

**ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ в
съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда
за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и
референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на
здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.**

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Хиперфункции на хипофизата. Централен ранен пубертет (ЦРП). Гонадотропин-зависим ранен пубертет
Определение на заболяването
ЦРП се характеризира с развитието на вторични полови белези, ускорен растеж и костно съзряване, преди нормалната пубертетна възраст (8 години при момичета и 9 години при момчетата). Дължи се на преждевременно активиране на оста хипоталамус-хипофиза-гонади. Той е идиопатичен или вторичен (тумори, инфекции на ЦНС, мозъчни малформации, травми и наранявания). Някои случаи на ЦРП са свързани с мутации в MKRN3 (15q11.2) ген, KISS1 (1q32) и KISS1R (19p13.3). Лечението се провежда с GnRH агонисти и продължава до около нормалната възраст за пубертетно развитие.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
E22.8
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA759 Централен ранен пубертет ORPHA169615 Идиопатичен централен ранен пубертет ORPHA169618 Вторичен централен ранен пубертет
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Няма
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Няма
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Общата честота на централния ранен пубертет е от 1:5000 до 1:10 000 деца. Разпространението на всички форми на преждевременен пубертет в Дания е 0,2% при момичетата и <0,05% при момчетата. Годишната честота на преждевременния пубертет при момичетата варира между 15-29 на 100 000 момичета, а при момчетата е приблизително 10 до 15 пъти по-ниска (1). В Испания годишната честота на централния ранен пубертет при момичета е 1,1 на 100 000 (2). Повишен риск за смъртност има при пациентите с тумори на ЦНС от свързаните с тумора (3).
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence

- of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116:1323–1328., Google Scholar CrossRef, Medline
2. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta I, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4305–4313., Google Scholar Abstract, Medline
3. Paul B Kaplowitz, MD, PhD; Chief Editor: Stephen Kemp, MD, Ph Precocious Puberty. Medscape.2013

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Декларирам, че централният ранен пубертет съответства с дефиницията за рядко заболяване, съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Критерии за диагностициране на заболяването

Идиопатичен централен ранен пубертет:

1. Изява на вторични полови белези преди 8 годишна възраст при момичета и преди 9 годишна възраст при момчета
2. Растежна скорост повече от 2 SDS
3. Ускорена костна възраст – повече от 2 години от календарната възраст
4. Пубертетни нива на половите хормони (ЛХ; ФСХ; ЛХ/ФСХ>1, естрадиол или тестостерон)
5. Пубертетен тип отговор при теста с ЛХ-РХ аналог
6. Нормален образ на ЯМР на ЦНС.

При вторичния централен ранен пубертет ЯМР на ЦНС е с данни за патологични промени.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Central precocious puberty - treatment protocol, Starship Children's health
2. García H¹, Youlton R, Burrows R, Catanni A. Consensus on the diagnosis and treatment of central early puberty. 2003 Jan;131(1):95-110

Алгоритми за диагностициране на заболяването

1. Анамнеза, преглед на пациента, антропометрични показатели
2. Изследвания:
 - Рентгенография на китка и череп с центраж sella turcica
 - Хормонални изследвания: ЛХ, ФСХ, естрадиол, тестостерон, тиреоидни хормони
 - Ехография на надбъбреци и гонади
 - ЛХ-РХ стимулационен тест
 - ЯМР на ЦНС.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Pediatric Precocious Puberty, Children's National Health System
2. García H¹, Youlton R, Burrows R, Catanni A. Consensus on the diagnosis and treatment of central early puberty. 2003 Jan;131(1):95-110
3. Central precocious puberty - treatment protocol, Starship Children's health

Алгоритми за лечение на заболяването

Целта на лечението за преждевременен пубертет е да се спре развитието на вторичните полови белези и евентуално да намалее скоростта на прогресията им. Лечението зависи от вида на централния преждевременен пубертет. При идиопатичния се използва успешно синтетичния ЛХ-РХ хормон (LHRH) за спиране на процеса на половото съзряване. Използва се депо-препарат с и.м приложение на всеки 28 дни

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Пенева Л., Е. Стефанова. Резултати от лечението на ранен централен пубертет у момичета с аналози на гонадотропин – рилизинг хормон (GnRH-A). Педиатрия 2012 (4), 45-48
 2. Stanford Children's Health. Precocious Puberty (Early Puberty)
 3. García H¹, Youlton R, Burrows R, Catanni A. Consensus on the diagnosis and treatment of central early puberty. 2003 Jan;131(1):95-110
 4. John S. Fuqua. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update 2013
 5. Central precocious puberty - treatment protocol, Starship Children's health
-

Алгоритми за проследяване на заболяването

1. Проследяване по време на лечение с ЛХ-РХ аналог – на всеки 6 месеца: антропометрични показатели, пубертетно развитие, биохимични, хормонални (ЛХ, ФСХ, естрадиол или тестостерон) изследвания, преглед от офталмолог (визус и очни дъна), 1 път в годината е необходима рентгенография на китка за определяне на костна възраст.
2. След спиране на лечението – пациентите се проследяват във връзка с повишения при тях риск за поликистично-овариален синдром, ЛОСАН, затлъстяване, захарен диабет тип 2, диабет, сърдечно-съдови заболявания, рак на млечната жлеза, ендометриален карцином

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Pediatric Precocious Puberty, Children's National Health System
2. Central precocious puberty - treatment protocol, Starship Children's health

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

При необходимост може да се окаже психологична помощ на детето във връзка с преждевременно появилите се пубертетни признаци

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Не са приложими

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Не са приложими

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Децата, които са с изява на преждевременен пубертет е необходимо да бъдат хоспитализирани в Клиника за лечение на ендокринологични заболявания. Условието там позволяват да се проведат необходимите изследвания и консултации за диагностичното уточняване, да се проследяват пациентите, които провеждат лечение с ЛХ-РХ аналог и да се отчита ефекта от провежданата терапия. Има квалифициран медицински персонал, специалисти – консултанти и апаратура за необходимите изследвания. Финансирането ще се осъществява от НЗОК с изпълнение на клинична пътека

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Отделението по ендокринология на СБАЛДБ е първото в страната. Клиничният опит за лечение на централен ранен пубертет с аналози на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH-A) започва още от 90-те години. С резултати от лечението на по-голяма група деца е участвано в конгрес на Европейската асоциация по детска ендокринология (ESPE) през 1994г. През 2007г. след специално свикана конференция на ESPE и Американското дружество по детска ендокринология (LWPES) е прието лечението с GnRH-A да е терапевтичният стандарт при лечение на централен ранен пубертет. В отделението са диагностицирани и лекувани деца от 23 месечна до 7 годишна възраст и са лекувани приблизително 100 деца. Медицинският персонал има необходимата подготовка за диагноза, лечение и проследяване на тези деца. Към настоящия момент в отделението се лекуват 10 момичета с идиопатичен ранен пубертет с ЛХ-РХ аналог с добър ефект

Публикации:

1. Пенева Л., Е. Стефанова. Резултати от лечението на ранен централен пубертет у момичета с аналози на гонадотропин – рилизинг хормон (GnRH-A). Педиатрия 2012 (4), 45-48
2. Стефанова Е. Пубертет. GP News 2013, Април
3. Стефанова Е. Преждевременен /ранен/ пубертет. GP News 2013,10,11
4. Димитрова М., Е. Стефанова. Генетика на гонадотропин-зависимия ранен пубертет. Педиатрия. Supplementum 2015, 33-36.

16.06.2016г.

Доц. д-р Елисавета Стефанова, д.м.



Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Децата, които са с изява на преждевременен пубертет е необходимо да бъдат хоспитализирани в Клиника за лечение на ендокринологични заболявания. Условието там позволяват да се проведат необходимите изследвания и консултации за диагностичното уточняване, да се проследяват пациентите, които провеждат лечение с ЛХ-РХ аналог и да се отчита ефекта от провежданата терапия. Има квалифициран медицински персонал, специалисти – консултанти и апаратура за необходимите изследвания. Финансирането ще се осъществява от НЗОК с изпълнение на клинична пътека

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Отделението по ендокринология на СБАЛДБ е първото в страната. Клиничният опит за лечение на централен ранен пубертет с аналози на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH-A) започва още от 90-те години. С резултати от лечението на по-голяма група деца е участвано в конгрес на Европейската асоциация по детска ендокринология (ESPE) през 1994г. През 2007г. след специално свикана конференция на ESPE и Американското дружество по детска ендокринология (LWPES) е прието лечението с GnRH-A да е терапевтичният стандарт при лечение на централен ранен пубертет. В отделението са диагностицирани и лекувани деца от 23 месечна до 7 годишна възраст и са лекувани приблизително 100 деца. Медицинският персонал има необходимата подготовка за диагноза, лечение и проследяване на тези деца. Към настоящия момент в отделението се лекуват 10 момичета с идиопатичен ранен пубертет с ЛХ-РХ аналог с добър ефект

Публикации:

1. Пенева Л., Е. Стефанова. Резултати от лечението на ранен централен пубертет у момичета с аналози на гонадотропин – рилизинг хормон (GnRH-A). Педиатрия 2012 (4), 45-48
2. Стефанова Е. Пубертет. GP News 2013, Април
3. Стефанова Е. Преждевременен /ранен/ пубертет. GP News 2013,10,11
4. Димитрова М., Е. Стефанова. Генетика на гонадотропин-зависимия ранен пубертет. Педиатрия. Supplementum 2015, 33-36.

PubMed ▼

Abstract

Full text links

PEDIATRICS

FINAL VERSION

Pediatrics. 2005 Dec;116(6):1323-8.

Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries.

