

ЦИСТЕ И ТУМОРИ ЈАЈНИКА КАО УЗРОК ИЗОСЕКСУАЛНОГ ЛАЖНОГ ПРЕРАНОГ ПУБЕРТЕТА

Катарина МИТРОВИЋ, Драган ЗДРАВКОВИЋ, Татјана МИЛЕНКОВИЋ,
Катарина СЕДЛЕЦКИ, Зоран СТАНКОВИЋ

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Прерани пубертет код девојчица обележава развој секундарних полних одлика пре осме, односно менархе пре девете године. Узрока прераног пубертета има много, а класификују се у гонадотропин-зависне (централне) и гонадотропин-независне (периферне) облике. Најчешћи узроци изосексуалног лажног прераног пубертета су функционалне цисте јајника и јувенилни тумор ћелија гранулозе.

Циљ рада У раду су испитивани узроци и клиничке и хормонске одлике изосексуалног лажног прераног пубертета код девојчица.

Метод рада Испитивањем су обухваћене 34 девојчице препубертетског узраста (распон 0,5-9 година, просек 4,5 година) које су од 1995. до 2004. године болнички лечене због изосексуалног прераног пубертета, односно преране телархе са прераном менархом или без ње.

Резултати Изосексуални лажни прерани пубертет је утврђен код седам девојчица (20,6%). Узроци прераног полног sazревања код осталих испитаница били су: прави прерани пубертет код 10 девојчица (29,4%), изолована прерана теларха код 11 (32,4%) и изолована прерана менарха код шест девојчица (17,6%). Главне одлике код девојчица с изосексуалним лажним прераним пубертетом су: пораст дојки (100%), вагинално крвавење (57%), ниски нивои гонадотропних хормона у серуму (100%), високи нивои естрадиола (100%) и ултразвучни налаз цисте, односно тумора једног јајника (100%). Код шест девојчица узрок је била функционална циста јајника (код четири девојчице забележено је спонтано повлачење, а код две је извршена екстирпација цисте), а код једне јувенилни тумор ћелија гранулозе. За разлику од њих, код девојчица са правим прераним пубертетом, поред пораста дојки (100%), утврђени су и: пубична косматост (60%), убрзано растење (50%), узнапредовало sazревање костију (70%), фоликули у оба јајника и високи основни и стимулирани (гонадотропним ослобађајућим хормоном) нивои фоликулостимулишућег хормона (FSH) и лутеинизирајућег хормона (LH) (100%). Код девојчица с изолованом прераном телархом и изолованом прераном менархом телесна висина, костна зрелост, ултразвучни налаз на јајницима и нивои FSH и LH били су у складу с хронолошким узрастом.

Закључак Најчешћи узрок изосексуалног лажног прераног пубертета код девојчица је функционална циста јајника, која се често повлачи спонтано. Учесталост јувенилног тумора ћелија гранулозе, према нашем искуству, релативно је мала, а рано откривање омогућава излечење болести. Диференцијална дијагноза обухвата прави прерани пубертет, изоловану прерану теларху и менарху.

Кључне речи: девојчице; лажни прерани пубертет; циста јајника; јувенилни тумор ћелија гранулозе

УВОД

Код 95% здравих девојчица пубертет почиње између између осам и по и 13 година порастом дојки (*thelarché*). Менарха наступа у просеку две године касније, односно између 12 и по и 14 и по година [1].

Прерани пубертет се код девојчица одликује развојем секундарних полних одлика пре осме године, односно првом менструацијом пре девете године. Прави прерани пубертет (*Pubertas praecox vera*) је изазван активацијом хипоталамо-хипофизно-гонадне осовине и увек је изосексуалан. Лажни прерани пубертет (*Pubertas praecox spuria*) обележава развој секундарних полних одлика услед лучења полних хормона из јајника (обично изосексуалне природе) или надбубрежних жлезда (обично хетеросексуалне природе) [2, 3].

Најчешћи узрок изосексуалног лажног прераног пубертета код девојчица је функционална циста јајника [2]. Код здравих девојчица препубертетског узраста ултразвучним прегледом јајника нормално се уочавају цисте пречника мањег од 0,7 cm. Међутим, поједине цисте могу да се увећају и да луче велике количине естрогена. Тада су праћене супресијом секреције гонадотропних хормона. Цисте могу бити

унилатералне или билатералне. Најчешће се спонтано повлаче, код појединих девојчица рецидивирају, а некада је неопходно да се хируршки одстрани. Спонтано ишчезавање цисте или њено хируршко уклањање доводе до повлачења знакова пубертета [4, 5].

