

Prikaz primera / Case report

**PREZGODNJA PUBERTETA PRI DEČKIH: PRIKAZ PRIMEROV****PRECOCIOUS PUBERTY IN BOYS: CASE REPORTS**

N. Lipar, M. Avbelj Stefanija, N. Bratina, N. Bratanič

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija***IZVLEČEK**

Prezgodnja puberteta je pojav sekundarnih spolnih znakov pred 8. letom starosti pri deklicah in pred 9. letom starosti pri dečkih. Razlikujemo centralno prezgodnjo puberteto in periferno prezgodnjo puberteto. Pri dečkih je prezgodnja puberteta pogosto organsko pogojena, zato smo se odločili za prikaz dveh primerov prezgodnje pubertete pri dečkih. V prvem primeru predstavljamo triletnega dečka s periferno prezgodnjo puberteto, ki jo je povzročil adrenokortikalni karcinom, v drugem pa 15-mesečnega dečka s centralno prezgodnjo puberteto. Med možnimi vzroki centralne prezgodnje pubertete pri obravnavanem dečku je tudi cista Rathkejeve vreče.

**Ključne besede: prezgodnja puberteta, dečki, adrenokortikalni karcinom, cista Rathkejeve vreče.**

**ABSTRACT**

Precocious puberty is the appearance of secondary sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. Central and peripheral precocious puberty are distinguished. In boys, precocious puberty often has an organic cause; therefore we decided to present two cases of precocious puberty in boys. The first case report is of a three-year-old boy with peripheral precocious puberty caused by adrenocortical carcinoma. The second case report presents a 15-month-old boy with central precocious puberty. Among the possible causes of central precocious puberty in this boy is a Rathke's cleft cyst.

**Key words: precocious puberty, boys, adrenocortical carcinoma, Rathke's cleft cyst.**

**UVOD**

Prezgodnja puberteta se pojavlja pri 1/5.000–1/10.000 otrok (1). Pri dečkih prezgodnjo puberteto opredeljujemo kot pojav sekundarnih spolnih znakov pred 9. letom starosti, pri deklicah pa kot pojav sekundarnih spolnih znakov pred 8. letom starosti.

Delimo jo na centralno prezgodnjo puberteto (od gonadotropinov odvisno) ter periferno prezgodnjo puberteto (od gonadotropinov neodvisno). Najpogostejši mehanizem centralne prezgodnje pubertete je zgodnja aktivacija pulzatilnega izločanja GnRH, za katero v večini primerov ne najdemo vzroka (idiopatska centralna prezgodnja puberteta). Vzroki

periferne oziroma od gonadotropinov neodvisne prezgodnje pubertete so številni, mednje prištevamo gonadne in adrenalne tumorje, aktivacijske mutacije genov v gonadotropni poti in izpostavljenost ekso-genim spolnim hormonom (2–4).

Prezgodnji pubertetni razvoj lahko zapušča dolgotrajne posledice, vključno z nižjo končno višino in s psihološkimi motnjami, pojavijo se lahko tudi bolezni srca in ožilja ali celo rak dojke ali testisov (5).

### PRIKAZ PRIMERA 1

Triletni deček je bil napoten na Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in motnje presnove Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi večjega spolovila, ki so ga opažali že od rojstva. V zadnjem letu se je še izraziteje povečalo, v zadnjih 6 mesecih pa so se ob korenu penisa pričele pojavljati tudi tanke dlačice. Penis je bil pretežni del časa v erekciji, kar je bilo zelo moteče. V družini ni bilo malignih bolezni, babica po očetovi strani pa se je zdravila zaradi bolezni ščitnice. Dedek po materini strani je imel varice požiralnika, sestra pa vročinske krče. Deček je bil rojen po normalno potekajoči nosečnosti in porodu, razvoj je potekal normalno in večinoma je bil zdrav. Od prvega leta starosti ga je redno obravnaval pulmolog zaradi suma na astmo, prejemal je zaščitno zdravljenje s Flixotidom. Imel je atopijski dermatitis. Ob sprejemu je bila dečkova višina 103 cm (95. percentil za starost), telesna teža 18,8 kg pa je ustrezala dečkovi višini. Po koži obraza je bilo vidnih nekaj aken. Volumen testisov je bil 1 ml obojestransko, dolžina penisa 11 cm (normalna dolžina za starost:  $5,5 \pm 0,9$  cm), obseg 9,5 cm, vidnih je bilo nekaj svetlih, tanjših dlačic ob korenu penisa. V ostalem je bilo klinično stanje normalno.

