

DEZVOLTAREA SEXUALĂ PRECOCE

Dr. Corina Duncescu¹, Asist. Univ. Dr. Monica Mărăzan^{1,2},
Dr. Adela Chiriță-Emandi¹, Asist. Univ. Dr. Ramona Stroescu^{1,2},
Prof. Dr. Ioana Micle^{1,2}

¹Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Timișoara

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș“, Timișoara

REZUMAT

Pubertatea este un proces biologic ce presupune modificări fizice și psihologice majore, la finele căruia copilul devine adult. Clinic, debutul pubertății este anunțat de apariția caracterelor sexuale secundare ce evoluează specific pentru sexul feminin, respectiv masculin până la forma adultă, trecând prin cele 5 stadii descrise de Tanner. Debutul pubertății variază în funcție de rasă, etnie, localizarea geografică, condiții de mediu și nutriționale, la populația caucaziană situându-se între 8 și 12 ani. Dezvoltarea sexuală precoce este definită arbitrar ca apariția caracterelor sexuale secundare înainte de vârsta de 8 ani la fete, respectiv înainte de 9 ani la băieți. Pubertatea precoce se clasifică în 3 categorii mari: (1) pubertatea precoce gonadotropin dependentă (centrală), (2) pubertatea precoce gonadotropin independentă (periferică), (3) pubertatea precoce parțială. Lucrarea de față își propune să prezinte sintetic, pentru fiecare categorie în parte, modul specific de apariție a caracterelor sexuale secundare, modificările hormonale și posibilitățile terapeutice. Urmărirea copiilor longitudinal, anamneza amănunțită, înregistrarea cronologică a semnelor pubertare, măsurătorile somatometrice și investigațiile hormonale repetate reprezintă cheia unui diagnostic corect și premisa unui tratament precoce și eficient.

Cuvinte cheie: pubertate precoce, gonadotropine, telarha, adrenarha

INTRODUCERE

Pubertatea este un proces biologic ce presupune modificări fizice și psihologice majore, la finele căruia copilul devine adult.

Aspecte clinice normale ale pubertății

Clinic, debutul pubertății este anunțat de apariția caracterelor sexuale secundare, și anume: apariția mugurelui mamar la fete, creșterea în volum a testiculelor la băieți și apariția pilozității axilare/pubiene la ambele sexe. Aceste caractere sexuale secundare evoluează până la forma adultă, trecând prin cele 5 stadii descrise de Tanner (1, 2, 3). Evoluția caracterelor sexuale feminine și masculine, conform stadiilor Tanner, este prezentată în Tabelele 1 și 2.

1. Pubertatea la fete

Menstrele debutează la aproximativ 2-2½ ani de la apariția primelor semne ale pubertății, în timpul stadiilor 3-4. Modificări mai puțin vizibile sunt: creșterea în volum a ovarelor, uterului, labiilor și

clitorisului, îngroșarea mucoasei endometriale și a celei vaginale. Cea din urmă are, prepuberal, o culoare roșiatică, devenind în cursul pubertății roz pal (2, 3, 4).

2. Pubertatea la băieți

Componentele cartilajinoase și membranoase ale corzilor vocale se măresc, ducând la îngroșarea vocii. De asemenea, apare pilozitatea facială, inițial deasupra buzei superioare și în porțiunea superioară a obrazilor. Concomitent, are loc o creștere în volum a canalelor seminifere, epididimului, veziculelor seminale și prostatei. La 40-60% dintre băieți apare o hipertrofie a țesutului mamar bilateral, care în 90% dintre cazuri se remite spontan (2, 3).

Atât la băieți, cât și la fete pot apărea comedoane, acnee și seboreea scalpului, datorită creșterii androgenilor circulanți.

3. Creșterea în cursul pubertății

La ambele sexe, accelerarea creșterii debutează timpuriu, fiind maximă în stadiile 3-4. La băieți, creșterea debutează cu 2-3 ani mai târziu față de

Adresa de corespondență:

Dr. Corina Duncescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Str. Dr. Iosif Nemoianu, Nr. 2, Timișoara

TABELUL 1. Stadiile pubertare Tanner, fete

| Stadiu Tanner | Glanda mamară | Pilozitate pubiană |
|---------------|--|--|
| I | Prepubertar: doar papila mamară este vizibilă în relief | Prepubertar: nu există pilozitate pubiană |
| II | Mugurii mamari sunt vizibili sau palpabili; areola se mărește | Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la nivelul labiilor; firul de păr este lung, drept/sau ușor ondulat, slab pigmentat |
| III | Continuă creșterea în dimensiuni a mugurilor mamari și a areolei, fără o separare netă a conturilor acestora | Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare |
| IV | Proiecția papilei și areolei mamare deasupra planului sânelui | Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor |
| V | Forma adultă: proiecția doar a papilei deasupra planului sânelui | Fir de păr de tip adult cu distribuție clasică de triunghi inversat |

