

# Prematurna adrenarha

---

Mesić, Adrijana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:531425>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Adrijana Mesić**

**Prematurna adrenarha**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (*engl. gonadotropin-releasing hormone*)

LH – luteinizirajući hormon (*engl. luteinizing hormone*)

FSH – folikulostimulirajući hormon (*engl. follicle-stimulating hormone*)

CNS – središnji živčani sustav (*engl. central nervous system*)

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (*engl. gamma-aminobutyric acid*)

DHEA – dehidroepiandrosteron (*engl. dehydroepiandrosterone*)

GH – hormon rasta (*engl. growth hormone*)

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta (*engl. insulin-like growth factor*)

CPP – centralni (pravi) preuranjeni pubertet (*engl. central precocious puberty*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon (*engl. thyroid stimulating hormone*)

DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat (*engl. dehydroepiandrosterone sulfate*)

PA – prematurna adrenarha (*engl. premature adrenarche*)

NKKAH – nekласična kongenitalna adrenalna hiperplazija (*engl. non-classical congenital adrenal hyperplasia*)

KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija (*engl. congenital adrenal hyperplasia*)

ACTH – adrenokortikotropni hormon (*engl. adrenocorticotropic hormone*)

MCR2 – receptor za melanokortin-2 (*engl. melanocortin-2 receptor*)

ZG – zona glomeruloza (*engl. zona glomerulosa*)

ZF – zona fascikulata (*engl. zona fasciculata*)

ZR – zona retikularis (*engl. zona reticularis*)

FZ – fetalna zona (*engl. fetal zone*)

AAP – adrenalni androgeni prekursori (*engl. adrenal androgen precursors*)

AR – receptor za androgene (*engl. androgen receptor*)

BMI – indeks tjelesne mase (*engl. body mass index*)

$\beta$ -hCG –  $\beta$ -humani korionski gonadotropin (*engl.  $\beta$ -human chorionic gonadotropin*)

PCOS – sindrom policističnih ovarija (*engl. polycystic ovary syndrome*)

IUGR – djeca s intrauterinim zastojem rasta (*engl. intrauterine growth retardation*)

FOH – funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam (*engl. functional ovarian hypergonadism*)

DM2 – šećerna bolest tip 2 (*engl. type 2 diabetes mellitus*)

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. PUBERTET .....	1
1.1. Definicija puberteta.....	1
1.2. Fiziologija puberteta .....	1
1.3. Klinički znakovi puberteta.....	5
2. PATOLOGIJA PREURANJENOG PUBERTETA.....	11
2.1. Definicija i etiologija preuranjenog puberteta .....	11
2.2. Pravi preuranjeni pubertet.....	12
2.3. Lažni preuranjeni pubertet.....	16
2.4. Nepotpuni preuranjeni spolni razvoj.....	18
2.4.1. Prematurna telarha.....	18
2.4.2. Prematurna menarha.....	18
3. PREMATURNA ADRENARHA .....	19
3.1. Definicija prematurne adrenarhe .....	19
3.2. Adrenalni i periferni metabolizam androgena .....	20
3.3. Diferencijalna dijagnoza prematurne adrenarhe .....	25
3.4. Klinička slika prematurne adrenarhe .....	26
3.4.1. Incidencija i prevalencija prematurne adrenarhe.....	26
3.4.2. Klinička slika prematurne adrenarhe.....	27
3.5. Etiologija prematurne adrenarhe.....	30
3.5.1. Etiologija prematurne adrenarhe.....	30
3.5.2. Genetska podloga prematurne adrenarhe.....	32
3.6. Fiziološki značaj prematurne adrenarhe .....	34
3.7. Liječenje prematurne adrenarhe.....	36
4. ZAKLJUČAK.....	37
5. ZAHVALE.....	38
6. LITERATURA .....	39
7. ŽIVOTOPIS.....	44

## SAŽETAK

### Prematurna adrenarha

Adrijana Mesić

Pubertet je životno razdoblje na prijelazu iz djetinjstva u odraslu dob. Glavne su karakteristike puberteta pojava sekundarnih spolnih oznaka, ubrzani tjelesni rast i razvoj te postizanje spolne i reprodukcijske zrelosti. Prve spolne oznake u djevojčica pojavljuju se oko 10. godine, a u dječaka oko 12. godine života. Pojava sekundarnih spolnih oznaka prije 8. godine u djevojčica i 9. godine u dječaka označava pojavu preuranjenog puberteta. Preuranjeni pubertet može biti pravi, lažni ili nepotpuni oblik preuranjenoga spolnog razvoja. Pravi preuranjeni pubertet većinom se javlja u djevojčica u kojih je najčešće idiopatski. U više od 50% dječaka uzroci pravoga preuranjenog puberteta su organski. Lažni preuranjeni pubertet uzrokuju razni tumori gonada i nadbubrežnih žlijezda, virilizirajući oblik kongenitalne androgene hiperplazije, uporaba estrogena ili androgena te druge bolesti kao McCune-Albrightov sindrom i testotoksikoza. Lažni preuranjeni pubertet može biti izoseksualan ili heteroseksualan. U nepotpune oblike preuranjenoga spolnog razvoja ubrajaju se prematurna telarha, prematurna menarha i prematurna adrenarha. Prematurna adrenarha je preuranjena pojava pubične i aksilarne dlakavosti i ostalih znakova pojačanoga androgenog djelovanja kao što su odrasli tip tjelesnog mirisa, masna kosa, akne te ubrzani rast i koštano dozrijevanje. Javlja se prije 8. godine u djevojčica, u kojih je češća pojava, i prije 9. godine u dječaka. Etiologija prematurne adrenarhe nije u potpunosti razjašnjena, a uglavnom se objašnjava preuranjenim sazrijevanjem zone retikularis nadbubrežne žlijezde koja dovodi do povećanog lučenja adrenalnih androgena. Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih uzroka. U laboratorijskim nalazima karakteristične su povišene koncentracije prekursora adrenalnih androgena DHEA, DHEAS i androstendiona. Klinička slika izraženija je u djevojčica jer je u njih veća periferna konverzija androgenih prekursora u potentnije androgene. Djeca s prematurnom adrenarhom često su pretila i viša od vršnjaka. Prematurna adrenarha povezuje se u neke djece s povećanim rizikom razvoja hiperinzulinizma, dislipidemije, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, funkcionalnoga ovarijskog hiperandrogenizma i sindroma policističnih ovarija. Budući da je ovaj poremećaj benignog tijeka, nije potrebna specifična terapija, no potrebno je praćenje i pravovremena prevencija mogućih metaboličkih poremećaja.

Ključne riječi: pubertet, preuranjeni pubertet, adrenarha, prematurna adrenarha, adrenalni androgeni

## SUMMARY

### Premature adrenarche

Adrijana Mesić

Puberty is a transitional period of life from childhood to adulthood. The main characteristics of puberty are the appearance of secondary sex characteristics, accelerated physical growth and development, accompanied by sexual maturation and reproductive ability. The first sex characteristics appear around the age of 10 in girls, and around the age of 12 in boys. The appearance of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls and the age of 9 in boys indicates the onset of precocious puberty. Precocious puberty can be classified as central, peripheral and as an incomplete form of precocious pubertal development. The central precocious puberty mostly occurs in girls among whom the etiology is mainly idiopathic. Among boys, in more than 50%, the causes of central precocious puberty are pathological. Peripheral precocious puberty is caused by various tumours of gonads and adrenal glands, the virilizing form of congenital adrenal hyperplasia, use of estrogen or androgen and other rare disorders such as McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. Peripheral precocious puberty can be isosexual or heterosexual. Premature thelarche, premature menarche and premature adrenarche are incomplete forms of precocious pubertal development. Premature adrenarche is a premature appearance of pubic and axillary hair and other signs of increased androgenic action such as adult-type body odour, oily hair, acne, accelerated growth and bone maturation. It occurs before the age of 8 in girls, in whom it is more common, and before the age of 9 in boys. The etiology of premature adrenarche is not fully understood and is mainly explained by premature maturation of the adrenal reticular zone, which leads to increased secretion of adrenal androgens. Diagnosis of premature adrenarche requires exclusion of other causes of androgen excess secretion. Levels of adrenal androgen precursors DHEA, DHEAS and androstenedione are elevated. The symptoms are found more often among girls due to a higher peripheral conversion of the androgenic precursors to more potent androgens. Children with premature adrenarche are often obese and taller than their peers. In some children, it can lead to development of hyperinsulinism, dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular disease, functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovarian syndrome. Because of the benign nature of this disorder, no specific therapy is required, but children should be followed-up in order to prevent the development of metabolic complications.

Keywords: puberty, premature puberty, adrenarche, premature adrenarche, adrenal androgens



## 1. PUBERTET

### 1.1. Definicija puberteta

Pubertet je osjetljivo životno razdoblje koje karakteriziraju postupna pojava i razvoj sekundarnih spolnih oznaka, a dovodi do potpunoga spolnog sazrijevanja te razvoja sposobnosti za normalnu reprodukciju (1). Obilježen je nizom raznih anatomskih i fizioloških promjena koje dovode do ubrzanja rasta i razvoja te spolne zrelosti. Stoga je pubertet razdoblje prelaska djeteta u odraslu osobu, a rezultat je niza hormonskih promjena (2, 3).

Srednja dob početka puberteta u djevojčica je oko 10. godine života, a u dječaka počinje kasnije, oko 12. godine. Prva sekundarna spolna oznaka u djevojčica najčešće je povećanje dojki, a ponekad može biti i pojava pubične dlakavosti. Srednja dob pojave menarhe nekoliko je mjeseci prije 13. godine. Prva sekundarna spolna oznaka u dječaka je povećanje testisa (2, 3). Nastup puberteta uvjetovan je genima i neuroendokrinim faktorima, a na njega mogu utjecati prehrana, tjelesna aktivnost i okolišni čimbenici (1). Vrijeme nastupanja puberteta u djevojčica je ranije nego prošlih stoljeća. Dob nastupanja menarhe spustila se za 2 – 3 mjeseca po desetljeću u posljednjih stotinjak godina u industrijaliziranim zemljama Europe i u Sjedinjenim Američkim Državama. Ovaj je sekularni trend u zapadnoj Europi uglavnom prestao, no ako je početak puberteta definiran prema dobi razvoja dojki, trend se i dalje nastavlja. Dob početka puberteta u dječaka manje je istraživana tema te, za razliku od djevojčica, nije došlo do većih promjena u dobi u kojoj on nastupa (4).

### 1.2. Fiziologija puberteta

Tijekom 8. tjedna trudnoće u hipotalamusu zametka može se dokazati neurohormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotropin-releasing hormone* – GnRH). Sinteza i izlučivanje gonadotropnih hormona, luteinizirajućeg hormona (engl.

*luteinizing hormone* – LH) i folikulostimulirajućeg hormona (engl. *follicle-stimulating hormone* – FSH) pojavljuje se u 10. do 13. tjednu trudnoće, a u 20. tjednu njihove koncentracije dostižu najviše vrijednosti. Tijekom druge polovice trudnoće smanjuju se koncentracije FSH i LH kao rezultat sazrijevanja receptora u hipotalamusu i hipofizi čije su stanice osjetljive na visoke koncentracije cirkulirajućih fetoplacentarnih spolnih steroidnih hormona (5). Tijekom prvih tri do šest mjeseci života u dojenčeta se odvija prolazna aktivacija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi, proces koji se naziva „mini-pubertet“ (1). „Mini-pubertet“ omogućuje razvoj genitalnih organa i stvara osnovu za plodnost u odrasloj dobi. U novorođenčadi muškog spola serumske koncentracije LH dostižu pubertetske koncentracije već u 1. tjednu života. Vrhunac koncentracije LH postižu u razdoblju od 2. do 10. tjedna života, potom se koncentracija smanjuje do prepubertetskih razina negdje oko 4. ili 6. mjeseca života. Ženska novorođenčad ima niže koncentracije LH, ali uzorak lučenja u serumu je sličan kao u dječaka. Koncentracija FSH viša je u ženske novorođenčadi i dostiže vrhunac u razdoblju od 1. tjedna do 3. mjeseca života. Do 4. mjeseca starosti u muške dojenčadi koncentracije FSH postupno se smanjuju do prepubertetskih vrijednosti, dok u djevojčica koncentracije ostaju povišene do 3. ili 4. godine. „Mini-pubertet“ utječe na fiziološki razvoj gonada i spolovila u dječaka, tj. rast penisa i testisa te proliferaciju gonadalnih stanica. Prvi mjeseci života važni su za razvoj muških spolnih organa, dok nije posve jasno imaju li istu važnost i kod djevojčica (6). Hipotalamo-hipofizno-gonadalna os nakon dojenačkog razdoblja inaktivira se do početka pubertetskog razvoja (1). Jednu do dvije godine prije početka kliničkih znakova puberteta javlja se pulsatilno pojačano lučenje LH-a u noćnim satima što odražava pulsatilnu sekreciju GnRH iz hipotalamusa. S vremenom se amplituda sekrecije LH povećava, a u manjoj mjeri i učestalost sekrecije (3). Rast gonada pod utjecajem je gonadotropina, a sve ostale vidljive promjene vezane uz pubertetski razvoj nastaju zbog povećane produkcije steroidnih hormona. Steroidni hormoni izlučuju se iz gonada i nadbubrežnih žlijezda, a manji dio hormona nastaje pretvorbom steroidnih preteča iz kore nadbubrežnih žlijezda (2, 3).