Bazalne vrednosti LH (0,01 IU/l) in FSH (0,22 IU/l) so bile zavrte. Ugotovili smo izrazito povišane bazalne vrednosti testosterona (7,3 nmol/l), DHEAS (21,9  $\mu$ mol/l) in androstendiona (13,3 nmol/l). Kostna starost je bila pospešena (4 leta 11/12; +4,2 SD). Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo v predelu



Slika 1: Povečano spolovilo pri dečku s prezgodnjo puberteto zaradi adenokarcinoma desne nadledvične žleze.

Figure 1. Enlarged penis in a boy with precocious puberty caused by adenocarcinoma of the right adrenal gland.

desne nadledvične žleze prepoznali dobro omejeno in slabše prekrvljeno okroglo tumorsko tvorbo dokaj homogene strukture in velikosti 5x4,5x4,8 cm, kar smo potrdili tudi z magnetnoresonančno preiskavo (MRI). V notranjosti tumorja so bila vidna področja s hiperintenzivnim signalom, ki bi lahko predstavljala nekrozo ali krvavitev. Rentgenski posnetek pljuč je bil normalen.

Tumor smo v celoti odstranili. Da bi preprečili adrenalno krizo, je perioperativno prejel zaščito s kortikosteroidi. Po operaciji se je dečkovo vedenje spremenilo; postal je bolj umirjen, spolovilo se je nekoliko zmanjšalo (dolžina penisa 10 cm), aknavost po obrazu se je bistveno izboljšala.

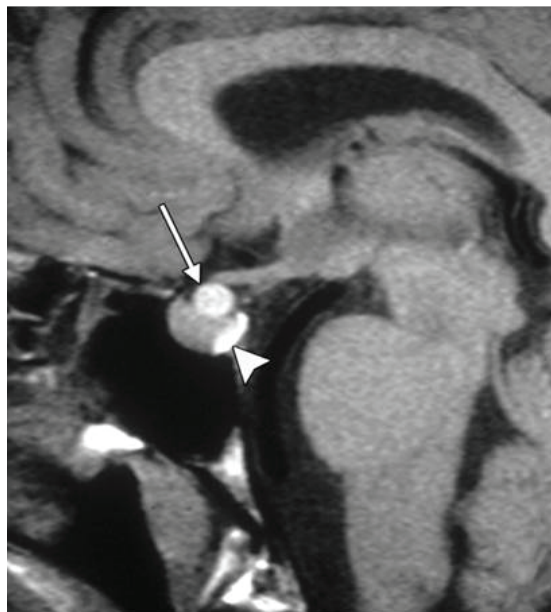
Makroskopsko je bil tumor na rezni ploskvi rumenkast, delno sivkast, mehak, velik 5x4 cm in težek 50 g. Histološki izvid je prikazal tumor skorje nadledvične žleze z žarišči žilne invazije, s hudim pleomorfizmom in z blago do zmerno mitotsko aktivnostjo, vključno z atipičnimi mitozami; nekroz ni bilo. Proliferacijski označevalec MIB je označil 10 % jeder tumorskih celic, p53 je bil negativen. Po mnenju patologa je tumor morfološko izpolnjeval posame-

zna merila za malignost (žilna invazija, mitotska aktivnost, atipične mitoze), vendar je pri adrenokortikalnih tumorjih, zlasti pri otrocih, zelo težko podati napoved izida bolezni na osnovi morfologije; glede na makroskopska merila sicer velja, da je tumor s težo pod 100 g benignen. Kontrolni izvidi hormonov (testosteron, DHEA-S, androstendion, 17-OHP) so bili starosti primerni, razen vrednosti kortizola, ki so kazale na izrazito supresijo leve nadledvične žleze (vrednost kortizola 0 mmol/l), zato smo nadaljevali z nadomestnim zdravljenjem s hidrokortizonom. Deček je bil predstavljen na multidisciplinarnem onkološkem konziliju, kjer se glede na radikalno odstranjen tumor, odsotnost zasevkov in dejstvo, da je odgovor na mitotan le 30-odstoten, ima pa številne toksične neželene učinke ob nujnosti vseživljenjskega zdravljenja, za adjuvantno zdravljenje niso odločili. Kontrolne preiskave smo sprva opravljali na tri mesece, nato na šest mesecev in zatem na eno leto; vrednosti hormonov so bile normalne, zdravljenje s hidrokortizonom pa smo ob primerni vrednosti bazalnega kortizola ukiniti dve leti in pol po operaciji. Deček sledi svoji rasti krivulji (nad 95. percentilom). Trinajst let po operaciji se bolezen še ni ponovila.

