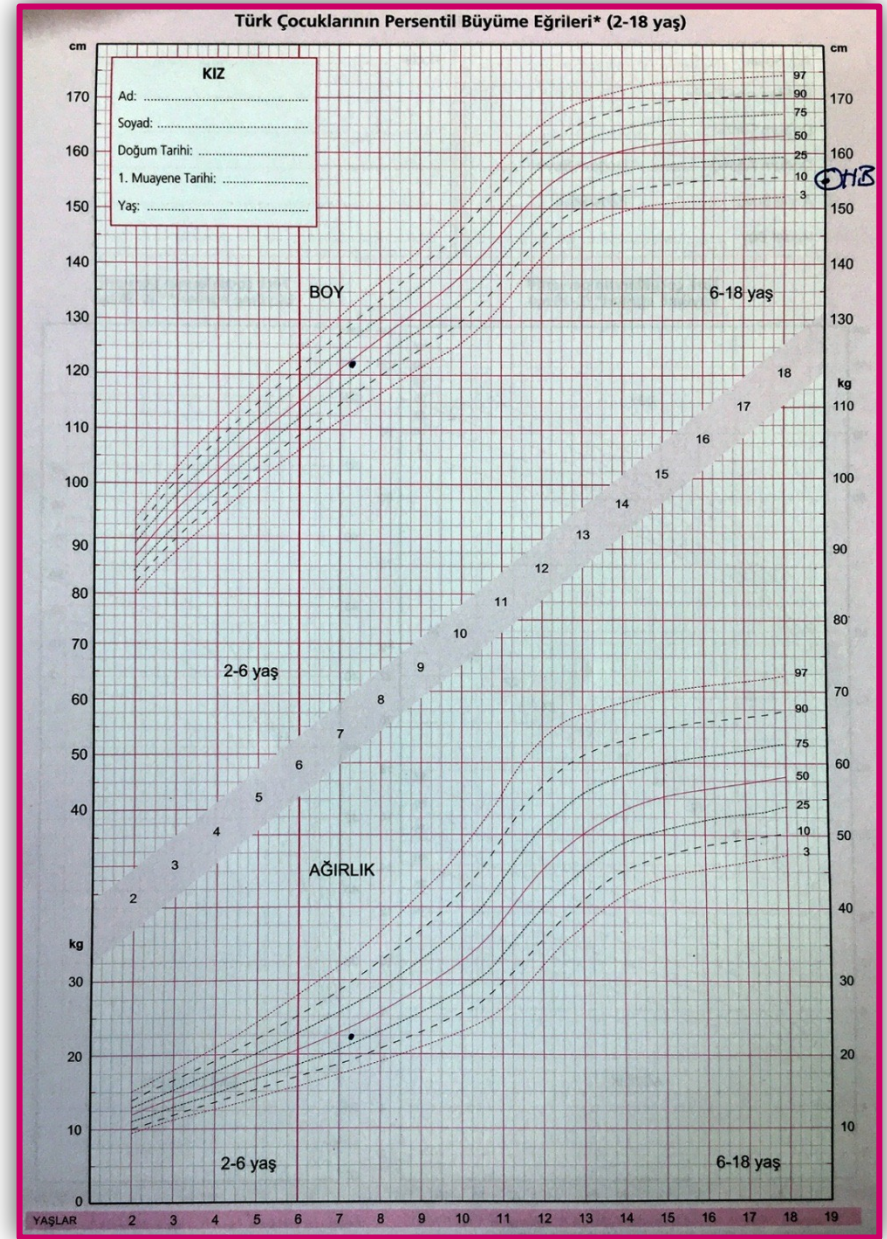
Klinik izlem



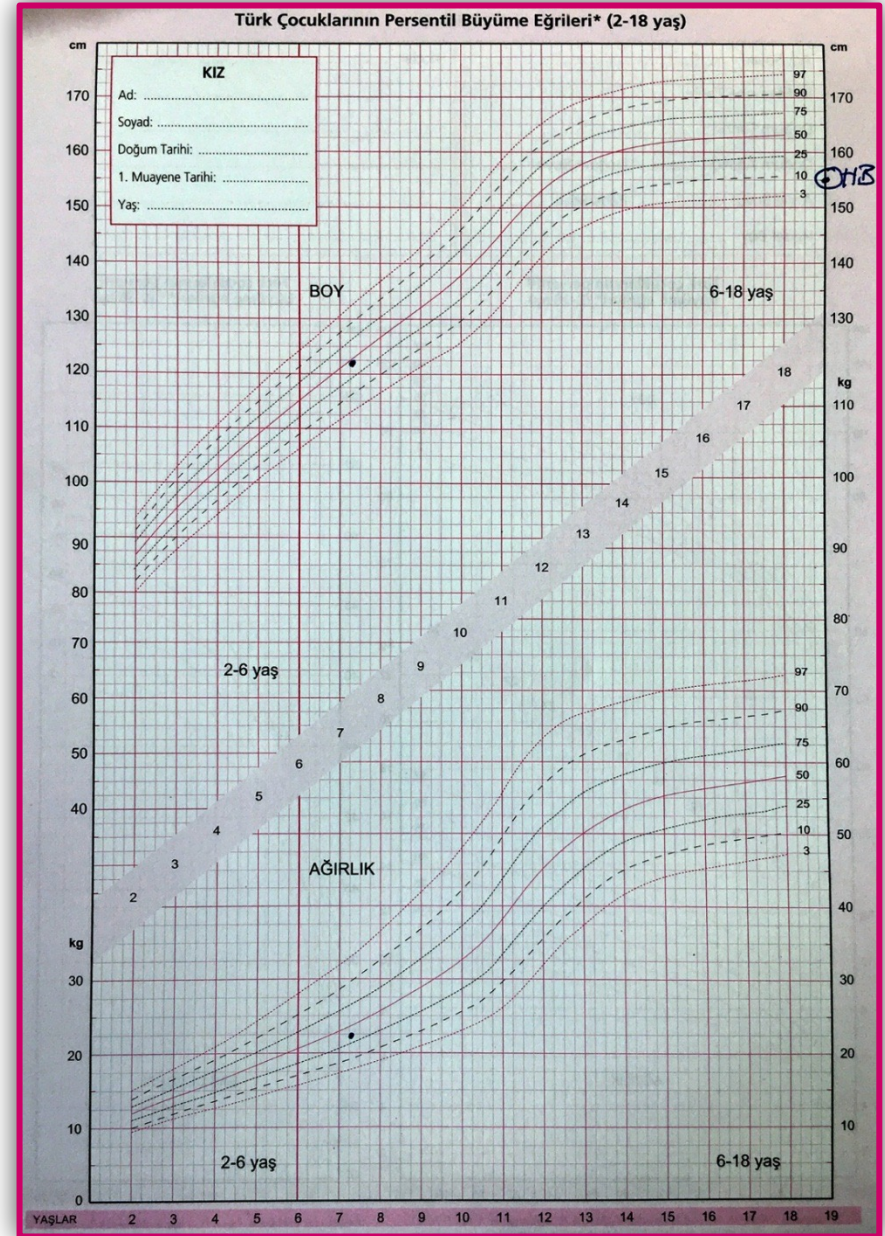
Erken Adrenarş/Pubarş

- Kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce pubik veya aksiller kıllanmanın başlaması
- Başka hiçbir klinik, radyolojik veya hormonal androjen fazlalığı bulgusu yok
- Nonklasik KAH gibi hiperandrojenizme neden olabilecek diğer tanıların dışlanması gerekir

- TY: 7,8 yıl
- Yakınma: Son iki aydır koltuk altında kıllanma
- Boy: 135,8 cm (1,84 SD),
HB: 166 cm (1,01)
- VA: 33 kg / 1,44 SD
- VKİ: 17,84 / 0,87 SD
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi doğal
- T1/T1 telarş
- P1 pubarş
- A2 aksillarş



- TY: 7,8 yıl
- KY: 8 yıl
- Yakınma: Son iki aydır koltuk altında kıllanma
- Boy: 135,8 cm (1,84 SD),
HB: 166 cm (1,01)
- VA: 33 kg / 1,44 SD
- VKİ: 17,84 / 0,87 SD
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi doğal
- T1/T1 telarş
- P1 pubarş
- A2 aksillarş





