

Opóźnione pokwitanie dziewcząt

Girls delayed puberty

¹ Grażyna Jarząbek-Bielecka, ^{1,2} Elżbieta Sowińska-Przepiera, ¹ Agnieszka Szafińska-Dolata,
¹ Witold Kędzia, ² Andrzej Kędzia

¹Klinika Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

²Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

³Katedra Anksjologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Słowa kluczowe: opóźnione dojrzewanie płciowe, wiek rozwojowy, dziewczęta

Key words: delayed puberty, adolescent, girls

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Dojrzewanie u dziewcząt najczęściej występuje pomiędzy 9 a 14 rokiem życia. Obejmuje ono kształtowanie drugo- i trzeciorzędnych cech płciowych, które rozpoczynają się od rozwoju piersi; następuje gwałtowny skok wzrostu, pojawienie się pierwszej miesiączki (menarche) – co nie stanowi zakończenia okresu dojrzewania – osiągnięcie płodności, z czym łączą się głębokie zmiany psychologiczne. Te zdarzenia są konsekwencją stymulacji osi podwzgórze-przysadka-jajnik, prowadząc do wydzielania hormonów płciowych działających na określone receptory. Mimo że od 20 lat sądzono, że reaktywacja generatora pulsów gonadoliberyny, funkcjonującego już od okresu okołoporodowego, jest pierwszą przyczyną pokwitania, należy w pełni wyjaśnić neuromediatory hamujące i stymulujące tę reaktywację. Na podstawie danych epidemiologicznych opóźnione pokwitanie u dziewcząt definiuje się jako niewykazywanie początkowych sygnałów dojrzewania płciowego, które rozpoczyna się u dziewcząt od rozwoju piersi do wieku 13 lat (dwa odchylenia standardowe dla populacji) lub brakiem pierwszej miesiączki 5 lat po rozpoczęciu pokwitania przy niepełnym rozwoju drugorzędnych cech płciowych. Za tzw. infantyлизм uważa się opóźnione pokwitanie dla wieku kostnego 13 lat. Pierwotny brak miesiączki definiuje się jako brak miesiączki u 15-letniej dziewczyny. W przypadkach opóźnionego dojrzewania płciowego i/lub pierwotnego braku miesiączki pełne badanie kliniczne, obejmujące szczegółowy wywiad, ocenia rozwój drugorzędowych cech płciowych i szuka powiązań pomiędzy opóźnionym rozwojem a innymi specyficznymi cechami w celu określenia etiologii. Endokrynol. Ped. 13/2014;3(48):65-70.

Developmental changes in girls in puberty occur most often between the ages of 9 and 14. They include the formation of secondary sexual features which begin with the development of breasts; rapid growth, the first menstrual bleeding (menarche) – which does not imply the puberty has finished – gaining fertility, and also deep psychological changes. These are results of the stimulation of the hypothalamic–pituitary–ovarian axis leading to the secretion of gonadal steroids, which influence certain receptors. Although, it has been believed for 20 years that reactivation of the gonadoliberin's pulse generator, functioning since the perinatal period, is the first cause of puberty, the inhibitory and excitatory neurotransmitters that influence this reactivation should be fully explained. On the basis of epidemiological

data, delayed puberty in girls is defined as not demonstrating the initial signals of sexual maturity that begins with the development of breasts by the age of 13 (with two standard deviations above the mean for the population) or the lack of menstruation five years after the beginning of puberty along with the incomplete development of secondary sexual features. Infantilism is defined as delayed puberty for the bone age of 13. The primary lack of menstruation is defined as the lack of menstruation with a 15-year-old girl. In the cases of delayed sexual maturity and/or the primary lack of menstruation, a full clinical examination, including a detailed inquiry, assesses the development of the secondary sexual features and looks for relations between the delayed development and other specific features in order to identify the etiology. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;3(48):65-70.

Mimo, że niedawno opisano część genów uczestniczących w kaskadzie dojrzewania podwzgórze-prysadka-gonady na podstawie przypadków rodzinnych lub sporadycznych pierwotnego wyizolowanego hipogonadyzmu hipogonadotropowego (IHH), wciąż nie określono wielu genów mających wpływ na początek okresu dojrzewania. Rozpoznanie produktu genu *Ob* oraz roli leptyny w reprodukcji podkreśliło rolę czynników odżywczych, co ilustruje częste łączenie opóźnionego dojrzewania z chorobami systemowymi i/lub ujemnym bilansem energetycznym [1].

