

# Poruchy puberty u dívek

**MUDr. Ingrid Rejdová, MUDr. Jana Kadlecová**

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Puberta je velmi složitý proces, řízený osou hypotalamus – hypofýza – ovarium. Jakákoliv odchylka na této ose může způsobit poruchu dospívání, která může být ve smyslu urychlení nebo opoždění. U dívků předčasná puberta se objevují známky dospívání před 8. rokem. U opožděné puberty chybí známky dospívání po 13. roce (1). Jejich terapie je velmi důležitá, vyžaduje mezioborovou spolupráci pediatrů, endokrinologů, gynekologů a závisí na vyvolávající příčině.

**Klíčová slova:** předčasná puberta, opožděná puberta, isosexuální, heterosexuální, hypergonadotropní, hypogonadotropní.

## Disorders of puberty in girls

Puberty is a very complex process driven axis hypothalamic – pituitary – ovary. Any variation to this axis may cause malfunction adolescence, which can be in terms of acceleration or delay. For girls precocious puberty, there are signs of adolescence before the 8<sup>th</sup> year. For lack of signs of delayed puberty adolescence after the 13<sup>th</sup> year. Their treatment is very important, it requires interdisciplinary collaboration of pediatricians, endocrinologists, gynecologists and depends on its cause.

**Key words:** precocious puberty, delayed puberty, isosexual, heterosexual, hypergonadotrophic, hypogonadotrophic.

## Úvod

Puberta je velmi složitý, hormonálně podmíněný proces fyzického, psychického zrání a růstového urychlení, na jehož konci je jedinec schopen reprodukce. Během tohoto procesu dochází k nárůstu kostní hmoty, mění se rozložení podkožního tuku a objevují se sekundární pohlavní znaky. V ovariích začíná hormonální sekrece, mění se velikost a proporce dělohy. Završením tohoto procesu je nástup pravidelného menstruačního (ovulačního) cyklu. Puberta je řízena komplexem neuroendokrinních faktorů, které jsou odpovědné za načasování a vlastní průběh puberty. Skládá se ze dvou procesů kontrolovaných různými regulačními mechanismy: *gonadarche* a *adrenarche*. *Adrenarche* začíná pod vlivem adrenokortikotropního hormonu (ACTH) mezi 6.–8. rokem. Projevuje se vzestupem sekrece hormonů v zona reticularis kůry nadledvin: dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) a androstendionu. Podmiňuje rozvoj pubického a axilárního

ochlupení, kožní změny, akné, tělesný odér. Dřívější nástup adrenarche se vyskytuje u dívek s intrauterinní růstovou retardací. *Gonadarche* představuje nástup endokrinní funkce gonád. Začíná asi 1–2 roky po začátku adrenarche. Dochází k zahájení činnosti osy hypotalamus – hypofýza – ovarium (reprodukční osa) pod vlivem gonadoliberinu (GnRH). Tato osa je aktivní již ve fetálním období. Sekrece FSH a LH vrcholí kolem 20. týdne intrauterinního vývoje, a potom postupně klesá. Po narození se zvyšuje sekrece GnRH, LH a estrogenů. Vrchol sekrece je kolem 3.–4. měsíce života. Hladiny dosahují téměř pubertální výšky, a proto toto období označujeme jako fyziologická *minipuberta*. Některé dívky mají v tomto věku zvětšené prsa. Vlivem negativní zpětné vazby a centrální inhibice tato sekrece postupně klesá až na nízké hodnoty dětského věku. Toho je dosaženo kolem 1. roku věku. U některých dívek může tento proces trvat až do dvou let. V dětství je sekrece GnRH a gonadotropinů nízká, ale má pulzní charakter