TABELUL 2. Stadiile pubertare Tanner, băieți

| Stadiu Tanner | Testicule/penis | Pilozitate pubiană |
|---------------|--|---|
| I | Prepubertar: diametru testicular < 2,5 cm sau volum testicular < 4 ml | Prepubertar: nu există pilozitate pubiană |
| II | Diametru testicular maxim > 2,5 cm sau volum testicular > 4 ml; scrotul își modifică culoarea și se subțiază | Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la baza penisului; firul de păr este lung, ușor ondulat, slab pigmentat |
| III | Penisul crește în lungime și grosime; continuă creșterea în dimensiuni a testiculelor | Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare |
| IV | Continuă creșterea penisului; scrotul devine închis la culoare | Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor |
| V | Forma adultă a penisului și testiculelor | Fir de păr de tip adult; pilozitatea se extinde spre părțile mediale ale coapselor și spre linia albă mediană, dispoziția fiind triunghiulară |

fete, continuându-se încă 2-3 ani după ce aceasta s-a oprit la fete (2, 3, 4).

4. Debutul pubertății

Debutul pubertății variază în funcție de rasă, etnie, localizarea geografică, condiții de mediu și nutriționale. Astfel, la populația caucaziană debutul pubertății are loc între 8 și 12 ani. Debutul pubertății este mai timpuriu în prezent față de decadele precedente, fiind influențat de creșterea adipozității corporale (4-8).

Fiziologia pubertății

Mecanismele implicate în inițierea și desfășurarea fiziologică a pubertății sunt: axul hipotalamo-hipofizo-gonadal, respectiv axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

1. Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal

Până la debutul pubertății, nivelurile circulante de gonadotropine, hormonul luteinizant hipofizar (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH), respectiv de hormoni sexuali (estradiol și testosteron) sunt nedetectabile. Este clar că aceste mecanisme reglatorii sunt dormante, dar modul prin care sunt suprimate este încă puțin înțeles (2, 3).

Inițierea pubertății

Cu unul până la 3 ani înainte de debutul clinic al pubertății, nivelurile scăzute de gonadotropi, cu

predominanța LH, devin detectabile în cursul somnului. Această secreție este inițiată de eliberarea episodică a hormonului hipotalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH) prin mecanisme neuro-hormonale încă neelucidate complet. Secreția pulsatilă, nocturnă de gonadotropine continuă să crească atât în amplitudine, cât și în frecvență, pe măsură ce ne apropiem de pubertatea clinic evidentă. LH și FSH determină creșterea și maturarea gonadelor și secreția de hormoni sexuali (2, 3, 7).

Hormonii sexuali

Hormonii sexuali, estrogenii și androgenii, au un impact major asupra creșterii și maturării osoase. Androgenii sunt transformați, prin aromatizare, în estrogeni. Astfel, aceștia din urmă controlează creșterea asociată pubertății. Vârsta de debut a pubertății se corelează mai bine cu vârsta osoasă decât cu cea cronologică (2,3).

2. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

Adrenarha

Debutul pubertății este precedat de o creștere a nivelelor circulante de androgeni corticosuprarenaliani: androstendion, dihidroepiandrosteron (DHEA) și dihidroepi-androsteron sulfat (DHEAs). Acest proces se numește adrenarhă și debutează la 6-8 ani, paralel cu creșterea în dimensiuni a zonei

reticulate a corticosuprarenalei. Cu toate acestea, semnele adrenarhei (mirosul specific al transpirației, pilozitatea axilară și pubiană) nu apar până la mijlocul pubertății (5, 9, 10, 11).

Adrenarha și pubertatea

Deși există o legătură temporală între adrenarha și debutul pubertății, între cele două procese biologice nu există o relație de cauzalitate, fapt demonstrat de disocierea lor în anumite entități patologice cum sunt pubertatea precoce centrală sau insuficiența corticosuprarenaliană (2, 9, 10, 11).

Dezvoltarea sexuală precoce

Pubertatea precoce este definită arbitrar ca apariția caracterelor sexuale secundare înainte de vârsta de 8 ani la fete, respectiv înainte de 9 ani la băieți (2).