Teilmann G¹, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To our knowledge, no population-based epidemiologic studies on the incidence and prevalence of precocious pubertal development have been published. Danish national registries provide sufficient data for estimating the prevalence and incidence of this condition. The aim of this study was to estimate the prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark in a 9-year period.

METHODS: The age- and gender-specific incidence rates as well as prevalence rates of precocious pubertal development in Denmark were estimated using data from the Danish National Patient Registry and Statistics Denmark from 1993 to 2001.

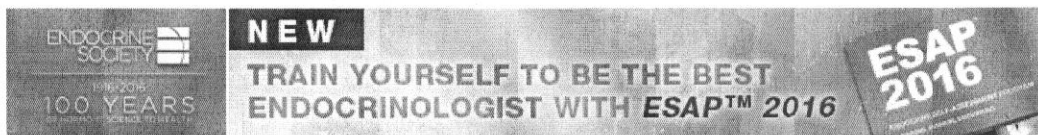
RESULTS: Overall, 670 children with precocious pubertal development were registered with a diagnosis of precocious puberty (PP) from 1993 to 2001, corresponding to 50 to 70 new cases of PP per year in Denmark. The incidence of PP was constant during the study period from 1993 to 2001. The incidence of PP subdivided by gender and age at diagnosis was approximately 0.5 per 10000 in girls who were younger than 2 years, decreasing to levels below 0.05 per 10000 in girls aged 2 to 4 years, thereafter gradually rising to 8 per 10000 for girls aged 5 to 9 years. For boys who were younger than 8 years, the incidence was very low (<1 per 10000) and increased only slightly to 1 to 2 per 10000 in boys aged 8 to 10 years. The prevalence of PP was approximately 20 to 23 per 10000 in girls, whereas the prevalence was fivefold lower for boys (<5 per 10000).

CONCLUSIONS: From this first epidemiologic study based on national registries, we estimated that 0.2% of all Danish girls and <0.05% of Danish boys had some form of precocious pubertal development.

PMID: 16322154 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms

LinkOut - more resources



[Home](#) > [The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism](#) > [List of Issues](#) > [Volume 95, Issue 9](#) > [Central Precocious Puberty i...](#)

[PREVIOUS ARTICLE](#)
[NEXT ARTICLE](#)

Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration

Leandro Soriano-Guillén, Raquel Corripio, José Ignacio Labarta, Ramón Cañete, Lidia Castro-Feijóo, Rafael Espino, and Jesús Argente

Address all correspondence and requests for reprints to: Professor Jesús Argente, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Department of Pediatric Endocrinology, Avenida Menéndez Pelayo, 65, E-28009 Madrid, Spain. E-mail: argentefen@terra.es.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1025>

Received: May 04, 2010

Accepted: May 24, 2010

First Published Online: April 30, 2011

[ABSTRACT](#) | [FULL TEXT](#) | [FIGS](#) | [REFS](#) | [PDF](#) | [CITED BY](#)

Abstract

Context: No epidemiological data are available on central precocious puberty (CPP) in the general population or in adopted or immigrant children in Spain.

Objective: We aimed to study the incidence and prevalence of CPP, assess the risk of developing this disorder among adopted and immigrant children, and analyze the predictive variables of CPP associated with intracranial pathology.

Design, Settings, and Patients: An observational study of children diagnosed with CPP in Spain was carried out between January 2008 and January 2010. A computer program was designed to process clinical and biological data and information on 250 patients treated in 34 pediatric endocrinology units throughout the country.

Results: Of the patients registered, 226 were girls and 24 were boys. The global incidence rate of CPP was 5.66 cases per million person-years at risk, with an annual incidence ranging between 0.02 and 1.07 new cases per 100,000. The relative risk of CPP in domestic and internationally adopted children compared with those born in Spain was 27.82 (19.99–38.77), whereas the relative risk among immigrants was 1.55 (0.97–2.38). A logistic regression model developed for the study showed that the combined effect of four variables had a significant influence over the presence of organic disease: being male, having been adopted, age at diagnosis, and estimation of adult height.

Conclusions: CPP is a rare disease whose risk markedly increases with both national and international adoption but is not influenced by immigration. These results suggest a psychological influence on CPP.

Share this article with your colleagues.

Endocrine Society

Statement of Principle
 Scientific Statements
 Clinical Practice Guidelines
 Continuing Medical Education: Clinical Practice
 Guidelines and Translational Endocrinology &
 Metabolism
 Position Statements

E-TOC subscribe to receive
new content alerts

Article/Chapter Tools

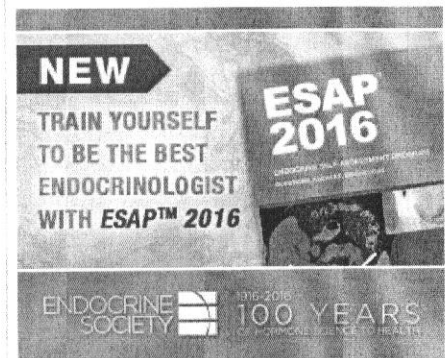
[Download Figures PowerPoint Slides](#)

[Add to Favorites](#)

[Download Citation](#)

[Track Citation](#)

[Rights & Permissions](#)



The first epidemiological data regarding incidence and prevalence of central precocious puberty (CPP) in children from Spain are described. Adoption, but not immigration, increases the risk of CPP.

Affiliations

Pediatric Endocrinology Unit (L.S.-G.), Institute of Biomedical Research-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, E-28049 Madrid, Spain; Pediatric Endocrinology Unit (R.C.), Corporación Parc Taulí Hospital de Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, E-08193 Barcelona, Spain; Pediatric Endocrinology Unit (J.I.L.), Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Universidad de Zaragoza, E-50009 Zaragoza, Spain; Pediatric Endocrinology Unit (R.C.), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Universidad de Córdoba, E-14071 Córdoba, Spain; Pediatric Endocrinology, Growth, and Adolescence Unit (L.C.-F.), Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, E-15705 Santiago de Compostela, Spain; Pediatric Endocrinology Unit (R.E.), Hospital Valme, E-41014 Sevilla, Spain; Department of Pediatrics (J.A.), Universidad Autónoma de Madrid, Department of Pediatric Endocrinology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús and Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, E-28009 Madrid, Spain

Letters to the Editor

Click here for guidelines and instructions.

OpenAthens/Shibboleth Authentication

ARTICLE SHORTLIST

PUBLICATION SHORTLIST

You do not have any Favorites.

AUTHORS

LIBRARIANS

Submit a Book Proposal

Click the title above to read Wiley's book proposal guidelines.

Submit a Manuscript

Authors interested in submitting a manuscript to Endocrine Society journals may do so through the manuscript submission system. Click the title above for details.

Support and Help
Opening PDFs with Firefox
Sign In and Authentication
Contact Us

REGISTER NOW
CEU2016EBR
CLINICAL ENDOCRINOLOGY UPDATE | ENDOCRINE BOARD REVIEW
SEPTEMBER 8-12, 2016
SEATTLE, WA
ENDOCRINE SOCIETY 1916-2016 100 YEARS OF HORMONE SCIENCE TO HEALTH

Contact | Privacy Policy | Terms of Use

© 2016 Endocrine Society

Connect with Us f t in

2055 L Street NW, Suite 600 | Washington, DC 20036 | 202.971.3636 | 888.363.6274

PUBLICATIONS

- Clinical Guidelines
Scientific Statements
Endocrine News

JOURNALS

- Endocrinology
Endocrine Reviews
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Molecular Endocrinology
Hormones and Cancer

LATEST TWEETS

PubMed

Abstract

Rev Med Chil. 2003 Jan;131(1):95-110.

[Consensus on the diagnosis and treatment of central early puberty].

[Article in Spanish]

García H¹, Youlton R, Burrows R, Catanni A; Rama de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Author information

Abstract

The beginning of puberty is marked by breast growth in girls and testicular enlargement in boys. These occur at the age of 10.5 +/- 2.0 years in females and 11.5 +/- 2.0 years in males. Recent but controversial publications suggest that these events are being observed at younger ages, at least in the USA. There are no studies demonstrating that this is true in Chile. For this reason we still consider that puberty is precocious when it occurs before 8.0 years in girls and before 9.0 years in boys. True or central precocious puberty (CPP) must be distinguished from peripheral or pseudoprecocious puberty (PPP), from premature telarche and from premature adrenarche. We suggest that the workup of a patient with premature development should include an LHRH test to demonstrate if the hypothalamic-pituitary axis is activated, plasma levels of sex steroids, bone age and pelvic ultrasound in girls. All children with CPP should have a CAT scan or MNR of the brain, since a lesion of the central nervous system is observed in 15% of the girls and 50% of the boys with CPP. Additional studies are needed in cases of PPP. The aim of treating CPP is to avoid adult short stature that results from premature fusion of the epiphysis and to avoid eventual emotional and psychological stress. Treatment consists of monthly intramuscular injections of a depot preparation of LHRH analogs. Suppression of pituitary and gonadal activity produces regression of secondary sex characteristics and slowing down of growth velocity and bone maturation. The opportunity, duration of treatment and their effect on final stature are discussed.

PMID: 12643227 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

PubMed Commons

[PubMed Commons home](#)

0 comments

[How to join PubMed Commons](#)

Precocious Puberty (Early Puberty)

What is precocious puberty (early puberty)?

Abnormally early puberty is called precocious puberty and is characterized by the early development of sexual characteristics in girls before the age of 8 and in boys before the age of 9. Most children with the disorder grow fast at first, but also finish growing before reaching their full genetic height potential.

What causes precocious puberty?