GnRH je deka-peptid kojeg luči otprilike 1000 neurona smještenih u bazalnom prednjem mozgu (engl. *basal forebrain*) koji se protežu od olfaktornog bulbusa prema mediobazalnom hipotalamusu. GnRH odgovoran je za lučenje gonadotropina iz

hipofize koji potom potiču aktivaciju gonada. LH i FSH djeluju negativnom povratnom spregom na hipotalamus, a testosteron i androstendion koji se sintetiziraju u testisima, te estradiol u ovarijima, inhibiraju djelovanje hipotalamusa i hipofize. Inhibin, aktivin i folistatin također djeluju povratnim putevima na hipotalamus i hipofizu (7). Inhibin je glikoprotein koji postoji u dvije forme: inhibin A i inhibin B. U žena se inhibin stvara u granulosa-stanicama jajnika i inhibira lučenje FSH iz hipofize. Tijekom pubertetskog razvoja u djevojčica raste koncentracija inhibina B u razdoblju prije nastupa ovulacijskih menstruacijskih ciklusa, što odgovara pojačanoj aktivaciji folikula. S nastupom ovulacijskih ciklusa u serumu raste koncentracija inhibina A. Tijekom menstruacijskog ciklusa lučenje inhibina A i inhibina B mijenja se ovisno o fazi ciklusa. U muškaraca se inhibin B sintetizira u Sertolijevim stanicama u testisima i njegove koncentracije koreliraju s funkcijom Sertolijevih stanica, odnosno spermatogenezom (5, 8). Aktivini pripadaju obitelji transformacijskog čimbenika rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta* – TGF- $\beta$ ), a njihovo je djelovanje suprotno djelovanju inhibina. Aktivini upravljaju razvojem jajnika i testisa. U jajnicima aktivini potiču sazrijevanje oocita i reguliraju steroidogenezu u granulosa stanicama. Aktivin potiče lučenje FSH iz hipofize. U testisima aktivini utječu na proliferaciju Sertolijevih stanica i razvoj zametnih stanica (5, 9). Aktivin i inhibin nemaju utjecaj na lučenje LH. Folistatin je strukturalno različit od inhibina i aktivina. Luče ga granulosa-stanice. Inhibira sintezu FSH i odgovor na GnRH, smanjuje aktivnost aktivina i potiče proizvodnju progesterona (5). Sekretija GnRH iz hipotalamusa pod kontrolom je mnogih centralnih i perifernih signala kao što su signali ekscitacijskih aminokiselina i drugih neurotransmitera (npr. gama-aminomaslačna kiselina; GABA, od engl. *gamma-aminobutyric acid*), gonadalnih spolnih steroida, nadbubrežnih i tiroidnih hormona te inzulina, leptina i grelina (7). GnRH otpušta se pulsatilno, a frekvencija i amplituda pulseva su promjenjive. Fiziološko skokovito lučenje GnRH dovodi do povećanja broja receptora na stanicama hipofize (engl. *up-regulation*). Pulsatilnost u neurosekreciji GnRH odvija se neposredno prije početka puberteta. Prvo je zamjetljiva samo noću za vrijeme spavanja, a kasnije tijekom 24 sata, sve dok se ne ostvare fiziološke oscilacije lučenja GnRH (5). Testosteron i progesteron inhibiraju frekvenciju pulseva GnRH, no smanjeno lučenje gonadotropina tijekom djetinjstva, prije početka puberteta, posredovano je središnjim živčanim sustavom (engl. *central*

*nervous system* – CNS). Najvjerojatniji uzrok supresije lučenja GnRH koji se fiziološki odvija tijekom djetinjstva je GABA (4). Glutamat, neuropeptid Y, endorfini, opiodi i melatonin odgovorni su za aktivaciju generatora pulsa GnRH. Metabolička kontrola jedan je od važnih čimbenika koji djeluje na vrijeme početka puberteta, posebice u djevojčica. Informacije o stupnju uhranjenosti i energijskim rezervama šalju se GnRH neuronima i utječu na početak puberteta (1).

Kisspeptin je produkt KISS1 gena lociranog na dugom kraku kromosoma 1. Kisspeptini svoju funkciju vrše putem receptora GPR54 (*Kiss1r*) spregnutog s G-proteinom (10). Oni djeluju izravno na GnRH neurone i potiču lučenje GnRH nakon interakcije s receptorom GPR54. GnRH potom potiče lučenje FSH i LH iz hipofize u perifernu cirkulaciju. Kisspeptinski neuroni smatraju se generatorom pulseva GnRH (11). Inaktivirajuće točkaste mutacije i delecije gena *KISS1R* povezane su s izostankom pubertetskog razvoja u pacijenata s hipogonadotropnim hipogonadizmom (10).

Gen *MKRN3* (engl. *makorin ring finger 3*) lociran je na dugom kraku kromosoma 15 u regiji koja je kritična za nastanak Prader-Willi sindroma. *MKRN3* ima ulogu u poticanju početka puberteta. Nositelji mutacije gena *MKRN3* koja dovodi do gubitka funkcije gena (engl. *loss-of-function*) razvijali su sliku centralnoga preuranjenog puberteta, odnosno rane aktivacije reproduktivne osi i kliničkih znakova puberteta (12).

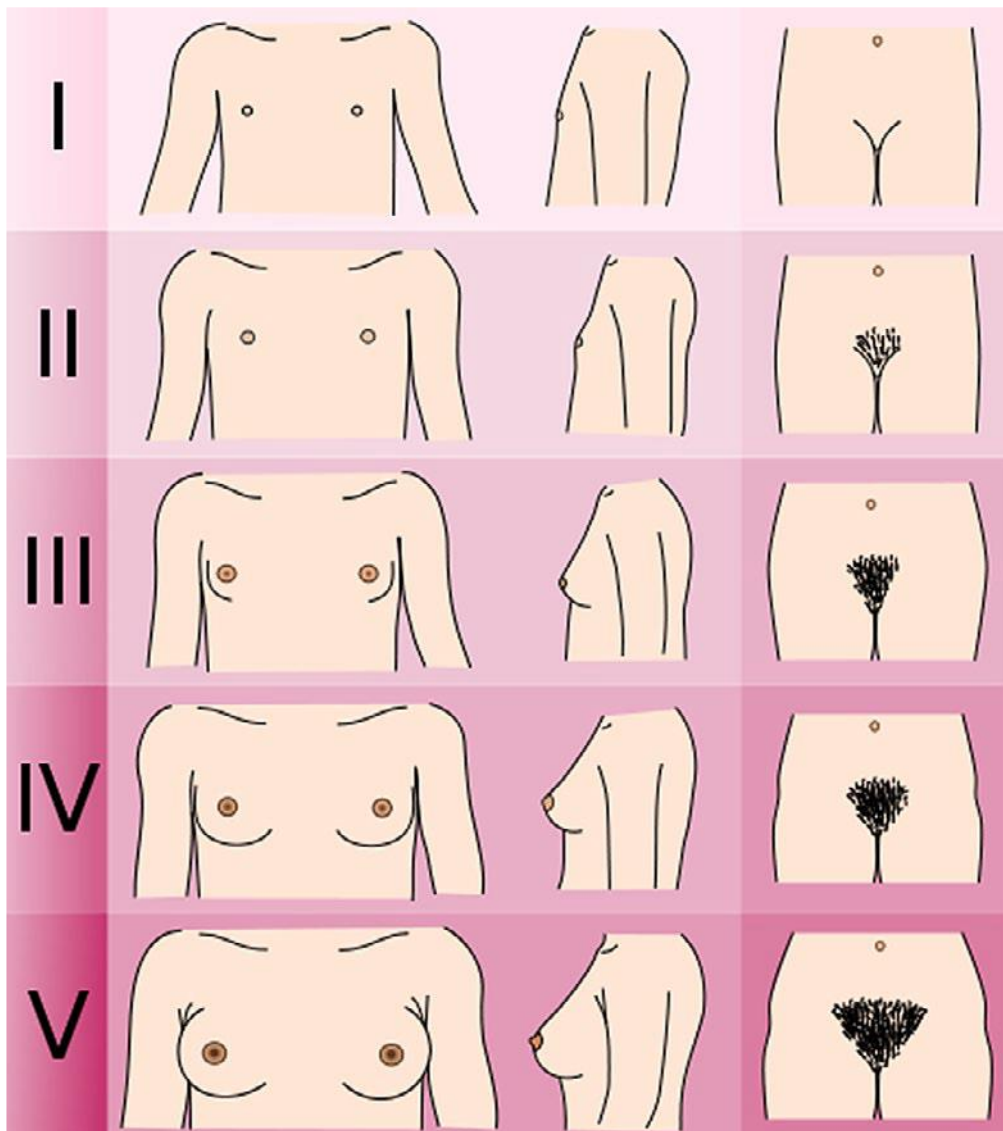
Daljnijim napredovanjem pubertetskog razvoja pulsatilno lučenje gonadotropina u intervalima 90 – 120 minuta postaje kontinuirano. U djevojčica se postupno uspostavlja menstrualni ciklus i ovulacija (3). Lučenje FSH svakog mjeseca izaziva sazrijevanje 6 – 12 folikula, a LH je nužan za konačan rast folikula i ovulaciju (13). Većina folikula koja sazrije u ovoj dobi neće potaknuti periovulacijski porast LH i dovesti do ovulacije, ali njihov je učinak dostatan za nastup prve menstruacije u životu (lat. *menarche*). Ciklusi koji uslijede tijekom prve 1,5 do 2 godine su anovulacijski (5). U dječaka FSH stimulira Sertolijeve stanice koje sudjeluju u spermatogenezi, dok LH potiče Leydigove stanice na lučenje testosterona. Gonadotropni hormoni potiču spermatogenezu u sjemenim kanalčićima koja prosječno započinje u 13. godini i nastavlja se najvećim dijelom života (13).

Koncentracije adrenalnih androgena, dehidroepiandrosterona (engl. dehydroepiandrosterone – DHEA) i androstendiona, koje proizvodi nadbubrežna žlijezda, povećavaju se dvije ili više godina prije povećanja lučenja gonadotropina i spolnih hormona (estrogena, progesterona, testosterona). Ovaj proces naziva se adrenarha i započinje u razdoblju između 6. i 8. godine i traje do kasnog puberteta. Adrenalni androgeni uzrokuju ubrzanje rasta, obilno znojenje, razvoj pubične i aksilarne dlakavosti te koštano dozrijevanje (4). U osoba u kojih je nastupio pravi (centralni) pubertet, gonadarha (početak aktivnosti spolnih žlijezda) javlja se prije adrenarhe. Inače, ova su dva procesa međusobno neovisna (5). Djeca s prematurnom adrenarhom razvijaju gonadarhu u normalnoj dobi (4). Porast koncentracije estradiola početkom puberteta praćen je i snažnim porastom lučenja hormona rasta (engl. *growth hormone* – GH). Porastom koncentracije GH raste i koncentracija inzulina sličnog faktora rasta (engl. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1) koji je glavni poticatelj rasta. Estrogeni imaju sličan učinak na rast i u djevojčica i u dječaka. Učinak je bifazičan; u niskim koncentracijama estrogeni potiču rast, a u visokim koncentracijama dovode do zatvaranja epifiza dugih kostiju i time do prestanka rasta. U djevojčica pubertetski zamah rasta prethodi rastu dojki, što upućuje na to da ubrzanje rasta nastupa pri nižim koncentracijama estrogena u odnosu na one koje dovode do razvoja sekundarnih spolnih oznaka. Dječaci dosežu maksimalnu brzinu rasta oko dvije godine nakon djevojčica. Koncentracije estradiola u dječaka rastu istodobno s porastom koncentracije testosterona i koreliraju s kronološkom i koštanom dobi, visinom, težinom i stupnjem puberteta što potvrđuje ključnu ulogu estrogena na koštani metabolizam i rast dječaka tijekom puberteta (4, 5, 14).






### 1.3. Klinički znakovi puberteta

Početak lučenja spolnih hormona u djevojčica uzrokuje razvoj dojki, nastanak ženskog tipa raspodjele masnog tkiva, razvoj vagine i uterusa, ubrzanje rasta i dozrijevanje kostiju. U dječaka dolazi do razvoja pubične i aksilarne dlakavosti, dlakavosti lica, rasta penisa, povećanja volumena testisa (volumen veći od 4 mL) povećanja mišićne mase, ubrzanja rasta i dozrijevanja kostiju. Također u oba spola

dolazi do ubrzanog rasta tjelesne mase, porasta veličine srca i trbušnih organa. Kod djevojčica tipično dolazi do rasta pubične kosti i donjeg dijela crijevne kosti, a kod dječaka se povećava širina ramena i duljina stopala (2, 3). Tjelesne promjene koje se odvijaju u pubertetu definirane su stupnjevima prema Tanneru (1). Na Slikama 1 i 2 prikazani su stadiji prema Tanneru, a opisani su u Tablicama 1, 2, i 3.



*Slika 1. Razvoj dojki i pubične dlakavosti u djevojčica prema Tanneru (Preuzeto iz Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeni pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216-22)*

I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Slika 2. Razvoj vanjskog spolovila u dječaka prema Tanneru (Preuzeto iz Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeni pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216-22)

*Tablica 1. Razvoj dojki u djevojčica prema Tanneru (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216-22)*

<b>Stadij I. (B1)</b>	Infantilni stadij – traje od novorođenačke dobi do pretpubertetskog razdoblja.
<b>Stadij II. (B2)</b>	Stadij pupoljka – dojka i papila izdignute kao mali brežuljak, a povećan je promjer areole. Prvi pokazatelj pubertetskih promjena.
<b>Stadij III. (B3)</b>	Dojka i areola u daljnjem su porastu uz jednako zaobljenu konturu – izgled male odrasle dojke.
<b>Stadij IV. (B4)</b>	Daljnji porast areole, papile i dojke. Areola i papila čine sekundarno uzdignuće iznad obrisa ostatka dojke.
<b>Stadij V. (B5)</b>	Stadij zrele odrasle dojke s glatkom konturom. Sekundarno uzdignuće IV. stadija se povuklo.