Pubertatea precoce se clasifică în 3 categorii mari: (1) pubertatea precoce gonadotropin dependentă (centrală), (2) pubertatea precoce gonadotropin independentă (periferică), (3) pubertatea precoce parțială.

1. Pubertatea precoce gonadotropin dependentă **Caracteristici generale**

Este întotdeauna izosexuală și presupune o anomalie a axului hipotalamo-hipofizo-gonadal (2). Gonadotropii hipofizari determină creșterea în volum și activitate a gonadelor, rezultând creșterea nivelurilor circulante de hormoni sexuali, respectiv maturarea sexuală progresivă.

Pubertatea precoce gonadotropin dependentă este de 5 până la 10 ori mai frecventă la fete decât la băieți. Doar 10% dintre fetele cu pubertate precoce centrală au o anomalie a sistemului nervos central (2-6). La băieți se poate pune în evidență o astfel de anomalie în 25-75% dintre cazuri (2, 3). S-a găsit o prevalență crescută a pubertății precoce centrale la fetele adoptate din țările în curs de dezvoltare, cauzele acestei observații fiind deocamdată necunoscute (2-6).

Pubertatea precoce urmează aceleași etape ca și cea fiziologică, existând o concordanță în dezvoltarea tuturor structurilor implicate în pubertate (2, 3).

Creșterea în pubertatea precoce centrală

Talia, greutatea și maturarea osoasă sunt avansate. Sub acțiunea hormonilor sexuali, cartilajele de creștere se închid, iar 1/3 dintre fete și un procent și mai mare de băieți au o talie adultă sub percentila 5. Vârsta osoasă se evaluează prin radiografia pumnului. Se impune o urmărire longitudinală a copiilor, diagnosticul nefiind posibil în urma unei singure examinări (2-6).

Modificări hormonale în pubertatea precoce gonadotropin dependentă

Nivelurile serice de gonadotropi și hormoni sexuali (estradiol, testosteron) sunt în concordanță cu stadiul pubertar. Testul de stimulare cu GnRH determină o creștere a nivelurilor de LH și FSH, cu predominanța primului. Un raport LH/FSH supraunitar este marker al pubertății. Astfel, în fața semnelor clinice de pubertate, creșterea nivelurilor serice de estradiol la fete, respectiv testosteron la băieți, un raport LH/FSH supraunitar în urma testului de stimulare cu GnRH sugerează diagnosticul de pubertate precoce centrală. Se impune luarea în calcul, dacă semnele clinice o sugerează, a unei pubertăți precoce determinată de un hipotiroidism sever, netratat. În acest caz se vor determina nivelurile circulante de hormon stimulant tiroidian, tirotropina (TSH) și forma liberă a tiroxinei (FT4) (2, 3, 12, 13). Testul de stimulare cu GnRH este de importanță maximă.

Investigații imagistice

În prezent se recomandă investigarea prin rezonanță magnetică nucleară a unor eventuale leziuni organice cerebrale ce pot determina pubertate precoce centrală următoarelor categorii de pacienți: la fete cu dezvoltare rapidă a glandei mamare (14), cu un nivel al estradiolului peste 30 picomoli per litru (imunometric) sau cu vârsta sub 6 ani, precum și la toți băieții (2, 3).

Cauze de pubertate precoce centrală

Cele mai comune anomalii cerebrale ce pot determina pubertate precoce centrală sunt hamartomele hipotalamice.

Pubertatea precoce gonadotropin dependentă poate apărea post iradiere cerebrală pentru leucemie sau tumori cerebrale sau în cazul unor tumori ce secretă gonadotropine, de exemplu hepatoblastomul.

Tratament

Pubertatea precoce centrală beneficiază de tratament cu analogi de GnRH sub forme farmaceutice cu eliberare lentă. Efectele adverse sunt rare, tratamentul fiind, în general, bine tolerat. Evoluția pubertății este întreruptă, menstrele se opresc, iar glandele mamare, volumul testicular pot regresa sub tratament. Pilozitatea nu se remite sub tratament, uneori putând chiar progresa. Creșterea și maturarea osoasă sunt stopate.

Terapia va fi monitorizată la 4-6 luni și va fi întreruptă în momentul în care predicția pentru talia adultă este în limite acceptabile sau până când copilul ajunge la vârsta pubertății fiziologice pentru grupul populațional din care face parte (12, 15-19).

2. Pubertatea precoce gonadotropin independentă

Caracteristici generale

Poate fi izosexuală sau heterosexuă și se caracterizează prin apariția unor caractere sexuale secundare, în lipsa activării axului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Creșterea și maturarea osoasă sunt avansate (2, 3, 10).