Early puberty and sexual development may be caused by tumors or growths of the ovaries, adrenal glands, pituitary gland, or brain. Other causes may include central nervous system abnormalities, family history of the disease, or certain rare genetic syndromes. In many cases, no cause can be found for the disorder. Two types of precocious puberty include the following:

Gonadotropin-dependent precocious puberty. Also known as central precocious puberty, this form of precocious puberty is the most common, affecting most girls with the disorder and half of boys with the disorder. The puberty is triggered by the premature secretion of gonadotropins (hormones responsible for puberty). Researchers believe that the premature maturation of the hypothalamus-pituitary-ovarian axis causes this disorder in girls. However, in the majority of cases, no cause for the early secretion of gonadotropin hormones can be found.

Gonadotropin-independent precocious puberty. This is a form of precocious puberty that is not triggered by the early release of gonadotropin hormones.

What are the symptoms of precocious puberty?

The following are the most common symptoms of precocious puberty. However, each child may experience symptoms differently. As in normal puberty, symptoms of precocious puberty include the onset of secondary sexual characteristics, including:

Girls:

- Breasts
- Pubic and underarm hair
- Menstruation
- Ovulation

Boys:

- Enlarging penis and testicles
- Pubic and underarm hair
- Facial hair
- Spontaneous erections
- Production of sperm
- Development of acne
- Deepening of the voice

Other characteristics of the disorder include:

- Typical moodiness associated with the hormonal changes
- Increased aggression
- Taller than peers, at first

How is precocious puberty diagnosed?

In addition to a complete medical history and physical examination of your child, diagnosis of precocious puberty may include:

X-ray. A diagnostic test that uses invisible electromagnetic energy beams to produce images of internal tissues, bones, and organs onto film. A bone X-ray may be performed to determine bone age.

Measurement of gonadotropins (LH and FSH), estradiol, testosterone, and/or thyroid hormones.

Ultrasound (also called sonography) of the adrenal glands and gonads (ovaries and testes). This diagnostic imaging technique uses high-frequency sound waves and a computer to create images of blood vessels, tissues, and organs. Ultrasounds are used to view internal organs as they function, and to assess blood flow through various vessels.

Gonadotropin-stimulating hormone (GnRH). This hormone, produced by the hypothalamus in the brain, stimulates the pituitary gland to release gonadotropins, which, in turn, stimulate the production of sex hormones from the gonads. This stimulation test will determine the form of precocious puberty (gonadotropin-dependent or gonadotropin-independent).

Magnetic resonance imaging (MRI). A diagnostic procedure that uses a combination of large magnets, radiofrequencies, and a computer to produce detailed images of organs and structures within the body.

What is the treatment for precocious puberty?

Specific treatment for precocious puberty will be determined by your child's doctor based on:

- Your child's age, overall health, and medical history
- Extent of the condition
- Your child's tolerance for specific medications, procedures, or therapies
- Expectations for the course of the condition
- Your opinion or preference

The goal of treatment for precocious puberty is to stop, and possibly reverse, the onset of early puberty symptoms. Treatment will also depend on the type of precocious puberty and the underlying cause, if known.

New developments in hormone treatments for precocious puberty have led to the successful use of synthetic luteinizing-releasing hormone. This synthetic hormone appears to stop the sexual maturation process brought on by the disorder by halting the pituitary gland from releasing the gonadotropin hormones.

What is the emotional effect of precocious puberty on a child?

Early puberty will cause a child's body to change much sooner than his or her peers. This sense of being different, coupled with the hormonal change-induced emotional mood swings, may make a child feel self-conscious. Your child may feel uncomfortable about his or her sexual changes, as well. Helping your child cope with teasing from his or her peers, treating your child appropriately for his or her age, and boosting your child's self-esteem are important steps to help your child adjust more appropriately.

Pediatric Precocious Puberty

What is precocious puberty (early puberty)?

Abnormally early puberty is called precocious puberty and is characterized by the early development of sexual characteristics in girls before the age of 8 and in boys before the age of 9. Most children with the disorder grow fast at first, but also finish growing before reaching their full genetic height potential. Left untreated, most boys will not grow taller than 5 feet 2 inches, and girls often do not grow taller than 5 feet.

What causes precocious puberty?

Early puberty and sexual development may be caused by tumors or growths of the ovaries, adrenal glands, pituitary gland, or brain. Other causes may include central nervous system abnormalities, family history of the disease, or certain rare genetic syndromes. In many cases, no cause can be found for the disorder. Two types of precocious puberty include the following:

- **Gonadotropin-dependent precocious puberty**, also known as central precocious puberty, this form of precocious puberty is the most common, affecting most girls with the disorder and half of boys with the disorder. The puberty is triggered by the premature secretion of gonadotropins (hormones responsible for puberty). Researchers believe that the premature maturation of the hypothalamus-pituitary-ovaries axis causes this disorder in girls. However, in the majority of cases, no cause for the early secretion of gonadotropin hormones can be found.
- **Gonadotropin-independent precocious puberty**-this is a form of precocious puberty that is not triggered by the early release of gonadotropin hormones.

What are the symptoms of precocious puberty?

The following are the most common symptoms of precocious puberty. However, each child may experience symptoms differently. As in normal puberty, symptoms of precocious puberty include the onset of secondary sexual characteristics.

- **Girls:**

- Breasts
- Pubic and underarm hair
- Menstruation
- Ovulation

- **Boys:**

- Enlarging penis and testicles

- Pubic and underarm hair
- Facial hair
- Spontaneous erections
- Production of sperm
- Development of acne
- Deepening of the voice

Other characteristics of the disorder include:

- Typical moodiness associated with the hormonal changes
- Increased aggression
- Taller than peers, at first

How is precocious puberty diagnosed?

In addition to a complete medical [history and physical examination \(/~/media/cnhs-site/files/visiting-and-staying/havingsurgery/history_and_physical_form.ashx?la=en\)](#) of your child, diagnosis of precocious puberty may include:

- **X-ray**
- **Measurement of gonadotropins (LH and FSH), estradiol, testosterone, and/or thyroid hormones**
- **Ultrasound of the adrenal glands and gonads** (ovaries and testes)
- **Gonadotropin-stimulating hormone (GnRH) stimulation test** (produced by the hypothalamus to stimulate the pituitary gland to release gonadotropins, which, in turn, stimulate the production of sex hormones in the gonads) to determine the form of precocious puberty (gonadotropin-dependent or gonadotropin-independent)
- **Magnetic resonance imaging (MRI)**

Treatment

Specific treatment for precocious puberty will be determined by your child's physician based on:

- Your child's age, overall health, and medical history
- Extent of the condition
- Your child's tolerance for specific medications, procedures, or therapies
- Expectations for the course of the condition
- Opinion or preference

The goal of treatment for precocious puberty is to stop, and possibly reverse, the onset of early puberty symptoms. Treatment will also depend on the type of precocious puberty and the underlying cause, if known.

New developments in hormone treatments for precocious puberty have led to the successful use of synthetic luteinizing-releasing hormone (LHRH). This synthetic hormone appears to stop the sexual maturation process brought on by the disorder by halting the pituitary gland from releasing the gonadotropin hormones.

What is the emotional effect of precocious puberty on a child?

Early puberty will cause a child's body to change much sooner than his/her peers. This sense of being different, coupled with the hormonal change-induced emotional mood swings, may make a child feel self-conscious. Your child may feel uncomfortable about his/her sexual changes, as well. Helping your child cope with teasing from his/her peers, treating your child appropriately for his/her age, and boosting your child's self-esteem are important steps to help your child adjust more appropriately.

Children's Team

Providers



[Alison Boyce \(/choose-childrens/find-a-provider/alison-boyce\)](#)

[Endocrinologist \(/choose-childrens/conditions-and-treatments/diabetes-hormonal-disorders/adrenal-disorders\)](#)



[Paul Kaplowitz \(/choose-childrens/find-a-provider/paul-kaplowitz\)](#)

[Endocrinologist \(/choose-childrens/conditions-and-treatments/diabetes-hormonal-disorders/short-stature\)](#)



[Sheela Magge \(/choose-childrens/find-a-provider/sheela-magge\)](#)

[Endocrinologist \(/choose-childrens/conditions-and-treatments/obesity\)](#)



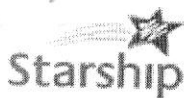
[Rinku Mehra \(/choose-childrens/find-a-provider/rinku-mehra\)](#)

[Endocrinologist \(/choose-childrens/conditions-and-treatments/diabetes-hormonal-disorders/diabetes-type-1-and-type-2\)](#)

Departments

Endocrinology and Diabetes (/departments/endocrinology-and-diabetes)

The Division of Endocrinology and Diabetes at Children's National Health System is the largest endocrinology program in the mid-Atlantic region. When you entrust your child's care our specialists, you can be assured that leading experts in the field are helping your child.



Home : [For Health Professionals](#) : [Starship Clinical Guidelines](#) : Central precocious puberty - treatment protocol



Starship Clinical Guidelines
developed by clinicians at Starship Children's Health

Central precocious puberty - treatment protocol

This document is only valid for the day on which it is accessed. Please read our [disclaimer](#).