(2), frekvence i amplituda jsou nízké. Začátek puberty je dán vzestupem sekrece GnRH a následně i LH. Zvyšuje se frekvence i amplituda jednotlivých pulzů, nejprve v nočních hodinách ve spánku. Postupně se zvyšuje amplituda nočních pulzů a sekrece se mění na dospělý typ s intervaly mezi pulzy po 90 minutách ve dne i v noci (3). Hladina FSH postupně roste – mírně se zvyšuje pulzová amplituda, frekvence zůstává stejná. Klíčovou roli v nástupu puberty hraje Kiss gen kódující neuropeptidy – kisspeptiny, které svojí vazbou na receptor GPR54 ovlivňují regulaci sekrece gonadotropinů, zejména luteinizačního hormonu. Počátek puberty ovlivňuje mnoho různých vlivů, mimo jiné i nutriční stav organismu. Obezita způsobuje dřívější nástup puberty (2). V gonádách se postupně zvyšuje sekrece pohlavních hormonů a estrogeny působí na cílové orgány. Vyvíjí se vnitřní, zevní genitál a sekundární pohlavní znaky. V pubertě stoupá i sekrece růstového hormonu, který způsobuje růstové urychlení.

Rozvoj sekundárních pohlavních znaků hodnotíme dle Tannera (obrázek 1), stadium puberty dle Jennera (tabulka 1). Vývoj prsů hodnotíme písmenem M, pubického ochlupení P a axilárního ochlupení A. Klidový stav M a P hodnotíme stupněm 1, dospělý stav stupněm 5.

Prvním projevem dospívání je růst prsů – telarche. Začíná mezi 8.–13. rokem (průměr 10,5 roku). Růst je většinou asymetrický. Růst pubického ochlupení začíná asi o 6 měsíců později. Urychlení růstu je patrné ihned po začátku puberty a vrcholí kolem 12. roku věku. Velké změny se týkají hlavně zevního genitálu, labia majora se zvětšují, objevují se vlasové folikuly. Pochva se zvětšuje, poševní sliznice se ztlušťuje, řasí a objevuje se pubertální hlenovitý, bílý výtok – fluor pubertalis purus, který nevyžaduje terapii. V pochvě se usídluje *Lactobacillus*. Roste i děloha a vejcovody. Mění se typ dělohy z infantilního (poměr hrdlo : tělo 2 : 1) přes pubertální (poměr hrdlo : tělo = 1 : 1) na adultní (poměr hrdlo : tělo = 1 : 2). Důležitým mezníkem puberty je první menstruační krvácení – menarche. Průměrný věk menarche je kolem 13. roku, asi 1 rok po dosažení vrcholu růstového urychlení. Při menarche dívka dosahuje asi 95 % své definitivní výšky. První menstruační cykly jsou většinou anovulační, proto značně nepravidelné.

Poruchy puberty je možno klasifikovat jako předčasná a opožděná puberta.

## Předčasná puberta

**Předčasná puberta** je definovaná jako urychlení kteréhokoliv znaku puberty o více než 2,5 násobek směrodatné odchylky od střední hodnoty populační normy. Nástup puberty hodnotíme jako předčasná a časná. *Předčasná puberta* začíná před dosažením 8. roku. Dívky jsou nejprve vyšší než jejich vrstevníci, ale postupně růst ustává a bez léčby je jejich definitivní výška menší. To může být pro dívky v dospělosti frustrující. Časná puberta („konstituční urychlení“) začíná mezi 8.–9. rokem, je variantou normy a má většinou familiární výskyt.

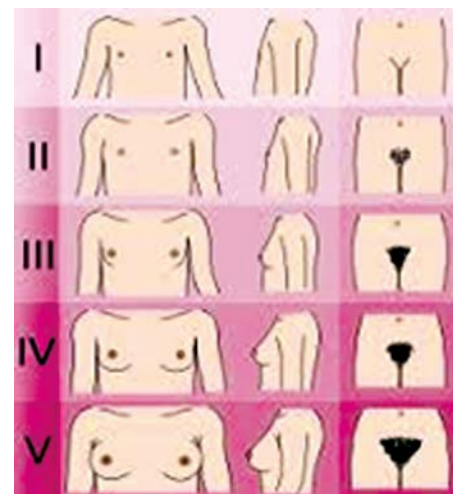
Předčasná puberta se dělí na kompletní a inkompletní formu.

