

Hipogonadyzm hipogonadotropowy jako przyczyna opóźnionego pokwitania dziewcząt

Hypogonadotropic hypogonadism as the cause of girls delayed puberty

¹Grażyna Jarząbek-Bielecka, ^{1,2}Elżbieta Sowińska-Przepiera, ¹Agnieszka Szafińska-Dolata, ¹Witold Kędzia, ³Andrzej Kędzia

¹Klinika Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

²Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie; Klinika Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

³Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatricznego UMP

Adres do korespondencji: Grażyna Jarząbek-Bielecka, Klinika Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu, 60-535 Poznań, ul. Polna 33

Słowa kluczowe: hipogonadyzm hipogonadotropowy, opóźnione dojrzewanie płciowe, wiek rozwojowy

Key words: hypogonadotropic hypogonadism, delayed puberty, adolescent

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Opóźnione dojrzewanie płciowe dotyczy dziewcząt będących w wieku przekraczającym dwa odchylenia standardowe dla danej populacji, których gonady nie podjęły swojej funkcji, a w wyniku tego nie pojawiły się cechy dojrzewania płciowego. Opóźnione dojrzewanie płciowe może mieć związek z niedoborem gonadotropiny. Poziomy FSH i LH we krwi są niskie, podobnie jak poziom gonadotropin w moczu. 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. Niedobór gonadotropin może mieć charakter wtórny spowodowany bezpośrednimi zmianami organicznymi osi podwzgórze-przysadka (pochodzenia nowotworowego, zapalnego, naczyniowego lub urazowego) lub jako pośrednie funkcjonalne zatrzymanie pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (choroby przewlekłe, ujemny bilans energetyczny). Niedobór gonadotropin może mieć również charakter pierwotny i wynikać z wady genetycznej lub rozwojowej obecnej w chwili narodzin, jednak niezauważalnej przed okresem pokwitania. Na koniec, przy braku jakiegokolwiek niedoboru, opóźnione dojrzewanie płciowe może po prostu wynikać z ogólnoustrojowego, idiopatycznego opóźnienia w okresie pokwitania i jest zazwyczaj powiązane z opóźnieniem wzrostu. Endokrynol. Ped. 13/2014;4(49):41-46.

Delayed puberty concerns girls whose age exceeds two standard deviations in a given population, whose gonads have not taken function and, as result, no features of sexual maturation have developed. Delayed puberty may be associated with the insufficiency of gonadotropin hormones. The levels of FSH (follicle-stimulating hormone) and LH (lutropin) in blood are low, similarly to the level of gonadotropins in urine. This insufficiency may be caused by pituitary defect of the gonadotropin cells, in isolation or in connection with other defects of pituitary cells, because of the change in the infundibulum or a defect of the hypothalamus centre with the changed pulsating secretion of gonadotropin-releasing hormones. The insufficiency of gonadotropins can be secondary, caused by direct organic changes of the hypothalamic-pituitary axis (of neoplastic, inflammatory, vascular or traumatic origin) or indirect functional

arrest of pulsating secretion of gonadotropine-releasing hormones (chronic diseases, negative energetic balance). The insufficiency of gonadotropins may also be primary and result from genetic or developmental defects present at the moment of birth, however not noticeable before puberty. Finally, with the lack of any insufficiency, delayed puberty can result from systemic, idiopathic delay in the puberty period, and is usually connected with the growth delay. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;4(49):41-46.

Wstęp

Opóźnione dojrzewanie płciowe posiada definicję statystyczną opartą na badaniach epidemiologicznych. Początek rozwoju, obejmujący wzrost ściśle powiązany z dojrzewaniem, następuje w różnym czasie i jest uzależniony od czynników genetycznych i środowiskowych. Wielu autorów podkreśla znaczenie wpływu stanu odżywienia i zwyczajów żywieniowych na stężenie estradiolu i przebieg pokwitania.

Opóźnione dojrzewanie płciowe u dziewcząt najczęściej spowodowane jest zespołem Turnera, czyli hipogonadyzmem hipergonadotropowym. Trwały hipogonadyzm hipogonadotropowy dotyka 0,025% populacji, najczęstszą przyczyną jest zespół Kallmanna. Istnieje też konstytucjonalnie opóźnione dojrzewanie płciowe, które stanowi przejściową formę hipogonadyzmu hipogonadotropowego [1–3].