Within this Document

- [Diagnosis](#)
- [Treatment of central precocious puberty](#)
- [Commencement](#)
- [First review at 6 months](#)
- [First 12 months and ongoing](#)

Diagnosis

Diagnosis of central precocious puberty (CPP) is made by a Paediatric Endocrinologist. This will include (but is not limited) to the following:

- Appropriate height assessments and clinical examination for CPP
- Bone Age X-ray
- Other imaging (MRI etc)
- Other blood tests as appropriate (thyroid function tests etc)
- GnRH Stimulation Test (see Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) Test in Children - available on ADHB policies, ADHB only)
 - LH and FSH (Time zero, +30, +45, +60 min)
 - Oestradiol/Testosterone at time zero. (**note** Oestradiol needs sensitive assay)

Children less than 2 years of age should be reviewed at a clinical case conference with specialist Paediatric Endocrinologists before starting treatment

Treatment of central precocious puberty

Agent of choice	Lucrin (depot leuprorelin acetate) intramuscular injection (IM)
-----------------	---

Second line

Zoladex (goserelin acetate) slow subcutaneous injection

Due to greater ease of administration Lucrin is our first line agent [1]

Commencement

Lucrin (depot leuprorelin acetate) IM 3 monthly (either 11.25mg or 22.5mg). The initial dose chosen is at the discretion of the referring consultant. Most children will achieve adequate pubertal suppression with 11.25 mg. Typically 85% of children are biochemically suppressed by 3 months and 95% by 6 to 12 months after starting treatment [2]. However, some children may require higher doses because of more difficult to treat conditions (e.g. hypothalamic hamartomas) or because they are larger (e.g. some children over 8 years or > 1m² body surface area).

First review at 6 months

(i.e. at the time of the 3rd injection)

Consultant clinical review plus LH and FSH level 1 hour after Lucrin (3rd injection)

- Dose adjustment if not suppressed (suppression defined as LH <2 iu/L) after 6 months of treatment.
- If already on 22.5 mg consider increased frequency; e.g. 2 monthly instead of 3 monthly.
- Review at 3 months may be appropriate for children with very advanced bone age or known difficult to control condition such as a hypothalamic hamartoma

First 12 months and ongoing

- Clinical review 3 monthly in the first year and if the child has well suppressed puberty clinically and biochemically, then doctor visits can be extended to 6 monthly thereafter.
- Check LH and FSH levels 1 hour post-Lucrin 6 monthly for the first year [3], then annually thereafter
- Annual bone age x-ray

If not biochemically suppressed AND there are signs of ongoing puberty or bone age advancement consider dose increase or frequency change as per information above.

References

1. Mouat FM, Hofman PL, Jefferies C, Gunn AJ, Cutfield WS: Initial growth deceleration during GnRH analogue therapy for precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70:751-756.
2. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N: Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol 2006;154:119-124.
3. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM: Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. Pediatrics 2002;109:E30.

Document Control

Date first published: 02 February 2015

Date last published: 02 February 2015

Document type: Clinical Guideline

Services responsible: Paediatric Endocrinology

Owner: Alister Gunn

Editor: Greg Williams

More From Starship

Starship Clinical Guidelines in development

We welcome your involvement. Find out what guidelines are currently in development or under review. ***Find out more...***

Starship Clinical Guidelines Governance and Format

Read about the governance process around the Starship Clinical Guidelines and how to format guidelines in development.

Precocious Puberty

- Author: Paul B Kaplowitz, MD, PhD; Chief Editor: Stephen Kemp, MD, PhD more...

Updated: Sep 03, 2015

Background

Precocious puberty refers to the appearance of physical and hormonal signs of pubertal development at an earlier age than is considered normal. For many years, puberty was considered precocious in girls younger than 8 years; however, recent studies indicate that signs of early puberty (breasts and pubic hair) are often present in girls (particularly black girls) aged 6-8 years. For boys, onset of puberty before age 9 years is considered precocious.

Early onset of puberty can cause several problems. The early growth spurt initially can cause tall stature, but rapid bone maturation can cause linear growth to cease too early and can result in short adult stature. The early appearance of breasts or menses in girls and increased libido in boys can cause emotional distress for some children.

Premature pubarche and premature thelarche are 2 common, benign, normal variant conditions that can resemble precocious puberty but are nonprogressive or very slowly progressive. Premature thelarche refers to the isolated appearance of breast development, usually in girls younger than 3 years; premature pubarche refers to appearance of pubic hair without other signs of puberty in girls or boys younger than 7-8 years. A thorough history, physical examination, and growth curve review can help distinguish these normal variants from true sexual precocity.

If the history, physical examination, and laboratory data suggest that a child exhibits early and sustained evidence of pubertal maturation, the clinician must differentiate central precocious puberty (CPP) from precocious pseudopuberty. Central precocious puberty, which is gonadotropin-dependent, is the early maturation of the entire hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, with the full spectrum of physical and hormonal changes of puberty. Precocious pseudopuberty is much less common and refers to conditions in which increased production of sex steroids is gonadotropin-independent (see Precocious Pseudopuberty). Correct diagnosis of the etiology of sexual precocity is critical, because evaluation and treatment of patients with precocious pseudopuberty is quite different than that for patients with central precocious puberty.

Pathophysiology

Most patients, particularly girls suspected of having central precocious puberty, are otherwise healthy children whose pubertal maturation begins at the early end of the normal distribution curve. CNS imaging studies of these otherwise healthy 6-year-old to 8-year-old girls usually reveal no structural abnormalities. A study of 200 girls in France identified abnormal brain imaging findings in 2% of girls whose onset of puberty was between age 6-8 years and in 20% of girls whose onset of puberty was before age 6 years.^[1] A smaller study from the United Kingdom reported abnormal findings in 15% of 67 girls.^[2] Abnormal CT scan or MRI findings are more frequent among boys with central precocious puberty than among girls with central precocious puberty.

The onset of puberty is caused by the secretion of high-amplitude pulses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) by the hypothalamus. The hypothesized mechanisms that suppress onset of puberty include (1) the HPG axis, which is highly sensitive to feedback inhibition by small amounts of sex steroids, and (2) central neural pathways that suppress the release of GnRH pulses.

CNS abnormalities associated with precocious puberty include the following:

- Tumors (eg, astrocytomas, gliomas, germ cell tumors secreting human chorionic gonadotropin [HCG])
- Hypothalamic hamartomas
- Acquired CNS injury caused by inflammation, surgery, trauma, radiation therapy, or abscess
- Congenital anomalies (eg, hydrocephalus, arachnoid cysts, suprasellar cysts)

High-amplitude pulses of GnRH cause pulsatile increases in the pituitary gonadotropin-luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Increased LH levels stimulate production of sex steroids by testicular Leydig cells or ovarian granulosa cells. Pubertal levels of androgens or estrogens cause the physical changes of puberty, including penile enlargement and sexual hair in boys and breast development in girls. These levels also mediate the pubertal growth spurt. Increased FSH levels cause enlargement of the gonads in both sexes and eventually promote follicular maturation in girls and spermatogenesis in boys.

Epidemiology

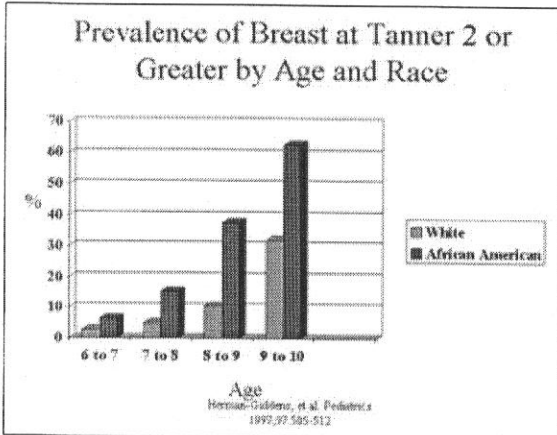
Frequency

United States

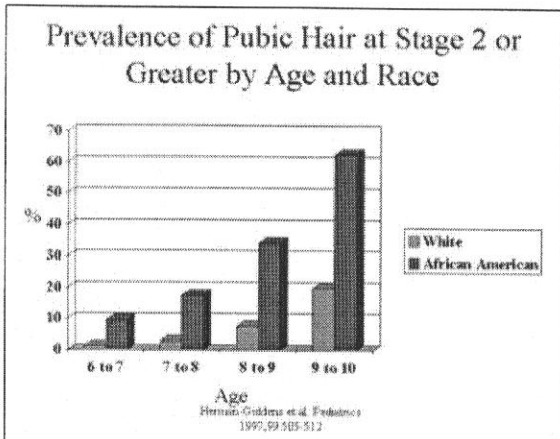
The frequency of findings suggestive of precocious puberty in girls and boys largely depends on whether one is looking at genital hair or breast development as well as the age at which the condition is considered precocious.

In 1969, Marshall and Tanner published the results of their study of 192 white British girls.^[3] These researchers stated that the average age of thelarche was 11 years and they defined precocious puberty in girls as that which started before age 8 years. No studies that looked at the age of appearance of breast and pubic hair in normal children were performed in the United States during that same time. However, many in the United States had the impression that girls had been maturing earlier than in the past.

No data were available to confirm this impression until 1997, when Herman-Giddens et al reported on the incidence of breast and pubic hair development by age and race in 17,000 US girls aged 3-12 years.^[4] They used the established definition that breast or pubic development in girls was precocious before age 8 years and estimated that approximately 8% of white and 25% of black girls in the United States exhibited evidence of sexual precocity. The results of this study are illustrated in the images below.



Graph represents the prevalence of breast development at Tanner stage 2 or greater by age and race.



Graph represents the prevalence of pubic hair at Tanner stage 2 or greater by age and race.

In 1999, as a result of the Herman-Giddens study, Kaplowitz and Oberfield published new guidelines recommending that puberty be considered precocious only when breast development or pubic hair appear before age 7 years in white girls and age 6 years in black girls.^[5] However, most clinicians continue to use the 8 year definition.