De cele mai multe ori pubertatea precoce periferică este determinată de secreția crescută a unui hormon din periferie (estrogen sau androgen) ce poate induce feminizare sau masculinizare indiferent de sexul copilului. Diferite tipuri de tumori ale glandei corticosuprarenale (inclusiv hiperplazia glandei ce determină sindromul adreno-genital) sau ale gonadelor pot produce o astfel de secreție (2, 3, 21-24).

Pubertatea precoce periferică la sexul feminin

Forma izosexuală

În fața unor semne clinice de pubertate izosexuală, un nivel crescut de estradiol, niveluri supresate de LH și FSH după stimularea cu GnRH, sugerează pubertate precoce periferică și impune investigarea cauzelor prin ultrasonografia ovarelor, ficatului, glandei suprarenale (2, 21-24).

Forma heterosexuă

Dacă există semne de virilizare, se impune determinarea 17OH progesteronului și a androgenilor corticosuprarenalieni, DHEA și DHEAs pentru diagnosticarea sindromului adreno-genital (2, 3).

Pubertatea precoce periferică la sexul masculin

Forma izosexuală

În cazul semnelor de pubertate precoce izosexuală, un nivel crescut de testosteron cu niveluri scăzute de gonadotropi după stimularea cu GnRH sugerează pubertatea precoce de cauză periferică. Sursa corticosuprarenaliană a androgenilor poate fi pusă în evidență prin determinarea 17OH progesteronului, DHEA și DHEAs (2, 3).

Forma heterosexuă

Ginecomastia izolată va fi evaluată prin determinarea de testosteron, prolactină, estradiol, gonadotropină corionică umană (hCG) și LH. Niveluri crescute de estradiol și/sau hCG sugerează tumori testiculare sau extragonadale secretoare de estrogen. Prolactinoamele sunt foarte rare în copilărie. Dacă estradiolul este ușor crescut sau toate testele mai sus menționate sunt normale, există o aromatizare extraglandulară a testosteronului în estrogen, de obicei, prin exces de țesut adipos (2, 3, 26-18).

Pubertatea precoce periferică beneficiază de tratament specific fiecărei cauze.

3. Pubertatea precoce parțială

În practică întâlnim destul de des dezvoltarea unor caractere sexuale izolate, atât la fete, cât și la

băieți, fără alte semne pubertare. Cel mai frecvent apare dezvoltarea glandelor mamare la fete (telarha precoce), respectiv apariția pilozității axilare și/sau pubiene la ambele sexe (adrenarha/pubarha precoce).

Telarha precoce

Este o condiție tranzitorie, caracterizată prin dezvoltarea izolată a glandelor mamare la fete, ce apare cel mai frecvent în primii 2 ani de viață. În unele cazuri, dezvoltarea mamară este prezentă din perioada neonatală și persistă pentru o perioadă variabilă de timp. Dezvoltarea mamară poate fi uni- sau bilaterală și poate fluctua în dimensiuni (2, 3, 28).

Creșterea și dezvoltarea osoasă sunt normale sau ușor accelerate, iar organele genitale nu prezintă maturare sexuală. Nivelul seric de estradiol este nedetectabil, dar există o ușoară creștere a nivelurilor LH și FSH după stimularea cu GnRH, cu o predominanță a FSH (2,13-16). Ecografia pelvină poate releva microchiste ovariene (< 9 mm) (2).

Telarha precoce este în general benignă, dar poate fi și primul semn de pubertate precoce, de aceea urmărirea longitudinală se impune.

Adrenarha (pubarha) precoce

Este caracterizată prin apariția inițială a pilozității pubiene, urmată de cea axilară. De asemenea, poate apărea acnee sau un miros specific al transpirației. Este mai frecventă la fete, fiind determinată de maturarea precoce a zonei reticulare a corticosuprarenalei, respectiv de secreția de hormoni androgeni corticosuprarenalieni (2,3,11,29-31). Vârsta osoasă este ușor avansată, dar nu există creștere staturală accelerată.

Adrenarha precoce este o condiție benignă ce nu necesită tratament. Și în acest caz, se impune urmărirea pe termen lung a copiilor. Studii longitudinale au evidențiat că aproximativ 50% dintre fetele cu adrenarhă precoce au risc crescut de a dezvolta sindrom de ovar polichistic și complicații metabolice (2). De asemenea, copiii născuți mici pentru vârsta gestațională au risc crescut de a dezvolta adrenarhă precoce.

