

بررسی علل تاخیر بلوغ در انستیتو غدد و متابولیسم

دکتر فرزانه روحانی*^۱، فوق تخصص غدد کودکان؛ دکتر عباس رشاد^۱، فوق تخصص غدد کودکان

۱. انستیتو غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران

دریافت: ۸۵/۷/۱۲؛ بازنگری: ۸۶/۱/۱۴؛ پذیرش: ۸۶/۴/۱۹

خلاصه

هدف: عدم تکامل سینه بعد از ۱۳ سالگی در دختر و عدم تکامل بیضه بعد از ۱۴ سالگی در پسر تاخیر بلوغ نامیده می‌شود. کودکان مبتلا به تاخیر بلوغ در ریسک مشکلات اجتماعی روانی و استئوپروز قرار دارند. با توجه به اهمیت تاخیر بلوغ، مطالعه فوق جهت آنالیز فاکتورهای اتیولوژیک آن انجام شده است تا راه گشای برنامه ریزی مدون در توجه دادن خانواده‌ها، مراکز بهداشتی و پزشکان جهت تشخیص زودرس و درمان بموقع تاخیر بلوغ باشد.

روش مطالعه: در این مطالعه مشاهده‌ای- توصیفی علل تاخیر بلوغ در بیماران مبتلا که در سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ به انستیتو غدد و متابولیسم مراجعه نموده بودند بررسی شد. بیماران (۳۲ پسر، ۱۶ دختر) بر اساس اطلاعات کلینیکی آزمایشگاهی به سه گروه هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، تاخیر سرشتی رشد و بلوغ و هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک تقسیم شدند.

یافته‌ها: ۲۴ بیمار (۵۰٪) در گروه هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک (شامل ۱۸ مورد هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله، ۲ مورد سندرم کالمن، ۳ مورد هیپوپیتوئیتریسم و ۱ مورد هیپوگنادیسم و تالاسمی) قرار گرفتند. ۱۴ بیمار (۲۹٪) شامل ۱۳ پسر و ۱ دختر در گروه تاخیر سرشتی رشد و بلوغ قرار گرفتند. ۱۰ بیمار (۲۰٪) در گروه هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک (شامل ۶ مورد سندرم ترنر ۲ مورد سندرم کلین فیلتر ۲ مورد دیسژنری خالص گنادی XX 46 قرار گرفتند. شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم در پسران تاخیر سرشتی رشد و بلوغ (۴۰٪) و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک (۴۰٪)، و در دختران سندرم ترنر (۳۷٪) بود. شایع‌ترین علت مراجعه بیماران کوتاهی قد (۴۳٪) و سپس عدم ظهور علائم بلوغ (۳۷٪) بود.

نتیجه‌گیری: در برخورد با هر بیمار مبتلا به تاخیر بلوغ، هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک در دختران و تاخیر سرشتی رشد و بلوغ و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در پسران، به عنوان اولین تشخیص، باید بررسی شوند. در کلیه بیمارانیکه با کوتاهی قد مراجعه می‌نمایند، مرحله بلوغ باید تعیین شود و تاخیر بلوغ جزو تشخیص‌های افتراقی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تاخیر بلوغ، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک، تاخیر سرشتی رشد

مقدمه

شدن آن (بیشتر از ۵ سال، می‌باشد).^[۸، ۵] دوران بلوغ علاوه بر تکامل صفات ثانویه جنسی، همراه با جهش رشد قدی نیز می‌باشد به طوری که در این دوران سرعت رشد از ۴ تا ۶ سانتی متر در سال در دوران قبل از بلوغ، به ۱۰ تا ۱۵ سانتی متر در سال افزایش می‌یابد.^[۹]

بیماران مبتلا به تاخیر بلوغ، به علت عدم تکامل صفات ثانویه جنسی و جهش رشد قدی مناسب سن خود^[۴، ۱۰]، در ریسک

عدم تکامل سینه در دختر (عدم مرحله جوانه پستانی) و بیضه در پسر (حجم بیضه کمتر از ۴ سی سی، یا طول بیضه کمتر ۲/۵ سانتی متر) با ۲ تا ۲/۵ انحراف استاندارد بیش از سن متوسط شروع بلوغ^[۱۱-۱۳]، (تقریباً ۱۳ سال برای دختر و ۱۴ سال برای پسر^[۴-۷]) تاخیر بلوغ نامیده می‌شود. تعریف دیگر، عدم منارک تا ۱۶ سالگی و طولانی شدن پیشرفت بلوغ (از شروع بلوغ تا کامل

* مسئول مقاله؛

E.mail: dr_rohani@yahoo.com

آدرس: تهران، خیابان حافظ، انستیتو غدد و متابولیسم

www.SID.ir

۲- بیماری‌هایی که بیماری زمینه‌ای یا غدد دیگر نداشته، سرعت رشد و قد متناسب با سن استخوانی، عقب‌تر از سن تقویمی داشتند در گروه تاخیر سرشتی رشد و بلوغ قرار گرفتند. تشخیص این بیماران با شروع خودبخودی بلوغ در مدت پیگیری تأیید شد.