In 2010, a new study by Biro et al reported that in a cohort of 1239 girls aged 7-7.99 years from 3 urban centers, the proportion who had reached Tanner 2 breast development was 10.4% of white girls, 23.4% of black girls, and 14.9% of Hispanic girls.^[6] While this was a cross-sectional study and it was not clear what proportion of these girls had progressive precocious puberty, the study confirmed that in the United States, the appearance of breast development prior to age 8 years is quite common.

Reliable estimates of the frequency of precocious puberty in boys have not been published. However, several centers have reported that they evaluate between one fifth and one tenth as many boys as girls for sexual precocity. Whether early puberty in boys is becoming more common over time, as is the case in girls, is unclear. However, a study from Denmark found that the mean age of testicular enlargement in boys declined from age 11.92 years to 11.66 years between 1991-1993 and 2006-2008, suggesting that more boys may be starting puberty before age 9 years.^[7]

International

A review of trends in timing of puberty around the world showed no clear trend toward earlier puberty in northern Europe, but earlier mean age of menarche has been reported in some southern European countries and other warmer parts of the world.^[8] A report from Denmark showed that over a 15-year period (1991-1993 vs 2000-2008), the mean age at which breast tissue appeared in girls decreased from age 10.88 years to 9.86 years, with a much smaller decline in the mean age at menarche (age 13.42 y vs age 13.13 y).^[9] A study of over 20,000 girls from urban China done from 2003-2005 show that the mean age of breast development was 9.2 years, with the mean age at menarche falling to 12.27 years; about 20% of 8-year-old girls already had evidence of breast development.^[10] Thus, in certain parts of the world, a decline in the age of puberty in girls has been noted, with parallel changes seen in US girls.

An interesting and still unexplained finding is the high incidence of precocious puberty in girls adopted into Western Europe from various underdeveloped countries. This has been studied extensively in Denmark, where the mean age at thelarche and at menarche in international adopted girls was significantly lower than that observed in a reference group of Danish-born girls.^[11] Exposure to chemicals in the environment has been proposed as the cause, but the fact that LH, FSH, and estradiol levels rise earlier in adopted girls suggest that their earlier puberty is centrally mediated and not chemically induced.

Mortality/Morbidity

Isolated sexual precocity of unknown etiology carries no increased risk of mortality; however, distinguishing between children with idiopathic central precocious puberty and the rare patient with a CNS, adrenal, or ovarian tumor is important because the latter group may be at risk for tumor-related complications. Some, but not all, studies have found an association between early puberty in girls and a higher risk of breast cancer.

Children with precocious puberty may be stressed because of physical and hormonal changes they are too young to understand. They may be teased by their peers because of their physical difference. Girls who reach menarche before age 9-10 may become withdrawn and may have difficulty adjusting to wearing and changing pads. Both sexes, but more so boys than girls, may have increases in libido leading to increased masturbation or inappropriate sexual behaviors at a young age. Girls with a history of early puberty have a slightly earlier age of initiation of sexual activity.

Some studies have found that children with precocious puberty more frequently exhibit behavioral problems and are less socially competent than age-matched peers. Some, but not all, studies find evidence of emotional problems persisting into adulthood. The distress associated with early menses can be decreased if parents are encouraged to prepare their daughters for this event when they reach stage III-IV of breast development.

Early puberty accelerates growth. These children may initially be considerably taller than their peers. Because bone maturation is also accelerated, growth may be completed at an unusually early age, resulting in short stature. Short stature is more likely if puberty starts very early (ie, before age 6 y) than if it begins moderately early (ie, ages 6-8 y). Several studies show that most untreated girls with idiopathic central precocious puberty reach an adult height within the reference range. Determination of bone age can be used to predict adult height and to select patients with high risk for short stature if left untreated.

Race

The study by Herman-Giddens et al and the data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III study conclusively showed that black girls in the United States have onset of breast development and pubic hair about one year earlier than white girls; thus, using the same age definition of precocious puberty for white and black girls yields a higher incidence in black girls.^[4, 12] No current evidence shows that black boys mature earlier than white boys; thus, incidence of precocious puberty among boys is similar in both races. The NHANES III study indicated that Mexican-American girls start breast development at a similar age as white girls, and that pubic hair appears slightly later.^[12]

Sex

In a series of more than 200 patients evaluated at a single medical center, central precocious puberty occurred 5 times more often in girls than boys.^[13] Idiopathic central precocious puberty occurred 8 times more often. A possible explanation for this difference is that many girls whose puberty is considered precocious are actually healthy girls at the early end of the normal distribution.

Age

If precocious puberty in females (mostly central) is defined as the early onset of breast development, then the data of Herman-Giddens et al can be used to estimate frequency of central precocious puberty at different ages in both white girls and black girls. Be cautious, however, in equating breast development in 3-year-olds with central precocious puberty because most such girls actually have premature thelarche, a benign normal variant (see Differentials). The younger the age of girls with proven central precocious puberty, the higher the likelihood of serious underlying disorder.

Prognosis

Without treatment

See the list below:

- Most girls with early puberty who are aged 6-8 years at the onset of puberty achieve an adult height within the reference range. Treatment with GnRH analogues such as Lupron is usually associated with only a modest gain in final height in this age group.
- Consider therapy following initial evaluation for girls who then have predicted heights less than 4 ft 11 in or who are well below their target height (ie, average of parents' heights, less 2.5 in) when the patient also has very advanced bone age, a height below the 25th percentile, or both.
- Controversy surrounds the significance of several studies (mostly with small numbers of patients with no control group) that appear to indicate that girls with central precocious puberty are at increased risk for significant behavior problems, such as poor self-esteem and higher anxiety, irritability, or withdrawal. Other studies have not shown such problems. A recent review of this topic by Walvoord and Mazur concluded that central precocious puberty may become a risk factor for psychosocial problems, mainly in the setting of

other risk factors; they cautioned against medical therapy in order to avoid presumed negative psychological consequences of precocious puberty. [14]

With treatment

See the list below:

- Most studies show significant improvement in adult height compared with height predicted at the start of therapy, but the extent of this improvement depends to some extent on the age of onset of central precocious puberty.
- A recent study from Israel showed that height gained in girls after discontinuation of GnRH analogue therapy at age 11-12 years (and bone age 12-12.5 y) is greater for girls with onset of central precocious puberty before age 6 years than at age 6-8 years or after age 8 years. Mean final height was better than genetic target height in the younger group and less-than-target height in the group whose puberty started after age 8 years. [15] This supports the view that the benefit of treatment in terms of increased adult height is the greatest in patients who are diagnosed with central precocious puberty and started on GnRH analogues at younger ages.
- Normal adult height can be achieved in most cases if treatment is started before bone maturation is too advanced (>12 y in girls, >13 y in boys) and if good gonadal suppression is maintained for several years. Treatment allows growth to continue while dramatically slowing the rate of bone maturation.

Patient Education

Guidelines for sexuality education for children and adolescents have been established by the American Academy of Pediatrics. [16]

Clinical Presentation

Contributor Information and Disclosures

Author

Paul B Kaplowitz, MD, PhD Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Chief of Endocrinology, Children's National Medical Center

Paul B Kaplowitz, MD, PhD is a member of the following medical societies: American Academy of Pediatrics, American Diabetes Association, Endocrine Society, Pediatric Endocrine Society

Disclosure: Nothing to disclose.

Specialty Editor Board

Mary L Windle, PharmD Adjunct Associate Professor, University of Nebraska Medical Center College of Pharmacy; Editor-in-Chief, Medscape Drug Reference

Disclosure: Nothing to disclose.

Lynne Lipton Levitsky, MD Chief, Pediatric Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital; Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School

Lynne Lipton Levitsky, MD is a member of the following medical societies: Alpha Omega Alpha, American Academy of Pediatrics, American Diabetes Association, American Pediatric Society, Endocrine Society, Pediatric Endocrine Society, Society for Pediatric Research

Disclosure: Received grant/research funds from Eli Lilly for pi; Received grant/research funds from NovoNordisk for pi; Received consulting fee from NovoNordisk for consulting; Partner received consulting fee from Onyx Heart Valve for consulting.

Chief Editor

Stephen Kemp, MD, PhD Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Arkansas for Medical Sciences College of Medicine, Arkansas Children's Hospital

Stephen Kemp, MD, PhD is a member of the following medical societies: American Academy of Pediatrics, American Association of Clinical Endocrinologists, American Pediatric Society, Endocrine Society, Phi Beta Kappa, Southern Medical Association, Southern Society for Pediatric Research

Disclosure: Nothing to disclose.

Additional Contributors

Phyllis W Speiser, MD Chief, Division of Pediatric Endocrinology, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York; Professor of Pediatrics, Hofstra-North Shore LIJ School of Medicine at Hofstra University

Phyllis W Speiser, MD is a member of the following medical societies: American Association of Clinical Endocrinologists, Endocrine Society, Pediatric Endocrine Society, Society for Pediatric Research

Disclosure: Nothing to disclose.

References

1. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002 Jan. 109(1):61-7. [Medline]. [Full Text].
2. Ng SM, Kumar Y, Cody D, et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2003 May. 88(5):414-8; discussion 414-8. [Medline]. [Full Text].
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969 Jun. 44(235):291-303. [Medline].
4. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997 Apr. 99(4):505-12. [Medline]. [Full Text].

