



Puberta a její poruchy

Jitka Kytnarová
KDDL VFN a 1. LF UK Praha

Fyziologie puberty

- **Definice**

- **Dospívání (puberta)** - hormonálně podmíněný proces fyzického zrání a růstového výšvihu, který je završený dosažením pohlavní zralosti a schopnosti reprodukce (ovulace u dívek), spermatogeneze u chlapců
- **Adolescence** - psychosociální zrání, období přechodu mezi dětstvím a dospělostí
- Puberta - Charakterizována vývojem sekundárních pohlavních znaků, zráním gonád a dosažením schopnosti reprodukce
- **začátek puberty**
- nástup somatických projevů pubertálního vývoje
- dívky - 8 - 13 let (průměr 11 let) vývoj prsů
- chlapci – 9 - 14 let (průměr 11,5 let), ↑objemu testes (4-6 ml)

Fyziologie puberty

- Hormonální systémy
- 1. Hypotalamus – hypofýza – gonády
- 2. Hypotalamus – růstový hormon
- 3. Zona reticularis nadledvin (adrenální androgeny)

Fyziologie puberty

- **Hypotalamický GnRH pulsní generátor** – komplexní systém
- **Gonadostat** součástí GnRH pulsního generátoru,
- funkčně propojen sítí GnRH neuronů.
- Nastavení gonadostatu se v průběhu dětství mění
- Fetální a perinatální období - gonadostat je necitlivý k negativní zpětné vazbě pohlavními hormony.
- Kojenecký věk - ↑ citlivosti gonadostatu k negativní zpětné vazbě,
- Dětský věk (uprostřed) – gonadostat velmi citlivý,
- aktivita GnRH pulsního generátoru je minimální
- Pozdní prepuberta - ↓inhibice gonadostatu – začátek puberty
- ↑ pulsní sekrece GnRH.
- ↑ citlivosti hypofyzárních gonadotrofů
- k GnRH,
- ↑ sekrece LH, FSH nejprve v noci
- ↑ citlivost gonád ke gonadotropinům
- ↑ hladiny pohlavních hormonů

Fyziologie puberty

Vývoj hladin gonadotropinů

Fetální období

Vzestup sekrece GnRH

LH, FSH max. 23.-24. t.

Novorozenecké období

Reaktivace osy – narůstající
pulsatilní sekrece GnRH v
hypotalamu

LH, FSH max. LH, FSH 6.-8. t.
(minipuberta)



Adrenarche

Proces zrání kůry nadledvin – věk 5-8 let

Předchází období gonadarche

Rozvoj zona reticularis nadledvin

↑ sekrece prekurzorů adrenálních androgenů (DHEA, DHEAS)

Klinické projevy – změna tělesného pachu, mastné vlasy, akne, pubické a axilární ochlupení