۳- بیماری‌هایی با سطح بالای گنادوتروپینها: براساس میانگین (انحراف معیار) LH و FSH در پسرها به ترتیب ۴۱/۶ (۴/۷) و ۲۲/۶ (۶/۱) و در دخترها به ترتیب ۲۵/۲ (۱۱/۶) و ۷۵ (۳۷) در گروه هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک قرار گرفتند.

اطلاعات بدست آمده با نرم افزار SPSS و شاخص‌های آماری فراوانی، میانگین، انحراف معیار تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه اتیولوژی تاخیر بلوغ در ۴۸ بیمار، شامل ۱۶ دختر (۳۳/۳٪) و ۳۲ پسر (۶۶/۴٪) بررسی شد. در گروه هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ۲۴ بیمار (۵۰٪) شامل ۱۷ پسر (۷۰/۷٪) و ۷ دختر (۲۹/۳٪) قرار گرفتند. ۱۸ بیمار (۳۷/۵٪) به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله، ۲ بیمار (۴/۲٪) به هیپوگنادیسم و آنوسمی (سندرم کالمن)، ۳ بیمار (۶/۲٪) به هیپوگنادیسم و کمبود هورمون رشد (هیپوپیتوئتریسم) و ۱ بیمار (۲/۱٪) به هیپوگنادیسم و تالاسمی مبتلا بودند. میانگین (انحراف معیار) سن مراجعه پسران این گروه ۲۰/۷ (۳/۵) سال و دختران ۱۶/۸ (۲/۹) سال بود.

در گروه تاخیر سرشتی رشد و بلوغ ۱۴ بیمار (۲۹/۲٪) شامل ۱۳ پسر (۹۲/۸٪) و ۱ دختر (۷/۲٪) قرار گرفتند. بیماری زمینه‌ای در این گروه یافت نشد. همه بیماران به علت کوتاهی قد مراجعه نموده بودند. میانگین (انحراف معیار) سن مراجعه پسران این گروه ۱۵/۴ (۱۰/۵) و سن تنها بیمار دختر این گروه ۱۳/۸ سال بود. همه بیماران این گروه در مدت پیگیری شواهدی از شروع بلوغ طبیعی داشتند.

در گروه هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک ۱۰ بیمار (۲۰/۸٪) شامل ۸ دختر (۸۰٪) و ۲ پسر (۲۰٪) قرار گرفتند. ۶ بیمار (۱۲/۵٪) مبتلا به سندرم ترنر، ۲ بیمار (۴/۲٪) مبتلا به سندرم کلین فیلتر و ۲ بیمار (۴/۲٪) مبتلا به دیسژنزی خالص گنادی (46XX) بودند. متوسط (انحراف معیار) سن مراجعه پسران این گروه ۲۱/۰ (۴/۲) سال و دختران ۱۷/۴ (۵/۷) سال بود. توزیع فراوانی علل تاخیر بلوغ به تفکیک جنس در جدول ۱ آمده است. علت مراجعه بیماران در مجموع سه گروه به ترتیب شیوع عبارت بود از کوتاهی قد در ۲۱ بیمار (۴۳/۷٪)، عدم بلوغ در ۱۸ بیمار (۳۷/۵٪)، ژنیکوماستی در ۴ بیمار (۸/۳٪)، آمنوره در ۳

مشکلات اجتماعی روانی^[۱۱] شامل: کاهش اعتماد به نفس، گوشه گیری، عدم شرکت در فعالیت‌های اجتماعی، افت تحصیلی قرار دارند. بیشتر مینرالیزاسیون استخوان‌ها طی ۱۱ تا ۱۴ سالگی در دختران و ۱۴ تا ۱۷ سالگی در پسران رخ می‌دهد و بیش از نصف کلسیم استخوان بالغین در این دوره جمع می‌شود^[۱۴] به طوری که افزایش توده استخوانی در طی کودکی و نوجوانی، تعیین کننده اصلی حداکثر توده استخوانی (peak bone mass) می‌باشد^[۱۲] و هیپوگنادیسم یکی از علل استئوپنی و استئوپروز است^[۱۳].