5. [Guideline] Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 1999 Oct. 104(4 Pt 1):936-41. [Medline]. [Full Text].
6. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010 Sep. 126(3):e583-90. [Medline].
7. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan. 95(1):263-70. [Medline].
8. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003 Oct. 24(5):668-93. [Medline]. [Full Text].
9. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009 May. 123(5):e932-9. [Medline].
10. Ma HM, Du ML, Luo XP, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls. *Pediatrics*. 2009 Aug. 124(2):e269-77. [Medline].
11. Teilmann G, Petersen JH, Gormsen M, Damgaard K, Skakkebaek NE, Jensen TK. Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. *Horm Res*. 2009. 72(4):236-46. [Medline].
12. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics*. 2002 Oct. 110(4):752-7. [Medline]. [Full Text].
13. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child*. 1994 Feb. 70(2):116-8. [Medline].
14. Walvoord EC, Mazur T. Behavioral problems and idiopathic central precocious puberty: Fact or fiction?. *Pediatr Endocrinol Rev*. June 2007. 4 (suppl 3):306-12.
15. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep. 92(9):3483-9. [Medline].
16. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Sexuality education for children and adolescents: Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health and Committee on Adolescence. *Pediatrics*. 2001 Aug. 108(2):498-502.
17. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr. 89(4):1794-800. [Medline]. [Full Text].
18. Mamun AA, Hayatbakhsh MR, O'Callaghan M, Williams G, Najman J. Early overweight and pubertal maturation—pathways of association with young adults' overweight: a longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan. 33(1):14-20. [Medline].
19. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 1974 Sep 13. 185(4155):949-51. [Medline].
20. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, et al. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007 Mar. 119(3):e624-30. [Medline].
21. Currie C, Ahluwalia N, Godeau E, Nic Gabhainn S, Due P, Currie DB. Is Obesity at Individual and National Level Associated With Lower Age at Menarche? Evidence From 34 Countries in the Health Behaviour in School-aged Children Study. *J Adolesc Health*. 2012 Jun. 50(6):621-6. [Medline].
22. Reiter EO, Saenger P. Premature adrenarche. *The Endocrinologist*. 1997. 7:85-88.
23. Stephen MD, Jehaimi CT, Brosnan PG, Yafi M. Sexual precocity in a 2-year-old boy caused by indirect exposure to testosterone cream. *Endocr Pract*. 2008 Nov. 14(8):1027-30. [Medline].
24. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug. 94(8):2835-40. [Medline].
25. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr. 92(4):1424-9. [Medline].
26. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009 Jun. 123(6):e1059-63. [Medline].
27. [Guideline] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr. 123(4):e752-62. [Medline].
28. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide Stimulation Testing for the Evaluation of Early Female Sexual Maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Feb 23. [Medline].
29. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*. 2011 Dec. 159(6):982-7.e1. [Medline].
30. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May. 92(5):1697-704. [Medline].
31. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug. 89(8):3644-50. [Medline]. [Full Text].
32. Kaplowitz P. Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment. *Adv Pediatr*. 2004. 51:37-62. [Medline].
33. Kaplowitz PB, Stora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001 Aug. 108(2):347-53. [Medline]. [Full Text].
34. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Aug. 79(2):331-4. [Medline].

35. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994 Apr. 148(4):369-76. [Medline].
36. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995 Jul. 127(1):47-52. [Medline].
37. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr.* 1986 Jan. 108(1):47-54. [Medline].
38. Junqueira FR, Lara LA, Martins WP, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, et al. Gonadotropin and Estradiol Levels after Leuprolide Stimulation Tests in Brazilian Girls with Precocious Puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Oct. 28 (5):313-6. [Medline].
39. Iannetta R, Melo AS, Iannetta O, Marchini JS, Paula FJ, et al. Use of a Gonadotropin-releasing Hormone Analog to Treat Idiopathic Central Precocious Puberty Is Not Associated with Changes in Bone Structure in Postmenarchal Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Oct. 28 (5):304-8. [Medline].
40. Catlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Bober E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Mar. 50 (1):20-6. [Medline].

Medscape Reference © 2011 WebMD, LLC

4
2012

Педиатрия

www.spisanie-pediatria-bg.eu



scGOS/lcFOS



Aptamil

Вдъхновено от майчиното мляко, доказано от науката

„ПЕДИАТРИЯ“ е научно-информационно списание за съвременните постижения на педиатричната наука и практика у нас и в чужбина, както и за обмяна на опит. Основната цел на списанието е поддържането и осъвременяването на квалификацията на лекарите педиатри.

Педиатрия

ISSN 0479-7876

ТОМ LII, 2012 г.

Издава Българска Педиатрична Асоциация
Включена в Excerpta Medica Database EMBASE и Scopus

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ДР. БОБЕВ

Главен редактор

В. ПИЛОСОФ

зам. главен редактор

М. КАЗАКОВА

секретар

ЧЛЕНОВЕ

А. АНАДОЛИЙСКА

Б. СЛЪНЧЕВА

В. БОЖИНОВА

В. ЙОТОВА

Д. КАЛАЙКОВ

Д. КОНСТАНТИНОВ

И. ГАЛЕВА

И. СТОЕВА

К. КОПРИВАРОВА

М. ГИЗОВА

Р. ТИНЧЕВА

С. СТЕФАНОВ

Х. ЖЕЛЕВ

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

А. КУРТЕВ

В. ЛАЛОВ

В. ЦАНЕВА

Г. ПЕТКОВ

Е. ГЕНЕВ

И. НИКОЛОВА

Л. ПЕНЕВА

М. УЗУНОВА

О. БРАНКОВ

П. БОЯДЖИЕВ

Р. ЧАКЪРОВ

Технически редактор

А. Долгошеева

Адрес на редакцията:

София 1606

бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 11

e-mail: sp_pediatria@abv.bg

www.spisanie-pediatria-bg.eu

Публикуваните в списанието фигури са авторски оригинали.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ

Бобев, Др.

Хистиоцитни синдроми - II част..... 7

Слънчева, Б.

Синдром на мекониална аспирация - патогенеза, профилактика и съвременни концепции за лечение 12

КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Николова, Св., М. Дикова, А. Савов, И. Кременски

Генетика на идиопатичната сколиоза..... 16

Авджиева, Д., С. Хаджидекова, Б. Рукова, Т. Тодоров, А. Тодорова, А. Киров,

Д. Нешева, И. Литвиненко, Д. Христова, Е. Симеонов, С. Михайлова, Ц. Луканов,

Е. Наумова, И. Бонева, Р. Тинчева, Д. Тончева

Генетична характеристика на пациенти с разстройства от аутистичния спектър..... 20

Шпангенберг, Ст. З. Спасова, Кр. Костадинова, П. Троянова

Проучване на здравния риск от злокачествени новообразувания на кожата при ученици от началната училищна възраст..... 26

Цонева, Д., В. Гергелчева, И. Литвиненко, М. Иванова, Ст. Хинев

Седация при деца с неврологични заболявания по повод магнитно-резонансно изследване 32

СЛУЧАЙ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Дребов, Р., Ис. Христозова, П. Мутафчиева, Ог. Бранков, Н. Гаврилова, Н. Сърбянова

Инфантилен хемангиоендотелиом на черния дроб

Случай от практиката и литературен обзор 36

Стоева, И., Р. Колева, Е. Бърлиева, Н. Яръкова, Б. Слънчева

Преждевременен пубертет при момиче родено с екстремно ниско тегло 40

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Пенева, Л., Е. Стефанова

Резултати от лечението на ранен централен пубертет у момичета с аналози на гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH-A) 45

РЕФЕРАТИ ОТ ЛИТЕРАТУРАТА

Alpen Pharma

Мокия-Сербина, С., Т. Мавропуло, Н. Молочек, Н. Василенко, В. Чечель

Възможности и перспективи за прилагането на Инфлуцид в класическата профилактика на острите респираторни вирусни инфекции 49

ЗА ПРАКТИКАТА

Milupa

Георгиева, Р.

Хранене на недоносени деца с много ниско и изключително ниско тегло..... 51

NJ Partner

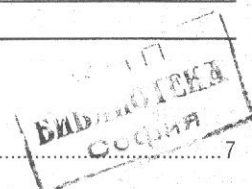
Добавката LCPUFA (дълговерижни полиненаситени мастни киселини) към биологичните млечни формули - научна основа Töperf GmbH 58

IN MEMORIAM

Професор Д-Р Мария Петрова Дамянова (1925 г - 2012 г.) 63

Азбучен указател - предметен..... 64

Азбучен указател - авторски..... 66



ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Резултати от лечението на ранен централен пубертет у момичета с аналози на гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH-A)

Л. Пенева, Е. Стефанова

Катедра по педиатрия - София

Ключови думи: преждевременен пубертет, растеж, краен ръст, аналози на гонадотропин-рилизинг хормон, precocious puberty, growth, final height, GnRH-analogs

Началото на нормалния пубертет у момичета е от 8 до 13 годишна възраст. Пубертетът при тях продължава средно 4 години, като от началото на развитието на гърдните жлези, т.н телархе, до появата на менструация (менархе) минават средно 2 до 3 години. Средната възраст на появата на менархе е 12,5 години. У момчетата нормалният пубертет започва във възрастта от 9 до 14 годишна възраст и продължава средно 3,5 години. Пубертетният растежен скок започва у момчетата в началото, а у момчетата - в средата на пубертетното развитие и продължава средно 2 години (10).

През последните години има наблюдения, които показват, че началото на пубертета започва по-рано - при момичета от 7 години, а при момчета - от 8 години (11, 22)

Необходима е точна оценка на отклоненията в пубертетното развитие, тъй като нормално вариации съществуват не само по отношение на неговото начало, но и на хронологията на появата на пубертетните признаци. Като долна граница се приемаше 8 години за момичетата и 9 години за момчетата, като в 2-годишния период преди това може да се прояви т. нар. ранен физиологичен ранен пубертет (3). Освен това, макар че често при патологичния ранен пубертет характерен белег е нарушение в хронологията, като поява на пубархе преди телархе, то такива нарушения може да се наблюдават и при здрави деца. Значение има и скоростта на пубертетното развитие - бързата еволюция на пубертета или неговото блокиране насочват към патология. Важно значение за диагнозата преждевременен пубертет имат ускорената костна възраст и бързото израстване на височина (10).