*Tablica 2. Razvoj pubične dlakavosti u djevojčica prema Tanneru (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216-22)*

<b>Stadij I. (P1)</b>	Infantilni stadij – nema pubičnih dlaka.
<b>Stadij II. (P2)</b>	Oskudan rast uzduž usana ili na Venerinu brežuljku – slabo pigmentirane dlačice.
<b>Stadij III. (P3)</b>	Dlačice su tamnije i grublje, šire se iznad Venerina brežuljka i preko medijane linije s obje strane.
<b>Stadij IV. (P4)</b>	Dlakavost kao u odraslih, ali manje površine – ne širi se na unutrašnje strane bedara.
<b>Stadij V. (P5)</b>	Potpuno razvijena dlakavost – površina ima oblik izvrnutog trokuta, širi se na unutrašnje strane bedara, ali ne i iznad baze trokuta uz lineu albu.



*Tablica 3. Razvoj muškog spolovila prema Tanneru (Prema Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. Medix. 2013;19(104/105):216-22)*

<b>Stadij I. (G1)</b>	Predadolescentski stadij (od rođenja do prepuberteta). Osnovni izgled testisa i skrotuma se vrlo malo mijenja, ukupna veličina se malo povećava.
<b>Stadij II. (G2)</b>	Povećanje testisa i skrotuma, pojava crvenila i promjena konzistencije skrotalne kože.
<b>Stadij III. (G3)</b>	Povećanje penisa u duljinu i manjoj mjeri u opsegu. Testisi i skrotum nešto su veći nego u II. stadiju.
<b>Stadij IV. (G4)</b>	Dužina i opseg penisa znatno su povećani, a glans je razvijen. Testisi i skrotum su se povećali. Skrotalna koža je tamnija.
<b>Stadij V. (G5)</b>	Potpuno razvijen genital veličinom i oblikom – odrasli stadij.

U 95% djevojčica razvoj sekundarnih spolnih osobina javlja se između 8. i 12. godine, a prva je vidljiva promjena rast i razvoj dojki koji se naziva telarha (5). Razvoj dojki u djevojčica primarno je reguliran lučenjem estrogena iz jajnika. Estrogeni izravno djeluju na epitel dojke potičući proliferaciju i povećanje udjela masnog tkiva. Prvih je nekoliko mjeseci razvoj dojki unilateralan. Ubrzo nakon pupanja dojki započinje adrenarha (4, 5). Stadij razvoja dojki u normalnom pubertetskom razvoju odgovara stadiju razvoja pubične i aksilarne dlakavosti, iako je razvoj dlakavosti pod utjecajem adrenalnih androgena. Maksimalna brzina rasta nastupa 6 – 9 mjeseci nakon postignutog 2. stupnja razvoja dojki prema Tanneru (4). Ubrzani tjelesni rast nastupa dvije godine ranije nego u dječaka (5). Prva menstruacija, menarha, javlja se u maksimalnom zamahu rasta za vrijeme 4. stupnja pubertetskog razvoja prema Tanneru (1). U Hrvatskoj je prosječna dob menarhe oko 12,8 godina (5). Za vrijeme ranog puberteta, između 10. i 13. godine, vanjski spolni organi u djevojčica poprimaju oblik odraslih (5).

U dječaka je prvi znak puberteta uglavnom povećanje volumena testisa, čiji je volumen jednak ili  $> 4$  mL, i može se procijeniti palpacijom testisa i usporedbom s Praderovim orhidometrom. Volumen testisa  $> 4$  mL predstavlja 2. stadij razvoja prema

Tanneru (1, 4). Povećanje volumena testisa većim dijelom uzrokovano je razvojem Sertolijevih nego Leydigovih stanica. Rast penisa, skrotuma i testisa dobro korelira s razvojem pubične dlakavosti jer su oba procesa regulirana lučenjem androgena. Maksimalna brzina rasta ostvaruje se kasnije u dječaka, nego u djevojčica, i uglavnom se javlja kad je volumen testisa 10 – 12 mL. Promjene glasa u dječaka uočavaju se pri volumenu testisa od 8 mL i postaju izraženije pri volumenu od 12 mL (4). Dolazi do produljivanja membranoznog i kartilaginoznog dijela glasnica. Također dolazi do razvoja facijalne dlakavosti, prvotno u kutevima iznad gornje usnice te se širi na ostatak lica i brade poslije 5. stadija prema Tanneru (7).

Krivulje rasta i pubertetski zamah rasta razlikuje se u dječaka i djevojčica. Djevojčice dosežu 84% svoje konačne visine u vrijeme kad im je koštana dob 10 godina. Dodatna 23 – 38 cm dobiju za vrijeme pubertetskog rasta. Oko 95% svoje visine dostignu kad im je koštana dob 13 godina, a maksimalna brzina rasta je u dobi oko 12 godina, tj. oko godinu i pol dana prije menarhe. Nakon menarhe djevojčice narastu još 5 – 7 cm. Dječaci 84% svoje konačne visine dostignu kad im je koštana dob 12 godina, a oko 95% visine s koštanom dobi od oko 15 godina. Maksimalna brzina rasta dječaka je u dobi od oko 14 godina, a tijekom 4 – 5 godina pubertetskog razvoja uglavnom narastu oko 28 cm (2, 3). Konačna dosegnuta visina genetski je predodređena, a doseže se nakon završetka puberteta. Procjenjuje se da je rast završio kada se brzina rasta uspori na  $< 2.0$  cm/godinu (15). Veća konačna visina posljedica je kasnijeg nastupa faze ubrzanog rasta i jačega hormonskog podražaja. Stoga će djeca u kojih je u ranijoj dobi nastupila faza ubrzanog rasta, ali i ubrzanoga koštanog dozrijevanja u odrasloj dobi biti niža od vršnjaka u kojih je zamah rasta nastupio kasnije (5).

Koštana dob mjera je koštanog dozrijevanja koja se može procijeniti prema izgledu centara epifiza dugih kostiju. Koštana dob procjenjuje se iz rendgenskih snimki lijeve ruke i zapešća i uspoređuje se sa standardnim snimkama (npr. Gruelich i Pyle metoda) ili se procjenjuje korištenjem individualnoga koštanog sustava bodovanja (npr. Tanner-Whitehouse metoda). Razlika koštane dobi i kronološke dobi koristi se za procjenu brzine i potencijala rasta. U djevojčica pubertet započinje kada je koštana dob oko 10,5 godina, a u dječaka oko 11,5 godina. Završetak rasta u djevojčica postiže se uglavnom pri koštanoj dobi od 15 godina, a u dječaka oko 17 godina (15).

## 2. PATOLOGIJA PREURANJENOG PUBERTETA

### 2.1. Definicija i etiologija preuranjenog puberteta

Preuranjenim pubertetom smatra se pubertet s ranijim početkom i/ili brzom progresijom pubertetskih promjena (15). Razvoj sekundarnih spolnih oznaka u djevojčica prije 8. godine i u dječaka prije 9. godine označava pojavu preuranjenog puberteta. Preuranjeni pubertet prema uzrocima može se podijeliti na ovisan i neovisan o GnRH. U pubertetu ovisnom o GnRH dolazi do aktivacije pulsatilnog generatora GnRH i cijelog hipotalamo-hipofizno-gonadalnog sustava te takav preuranjeni pubertet nazivamo pravim (centralnim) preuranjenim pubertetom (engl. *central precocious puberty* – CPP). U pubertetu neovisnom o GnRH povećano lučenje spolnih hormona nije uzrokovano aktiviranjem pulsog lučenja GnRH, već je do poremećaja došlo u gonadama ili nadbubrežnim žlijezdama koje potom izlučuju povećane količine spolnih steroida te takav preuranjeni pubertet nazivamo lažnim (perifernim) (2, 3). Preuranjeni pubertet češći je u djevojčica najvjerojatnije zato što aktivacija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi zahtijeva niže koncentracije GnRH nego u dječaka (4).

Pravi preuranjeni pubertet (lat. *pubertas praecox vera*) u kojem dolazi do potpune imitacije fiziološkog puberteta obilježavaju sekundarne spolne oznake i povećanje spolnih žlijezda te povećano lučenje gonadotropina i spolnih hormona. Pravi preuranjeni pubertet uvijek je izoseksualan (2, 3, 5). Centralni preuranjeni pubertet može biti idiopatski i nasljedni (obiteljski) ili posljedica patoloških procesa. Djevojčice s CPP češće imaju idiopatski oblik, dok u dječaka postoji povećani rizik patoloških uzroka (npr. tumori središnjega živčanog sustava) (15).

U lažnome preuranjenom pubertetu (lat. *pubertas praecox spuria, pseudopubertas praecox*) dolazi jedino do preuranjenog razvoja sekundarnih spolnih oznaka i nema pojave bilateralnog povećanja spolnih žlijezda. Može biti izoseksualan, ali i heteroseksualan. Pojava sekundarnih spolnih oznaka koje nisu u skladu s genotipskim spolom ukazuju na pojavu heteroseksualnoga preuranjenog puberteta. U perifernom preuranjenom pubertetu dolazi do povišenja koncentracija spolnih

hormona, dok su koncentracije gonadotropina u krvi niske (2, 3, 5). Dakle, mehanizam nastanka perifernoga preuranjenog puberteta ne uključuje fiziološku sekreciju gonadotropina iz hipofize. Izvor spolnih hormona je endogen (gonadalni ili ekstragonadalni) ili egzogen. Endogena produkcija hormona neovisna je o hipotalamo-hipofizno-gonadalnoj osi (15).

## 2.2. Pravi preuranjeni pubertet

U pravom, tj. centralnom preuranjenom pubertetu dolazi do premature aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi, a redosljed endokrinih promjena koje se odvijaju jednak je kao u fiziološkom pubertetu (4). Progresija pojave sekundarnih spolnih oznaka često je brža nego u fiziološkom pubertetu. Bolesnici su fertilni jer dolazi do spermatogeneze u dječaka te pojave ovulatornih ciklusa u djevojčica. U dječaka klinički simptom koji nedvojbeno upućuje na CPP je povećanje volumena testisa iznad 4 mL. U djevojčica, za razliku od varijanti preuranjenog puberteta (prematurne telarhe i adrenarhe), dolazi do razvoja i dojki i pubične dlakavosti. No ako se CPP razvije prije 5. ili 6. godine života, gonadarha neće biti praćena adrenarhom te neće doći do razvoja pubične dlakavosti ili će ona biti oskudna. Kod djevojčica prvo dolazi do razvoja dojki, a potom povećanja velikih labija, znakova estrogenog djelovanja na vaginalnu sluznicu, pojave pubične dlakavosti i menstruacije. Povećanje testisa i penisa, pojava pubične dlakavosti, mišićavost, dubok glas i agresivnije ponašanje javljaju se u dječaka. Za oba spola karakteristična je pojava ubrzanog rasta i koštanog dozrijevanja (2, 3).

Noću dolazi do pulsatilnog izlučivanja LH, odgovor gonadotropina na stimulaciju GnRH je pojačan, a u krvi su povišene i koncentracije spolnih hormona (2, 3). Laboratorijska obrada kod sumnje na pravi preuranjeni pubertet započinje mjerenjem bazalnih koncentracija gonadotropina i spolnih hormona. Bazalna koncentracija LH mjerena ultrasenzitivnim esejima veća od 0.3 IU/l upućuje na CPP. No, početkom pubertetskog razvoja koncentracija LH može se zadržati u prepubertetskom rasponu. Zlatni standard u dijagnostici CPP je test stimulacije s GnRH, pri čemu porast koncentracije LH veći od 5 IU/l upućuje na dijagnozu CPP.

Mjerenje bazalnih koncentracija spolnih hormona nije dostatno za dijagnozu CPP. Koncentracije estradiola početkom puberteta često su nemjerljivo niske čak i kad je došlo do razvoja CPP, a koncentracije testosterona nešto su pouzdanije kao parametar pubertetskog razvoja, ali izolirano mjerenje testosterona ne upućuje na izvor njegove sekrecije. U djevojčica se kao dodatna dijagnostička metoda često koristi ultrazvuk male zdjelice. Volumen maternice i jajnika pokazuje dobru korelaciju s koštanom dobi i može upućivati na razvoj CPP (16).

Uzroci CPP mogu biti neurološki poremećaji koje uzrokuju tumori, trauma ili malformacije. Kad ne postoje vidljive lezije središnjega živčanog sustava, CPP se definira kao idiopatski, a čimbenici koji utječu na njegovu pojavu su genetski, metabolički, okolišni ili njihove kombinacije (1). Idiopatski CPP čini većinu uzroka u djevojčica (> 90%) i samo 10% u dječaka. Dječaci češće imaju patološke uzroke CPP te je neuroradiološka dijagnostika (CT ili MR mozga) ključna u obradi kod sumnje na CPP (4). Samo u 10 – 15% djevojčica i više od 50% dječaka CPP je uzrokovan tumorima ili nekim drugim patološkim stanjima/procesima CNS-a (2, 3). Najčešći uzroci pravoga preuranjenog puberteta prikazani su u Tablici 4.

*Tablica 4. Uzroci pravoga preuranjenog puberteta (Prema Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.)*

1. Idiopatski
2. Tumori središnjega živčanog sustava – hipotalamički hamartomi (ektopični generator pulsa GnRH-a), drugi tumori (gliomi optičkog živca, hipotalamički astrocitomi)
3. Druge bolesti središnjega živčanog sustava: razvojne anomalije, arahnoidne ciste, infekcije, vaskularne anomalije, traume glave, zračenje mozga, Russell-Silverov sindrom, septooptička displazija
4. Tumori koji luče gonadotropine
5. Pravi preuranjeni pubertet nakon kasnog uvođenja glukokortikoidne terapije u bolesnika s kongenitalnom adenomom hiperplazijom
6. Neliječena primarna hipotireoza

Organski uzroci CPP češći su u dječaka. Hipotalamički hamartom najčešći je patološki uzrok CPP. Hipotalamički hamartomi su kongenitalne, ne-neoplastične, tumoru slične lezije. Neki hamartomi mogu se prezentirati s gelastičkim epileptičkim napadajima rezistentnim na terapiju antikonvulzivima (17). Najčešće su lokalizirani u tuberu cinereumu i potječu iz trećeg ventrikula, a sačinjava ih heterotopična masa neurosekretornih neurona, snopova fibrila i stanica glije. Također sadržavaju i ektopične neurosekretorne stanice slične neuronima koji se nalaze u medijalnom dijelu hipotalamusa, a luče GnRH i djeluju kao ektopični pulsatilni generator GnRH. Hipotalamički hamartomi ne zahtijevaju kirurško liječenje, nego se uspješno liječe medikamentno (2, 3). Prvi klinički simptom u djece s optičkim gliomom može biti nastanak CPP, a ako se ne prepozna, može dovesti do potpune sljepoće (17). Postojanje septooptičke displazije, moždane ishemije, traume te genetičkih sindroma kao što su neurofibromatoza tipa 1, tuberozna skleroza i Sturge-Weberov sindrom povezani su s razvojem CPP (16).