## PRIKAZ PRIMERA 2

15-mesečnega dečka smo pregledali v endokrinološki ambulanti Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi suma na prezgodnjo puberteto.

Mati in dedek po očetovi strani imata zvišan krvni tlak. Nosečnost je bila tvegana zaradi materinega zvišanega krvnega tlaka in otekanja nog. Porod je potekal 7 dni po ITP, zaradi fetalnega distresa pa so ga dokončali s carskim rezom; oba z materjo so takoj po rojstvu oživljali. Zaradi težav s sesanjem ni bil dojen, zaradi preobčutljivosti na beljakovine kravjega mleka pa je bil hranjen z Allernovo. Zgodnji gibalni razvoj je bil normalen, shodil je pri prvem letu in govoril že prve besede. Ob sprejemu sta bili telesna višina 86,4 cm in telesna teža 16,2 kg (oboje nad 95. percentilom). Viden je bil hiperteloriji-



Slika 2: Cista Rathkejevega žepa kot vzrok centralne prezgodnje pubertete.

Figure 2. Rathke's cleft cyst presenting as central precocious puberty.

zem z vdrtim nosnim korencom. Volumen testisov je bil 4 ml, dolžina penisa 7,5–8 cm (normalna dolžina za starost  $4,7 \pm 0,8$  cm), obseg 7 cm, prisotna pa je bila tudi poraščenost ob korenu penisa. Sicer v kliničnem stanju ni bilo posebnosti. Skeletna starost je bila izrazito pospešena ( $+10,1 \sigma$ ).

S testom GnRH smo ugotovili pubertetni porast gonadotropinov in povišano vrednost testosterona (6,8 nmol/l; normalna vrednost: do 1,1 nmol/l), s čimer smo potrdili diagnozo centralna prezgodnja puberteta.

Na MRI glave smo v posteriornem delu adenohipofize oz. med adeno- in neurohipofizo prepoznali približno 5 mm veliko cistično tvorbo, ki bi lahko predstavljala bodisi cistični adenom bodisi cisto Rathkejeve vreče; neurohipofiza je bila nekoliko prominentnejša.

Izsledki ostalih preiskav (nevrolog, okulist, EEG, retinografija, VEP, UZ trebuha) so bili v mejah normalnih vrednosti.

Zaradi izključitve secernirajočega germinoma smo opravili še lumbalno punkcijo za določitev vrednosti AFP in  $\beta$ -HCG v likvorju. Izvid lumbalne punkcije je bil normalen, maligne celice in tumorski označevalci niso bili prisotni.

Dečka smo zdravili z intramuskularnimi injekcijami depo pripravka sintetskega analoga GnRH – triptorelina na tri mesece. Cistično tvorbo smo spremljali z MRI glave na 6 mesecev, velikost pa se ni spreminjala.

Pri starosti 19 mesecev so ga prvič pregledali v razvojni ambulanti, kjer so ugotovili zaostanek v razvoju govora, motnje pozornosti in koncentracije ter vedenjske težave (agresivnost, izbruhi besa). Psiholog je ugotavljal blago upočasnjena duševni in govorni razvoj. Kasneje so potrdili Aspergerjev sindrom.

Med zdravljenjem pubertetni razvoj ni napredoval, volumen testisov je bil 4–5 ml, pubertetni stadij pa P2. Izvidi kontrolnih testiranj so kazali na primerno zavrtu gonadno os.

