

UDK 616.43-008.6-053.2:612.661  
COBISS.SR-ID 191803913**SAVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I LEČENJU PREVREMENOG PUBERTETA KOD DECE: PREGLED LITERATURE**

Bratimirka Jelenković (1), Brankica Vasić (2)

(1) PEDIJATRIJSKA ORDINACIJA "LAZARICA PEDIJATIM" ZAJEČAR; (2) DEČIJE ODELJENJE ZC ZAJEČAR

**Sažetak:** Uvod: Prevremeni pubertet (PP) definiše se kao pojava sekundarnih polnih karakteristika pre 8. godine života kod devojčica i 9. godine kod dečaka. Ključni klinički izazov je razlikovanje centralnog prevremenog puberteta (CPP), uzrokovanog prevremenom aktivacijom hipotalamo-hipofizno-gonadne ose, od perifernog puberteta (PPP) i benignih varijanti. Cilj rada: Sistematizacija savremenih dijagnostičkih stavova, evaluacija efikasnosti terapijskih protokola i precizno diferenciranje patoloških stanja od benignih oblika razvoja. Dijagnostika: Dijagnostički algoritam primarno se oslanja na antropometriju (skok rasta > 7 cm/god) i radiološku procenu koštane zrelosti, gde je uznapređovalost koštane starosti  $\geq 2$  SD ključni indikator progresije. Dopunski kriterijumi obuhvataju ultrazvuk male karlice (volumen uterusa > 1,8 ml). Zlatni standard dijagnostike ostaje gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) stimulacioni test sa graničnom vrednošću vršnog LH > 5 IU/L za potvrdu CPP. Poseban fokus rada je na diferencijalnoj dijagnostici progresivnih stanja u odnosu na benigne varijante (izolovana telarha i adrenarha), čime se sprečava nepotrebna terapijska intervencija. Lečenje: Savremena terapija CPP podrazumeva primenu agonista GnRH (triptorelin, leuprolid) u depo formulacijama, koji desenzitizacijom receptora hipofize zaustavljaju pubertetsku progresiju. Zaključak: Pravovremena dijagnostika i uvođenje terapije rezultiraju značajnim dobitkom u finalnoj visini (prosečno 0,63 SDS). Uspešno zbrinjavanje pacijenata zahteva interprofesionalni pristup i jasnu razliku između varijanti normalnog razvoja i patoloških entiteta.

**Ključne reči:** Centralni prevremeni pubertet, GnRH test, GnRH agonisti, koštana starost, Tannerovi stadijumi.

**UVOD: NEUROENDOKRINA KONTROLA I FIZIOLOGIJA****1. Hipotalamus-hipofiza-gonadna (HPG) osa**

Pubertet je rezultat reaktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne (HPG) ose [1]. Ovaj složeni proces odvija se kroz tri ključne faze:

**Fetalna aktivacija:** HPG osa postaje aktivna između 12. i 14. nedelje gestacije, ali je pred kraj trudnoće potiskuju placentarni hormoni [1].

**Mini-pubertet:** Kratkotrajna reaktivacija ose neposredno nakon rođenja usled uklanjanja placentalne inhibicije. Traje do 6 meseci kod

dečaka, dok kod devojčica nivoi estradiola mogu fluktuirati do 2-4. godine, izazivajući prolazno uvećanje dojki [1,2].

**Pravi pubertet:** Nastaje kada neuroendokrini mehanizmi (Kisspeptin sistem i leptin) uklone inhibiciju centralnog nervnog sistema (CNS) sa GnRH neurona. To pokreće pulsirajuće lučenje GnRH, koji stimuliše hipofizu na lučenje luteinizirajućeg (LH) i folikulostimulišućeg hormona (FSH), pokrećući sazrevanje gonada [1,3,4,5,6]. Osnovne komponente ovog regulatornog sistema i njihove funkcije sumirane su u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Komponente i regulacija HPG ose. Izvor: Prilagođeno prema Sharma L, Daley SF. [1]

Nivo regulacije	Hormon / Signal	Funkcija i dejstvo
Hipotalamus	GnRH (pulsirajuće)	Stimulacija prednjeg režnja hipofize.
Hipofiza	LH i FSH	Stimulacija gonada na produkciju steroida i gameta.
Gonade	Estrogen / Testosteron	Razvoj sekundarnih polnih karakteristika.
Povratna sprega	Negativna/Pozitivna	Kontrola lučenja na nivou hipotalamusa i hipofize.