Uzroci CPP mogu biti i genetski. Uloga genetskih čimbenika očituje se kroz jaku korelaciju između dobi menarhe majke i dobi menarhe kćeri, razlike dobi početka puberteta među različitim etničkim skupinama kao i veća podudarnost vremena nastupa puberteta među monozigotnim blizancima, nego dizigotnim (18). Kao kandidati genetskih uzroka spominju se mutacije gena KISS1 koji kodira kisspeptin, KISS1R za kisspeptinski receptor te MKRN3, gen koji djeluje kao hipotalamički supresor gonadalne osi (1). Mutacije gena koji reguliraju lučenje GnRH smatraju se mogućim uzrocima preuranjenog puberteta u nekih bolesnika. Neki su od tih gena GABRA1, NPY-Y1R, LIN28B, TAC3, TACR3, TTF1 i EAP1 (18). U 5.2 – 27.5% djece s CPP radi se o familijarnom uzroku (16). Familijarni CPP definiran je postojanjem više od jednoga oboljelog člana obitelji. Postojanje jednog člana obitelji s preuranjenim pubertetom znatno povećava vjerojatnost za razvoj preuranjenog puberteta u drugog člana (18).

Rizik pojave CPP veći je u bolesnika oboljelih od malignih bolesti te u bolesnika koji su primili kemoterapiju i radioterapiju (17). Prevalencija CPP je veća nakon kranijalnog zračenja lokalnih tumora ili leukemije. Srednje doze zračenja (25 – 47.5 Gy) koje se koriste u liječenju tumora CNS-a u djece povezane su s pojavom CPP. Iako u manjim dozama zračenje potiče razvoj CPP, visoke doze zračenja mogu dovesti

do razvoja hipogonadotropnog hipogonadizma (4). Radioterapija CNS-a, čak i ako ne zahvaća hipotalamo-hipofizno područje, kao i neke prirođene anomalije mozga, mogu dovesti do kombinacije manjka hormona rasta i CPP (2, 3). Manjak GH u ovih bolesnika teško je uočljiv jer zbog pubertetskog ubrzanja rasta izostaju tipični znakovi manjka hormona rasta. S druge strane, zbog manjka GH neće biti uočljivo pubertetsko ubrzanje rasta (2, 3, 17). Povišene koncentracije spolnih hormona potiču rast, posebice koštano dozrijevanje. Budući da postoji manjak GH, a koštano dozrijevanje je ubrzano, sveukupni će rast prestati u ranijoj dobi te će konačna visina ove djece biti manja (2, 3).

Tumori koji izlučuju gonadotropine rijetka su pojava u dječjoj dobi. Uzrokuju CPP uglavnom u dječaka i smješteni su najčešće ekstrapituitarno. Korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin* – hCG) koji luče neki tumori (korionepiteliomi, intrakranijalni germinomi, teratomi i hepatoblastomi) djeluje poput LH i ostvaruje svoje djelovanje na Leydigovim stanicama, odnosno potiče lučenje testosterona. Germinativni epitel ostaje nezreo, stoga su testisi simetrično neznatno povećani (2, 3, 4).

Dugotrajna virilizacija u djece prije početka puberteta uzrokuje ubrzano koštano dozrijevanje i ubrzanje rasta te preuranjeno dozrijevanje gonadostata. Nakon dužeg izlaganja androgenima prestanak njihove hiperprodukcije potiče zreli gonadostat i aktivira hipotalamo-hipofizno-gonadalnu os te uzrokuje pojavu CPP. Dobar su primjer bolesnici kojima je kasno otkriven virilizirajući oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije i terapija glukokortikoidima uvedena je poslije 5. ili 6. godine (2, 3).

Bolesnici s neliječenom primarnom hipotireozom imaju povišene koncentracije tiroidnoga stimulirajućeg hormona (TSH) koji je strukturno sličan FSH te se veže za njegove receptore i potiče razvoj sekundarnih spolnih oznaka. Ovaj se poremećaj naziva Van Wyk–Grumbachov sindrom. U djevojčica obično dolazi do pojave vaginalnog krvarenja, često s minimalnim povećanjem dojki ili galaktorejom, uz povećanje volumena jajnika vidljivo na UZV zdjelice. U dječaka je uočljivo povećanje volumena testisa bez drugih vidljivih znakova virilizacije. Unatoč početku puberteta, u oba spola karakterističan je izostanak razvoja pubične i aksilarne dlakavosti te usporeno koštano dozrijevanje. Uvođenjem supstitucijske terapije hormonima štitne žlijezde normaliziraju se koncentracije TSH, gonadotropina i prolaktina (2, 3, 4, 17, 19).

### 2.3. Lažni preuranjeni pubertet

U gonadotropno-neovisnom pubertetu lučenje spolnih hormona je autonomno i neovisno o hipotalamičkom generatoru pulseva GnRH. Spolni hormoni luče se u visokim koncentracijama, a sekrecija gonadotropina je niska, što upućuje na gubitak mehanizma povratne sprege (4). Lažni preuranjeni pubertet, za razliku od pravog, može biti izoseksualni i heteroseksualni (2, 3). Bolesti koje dovode do pojave lažnoga preuranjenog puberteta prikazane su u Tablici 5.

McCune-Albrightov sindrom javlja se uglavnom u djevojčica, a glavne karakteristike sindroma jesu preuranjeni pubertetski razvoj, multiple pjege boje bijele kave po koži (fr. *café au lait*) i fibrozna displazija kostiju, tj. unilateralne cistične promjene na kostima uz hiperostoze (2, 3, 20). U djevojčica se javljaju menstrualna krvarenja s minimalnim povećanjem dojki (4). Autonomna hipersekrecija uključuje više žlijezda, od kojih su najčešće zahvaćeni ovariji, no mogu biti zahvaćene i štitna žlijezda, nadbubrežna žlijezda, hipofiza i paratireoidne žlijezde (2, 3, 4). Sindrom je uzrokovan somatskim mutacijama gena GNAS1 koji kodira  $\alpha$ -podjedinicu G-proteina čime dovodi do autonomne aktivacije adenilat-ciklaze i sinteze cAMP-a, što potom aktivira receptore za FSH, LH, ACTH i TSH. Stoga se u sklopu sindroma, osim preuranjenog puberteta, mogu pojaviti hipertireoza, gigantizam i Cushingov sindrom (2, 3, 4).

Testotoksikoza je X-vezana bolest koja je uzrokovana aktivirajućom mutacijom gena LHCGR koja dovodi do aktivacije receptora za LH. Sazrijevanje Leydigovih stanica i stanica zametnog epitela je preuranjeno. Mutacije se mogu nasljeđivati autosomno dominantno ili mogu nastati *de novo*. Klinički je bolest karakterizirana ranim i brzim razvojem virilizacije (obično između 1. i 4. godine života), povećanjem testisa, ubrzanjem rasta i ubrzanim koštanim dozrijevanjem. Uz preuranjeno sazrijevanje Leydigovih i Sertolijevih stanica dolazi do početka spermatogeneze. Koncentracije testosterona su vrlo visoke unatoč prepubertetskim koncentracijama LH. U oko 40% dječaka dolazi i do sekundarne aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi s razvojem CPP (2, 3, 4, 21).



Tablica 5. Lažni preuranjeni pubertet (Prema Mardesić D i sur., ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.)

<b>Djevojčice</b>
<b>Izoseksualni razvoj (feminizacija)</b>
1. Tumori ovarija i autonomne funkcionalne ciste ovarija
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene
3. Uzimanje estrogena
<b>Heteroseksualni razvoj (virilizacija)</b>
1. Virilizirajuće forme kongenitalne adrenalne hiperplazije
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene
3. Uzimanje androgena
<b>Dječaci</b>
<b>Izoseksualni razvoj (feminizacija)</b>
1. Virilizirajuće forme kongenitalne adrenalne hiperplazije
2. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju androgene
3. Tumori Leydigovih stanica
4. Liječenje androgenima
<b>Heteroseksualni razvoj (feminizacija)</b>
1. Adrenokortikalni tumori koji izlučuju estrogene
2. Uzimanje estrogena

## 2.4. Nepotpuni preuranjeni spolni razvoj

U oblike nepotpunoga preuranjenog spolnog razvoja pripadaju prematurna telarha, prematurna menarha i prematurna adrenarha (1).

### 2.4.1. Prematurna telarha

Prematurna telarha definirana je kao izolirano povećanje dojki bez pojave drugih spolnih oznaka prije 8. godine života. Brzina rasta je normalna i koštana dob nije uznapredovala. Razvoj dojki može biti unilateralan ili bilateralan. Prematurna telarha najčešće se razvija tijekom prve dvije godine života, a rijetka je pojava nakon 4. godine (2, 3, 4). U 60% djevojčica javlja se između 6 mjeseci i 2. godine života i najčešće se spontano povuče u periodu od 6 mjeseci do 6 godina nakon dijagnoze (4). Potencijalni su uzroci prematurne telarhe povećano lučenje FSH (bez povišene koncentracije LH), prevelik unos estrogena hranom, povećana osjetljivost tkiva dojke na estrogene, pretilost i izlaganje endokrinim disruptorima (1). Djevojčice je potrebno pratiti najmanje godinu dana jer preuranjeni rast dojki može biti znak pravoga preuranjenog puberteta (2, 3).

### 2.4.2. Prematurna menarha

Prematurna menarha je krvarenje slično menstrualnom u djevojčica mlađih od 9 godina bez prisutnih drugih znakova pubertetskog razvoja. Može se pojaviti jednom ili se ponavljati ciklički, a prestaje 1 do 2 godine nakon dijagnoze te se kasnije pubertetski razvoj normalno nastavlja. Etiologija nije posve razjašnjena, a kao mogući uzroci spominju se preosjetljivost endometrija na niske koncentracije estrogena te više koncentracije estradiola i/ili gonadotropina (1).

### 3. PREMATURNA ADRENARHA

#### 3.1. Definicija prematurne adrenarhe

Adrenarha je proces sazrijevanja nadbubrežne žlijezde kojim se počinju pojačano izlučivati adrenalni androgeni. Povećanje i diferencijacija unutarnjeg sloja kore nadbubrežne žlijezde, zone retikularis, morfološki je pokazatelj funkcionalnih promjena nadbubrežne žlijezde. Zona retikularis pojačano luči hormone dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron-sulfat (engl. *dehydroepiandrosterone sulfate* – DHEAS) i androstendion. Sazrijevanje nadbubrežne žlijezde započinje između 6. i 8. godine života i traje do 13. ili 15. godine kada serumske koncentracije DHEAS dostižu vrhunac (5). Klinički znakovi androgenog djelovanja nadbubrežne žlijezde uobičajeno se vide nakon 8. godine u djevojčica i 9. godine u dječaka (22). Tjelesne promjene koje su posljedica adrenarhe očituju se pojavom pubične i aksilarne dlakavosti, odraslog tipa tjelesnog mirisa, pojačane masnoće kose i kože te pojavom akni i komedona (23).

Prematurna adrenarha (engl. *premature adrenarche* – PA) preuranjena je pojava pubične i aksilarne dlakavosti i ostalih znakova androgenog djelovanja (odrasli tip tjelesnog mirisa, masne kose, akni i ubrzanog rasta i koštanog dozrijevanja) koji se javljaju prije 8. godine u djevojčica i 9. godine u dječaka. Prematurna adrenarha i prematurna pubarha, tj. preuranjena pubična dlakavost, nisu ekvivalentna stanja. Prematurna pubarha pojava je samo pubične dlakavosti u djevojčica prije 8. godine, a u dječaka prije 9. godine života (1). Prvi opisi ovog fenomena objavljeni su ranih 1950-ih godina. U zdravih prepubertetskih djevojčica primijećena je rana pojava pubične dlakavosti (prematurna pubarha). Povijesni razlozi odgovorni su za uporabu pojma prematurna pubarha kao sinonim za prematurnu adrenarhu (22). U 80 – 95% djece uzrok prematurne pubarhe je PA, a u 5 – 20% djece uzrok je neklasični oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije (engl. *non-classic congenital adrenal hyperplasia* – NKAH) (24). Prilikom postavljanja dijagnoze PA treba isključiti druge uzroke pojačanog lučenja androgena kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija (engl.