Gonadarche

Gonadarche – aktivace gonád

Interakce hypotalamu, hypofýzy a gonád

↓ faktorů inhibujících GnRH

↑ faktorů stimulujících GnRH

↑ norepinefrinu, neuropeptidu Y, glutamátu a dalších neurotransmiterů

Gen KISS – klíčová role při spouštění puberty

Kisspeptin

MKRN3- inhibiční vliv na tvorbu GnRH

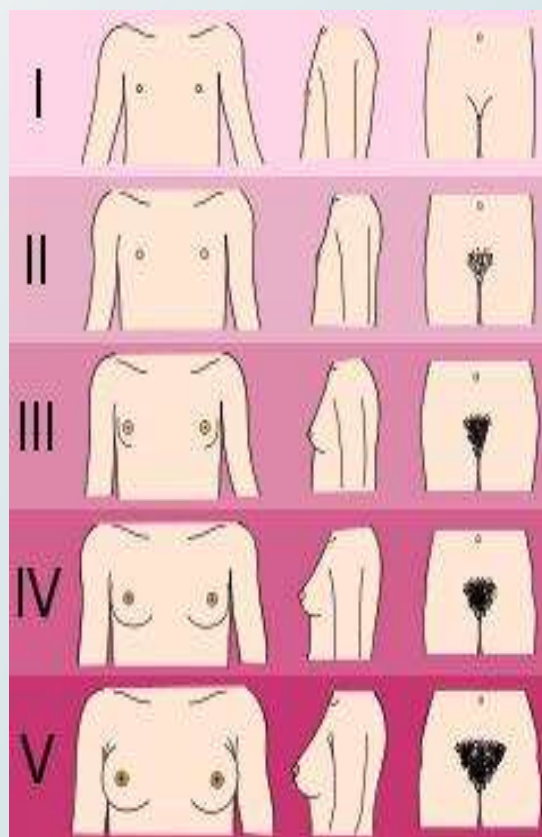
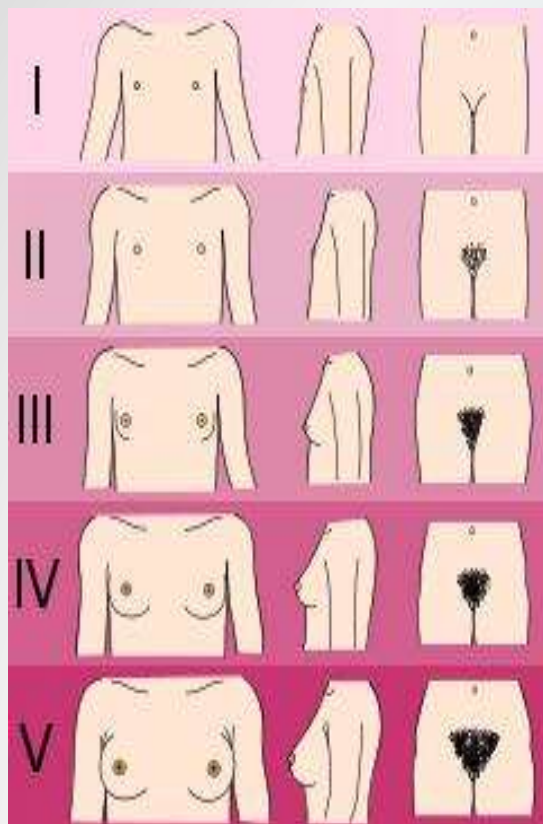


Fyziologie puberty

- Klinické projevy začátku puberty
- Dívky
- prsní žlázy - estrogeny
- pubické ochlupení - androgeny (adrenální/ovariální)
- Chlapci
- testes - FSH/LH
- spermatogeneze FSH/LH
- maskulinizace - androgeny
- růstový spurt - androgeny