### 1. Kompletní předčasná puberta

**Centrální předčasná puberta** – *pubertas praecox vera (PPV), gonadotropin dependentní, isosexuální*. Vzniká předčasným zahájením činnosti osy hypothalamus - hypofýza - ovari-

um. Vyskytuje se častěji u dívek, než u chlapců (poměr dívky : chlapci je 23 : 1) a asi v 50 % případů začíná před 6. rokem věku. Příčina může být idiopatická (v 70–80 % případů, někdy i familiární) nebo organická - nádor, následek zánětu, úrazu, poškození CNS, vrozené malformace CNS, stav po léčbě akutní lymfatické leukemie atd. Organická příčina je častější u chlapců než u dívek a při výskytu do 4 let věku je velmi pravděpodobná. Často se tento typ předčasné puberty vyskytuje u případů s intrauterinní růstovou retardací. Větší riziko organické příčiny je u dětí s Recklinghausenovou neurofibromatózou – manifestuje se ve středním dětském věku. Typické jsou skvrny bílé kávy a častější výskyt nádorů různé lokalizace (astrocytomy, gliomy). U této choroby může být i puberta opožděná. Vývoj sekundárních pohlavních znaků u PPV nastupuje ve stejném časovém sledu jako u normální puberty, ale v nižším věku. Je vždy isosexuální. Je přítomno růstové urychlení a urychlení kostního zrání. To způsobí významně nižší definitivní výšku. Diagnóza se stanoví na základě rozvoje sekundárních pohlavních znaků dle Tannera, kostního věku a upřesní se stimulačním testem s gonadoliberinem (GnRH stimulační test). Součástí vyšetřovacího algoritmu je MR mozku a dále gynekologické vyšetření k posouzení velikosti dělohy, ovarií a stanovení funkční cytologie. *Léčba* centrální předčasně puberty spočívá v odstranění vyvolávající příčiny (odstranění tumoru – pokud to lze), nebo v aplikaci GnRH agonistů (triptorelin) v depotní formě (aplikace po 4–12 týdnech). Ty blokují hypopituitární receptory, se kterými vytvářejí pevnou vazbu, a tím brání v další sekreci FSH a LH. Horní hranice zahájení terapie u dívek je kostní věk 11 let a ukončení do 12. roku kostního věku. V tomto případě po ukončení aplikace léků dojde k růstovému urychlení, a tím k dosažení požadované výšky. Pokud by byla léčba ukončena později, kdy růstové chrupavky již nemají dostatečný růstový potenciál, k růstovému urychlení by

**Obr. 1.** Hodnocení vývoje sek. pohlavních znaků dle Tannera (podle Pomahačová R., Kalvachová B., *Dětská endokrinologie do kapsy, Mladá fronta, 2013, ed. Aesculap, obr. 9, s. 38*)



nedošlo. Po ukončení léčby nastupuje normální puberta a jedinci mají v dospělosti normální plodnost. U dívek s organickou příčinou vše závisí na léčbě příčiny předčasné puberty.

**Periferní předčasná puberta** – *pseudo-pubertas praecox (PPP), gonadotropin independentní*. Příčinou je buď endogenní zdroj hormonů, nebo exogenní aplikace hormonů. Podle projevů pohlavního dospívání se může jednat o isosexuální předčasnou pseudopubertu (v souladu s pohlavím), nebo heterosexuální (se známkami virilizace). Příčinou mohou být folikulární ovariální cysty, hormonálně aktivní tumory ovarií (nádory z buněk granulózy, theca granulózové nádory, thekom), nebo nadledvinek, neléčená hypotyreóza (vysoké hladiny TSH stimulují receptory pro FSH), nebo některé vrozené bloky adrenální steroidogeneze - kongenitální adrenální hyperplazie. U tohoto onemocnění vlivem enzymatických bloků dochází k poruše sekrece kortikoidů. Alternativní metabolickou cestou dochází ke zvýšené sekreci androgenů a tím u dívek k projevům virilizace. Často se předčasná pseudopuberta vyskytuje i u McCune-Albrightova syndromu (mapovitá ložiska barvy café-au-lait, kožní fibrózní dysplazie, isosexuální předčasná pseudopuberta).