## RAZPRAVLJANJE

Prezgodnjo puberteto povzroča heterogena skupina motenj, od idiopatskih motenj pa do malignih tumorjev. Mehanizmi za aktiviranje osi hipotalamus-hipofiza-gonade so kompleksni, etiologije pa pogosto ne uspemo razjasniti. Neoplastični in razvojni vzroki prezgodnje pubertete so redki, a pomembni, zato moramo pri obravnavi vedno pomisliti tudi nanje, saj zakasnitev pri postavitvi diagnoze in zdravljenju lahko vodi v slab izid bolezni. Verjetnost organskega vzroka prezgodnje pubertete je precej večja pri dečkih kot pri deklicah, prav tako je tveganje za organsko bolezen večje pri mlajših bolnikih v primerjavi s starejšimi. V raziskavah so dokazali povezavo med izpostavljenostjo kemijskim snovem – t. i. motilcem endokrinega sistema (angl. *endocrine disrupting compounds*) in pričetkom pubertetnega razvoja (pojavitva se lahko tako prezgo-

dnja kot pozna puberteta). Med snovmi, ki vplivajo na prezgodnji razvoj pubertete pri dečkih, omenjajo heksaklorobenzen, poliklorirane bifenile in derivat insekticida DDT – diklor difenil dikloroetilen (6). Vzroke centralne in periferne prezgodnje pubertete prikazujemo v Tabeli 1 (2).

*Tabela 1: Vzroki centralne prezgodnje pubertete in periferne prezgodnje pubertete (2).*

*Table 1. Causes of central and peripheral precocious puberty (2).*

<b>Vzroki centralne prezgodnje pubertete</b>
<b>Brez nenormalnosti CŽS</b>
- idiopatska
- aktivirajoče mutacije gena <i>KISS1R</i>
- sekundarna po kronični izpostavljenosti spolnim hormonom
<b>Bolezni CŽS</b>
- hipotalamični hamartomi
- prirojene anomalije (hidrocefalus, mielomeningokela, razvojne anomalije)
- septooptična displazija, arahnoidne ali supraselarne ciste, žilne malformacije)
- tumorji (astrocitom, kraniofaringeom, ependimom, gliom, adenom z izločanjem LH, pinealom, neurofibrom, disgerminom)
- pridobljena bolezenska stanja CŽS (encefalitis, meningitis, TBC, sarkoidoza, absces, obsevanje, kemoterapija, poškodba glave, perinatalna asfiksija)
<b>Sindromi</b>
- neurofibromatoza tipa I, Silver-Russelov sindrom, Williamsov sindrom, Klinefelterjev sindrom, Cohenov sindrom, sindrom Pallister-Hall
<b>Vzroki periferne prezgodnje pubertete</b>
<b>Izpostavljenost eksogenim spolnim hormonom</b>
<b>Tumorji</b>
- testikularni tumorji (Leydigovih celic, Sertolijevih celic)
- adrenalni tumorji (adenom, karcinom)
- tumorji, ki izločajo hCG (hepatoblastom, pinealom, germinom, horiokarcinom, teratom)
<b>Avtonomna gonadna funkcija</b>
- družinska moška prezgodnja puberteta
- Peutz-Jeghersov sindrom
- McCune-Albrightov sindrom
<b>Drugi genetski vzroki</b>
- kongenitalna adrenalna hiperplazija
- aktivirajoče mutacije gena za aromatazo
- inaktivirajoče mutacije v genu receptorja za glukokortikoide
<b>Primarna hipotireoza</b>

Med centralno in periferno prezgodnjo puberteto razlikujemo na osnovi izmerjenih vrednosti testo-

sterona in gonadotropinov ob stimulaciji z GnRH. Pri centralni prezgodnji puberteti je vrednost gonadotropinov zvišana, pri periferni pa so gonadotropini ponavadi zavrti. Izmed hormonov določamo gonadotropine ob stimulaciji z GnRH; testosteron, androgene nadledvične žleze, 17-OHP in hCG ob znakih za periferno prezgodnjo puberteto. Določimo skeletno starost, opravimo MRI glave pri centralni prezgodnji puberteti ter opravimo slikovno diagnosticiranje gonad in nadledvičnih žlez pri dečkih s periferno prezgodnjo puberteto (2, 3, 7).