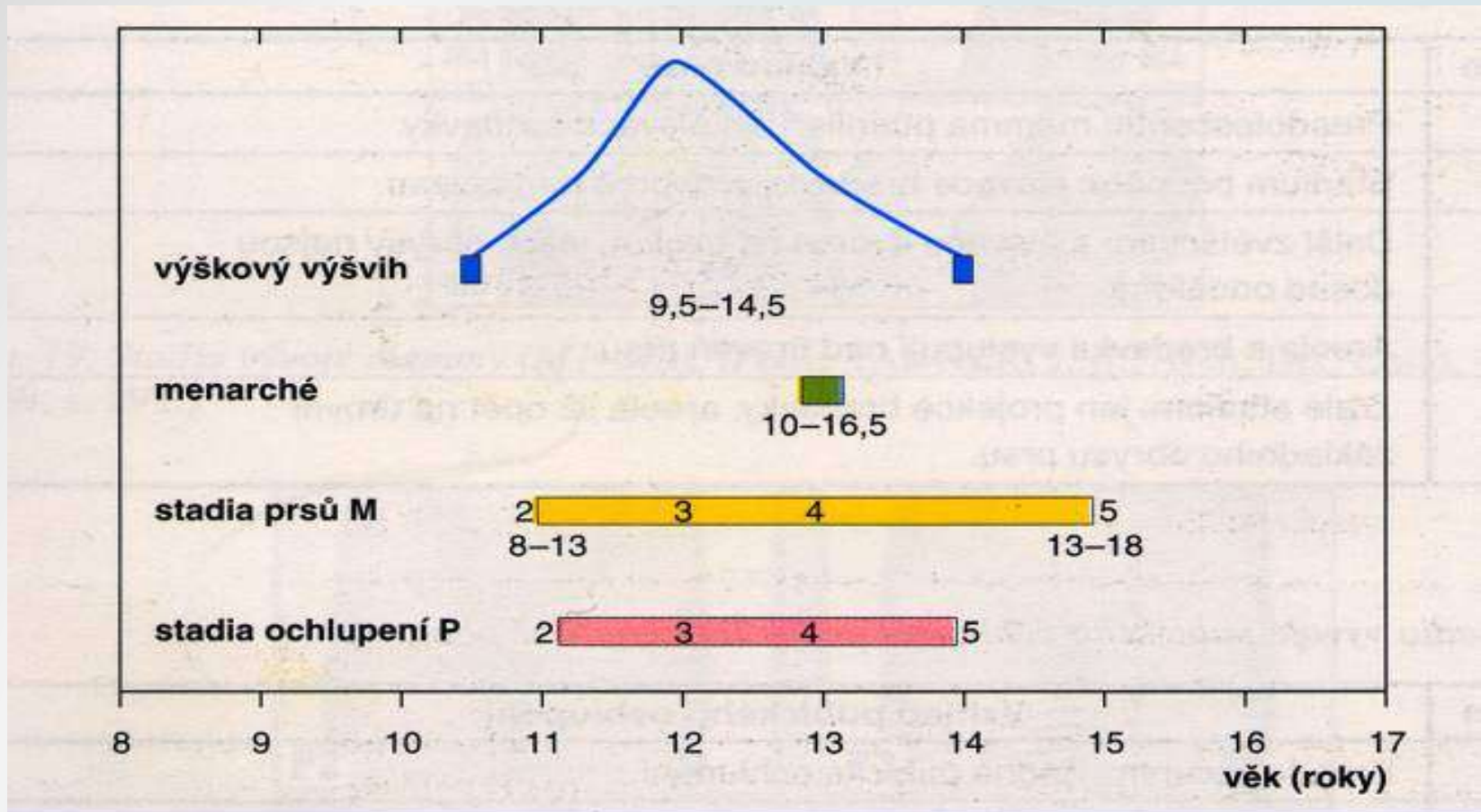
Hodnocení puberty

(Tanner, Marshall, 1970)