## 2. Ključni termini i fiziološki procesi

Razumevanje pubertetskih poremećaja zahteva jasno razlikovanje dva nezavisna procesa:

- Gonadarhe: Aktivacija polnih žlezda pod uticajem HPG ose. Kod devojčica dovodi do rasta jajnika i razvoja dojki (estradiol), a kod dečaka do rasta testisa i spermatogeneze (testosteron) [2,7].
- Adrenarhe: Povećana proizvodnja nadbubrežnih androgena (DHEA i DHEA-S). Javlja se nezavisno od HPG ose, oko 7-8. godine, i odgovorna je za pojavu stidnih dlaka (pubarhe), akni i mirisa tela.

Hormonske i fizičke promene normalnog razvoja: Fizičke promene puberteta su rezultat proizvodnje polnih hormona gonadama, čiji početak (gonadarhe) ukazuje na početak puberteta. Gonadarhe se pokreće pulsirajućim oslobađanjem hormona koji oslobađa gonadotropin, što aktivira HPG osu [1,2,3]. Adrenarhe (tj. proizvodnja nadbubrežnih androgena koja dovodi do stidnih i aksilarnih dlaka, telesnog mirisa i blagih akni) je odvojen, ali obično istovremen proces i sam po sebi ne ukazuje na pravi početak puberteta kod dečaka ili devojčica [8].

Kod devojčica, povećana sekrecija estradiola u jajnicima uzrokuje razvoj dojki u

prosečnom uzrastu od 10 godina (raspon: od osam do 12 godina). Menarha obično sledi 2,5 godine nakon početka razvoja dojki, u prosečnom uzrastu od 12,5 godina (raspon: od devet do 15 godina) [1,2,3,7,9]. Kod dečaka, uvećanje testisa na najmanje 4 ml zapremine ili 2,5 cm dužine je prvi znak pravog puberteta i javlja se u prosečnom uzrastu od 11,5 godina (raspon: od 9,5 do 14 godina) [8, 10]. Maksimalna brzina rasta (PHV) je rani događaj tokom puberteta kod devojčica i relativno kasni kod dečaka, pri čemu je razlika između polova u proseku oko dve godine [11]. Sa početkom menarhe dostignuto je 95,3% (SD 1,7) visine odrasle osobe; odgovarajući preostali dobitak visine je u proseku 7,8 cm (SD 2,8) [12].

## 3. Klinička progresija (Tannerovi stadijumi)

Progresija puberteta prati predvidljiv niz fizioloških promena koji se u kliničkoj praksi procenjuje korišćenjem standardizovanih Tannerovih stadijuma (I-V) [1,13]. Detaljni kriterijumi za procenu razvoja dojki i pubične kosmatosti kod devojčica sistematizovani su u Tabeli 2, dok su parametri za procenu genitalnog razvoja i kosmatosti kod dečaka prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 2.** Tannerova klasifikacija razvoja kod devojčica

Stadijum	Razvoj dojki (B - Breast)	Pubična kosmatost (P - Pubic hair)
1	Prepubertetski: samo elevacija papile.	Odsustvo pigmentisanih terminalnih dlaka.
2	"Pupljenje" (thelarche): žlezdano tkivo se palpira.	Retke, svetle dlake, uglavnom duž labija.
3	Dalja elevacija dojke bez razdvajanja kontura.	Tamnije, grublje dlake iznad simfize.
4	Sekundarni brežuljak: areola se izdiže iznad dojke.	Adultni tip dlaka, ali manja površina.
5	Adultni stadijum: areola u nivou konture dojke.	Adultna distribucija (širenje na butine).