Причините за поява на преждевременен пубертет (PP) са разнообразни. В зависимост от тях се оформят два типа ранен пубертет:

- **Централен**, зависим от секрецията на хипоталамичния гонадотропин рилизинг хормон (GnRH), наречен още истински, пълен, изосексуален и
- **Периферен**, независим от GnRH, който се нарича още псевдопубертет, често непълен, но също изосексуален.

Централният PP се дължи на ранното активиране на хипоталамо-хипофизо-гонадата ос и преждевременното активиране на хипоталамичния пулсов генератор за отключване секрецията на GnRH. Той

протича като нормален пубертет, но започва по-рано. Периферният PP е резултат на повишена секреция на полови хормони, независимо от хипоталамичния GnRH. Освен това ранният пубертет може да бъде хетеросексуален, с повишена секреция на естрогени при момчетата и феминизация или повишени андрогени у момичета и вирилизация.

В случаите, при които не се доказват органични увреждания на ЦНС ранният пубертет се означава като **идиопатичен**. Наблюдават се спорадични и фамилни случаи. Тази форма е осем пъти по-честа у момичетата, в 70% от случаите. За разлика от това при момчетата са по-чести церебралните органични клинични форми (10).

Ако не се започне лечение детето израства бързо, костната възраст е ускорена, при момичетата се появява мензес. Растежът спира рано, крайният ръст е нисък, с по-къси крайници, поради рано затваряне на епифизарните фуги. Еволюцията на нелекувания идиопатичен ранен пубертет е с периоди на затишие и изостряния. Пубертетът напредва до развитие на овулация и сперматогенеза и възможност за фертилизация. Прогнозата по отношение на живота и създаване на семейство е добра, с изключение на ниския ръст и евентуалните психосоциални проблеми. Диагнозата се потвърждава от високите стойности на периферните полови хормони и от високите базални нива на гонадотропните хормони ЛХ и ФСХ.

Съществуват 2 варианта на идиопатичния PP (5), съответно:

- **Непрогресиращ** или бавно прогресиращ, при които костната възраст (ВА) не е ускорена и крайният ръст без лечение достига нормалните вариации при здрави деца. Има случаи, при които костната възраст може да е ускорена, но тези деца също достигат нормален краен ръст. Този вариант не изисква лечение, но се налага наблюдение и проследяване на растежната скорост, ръста и костната възраст.
- **Бързо прогресиращ**, при който за кратко време се проявяват всички пубертетни признаци до менархе. При него е наложително да се започне лечение, по възможност преди 6 годишна възраст. Забавяне началото на лечението намалява възможността за достигане на добър краен ръст.

Лечението на преждевременния идиопатичен централен пубертет дълго време се провеждаше с два вида медикаменти:

- потискащи активността на хипофизарните гонадотропини и образуването на периферни полови хормони и
- блокиращи действието на половите хормони в тъканите.

Медикаментите с подобно действие са представени на **табл. 1**.

Таблица 1. Медикаменти за лечение на ранен пубертет

Медикамент	Дозировка	Ефект
Medroxyprogesteron acetate (Depo Provera)	200-300 mg i.m. 1x мес.	Блокира синтеза на полови хормони
Ciproteron acetate (Androcur)	50-150 mg/м2/дн	Блокира периф. действие на половите хормони
Spironolacton	100-200 mg/дн/р.о.	Блокира синтеза на полови стероиди
Ketokonazol	30µg/kg/дн	Потиска синтеза на тестостерон
Testolacton	20-40 mg/kg/ дн р.о.	Блокира синтеза на E2

Прилагането на тези медикаменти водеше до блокиране напредването на пубертета, но те не повлияваха началния бърз растеж, узряването на костите, напредването на костната възраст и ниския краен ръст. Наблюдаваха се известни странични действия като глюкокортикоиден ефект и бавно възстановяване на гонадната функция.

Клинични опити за лечение на идиопатичен централен ранен пубертет (CPP) с други средства започват в средата на 80-те години на 20-ти век. През 1990 година в литературата се появяват съобщения за нов вид лечение на CPP с **аналози на гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH-A)**. Действието им се обяснява с бързото насищане на рецепторите за GnRH. По принципа на down regulation обратимо се блокира синтеза на FSH и LH, а с това и ранната поява на пубертет. При прилагането на първите препарати, в първите 1-2 месеца от приложението им, се появяваше вагинално кървене, което при новите медикаменти е по-рядко. Същевременно след прекратяване на тяхното прилагане по-бързо се възстановява гонадната функция (4, 9, 12, 23, 24).

Прилагането на аналози на GnRH коренно промени лечението на идиопатичния централен ранен пубертет.

През месец ноември 2007 година, на специално свикана конференция с 30 участници в 6 работни групи от Европейската асоциация по детска ендокринология (ESPE) и Американското дружество по детска ендок-

ринология (LWPES) бяха обсъдени съобщенията в педиатричната литература резултати от проучванията в Америка и Европа върху лечението на CPP с GnRH-A за времето от 1990 до 2007 година. Всяка работна група представя своите писмени мнения. Окончателните заключения се обсъждат и приемат чрез гласуване или чрез експертно мнение. Заключенията са публикувани в списание Pediatrics през 2009 година (5).

Оттогава лечението на CPP с **GnRH-A е терапевтичният стандарт, т.нар. лекарство по избор при CPP**.

Има различни медикаменти и методи на прилагане - през устата, интраназално и мускулно. На **табл 2** са представени съвременните препарати, използвани у нас.

Таблица 2. Медикаменти на GnRH-аналози.

Медикамент	Състав	Доза и начин на прилагане	Фирма
Decareptyl-Depot	Triptorelin	3,75 mg i.m., 1x мес.	Ferring
Decareptyl SR	Triptorelin	11,25 mg l.m., 1x3 мес.	Ipsen
Diferelin Depot	Triptorelin	3,75 mg i.m., 1x мес.	Ipsen

Прегночитат се depo-препарати, с дозировка 75-80 mg/kg. Инжектирани мускулно 1 път месечно или на 3 месеца, те потискат гонадотропната ос. Прилагат се и импланти от 50 mg GnRH-A във вътрешната страна на мишницата, действието на които продължава една година. Смята се, че ежемесечното инжектиране потиска по-добре гонадната функция, отколкото това на 3 месеца (5, 7, 20).

Както се каза, това лечение се прилага при бързо прогресиращите клинични форми, като след диагностицирането им първо се осигурява едно 3-6 месечно наблюдение, преди началото на терапията. Обикновено се започва при момичета с телархе трета степен и ускоряване на костната възраст повече от 1 година над хронологичната. При непрогресиращите клинични форми се осигурява наблюдение, за евентуална преценка на необходимостта от лечение (5, 17).

Диагнозата ранен пубертет се потвърждава, освен от клиничните симптоми, и с изследвания на гонадотропните хормони, периферните полови хормони, костната възраст, ЛХ-РХ тест и проследяване отговора на ЛХ, който трябва да е над 5 МЕ/L (9, 17). Нисък отговор на ЛХ обаче не изключва диагнозата ранен пубертет (9). Високите стойности на отношението LH/FSH след стимулация насочва към диагнозата CPP с прогресиращо протичане.

Показанията за започване на лечение се определят от наличие на неблагоприятни възможности за достигане на добър краен ръст (FH), невъзможност малкото дете да се адаптира към промените и появилия се мензес, поява на психологични проблеми и промяна в поведението (5, 7, 22). Състоянието на лекуваните деца се контролира през 3-6 месеца, като се следят ръст, тегло, поява на пубертетните признаци и тяхната степен на развитие. Всяка година се прави изследване на костната възраст. Поради съобщения за увеличен обем на яйчиците по време на лечението и съмнение за развитие на поликистичен овариален синдром (PCOS) се прави и ехография на малък таз. Въпреки че само в 1% се откриват неоплазми на ЦНС (глиоми и астроцитомии)

при бързо прогресиращ СРР и неврологична симптоматика, особено при деца по-малки от 6 години, трябва да направи магнитен резонанс на мозъка (5, 14).

Най-добри **резултати** и най-голямо увеличение на крайния ръст се постига при начало на лечението във възрастта преди 6 години, при малък растежен дефицит и при неавансирала костна възраст (8, 12, 13, 15, 16). Според резултатите на Heger и сътр (1999) при 78% до 90% от пациентките се достига прогнозирания краен ръст, при запазена телесни пропорции. Общият растежен приръст достига 9-10 см при начална терапия под 6 годишна възраст и от 4,5+/- 5,8 см до 7,2+/-5,3 см при начало на лечението от 6 до 8 годишна възраст. При късно начало не се достига прогнозирания краен ръст. Психосоциалният статус и качеството на живот остават в нормални за възрастта граници (8).

Яйчниковата функция не се уврежда при повечето проведени наблюдения. Heger и сътр (1999) съобщават, че след спиране на лечението в единични случаи е имало преходна метрорагия, олигоменорея и нерегулярен мензес с интервал от 3 до 7 седмици. Обемът на яйчниците е бил на горната граница на нормата Мензес при лекуваните от тях момичета се е появил средно на 12,3+/-1,4 годишна възраст, след интервал от спиране на лечението от 0,1 до 5,8 години. Цикълът е бил регулярен в 60% до 90% от случаите. В тяхното проучване няма данни за инфертилитет. Съобщени са 28 бременности и раждане на здрави деца (5, 8).