Nabyty IHH (hipogonadyzm hipogonadotropowy)

Organiczny, bezpośredni niedobór gonadotropin

W celu ustalenia diagnozy etiologicznej pełen wywiad i badanie kliniczne zostają połączone z systemową tomografią komputerową (TK) lub rezonansem magnetycznym (MRI) w obszarach podwzgórza i przysadki, a także z oceną innych wydzielanych związków endokrynych.

Pochodzenie nowotworowe IHH

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, prowadzące do opóźnionego dojrzewania płciowego, mogą mieć wpływ na śród- lub pozasiodłową kontrolę gonadotropin i są zazwyczaj powiązane z innymi wadami przedniego lub tylnego obszaru przysadki.

- Ciaszkogardlak to najczęstszy nowotwór związany z opóźnionym dojrzewaniem płciowym u dziewcząt. Wywodzi się z pozostałości kieszonki Rathkego z na ogół nadsiodłową lokalizacją wokół lejka. Objawy kliniczne w wyniku ucisku (ból głowy lub zaburzenia widzenia) i/lub niedobory

endokryne (astenia, niski wzrost, moczówka prosta, infantyliizm) na ogół umożliwiają postawienie diagnozy pomiędzy 6 a 15 rokiem życia. Leczenie obejmuje w miarę możliwości operację przezklinową oraz radioterapię. Inne niedobory endokryne zostają uzupełnione. Dla przyszłego rokowania w zakresie płodności ważne jest rozróżnienie pomiędzy niedoborem gonadotropin pochodzenia przysadkowego lub nadprzysadkowego ze względu na możliwość podania pulsacyjnej przerywanej gonadoliberyny przy wadach nadprzysadkowych w celu wywołania owulacji.

- Rozrodczaki lub guzy komórek germinalnych ośrodkowego układu nerwowego mogą powodować infantyliizm płciowy z niedoborem wazopresyny i GIT, odkrywany w drugiej dekadzie życia. Guz może znajdować się w nadsiodłowym regionie podwzgórza, w regionie szyszynki lub w innym obszarze ośrodkowego układu nerwowego.

- Glejaki występujące w okolicy podwzgórza i nerwu wzrokowego, związane lub niezwiązane z chorobą van Recklinghausena, lub gwiaździaki rzadko powodują opóźnione dojrzewanie płciowe.

- Hiperprolaktynoma może rozwinąć się w okresie okołopokwitaniowym i prowadzić do wstrzymania dojrzewania płciowego z pierwotnym brakiem miesiączki. Konieczna jest ocena osi podwzgórze-przysadka-prolaktyna w przypadku IHH.

Napromieniowanie głowy w przypadkach guzów ośrodkowego układu nerwowego, białaczki lub guzów głowy lub twarzy może wywoływać progresywny niedobór przysadkowo-podwzgórzowy, w tym niedobór gonadotropin.

Nienowotworowe nabyte organiczne zmiany ośrodkowego układu nerwowego

- Histiocytoza X (choroba Hand-Schüller-Christiana) charakteryzuje się zaatakowaniem wielu organów (skóry, kości, narządów wewnętrznych) przez komórki histiocytarne. Zajęcie lejka przysadki i podwzgórza jest możliwe i towarzyszy mu moczówka prosta i niedobór hormonu wzrostu lub gonadotropin.

- Sarkoidoza lub ziarniniak gruźliczy lub wtórna hemochromatoza mogą również atakować oś podwzgórze-przysadka i łączyć się opóźnionym dojrzewaniem płciowym u dziewcząt, jednak dzieje się tak znacznie rzadziej.

- Ucisk wywołany chorobą może powodować wodogłowie.

- Zmiany urazowe, zapalne, pozapalne lub naczyniowe osi podwzgórze-przysadka rzadko wywołują taki stan [1].