**Tabela 3.** Tannerova klasifikacija razvoja kod dečaka

Stadijum	Razvoj genitalija (G - Genitals)	Pubična kosmatost (P - Pubic hair)
1	Prepubertetski: testisi < 4 ml.	Odsustvo terminalnih dlaka.
2	Uvećanje skrotuma i testisa ( $\geq 4$ ml).	Retke, duge dlake pri korenu penisa.
3	Porast penisa, prvenstveno u dužinu.	Tamnije i grublje dlake, kovrdžave.
4	Dalji rast penisa u širinu; razvoj glansa.	Guste dlake adultnog tipa, manja površina.
5	Genitalije adultnog oblika i veličine.	Adultna distribucija.

## ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Prevrmeni pubertet se definiše kao pojava sekundarnih polnih karakteristika pre 9 godina kod dečaka (ili pre 8 kod devojčica), u hronološkom uzrastu 2-2,5 standardne devijacije pre prosečne starosti početka

puberteta za belu populaciju [13,14]. Njegova incidencija je između 1:5000 i 1:10.000, a njegova prevalencija raste širom sveta [15]. Na osnovu osnovnog patološkog procesa, prevremeni pubertet se može klasifikovati na sledeći način:

**Centralni prevremeni pubertet (CPP):** (zavisan od gonadotropina) zbog ranog sazrevanja HPG ose. Nastaje usled prevremene aktivacije ose (GnRH zavisan) [16,2]. Uzroci obuhvataju kongenitalne promene (hamartom, ciste), stečene lezije (tumori, trauma) i genetske mutacije (MKRN3). Kod devojčica je do 90% slučajeva idiopatske prirode [2,9].

**Periferni prevremeni pubertet (PPP):** (nezavisan od gonadotropina), uzrokovan prekomernim lučenjem polnih hormona iz gonada ili nadbubrežnih žlezda, egzogenim izvorima polnih steroida ili ektopičnom

proizvodnjom gonadotropina iz tumora germinativnih ćelija.

**Benigne pubertalne varijante:** uključujući neprogresivni ili intermitentno progresirajući CPP ili izolovane androgenima posredovane seksualne karakteristike kod dečaka koje su rezultat rane aktivacije hipotalamus-hipofizno-nadbubrežne ose (prevremena adrenarha). Oba ova poremećaja mogu biti varijanta normalnog puberteta [13,14].

Diferencijalne karakteristike između centralnog i perifernog puberteta sumirane su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Diferencijalna dijagnoza centralnog (CPP) i perifernog (PPP) puberteta

Karakteristika	Centralni (CPP)	Periferni (PPP)
HPG osa	Aktivirana (GnRH zavisan)	Miruje (GnRH nezavisan)
Gonadotropini (LH/FSH)	Povišeni	Potisnuti (niski)
Tok razvoja	Prati biološki pol deteta	Može biti suprotan polu
Najčešći uzrok	Idiopatski (kod devojčica)	Ciste jajnika, KAH, egzogeni unos

#### Detaljnije o perifernom prevremenom pubertetu (PPP):

Periferni prevremeni pubertet (PPP) je uzrokovan prekomernom proizvodnjom polnih hormona u gonadama ili nadbubrežnim žlezdama, tumorima koji luče b-hCG ili izlaganjem egzogenim polnim hormonima. Etiologije uključuju Mekjun-Olbrajtov sindrom (MAS), funkcionalne ciste jajnika (FC), tumore Lajdigovih ćelija ili porodični muški prevremeni pubertet. Adrenalno poreklo viška androgena uzrokovano je tumorima ili kongenitalnom

adrenalnom hiperplazijom [17]. PPP je mnogo ređi od CPP.

**Neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija (NKAH):** usled nedostatka 21-hidroksilaze (gen CYP21A2) je čest autozomno recesivni poremećaj. Kliničke karakteristike odražavaju višak androgena (stidne dlake, miris tela, akne pre 8/9 godine). Dodatne karakteristike uključuju visok rast u detinjstvu i ubrzano sazrevanje skeleta koje dovodi do niskog rasta u odraslom dobu [18,19,20]. Za preciznu dijagnostiku NKAH koristi se korelacija nivoa 17-OHP prikazana u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Diferencijalna dijagnostika NCAH (na osnovu 17-OHP nivoa). Izvor: Prilagođeno prema White PC, Speiser PW [21]

Kategorija	Bazalni 17-OHP (ng/dl)	Stimulisani 17-OHP (ng/dl)
Zdrava deca	< 200	< 1000
Heterozigoti	< 200	1000 - 3500
NCAH	> 200	> 1000 (često > 3500)

#### BENIGNE VARIJANTE (PARCIJALNI PREVREMENI PUBERTET)

Benigne varijante prevremenog puberteta su: Prevremena telarhea, Prevremena adrenarhea i Izolovana prevremena menarha. Ova stanja karakteriše pojava izolovanih pubertetskih znakova bez pune aktivacije HPG ose. Ključno je da su koštana starost, brzina rasta i biohemijski nalazi obično normalni [1,8]. Sharma L, Daley SF naglašavaju značaj

razlikovanja ovih stanja radi smanjenja obima dijagnostičkog postupka [1].

**Prevremena telarhea (P. Telarha):** Najčešća benigna varijanta. Jednostrani ili bilateralni razvoj dojki kod devojčica (obično 0-24 meseca ili 6-8 godina). Nema drugih povezanih pubertetskih promena. Potrebno je kliničko praćenje [1,22,23,24].

**Prevremena adrenarhea (P. Adrenarha):** Rana proizvodnja nadbubrežnih androgena (stidne/aksilarne dlake, akne, miris tela pre 8.

godine). Nema razvoja dojki niti uvećanja testisa. Moraju se isključiti egzogeni izvori androgena, tumori i kasno nastala KAH [1,24].

**Izolovana prevremena menarha (P. Menarha):** Vaginalno krvarenje kod devojčica < 8 godina bez drugih znakova puberteta. Obično

nema uticaja na konačnu visinu. Moraju se isključiti seksualno zlostavljanje, strana tela, tumori genitalnog trakta i infekcije [1,24].

**Lipomastija:** Višak masnog tkiva u dojkama kod gojaznih devojčica, ponekad se meša sa prevremenom telarhom [1]. (Tabela 6)

**Tabela 6.** Diferencijalna dijagnoza benignih varijanti

Stanje	Glavni simptom	Hormonski nalaz	Preporuka
P. Telarha	Izolovan razvoj dojki (žlezdano tkivo)	Estradiol (norm. / blago ↑)	Kliničko praćenje na 3-6 meseci
P. Adrenarha	Pubična / aksilarna dlakavost	Povišen DHEA-S	Isključiti NKAH i tumore
P. Menarha	Vaginalno krvarenje	Prepubertalni nivoi	Isključiti lokalne uzroke
Lipomastija	Višak masnog tkiva (bez žlezda)	Prepubertalni nivoi	Redukcija telesne mase i praćenje

## KLINIČKA PROCENA I DIJAGNOSTIČKI PUT

### 1. Anamneza i antropometrija

Značajna je detaljna anamneza za razlikovanje pravog PP od benignih varijanti. Progresivni razvoj, brz linearni rast i uznapredovala koštana starost karakterišu pravi PP [1,25].

**Ispitivanje treba da obuhvati:** Neurološke simptome (glavobolje, napadi, epizode neprimerenog smeha - hamartom), prethodne traume glave, lečenje tumora mozga ili infekcije CNS-a.

**Fizički pregled:** Procena stidnih i aksilarnih dlaka, znaka virilizacije (klitoromegalija, uvećanje penisa, akne). Sveobuhvatni neurološki pregled.