Aspekty fizjologiczne

Zwiększenie pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny jest koniecznym warunkiem rozpoczęcia dojrzewania płciowego. Odpowiednie przerywane wydzielanie pulsacyjne gonadoliberyny stymuluje oś przysadka-jajnik i utrzymuje cykl menstruacyjny, umożliwiając wydzielanie hormonów płciowych jajnikowych i dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych. System neurowydzielniczy gonadoliberyny działa już w okresie noworodkowym, prowadząc do stymulacji gonadotropiny i wydzielania estrogenów w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. W okresie dzieciństwa przechodzi on w „stan uśpiony” z ograniczonymi pulsami gonadoliberyny, niskim wydzielaniem gonadotropiny i bardzo niskim wydzielaniem estrogenów. Nocny wzrost częstotliwości pulsów, amplitudy pulsów i wyjściowego poziomu gonadoliberyny inicjuje dojrzewanie płciowe, po którym następuje wyraźny nocny wzrost amplitudy w połowie okresu pokwitania do pierwszej owulacji. W późnym okresie dojrzewania następuje spadek okołodobowych wahań i amplitudy pulsu, osiągając poziom typowy dla osoby dorosłej [1,2].

We wczesnym okresie pokwitania dojrzewanie systemu neurowydalniczego gonadoliberyny umożliwia zwiększenie średniego poziomu hormonu folikulotropowego (FSH), a następnie zwiększenie średniego poziomu hormonu luteinizującego (LH).

Podstawowy poziom LH, a także amplituda i częstotliwość pulsów LH zwiększają się wraz z wahaniami okołodobowymi z rosnącym stosunkiem LH/FSH. Zwiększenie poziomu gonadotropiny stymuluje wydzielanie estrogenów przez jajniki, które wywołuje obwodowe zmiany płciowe oraz supresję FSH przez negatywne sprzężenie zwrotne. Okresowe zmiany zwiększonego wydzielania estrogenów prowadzą do pierwszego krwawienia miesięczkowego (menarche) przed wzrostem poziomu LH i owulacją. Regularne cykle owulacyjne występują zazwyczaj ponad rok po menarche.

U osób dorosłych pulsacyjne uwalnianie gonadoliberyny jest niezbędne do uzyskania pozytywnego sprzężenia zwrotnego estrogenów po efekcie przygotowania komórek gonadotropowych przez pulsacyjne uwalnianie gonadoliberyny i zwiększenie poziomu estrogenów. Zwiększenie pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny wyraźnie wywołuje dojrzewanie płciowe, jednak nie są w pełni znane dokładne neuronowe mechanizmy reaktywacji generatora pulsów gonadoliberyny oraz rodzaj uwalniania gonadoliberyny u osób dorosłych. W klasycznej hipotezie, znanej jako „teoria gonadostatu”, zaproponowano, że różnice wrażliwości podwzgórze na ujemne sprzężenie zwrotne hormonów płciowych mogą wpływać na termin rozpoczęcia pokwitania. Jednak mimo że supresja wydzielania gonadotropiny zależna od estrogenów jest silniejsza u dziewcząt w fazie przedpokwitaniowej niż u osób dorosłych, nie może to wyjaśnić, dlaczego u dzieci z dysgenезją jajników lub o całkowicie zniszczonych jajnikach od okresu niemowlęcego do fazy przedpokwitaniowej utrzymuje się niski poziom FSH i LH. W istocie należy wziąć pod uwagę hipotezę, że okres spoczynku w rozwoju płciowym przed rozpoczęciem pokwitania wynika z ośrodkowego zahamowania uwalniania gonadoliberyny, niezależnie od ujemnego sprzężenia zwrotnego estrogenów, oraz że autonomiczne zwiększenie pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny powoduje początek pokwitania. Istnieją badania, które

przedstawiają dowody popierające tezę, że kwas gammaaminomasłowy (GABA) jest podstawowym neuroprzekaznikiem hamującym w okresie dojrzewania płciowego, działającym bezpośrednio lub pośrednio na neurony gonadoliberyny poprzez receptory GABA_A. Dojrzewanie podwzgórza i systemu neurosekrecyjgonadoliberyny w okresie rozwoju i dojrzewania może łączyć się ze zmniejszeniem syntezy i wydzielania kwasu GABA [1–3].

