



Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego

Peripheral precocious puberty

Robert Krysiak¹, Bogdan Marek^{2, 3}, Bogusław Okopień¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

Streszczenie

Pojęcie przedwczesnego dojrzewania płciowego jest definiowane jako pojawienie się wczesnych zmian pokwitaniowych w wieku poniżej 8. roku życia u dziewcząt i 9. roku życia u chłopców. Istnieją jego dwie głównie postaci: postać zależna od gonadotropin (tzw. ośrodkowe lub prawdziwe przedwczesne dojrzewanie płciowe) oraz postać niezależna od gonadotropin. Ta ostatnia, nazywana również obwodowym lub rzekomym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym, cechuje się zwiększoną produkcją steroidów płciowych, powodujących typowe zmiany pokwitaniowe, której nie towarzyszy zwiększona aktywacja podwzgórza i przysadki. Ta postać przedwczesnego dojrzewania płciowego może być konsekwencją wielu różnych schorzeń, w tym testotoksykozy, zespołu McCune-Albrighta, wrodzonego przerostu nadnerczy oraz zmian rozrostowych w obrębie nadnerczy i gonad. Zdobyta w ostatnich latach wiedza na temat etiopatogenezy objawów oraz rozwój bezpiecznych i często efektywnych form farmakoterapii umożliwiły wcześniejsze podjęcie leczenia u chorych w celu zapobieżenia powikłaniom choroby, niskiemu wzrostowi oraz pogorszeniu jakości życia. W niniejszej pracy omówiono etiopatogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego oraz przedstawiono wspólczesne zalecenia dotyczące postępowania z osobą, u której występuje ten problem zdrowotny.

(*Endokrynol Pol* 2009; 60 (6): 503–514)

Słowa kluczowe: testotoksykoza, zespół McCune-Albrighta, wrodzony przerost nadnerczy, guzy nadnerczy i gonad, etiopatogeneza, objawy, powikłania, diagnostyka, leczenie

Abstract

The term precocious puberty is defined as the appearance of secondary sex characteristics before the age of 8 in girls and 9 in boys. There are two major forms of premature sexual maturation: gonadotrophin-dependent (central, or 'true' precocious puberty) and gonadotrophin-independent precocious puberty. The latter, also called peripheral precocious puberty, is characterized by increased production of sex steroids, causing the typical physical changes of puberty, in the absence of reactivation of the hypothalamic-pituitary axis. It may result from several different disorders including testotoxicosis, McCune-Albright syndrome, congenital adrenal hyperplasia, adrenal and gonadal tumours. The accumulation of knowledge regarding the pathogenesis of symptoms and the development of safe, effective treatment modalities have led to earlier intervention in patients with peripheral precocious puberty to prevent the decline in their psychosocial well-being, adult height and quality of life. We review the etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of various disorders causing peripheral precocious puberty and provide the reader with current recommendations concerning approach to the patient with this health problem. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (6): 503–514)

Key words: testotoxicosis, McCune-Albright syndrome, congenital adrenal hyperplasia, adrenal and gonadal tumours, etiopathogenesis, symptoms, diagnosis, treatment

Wstęp

Pokwitanie jest procesem dojrzewania płciowego, które cechuje zwiększenie szybkości wzrostu oraz rozwój drugorzędowych i trzeciorzędowych cech płciowych. Jest ono uważane za przedwczesne, jeśli cechy fizyczne dojrzewania płciowego pojawiają się przed ukończeniem 8. roku życia u dziewcząt lub przed ukończeniem 9. roku życia u chłopców [1, 2]. Zalecenia *American*

Academy of Pediatrics sugerują jednak przesunięcie granicy rozpoznawania przedwczesnego pokwitania u dziewcząt do 7 lat przy pozostawieniu 8 lat w przypadku szybko postępującego pokwitania oraz objawów przemawiających za jego organicznym podłożem [1, 3]. Przedwczesne pokwitanie nie przedstawia sobą jednolitego obrazu klinicznego, ale reprezentuje pewne spektrum sięgające od postaci wolno postępującej lub przejściowej do postaci z szybką progresją [4, 5]. Dzieli się na