علیرغم اهمیت و شیوع نسبی تاخیر بلوغ، اطلاعات اندکی در مورد آن وجود دارد. هدف این مطالعه تحلیل عوامل اتیولوژی تاخیر بلوغ می‌باشد. یافتن علل شایع تاخیر بلوغ می‌تواند راه-گشای برنامه ریزی مدون در توجه دادن خانواده‌ها، مراکز بهداشتی و پزشکان جهت تشخیص زودرس و درمان به موقع و پیشگیری از عواقب آن باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بصورت مشاهده‌ای- توصیفی در انستیتو غدد و متابولیسم انجام شد. روش نمونه‌گیری غیراحتمالی ساده بود. پرونده بیماری‌هایی که در سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ با تشخیص تاخیر بلوغ به این مرکز مراجعه نموده بودند بررسی شد. دخترانی که تا ۱۳ سالگی تکامل سینه (عدم جوانه پستانی) و پسرانی که تا ۱۴ سالگی تکامل بیضه (حجم کمتر از ۴ سی سی یا طول کمتر از ۲/۵ سانتی متر) آنها شروع نشده بود وارد مطالعه شدند (۱۷ دختر و ۳۲ پسر).

اطلاعات مربوطه به جنس، سن، قد، وزن، سن استخوانی (بر اساس اطلس گرولیچ و پایل^[۱۴] سابقه بیماری قبلی، مرحله بلوغ) براساس طبقه بندی تانر^[۱۵]،^[۱۶] سطح پایه LH، FSH (و در موارد لزوم سطح LH و FSH بعد از تحریک با هورمون آزاد کننده گنادوتروپینها^[۱۷])، استرادیول، تستسترون، کراتینین، تیروکسین، پرولاکتین، TSH و فرمول شمارش خون، سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR)، سی تی اسکن و یا MRI مغز پس از استخراج از پرونده‌ها، در فرم‌های اطلاعاتی طبقه بندی شدند و مواردی که اطلاعات تشخیصی پرونده ناقص بود از مطالعه حذف شدند.

بر اساس اطلاعات کلینیکی و آزمایشگاهی بیماران به سه گروه زیر تقسیم شدند.

۱- بیماران با سطح پائین گنادوتروپینها: براساس میانگین (انحراف معیار) LH و FSH در پسرها به ترتیب ۰/۹ (۱/۰) و ۰/۹ (۰/۷) و دخترها به ترتیب ۰/۷ (۰/۴) و ۰/۷ (۰/۳) در گروه هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک قرار گرفتند.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی علل تاخیر بلوغ به تفکیک جنس

بیماری	تعداد کل	فراوانی در جنس مونث (درصد ستونی)	فراوانی در جنس مذکر (درصد ستونی)
هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله	۱۸ (۳۷/۵٪)	۵ (۳۱/۲۵٪)	۱۳ (۴۰/۶٪)
تأخیر سرشتی رشد و بلوغ	۱۴ (۲۹/۲٪)	۱ (۶/۲۵٪)	۱۳ (۴۰/۶٪)
سندرم ترنر	۶ (۱۲/۵٪)	۶ (۳۷/۵٪)	--
سندرم کالمن	۲ (۴/۲٪)	--	۲ (۶/۲۵٪)
هیپوپیتوئتریسم	۳ (۶/۳٪)	۲ (۱۲/۵٪)	۱ (۳/۱٪)
تالاسمی	۱ (۲/۱٪)	--	۱ (۳/۱٪)
سندرم کلین فیلتر	۲ (۴/۲٪)	--	۲ (۶/۲۵٪)
دیسژنزی خالص گنادی	۲ (۴/۲٪)	۲ (۱۲/۵٪)	--
تعداد کل	۴۸ (۱۰۰٪)	۱۶ (۱۰۰٪)	۳۲ (۱۰۰٪)

تروپیک در پرونده ثبت نشده است و تعیین وضعیت بویایی بیماران براساس تشخیص خود بیماران بوده (تست بویایی انجام نشده است) حال آنکه افراد مبتلا، معمولاً متوجه نقص بویایی خود نیستند به ویژه در موارد هیپوسمی، تست بویایی ضروری است.^[۲۴] بنابراین شاید بتوان گفت که شیوع سندرم کالمن در بیماران فوق کمتر و شیوع هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله بیشتر از درصد واقعی آن تعیین شده است.