**Tab. 1.** Klasifikace vývoje dívčí puberty dle Jennera

Stadium puberty	Charakteristika	Obvyklý věk (roky)
P1 prepuberta	Bez rozvoje sek. pohl. znaků M 1, P 1, A 0	9–10
P2 raná puberta	Počínající růst prsů, sporé ochlupení M 2, P 2, A 1	10–11
P3 střední puberta	Další vývoj prsů, řídké ochlupení M 3–4, P 3–4, A 2	11–12
P4 pozdní puberta	Prsy vyvinuté, ochlupení husté M 5, P 5, A 2	12–13
P5 adolescence	P 4 + menarche	Průměrně 12 r. + 7 měs.

(podle Hořejší J., *Puberta a její poruchy, Moderní gynekologie a porodnictví, vol. 10, č. 4, 2001*)

Hladiny gonadotropinů jsou nízké, naopak estrogény nebo androgeny vysoké. V klinickém obraze dominuje účinek hormonů. Typický je rychlý, asynchronní rozvoj pubertálních změn odlišný od normálního pubertálního vývoje. *Terapie* musí být cílená – spočívá v odstranění vyvolávající příčiny nebo hormonální terapii poruch steroidogeneze. GnRH analogy nemají v terapii význam kromě případů s následným vznikem sekundární centrální předčasné puberty. Při Mc Cune-Albrightově syndromu, nebo některých ovariálních cystách se používá cyproteron acetát k navození gonadální a adrenální suprese. Ketokonazol (antimykotikum) je inhibitorem syntézy steroidů, ale pro závažné vedlejší účinky se nepoužívá.

## 2. Inkompletní předčasná puberta

Jedná se o izolovaný vývoj některého ze znaků dospívání bez urychlení růstu a vývoje. Tyto poruchy pokládáme za benigní stav a neléčíme je, jen sledujeme. Halbanova reakce – je fyziologická hormonální reakce prsních žlázek u novorozenců obou pohlaví vznikající vlivem estrogenů. U dívek pozorujeme bílý vodnatý neonatální fluor, někdy i krvavý. Stav se upraví sám. Nutno vyloučit jiné, závažné příčiny.

**Telarche praecox** je poměrně častá. Žlásky v kojeneckém věku jsou zvětšené, mammary nepigmentované, bez sekrece, někdy navazují na Halbanovu reakci. Cyklickou změnu ve velikosti prsů označujeme jako *telarche variant*. Manifestuje se po 2. roce. Nikdy neprovádíme biopsii z prsů. Dívky jen sledujeme. Posouzení estrogenizace je vhodné pomocí funkční cytologie.

**Adrenarche praecox** je většinou následkem zvýšené citlivosti k adrenálním androgenům (fyziologický vzestup hladin je odrazem zrání zóna reticularis kolem 7. roku věku). V diferenciální diagnostice nutno vyloučit tumor nadledvinky nebo adrenální hyperplazii.

**Izolovaná menarche praecox** se vyskytuje vzácně. Předpokládá se zvýšená citlivost endometria k estrogenům nebo nález ovariálních cyst. Vždy je nutno vyloučit jinou příčinu (zánět, nádor, Mc Cune-Albrightův sy, zneužívání dítěte, zevní estrogenní zdroj).

Fertilita je u dětí s inkompletní formou předčasné puberty a s centrální předčasnou pubertou normální. U organicky podmíněné centrální předčasné puberty nebo předčasné

pseudopuberty závisí na vyvolávající příčině onemocnění a její terapii.