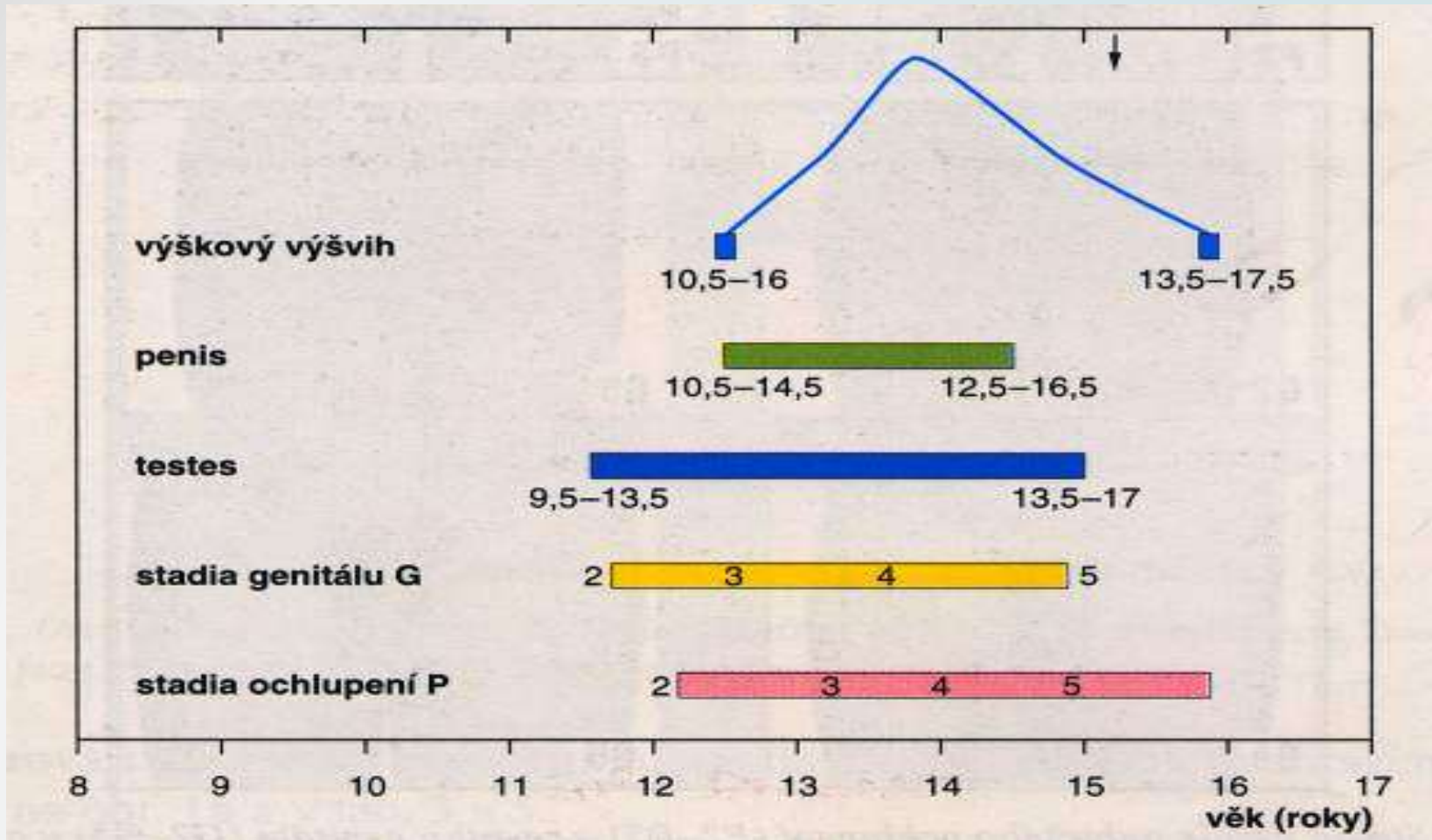
I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Průběh puberty u dívek



Lebl J a kol. *Růst dětí a jeho poruchy*, Galen 1996, upraveno dle Marshall WA et al, *Arch dis Child*, 1969
průměrný věk menarche u českých dívek – 13 let (10,5- 15,5 roku)

Průběh puberty u chlapců



Lebl J a kol. Růst dětí a jeho poruchy, Galen 1996, upraveno dle Marshall WA et al, Arch dis Child, 1969

Hodnocení kostního věku

- Tanner – Whitehouse 3 (z r. 2001 – populace belgická -1969-80, španělská-80. léta, a Američané evropského původu-1985-95, cca 5 300 dětí)
- Greulich-Pyle (z roku 1959, USA, RTg z 30. let 20 st. vybraná malá skupina dětí – 2500 dětí)
- Boneexpert...