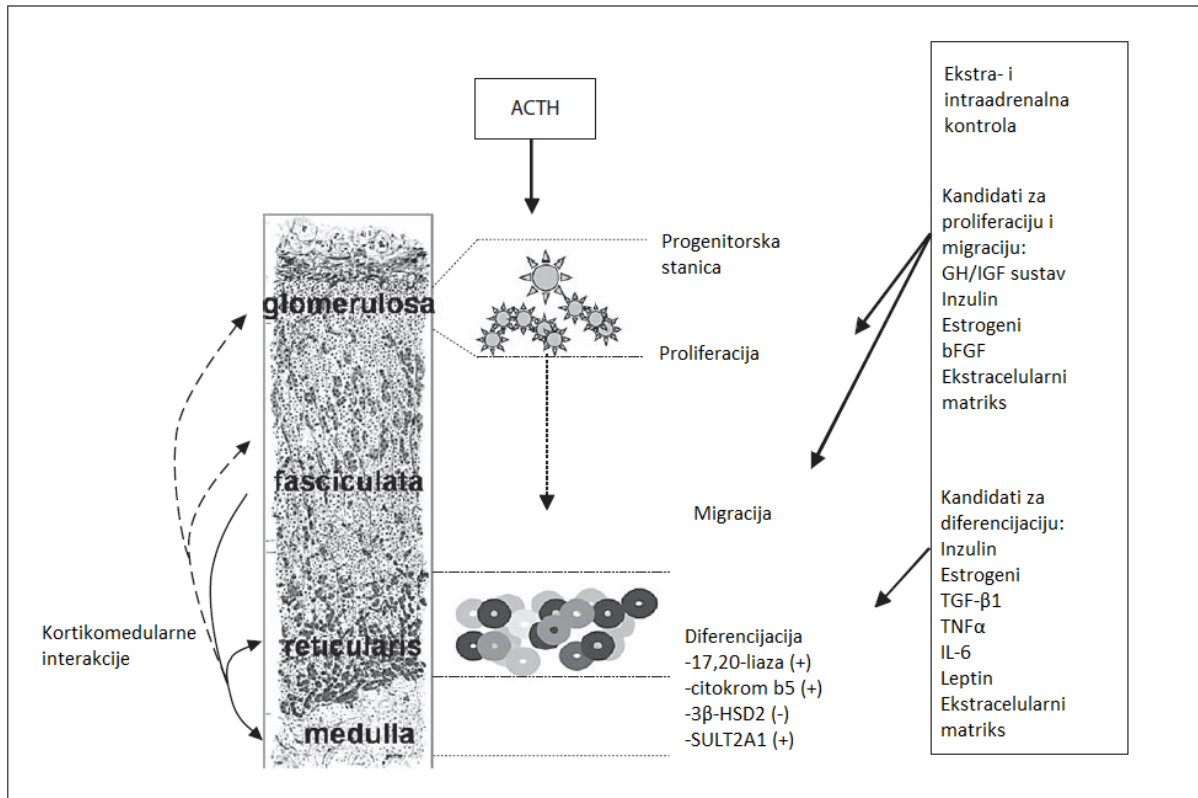
*congenital adrenal hyperplasia* – KAH), adrenalni ili gonadalni tumori koji proizvode androgene, preuranjeni pubertet ili izlaganje egzogenim androgenima (22).

### 3.2. Adrenalni i periferni metabolizam androgena

Steroidogeneza je proces kojim se kolesterol pretvara u steroidne hormone, a odvija se primarno u kori nadbubrežne žlijezde i gonadama. Enzimi jetre, masnog tkiva i drugih perifernih tkiva modificiraju steroidne hormone te na taj način aktiviraju ili inaktiviraju izlučene hormone. Kora nadbubrežne žlijezde sastoji se od 3 zone. U zoni glomerulozi (engl. *zona glomerulosa* – ZG), odnosno vanjskoj zoni, sintetiziraju se mineralokortikoidi. Sintezu mineralokortikoida reguliraju sustav renin – angiotenzin i serumska koncentracija kalija. Srednja zona naziva se zona fascikulata (engl. *zona fasciculata* – ZF) i u njoj se odvija sinteza kortizola koju regulira hormon hipofize, adrenokortikotropin (engl. *adrenocorticotropic hormone* – ACTH). Receptor za ACTH kodiran je melanokortin-2 receptorskim (engl. *melanocortin-2 receptor*, MCR2) genom. Aktivacijom receptora za ACTH ostvaruje se akutno i kronično djelovanje. Akutno djelovanje ACTH potiče sekreciju kortizola. Kronično djelovanje potiče transkripciju i translaciju gena koji kodiraju sintezu nadbubrežnih steroidnih enzima. Unutarnja zona, zona retikularis (engl. *zona reticularis* – ZR ), luči adrenalne steroide u koje pripadaju DHEA i DHEAS (23). Adrenalni androgeni, od koji je najvažniji DHEA, umjereno su aktivni muški spolni hormoni i njihovi učinci su u fiziološkim uvjetima slabi. Smatra se da u dječjoj dobi djelomično imaju utjecaj na rani razvoj muških spolnih organa. Androgeni kore nadbubrežne žlijezde djeluju u žena tijekom cijelog života. U njih su odgovorni za veći dio razvoja pubične i pazušne dlakavosti. U ekstraadrenalnim tkivima neki se adrenalni androgeni pretvaraju u testosteron, glavni muški spolni hormon, te se većina njihova androgena djelovanja najvjerojatnije ostvaruje posredstvom učinka testosterona (13).

Tijekom prenatalnog razvoja fetalna zona (engl. *fetal zone* – FZ) kore nadbubrežne žlijezde luči prekursore androgena, uglavnom DHEA i DHEAS, koji omogućuju stvaranje placentarnog estrogena (22). U FZ nalazi se enzim koji cijepa

bočni lanac kolesterola (CYP11A) i 17 $\alpha$ -hidroksilazu (CYP17), enzim potreban za sintezu velikih količina DHEA i DHEAS, dok enzim 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza (HSD3B2) nije izražen unutar zone (25). U prvim mjesecima nakon rođenja FZ nestaje procesom apoptoze. Sekrecija prekursora adrenalnih androgena (engl. *adrenal androgen precursors* – AAP) u koje pripadaju DHEA i DHEAS smanjuje se i ostaje niska do početka adrenarhe (22). Zona retikularis morfološki je ekvivalent fetalne zone kore nadbubrežne žlijezde. U razdoblju prije adrenarhe u djece su prisutne zona glomeruloza i zona fascikulata, dok je zona retikularis prisutna u obliku otočića stanica (25). Fokalni otočići pojavljuju se u djece oko 3. godine, fokalni razvoj nastavlja se do 5. godine, a između 6. i 13. godine razvije se neprekidni sloj retikularnih stanica. Debljina formirane ZR neprekidno se povećava do 13. godine (26). Sredinom djetinjstva ZR u cijelosti je formirana i počinje lučiti veće količine androgenih prekursora (22). Podrijetlo adrenokortikalnih zona i regulacija njihove proliferacije nisu posve razjašnjeni. Najprihvaćenija teorija je teorija proliferacije/migracije progenitornih stanica. Ona predlaže da se proliferacija kortikalnih stanica odvija u vanjskom sloju adrenalnog korteksa. Ova teorija mogla bi dobro objasniti diferencijaciju ZG i ZF tijekom fetalnog života, kao i diferencijaciju ZR postnatalno. Dakle, sve stanice adrenalnog korteksa istog su podrijetla, a funkcionalno se diferenciraju ako su smještene u prikladan okoliš za svaku zonu (25). Slika 3 ilustrira rast i diferencijaciju nadbubrežne žlijezde.

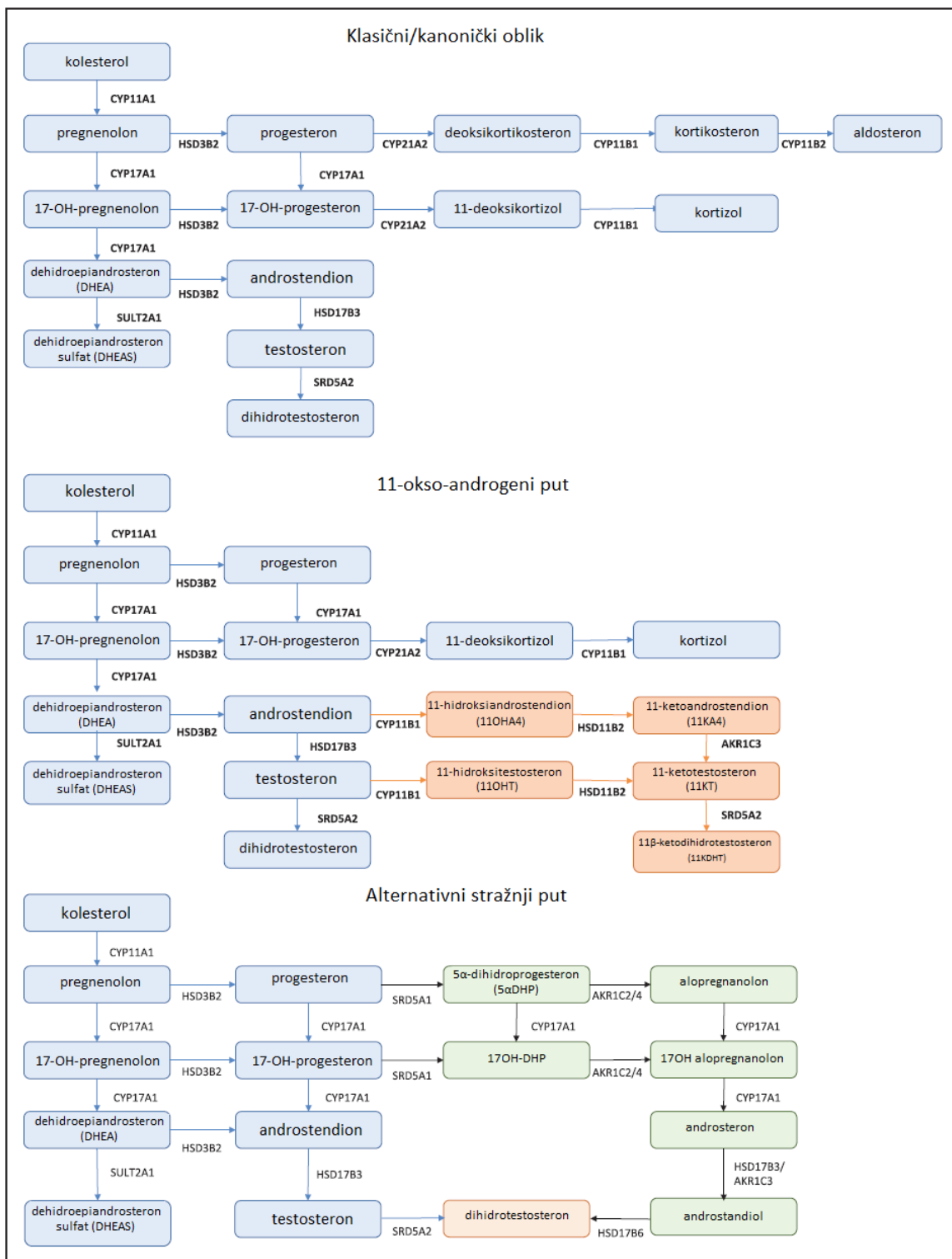


Slika 3. Rast i diferencijacija nadbubrežne žlijezde odrasle osobe (Preuzeto iz Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70(5):257-67)

Svi steroidni hormoni sintetiziraju se iz kolesterola koji se pretvara u pregnenolon u mitohondriju uz pomoć enzima za cijepanje bočnog lanca kolesterola (P450<sub>scc</sub>, CYP11A1). Steroidogeni akutni regulatorni protein (StAR, STARD1) upravlja akutnim odgovorom na ACTH te olakšava prijenos kolesterola s vanjske na unutarnju membranu mitohondrija. Drugi enzimi ključni za sintezu prekursora adrenalnih androgena u ZR jesu 17-hidroksilaza/17,20-liaza (P450<sub>c17</sub>, CYP17A1), 3β-hidroksisteroid dehidrogenaza 2 (3βHSD2, HSD3B2) i sulfotransferaza (SULT2A1). Prekursori adrenalnih androgena, DHEA i DHEAS, slabi su agonisti receptora androgena (engl. *androgen receptor* – AR) i njihove koncentracije ne koreliraju izravno s kliničkim znakovima androgene sekrecije te je potreban periferni metabolizam AAP za učinkovitu aktivaciju AR i klinički vidljiv učinak. Enzimi uključeni u periferni metabolizam AAP jesu 3βHSD1 (HSD3B1), 17β-hidroksisteroid dehidrogenaza 5

(17 $\beta$ HSD5, HSD17B5) i 5 $\alpha$ -reduktaza (SRD5A) (22). Uz klasični put adrenalne steroidogeneze postoje dva dodatna puta sinteze androgena: alternativni stražnji put (engl. *alternative backdoor pathway*) i 11-okso-androgeni put. Alternativnim putem 17-hidroksiprogesteron može se pretvoriti u dihidrotestosteron (engl. *dihydrotestosterone* – DHT) zaobilazeći prvotno nastajanje testosterona. U 11-okso-androgenom putu, enzim 11 $\beta$ -hidroksilaza sudjeluje u sintezi 11-ketoandrostendiona, 11 $\beta$ -hidroksiandrostendiona, 11 $\beta$ -hidroksitestosterona i 11-ketotestosterona (23).

Biokemijska adrenarha definira se kao porast sinteze AAP sredinom djetinjstva, a klinička adrenarha definira se kao pojava androgenih znakova zbog povećanja sekrecije adrenalnih androgena. Serumska koncentracija DHEAS veća od 1  $\mu$ mol/l ( $\approx$ 40 $\mu$ g/dl) smatra se biokemijskom oznakom adrenarhe. Regulatori fiziološkog procesa adrenarhe djelomično su nepoznati. ACTH koji luči hipofiza potreban je za produkciju AAP, no ACTH vjerojatno nije pokretač procesa adrenarhe. Pokretački mehanizmi normalne adrenarhe nepoznati su, dok se nekoliko drugih čimbenika smatra pokretačima povećane proizvodnje AAP u prematurnoj adrenarhi. Nastanak PA može se objasniti dvojako: sazrijevanjem ZR i povećanom produkcijom AAP ili povećanom perifernom konverzijom AAP u testosteron i dihidrotestosteron te aktivacijom AR (22). Slika 4 prikazuje puteve steroidogeneze u kori nadbubrežne žlijezde.