Други узрок изосексуалног лажног прераног пубертета је јувенилни тумор ћелија гранулозе, који је један од најчешћих тумора јајника у детињству са способношћу лучења естрогена. Тумор је малигне природе, обично се јавља пре 10. године, а описан је и код деце узраста до две године. Скоро увек је унилатералан. Лабораторијски је праћен високом секрецијом естрадиола и ниским нивоима гонадотропних хормона [6, 7].

Диференцијална дијагноза изосексуалног лажног прераног пубертета обухвата прави прерани пубертет, као и делимичне облике прераног пубертета – изоловану прерану теларху и изоловану прерану менарху.

ЦИЉ РАДА

Циљ овога рада је био да се испитају узроци и главне клиничке и хормонске одлике изосексуалног ла-

жног прераног пубертета које их разликују од дру-
гих узрока прераног пубертета код девојчица.

МЕТОД РАДА

Извршена је ретроспективна анализа клиничких и лабораторијских одлика код 34 девојчице просечног узраста од четири и по године (распон 0,5-9 година) које су од 1995. до 2004. испитиване у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду због прераног полног сазревања изосексуалног типа, односно прераног пораста дојки са менструационим крвављењем или порастом пубичне косматости или без њих.

Поред анамнезе добијене од родитеља и детаљног клиничког прегледа, почетна оцена је подразумевала: мерење телесне висине, која је, ради поређења степена одступања од нормалне, изражена као скор стандардне девијације (ССД), процену стадијума пубертета, који су, према стандардима Танера (*Tanner*), класификовани у пет стадијума [8], и одређивање зрелости костију на основу стандардне радиографије леве шаке методом Гројлиха (*Greulich*) и Пајла (*Pyle*) [9]. Степен развијености и грађа унутрашњих гениталија процењивао је сонографским апаратом (*Diasonic 1000*) са трансабдоменском сондом од 3,5 mHz гинеколог с искуством у испитивању деце. Такође је примењен стимулациони тест с интравенском применом гонадотропног ослобађајућег хормона – GnRH (60 µg/m² LHRH – *Relefact LHRH*[®], *Ferring*), при чему су узорци крви узимани на 0, 20 и 60 мину-

та. Нивои фоликулостимулишућег хормона (*FSH*) и лутеинизирајућег хормона (*LH*) су одређивани имунорадиометријским методом (*INEP* дијагностика, Земун, Србија и Црна Гора), а минимална сензитивност метода је била 0,1 ИЈ/л. Анализа концентрације естрадиола је вршена флуороимунолошким методом (*DELPHIA*, *Perkin-Elmer*, USA); доња граница осетљивости метода је 50 pmol/l.

Обрада података је извршена коришћењем дескриптивних статистичких метода: релативни бројеви, мере централне тенденције и скор стандардне девијације (ССД).

РЕЗУЛТАТИ

Узроци, хронолошки узраст, телесна висина (изражена као ССД) и зрелост костију код појединих испитаница у прераном пубертету приказани су у табели 1. Појава и учесталост секундарних полних одлика код девојчица с различитим узроцима прераног пубертета приказане су у табели 2.

Код свих девојчица с различитим узроцима прераног пубертета телесна висина и зрелост костију су у складу с хронолошким узрастом, с изузетком девојчица са правим прераним пубертетом (Табела 1). Код испитаница са изосексуалним лажним прераним пубертетом телесна висина (ССД=1,68) и зрелост костију су у складу с хронолошким узрастом (разлика између зрелости костију и хронолошког узраста била је пет месеци). Ултразвучним прегледом мале карлице код шест девојчица (85,7%) откривена је циста у

ТАБЕЛА 1. Узроци прераног пубертета, узраст, телесна висина и зрелост костију испитаница.

TABLE 1. Etiology of precocious puberty, chronological age, height and bone maturation.

| Узрок Etiology | Број испитаница Number of patients | Просечан узраст (распон) Average age (range) | Просечна телесна висина – ССД (распон) Average height velocity – SDS (range) | Просечна зрелост костију (распон) Average bone age (range) |
|---|---------------------------------------|---|---|---|
| Изосексуални лажни прерани пубертет Pseudoprecocious puberty | 7 | 3.5 (0.5-6.5) | 1.5 (0.7-3.6) | 4.0 (1.0-7.0) |
| Прави прерани пубертет Central precocious puberty | 10 | 5.5 (1.0-7.0) | 1.8 (-2.5-3.5) | 6.5 (3.0-11.0) |
| Прерана теларха Premature thelarche | 11 | 3.5 (0.5-7.0) | 1.3 (-0.1-2.6) | 4.5 (1.0-9.0) |
| Прерана менарха Premature menarche | 6 | 5 (1.5-9.0) | 0.6 (-0.1-1.5) | 4 (2.0-8.5) |

ССД – скор стандардне девијације

SDS – standard deviation score

ТАБЕЛА 2. Главне клиничке одлике девојчица с различитим узроцима прераног пубертета.