TY: 7,8 yıl

A2 aksillarş



**Endokrinoloji
danışımı**

- TY: 7,8 yıl
- KY: 8 yıl
- Yakınma: Son iki aydır koltuk altında kılınma
- Boy: 135,8 cm (1,84 SD) HB: 166 cm (1,01)
- VA: 33 kg / 1,44 SD
- VKi: 17,84 / 0,87 SD
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi doğal
- T1/T1 telarş
- P1 pubarş
- A2 aksillarş

ACTH uyarısı

bkortizol: 19,5 µg/dl
dkortizol: 34,9 µg/dl



Kortizol cevabı
yeterli

bDHEAS: 115,8 µg/dl
dDHEAS: 121,4 µg/dl

b17OHP: 0,4 ng/ml
d17OHP: 3,7 ng/ml



~~NKKAH~~

b1-4Androstenedion: 0,9 ng/ml
d1-4Androstenedion: 3,6 ng/ml

Erken
adrenarş



Klinik
izlem



Erken Adrenarşlı Kızlarda İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom Olasılığı

Erken adrenarş (kız) n=19

Kontrol grubu (kız) n=10

Ortalama bazal ve insülin HOMA IR EA'lı olgularda belirgin yüksek, G/I oranı düşük

- TY: 7,8 yıl
- KY: 8 yıl
- Yakınma: Son iki aydır koltuk altında kılınma
- Boy: 135,8 cm (1,84 SD) HB: 166 cm (1,01)
- VA: 33 kg / 1,44 SD
- VKİ: 17,84 / 0,87 SD
- Fizik Bakı: Guatr yok, sistem incelemesi doğal
- T1/T1 telarş
- P1 pubarş
- A2 aksillarş

OGTT

	Açlık	Tokluk
Kan şekeri (mg/dl)	79	120
İnsülin (mIU/ml)	16	62,9

Lipid profili

Kol (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Kol /HDL
166	48	55	44	4,04

HOMA-IR: 3,24 >2,5



insulin direnci



Sağlıklı beslenme
ve hareketli hayat
tarzı önerisi



Ne zaman erken veya hızlı ilerleyici ergenlik ilerleyici düşünmeliyiz?

Kızlar

- 8 yaşından önce meme gelişimi (T2)
- Normal zamanında başlamış olsa bile ergenlik evreleri 6 aydan daha kısa sürede tamamlanıyor)

Erkekler

- 9 yaşından önce testis boyutları 4 ml'ye ulaşır veya ikincil cinsel özellikler (penis germe boyunun büyümesi) gelişir ise
- Normal zamanında başlamış olsa bile ergenlik (evreler 6 aydan daha kısa sürede tamamlanıyor)