V prvem kliničnem primeru predstavljamo dečka, pri katerem smo v 3. letu starosti ugotovili adrenokortikalni karcinom. To je izjemno redek tumor, predvsem pri otrocih, s pojavnostjo 0,3/1.000.000 otrok (0,2 % vseh otroških tumorjev). Zboli več deklic. Prvi vrh pojavnosti je pred petim letom, drugi vrh v 4.–5. desetletju starosti (8). Pri otrocih se večina tumorjev (65 %) pojavi pred 5. letom starosti (9). Petletno preživetje brez bolezni je 50 % (10).

Patogeneza adrenokortikalnega karcinoma ni dobro razjasnjena, čeprav je močno povezana z mutacijo tumor supresorskega gena p53 na kromosomu 17p13. Adrenokortikalni karcinom, povezan z mutacijo p53, je predvsem bolezen dojenčkove in zgodnje otroške dobe. Dve tretjini otrok z adrenokortikalnim karcinomom imata zarodno mutacijo p53 (11). Inaktivacija p53 sproži kaskado številnih reakcij v celici, ki vplivajo na nenehno proliferacijo celic in hkrati inhibirajo apoptozo, kar vodi v karcinogenezo (12). Tudi pri Li-Fraumenijevem sindromu, pri katerem se poleg adrenokortikalnega karcinoma lahko pojavijo sarkomi mehkih tkiv ali kosti, možganski tumorji, rak dojke, bronhoalveolni rak pljuč ter levkemija, je prisotna mutacija p53 v zarodnih celicah (13). Približno 39 % posameznikov z adrenokortikalnim karcinomom izpolnjuje merila za Li-Fraumenijev sindrom (12). Diagnoza adrenokortikalni karcinom je indikacija za testiranje prisotnosti mutacije p53 in genetsko svetovanje (11, 12, 13). V južni Braziliji je incidenca adrenokortikalnega karcinoma 10- do 15-krat višja kot drugje po svetu; večina otrok z adrenokortikalnim karcinomom ima

identično zarodno mutacijo p53 (14). Adrenokortikalni karcinom se pojavlja tudi pri Beckwith-Wiedemannovem sindromu, Carneyevem kompleksu in pri multipli endokrini neoplaziji tipa 1 (10, 15). Pri našem bolniku mutacija p53 ni bila prisotna.

V 90 % primerov adrenokortikalni tumorji izločajo hormone in pri bolnikih se pojavijo znaki adrenokortikalne disfunkcije. Nefunkcionalni tumorji so relativno redki (8, 16). Pri veliki večini otrok z adrenokortikalnim tumorjem se pojavi virilizacija (pubična poraščenost, pospešena rast in skeletna maturacija, povečano spolovilo, hirzutizem, akne), kar smo ugotovili tudi pri našem bolniku; zvišane so bile vrednosti testosterona, DHEAS in androstendiona. Virilizacija kot edini znak adrenokortikalnega karcinoma je povezana z boljšo napovedjo izida bolezni; bolniki, ki imajo le Cushingov sindrom ali Cushingov sindrom v kombinaciji z drugimi endokrinološkimi znaki, prav tako pa tudi bolniki z nefunkcionalnimi tumorji, imajo slabšo napoved izida bolezni (16).

Pri približno polovici bolnikov ugotavljamo tipno maso v trebuhu. Od slikovnih preiskav opravimo ultrazvočno preiskavo trebuha, CT ali MRI trebuha ter rentgensko slikanje pljuč, da bi odkrili morebitne zasevke (17). Pri našem bolniku tumorja nismo otipali, ampak le prikazali z ultrazvočno preiskavo in MRI trebuha.