TABLE 2. Clinical manifestations of girls with different causes of precocious puberty.

| Узрок Etiology | Пораст дојки (%) Breasts enlargement (%) | Пубична косматост (%) Pubic hair (%) | Менарха (%) Menarche (%) | Убрзано растење (%) Increased growth (%) |
|---|---|---|-----------------------------|---|
| Изосексуални лажни прерани пубертет Pseudoprecocious puberty | 7 (100) | - | 4 (57) | - |
| Прави прерани пубертет Central precocious puberty | 10 (100) | 6 (60) | 2 (20) | 5 (50) |
| Иzolована теларха Premature thelarche | 11 (100) | - | - | - |
| Иzolована менарха Premature menarche | - | - | 6 (100) | - |

пределу једног јајника, код свих праћена увећањем утеруса и задебљањем ендометријума. У току периода надгледања од једног до три месеца код четири девојчице је дошло до регресије, а код две је, због повећања цисте, предузето хируршко лечење. Код једне испитанице је у пределу једног јајника откривен солидни тумор. Тумор је екстирпирани у целини, а патохистолошким анализом је доказан јувенилни тумор ћелија гранулозе. После периода надгледања од више од шест година ултразвучном и хормонском анализом нису откривени знаци рецидива тумора.

Изолована прерана теларха је забележена код 11 девојчица просечног узраста од три и по године (распон 0,5-7,0). Осим повећања жлезданог ткива дојки, који је дијагностикован код свих 11 испитаница (100%), остали знаци пубертета нису уочени. Све девојчице су имале телесну висину (ССД=1,29) и зрелост костију у складу с хронолошким узрастом. Код шест девојчица с изолованом прераном менархом просечан узраст је био пет година (распон 1,5-9). Телесна висина (ССД=0,6) и зрелост костију су биле у складу с хронолошким узрастом.

Лабораторијске одлике код девојчица с различитим узроцима прераног пубертета су приказане у табели 3.

ДИСКУСИЈА

Изосексуални лажни прерани пубертет код девојчица одликује се развојем секундарних полних одлика пре осме године, а изазван је лучењем естрогених хормона независно од активације хипоталамо-хипофизно-гонадне осовине. Ово стање може бити изазвано аутономном секрецијом естрогена из цисти јајника, неоплазма јајника или услед деловања естрогена егзогеног порекла.

Функционална циста јајника је описана као најчешћи узрок изосексуалног лажног прераног пубертета [6]. У групи наших испитаница са функционалном цистом јајника, просечног узраста од три и по године, поред пораста дојки најчешћа тегоба и разлог забринутости родитеља су понављана вагинална крвављења која имају особине менструационих крвављења. Телесна висина и зрелост костију биле су у

складу с хронолошким узрастом. Цисте се најлакше откривају ултразвучним прегледом мале карлице. У прилог постојању цисте која аутономно лучи естрогене говори типичан хормонски налаз ниских (препубертетских) нивоа *FSH* и *LH*, изостанак њиховог повећања у току стимулационог теста на *GnRH* и налаз високих концентрација естрадиола. У литератури се наводи да најчешће долази до спонтане регресије цисте, мада код појединих девојчица циста може да рецидивира. Код прогресивног раста праћеног напредовањем знакова пубертета и одржавањем високих концентрација естрадиола у серуму препоручује се хируршко уклањање цисте [4, 10]. Обично се пре предузимања операције еволуција цисте прати од три месеца до шест месеци. Основни услов за одлагање операције је негативан налаз туморских „показатеља” типичних за друге врсте тумора јајника.

Јувенилни тумор ћелија гранулозе је најчешћи тумор јајника у детињству који има естрогено деловање, у 80% случајева открива се код девојчица млађих од 10 година, а знаци прераног пубертета су испољени само код 2-3% болесница [11-14]. Тумор је малигне природе. Лучење естрогена повезано са знацима прераног пубертета омогућује рано откривање тумора, односно побољшава прогнозу у погледу лечења. Код наше болеснице јувенилни тумор ћелија гранулозе откривен је у узрасту од 20 месеци. Тумор је уклоњен у целини, а девојчица шест година после операције нема клиничке, хормонске, нити ултразвучне знаке рецидива болести.