Mimo że opioidy nie działają hamująco na uwalnianie gonadoliberyny przed fazą pokwitania – tak jak u dorosłych w sytuacjach narażenia na stres – znaczenie innych neuroprzekazników hamujących przed i na początku fazy pokwitania nie zostało jeszcze w pełni wyjaśnione. Na przykład neuropeptyd Y (NPY) pełni szereg ważnych ról w regulacji funkcji mózgu, w tym zachowań związanych z przyjmowaniem pokarmu. Zdaje się działać hamująco na uwalnianie gonadoliberyny przed fazą pokwitania, jednak efekt hamujący zmniejsza się po rozpoczęciu dojrzewania płciowego. Niedożywienie ilościowe i jakościowe może opóźnić dojrzewanie płciowe i wywołać brak miesiączki typu funkcjonalnego. Czynniki metaboliczne, takie jak glukoza i/lub aminokwasy, mogą działać bezpośrednio, modulując neurony uczestniczące w kontrolowaniu uwalniania gonadoliberyny. Postuluje się, że minimalna waga, wskaźnik masy ciała – lub jeszcze lepiej masa tkanki tłuszczowej – jest u dziewcząt niezbędna do wejścia w fazę pokwitania.

Rzeczywistość poziom leptyny, będącej produktem genu *Ob* wydzielanego przez tkankę tłuszczową, wzrasta u dziewcząt podczas pokwitania. Receptory leptyny są obecne w ośrodkach podwzgórza, zwłaszcza na neuronach NPY. Leptyna mogłaby służyć jako ogniwo łączące pomiędzy funkcją reprodukcyjną a bilansem energetycznym i uczestniczyć w rozpoczęciu pokwitania oraz utrzymaniu osi podwzgórze-przysadka-jajniki u osób dorosłych. Niedobór leptyny wiąże się z pierwotnym IHH (idiopatycznym hipogonadizm hipogonadotropowym), podczas gdy pokwitanie może zostać wywołane przez rekombinowaną leptynę. Nie może to jednak nastąpić przed osiągnięciem wieku krytycznego, co sugeruje, że leptynę należy uznać raczej za czynnik zezwalający, lecz nie krytyczny, dla czasu pokwitania. Niemniej ocena poziomu leptyny we krwi u dziewcząt wydaje się przydatna we wszystkich sytuacjach opóźnionego dojrzewania płciowego typu funkcjonalnego, związanych z ujemnym bilansem energetycznym.

Oś podwzgórze-somatotropina-insulinowy czynnik wzrostu I (IGF-1) oraz oś podwzgórze-gonadotropina-jajniki wykazują podobną aktywność i wzajemne oddziaływanie w okresie dojrzewania płciowego. Obie osie są kontrolowane przez system neurosekrecji, obejmujący pulsacyjną przerywaną sekrecję (gonadoliberyna/somatoliberyna), który ulega zmianom rozwojowym w okresie pokwitania, powodując zwiększenie pulsacyjnej sekrecji neurohormonów. Obie osie są kontrolowane przez liczne wpływy neuronowe, hormonalne i metaboliczne. Interakcje pomiędzy oboma układami endokrynnymi nie zostały jeszcze w pełni zrozumiane, jednak faza pokwitania potrzebuje osi hormonu wzrostu (GH), aby w pełni aktywować gonady, a początek pokwitania wiąże się z gwałtownym zwiększeniem tempa wzrostu liniowego. U dziewcząt, a prawdopodobnie również u chłopców, estrogeny odpowiadają za zwiększenie aktywności wydalniczej osi hormonu wzrostu w fazie pokwitania [1].

Estrogeny wywołują gwałtowny skok wzrostu, a następnie wywierają wpływ na dojrzewanie chrząstki nasadowej. Estrogeny oddziałują dwufazowo na wzrost długookresowy. Początkowo bardzo niski poziom estrogenów może stymulować wzrost kości pośrednio poprzez stymulację osi GH-IGF-1, bez wpływu na dojrzewanie płciowe, a następnie wyższe poziomy estrogenów stymulują rozwój drugorzędnych cech płciowych i fuzję płytki nasadowej. Wydzielanie hormonu wzrostu przyczynia się dodatkowo do pełnego rozwoju jajników poprzez działanie IGF-1 [1–3].

Aspekty epidemiologiczne

Wiek na początku okresu dojrzewania płciowego bardzo się różni u poszczególnych osób i populacji, a wpływ na niego zdają się wywierać zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Rozkład wieku jest w przybliżeniu normalny (rozkład Gaussa). U dziewcząt wystąpienie menarche jest na ogół stosowane w badaniach porównawczych jako najłatwiejszy i najbardziej obiektywny wskaźnik. Spadek średniego wieku wystąpienia menarche w uprzemysłowionych krajach Północy o ok. 2–3 miesiące na dziesięciolecie w ciągu ostatniego stulecia został dobrze udokumentowany. Ten wieloletni trend został powiązany z wyższym poziomem socjoekonomicznym, lepszym odżywianiem i lepszym stanem zdrowia. Jednak zdaje się, że ten spadek ostatnio osłabł i osiągnął wyrównany poziom w Europie i USA ze średnim wiekiem menarche,

przypadającym pomiędzy 12,5 a 13 rokiem życia, i osiągnięciem fazy Tannera 5 pomiędzy wiekiem 14 a 14,5 lat. Nadal należy sprawdzić, czy czynniki środowiskowe, takie jak egzogenne związki endokrynne, mają wpływ na to zjawisko [1].