Razlikovanje med benignim in malignim adrenokortikalnim tumorjem temelji predvsem na makroskopskih značilnostih (teža tumorja, krvavitve, prekinjena oz. intaktna kapsula tumorja) in svetlobnomikroskopskih diagnostičnih merilih po Weissu (gradus, mitoze, atipičnost, invazija žil in kapsule, nekroze). Pri otrocih včasih samo na osnovi patohistoloških značilnosti težko razlikujemo med adrenokortikalnim adenomom in karcinomom (15, 17). Na podlagi Weissovih meril večino adrenokortikalnih tumorjev pri otrocih opredelimo kot maligne, napoved izida bolezni pa je pri otrocih bolj ugodna kot pri odraslih. Pri našem bolniku smo po Weissovih merilih ugotavljali žarišča žilne invazije, hud ple-

omorfizem in atipične mitoze, kar pomeni srednjo ugodno napoved izida bolezni (16). Patohistološko razlikovanje med adrenokortikalnim karcinomom in adenomom je pri manjših otrocih (mlajših od treh let) manj pomembno kot pri večjih otrocih in odraslih, zato je bolje označiti adrenokortikalne tumorje pri majhnih otrocih kot tumorje neznanega malignega potenciala (15).

Več raziskav je potrdilo vrednost proliferacijskega indeksa Ki67 oz. MIB (Ki67 je antigen, MIB je protitelo proti Ki67) pri razlikovanju benignih tumorjev od malignih; poleg tega ima izražanje antigena Ki67 prognostičen pomen, saj je visoko izražanje (>10 %) povezano s slabo napovedjo izida bolezni (8). Pri našem bolniku smo imunohistokemijsko dokazali 10 % MIB-pozitivnih tumorskih celic. Zaradi dobre korelacije z malignostjo določamo biološka označevalca p53 in Ki67 oz. MIB pri vseh primerih adrenokortikalnega karcinoma (15).

Velikost oz. teža tumorja je eden najpomembnejših kazalnikov napovedi izida bolezni, saj so veliki tumorji (>200 g) povezani s slabim izidom bolezni, prav tako je tveganje za ponovitev bolezni večje pri lokalno invazivni oz. metastatski bolezni (10). Pri našem bolniku je bila teža tumorja 50 g, bolezen pa ni lokalno napredovala, tudi zasevkov ni bilo. Starost manj kot štiri leta je kot neodvisni dejavnik tveganja povezana z boljšo napovedjo izida bolezni; naš bolnik je bil ob odkritju bolezni star tri leta (16).

Popolna odstranitev je edini uspešen način zdravljenja adrenokortikalnega karcinoma. Vloga kemoterapije in mitotana ni popolnoma jasna. Pri adjuvantni kemoterapiji z mitotanom se na zdravljenje odzove le 2–30 % bolnikov, poleg tega pa ima tudi resne neželene učinke. Od drugih kemoterapevtikov uporabljajo fluorouracil, doksorubicin, cisplatin in etopozid (17, 18). Novejše zdravljenje obsega tarčno zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti receptorju IGF-1 (figitumumab), z multikinaznimi inhibitorji (sorafenib, sunitinib), z mTOR inhibitorji (everolimus), pri tumorjih, manjših od 5 cm, pa preizkušajo tudi perkutano radiofrekvenčno abla-

cijo (19). Pri našem bolniku so tumor odstranili v celoti, oddaljenih zasevkov pa nismo dokazali, zato se za dodatno zdravljenje nismo odločili. Pri funkcionalnih tumorjih moramo po odstranitvi določati vrednost hormonov kot tumorskih označevalcev na tri mesece, prav tako je potrebno opraviti CT trebuha in prsnega koša ali UZ preiskavo trebuha in RTG pljuč prvi dve leti izmenično na tri mesece, nato pa razmik med kontrolnimi preiskavami postopno povečujemo. Prvih pet let po odstranitvi tumorja moramo tudi natančno spremljati bolnika, da bi čim prej odkrili morebitne ponovitve tumorja ter zaradi spremljanja rasti in razvoja (8). Našega bolnika smo sprva spremljali na tri mesece, nato na šest mesecev, zatem na eno leto. Dvanajst let po odkritju bolezni nima nikakršnih težav.

V drugem kliničnem primeru prikazujemo 15-mesečnega dečka s centralno prezgodnjo puberteto, ki je najverjetneje posledica ciste Rathkejeve vreče.

Tumorji osrednjega živčnega sistema so relativno pogoste neoplazme v otroštvu, prezgodnja puberteta pa je redko prvi znak bolezni. Pogosto so umeščeni v področju turškega sedla in/ali nad njim in na ta način neposredno prekinejo normalno predpubertetno inhibicijo osi HHG. Nesekretorni tumorji prizadanejo nevrnalne strukture, ki so vključene v uravnavanje spolnega razvoja, z infiltracijo, kompresijo ali destrukcijo in tako sprožijo prezgodnjo puberteto (20).