Лажни прерани пубертет код девојчица може да настане због акцидентне ингестије естрогена (контрацептивне таблете) или применом козметичких препарата с естрогеним дејством. Код егзогеног уноса естрогена типична је тамна пребојеност ареола дојки, што се обично не јавља код ендогеног условљеног облика прераног пубертета [2]. Диференцијална дијагноза изосексуалног лажног прераног пубертета обухвата прави прерани пубертет, као и делимичне облике прераног пубертета – изоловану прерану теларху и изоловану прерану менарху.

Прави прерани пубертет се чешће јавља код девојчица него код дечака. У нашој групи код 10 испитаница дијагностикован је прави прерани пубертет. Главне одлике које их одвајају од девојчица с изосек-

ТАБЕЛА 3. Лабораторијске одлике девојчица с различитим узроцима прераног пубертета.

TABLE 3. Laboratory findings of girls with different causes of precocious puberty.

| Узрок Etiology | FSH/LH (mIU/l) | FSH/LH max. (mIU/l) | Естрадиол (pmol/l) | Ултрасонографски налаз Ultrasonographic findings | |
|---|-------------------|------------------------|-----------------------|---|--|
| | | | | Утерус Uterus | Јајници Ovaries |
| Изосексуални лажни прерани пубертет Pseudoprecocious puberty | 0.8/0.5 | - | 520 | Увећан Enlarged | Циста/тумор Cyst/tumor |
| Прави прерани пубертет Central precocious puberty | 2.3/1.1 | 11.2/4.6 | 85 | Увећан Enlarged | Увећани са фоликулима Enlarged with follicles |
| Изолована теларха Premature thelarche | 2.8/0.3 | 22.2/4.3 | <50 | Инфантилан Infantile | Инфантилни Infantile |
| Изолована менарха Premature menarche | 1.9/0.5 | - | <50 | Инфантилан Infantile | Инфантилни Infantile |

FSH – фоликулостимулишући хормон; LH – лутенизирајући хормон; FSH/LH max. – током LH-RH теста
FSH – follicle stimulatig hormone; LH – luteinizing hormone; FSH/LH max. – during LH-RH test

суалним лажним прераним пубертетом су: удружено повећање пубичне косматости, убрзано растење и сазревање костију и повећање основних, односно концентрација гонадотропних хормона после стимулације егзогеним гонадотропним ослобађајућим хормоном [3]. Треба нагласити да унапредовало сазревање костију условљено прераним повећањем лучења естрогених хормона из јајника доводи до ранијег затварања епифиза дугих костију и често веома ниског раста у одраслом добу [2]. Важан дијагностички параметар за прави прерани пубертет је сонографски налаз повећања утеруса, повећање волумена и присуство фоликула у оба јајника [1].

Прерана теларха се одликује изолованим повећањем жлезданог ткива дојки, док други знаци пубертета изостају. Прерана теларха је бенигно стање, али може бити први знак правог или лажног прераног пубертета [2]. Девојчице код којих је постављена дијагноза изоловане преране телархе су биле млађе од осталих испитаница. Значајно је да су телесна висина, зрелост костију, сонографски преглед мале карлице, нивои *LH* и естрадиола у складу с хронолошким узрастом, док је ниво *FSH* повишен. Код девојчица с изолованом прераном телархом често се описују повећане вредности *FSH*, док је ниво *LH* увек препубертетски. Током периода надгледања ниво *FSH* се код већине девојчица нормализовао [3, 15, 16].

Изолована прерана менарха се одликује једним или понављаним менструационим крвављењем, док други знаци пубертета изостају. Јавља се знатно ређе од преране телархе. Код шест девојчица с изолованом прераном менархом телесна висина и зрелост костију у складу су с хронолошким узрастом, док су сонографски изглед унутрашњих гениталија и нивои *FSH* и *LH* (како основни, тако и после *LH-RH* стимулације) у складу с налазима код деце препубертетског узраста. Пре постављања дефинитивне дијагнозе изоловане преране менархе неопходно је да се, ради искључења других узрока крвављења, уради цитовагиноскопија. Други чести и важни узроци вагиналног крвављења су: вулвовагинитис, страно тело, пролапс уретре, ботриоидни сарком и други тумори [2, 17].