CONCLUZIE

Pubertatea precoce reprezintă o patologie complexă a copilăriei. Cauzele sunt multiple, variind de la forme benigne, la forme rapid progresive cu impact asupra taliei definitive sau chiar asupra prognosticului vital. Urmărirea copiilor longitudinal, anamneza amănunțită, înregistrarea cronologică a semnelor pubertare, măsurătorile somatometrice și investigațiile hormonale repetate reprezintă cheia unui diagnostic corect și premisa unui tratament precoce și eficient.

Early sexual development

**Corina Duncescu¹, Monica Marazan^{1,2}, Adela Chirita-Emandi¹,
Ramona Stroescu^{1,2}, Ioana Micle^{1,2}**

*¹1st Pediatric Clinic, "Louis Turcanu" Emergency Hospital for Children, Timisoara
²"Victor Babes", University of Medicine and Pharmacy, Timisoara*

ABSTRACT

Puberty is a biological process that involves major physical and psychological changes at the end of which the child becomes an adult. Clinically, the onset of puberty is announced by the appearance of secondary sexual character that develops specific females, respectively to form the adult male, going through the five stages described by Tanner. The onset of puberty varies by race, ethnicity, geographic location, environmental and nutritional conditions, in the Caucasian population ranging from 8 to 12 years. Early sexual development is arbitrarily defined as the occurrence of secondary sexual characteristics before age 8 in girls and before age 9 in boys, respectively. Precocious puberty is classified into three broad categories: (1) gonadotropin dependent precocious puberty (central), (2) gonadotropin independent precocious puberty (peripheral), (3) partial precocious puberty. This paper aims to present the particular appearance of secondary sexual characteristics, the hormonal changes and the therapeutic possibilities of each category. Close follow-up of children, detailed medical history, chronological record of pubertal signs, repeated anthropometric and hormonal measurement are the key to a correct diagnosis and an early and effective treatment.

Key words: precocious puberty, gonadotropin, thelarche, adrenarche

Puberty is a biological process that involves major physical and psychological changes at the end of which the child becomes an adult.

Clinical aspects of normal puberty

Clinically, the onset of puberty is announced by the appearance of secondary sexual characteristics: breast buds in girls, growth of the testes in boys and appearance axillary / pubic hair in both sexes. These secondary sexual characters evolve to the adult form, through the five stages described by Tanner (1, 2, 3). The appearance of male and female sexual characteristics, according to Tanner stages is shown in Tables 1 and 2.

1. Puberty in girls

Menses start around 2-2 ½ years after the first signs of puberty, during stages 3-4. Less visible changes are: increase in the volume of the ovaries, uterus, labia and clitoris, thickening of the endometrial and vaginal mucosa. The latter is red in pre-puberty, becoming pale pink during puberty (2, 3, 4).

2. Puberty in boys

Membranous and cartilaginous components of the vocal cords grow, leading to deepening of the voice. Also, facial hair appears, initially above the upper lip and upper portion of the cheeks. Simultaneously, there is an increase in the volume of seminifere channels, epididymis, seminal vesicles

and prostate. In 40-60% of the boys we may find a bilateral hypertrophy of the breast tissue, which in 90% of cases resolves spontaneously (2, 3).

Both boys and girls may develop acne and seborrhea of the scalp, due to increased circulating androgens.

3. Growth during puberty

In both sexes, there is an early onset of accelerated growth, most visible in stages 3-4. In boys, growth begins 2-3 years later compared to girls, and is still continuing for 2-3 years after it stopped in girls (2, 3, 4).

4. The onset of puberty

The onset of puberty varies by race, ethnicity, geographic location, environmental and nutritional conditions. Thus, the onset of puberty in the Caucasian population is between 8 and 12 years. Compared to previous decades, the onset of puberty is nowadays more precocious, being influenced by the increase in body fat (4-8).

The physiology of puberty

Mechanisms involved in the initiation and development of physiological puberty are the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

1. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Until the onset of puberty, circulating levels of gonadotropins, pituitary luteinizing hormone (LH)

TABLE 1. Tanner stages in girls

| Tanner stage | Breast development | Pubic hair |
|--------------|---|--|
| I | Prepubertal: areola follows the skin contours of the chest | Prepubertal: no pubic hair |
| II | Breast buds are visible or palpable; areola begins to widen | Sparse pubic hair, especially on the labia; the hair is long, straight/ slightly curvy, slightly pigmented |
| III | Breast buds and areola continue to grow, without a definite separation of their contours | Hair extends to mount pubis; hair is more coarse and darkens in color |
| IV | Areola and papilla form a secondary mound projecting from the contour of the surrounding breast | Adult type hair, it does not extend to the medial sides of the thighs |
| V | Adult form: only the papilla is projecting from the contour of the surrounding breast | Adult type hair with classical reverse triangle distribution |