تأخیر سرشتی رشد و بلوغ Constitutional Delayed of Growth and Puberty شایع‌ترین علت تأخیر بلوغ است.^[۵، ۱۱] که در واقع یک واریانت طبیعی است. این اختلال در پسران شایع‌تر است (۵ تا ۱۰ برابر دختران) و معمولاً با سابقه فامیلی تأخیر بلوغ در یکی از والدین همراه است. همراه با تأخیر بلوغ، تأخیر در رشد قدی و سن استخوانی و آدرناک نیز وجود دارد.^[۲۶] همانند مطالعه ما علت شایع مراجعه این بیماران کوتاهی قد می‌باشد.^[۵، ۱۱] به طوری که شایع‌ترین یافته در پسرانی که بعلت کوتاهی قد به اندوکرینولوژیست کودکان مراجعه می‌نمایند تأخیر سرشتی رشد و بلوغ است.^[۷] این بیماران نهایتاً (در سن استخوانی ۱۲ تا ۱۴ سال برای پسران و ۱۱ تا ۱۳ سال برای دختران) به سمت بلوغ طبیعی خود بخودی پیشرفت می‌کنند.^[۱۵، ۱۱]

در مطالعه فوق شایع‌ترین علت تأخیر بلوغ پسران، تأخیر سرشتی رشد و بلوغ و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله بود و ۹۲/۸٪ بیماران مبتلا به تأخیر سرشتی رشد و بلوغ را پسران تشکیل می‌دادند. اما شایع‌ترین علت تأخیر بلوغ در مجموع پسران و دختران، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک بود. در مطالعه ۱۰۶ بیمار در فرانسه^[۱۸] نیز شایع‌ترین علت تأخیر

بیمار (۶/۲٪)، عدم رویش موی صورت در ۱ بیمار (۲/۱٪)، میکروفالوس در ۱ بیمار (۲/۱٪).

بحث

تأخیر بلوغ در پسرها شایع‌تر است به طوری که در مطالعه حاضر پسران ۶۶/۷٪، در مطالعه فرانسه^[۱۸] ۶۸٪ و در مطالعه بوستون^[۱۹] ۵۳٪ بیماران را تشکیل می‌دادند. گروه عمده‌ای از بیماران به علت تأخیر بلوغ مراجعه می‌نمایند مبتلا به تأخیر عملکردی گذرا در تکامل بلوغ می‌باشند که در واقع یک واریانت طبیعی است و تأخیر سرشتی رشد و بلوغ نامیده می‌شود.^[۵] سندرم کالمن شایع‌ترین شکل هیپوگنادیسم هیپوگنادو-تروپیک ایزوله^[۲۱، ۲۰، ۱۱] است که با کمبود ایزوله گنادوتروپینها همراه با آنوسمی یا هیپوسمی مشخص می‌شود.^[۵] انتقال سندرم کالمن وابسته به X مغلوب است^[۲۲] و ۱ در ۱۰۰۰۰ پسر و ۱ در ۵۰۰۰۰ دختر رخ می‌دهد. در بعضی موارد سندرم کالمن با آنومالی‌های دیگر شامل هیپوپلازی ساختمان‌های خط وسط، میکروفالوس^[۲۳] بیضه نزول نکرده و آژنزی یکطرفه کلیوی همراه است. در مطالعه حاضر سندرم کالمن ۸/۵٪ موارد هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک را تشکیل داده است در حالی که در مطالعه فرانسه ۴۸/۵٪ و در مطالعه بوستون ۱۴٪ موارد هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک را تشکیل داده است.^[۱۹، ۱۸] با بررسی مجدد پرونده‌های بیماران مشخص شد که وضعیت بویایی تعدادی از بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادو-

بودند.^[۱۹] در مطالعه حاضر دختران ۸۰٪، در مطالعه فرانسه ۱۰۰٪، در مطالعه بوستون ۶۳٪ بیماران گروه هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک را تشکیل می‌دادند.^[۱۹، ۱۸]

سندرم کلین فیلتر یک بیماری نسبتاً شایع با شیوع یک در ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ پسر می‌باشد که معمولاً تا زمان بلوغ یا اوایل بزرگسالی تشخیص داده نمی‌شود. شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک پسران در مطالعه ما (۱۰۰٪) و مطالعه بوستون (۴۵٪) سندرم کلین فیلتر بود.^[۱۹]

شایع‌ترین علت مراجعه بیماران در مطالعه فوق کوتاهی قد بود زیرا بیماران مبتلا به تاخیر سرشتی رشد و بلوغ، بیماران مبتلا به سندرم ترنر، بیماران مبتلا به هیپوپیتوئیتریسم (کمبود گنادوتروپینها و کمبود هورمون رشد) ابتدا به علت کوتاهی قد مراجعه می‌نمایند. با توجه به اهمیت و شیوع نسبی تاخیر بلوغ، پیشنهاد می‌شود تعیین مرحله بلوغ جزء معاینات اولیه در مدارس و مطب‌ها (توسط مربی بهداشت و متخصص اطفال) قرار گیرد.