ЗАКЉУЧАК

Најчешћи изазивач изосексуалног лажног прераног пубертета је функционална циста јајника. На

основу нашег досадашњег искуства, код већине девојчица долази до спонтаног повлачења цисте, тако да не треба одмах предузимати хируршко лечење. Учесталост јуvenilног тумора ћелија гранулозе јајника је мала. Будући да је реч о тумору који је малигне природе, рано откривање и екстирпација тумора у целини побољшавају прогнозу у погледу излечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 129-48.
2. Zdravković D. Prerani pubertet. In: *Klinička pedijatrijska endokrinologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p.142-54.
3. Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. *Ped Clin North Am* 1997; (44):505-20.
4. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R. Follow-up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch Dis Child* 1999; 81: 53-6.
5. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3):434-8.
6. Garibaldi L. Pseudoprecocity due to lesion of the ovary. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1758-9.
7. Hines MC, Whittier FM, Baker B, Toy EC. The clinical evaluation and treatment of female precocious puberty. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003; 10:44-50.
8. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell; 1978. p.28-59.
9. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford: University Press; 1959.
10. Arisaka O, Shimura N, Nakayama Y, et al. Ovarian cysts in precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28(1):44-7.
11. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:575-96.
12. Perilongo G, Rigon F, Muria A. Oncologic causes of precocious puberty. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6(4):331-40.
13. Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A. Early isosexual precocious pseudopuberty revealing a juvenile granulosa cell tumor in a six-year-old girl. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32(4):311-4.
14. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65:447-5.
15. Rotenstein D. Precocious puberty in 3-year-old: too much, too little, too soon. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15:315-8.
16. Bath LE, Brown DC, Kelnar CJH. Precocious puberty. *Current Paediatrics* 1999; (9):242-6.
17. Choong CS, Fuller PJ, Chu S, et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; (87):49-56.

OVARIAN CYSTS AND TUMORS AS THE CAUSE OF ISOSEXUAL PSEUDOPRECOCIOUS PUBERTY

Katarina MITROVIĆ, Dragan ZDRAVKOVIĆ, Tatjana MILENKOVIĆ, Katarina SEDLECKI, Zoran STANKOVIĆ
Institute of Mother and Child Health Care of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade

INTRODUCTION Precocious puberty in girls is generally defined as appearance of secondary sexual characteristics before eight years of age. Menarche before the ninth birthday may serve as an additional criterion. Precocious puberty is divided in central precocious puberty and pseudoprecocious puberty. Central precocious puberty (GnRH dependent) occurs because of premature activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and activity of gonadotrophins. Pseudoprecocious puberty (GnRH independent) is caused by activity of sexual steroids that are not the result of gonadotrophin activity.

OBJECTIVE Objective of our study was to examine the etiology, clinical and laboratory manifestations of isosexual pseudoprecocious puberty in girls.

METHOD In the period between 1995 and 2004, clinical and laboratory findings of 34 girls with precocious puberty were studied at the Endocrine Department of the Institute of Mother and Child Health Care of Serbia. Initial evaluations included height measurement, staging of puberty, bone age assessment and pelvic ultrasound. Important diagnostic sonographic parameters of precocious puberty were the volumes of ovaries and uterus as well as ovarian structure. The initial hormonal evaluation included measuring of plasma oestradiol, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). The luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) stimulation test was used to evaluate LH and FSH responsiveness ($60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ LHRH-Relefact LHRH[®], Ferring). Blood samples were collected at 0, 20 and 60 minutes. Basal and GnRH stimulated LH and FSH were determined by immunoradiometric assay. Estradiol concentration was measured using the fluoroimmunoassay.

RESULTS Thirty-four girls aged 6 months to 9 years (mean age 4.5 years) with precocious puberty were studied during the period of 9 years. Eleven girls presented with breast devel-

opment, six with vaginal bleeding and seventeen with signs of puberty. On the basis of clinical signs, bone age, estradiol levels and LHRH test, premature thelarche was diagnosed in eleven patients (32.4%), premature menarche in six (17.6%) and central precocious puberty in ten girls (29.4%). Seven girls (20.6%) presented with pseudoprecocious puberty. Pelvic ultrasound examination revealed unilateral ovarian cysts in six patients and granulosa cell tumor in one. Elevated estrogen serum levels and failure of gonadotropin responses after gonadotropin releasing hormone were the classical findings in patients with isosexual pseudoprecocious puberty during the acute period of disease. In four patients, the cyst decreased spontaneously after several months, while in two patients, the cyst was removed by laparotomy. Surgical treatment was performed in a patient with granulosa cell tumor.

CONCLUSION Our work demonstrates that autonomous functional ovarian follicle cyst is the most often cause of isosexual pseudoprecocious puberty. Short period of observation is suggested because the cyst can resolve spontaneously. On the other hand, juvenile granulosa cell tumor, as highly malignant tumor, should be removed as soon as diagnosis is established.

Key words: girls; pseudoprecocious puberty; ovarian cyst; juvenile granulosa cell tumor

Katarina MITROVIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i
deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
Radoja Dakića 8, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 310 8118
E-mail: katarina1@verat.net