**Inspekcija kože:** Makule "kafe sa mlekom" (Neurofibromatoza tip 1 ili Mekjun-Olbrajtov sindrom).

**Nagli skok rasta:** Skok > 7 cm/godišnje uz uvećanje testisa ili dojki zahteva hitnu evaluaciju [24].

### 2. Laboratorijska i Radiološka dijagnostika

**Koštana starost (KZ):** Kada je KZ uznapredovala više od 2 standardne devijacije

(SD) u poređenju sa hronološkim uzrastom (HU), sprovodi se dalje testiranje [1,14].

**Hormonsko testiranje:** Merenje ultrasenzitivnim testovima (ICMA ili ECLIA). Koncentracije serumskog LH > 0,2 do 0,3 IU/L mogu ukazivati na pubertetski razvoj [1].

**GnRH stimulacioni test (Zlatni standard):** Aktivacija pubertetske HPG ose se potvrđuje ako je vršni LH > 5 IU/L. Odnos LH/FSH manji od 0,43 ukazuje na prepubertetski status, dok odnos veći od 0,66 u stimulaciji razlikuje progresivne od neprogresivnih varijanti [1].

**Kod devojčica:** Nivoi serumskog E2 nakon 24 sata stimulacije agonistom GnRH (pik > 50 pg/ml) povećavaju osetljivost testa [16,22].

**Kod dečaka:** Merenje testosterona, DHEA-S, 17-OHP i hCG (humani horionski gonadotropin) rano ujutru kod sumnje na PPP. Određeni tumori luče hCG koji stimuliše LH receptore [1].

Referentne vrednosti koncentracije gonadotropina i steroida u serumu date su u Tabeli 7, Tabela 8. a Ultrasonografski kriterijumi za devojčice (Karlični UZ) u Tabeli 8. Diferencijalno-dijagnostički kriterijumi (CPP vs. Benigne varijante) date su u Tabeli 9.

**Tabela 7.** Referentne vrednosti koncentracije gonadotropina i steroida u serumu. Izvor: Neely EK, et al [26]

Parametar	Prepubertetski (Stadijum I)	Pubertetski (Stadijum II)
LH (bazalni)	0,03 ± 0,03 IU/L	0,71 ± 1,04 IU/L
Estradiol	< 1,0 ng/dL	1,6 ± 0,7 ng/dL
Testosteron	< 10 ng/dL	42 ± 15 ng/dL
Legenda: ICMA metoda.		

**Tabela 8.** Ultrasonografski kriterijumi za devojčice (Karlični UZ)

Parametar	Granična vrednost	Značaj
Volumen uterusa	> 1,8 ml	Senzitivnost za rani CPP
Dužina materice	> 3,4 cm	Estrogenska ekspozicija
Volumen ovarijuma	> 1,2 ml	Aktivacija gonada

**Tabela 9.** Diferencijalno-dijagnostički kriterijumi (CPP vs. Benigne varijante)

Parametar	Centralni PP (CPP)	Izolovana telarha	Izolovana adrenarha
Koštana starost	Uznepredovala $\geq 2$ SD	Normalna	Normalna / blago $\uparrow$
Brzina rasta	Ubrzana ( $> 7$ cm/god)	Normalna	Normalna
Vršni LH (test)	$> 5$ IU/L	$< 4,5$ IU/L	$< 4,5$ IU/L

### DIJAGNOSTIČKI ALGORITMI

**ALGORITAM 1.** DIJAGNOSTIČKI PUT KOD DEVOJČICA SA TELARHOM. (Prema: Root AW. *Pediatr Rev.* 2000 [27])

**Normalna brzina rasta i KZ  $\approx$  HU (Koštana zrelost odgovara hronološkom uzrastu):**

Dijagnoza: **Izolovana prevremena telarha.**

*Postupak:* Kliničko praćenje; obično nije potrebna terapijska intervencija.