نتیجه گیری

در برخورد با هر بیمار مبتلا به تاخیر بلوغ، در دختران هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک، در پسران تاخیر سرشتی رشد و بلوغ و هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک، به عنوان اولین تشخیص باید بررسی شوند. در کلیه بیمارانی که بعلت کوتاهی قد مراجعه می‌نمایند مرحله بلوغ باید تعیین شود و تاخیر بلوغ جزء تشخیص‌های افتراقی قرار گیرد.

رشد و بلوغ، هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک (۶۴/۱٪ بیماران) بوده است. در مطالعه ۲۳۲ بیمار مبتلا به تاخیر بلوغ در بوستون^[۱۹] شایع‌ترین علت، تاخیر سرشتی رشد و بلوغ (۵۳٪ بیماران) بوده است. با توجه به این که در شرایط اجتماعی ما به تکامل بلوغ کمتر توجه می‌شود و بیماران معمولاً دیرتر به پزشک مراجعه می‌نمایند لذا در موارد تاخیر سرشتی رشد و بلوغ، قبل از آنکه بیمار به پزشک مراجعه نماید بلوغ خودبخودی شروع می‌شود. میانگین سن مراجعه در پسران مبتلا به هیپرگنادیسم هیپرگنادوتروپیک ۲۱ سال و در پسران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک ۲۰/۷ سال موید این موضوع می‌باشد. بیشتر مبتلایان به تاخیر سرشتی رشد و بلوغ که به پزشک مراجعه می‌نمایند از کوتاهی قد رنج می‌برند. این موضوع که ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به تاخیر سرشتی رشد و بلوغ در این مطالعه به علت کوتاهی قد مراجعه نموده‌اند موید واقعیت فوق می‌باشد.

شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک در دختران سندرم ترنر است.^[۲۴، ۶] در سال ۱۹۳۰ Ullrich یک دختر ۸ ساله با کوتاهی قد و بسیاری از تابلوه‌های مشابه را توصیف کرد ولی این سندرم در سال ۱۹۳۸ توسط ترنر با معرفی ۷ بیمار با علائم عدم تکامل صفات ثانویه جنسی، گردن پره‌دار و کوبیتوس والگوس در زنان بالغ توصیف شد که بعداً بنام Ullrich Turner Syndrome نامیده شد. سندرم ترنر (45XO) یک بیماری کروموزومی نسبتاً شایع (با شیوع ۱ در ۱۵۰۰ تا ۱ در ۲۵۰۰ دختر متولد شده) می‌باشد.^[۲۷]

در مطالعه ما شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک و شایع‌ترین علت تاخیر بلوغ در دختران، سندرم ترنر بود. در مطالعه بوستون نیز سندرم ترنر و نارسایی گنادها به دنبال رادیاسیون شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک

Etiology of Delayed Puberty in the Institute for Endocrinology and Metabolism

Farzaneh Rohani *¹, MD Pediatric Endocrinologist;
Abbas Rashad ¹, MD, Pediatric Endocrinologist

1. Institute for Endocrinology and Metabolism, Iran University of Medical Sciences

Received: 02/10/06; Revised: 03/04/07; Accepted: 10/07/07

Abstract

Objective: Delayed puberty is defined as lack of breast development after the age of 13 years in girls, and lack of testes enlargement after the age of 14 years in boys. Considering the importance of delayed puberty, the present study tries to analyze its etiological factors. It is hoped that the study would help developing programs, aiming at drawing the attention of families, health centers and physicians to the necessity of early diagnosis and timely treatment of delayed puberty.

Material & Methods: In this observational descriptive study, we reviewed the etiology of delayed puberty in affected patients, who had been referred to the Institute for Endocrinology and Metabolism in Tehran, during a period of 5 years from 1995 to 1999.