Funkcjonalny IHH

Każda sytuacja charakteryzująca się ujemnym bilansem energetycznym może zakłócać wzorzec pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny drogą leptyna/neuropeptyd Y lub za pomocą innych neuroprzekazników. W ten sposób ilościowy i jakościowy stan odżywienia, wskaźnik masy ciała, masa tkanki tłuszczowej i poziom leptyny we krwi stanowią ważne czynniki w ocenie nasilonych układowych i przewlekłych stanów chorobowych

Zaburzenia przewlekłe

Wiele chorób przewlekłych wiąże się z opóźnieniem lub zatrzymaniem rozwoju w fazie pokwitania, w zależności od wieku w chwili rozpoczęcia choroby. Niedożywienie, astenia, ujemny bilans energetyczny z obniżonym wskaźnikiem masy ciała, zbyt mała masa tkanki tłuszczowej i/lub niedobory żywieniowe mogą wywołać funkcjonalny IHH poprzez zakłócenie pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny.

- Choroby układu trawiennego: w przypadku niewyjaśnionego opóźnienia wzrostu i opóźnionego dojrzewania płciowego należy wziąć pod uwagę celiakię. Diagnozę pozytywną stawia się poprzez wykrycie specyficznych przeciwciał przeciwko transglutaminazie, a także wykazując atroficznymi kosmkami w biopsji jelita czczego.

- Nieswoiste zapalenie jelit również może się wiązać z opóźnionym dojrzewaniem płciowym w przypadkach utraty wagi i leczenia sterydami.

- Przewlekłe choroby płuc, takie jak mukowiscydoza, mogą wywołać takie same niedobory, wynikające w dużej części z niedożywienia.

- Przewlekła choroba nerek przed przeszczepem lub zespół nerczycowy wrażliwy na sterydy to czynniki hamujące pokwitanie.

- Talasemia major lub anemia sierpowata mogą hamować dojrzewanie płciowe w ten sam sposób lub poprzez odkładanie się żelaza w gruczole przysadki.

Ujemny bilans energetyczny

Niedożywienie o dowolnym podłożu, zamierzone lub nie, opóźnia pokwitanie u dziewcząt. Ograniczenie spożywanych pokarmów, dieta wegetariańska oraz zaburzenia zachowań żywieniowych, takie jak jadłowstręt psychiczny, mogą się wiązać z opóźnionym dojrzewaniem płciowym i/lub pierwotnym lub wtórnym brakiem miesiączki.

Intensywne ćwiczenie u młodych dziewcząt (baletnice, sportsmenki, gimnastyczki) może się wiązać z opóźnieniem dojrzewania płciowego z powodu ujemnego bilansu energetycznego, specjalnej diety i pobudzenia osi kortykotropowej (endorfyny, ACTH, kortyzol) w warunkach podwyższonego stresu prowadzącego do zakłóceń wydzielania gonadoliberyny [1,3].

Wrodzony niedobór gonadotropin

Pierwotny niedobór gonadotropiny wiąże się z bardzo niskim poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH), zgodny wiek kostny, normalna postawa – jeśli nie występują liczne niedobory przysadkowe, łącznie z niedoborem hormonu wzrostu – i normalny kariotyp. Reakcja na testy gonadoliberyny i badanie pulsacji hormonu luteinizującego są przydatne w diagnostyce. Obrazowanie radiograficzne regionów przysadki i podwzgórze wykazuje normalne wyniki. Cechy powiązane mogą czasem sugerować etiologię, na przykład przy występowaniu podobnej choroby w rodzinie. Rozpoznano dotychczas różne geny, co w niektórych przypadkach umożliwia diagnozę molekularną.

- Syndromiczny pierwotny niedobór gonadotropiny. Niskorosłość idiopatyczna łączy się z opóźnionym dojrzewaniem. Po potwierdzeniu niedoboru hormonu wzrostu leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu będzie miało na celu wywołanie pokwitania. Zastosowanie IGF-1 wzmacnia pobudzenie jajników przez LH i FSH.

- Zespół Pradera-Williego charakteryzuje się dużą nadwagą, hipotonią dziecięcą, upośledzeniem umysłowym, niskim wzrostem, małymi dłońmi i stopami oraz charakterystyczną dysmorfia twarzy. Opóźnione dojrzewanie płciowe ma podłoże podwzgórzowe. W niektórych przypadkach następuje poprawa po zmniejszeniu wagi ciała.

U niektórych pacjentów występuje delecja długiego ramienia chromosomu 15.