Aspekty etiologiczne

Po badaniu klinicznym i prostych badaniach uzupełniających, lekarz często jest w stanie postawić wstępną diagnozę. Najłatwiejsze przypadki charakteryzuje podniesiony poziom FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy). Wówczas badania zostaną uzupełnione kariotypem. Jeśli gonadotropiny są na niskim poziomie, diagnoza będzie trudniejsza, lekarz będzie musiał wyeliminować choroby organiczne, takie jak nowotwory, za pomocą rezonansu magnetycznego, wykonać badania w kierunku ujemnego bilansu energetycznego i rozpoznać przyczyny izolowanego hypogonadyzmu hypogonadotropowego przed postawieniem diagnozy idiopatycznego, konstytutywnego opóźnienia dojrzewania płciowego.

Podwyższony poziom FSH i/lub LH jest charakterystyczny dla obwodowej choroby jajników i oznacza konieczność weryfikacji kobiecego fenotypu, sprawdzenia obecności tkanek jajników i macicy za pomocą badania ultrasonograficznego, określenia kariotypu [2,3].

Dysgeneza gonad z aberracją chromosomową

- Zespół Turnera i jego odmiany. Zespół Turnera, najczęstsza przyczyna pierwotnej niewydolności jajników, w klasycznej monosomicznej formie 45,XO łączy się z fenotypem kobiecym (niskim wzrostem, zaburzeniami somatycznymi i infantyлизmem płciowym [4,5].

- Dysgeneza gonad z kariotypem 46,XY. Zespół Sweyera charakteryzuje się żeńskim fenotypem, żeńskimi wewnętrznymi narządami płciowymi: prawidłowymi strukturami pochodzącymi z przewodów Müllera, prawidłowym lub wysokim wzrostem, infantyлизmem seksualnym, pierwotnym brakiem miesiączki, dysgenezą gonad, gonady często mają postać niezróżnicowanych pasm.

Dysgeneza jajników z normalnym kariotypem 46,XX

Dysgenezę jajników z normalnym kariotypem 46,XX definiuje się poprzez pomniejszone lub zmienione jajniki oraz fenotyp żeński. Diagnozę stawia się na podstawie pierwotnego hipogonadyzmu hipergonadotropowego z normalnym kariotypem 46,XX. W niektórych przypadkach rozpoznano podłoże genetyczne.

Hipogonadyzm hipergonadotropowy

- Zespół Perraulta to autosomalna recesywna dysgeneza jajnika wiążąca się z potencjalną głuchotą. Dotychczas nie rozpoznano wadliwego genu.

- BPEIS typu I (zespół *blepharophimosispsosisepicanthusinversus*) może wiązać się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym lub częściej z przedwczesną niewydolnością jajników.

- Wrodzona galaktozemia łączy się z pierwotną niewydolnością jajników, diagnozowaną przeważnie w pierwszych latach życia.

Mutacja dezaktywująca receptora FSH lub LH

Dezaktywująca mutacja receptora FSH jest związana z pierwotnym brakiem miesiączki lub przedwczesną niewydolnością jajników. Jajniki są normalnej wielkości, a biopsje wykazują obecność wielu pęcherzyków jajnikowych wzrastających.

Zaobserwowano kilka przypadków dezaktywującej mutacji genu kodującego dla receptora LH u kobiet homozygotycznych XX z pierwotnym brakiem miesiączki, rozwiniętymi cechami płciowymi i wysokim poziomem LH, lecz normalnym poziomem FSH z normalnymi pęcherzykami jajnikowymi bez ciała żółtego.

Jatrogena niewydolność jajników

U dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym poddanych radioterapii lub chemioterapii może wystąpić niewydolność gonad z opóźnionym dojrzewaniem płciowym lub pierwotny lub wtórny brak miesiączki. Nie wolno także bagatelizować wpływu stanu odżywienia i zwyczajów żywieniowych na stężenie estradiolu i przebieg pokwitania [1,6,7].