Slika 4. Putevi sinteze steroidnih hormona u kori nadbubrežne žlijezde (Preuzeto iz Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):574-581)



### 3.3. Diferencijalna dijagnoza prematurne adrenarhe

Dijagnoza PA najčešće se postavlja u djevojčica u kojih se prije 8. godine razvila pubična dlakavost bez razvoja dojki te u dječaka u kojih se razvila pubična dlakavost bez povećanja spolovila prije 9. godine. Iznimno se ove promjene mogu uočiti već prije 3. godine života (27). Osnovni biokemijski parametar koji upućuje na dijagnozu PA je povišena koncentracija DHEAS za dob, ali normalna za stupanj razvoja pubične dlakavosti (27). Povišena koncentracija DHEAS oko 7. godine povezana je s povećanim indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index* – BMI) u djevojčica i dječaka, ali samo u djevojčica dovodi do ranije pojave sekundarnih spolnih oznaka (28). Uobičajeno su koncentracije DHEA i DHEAS povišene, dostižući koncentracije više od 50 mcg/dl (1.375  $\mu$ mol/l) (23). Nerijetko se uočava ubrzani rast i koštano dozrijevanje te povišene koncentracije 17-ketosteroida u urinu (2). Prije nego što se postavi konačna dijagnoza PA, potrebno je isključiti ostale patološke uzroke pojačane sekrecije adrenalnih androgena. U diferencijalnoj dijagnozi važno je isključiti pravi preuranjeni pubertet te druge varijante lažnoga preuranjenog puberteta, u prvom redu neklasični oblik KAH zbog manjka 21-hidroksilaze, virilizirajuće tumore kore nadbubrežne žlijezde te egzogenu izloženost androgenima (2, 22).

Prema kliničkom tijeku bolesti, tumori se obično prezentiraju u ranijoj životnoj dobi (nerijetko prije 3. godine) i karakterizirani su brzom progresijom kliničke slike (ubrzani rast, obilna pubična dlakavost te sa znakovima virilizacije i povećanja spolovila), ubrzanim koštanim dozrijevanjem i višim koncentracijama adrenalnih androgena (27). Tumori kore nadbubrežne žlijezde, Leydigovih stanica i ovarijski tumori koji luče androgene mogu se prezentirati prematurnom pubarhom ili virilizacijom. Testikularni tumori, tumori mozga ili jetre mogu ponekad lučiti  $\beta$ -humani korionski gonadotropin (engl.  *$\beta$ -human chorionic gonadotropin* –  $\beta$ -hCG) koji djeluje na receptore luteinizirajućeg hormona unutar testisa te potiče lučenje testosterona koji u dječaka dovode do virilizacije i povećanja volumena testisa. U djevojčica tumori koji luče  $\beta$ -hCG ne dovode do razvoja preuranjenog puberteta (23). Centralni preuranjeni pubertet, za razliku od PA, u djevojčica uzrokuje razvoj dojki, a u dječaka povećanje spolovila i volumena testisa. Za razlikovanje CPP i PA nekad je dostatna karakteristična

slika, osobito u djevojčica (27). U diferencijalnoj dijagnozi PA najvažnije je isključiti NKKAH, koja je najčešći patološki uzrok prepubertetskog hiperandrogenizma (22). U djevojčica i dječaka NKKAH i jednostavni virilizirajući oblik KAH mogu se prezentirati prenaturnom adrenarhom. Dodatne karakteristike koje se javljaju u ove djece jesu ubrzani i visoki rast, ubrzano koštano dozrijevanje, a u djevojčica ponekad pojava klitoromegalije te u dječaka povećanje penisa uz testise koji su prepubertetske veličine (29). Učestalost različitih oblika KAH-a u djece s PA kreće se od 0% do 43% u različitim studijama. Sumnja na NKKAH može se isključiti mjerenjem bazalne koncentracije 17-OHP, a u slučaju bazalno povišene koncentracije 17-OHP dodatna potvrda dijagnoze zahtijeva provođenje ACTH stimulacijskog testa. Osim najčešćeg uzroka NKKAH zbog manjka 21-hidroksilaze, rjeđi poremećaji steroidogeneze mogu biti uzrokovani i drugim enzimskim poremećajima (mutacije gena koji kodiraju  $3\beta$ HSD2 i  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazu 1 ( $11\beta$ HSD1)). Diferencijalna dijagnoza NKKAH nije uvijek očita na temelju kliničke slike. Ubrzani rast, ubrzano koštano dozrijevanje i uočljivi znakovi androgenizacije te pozitivna obiteljska anamneza znakovi su koji upućuju na genetički poremećaj (22). Izlaganje egzogenim androgenima u kremama ili gelovima koji sadržavaju testosteron, DHT ili androstendion može uzrokovati nastanak prenaturne pubarhe i/ili virilizacije. Do prijenosa egzogenih androgena dolazi direktnom aplikacijom na kožu ili kontaktom kože na kožu (23).

### 3.4. Klinička slika prenaturne adrenarhe

#### 3.4.1. Incidencija i prevalencija prenaturne adrenarhe

Incidencija PA varira među pripadnicima različitih etničkih skupina (30). U mediteranskom području PA je česta i javlja se s incidencijom od 3% (1). U različitim studijama incidencija PA varira od 5% do 30%, a učestalost je veća u djece crne i bijele rase koja nisu latinoameričkog podrijetla (30). PA je do 10 puta češća u djevojčica nego u dječaka (30). U populacijskom istraživanju provedenom u Finskoj prevalencija PA

(serumski DHEAS > 1 μmol/l i androgeni znakovi prije 8. godine u djevojčica, a prije 9. godine u dječaka) bila je 8.6% u djevojčica i 1.8% u dječaka (22). Prevalencija PA razlikuje se ovisno o etničkim karakteristikama populacije u kojoj se provodi istraživanje i kriterijima prema kojima je definirana PA (22).

#### 3.4.2. Klinička slika premturane adrenarhe

Klinički su znakovi PA pojava pubične i aksilarne dlakavosti, odrasli tip tjelesnog mirisa te masna kosa i koža. Znakovi androgenizacije pojavljuju se karakterističnim redoslijedom, ali uz varijabilne koncentracije cirkulirajućih androgena. Prema istraživanju provedenom u Finskoj, prvi klinički znak adrenarhe najčešće je odrasli tip tjelesnog mirisa, a pubarha i pojava aksilarne dlakavosti uglavnom su zadnji znakovi androgenog djelovanja i prisutni su samo u polovice ispitanika (22). Pojava pubične dlakavosti u djevojčica uglavnom je ograničena na velike stidne usne (lat. *labia majora*) o čemu treba voditi računa prilikom kliničkog pregleda jer se u pretilih djevojčica pojava ove dlakavosti može previdjeti tijekom pregleda. Razvoj pubične dlakavosti je neprogresivan ili blago progresivan i može se proširiti na ostatak pubičnog područja. Kliničke znakove PA predstavljaju i pojava pazušne dlakavosti, masne kože i akni u obliku mikrokomedona. Rast je ubrzan, a koštano dozrijevanje blago je ubrzano, no u skladu je s visinom karakterističnom za dob (engl. *height age*) (31). Privremeno ubrzanje rasta i koštanog dozrijevanja nemaju negativnih učinaka na vrijeme početka pravog puberteta i samo napredovanje puberteta, kao ni na konačnu dosegnutu visinu djeteta (7). Serumaska koncentracija DHEAS viša je u pacijenata s izraženom pubičnom i aksilarnom dlakavošću, nego u onih s drugim znakovima PA (22). Preuranjena pubarha, pojava aksilarne dlakavosti i ostali klinički znakovi androgenog djelovanja češći su u djevojčica nego u dječaka (26,1% prema 10,0%) (7). Takav odnos najvjerojatnije je posljedica veće periferne konverzije androgenih prekursora u aktivnije androgene u djevojčica (7). Dječaci također imaju smanjenu osjetljivost na androgene, stoga DHEAS, koji je slabi androgen, pri istim koncentracijama ne dovodi do razvoja pubične dlakavosti u dječaka (28). DHEA se pretvara u aktivne oblike androgena u gonadama i perifernim ciljnim tkivima koja su podložna učinku

androgena, uključujući i kožu, što uzrokuje pojavu pubarhe i aksilarne dlakavosti. Žene s primarnom adrenalnom insuficijencijom koje imaju manjak adrenalnih androgena nemaju razvijenu pubičnu i aksilarnu dlakavost (32).

Djeca s PA tipično su teža od vršnjaka (22). U turskom istraživanju, koje su provele Cebeci i Taş, pokazalo se da djevojčice s PA imaju veću tjelesnu masu i više su za svoju dobnu grupu. Prijašnja istraživanja ukazala su na to da postoji povezanost između povećane tjelesne mase i povišenih koncentracija adrenalnih androgena tijekom djetinjstva. Tursko istraživanje također je pokazalo da u djevojčica s PA dolazi do promjene u sastavu tijela. Povećan je ukupni postotak tjelesne masti uz popratno smanjenje u postotku bezmasne mase (engl. *fat-free mass*), mišićne mase i sadržaja vode u tijelu (33). Istraživanje koje su proveli Cao i suradnici pokazalo je da je PA češća i u dječaka s prekomjernom tjelesnom težinom i u pretilih dječaka (34). Prema Vandewalleu i suradnicima DHEA i androstendion značajno su povišeni u prepubertetskoj fazi u dječaka s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih dječaka. Povišeni slobodni testosteron najvjerojatnije je rezultat povećane adrenalne aktivnosti što ukazuje na to da je pojava PA vjerojatnija u dječaka s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih dječaka. Također leptin kojeg luči masno tkivo može djelovati na biosintezu adrenalnih steroida stimuliranjem aktivnosti 17,20-liaze (34).

Uznapredovalo koštano dozrijevanje, koje je karakteristično za PA, može predstavljati rizik za nižu konačno dosegnutu visinu u odrasloj dobi. Prema nekim istraživanjima konačno dosegnuta visina u odrasloj dobi niža je u odnosu na genetski potencijal (23), dok u drugim istraživanjima nije uočeno odstupanje visine u odrasloj dobi u odnosu na srednju visinu roditelja (23). U bolesnika u kojih postoji značajnije odstupanje koštane dobi (više od 2 standardne devijacije (SD) ili više od 2 godine) potrebno je isključiti druge moguće poremećaje koji mogu dovesti do hipersekrecije androgena (npr. neklasični oblik KAH) (23). Uznapredovala koštana dob uočena je u pretile djece i u djece s PA, a uzrok te pojave nije posve jasan. U oba stanja povišene su razine adrenalnih androgena, koje su dostupne pretvorbi u estrogene, periferno ili na ploči rasta gdje potiču koštano dozrijevanje (35).

Smatra se da adrenarha ima evolucijsku ulogu i da produžuje razvoj mozga i promovira sinaptogenezu potrebnu za socijalno učenje koje je važno u tranzicijskom

razdoblju od djeteta do odrasle osobe (36). DHEA i DHEAS smatraju se neurosteroidima jer se mogu *de novo* sintetizirati u moždanom tkivu. Smatra se da ovi hormoni potiču razvoj mozga i omogućuju prilagodbu predadolescentnog mozga socijalnim izazovima u nadolazećoj odrasloj dobi. Raniji početak adrenarhe povezan je s povećanim rizikom za razvoj simptoma anksioznog poremećaja tijekom puberteta i dobi mlade odrasle osobe (23). Istraživanje koje su proveli Dorn i suradnici utvrdilo je da djeca s PA postižu niže rezultate na testovima inteligencije i da češće imaju depresivni poremećaj i poremećaje ponašanja u usporedbi s vršnjacima (22, 37). Djeca s PA imaju veći rizik za razvoj anksioznog poremećaja i problema s mentalnim zdravljem u budućnosti. Adrenalni androgeni slabi su androgeni u usporedbi s testosteronom i smatra se da neće u velikoj mjeri utjecati na ponašanje, no prekursori su potentnijih hormona kao što su estrogen i testosteron koji se također smatraju neurosteroidima i mogu utjecati na mozak i time na raspoloženje i ponašanje. Isto tako poremećaj tiroidne osi i hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi može utjecati na raspoloženje (37). Promjene raspoloženja i ponašanja izraženije su u djevojčica s PA što predstavlja podlogu za hipotezu devijantnosti sazrijevanja (engl. *maturational deviance' hypothesis*) koja pretpostavlja da postoji veća količina stresa i problema s prilagođavanjem u djece u kojih pubertet nastupi ranije ili kasnije negoli je uobičajeno (38). Drugo istraživanje, koje su proveli Tissot i suradnici, pokazalo je da djevojčice s PA ostvaruju lošije rezultate pri rješavanju verbalnih zadataka, zadataka koji ispituju radnu memoriju i vizualno prostorno snalaženje (22). Izlaganje mozga hormonima tijekom vremenskih razdoblja u kojima se odvijaju važne razvojne i funkcijske promjene može dovesti do organizacijskih i aktivacijskih poremećaja (39). Istraživanje koje su proveli Schoelwer i suradnici u kojem su uspoređivane psihičke karakteristike djevojčica s CPP koje primaju terapiju, djevojčica s PA i s ranijim normalnim pubertetom (engl. *early normal puberty*) nisu uočeni znakovi psihičkog stresa kod djevojčica s varijacijama puberteta ni na početku istraživanja ni nakon jednogodišnjeg praćenja. Rezultati njihova istraživanja ukazuju na to da djevojčice s CPP, PA i ranijim normalnim pubertetom imaju slično psihičko funkcioniranje unatoč liječenju djevojčica s CPP i pubertetskoj progresiji kod djevojčica s PA i ranijim normalnim pubertetom. Unatoč dobivenim rezultatima istraživači su naglasili potrebu provođenja daljnjih

istraživanja u duljem periodu (longitudinalna istraživanja) i na većem uzorku ispitanica (40).

Termin prekomjerne adrenarhe (engl. *exaggerated adrenarhe*) opisuje bolesnike s PA koji imaju značajno povišene koncentracije adrenalnih androgena. Koncentracije DHEAS i androstendiona dosežu vrijednosti koje su karakteristične za sredinu ili kasnu fazu puberteta (DHEAS 3.53 – 5.021  $\mu\text{mol/l}$ , androstendion > 0.75 – 0.99  $\text{nmol/l}$ ). Prekomjerna adrenarha može biti povezana sa značajnije ubrzanim koštanim dozrijevanjem i inzulinskom rezistencijom, no posljedice u odrasloj dobi do sada nisu razjašnjene (41).