Opožděná puberta - definice

- **Opožděná puberta – pubertas tarda**
- *Chybění prvních pubertálních známek v chronologickém věku vyšším než 2-2,5 SDS od středního věku počátku puberty*
- *Protrahovaný průběh dospívání – doba od prvních známek puberty po dosažení plné pohlavní zralosti – delší než 5 let*
- **Dívky**
- Nepřítomnost vývoje prsů po 13. roce
- **Chlapci**
- Přetrvávající prepubertální objem varlat (méně než 4 ml) po 14. roce

Opožděná puberta - příčiny

Konstituční opoždění růstu a puberty

Fyziologická varianta normálního vývoje

Malý vzrůst vzhledem ke kalendářnímu věku

Opožděný kostní věk

Výška odpovídá očekávanému pásmu při korekci na kostní věk

Pozitivní rodinná anamnéza opožděného nástupu puberty

Opožděná aktivace osy hypotalamus-hypofýza-gonády

Hypogonadotropní hypogonadismus

Hypergonadotropní hypogonadismus

Opožděná puberta - dif. dg.

Hypogonadotropní hypogonadismus

Genetické příčiny	Kallmannův syndrom (výška v očekávaném pásmu, chybí růstový výšvih, anosmie nebo hypoosmie)
	Prader-Willi syndrom
	Lawrence-Moon-Biedl syndrom
	DAX1 gen a další
Organické příčiny CNS	Tumory (kraniofaryngeom, germinom, gliom)
	Stavy po ozáření
	Stavy po traumatech CNS
	Kongenitální malformace CNS
	Izolovaný deficit gonadotropinů
	Panhypopituitarismus (mnohočetný deficit hormonů adenohipofýzy)
Funkční deficit gonadotropinů	Chronické systémové choroby
	Malnutrice
	Diabetes mellitus - nekompensovaný
	Mentální anorexie
	Cystická fibróza

Hypogonadotropní hypogonadismus

genetika

Opožděná puberta - dif. dg.

Hypergonadotropní hypogonadismus

	Chlapci	Dívky
Genetické příčiny	Klinefelterův syndrom (karyotyp 47, XXY nebo jeho varianty)	Turnerův syndrom (karyotyp 45, XO, mozaiky s linií 45,X, strukturální aberace X)
	XX male	
	Noonan syndrom	Noonan syndrom
Další příčiny primárního gonadálního selhání (testikulární/ovariální)	Gonadální dysgeneze	Gonadální dysgeneze
	Anorchie/kryptorchismus	Oophorectomie
	Stavy po ozáření	Stavy po ozáření
		Oophoritis
		Galaktosémie

Opožděná puberta – vyšetření

- **Celkový zdravotní stav**
(příznaky chronických chorob)
- **Růst a vývoj dítěte** (opozdění růstu, data z preventivních prohlídek)
- **Stav výživy**
- **Kraniofaciální dysmorfie**
(genetické syndromy)
- **Vrozené vývojové vady**
- **Celková nemocnost**
- **Kvalita čichu! (Kallmanův sy)**

Turnerův syndrom, 46XO/46XX

Syndrom Noonanové

Opožděná puberta – vyšetření

- **Laboratorní screening**
- KO, CRP, FW, biochemie, protilátky proti transglutamináze, moč a sed
- **Hormonální hladiny** – estradiol x testosteron,
- fT4, TSH, prolaktin, IGF-I
- **Gonadotropiny (LH, FSH)** *basální sérová koncentrace*
- dif. Dg. hypo x hypergonadotropního hypogonadismu (hypergonadotropní hypogonadismus ↑ FSH, LH, výraznější zvýšení FSH)
- **Cyto genetické vyšetření** – hypergonadotropní hypogonadismus (Turnerův syndrom)
- **Oční vyšetření – perimetr, oční pozadí** –
- při podezření na organický proces CNS
- *Hormonální vaginální cytologie u dívek (stěr poševní sliznice)*
- **GnRH stimulační test (100 ug) – LH-RH test** posouzení osy hypotalamus- hypofýza – gonády
- *Cave: odlišení hypogonadotropního hypogonadismu (trvalého x funkčního) a konstitučního opoždění je problematické*
- **Protilátky proti ovariím** (při podezření na předčasné vyhasnutí fce)