- Zespół Laurence'a-Moona-Bardeta-Biedla łączy otyłość, polidaktylię, upośledzenie umysłowe

i retinopatię barwnikową z opóźnionym dojrzewaniem płciowym. Tryb dziedziczenia jest autosomalny recesywny.

- Mutacja leptyny Ob lub genu Ob-R stanowi wyjątek. Cechy kliniczne obejmują chorobliwą otyłość z zaburzeniem zachowań żywieniowych, obniżone podstawowe tempo przemian metabolicznych i IHH. Dojrzewanie płciowe można wywołać za pomocą rekombinowanej leptyny w przypadkach mutacji genu Ob [1,2,4].

- Mutacja genu konwertazy prohormonów 1 (PCI). Istnieją doniesienia na temat mutacji genu ludzkiej konwertazy prohormonów 1 (PCI) towarzyszącej otyłości, IHH, hipokortyzolizmowi oraz zaburzeniom homeostazy glukozy, wynikającym z bardzo niskiego poziomu insuliny i wysokiego poziomu proinsuliny.

- Anosmia: Zespół Kallmanna (KS). Skojarzenie anosmii z IHH (idiopatycznym IHH) nazywa się zespołem Kallmanna. U chłopców może to być związane ze zmutowanym genem Kal w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X.

- Izolowany idiopatyczny IHH. W zakłóceniach pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny rolę od-

grywają dwa inne geny autosomalne, niedawno opisane w zespole Kallmanna niepowiązanym ze zmutowanym genem Kal w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X [1,2]. U tych pacjentów istnieje możliwość częściowej migracji neuronowej gonadoliberyny, co prowadzi do częściowego pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny i częściowego dojrzewania z pierwotnym brakiem miesiączki (Tabela I).

- Mutacja genu receptora gonadoliberyny. Pod nieobecność odpowiedzi na test stymulacji gonadoliberyną i pulsacyjne podanie gonadoliberyny można wziąć pod uwagę mutację genu receptora gonadoliberyny na chromosomie 4. Istnieją doniesienia na temat kilku autosomalnych recesywnych form izolowanego IHH z takimi mutacjami. Jednak fenotyp ten zdaje się występować w różnych formach – od częściowych do pełnych, a ta sama wada molekularna może wykazywać różny stopień hipogonadyzmu [1,2].

- Mutacja dezaktywująca podjednostkę FSH β . Stwierdzono jedynie niewielką liczbę mutacji dezaktywujących genu FSH β , mieszczącego się na Xp21u kobiet: jedną z częściowo rozwiniętymi dru-

Tabela I. Typy opóźnionego dojrzewania

Table I. Delayed puberty

Zespół		Gen	Chromosom
Niedobór hormonu przysadki	Kilka niedoborów endokrynych	PROP-1	19
Otyłość Prader-Willi	Wady rozwojowe	Autosomalny recesywny	15
Laurence-Moon-Bield	Wady rozwojowe + upośledzenie umysłowe	Ob	
Niedobór leptyny	Polifagia, obniżone podstawowe tempo przemian metabolicznych	Ob-R	7 1
Niedobór 1 prokonwertazy	Hipokortyzolizm – nieprawidłowa homeostaza gruczołów	PCI	
Hipoplazja nadnerczy	Niewydolność nadnerczy	Dax 1	X
Anosmia (zespół Kallmanna)		Autosomalny recesywny Autosomalny dominujący	
Izolowany receptor GnRH FSH		GnRH-R FSH- β Podjednostka	
PHH niezwiązany z chromosomem X		Autosomalny recesywny Autosomalny dominujący	

Wg Fenichel P., Sultan C., Delayed puberty: Pediatric and Adolescent Gynecology, Karger-Basel 2004, 106-129

gorzędnymi cechami płciowymi i dwie z pierwotnym brakiem miesiączki.