Findings: Patients (32 boys and 16 girls) were divided into 3 groups based on clinical and laboratory information. 24 patients (50%) were categorized in the group of hypogonadotropic hypogonadism (including 18 cases with isolated hypogonadotropic hypogonadism, 2 cases of Kallmann syndrome, 3 cases with hypopituitarism, 1 case with hypogonadism and thalassemia). 14 (29.2%) patients including 13 boys and 1 girl were categorized in the group with constitutional delay of growth and puberty. 10 patients (20.8%) were categorized in the group with hypergonadotropic hypogonadism (including 6 cases with Turner syndrome, 2 cases with Klinefelter syndrome, 2 cases with 46XX pure gonadal dysgenesis). The most common cause of hypogonadism in boys was constitutional delay of growth and puberty (40.6%) and hypogonadotropic hypogonadism (40.6%) while in girls it was Turner syndrome (37.5%). The most common cause for patients to be referred was short stature (43/5%) and then non appearance of pubertal signs (37.5%).

Conclusion: When facing patients with delayed puberty, hypergonadotropic hypogonadism in girls, and constitutional delay of growth and puberty as well as hypogonadotropic hypogonadism in boys, should be considered as the first diagnosis. In all patients, who are referred due to short stature, the stage of puberty should be determined and delayed puberty should be considered as differential diagnosis.

Key Words: Hypogonadism hypergonadotropic; Hypogonadism hypogonadotropic; Delayed puberty; Constitutional delay of growth and puberty

REFERENCES

1. Melvin M, Styne G, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson RH, Larsen PR, Kronenberg HM, et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia; Elsevier Science. 2003; Pp:1170-202.
2. Reiter Eo, Lee PA. Delayed puberty. Adolesc Med. 2002; 13(1):101-18.
3. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16(1): 139-51.

4. Styne DM. The testes: disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia; Saunders. 2002; Pp:599-607
5. Walvoord EC, Waguespack SG, Pescovitz OH. Precocious and delayed pubert. In: Becker Kenneth L (ed). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins. 2001; Pp:899-906.
6. Plotnick LP. Puberty and gonadal disorders. In: Mc Millan JA, De Angelis CD, Feigin RD (eds). *Oskis Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins. 1999; Pp:1775-6.
7. Rogol A, Blizzard R. Variations and disorders of pubertal development. In: Kapy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). *Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrin Disorders in Childhood and Adolescence*. 4th ed. Springfield, IL; Charles C Thomas. 1994; Pp:857-68.
8. Rosen DS, Foster C. Delayed Puberty. *Pediatr Rev*. 2001;22(9):309-15.
9. Shah N. Delayed puberty. *Indian J Pediatr*. 1997;64(2):159-64.
10. Copeland KC, Paunier L, Sizonenko PC. The secretion of adrenal androgens and growth patterns of patients with hypogonadotropic hypogonadism and idiopathic delayed puberty. *J Pediatr*. 1997;91(6):985-91.
11. De Luca F, Argente J, Cavallo L, et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 (suppl 2):953-7.
12. Bonjour JP. Delayed puberty and peak bone mass. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(3):257-9
13. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, et al. Osteopenia in men with history of delayed puberty. *N Engl J Med*. 1992;326(9):600-4.
14. Greulich MM, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. Chicago; Stanford University Press. 1959.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
17. Garnier PE, Chaussain JL, Binet E, et al. Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in children and adolescents. VI. Relations to age, sex and puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1974;77(3):422-34.
18. Toublanc JE, Roger M, Chaussain JL. Etiologies of late puberty. *Home Res*. 1991;36(3-4): 136-40.
19. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1613-20.
20. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148 monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2481-94.
21. Rapaport R. Hypofunction of the Testes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Text Book of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia; Saunders. 2004; Pp:1924-30.
22. Achermann JC. Delayed puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2004;Pp:334-48.
23. Santen RJ, Paulsem CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36(1):47-54.
24. Mehol T, Dattani & Peter C, Hindmarsh, Delayed puberty. In: Brook CG, Clayton P, Brown R(eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Oxford, Rockwell Science 2005; Pp:201-5.
25. Bahsin S, Jameson JL. Delayed puberty. In: Braunwaid E, Fauci A, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York. Mc Graw Hill. 2005; Pp:2189-90.
26. Bahsin S, Jameson JL, Delayed puberty, In: Jameson JL, *Harrison's Endocrinology*, New York. McGraw Hill, 2006;Pp:180-1.
27. Saenger P. Turner's Syndrome. *N Eng Med J*. 1996;335(23):1749-54.