Opožděná puberta – vyšetření

- **Kostní věk** (RTG levého zápěstí) – nemá diagnostický význam, biologické stáří, růstová prognóza
- **Ultrasonografické vyšetření** vnitřních rodidel
- **MRI CNS** v indikovaných případech (laboratorně potvrzený deficit hormonů hypofýzy, bolesti hlavy, poruchy zorného pole)

Předčasná puberta

- Rozvoj prvních sekundárních pohlavních znaků o více než 2, 5 SD od střední hodnoty populační normy
- Dívky - rozvoj mléčných žláz před 8. rokem
- Chlapci - zvětšování testes před 9. rokem
- **Časná puberta – (konstituční urychlení) 2 – 2,5 SD** od věkové populační normy
- (dívky mezi 8.-9. rokem, chlapci mezi 9.-10. rokem)
- Familiární výskyt
- rozvoj prsní žlázy mezi 6. – 8. rokem?

Předčasná puberta - klasifikace

- **Úplná předčasná puberta (kompletní)**
- urychlení růstového tempa
- urychlení kostního zrání
- Změny chování a psychiky
- **nízká konečná výška !!!!**
- Psychosociální problémy
- Rozdělení kompletní PP
- **Centrální (pravá)** – gonadotropin dependentní
- Vždy izosexuální, 1: 5000 – 10 000 dětí, dívky: chlapci 23:1
- **Periferní (pseudopubertas praecox)** – gonadotropin independentní
- Izosexuální i heterosexuální (v rozporu s biologickým pohlavím)
- **Neúplná předčasná puberta (inkompletní)**
- Jen některý ze znaků puberty , bez urychlení kostního zrání a růstu

Centrální předčasná puberta

Konstituční předčasná puberta

Idiopatická předčasná puberta (u dívek až v 70% případů, u chlapců pouze 28%)

Tumory CNS

Hamartomy

Astrocytom

Gliom

Získaná onemocnění CNS

Meningitis(encephalitis)

Absces CNS

St. po traumatech CNS

St. po chirurgických zákrocích CNS

Stavy po ozáření

Granulom

Kongenitální anomálie CNS

Hydrocephalus

Arachnoidální cysty

Supraselární cysty

Genetické příčiny

KISS1, KISS1R, MKRN3,.....

Jiné příčiny

Neléčená závažná hypotyreóza

Periferní předčasná pseudopuberta

- Kongenitální adrenální hyperplazie
- Tumory secernující HCG (chlapci)
- Tumory nadledvin, ovarií, testes (*s nadprodukcí estrogenů nebo testosteronu*)
- Folikulární cysty u dívek
- McCune-Albright syndrom
- Nádory s nadprodukcí gonadotropinů (*CNS, kůra nadledvin, pankreas*)
- • Nadbytek exogenních androgenů nebo estrogenů •

Nekompletní formy PP

- Varianta fyziologického vývoje (normy)
- Izolovaný vývoj některého z pohlavních znaků
- Není urychlené růstové tempo
- Není urychlený kostní věk
- **Telarche praecox**
- **Pubarche praecox**
- **Menarche praecox**

Nekompletní formy PP

- **Telarche praecox**
- Zvětšování prsů bez přítomnosti dalších známek puberty
- Obvykle u dívek do 2 - 3 let věku
- **Halbanova reakce** - novorozenecký věk (mateřské estrogeny)
- Telarche do 2-3 let – minipuberta → ↑ estrogeny
- Telarche mezi 6.-8. rokem života
- Zevní zdroje estrogenů – kojící matka, fytoestrogeny, kosmetické přípravky matky..
- Není urychlený kostní věk, růstové tempo
- Léčba není nutná, klinické sledování a 4-6 měsíců
- **Kdy vyšetřovat? – progrese nálezu, zrychlení růstového tempa...**
- **Telarche praecox po 2. roce věku** – důvod k vyšetření !!
- **Telarche variant** – kolísavé, po 4. roce (kolísavá produkce estrogenů), nemusí znamenat CPP, ale může do ní přejít!! •