- Mutacja genu DAX1 (gen wywołujący wrodzoną hipoplazję nadnerczy w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X) DAX1 jest czynnikiem transkrypcyjnym rodziny tzw. sierocych receptorów jądrowych uczestniczących w procesie różnicowania się płci i rozwoju nadnerczy, podwzgórza, przysadki mózgowej i gonad. Mutacje tego genu związanego z chromosomem X u mężczyzn prowadzą do wrodzonej hipoplazji z niewydolnością nadnerczy w okresie noworodkowym i opóźnionym IHH ujawniającym się w okresie dorastania. Istnieją jednak doniesienia na temat przypadków izolowanego IHH u kobiet, które mogą odpowiadać łagodnej formie męskiego HH związanego z wrodzoną hipoplazją nadnerczy.

Konstytucjonalne opóźnienie przebiegu wzrostu i dojrzewania (CDGP)

Niektóre dziewczęta, u których występuje opóźnione dojrzewanie, na ogół w połączeniu z opóźnionym i niskim wzrostem (-2 odchylenia standardowego 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. Czasami jednak początkowo trudno jest rozróżnić pomiędzy CDGP a prawdziwym IHH, mimo że niektóre objawy mogą pomóc w doborze właściwego leczenia. Ocena i kolejne badania są wówczas konieczne, a głównym celem badań klinicznych, biologicznych i ra-

diologicznych jest eliminacja choroby organicznej. Po pierwsze, należy wyeliminować prawdziwy niedobór hormonu somatotropowego. W CDGP niski wzrost i jego wolne tempo są dobrze skorelowane z wiekiem kostnym, co odzwierciedla opóźnione dojrzewanie, a nie wiek chronologiczny. Wydzielanie hormonu wzrostu może być niskie na poziomie podstawowym, podczas gdy testy stymulacyjne dają pozytywne wyniki na suboptymalnym poziomie, co w rzeczywistości odpowiada okresowi przedpokwitaniowemu. Nie występują różnice hormonalne, o czym świadczą testy połączonej funkcji przysadki, a systematyczne badania radiologiczne, takie jak rezonans magnetyczny, nie wykazują rozwoju nowotworu lub nacieków.

Wywiad nie ujawnia występowania chorób przewlekłych. Celiakię wyeliminowano poprzez stwierdzenie braku przeciwciał specyficznych. Należy również wyeliminować opóźnione dojrzewanie płciowe z negatywnym bilansem energetycznym poprzez analizę informacji na temat diety, czynników psychologicznych i uprawianych sportów [2,3,5].

Przeprowadzona analiza problemu dotyczącego opóźnionego pokwitania uwarunkowanego hipogonadyzmem hipogonadotropowym o różnej etiologii dowodzi, że współcześnie w jego diagnostyce szczególne znaczenie odgrywają też badania molekularne [6,7].

Należy podkreślić, że hipogonadyzm hipogonadotropowy i z tym związane opóźnione pokwitanie, tak jak inne zaburzenia rozwoju płciowego, mocno rzutują na stan psychiczny i funkcjonowanie w sferze psychoseksualnej [1,3,8].

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Kaplowitz K.: Delayed puberty. *Pediatrics in Review*, 2010;31, 189-195.
- [2] Fenichel P, Sultan C.: Delayed puberty: *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Karger-Basel 2004, 106-129.
- [3] Pisarska-Krawczyk M., Jarząbek-Bielecka G.: Zagadnienia interdyscyplinarne w ginekologii praktycznej. Wydawnictwo PWSZ, Kalisz 2013.
- [4] Vaaralahti K., Wehkalampi K., Tommiska J. et al.: The role of gene defects underlying isolated hypogonadotrophic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertil Steril.*, 2011 Jun 30;95(8), 2756-2758. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.059. Epub 2011 Feb
- [5] Silveira L.F., Latronico A.C.: Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013 May;98(5), 1781-1788.
- [6] Fathi A.K., Hu S., Fu X., Huang S. et al.: Molecular defects of the GnRH-receptor gene in Chinese patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and the severity of hypogonadism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2012;25(7-8), 659-668.
- [7] Entrala-Bernal C., Montes-Castillo C., Alvarez-Cubero M.J. et al.: Genetic diagnosis of idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism: a new point mutation in the KAL2 gene. *Hormones (Athens)*, 2014 Apr;13(2), 280.
- [8] Jarząbek-Bielecka G., Durda M., Sowińska-Przepiera E. et al.: Sexual activity among young women. *Ginekol. Pol.*, 2012;83(11), 827-834.