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Opóźnione dojrzewanie płciowe może mieć związek z niedoborem gonadotropiny. Poziomy FSH i LH we krwi są niskie. Ten niedobór może być spowodowany wadą przysadkową komórek gonadotropowych w izolacji lub w połączeniu z innymi wadami komórek przysadkowych za sprawą zmiany lejka lub wady ośrodka podwzgórza ze zmienioną pulsacyjną sekrecją gonadoliberyny.

Zespół braku wrażliwości na androgeny

Mutacja genu kodującego receptor androgenowy mieszczący się na chromosomie X prowadzi do różnego nasilenia odporności na androgeny u chłopców z tzw. obojactwem rzekomym męskim (hermatofrodytyzmem rzekomym męskim), zespołu całkowitej niewrażliwości na androgeny – CAIS lub częściowej niewrażliwości na androgeny (PAIS) u dziewcząt z kariotypem 46XY oraz żeńskiego fenotypu w pełnej formie [3–5].

Konstytucjonalne opóźnienie przebiegu wzrostu i dojrzewania (CDGP)

Opóźnione dojrzewanie płciowe, zgodnie z opisem przedstawionym powyżej, posiada definicję statystyczną opartą na badaniach epidemiologicz-

nych. Początek rozwoju, obejmujący wzrost ściśle powiązany z dojrzewaniem, następuje w różnym czasie i jest uzależniony od czynników genetycznych i środowiskowych. Oznacza to, że niektóre dziewczęta, u których występuje opóźnione dojrzewanie, na ogół w połączeniu z opóźnionym i niskim wzrostem (-2 odchylenia standardów średniej wartości dla wysokości dla danego wieku), nie cierpią na tę chorobę, ale występuje u nich wariancja czasu rozwoju. W tym przypadku kolejne badania wykazują spontaniczny początek rozwoju drugorzędnych cech płciowych oraz przyspieszenie tempa wzrostu.

Podsumowanie

Jako że okres dojrzewania jest długotrwałym procesem rozwojowym charakteryzującym się znaczącymi indywidualnymi i populacyjnymi różnicami czasowymi, definicję opóźnionego dojrzewania płciowego danej osoby należy oprzeć na prostych, a jednocześnie arbitralnych kryteriach z danych epidemiologicznych. Leczenie opóźnionego dojrzewania płciowego i/lub pierwotnego braku miesiączki wymaga precyzyjnej diagnozy etiologicznej, oceny wieku kostnego oraz konsekwencji psychologicznych dla pacjentki i jej rodziny w celu wyboru najlepszego sposobu wyjaśnienia, dodania otuchy i przedstawienia informacji na temat rokowania [7].

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Fenichel P., Deleyed puberty: Sultan C.: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, Karger-Basel, 2004, 106-129. Schrier L., de Kam M.L., McKinnon R., CheBakri A. et al.
- [2] Jarząbek-Bielecka G., Warchol-Biedermann K., Sowińska E., Wachowiak-Ochmańska K.: Precociouspuberty. *Ginekol. Pol.*, 2011;82(04), 281-286.
- [3] Pisarska-Krawczyk M., Jarząbek-Bielecka G.: *Zagadnienia interdyscyplinarne w ginekologii praktycznej*. Wydawnictwo PWSZ, Kalisz 2013.
- [4] Quigly C.A., Wan X., Garg S., Kowal K. et al.: Effects of Low-Dose Estrogen Replacement during Childhood on Pubertal Development and Gonadotropin Concentrations in Patients with Turner Syndrome: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014 Apr, 24.
- [5] Rey R.A., Josso N., Forest M.G.: *Diagnosis and Treatment of Disorders of Sexual Development*. In: *Endocrinology Adult and Pediatric*. J.L. Jameson, L.J. De Groot. Saunders 2010, chapt. 119.
- [6] Blecher S.R., Erickson R.P.: Genetics of sexual development: a new paradigm. *Am. J. Med. Genet.*, 2007;15, 3054-3068.
- [7] Ludbrook L.M., Bernard P., Bagheri-Fam S. et al.: Excess DAX1 leads to XY ovotesticular disorder of sex development (DSD) in mice by inhibiting steroidogenic factor-1 (SF1) activation of the testis enhancer of SRY-box-9 (Sox9). *Endocrinology*, 2012;153, 1948-1958.
- [8] Plinta R., Olszanecka-Glinianowicz M., Droszdzol-Cop A., Chudek J., Skrzypulec-Plinta V.: State of nutrition and diet habits versus estradiol level and its changes in the pre-season preparatory period for the league contest match in female handball and basketball players. *Ginekol. Pol.*, 2012;83(09), 674-680 is included.
- [9] Kaplowitz K.: Delayed puberty. *Pediatrics in Review*, 2010;31, 189-195 C:\pubmed\24776754.