Nekompletní formy PP

Pubarche praecox

Předčasný rozvoj pubického a/nebo axilárního ochlupení bez dalších známek puberty

↑ aktivita mazových a potních žláz (změny tělesného pachu, mastné vlasy)

Obvykle mezi 6.-7. rokem

Etiologie – předčasně zvýšená sekrece slabých androgenů nadledvinového původu (DHEAS)

Cave! Známky závažného nadbytku androgenů (zvětšení klitoris, růstová akcelerace, závažné formy akne) musí být důvodem k vyloučení vzácných virilizujících tumorů a některých forem kongenitální adrenální hyperplazie!

Nekompletní formy PP

- Menarche praecox
- Jednorázové nebo cyklické poševní krvácení
- Časově ohraničené, vzácné
- Etiologie nejasná, aktivace reprodukční osy?
- Vzestup sekrece FSH a estrogenů – stoupá citlivost endometria k estrogenům,
- Hladiny estrogenů ale nestačí ke zvětšování prsů
- Není ovlivněn nástup puberty, finální výška ani fertilita

Předčasná puberta - diagnostika

- **1. Anamnéza**
- Věk nástupu pubertálních známek
- Rychlost postupu (*přechodná, kolísavá, pomalu progredující, rychle progredující*)
- Nástup puberty u rodičů a sourozenců
- Bolesti hlavy, zrak, sluch, změny chování, výkonnost, křeče, bolesti břicha, onemocnění CNS, bilance tekutin)
- Vliv zevních steroidů (fytoestrogeny ve stravě, medikace, kosmetické přípravky)
- *Fytoestrogeny -*
- *více než 300 rostlin, většina ovoce, zeleniny (malé množství)*
- *Soja, lněné semínko, sezam, třezalka, chia semínka.. Chmel...*
- http://www.bezpecnostpotravin.cz/fytoestrogeny-ve-vyzive-predstavuji-uzitek-nebo-riziko_1.aspx, <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/10/09.pdf>

Předčasná puberta - diagnostika

- **Fyzikální vyšetření**
- 1. Určení stadia puberty dle Tannera
- 2. Růstové tempo (růstová křivka)
- 3. Kožní projevy – poruchy pigmentace
 - *hyperpigmentace – Mc Cune Albright sy,*
 - *cafe au lait – neurofibromatóza*
- 4. orientační hodnocení zorného pole

- **RTG levé ruky – kostní věk (urychlení > 2SD, tj. o 1,5-2 roky)**
- **Cave: zrychlení růstového tempa + urychlení kostního věku – nutné komplexní vyšetření!!!**

Předčasná puberta - diagnostika

- Laboratorní diagnostika
- Pohlavní hormony – bazální sérová koncentrace
- Chlapci – hladina testosteronu odpovídají stadiu puberty
- Dívky – **hladina estradiolu nemá dostatečnou výpovědní hodnotu!** (*specifita a senzitivita komerčních kitů, kolísání hladin estradiolu*)
- *Vysoká koncentrace při nízké hladině gonadotropinů → periferní pseudopuberta (nádory ovaria, cysta, Mc Cune Albright)*
- Gonadotropiny
- **LH** – bazální koncentrace
- **LH < 0,2 mIU/l** (ICMA) – prepubertální, periferní pseudopuberta, telarche praecox,
- *cave: jen částečná výpovědní hodnota! Tuto hodnotu mohou mít i dívky s pubertální odpovědí v GnRH*
- **LH > 0,2-0,3 mIU/l** (ICMA) nebo 0,6 mIU/l (IFMA) – hranice pro progredující CPP
- FSH – omezený diagnostický význam
- (*in Lebl J et kol. Dětská endokrinologie a diabetologie, 2016*)
- 17- α OH progesteron (screening CAH) – v indikovaných případech
- Další adrenální steroidy
- HCG – v indikovaných případech
- Hormonální vaginální cytologie u dívek