TABLE 2. Tanner stages in boys

| Tanner stage | Testes | Pubic hair |
|--------------|---|---|
| I | Prepubertal: testicular diameter < 2,5 cm or testicular volume < 4 ml | Prepubertal: no pubic hair |
| II | Maximal testicular diameter > 2,5 cm or testicular volume > 4 ml; scrotum changes in color, becomes thinner | Sparse pubic hair, especially on the labia; the hair is long, straight/ slightly curvy, slightly pigmented |
| III | Penis grows in length and girth; testes continue to grow in size | Hair extends to mount pubis; hair is more coarse and darkens in color |
| IV | Penis continues to grow; scrotum becomes darker | Adult type hair, it does not extend to the medial sides of the thighs |
| V | Adult form of testes and penis | Adult type hair; hair extends to medial sides of thighs and to the median white line, triangle distribution |

and follicle stimulating hormone (FSH) and sex hormones (estradiol and testosterone) are undetectable. It is clear that these mechanisms are dormant, but the way in which they are suppressed is still poorly understood (2, 3).

Initiation of puberty

With one to three years before the clinical onset of puberty, low levels of gonadotropins with LH dominance, become detectable during sleep. This secretion is initiated by episodic release of hypothalamic gonadotropin hormone releasing hormone (GnRH) by neurohormonal mechanisms, not yet fully elucidated. The nocturnal, pulsatile secretion of the gonadotropins continues to grow both in magnitude and frequency as we approach clinically evident puberty. LH and FSH are responsible for the growth and maturation of gonads and sex hormone secretion (2, 3, 7).

Sex hormones

Sex hormones, estrogen and androgens have a major impact on growth and bone maturation. Androgens are converted by aromatization to estrogen. Thus, the latter controls the accelerated growth during puberty. Onset age of puberty correlates better with bone age than with chronological age (2, 3).

2. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Adrenarche

The onset of puberty is preceded by an increase in the circulating levels of adrenal androgens: androstendione, dihydroepiandrosterone (DHEA)

and dihydroepiandrosterone sulfate (DHEAS). This process is called adrenarche and starts at 6-8 years, in parallel with the increase in size of the reticulated area of the adrenal glands. However, the signs of adrenarche (adult sweat odor, axillary and pubic hair growth) do not appear until mid-puberty (5, 9, 10, 11).

Adrenarche and puberty

Although there is a temporal link between the onset of puberty and adrenarche, there is not a causal relationship between the two biological processes, as demonstrated by their dissociation in certain pathological entities such as central precocious puberty or adrenal insufficiency (2, 9, 10, 11).

Early sexual development

Precocious puberty is defined arbitrarily as the appearance of secondary sexual characteristics before age 8 in girls and before 9 years in boys, respectively (2).

Precocious puberty is classified into three broad categories: (1) gonadotropin dependent precocious puberty (central), (2) gonadotropin independent precocious puberty (peripheral), (3) partial precocious puberty.

1. Gonadotropin-dependent precocious puberty **General Features**

It is always isosexual and involves an abnormality of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (2).

Pituitary gonadotropins increase the volume and activity of the gonads, resulting in increased circulating levels of sex hormones and progressive sexual maturation.

Gonadotropin-dependent precocious puberty is 5 to 10 times more common in girls than in boys. Only 10% of girls with central precocious puberty have an abnormality of central nervous system (2-6). In boys we may find such an anomaly in 25-75% of cases (2, 3). There is a high prevalence of central precocious puberty in girls adopted from developing countries, of yet unknown causes (2-6).

Precocious puberty follows the same stages as physiological puberty, with a concordance in all of the structures involved in pubertal development (2, 3).

Growth in central precocious puberty

Height, weight and bone maturation are advanced. Under the action of sex hormones, growth cartilage close, and one third of girls and a greater proportion of boys have an adult height below the 5th centile. Bone age is assessed by wrist radiography. It requires a longitudinal follow-up, the diagnosis not being possible after a single examination (2-6).