Според по-нови съобщения супресивната терапия с GnRH-A предизвиква намаление на нивото на естрогените, но същевременно се повишават андрогените, което представлява неблагоприятен невроендокринен ефект (7).

Липсата на ефект от лечението се отчита по няколко показателя (5):

- прогресиране на телархе у момичетата или нарастване на тестисите при момчетата
- увеличаване на растежната скорост и на костната възраст
- поява на мензес

Правят се **комбинации** на GnRH-A с различни медикаменти, за подобряване на терапевтичния ефект от лечението, съответно: с блокери на рецепторите на естрогените; с инхибитори на ензима ароматаза, с цел понижаване на естрогенното ниво; с антиандрогени за понижаване периферния ефект на андрогените. Правят се проучвания за комбинация и с растежен хормон (rhGH) и анаболни стероиди (oxandrolon) за увеличение на растежа и крайния ръст (4, 5).

Продължителност на лечението

По-дългото лечение води до по-добри резултати. Доказва се положителна зависимост между продължителността на терапията и крайния ръст и обратна зависимост между възрастта на диагностицирането на ранния пубертет и началото на лечението и получения ефект (21).

Средната възраст на спиране на лечението е от 10,6 до 11,6 години при костна възраст съответно от 12,1 до 13,9 години. Средно лечението се спира при различните наблюдения при хронологична възраст 11 години и костна възраст 12 години, при растежна скорост 4 см/1 година. Добре е последната визита да се нап-

ви 2 години след поява на мензес, при костна възраст повече от 15 години. Тогава се препоръчва и ехография на малък таз, във връзка със съобщенията за поява на поликистичен овариален синдром, като късен страничен ефект (5, 7, 8).

Прекратяването на лечението се ръководи от няколко съображения, именно: постигане на максимално възможния добър краен ръст, синхронизиране на пубертетното развитие с това на връстниците, улесняване грижите за детето и отстраняване на психологичните проблеми.) 5,8)

Въпреки добрите терапевтични резултати, беше необходимо дълготрайно клинично наблюдение, за да се оценят възможните **странични ефекти** от приложение на GnRH-A. Съобщенията в литературата показват, че лекуваните деца понасят добре лечението, особено при използването на депо-препарати (18). Дискутират се следните придружаващи лечението симптоми:

- **локални** в 10% до 15% - болка, еритема, възпаление, стерилни абсцеси.
- **общи** - главоболие, анафилаксия, коремни болки, гастроентерит, горещи вълни, вагинално кървене.
- **затлъстяване** и висок БМИ. Този въпрос е дискутабилен. Допуска се дори развитие на метаболитен синдром при единични случаи. Засега се приема, че лечението с GnRH-A не предизвиква и не засилва съществуващо затлъстяване. (5, 8).
- **намаляване на костната плътност**. Наблюденията на Heger и сътр (1999) и Chiavaroli и сътр (2010) не намират такива данни. Carel (2009) обаче съобщава за остеопения при 7,5% със Z-score -2,5. Участниците в консенсуса препоръчват за профилактика на този феномен да се приемат калциеви соли и витамин Д, както и осигуряване на достатъчна физическа активност (5, 7, 8).
- **поликистичен овариален синдром (PCOS)**. Напоследък има съобщения в литературата за поява на PCOS при млади жени, лекувани с GnRH-A (7). Сравнява се честотата при тях с тази в общата популация. В някои наблюдения не се открива разлика - съответно 5% до 10% при контролите и 0% до 12% при лекуваните. При някои пациенти се наблюдават единични симптоми, като акне, нерегулярен мензес и по-висок БМИ (8, 18). В други наблюдения обаче процентът при лекуваните достига до 24, свързано вероятно с по-високото ниво на андрогени (7). Според Chiavaroli и сътр лечението с GnRH-A е рисков фактор за развитието на PCOS в юношеската възраст. Според участниците в консенсуса потенциален риск за поява на този синдром има при пациенти с прематурно адренархе и инсулинова резистентност (5, 7).

Нашият клиничен опит започва още от 90-те години. След като се запознахме със съобщенията в литературата ние започнахме лечение с Desareptyl- Depot (Ferring) в доза 75 mg/kg/мес. 1 път месечно, на малка група от 10 момичета с доказан СРР (1, 2). Първите резултати след 6 месечно лечение, обобщени през 1992 година са публикувани в сп. Педиатрия и са представени на педиатричен конгрес в Плевен през 1993 година. С резултати от лечението на по-голяма група деца сме участвали на конгрес на ЕСПЕ през 1994 година (24).

Наблюдавани са общо 25 момичета с доказан идиопатичен централен пубертет, на възраст от 23 месеца до 7 и 8 мес, лекувани с Decapeptyl-Depot или с Diferelin-Depot за период от 1 и 6 мес. до 9 и 4 мес. Резултатите от лечението са много добри. Пубертетните симптоми претърпяха обратно развитие, като при някои деца те напълно изчезнаха. Растежната скорост, сравнена с началната, се забави до 3-4 см/1 година, блокира се напредването в костната възраст. При 90% от лекуваните момичета, 10-12 дни след първата апликация, се получава оскъдно вагинално кървене, в резултат на начална стимулация. Препоръчва се да се спазва строго схемата на инжектиране, да не се увеличава интервала между отделните апликации и да не се спира за по-дълго време лечението.

В нашите клинични наблюдения на лекуваните от нас с GnRH-A, започнали през 1990 година и продължаващи и до днес, установихме ехографски данни за множество овариални фоликули в яйчниците на пациентките с CPP още при диагностицирането, преди лечението. Интерпретирахме това като резултат на гонадотропната стимулация и го приехме като симптом на ранното полово съзряване. След 6-месечно лечение тези симптоми намаляха, но при единични случаи ехографски данни за яйчникова „поликистоза“ се запазиха. При продължителното лечение и след неговото спиране сме диагностицирали PCOS при едно момиче.

Литература

1. Пенева Л., Стефанова Е., Лечение на деца със централен ранен пубертет с аналог на LH-RH, Decapeptyl-Depot. Педиатрия 1993,32,2,51-55.
2. Стефанова Е., Пенева Л. Лечение на ранен пубертет с ЛХ-РХ. Педиатрия 1988,27,4,101-104.
3. Станчев З. Пубертетно развитие у момичета. Докторска дисертация 1976 г.
4. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Pediatr Drugs* 2004,6,211-231.
5. Carel J Cl, Eugster EA, Rogol A et al - Consensus statement on the use of GnRH analogs in children. *Pediatrics* 2009, 123,752-762
6. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty : review of literature. *J Obstetr* 2007,36,263-274.
7. Chiavaroli V, Liberati M, D, Antonio F et al. GnRH-analog therapy in girls with early puberty. *Eur J Endocrinol* 2010,163,55-62
8. Heger S, Partsch CJ, Sippel W. Long term outcome after GnH agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999,84, 4583-4590
9. Ibanez L, Potau N, Zamboni M et al. Use of leuproid acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders. 1994, *Archive*, 78,1,30
10. Kaplan SL, Grumbach MM. Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990,71,785-789.
11. Kaplovitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the US. *Pediatrics* 1999, 104, 936-941
12. Kauli R, Kornreich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity. *Horm Res* 1990,33,11-17.
13. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L. Final height of girls with central precocious puberty untreated versus treated with ciproteron acetat or GnRH analogue. *Horm Res* 1997, 47, 54-61.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дълготрайното лечение на CPP с GnRH-A подобрява крайния ръст, запазва ръстовия потенциал и предотвратява нежеланите телесни диспропорции. При по-малки деца и по-изразено изоставане в ръста и неавансирала костна възраст има по-добри резултати. Необходими са допълнителни наблюдения за оценка на ефекта от лечението върху психологичните проблеми и качеството на живот.

Според експертното мнение на участниците в изработване на консенсуса трябва да се повишат знанията относно патофизиологията на пубертета и психосоциалните последици за нелекуваните и лекуваните деца с CPP. Остават нерешени някои въпроси свързани с оптималното приложение. Това обяснява продължаването на проучванията, за да се оцени ползата, дълготрайния ефект и евентуалните далечни странични ефекти.

Съкращения:

- GnRH-A - аналог на гонадотропин-рилизинг хормона
 CPP - централен ранен пубертет
 FH - краен ръст
 LH - лутеохормон
 PCOS - поликистичен овариален
 FSH - фоликулостимулиращ хормон синдром

14. Krysiak R, Marek B, Okopien B. Central precocious puberty. *Endocrinol Pol* 2008,59,530-540.
15. Lee PA, Neely EK, Fukua J. et al. Efficacy of leuproide acetate 1-month Depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011,7, 1, 2011.
16. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007,92, 3483- 3489.
17. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with idiopathic precocious puberty require GnRH agonist treatment. *J Pediatr* 2000 137, 819-825.
18. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M et al. The efficacy and safety of GnRH-A treatment in childhood and adolescence: A single center, long term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, 109-117.
19. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96, 1393-1401.
20. Partsch CJ, Sippel W. Treatment of central precocious puberty. *Best Practice and Res Clin Endocrinol Metab* 2002,16,165-189.
21. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F et al. Long term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with GnRH-A. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93,190-195.
22. Ritzen EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated. *Horm Res* 2003,60,suppl 3,31-34.
23. Sippel W, Partsch CJ, Hummelink R et al. Complete versus incomplete gonadotropin suppression in girls with central precocious puberty. In: Sexual precocity, ed by GD Grave et al, .New York, 1993.
24. Stefanova E, Peneva L. Therapy with slow release GnRH agonist Decapeptyl-Depot in girls with central precocious puberty. *Horm Res* 1994, 41, 2-4, 124. Rpm,dyd; jr ijdjrjsjd.