Předčasná puberta - diagnostika

- **GnRH stimulační test** LH – RH test
- měření sérové koncentrace LH a FSH před aplikací gonadoliberinů a po aplikaci
- **Provedení** – 100 ug GnRH (LH-RH) i.v.
- Odběry 0...30...60 min,
- **Vyhodnocení (ICMA)**
- ***LH > 5 mIU/l svědčí pro CPP***
- ***LH_{max}/FSH_{max} > 0,66 svědčí po CPP*** (výraznější vzestup LH než FSH)
- ***Cave! U dětí < 2 roky – minipuberta – riziko falešně pozitivního výsledku***

Předčasná puberta - diagnostika

- Další laboratorní vyšetření
- ACTH dynamický test – podezření na CAH
- Stimulace steroidogeneze syntetickým ACTH (Synacthen)
- Provedení 0,25 mg (versus 1 ug x 10 ug) Synacthenu i.v.
- Odběry: 0..30...60 min
- Hodnocení: vzestup metabolitů hormonogeneze po stimulaci (17 hydroxyprogesteron a další..)
- Dexamethasonový supresní test
- Podezření na hormonálně aktivní Tu nadledviny, řada protokolů

Zobrazovací metody a PP

- **MRI CNS** v případě centrální předčasné puberty – vždy!
- **Ultrasonografické vyšetření vnitřních rodidel**
- **UZ nebo CT nadledvin** (při podezření na tumor)
- **Vyšetření skeletu** (při suspektním McCune - Albrightově syndromu)

Cíle diagnostiky a léčby

- **Etiologie poruchy**
- Ovlivnitelnost léčbou
- Závažnost etiologie (expanze..)

- **Včasné zahájení léčby**
- Zajištění konečné výšky
- Zajištění psychosociálního vývoje

- **Cíle léčby kompletní PP**
- 1. odstranění vyvolávající příčiny
- 2. CPP – medikamentózní zablokování osy

Léčba centrální předčasné puberty

- Agonistická analoga gonadoliberinu (GnRHa) – triptorelin
- Dlouhodobá blokáda hypofyzárních receptorů pro GnRH
- Důležitá monitorace kostního věku!
- Léčbu zahájit při kostním věku < 11 let!
- Při pokročilejším kostním věku již nezahajovat (před pubertálním růstovým výšvihem!)
- Léčbu ukončit při kostním věku 12 let (věk obvyklý pro pubertální růstový výšvih)
- Neléčit děti s hraničním věkem nástupu puberty (konstituční), s pomalu progredující pubertou

Léčba periferní předčasné puberty

- Odstranit vyvolávající příčinu
- Pokud nelze, snížit tvorbu nebo omezit účinek produkovaných hormonů
- **Cyproteron acetát** (progestin a antiandrogen)
- Antigonadotropní efekt
- **Tamoxifen** (selektivní inhibitor estrogenních receptorů)
- **Testolacton** (inhibitor aromatázy)
- **Spironolakton** (antagonista mineralokortikoidních receptorů, antiandrogen)
- **Ketoconazol** (fungicidní efekt, inhibitor biosyntézy steroidů)

Závěr

- ***Porucha puberty může být jediným příznakem závažného onemocnění..***
- ***Při včasné zahájení léčby zajistíme dospívajícímu adekvátní psychosociální vývoj..***
- ***Hodnocení antropometrických parametrů, růstového tempa je nezbytnou součástí vyšetření dívky s předčasnou pubertou***

Děkuji za vaši pozornost...