## Opožděná puberta

**Opožděná puberta** je definovaná opožděním pohlavního dospívání o více jak 2,5 násobek směrodatné odchylky od střední hodnoty normy. U dívek se projevuje chyběním známek pohlavního dospívání po 13. roce věku. Ve většině případů je stav doprovázen opožděním kostního zrání a zaostáváním růstu. Opožděná puberta je u dívek méně častá než u chlapců (poměr chlapci : dívky = 20 : 1). Může se jednat o přechodný stav, nebo o trvalou poruchu.

Mezi *přechodný* stav řadíme konstituční opoždění růstu a puberty (je u dívek málo častá, má familiární výskyt), nebo funkční hypogonadotropní hypogonadismus, který může být dán nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie v důsledku sníženého příjmu potravy (mentální anorexie, chronické onemocnění střev, afekce CNS, jaterní, ledvinové choroby), nebo stavy při vysokém výdeji energie (sportovní výkony).

Trvalé poruchy opožděné puberty dělíme podle hladin gonadotropinů na hypogonadotropní (centrální) a hypergonadotropní (periferní, gonádové).

**1. Hypergonadotropní hypogonadismus** představuje poruchu na úrovni gonád. Může být způsoben poruchou chromozomální výbavy (Turnerův syndrom, smíšená gonadální dysgeneze, čistá gonadální dysgeneze, Noonanův syndrom), jinou vrozenou poruchou (galaktosemie, kongenitální adrenální hyperplazie), nebo získanou poruchou ovarií (ozáření ovarií, účinek cytostatik, zánět, oboustranný tumor).

**Turnerův syndrom** – karyotyp 45X, 45X/46XX, 46X iXq je nejčastější příčinou opožděné puberty. Příčinou je strukturální nebo numerická abnormalita chromozomu X. Zevní genitál je ženský, nedochází k nástupu pohlavního dospívání. Projevuje se růstovou retardací, somatickými poruchami (pterygium coli, cubiti valgi, ganua valga, gotické patro, anomálie kardiovaskulárního a uropoetického systému, anomálie nehtů, prstů). Ovaria jsou proužkovitá bez folikulárního aparátu. V případě mozaiky může dojít k nástupu menarche a výjimečně i k ovulaci a graviditě.

**Čistá gonadální dysgeneze** – karyotyp 46XX, nebo 46XY. Mají ženský fenotyp, lišivitá ovaria bez nástupu sek. pohlavních znaků, bez růstové retardace. Při karyotypu 46 XY, ženském

fenotypu se jedná o *Swyerův syndrom*. Zde pro riziko malignizace gonád musíme tyto odstranit.

**Syndrom rezistentních gonád** – *Savageové* – gonády jsou rezistentní na gonadotropiny, jak vlastní, tak uměle aplikované. Ovaria neprodukují estrogény. Ty jsou produkovány nadledvinkami.

**Smíšená gonadální dysgeneze** je charakteristická přítomností Y chromozomu ve formě mozaiky 45X/46XY. Pohlavní žlázy mají lišivitý charakter, obsahují i zbytky testikulární tkáně, nebo jedna gonáda může být dysgenetické ovarium, druhá testes. Zde je přítomna i růstová porucha se známkami Turnerova syndromu v důsledku chybění druhého X chromozomu. Utváření zevního genitálu nese známky intersexu. Také zde je nutno gonády pro riziko malignizace odstranit.

**Galaktosemie** – recesivně dědičná porucha metabolismu galaktózy, který způsobuje poškození ovarií. Projeví se ihned po narození, po zahájení příjmu mléčné stravy. V terapii se uplatňuje přísná dieta s eliminací laktózy a hormonální substitucí (ani léky nesmí obsahovat jako vehikulum laktózu).

Mezi hypergonadotropní poruchy řadíme i stavy po ozáření, aplikaci cytostatik, kastraci v dětství v důsledku oboustranné torze ovarií či autoimunitní poškození germinálních struktur.