Hormonal changes in gonadotropin-dependent precocious puberty

Serum levels of gonadotropins and sex hormones (estradiol, testosterone) are consistent with pubertal stage. The GnRH stimulation test increases the levels of LH and FSH, with the predominance of the former. A LH / FSH ratio above 1 is a marker of puberty. Thus, faced with clinical signs of puberty, increased serum levels of estradiol in girls, testosterone in boys and a LH / FSH ratio above 1 after GnRH stimulation test suggests the diagnosis of central precocious puberty. We must take into account, if clinical signs suggest a precocious puberty caused by severe, untreated hypothyroidism. In this case we will determine the circulating levels of thyroid stimulating hormone, tirotropin (TSH) and the free form of thyroxin (FT4) (2, 3, 12, 13). GnRH stimulation test is of utmost importance.

Imaging

It is now recommended to investigate by magnetic resonance imaging a possible organic brain damage that may cause central precocious puberty in the following categories of patients: girls with rapid breast development (14), estradiol levels above 30 picomoli per liter (immunometric) or younger than 6 years and in boys (2, 3).

Causes of central precocious puberty

The most common brain abnormalities that can cause central precocious puberty are hypothalamic hamartomas.

Gonadotropin-dependent precocious puberty may occur after brain irradiation for leukemia or brain tumors or in the case of gonadotropin-secreting tumors, for example hepatoblastoma.

Treatment

Central precocious puberty is treated with GnRH analogues in slow-release formulations. Side effects are rare, treatment is generally well tolerated. In evolution, puberty is interrupted; menses stop, breast development and testicular volume may reverse with treatment. Hair does not disappear with treatment, sometimes may even worsen. Growth and bone maturation are stopped.

Therapy will be monitored every 4-6 months and will be discontinued when the prediction for the adult size is within acceptable limits or until the child reaches the age of physiological puberty in the population group to which he/she belongs (12, 15-19).

2. Gonadotropin independent precocious puberty

General Features

It may be isosexual or heterosexual and is characterized by the appearance of secondary sexual characteristics, in the absence of the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Bone growth and maturation are well advanced (2, 3, 10).

In most cases peripheral precocious puberty is caused by increased secretion of a hormone in the periphery (estrogen or androgen) and may induce feminization or masculinization regardless of sex. Different types of tumors of the adrenal gland (including congenital adrenal hyperplasia – CAH) or of the gonads may produce such a secretion (2, 3, 21-24).

Peripheral precocious puberty in females

Isosexual form

Faced with clinical signs of isosexual puberty, high levels of estradiol and suppressed LH and FSH levels after GnRH stimulation, suggests peripheral precocious puberty and require ultrasound imaging of the ovaries, liver and adrenal gland (2, 21-24).

Heterosexual form

If virilizing signs are present, it is necessary to determine the 17 OH progesterone and adrenal androgens, DHEA and DHEAS for CAH (2, 3).

Peripheral precocious puberty in males

Isosexual form

If isosexual signs of precocious puberty are present, increased testosterone levels and low levels of gonadotropins after GnRH stimulation suggests peripheral precocious puberty. Source of adrenal androgens may be pinpointed by testing for 17 OH progesterone, DHEA and DHEAS (2, 3).

Heterosexual form

Isolated gynecomastia will be assessed by determining testosterone, prolactin, estradiol, human chorionic gonadotrophin (hCG) and LH. High levels of estradiol and/or hCG suggest estrogen-secreting testicular or extra gonadal tumors. Prolactinoma are very rare in childhood. If estradiol is slightly increased or all of the above tests are normal, there is an extra glandular aromatization of testosterone to estrogen, usually in excess adipose tissue (2, 3, 26-18).

Peripheral precocious puberty is treated specifically for each particular case.

3. Partial precocious puberty

In practice we encounter quite often isolated development of sexual characteristics, both in girls and boys, without other signs of puberty. Breast development occurs more frequently in girls (precocious telarche) and appearance of axillary and/or pubis hair in both sexes (precocious adrenarche/pubarche).

Precocious telarche

It is a transient condition characterized by isolated breast development in girls, which occurs most frequently in the first two years of life. In some cases, breast development is present in the neonatal period and persists for a variable period of time. Breast development may be unilateral or bilateral and may fluctuate in size (2, 3, 28).

Growth and bone development are normal or slightly accelerated and there is no sexual maturation. Serum levels of estradiol are undetectable, but there is a slight increase in LH and FSH levels after GnRH stimulation, with a predominance of FSH (2, 13-16). Pelvic ultrasound may reveal ovarian cysts (< 9 mm) (2).

Precocious telarche is generally benign, but may be the first sign of precocious puberty, and therefore requires the longitudinal follow-up.