**Ubrzana brzina rasta i KZ  $>$  HU (Uznepredovala koštana zrelost):**

Indikovano: **GnRH stimulacioni test.**

**Vršni LH  $> 5$  IU/L (Pubertetski odgovor):**

Dijagnoza: **Centralni prevremeni pubertet (CPP).**

*Sledeći korak:* **Magnetna rezonanca (MRI) mozga** radi isključenja patoloških procesa.

**LH nizak (Prepubertetski odgovor) uz prisustvo cista na jajnicima:**

Sumnja na: **Mekjun-Olbrajtov sindrom (MAS)** ili druge oblike perifernog puberteta.

Kod dečaka, diferencijalna dijagnoza zahteva sistematičan pristup prikazan u **Algoritmu 2.**

**ALGORITAM 2.** DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA DEČAKA SA PREVREMENIM PUBERTETOM

(Sistemizovano prema: Root AW. *Pediatr Rev.* 2000 [27])

**I. Klinička trijaža (Brzina rasta i procena koštane zrelosti - KZ)**

**KZ odgovara hronološkom uzrastu (KZ  $\approx$  HU):** Verovatna **izolovana prevremena adrenarha**; potrebno periodično kliničko praćenje rasta i razvoja.

**KZ značajno naprednija od hronološkog uzrasta (KZ  $>$  HU):** Neophodna hormonska laboratorijska obrada.

**II. Određivanje nivoa gonadotropina (LH)**

**LH povišen (Pubertetski odgovor na bazalnom nivou ili GnRH testu):**

Dijagnoza: **Centralni prevremeni pubertet (CPP).**

*Obavezno:* **MRI (Magnetna rezonanca) mozga** radi isključenja hamartoma ili drugih tumora CNS-a.

**LH nizak (Potisnut/Prepubertetski odgovor):**

Dijagnoza: **Periferni prevremeni pubertet.** Preći na diferencijalnu dijagnozu uzroka.

**III. Diferencijalna dijagnoza perifernog oblika (Nizak LH)**

**Povišen 17-OHP / DHEA-S:** Ukazuje na **KAH (Kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju)** ili tumore nadbubrežne žlezde.

**Povišen hCG (Humani horionski gonadotropin):** Ukazuje na ekstrapituitarne tumore koji luče hCG (npr. hepatoblastom ili tumori zametnih ćelija).

**Visok testosteron uz niske gonadotropine i uvećane testise:** Sumnja na **testotoksikozu (FMPP)** ili tumor Lajdigovih ćelija.

### TERAPIJA I MENADŽMENT

**1. Centralni prevremeni pubertet (CPP)**

Zlatni standard su **agonisti GnRH (GnRHa)** [7,24].

**Ciljevi:** Maksimiziranje konačne visine i ublažavanje psihosocijalnih stresova. Ako dete ima početak mlade od 6-7 godina i brz tempo progresije, lečenje je standard nege.

**Formulacije:** Mesečne depo injekcije (3,75 mg) ili dugodelujući depoi (svake 4 ili 12 nedelja).

**Monitoring:** Klinički pregled svaka 3-6 meseci. Sazrevanje skeleta svakih 6-12 meseci. Ciljni stimulisani LH  $< 2,5-4,5$  IU/L.

**Prekid:** Obično između 11. godine (hronološki) ili kada se dostigne KZ od 12,5 godina (devojčice) i 14 godina (dečaci) [1,7,28].

**Bezbednost:** Terapija je bezbedna. Meta-analiza ukazuje na korist u visini od 0,63 SDS [1].

**2. Periferni prevremeni pubertet (PPP)**

**Hirurgija:** Za tumore gonada ili nadbubrežne žlezde.

**NKAH:** Lečenje glukokortikoidima.

**MAS:** Inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora.

**Napomena:** Deca sa PPP imaju rizik od razvoja sekundarnog CPP; tada je neophodno dodati GnRH analoge [1].

#### ZAKLJUČAK (Praktični aspekti)

#### Glavni znak sumnje NA PREVREMNI

**PUBERTET:** Razvoj dojki kod devojčica i uvećanje testisa (više od 4 ml) kod dečaka pre 8/9 godine. **Diferencijalna dijagnoza:** Prioritet

je razlikovati benigne varijante od progresivnog CPP kako bi se izbeglo nepotrebno lečenje.