**2. Hypogonadotropní poruchy** jsou charakteristické poruchou sekrece gonadotropinů, buď na úrovni hypofýzy, nebo hypotalamu. Rozlišíme je GnRH stimulačním testem. Je-li porucha na úrovni hypofýzy, nedá test žádnou odpověď. Pozitivní odpověď svědčí pro poruchu hypotalamickou. Ta může být buď dětského (vyšší vzestup FSH a menší vzestup LH) nebo dospělého typu (vyšší vzestup LH než FSH). Závažnější jsou poruchy s dětským typem odpovědi.

**Hypofyzární nanismus** představuje chybění všech hypofyzárních hormonů včetně růstového.

**Kalmanův syndrom** – *olfaktogenitální dysplazie* – hypotalamická porucha se sexuální retardací a poruchou čichu.

**Lawrence-Moonův-Biedelův syndrom** – recesivně dědičná porucha – obezita, sexuální retardace, mentální retardace, polydaktylie, syndaktylie.

**Syndrom Prader-Willi** – vzácné genetické onemocnění způsobené poruchou hypotalamu. Podkladem je porucha v oblasti 15. chromozo-

mu. Projevuje se nevladatelnou chutí k jídlu, obezitou, hypogonadizmem, malým vzrůstem, mírnou mentální retardací.

**3. Pubertas tarda** je konstituční dočasná retardace pohlavního dospívání, které je posunuto do vyššího věku. Jedná se o opoždění aktivace osy hypothalamus – hypofýza – ovarium. Vyskytuje se často familiárně. Při vyšetření nejsou detekovány žádné odchylky od normy. Opožděný nástup puberty může být způsoben i některými chronickými nemocemi (chronická malnutrice, střevní záněty, mentální anorexie, špatně kompenzovaný diabetes, chronická renální insuficience, juvenilní artritida, dlouhodobý stres, závažná psychická onemocnění, týraní dětí).

Konstituční opoždění se většinou upraví samo. V terapii opožděné puberty se aplikují k navození puberty chybějící hormony (estrogeny a gestageny) nejlépe v perorální, nebo náplastové formě. Terapie se zahajuje v období fyziologického nástupu puberty. Měla by délkou i schématem napodobovat fyziologickou puberty. Nejprve se aplikují jen velmi malé dávky estrogenu – miniestrogenizace. Dávky se postupně navyšují až na dospělé úrovni. Asi za 2,5 roku od zahájení terapie se navozuje

menstruace aplikací gestagenu. Efekt terapie je kontrolován pomocí funkční cytologie, která nám dá velmi dobrý obraz o estrogenizaci organismu. Velikost dělohy a výšku endometria je možno velmi dobře posoudit pomocí ultrazvuku. U poruch způsobených poruchou výživy (nedostatečný energetický příjem, nadměrný energetický výdej – sportovci) se poruchy puberty upraví zlepšením alimentace. Terapie poruch puberty představuje interdisciplinární spolupráci nejčastěji endokrinologa a gynekologa, případně chirurga, onkologa a psychologa.

## LITERATURA

1. Zapletalová J. Opožděná puberta. *Pediatric pro praxi*, 2006; 6: 304–308.
2. Šnajdrová M. Fyziologie a patologie ženské puberty. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2015; 23(3): 289–304.
3. Šnajdrová M, Zemková D. Předčasná puberta, Praha: Ga-

lén 2000.

4. Hořejší J. Puberta a její poruchy. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2001; 10(4): 437–446.
5. Hořejší J. Dětská gynekologie. In: Citterbart K, et al. *Gynekologie*. Praha 2001.

6. Šnajdrová M, Zemková D. Co by měl vědět pediatr o předčasně pubertě. *Pediatr. praxi* 2010; 11(5): 282–286.

7. Hodická Z, Rejdová I, Kadlédová J. Poruchy menstruačního cyklu u dospívajících dívek a jejich léčba. *Pediatr. praxi* 2015; 16(3): 227–230.