Precocious adrenarche (pubarche)

It is characterized by the appearance of pubic hair initially, followed by axillary hair. Acne may also occur or an adult odor of the sweat. It is more common in girls, and is determined by early maturation of the adrenal reticular area, and adrenal androgen secretion, respectively (2, 3, 11, 29-31). Bone age is slightly advanced, but there is no accelerated growth.

Precocious adrenarche is a benign condition that does not require treatment. Long term follow-up of the children is necessary. Longitudinal studies have shown that approximately 50% of girls with early adrenarche have an increased risk of developing polycystic ovary syndrome and metabolic complications (2). Also, children born small for gestational age have an increased risk of developing early adrenarche.

CONCLUSION

Precocious puberty is a complex childhood disease. The causes are multiple, ranging from benign forms, to rapidly progressive forms that influence final adult height or the vital prognosis. Longitudinal tracking of children, detailed medical history, and chronological record of pubertal signs, hormonal measurements and repeated somatometric measurements are the key to a correct diagnosis and an early and effective treatment.

REFERENCES

1. **Tanner J.M.** – Growth at Adolescence. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.
2. **Luigi Garibaldi** – Physiology of Puberty, Disorders of Pubertal Development. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Kasper DL, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007:2308:2316.
3. **Grumbach M.M., Styne D.M.** – Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition. WB Saunders Company; 1998: 1509-1625.
4. **Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C., 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; 99: 505-512.
5. **Kaplowitz P.** – Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-3650.
6. **Kaplowitz P.B.** – Oberfield SE and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the Age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999; 104: 936-941.
7. **Toppiari J., Juul A.** – Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Aug 5;324(1-2):39-44.
8. **Himes J.H.** – Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Jul 25;254-255:13-21.
9. **Ebling F.J.P., Cronin A.S.** – The neurobiology of reproductive development. *Neuroreport* 2000; 11: R23-33.
10. **Biason-Lauber A., Zachmann M., Schoenle E.J.** – Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology.* 2000; 141: 1446-1454.
11. **Belgorosky A., Baquedano M.S., Guercio G., Rivarola M.A.** – Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70(5):257-67.

12. **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*. Jan 2002;109 (1):61-7.
13. **Bridges N.A., Christopher J.A., Hindmarsh P.C., Brook C.G.** – Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child*. Feb 1994;70 (2):116-8.
14. **Ng S.M., Kumar Y., Cody D., et al.** – Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*. May 2003;88 (5): 414-8; discussion 414-8.
15. **Resende E.A., Lara B.H., Reis J.D., Ferreira B.P., Pereira G.A., Borges M.F.** – Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2007;92(4):1424-9.
16. **Houk C.P., Kunselman A.R., Lee P.A.** – Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. Jun 2009;123(6):e1059-63.
17. **Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A., et al.** – Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. Apr 2009;123(4):e752-62.
18. **Sathasivam A., Garibaldi L., Shapiro S., Godbold J., Rapaport R.** – Leuprolide Stimulation Testing for the Evaluation of Early Female Sexual Maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 23 2010.
19. **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*. Sep 2007; 92 (9):3483-9.
20. **Low L.C., Wang Q.** – Gonadotropin independent precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul-Aug 1998;11(4):497-507.
21. **Acerini C.L., Tasker R.C.** – Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: a paediatric perspective. *Pituitary*. Jun 15 2007.
22. **Kalfa N., Patte C., Orbach D., et al.** – A nationwide study of granulosa cell tumors in pre- and postpubertal girls: missed diagnosis of endocrine manifestations worsens prognosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jan 2005;18 (1):25-31.
23. **Outwater E.K., Wagner B.J., Mannion C., et al.** – Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*. Nov-Dec 1998; 18(6):1523-46.
24. **Tanaka Y.O., Tsunoda H., Kitagawa Y., et al.** – Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics*. Oct 2004; 24 Suppl 1:S147-66.
25. **Glass A.R.** – Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 1994; 23(4):825-37.
26. **Braunstein G.D.** – Gynecomastia. *N Engl J Med*. Feb 18 1993; 328 (7):490-5.
27. **Mahoney C.P.** – Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. Dec 1990; 37 (6):1389-404.
28. **Quigley C.A., Pescovitz O.H.** – Premature thelarche and precocious puberty. *Curr. Ther. Endocrinol Metab*. 1997;6:7-13.
29. **Ghizzoni L., Milani S.** – The Natural History of Premature Adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1247-1251.
30. **Pang S.Y.** – Premature pubarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol*. 1984; 13: 173-184.
31. **Voutilainen R., Perheentupa J., Apter D.** – Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 707-711.