### 3.5. Etiologija prematurne adrenarhe

#### 3.5.1. Etiologija prematurne adrenarhe

Način nastanka PA nije u potpunosti razjašnjen. Etiologija se dijelom objašnjava preranim sazrijevanjem ZR kore nadbubrežne žlijezde koje dovodi do pojačanog lučenja adrenalnih androgena i to u onim koncentracijama koje su normalno prisutne u ranom pubertetu. Polovica pacijenata s prematurnom pubarhom ima normalne koncentracije androgena, stoga se smatra da postoji preosjetljivost folikula dlaka na steroidne hormone (7). Hipoteza koju su predložili Majzoub i Topor pretpostavlja da porast intraadrenalne koncentracije kortizola može kompetitivno inhibirati adrenalnu 3- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazu II (3 $\beta$ HSD2) i time pokrenuti proces adrenarhe. Dnevne varijacije koncentracija kortizola u krvi slične su tijekom djetinjstva i odrasle dobi. No tijekom rasta u djece, koncentracija kortizola u krvi pada zbog dilucije krvi uzrokovane rastom. Pad koncentracije kortizola dovodi do porasta koncentracije ACTH i povećanja ukupne proizvodnje kortizola tijekom razdoblja rasta. Povećana koncentracija ACTH potiče rad 17,20-liaze i rast ZR. To dovodi do povećanja koncentracije intraadrenalnog kortizola. Visoke koncentracije kortizola dovode do inhibicije 3 $\beta$ HSD2, a time i do smanjenja pretvorbe DHEA u androstendion i pretvorbe 17 $\alpha$ OH-pregnenolona u kortizol. Dakle, dolazi do porasta koncentracije DHEA i

DHEAS, smanjenja koncentracije androstendiona i prolaznog pada razine kortizola. Daljnjim smanjenjem učinka kortizola mehanizmom negativne povratne sprege na lučenje ACTH dovodi do porasta sekrecije ACTH i poticanju adrenalne steroidogeneze. Pretilost u djece može ubrzati ovaj proces i dovesti do prijevremenog početka adrenarhe (42). Smatra se da postoji nekoliko pokretača razvoja PA, koji uključuju pretilost, odnosno visok BMI, prejaki ovarijski odgovor na ACTH i malu porodnu masu. *In vivo* i *in vitro* istraživanja podupiru ulogu inzulina/inzulinu-sličnog faktora rasta 1 (engl. *insuline-like growth factor-1* – IGF-1) u procesu adrenarhe te se također smatra da inzulin i IGF-1 imaju patofiziološku ulogu u progresiji sindroma policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome* – PCOS) (43). Pretilost (povećana količina masnog tkiva) je povezana s povećanim lučenjem AAP prije puberteta. Čimbenici za koje se smatra da potiču lučenje AAP kod pretile djece jesu inzulin, IGF-1 i leptin. Također pretvorba AAP u aktivne androgene potaknuta je i odvija se u perifernom masnom tkivu pretilih osoba. Djeca s intrauterinim zastojeom rasta (engl. *intrauterine growth retardation* – IUGR), djeca rođena mala za gestacijsku dob i djeca niske rodne mase češće imaju povišene koncentracije DHEAS prije puberteta, posebice ako imaju nagli i brzi prirast na tjelesnoj masi u ranom djetinjstvu (22). U kohortnom istraživanju koje su proveli Cavareze i suradnici uočili su da je grupa ispitanika koja je imala povišene koncentracije DHEAS imala nisku rodnu masu čime se ukazuje na povezanost niske rodne mase i povećanog lučenja adrenalnih androgena. Međutim, dio istraživanja nije potvrdio povećanu incidenciju PA u djece koja su rođena mala za gestacijsku dob u odnosu na opću populaciju (44). Tursko istraživanje koje su proveli Uçar i suradnici pokazalo je da se u djece koja su rođena normalne rodne mase za gestacijsku dob (engl. *children born appropriate for gestational age*), posebice u dječaka, PA može smatrati varijantom normalnoga pubertetskog razvoja, a u djevojčica kao zasebni proces, nevezan s početkom puberteta (45). Prijevremeno rođena djeca mogu imati povišene koncentracije DHEAS sve do 20-ih godina života (46). Smatra se da IGF-1 i inzulin u ove djece mogu stimulirati fosforilaciju P450c17, povećati aktivnost 17,20-liaze i stimulirati sintezu androgena u nadbubrežnoj žlijezdi. Djeca u koje postnatalno dođe do brzog povećanja tjelesne mase imaju najviše koncentracije androgenih hormona. Longitudinalno praćenje djece u kohorti ALSPAC (*The Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo je da

kombinacija niske porođajne težine i brzoga postnatalnog prirasta na težini dovodi do pojave ukupnog i centralnog adipoziteta te povišenih koncentracija IGF-1 u 5. godini te smanjene inzulinske osjetljivosti u 8. godini u istraživanoj skupini. Također IUGR može dovesti do razvoja idiopatskoga funkcionalnog ovarijskog hiperandrogenizma i hiperinzulinemije u djevojaka nakon adolescencije (47). Debljina pogoršava inzulinsku rezistenciju i često se uz nju javlja kompenzatorna hiperinzulinemija. Hiperinzulinemija potiče pojačano lučenje adrenalnih i gonadalnih steroidnih hormona (23). Djeca s povećanom tjelesnom težinom i ona koja su pretila mogu imati povišenu koncentraciju IGF-1 i uznapredovalu koštanu dob (46). Tijekom normalnoga peripubertetskog razdoblja događaju se promjene u sastavu tijela i mijenja se osjetljivost na inzulin. Veća količina masnog tkiva vodi k ranijem pubertetskom sazrijevanju, a raniji nastup puberteta povezan je s većim rizikom za nastanak pretilosti kasnije u životu. U 10 – 20% pretilih djevojčica dolazi do preuranjene pojave pubične dlakavosti zbog postojanja inzulinske rezistencije (1). Povezanost niske porođajne mase i hipersekrecije androgena potvrđena je u nizu studija, pri čemu nagli prirast na težini djeteta niske rodne mase može dovesti do kasnijeg razvoja metaboličkih komplikacija, uključujući PA, metabolički sindrom i PCOS (1).

### 3.5.2. Genetska podloga premature adrenarhe

Genetski čimbenici pridonose sekreciji i djelovanju adrenalnih androgena te vremenu nastupa i težini kliničke slike adrenarhe (22). Patofiziologija PA nije poznata i najvjerojatnije je multifaktorijalna i poligena. Izdvojeno je nekoliko gena kandidata i genetskih varijacija koje bi mogle biti povezane s razvojem PA, no izravna povezanost zasad nije dokazana (48). Istraživanja provedena među jednojajčanim i dvojajčanim blizancima pokazala su nasljednost adrenarhe od 58% do 61%. Okolišni čimbenici odgovorni su za 17% varijacija i njihova uloga je važnija u djevojčica nego u dječaka (22). Kao važni okolišni čimbenici, koji su proučavani, izdvajaju se prehrana, pretilost, stres i niska rodna masa (23, 48). Poremećaji gena CYP21 i CYP11 koji kodiraju enzime P450c21 i P450c11 te poremećaji funkcije enzima 3βHSD uzrokuju stanja nalik PA koja mogu ili ne moraju biti praćena različitim stupnjem virilizacije (49). Učestalost



poremećaja funkcije gena CYP21 u djece s PA kreće se u različitim studijama između 3.8 i 36%. U istraživanju provedenom među djecom grčkog podrijetla s PA, 46.8% ispitanika imalo je patološki genotip, od kojih su 37.5% bili heterozigoti za različite patološke varijante gena CYP21 (50).

Receptor za MCR2 posreduje učinak ACTH na ZR nadbubrežne žlijezde. Polimorfizam pojedinačnog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* – SNP) koji se nalazi u blizini mjesta inicijacije transkripcije gena koji kodira ovaj receptor, povezan je s težinom slike PA. Gen P450-aromataza (CYP19) kodira enzim aromatazu koji katalizira pretvorbu androgena u estrogene. Polimorfizam SNP50 na mjestu regije kodiranja gena CYP19 povezuje se s višim koncentracijama testosterona i DHEAS te smanjenom inzulinskom osjetljivošću u djevojčica s PA (22).

Jedna od hipoteza etiologije PA uključuje poremećaj funkcije androgenih receptora, bilo u perifernoj krvi ili u ciljnim tkivima. Smanjena metilacija androgenih receptora uzrokuje njihovu pojačanu aktivaciju, što dovodi po pojačane osjetljivosti folikula dlake na djelovanje steroidnih hormona. To dovodi do kliničke slike PA (1). Pojava pubične dlakavosti povezana je s etničkom pripadnošću i takva raznolikost djelomično ovisi o uzorku metilacije androgenih receptora kao i o prisutnosti kraćih ponavljanja CAG tripleta (28). Gen za AR sadržava polimorfnu regiju s varijabilnim brojem ponavljanja tripleta CAG, a duljina ponavljanja je obrnuto proporcionalna transkripcijskoj aktivnosti AR. Broj tripleta CAG u genu za AR manji je u djevojčica s PA (32), što je utvrđeno u populaciji djevojčica mediteranske regije (22) i u finskoj kohorti (22). Povećana aktivacija AR vjerojatno ima veći učinak u mršavijih djevojčica (22).

Polimorfni aleli transkripcijskog faktora TCF7L2 (engl. *transcription factor 7-like 2* – TCF7L2) češće se nalaze u ispitanika s PA. TCF7L2 sudjeluje u signalnom putu Wnt (32). Wnt signalni put bitan je za embriogenezu, postnatalni razvitak i funkciju te razvoj nadbubrežne žlijezde (49).

Studije o povezanosti genoma i njegova učinka na vrijeme početka adrenarhe ne postoje. Proučeno je nekoliko gena za koje se smatra da mogu imati učinak na vrijeme početka adrenarhe, no pronađena je slaba povezanost (22).

### 3.6. Fiziološki značaj prematurne adrenarhe

Djeca s prematurnom pubarhom često su višeg rasta u odnosu na vršnjake, ali imaju i ubrzano koštano dozrijevanje. Rast u visinu tijekom djetinjstva potaknut je hondrogenozom zona rasta. Androgeni i estrogene potiču koštano dozrijevanje. U PA povišene koncentracije DHEAS, testosterona i androstendiona pozitivno koreliraju s napredovanjem koštane dobi (23). Pretilost dodatno potiče progresiju koštane dobi posredstvom povišenih koncentracija inzulina, leptina i IGF-1 (23, 35). Iako su djeca s PA u prepubertetskom razdoblju viša u odnosu na vršnjake, maksimalna brzina rasta u fazi pubertetskog ubrzanja rasta im je niža te djeca s PA postignu veći dio svoga genetskog potencijala rasta prije razdoblja puberteta. Iako zbog ubrzanoga koštanog dozrijevanja postoji rizik niže konačno dosegnute visine u odrasloj dobi, studije u kojima je praćen učinak PA na rast nisu uvijek potvrdile ovu sumnju (22).

Brojna istraživanja provedena u djevojčica s ranom hipersekrecijom androgena upućuju na povećani rizik kasnijeg razvoja PCOS. U adolescenciji i dobi mlade odrasle osobe pojava PCOS može dovesti do razvitka metaboličkog sindroma i poremećaja fertiliteta. PA i PCOS imaju dvije zajedničke biokemijske karakteristike: povećanu sintezu androgena i povećanu učestalost inzulinske rezistencije (32). Povezanost PA i razvoja PCOS nije u potpunosti jasna. Povezanost PA i PCOS prvi put je opisana u studiji Ibanez i suradnika u kojoj je 45% katalonskih djevojaka s anamnestički poznatom dijagnozom PA razvilo funkcionalni ovarijski hiperandrogenizam (engl. *functional ovarian hypergonadism* – FOH) (23). Naknadno provedena istraživanja u različitim etničkim skupinama nisu jednoznačno potvrdila ovu hipotezu – nemaju sve djevojke s PCOS pozitivnu anamnezu na PA, niti će sve djevojčice s PA kasnije razviti PCOS (23). Niska porodna masa i hiperinzulinemija povezane su s naknadnim razvojem FOH u djevojčica s PA tijekom i nakon puberteta (22). Povišenje razine DHEA tijekom adrenarhe može dovesti do pojačane rezistencije na glukokortikoide jer DHEA smanjuje količinu receptora za glukokortikoide u hipotalamusu. Mutacije receptora za glukokortikoide koje dovode do glukokortikoidne rezistencije opisane su u pacijenata s PA, PCOS i neplodnosti. Također rezistencija na kortizol dovodi do kompenzatornog porasta koncentracija kortikotropin-oslobađajućeg hormona, ACTH, kortizola i androgena, kao i androgenih prekursora što dovodi do stanja

s povišenim razinama androgena kao PA i PCOS. Panayiotopoulos i suradnici u svom istraživanju otkrili su da u više od 50% ispitanika s PA i PCOS postoji glukokortikoidna rezistencija (51).