Med infratentorialnimi tumorji se pojavljajo meduloblastom, astrocitom, gliom debela in ependimom. Do prezgodnje pubertete pride sekundarno zaradi zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, ki vpliva na delovanje hipotalamusa. K supratentorialnim tumorjem prištevamo kraniofaringeom, gliom, germinom, pinealom, primitivne nevroendokrine tumorje in ependimom. Tumorji hipofize predstavljajo do 15 % znotrajlobanjskih tumorjev. Tumorji predela turškega sedla so večinoma adenomi (21). Od preostalih tumorjev so najpogostejši kraniofaringeom, cista Rathkejeve vreče in meningeom (22). Najpogostejši tumor, povezan s prezgodnjo puberteto, je hipota-

lamični hamartom, ki se običajno kaže s klasično triado prezgodnja puberteta, razvojni zaostanek in gelastični napadi (23).

Cista Rathkejeve vreče je benigna sprememba, ki lahko leži v selarnem in supraselarnem področju. Pri otrocih je redka. Rathkejeva vreča je del kraniofaringealnega voda, iz katerega nastanejo spretnji in intermediarni del ter *pars tuberalis* hipofize. Normalno se Rathkejeva vreča zapre v zgodnjem fetalnem obdobju, če pa se svetlina ne zapre, lahko nastane cista Rathkejeve vreče. Pojavnost pri otrocih ni znana, našli so jo pri 1,7 % rutinskih obdukcij oseb, starih 10–29 let, in pri 13–22 % obdukcij starejših ljudi (24). Simptomatska cista Rathkejeve vreče je redka, najpogostejši znaki in simptomi so glavobol, motnje vida in različne endokrine motnje (panhipopituitarizem, diabetes insipidus, galaktoreja) (22, 24). Pri otrocih se cista Rathkejeve vreče lahko kaže z zakasnelo ali s prezgodnjo puberteto, zastojev v rasti in motnjami menstrualnega cikla pri deklicah (24). Pri našem bolniku so se pojavili znaki prezgodnje pubertete s povišanimi vrednostmi gonadotropinov in testosterona. Diagnozo postavimo z MRI glave. Zaradi lažje dostopnosti CT in MRI ciste Rathkejeve vreče vse pogosteje diagnosticiramo ali odkrijemo naključno (21). S slikovnimi preiskavami cisto Rathkejeve vreče pogosto težko razlikujemo od cističnih kraniofaringeomov ali adenomov hipofize (25). Ciste pogosto ne povzročajo simptomov ker niso dovolj velike, da bi pritiskale na sosednje strukture. Klinične simptome sicer lahko povzročijo že ciste s premerom 5 mm (26). Simptomi so posledica pritiska na optično kiazmo, hipotalamus ali hipofizo (27). Pri našem bolniku smo z MRI glave odkrili 5 mm veliko cistično tvorbo, ki bi lahko bila bodisi cistični adenom bodisi cisto Rathkejeve vreče.

Zdravljenje centralne prezgodnje pubertete z analogi GnRH (triptorelin) začasno zaustavi puberteto in ohrani rastni potencial oz. pričakovano končno višino (predvsem, če z zdravljenjem pričnemo pred 6. letom starosti). Odločitev o morebitnem zdravljenju z agonisti GnRH je odvisna od otrokove starosti, tumorja in njegove umeščenosti, soobolevnosti

in psihosocialnih indikacij. Absolutna indikacija za zdravljenje je popolna in napredujoča centralna prezgodnja puberteta (3). V primeru simptomatske ciste Rathkejeve vreče se individualno odločimo za morebitno aspiracijo ciste ali delno odstranitev (27).

Našega bolnika smo zdravili s sintetičnim analogom GnRH (triptorelinom). Cistično tvorbo smo spremljali z MRI glave na 6 mesecev. Deček je pet let po odkritju bolezni brez težav.