**Zlatni standard:** GnRH test uz procenu koštane zrelosti. **Magnetna rezonanca mozga (MRI mozga):** Preporučuje se za sve slučajeve CPP kod dečaka i kod devojčica mlađih od 6 godina ili sa neurološkim znacima. **Vreme je faktor:** Najbolji rezultati se postižu započinjanjem terapije pre 6. godine života. **Edukacija:** Temeljan razgovor sa porodicom o normalnom toku puberteta, ciljevima terapije i psihosocijalnim aspektima (interakcija sa vršnjacima, samopoštovanje).

#### LITERATURA:

- Sharma L, Daley SF. Precocious Puberty. [Updated 2025 Nov 7]. In: StatPearls [Internet].
- Cheuiche AV, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation. Eur J Pediatr. 2021.
- Alghamdi A. Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management. Cureus. 2023.
- Largo RH, Prader A. Somatische Pubertätsentwicklung bei Mädchen. Monatsschr Kinderheilkd. 1987.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970.
- Bonomi M, et al. Management of andrological disorders. J Endocrinol Invest. 2025.
- Klein DA, et al. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2017.
- Sizonenko PC. Normal sexual maturation. Pediatrician. 1987.
- Kang E, et al. Etiology and therapeutic outcomes of children with PPP. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016.
- Luo X, et al. Long-term efficacy and safety of GnRHa treatment. Clin Endocrinol. 2021.
- Baek JW, et al. Age of menarche and near adult height after long-term GnRHa treatment. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014.
- Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991.
- Taranger J, et al. VI. Somatic pubertal development. Acta Paediatr Scand Suppl. 1976.
- Beştaş A, et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Findings. Indian J Endocrinol Metab. 2023.
- Bangalore Krishna K, Garibaldi L. Critical appraisal of diagnostic laboratory tests. Front Pediatr. 2025.
- Cavarzere P, et al. Revising LH cut-off for the diagnosis of CPP. Endocrine. 2025.
- Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol. 2010.
- Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids. 2013.
- Loli P, et al. Non-classical congenital adrenal hyperplasia: current insights. Endocrine. 2025.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. Endocr Rev. 2000.
- Cappa M, Chioma L. Disorders of Pubertal Development. Springer; 2021.
- Della Manna T, et al. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data. Rev Hosp Clin. 2002.
- Paparella R, et al. Precocious Puberty and Benign Variants in Female Children. Endocrines. 2025.
- Witek T, et al. Bone age estimation with the Greulich-Pyle atlas using 3T MR images. Forensic Sci Int. 2021.
- Neely EK, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assay. J Pediatr. 1995.
- Root AW. Precocious puberty. Pediatr Rev. 2000.
- Kilberg MJ, Vogiatzi MG. Approach to the Patient: Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2023.

#### SKRAĆENICE:

ACTH – Adrenokortikotropni hormon  
 BMI – Indeks telesne mase  
 CNS – Centralni nervni sistem  
 CPP – Centralni prevremeni pubertet  
 DHEA-S – Dehidroepiandrosteron sulfat  
 FSH – Folikulo stimulirajući hormon  
 GnRH – Gonadotropin-oslobađajući hormon  
 GnRHa – Agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona  
 HPG osa – Hipotalamo-hipofizno-gonadna osa  
 KAH – Kongenitalna adrenalna hiperplazija

LH – Luteinizirajući hormon  
 MAS – Mekjun-Olbrajtov sindrom  
 MRI – Magnetna rezonanca  
 NKAH – Neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija  
 PPP – Periferni prevremeni pubertet  
 SDS – Standardna devijacija  
 TSH – Tireostimulišući hormon  
 KZ – Koštana zrelost  
 HU – Hronološki uzrast  
 UZ – Ultrazvuk