Djeca s PA mogu imati povišene koncentracije triglicerida i u manjoj mjeri kolesterola, no dislipidemija nije potvrđena u svim provedenim studijama (52, 53). U djece s PA unatoč normalnoj tjelesnoj težini mogu se naći laboratorijski pokazatelji inzulinske rezistencije: hiperinzulinemija natašte i tijekom testa tolerancije glukoze (engl. *oral glucose tolerance test* – OGTT) (32). U podlozi se nalazi povećano nakupljanje visceralnoga masnog tkiva, što se povezuje s rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti. Adipozno tkivo djeluje kao endokrini organ koji luči adipokine koji djeluju kao imunoendokrini signali za razvoj ateroskleroze. Povećano lučenje adipokina u koje pripadaju interleukin 6 (IL6), inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI1) i leptin pozitivno korelira s parametrima inzulinske rezistencije te se često može naći u pacijentica s PCOS (32). Patološko epikardijalno masno tkivo proizvodi velike količine upalnih kemokina i citokina te može pridonijeti razvitku ateroskleroze u pretilih adolescenata. Rani nastanak ateroskleroze i subkliničko oštećenje kardijalne funkcije opisani su i u djece s PA. Stoga postoji rizik da će ta djeca biti sklona ranom razvoju kardiovaskularnih bolesti (52). Međutim, adrenalni androgeni imaju antiaterogeni učinak, stoga prolongirana hipersekrecija androgena može imati protektivno djelovanje na kardiovaskularnu funkciju. No, povoljan učinak poništava se neadekvatnom prehranom i nezdravim načinom života koji dovode do razvoja pretilosti (54). DHEAS je povezan s nižim koncentracijama LDL kolesterola i omjerom LDL/HDL kolesterola. DHEAS se konvertira u potentnije androgene, kao testosteron i dihidrotestosteron i kasnije u estrogene u perifernim tkivima. Spolni steroidi reguliraju aktivnost lipolitičkih enzima i utječu na metabolizam lipida. Povoljni učinci DHEAS na metabolizam izraženiji su u djevojčica nego u dječaka (54).

Metabolički sindrom definiran je kao kombinacija fizioloških, kliničkih i metaboličkih čimbenika koji povećavaju rizik za nastanak dijabetesa tipa 2 (DM2) i kardiovaskularnih bolesti (41, 55). Patogenetski poremećaj koji je temelj nastanka metaboličkog sindroma jest inzulinska rezistencija. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) smatra se da metabolički sindrom u odraslih osoba imaju one osobe koje imaju najmanje tri od pet kriterija: povišeni krvni tlak, visoke koncentracije triglicerida, niske koncentracije HDL kolesterola, poremećenu toleranciju glukoze i

debljinu (55). Za pedijatrijsku populaciju nisu točno definirani kriteriji za metabolički sindrom. Postoji sve više dokaza da je PA, tj. rani višak androgena povezan s nastankom metaboličkog sindroma (41). Prevalencija razvoja DM2 u porastu je tijekom razdoblja puberteta zbog kontrainzularnog djelovanja hormona rasta i spolnih hormona. Rizik za pojavu bolesti također je viši u djece majki dijabetičarki, djece rođene male za gestacijsku dob i to više u one s jačim prirastom na težini u ranom djetinjstvu (55). Češće obolijevaju djevojčice i rizik za razvoj DM2 prije i poslije puberteta veći je u djevojaka i mladih žena s ovarijskim hiperandrogenizmom (FOH), PCOS, hirsutizmom kao i u djevojčica s PA (41, 55). U različitim studijama uočena je povezanost dislipidemije, hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije s pojavom PA. Istraživanje koje su proveli Kaya i suradnici pokazalo je da je za vrijeme trajanja adrenarhe vrijednost BMI veći čimbenik rizika za razvoj inzulinske rezistencije u pubertetu nego prepubertetske koncentracije androgena (41). Istraživanje koje su proveli Utriainen i suradnici također je pokazalo veću prevalenciju metaboličkog sindroma u djevojčica s PA, a kao glavni uzrok navode se povećana tjelesna masa i niska inzulinska osjetljivost. Stoga istraživači preporučuju mjerenje inzulinske osjetljivosti prije puberteta u djevojčica s PA i visokim indeksom tjelesne mase (>75. percentile) (56).

### 3.7. Liječenje prematurne adrenarhe

PA je najčešći uzrok prepubertetske hipersekrecije androgena, a dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka bolesti. Nakon postavljanja dijagnoze nije potrebno specifično liječenje (23). Potrebno je napraviti temeljiti fizikalni pregled i procijeniti potencijal rasta te objasniti obitelji benigni tijek ovog poremećaja. Nisu potrebne česte kliničke kontrole, posebice ako su simptomi androgenog djelovanja blagi. Neke djevojčice s PA mogu razviti metaboličke probleme vezane uz pretilost (inzulinska rezistencija, FOH ili PCOS) (22). Dijete bi trebalo pratiti kako bi se isključio razvoj drugih pubertetskih promjena koje mogu upućivati na razvoj pravoga preuranjenog puberteta (rast dojki u djevojčica, povećanje penisa ili testisa u dječaka). Tjelesni miris odraslog tipa može se kontrolirati čestim kupanjem i uporabom dezodoransa, a akne tretirati topikalnim sredstvima (46).

#### 4. ZAKLJUČAK

Prematurna adrenarha jedan je od oblika nepotpunoga preuranjenog spolnog razvoja u kojem je povećana koncentracija adrenalnih androgenih prekursora i najčešće se javlja u djevojčica. Etiologija nastanka prematurne adrenarhe nije još u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je uzrok preuranjeno sazrijevanje zone retikularis kore nadbubrežne žlijezde. Pretpostavlja se da okolišni i genetski čimbenici imaju utjecaj na vrijeme početka adrenarhe. Do sada je proučeno nekoliko gena kandidata koji se povezuju s dobi razvoja adrenarhe, no povezanost je bila slaba. Potrebna su daljnja istraživanja u tom području kako bi se otkrili pokretači fiziološke adrenarhe, kao i čimbenici njezina preuranjenog nastanka. Iako se prematurna adrenarha smatra benignim stanjem i ne zahtijeva specifičnu terapiju, istraživanja su pokazala postojanje rizika za razvoj kasnijih metaboličkih poremećaja. Prekomjerno lučenje androgena u prematurnoj adrenarhi čimbenik je rizika za razvoj dijabetesa tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, funkcionalnoga ovarijskog hiperandrogenizma i sindroma policističnih jajnika. U praćenju ove djece potrebno je stoga voditi računa o kasnijim mogućim metaboličkim komplikacijama, posebno u pretilo djece, djece koja su rođena mala za gestacijsku dob te djece niske rodne mase. Tijekom dijagnostičke obrade nužno je isključiti druge, patološke uzroke preuranjenoga spolnog razvoja. U djece s potvrđenom dijagnozom prematurne adrenarhe nije potrebno često provoditi kliničke kontrole ako su simptomi androgenog djelovanja blagi i bez progresije. No, potrebno je kliničko praćenje kako bi se isključio razvoj pravoga preuranjenog puberteta.

Prematurna adrenarha klinički je entitet koji još uvijek nije dovoljno razjašnjen. Buduća istraživanja vjerojatno će odgovoriti na pitanje radi li se samo o preuranjenom sazrijevanju nadbubrežne žlijezde s blagim tranzitornim metaboličkim promjenama ili je to prvi znak hiperandrogenizma i trajnoga metaboličkog poremećaja s posljedicama u odrasloj dobi.

## 5. ZAHVALE

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Neveni Krnić na susretljivosti, savjetima, uloženom trudu i pristupačnosti pri pisanju ovoga diplomskog rada.*

*Najveća hvala roditeljima i sestri na bezuvjetnoj ljubavi, velikoj podršci i strpljenju u svakom trenutku tijekom studiranja. Zahvaljujem i prijateljima koji su uvijek bili uz mene kao potpora tijekom studiranja.*

## 6. POPIS LITERATURE

- 1) Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7(147). doi:10.3389/fped.2019.00147
- 2) Mardešić D i sur., ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.; Str. 40-42, 623-625
- 3) Dumić M Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. *Medix*. 2013;19(104/105):216-22
- 4) Dattani MT, Tziaferi V, Hindmarsh PC. Evaluation of Disordered Puberty. U: Brook C, Clayton P, Brown R., ur. *Brooks's Clinical Pediatric Endocrinology*. 6. izd. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2009. Str. 213-238
- 5) Šimunić V i sur., ur. *Ginekologija*. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 34-36, 50, 80-89, 161-164
- 6) Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Front. Endocrinol*. 2018;9:410
- 7) Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and Abnormal Puberty. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i sur., ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- [ažurirano 08.08.2015.; pristupljeno 05.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279024/>
- 8) Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update*, 2005.;11(2):123-135
- 9) Wijayarathna R, de Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond. *Hum Reprod. Update*, 2016.;22(3):342-57
- 10) Kant R, Meena MK. Role of Kisspeptin in Puberty in Humans. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 2020.;32(12): 92-97
- 11) Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis – current perspective. *Endokrynol Pol*. 2015;66(6):534-47
- 12) Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(3):R131-9
- 13) Guyton AC, Hall JE., ur. *Guyton i Hall: Udžbenik medicinska fiziologija*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 965-981, 1021-1053

- 14) Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:165215. doi:10.1155/2015/165215
- 15) Tasker RC, McClure RJ, Acerini CL., ur., *Oxford Handbook of Paediatrics.* 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2013. Str. 460-461, 480
- 16) Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2015;17(4):273-81
- 17) Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74
- 18) Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology.* 2014;100(1):1-8
- 19) Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. An unusual presentation of a usual disorder: Van Wyk-Grumbach syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 2):S141-S143
- 20) Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):590-599
- 21) Cunha-Silva M, Brito VN, Macedo DB, Bessa DS, Ramos CO, Lima LG i sur. Spontaneous fertility in a male patient with testotoxicosis despite suppression of FSH levels. *Hum Reprod.* 2018;33(5):914-918
- 22) Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221-31
- 23) Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):574-581
- 24) Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2835-40
- 25) Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70(5):257-67
- 26) Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Adrenal changes associated with adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(1):19-26
- 27) Kaplowitz PB. For Premature Thelarche and Premature Adrenarche, the Case for Waiting before Testing. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(9-10):573-576
- 28) Pereira A, Iñiguez G, Corvalan C, Mericq V. High DHEAS Is Associated With Earlier Pubertal Events in Girls But Not in Boys. *J Endocr Soc.* 2017;1(7):800-808



- 29) Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):520-534
- 30) Ribeiro FA, Resende EAMR, Silva APD, Tomé JM, Palhares HMDC, Borges MF. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e836
- 31) Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21(6):671-96
- 32) Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):189-207
- 33) Cebeci AN, Taş A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(1):45-8
- 34) Cao B, Gong C, Wu D, Liang X, Li W, Liu M i sur., A cross-sectional survey of adrenal steroid hormones among overweight/obese boys according to puberty stage. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):414
- 35) Sopher AB, Jean AM, Zwany SK i sur., Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(6):1259-1264
- 36) Byrne ML, Whittle S, Vijayakumar N, Dennison M, Simmons JG, Allen NB. A systematic review of adrenarche as a sensitive period in neurobiological development and mental health. *Dev Cogn Neurosci.* 2017;25:12-28
- 37) Dorn LD, Hitt SF, Rotenstein D. Biopsychological and cognitive differences in children with premature vs. on-time adrenarche. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(2):137-46
- 38) Dorn LD, Rose SR, Rotenstein D, Susman EJ, Huang B, Loucks TL, Berga SL. Differences in endocrine parameters and psychopathology in girls with premature adrenarche versus on-time adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):439-48
- 39) Tissot A, Dorn LD, Rotenstein D, Rose SR, Sontag-Padilla LM, Jillard CL i sur., Neuropsychological functioning in girls with premature adrenarche. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012;18(1):151-6
- 40) Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, Eugster EA. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change over Time or with Treatment? *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):347-353

- 41) Kaya G, Yavas Abali Z, Bas F, Poyrazoglu S, Darendeliler F. Body mass index at the presentation of premature adrenarche is associated with components of metabolic syndrome at puberty. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1593-1601
- 42) Majzoub JA, Topor LS. A New Model for Adrenarche: Inhibition of 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 by Intra-Adrenal Cortisol. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(5):311-319
- 43) Brar PC, Dingle E, Ovidia D, Pivo S, Prasad V, David R. Interpretation of androgen and anti-Mullerian hormone profiles in a Hispanic cohort of 5- to 8-year-old girls with premature adrenarche. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(4):210-214
- 44) Cavarzere P, Mauro M, Gaudino R, Micciolo R, Piacentini G, Antoniazzi F. Role of Body Weight in the Onset and the Progression of Idiopathic Premature Pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(6):351-360
- 45) Uçar A, Saka N, Baş F, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F. Precocious adrenarche in children born appropriate for gestational age: is there a difference between genders? *Eur J Pediatr.* 2012;171(11):1661-6
- 46) Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7-e11
- 47) Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):69-77
- 48) Santos-Silva R, Costa C, Castro-Correia C, Fontoura M. Clinical, biochemical and gender characteristics of 97 prepubertal children with premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(11):1247-1252
- 49) Laakso, S. Genetic Variation in Premature Adrenarche – Association Studies on Candidate Genes in a Case-Control Cohort [disertacija]. Kuopio: Faculty of Medicine of the University of Kuopio; 2009.
- 50) Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1570-4
- 51) Panayiotopoulos A, Bhangoo A, Khurana D, Ten S, Michl J, Ghanny S. Glucocorticoid Resistance in Premature Adrenarche and PCOS: From Childhood to Adulthood. *J Endocr Soc.* 2020;4(9):bvaa111
- 52) Çelik N, Alp H, Çamtosun E, Alp E, Çelik S, Berk E. The Association between Premature Adrenarche and Cardiovascular Risk May Be Greater than Expected. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):7-14

- 53) Liimatta J, Utriainen P, Laitinen T, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Cardiometabolic Risk Profile Among Young Adult Females With a History of Premature Adrenarche, *Journal of the Endocrine Society*, 2019;3(10): 1771-1783
- 54) Mäntyselkä A, Lindi V, Viitasalo A, Eloranta AM, Ågren J, Väisänen S i sur., Associations of Dehydroepiandrosterone Sulfate With Cardiometabolic Risk Factors in Prepubertal Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2592-2600
- 55) Ille J. Metabolički sindrom u djece i adolescenata. *Paediatr Croat*, 2008;52(Supl 1):52-56
- 56) Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4282-

5

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. svibnja 1995. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Stenjevec i V. gimnaziju u Zagrebu. Akademske godine 2014./2015. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom. Moji stručni interesi obuhvaćaju područje pedijatrije, ginekologije i opstetricije.