## ZAKLJUČEK

V prispevku smo predstavili dva primera prezgodnje pubertete: triletnega dečka s periferno prezgodnjo puberteto in 15-mesečnega dečka s centralno prezgodnjo puberteto. Ko obravnavamo otroka s prezgodnjo puberteto, moramo vedno pomisliti na možnost neoplastičnih, razvojnih in iatrogenih vzrokov prezgodnje pubertete. Neoplazme centralnega živčnega sistema in nadledvičnih žlez so precej pogostejše pri dečkih s prezgodnjo puberteto kot pri deklicah. Diagnozo moramo postaviti čim prej in takoj pričeti zdravljenjem, s čimer se izognemo dolgoročnim posledicam (pri centralni prezgodnji puberteti predvsem nizki rasti). Centralno prezgodnjo puberteto uspešno zdravimo s sintetskimi analogi GnRH. Periferno prezgodnjo puberteto zdravimo glede na osnovno bolezen.

## LITERATURA

1. Gonzalez ER. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA* 1982; 248:1149-51.
2. Avbelj, M., Battelino, T. Puberteta pri dečkih. V: *Andrologija* (Zorn, B., ur.) Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2014: 456 str., 88-104.
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56(2): 129-148.
4. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.

5. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Canete R, Castro-Feijóo L, Espino R. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4305-13.
6. Zawatski W, Lee MM. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? *J Endocrinol* 2013; 218: R1-R12.
7. Bajpai A., Menon PSN. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15: 172-9.
8. Miyoshi Y, Oue T, Oowari M, Soh H, Tachibana M, Kimura S et al. A Case of Pediatric Virilizing Adrenocortical Tumor Resulting in Hypothalamic-pituitary Activation and central precocious puberty following surgical removal. *Endocr J* 2009; 56 (8): 975-82.
9. Bonfig W, Bittmann I, Bechtold S, Kammer B, Noelle V, Arleth S et al. Virilising adrenocortical tumours in children. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 623-8.
10. West AN, Neale GA, Pounds S, Figueredo BC, Galindo CR, Pianovski MA. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2007; 67(2): 600-8.
11. Pinto EM, Ribeiro RC, Kletter GB, Lawrence JP, Jenkins JJ, Wang J. Inherited germline TP53 mutation encodes a protein with an aberrant C-terminal motif in a case of pediatric adrenocortical tumor. *Fam Cancer* 2011; 10: 141-6.
12. Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 351(1): 101-10.
13. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E. 2009 Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27: e108-9.
14. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9330-5.
15. Atif AA. Adrenocortical neoplasms in young children: age as a prognostic factor. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(3): 277-82.
16. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho A.G. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838-45.
17. Sutter JA, Grimberg A. Adrenocortical Tumors and Hyperplasias in childhood – etiology, genetics, clinical presentation and therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006 September; 4(1): 32-39.
18. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol* 2012; 2012: 408131.
19. Gundgurthi A, Kharb S, Dutta MK, Garg MK, Khare A, Jacob MJ et al. Childhood adrenocortical carcinoma: Case report and review. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 May-Jun; 16(3): 431-5.
20. Niikawa S, Nokura H, Uno T, Ohkuma A, Shinoda J, Kondo H et al. Precocious puberty due to an ectopic pituitary gland. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1988; 28: 681-4.
21. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1633-41.
22. Karavitaki N, Wass JAH. Non-adenomatous pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 651-65.
23. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011(1): 184502.
24. Lim HH, Yang SW. Risk factor for pituitary dysfunction in children and adolescents with Rathke's cleft cysts. *Korean J Pediatr* 2010 Jul; 53(7): 759-65.
25. Kunii N, Abe T, Kawamo M, Tanioka D, Izumiya H, Moritani T. Rathke's cleft cysts: differentiation from other cystic lesions in the



- pituitary fossa by use of single-shot fast spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 759-69.
26. Kim JE, Kim JH, Kim OL, Paek SH, Kim DG, Chi JG. Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence. *J Neurosurg*; 100(1): 33-40.
27. Byun WM, Kim OL, Kim DS. MR imaging findings of Rathke's cleft cysts: Significance of intracystic nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 485-8.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

mag. Nina Bratanič, dr. med.  
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20  
1000 Ljubljana  
Email: nevenka.bratanic@mf.uni-lj.si

**Prispelo/Received: 13.12.2013****Sprejeto/Accepted: 31.12.2013**