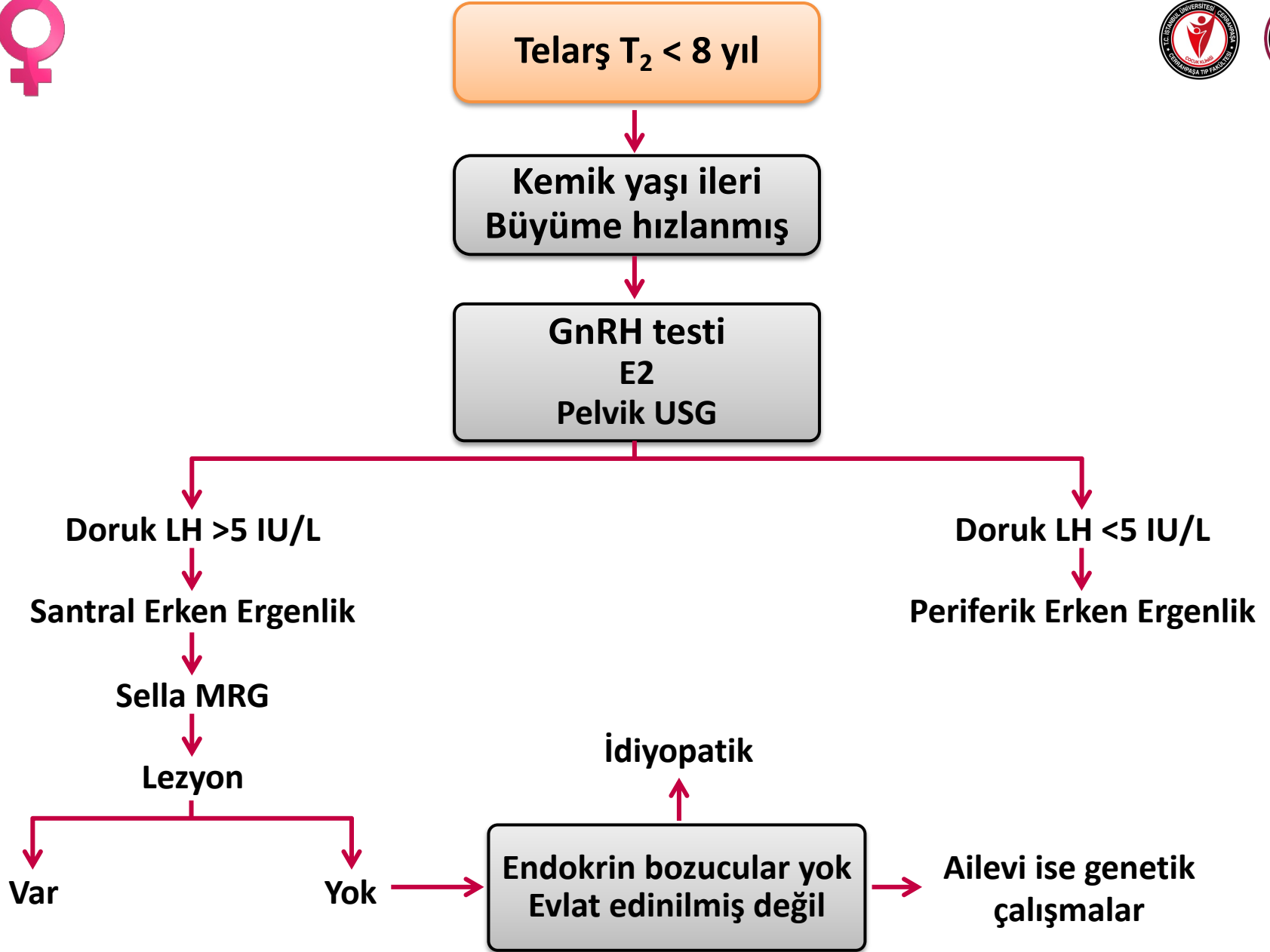
Ne zaman erken adrenarş düşünmeliyiz?

Kızlar

- 8 yaşından önce pubik/aksiller kıllanma

Erkekler

- 9 yaşından önce ikincil cinsel özellikler (penis germe boyunun büyümesi) veya pubik/aksiller kıllanma gelişir ise





TY < 9 yıl

Testis hacmi >4 ml

Testis hacmi <4 ml ve aksiller,
pubik kıllanma ve/veya peniste
büyüme varsa

GnRH testi
Testosteron

Periferik Erken Puberte

Doruk LH > 5 IL/L

Doruk LH <5 IL/L
Testosteron ↑↑

- LH reaktivite edici mutasyon
- McCune Albright sendromu
- HCG salgılayan tümör
- Testis tümörü

Santral Erken Ergenlik

Sella MRG

Lezyon

İdiyopatik

Var

Yok

Endokrin bozucular yok
Evlat edinilmiş değil

Ailevi ise genetik
çalışmalar



Son sözler

- **Ergenlik bir süreç**
- **Başlangıç normal aralığı geniş**
- **Başlangıç yaşı kadar ilerleme hızı da dikkate alınmalı**
- **Normalden erken başlayanlar veya hızlı ilerleme gösterenler tanınmalı**
 - Nedeni belirlenmeli
 - Tedavi edilmeli

Teşekkür ederim...