Dr hab. n. med. Robert Krysiak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii SUM, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: 032 252 39 02, e-mail: r.krysiak@poczta.onet.pl, r.krysiak@interia.pl

dwie główne postaci. Pierwsza z nich — postać ośrodkowa, określana mianem przedwczesnego dojrzewania płciowego zależnego od gonadotropin lub przedwczesnego prawdziwego dojrzewania płciowego, jest spowodowana przedwczesną aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej [6]. Natomiast druga, tak zwana postać obwodowa, nie wykazuje związku z wydzielaniem gonadoliberyny i gonadotropin i dlatego jest niekiedy nazywana przedwczesnym rzekomyim dojrzewaniem płciowym [7].

Większość opracowań ostatnich lat dotyczących problematyki przedwczesnego dojrzewania płciowego skupiało się na postaci ośrodkowej, stanowiącej około 80% wszystkich przypadków [6, 7]. Mimo rzadszego występowania postać obwodowa stanowi jednak istotny problem kliniczny, gdyż jej nierozpoznanie pociąga za sobą ważne konsekwencje zdrowotne. Dlatego autorzy niniejszej pracy zdecydowali się przedstawić współczesne poglądy na patogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie obwodowej postaci przedwczesnego pokwitania.

Rodzinne męskie przedwczesne dojrzewanie płciowe (testotoksykoza)

Rodzinne męskie przedwczesne dojrzewanie płciowe (*familial male precocious puberty*), określane również nazwą rodzinnej testotoksykozy, jest spowodowane aktywującą mutacją punktową genu receptora dla hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), zlokalizowanego w rejonie p21 chromosomu 2 [8]. Dotychczas opisano 13 różnych mutacji wspomnianego genu u ponad 60 chorych, przy czym wszystkie dotyczyły eksonu 11 [9]. W wyniku konstytutywnej aktywacji tego receptora dochodzi do zwiększenia produkcji cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), którego konsekwencją jest wzrost wrażliwości receptora nawet na śladowe stężenia LH oraz β -gonadotropiny kosmówkowej, a niekiedy nawet aktywacja tego receptora bez jakiegokolwiek udziału hormonów [10, 11]. Prawdopodobieństwo manifestacji klinicznej schorzenia u osoby płci męskiej z obecnością zmutowanego genu jest duże, gdyż penetracja genu przekracza 90% [9]. Ponadto należy pamiętać, że z uwagi na ryzyko wystąpienia mutacji *de novo*, obecność testotoksykozy powinna być brana pod uwagę nawet wówczas, kiedy wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego pokwitania jest ujemny [9].

Rodzinne męskie przedwczesne dojrzewanie płciowe jest dziedziczone autosomalnie dominująco, jednak prezentację fenotypową stwierdza się wyłącznie u chłopców [8]. Początek pokwitania występuje najczęściej między 2. a 4. rokiem życia [12]. W wyniku wytwarzania zwiększonych ilości androgenów dochodzi

do przyspieszenia wzrostu, przedwczesnego pojawienia się owłosienia płciowego oraz powiększenia prącia [11]. Towarzyszy temu przedwczesna spermatogeneza [11]. Jądra również ulegają powiększeniu, jednak w mniejszym stopniu niż wynikałoby to ze stopnia rozwoju owłosienia [13]. W dorosłym wieku często jedynym odchyleniem jest niski wzrost, wynikły z przedwczesnego zarastania chrząstek nasadowych, natomiast płodność jest zwykle niezaburzona [9, 13].

Mimo obecności mutacji genu dla LH również u dziewczynek, praktycznie nie obserwuje się u nich objawów klinicznych [11]. Spośród różnych teorii próbujących wytłumaczyć to zjawisko dwie wydają się najbardziej przekonujące [9]. Pierwsza z nich zakłada, że u kobiet ekspresja receptora dla LH jest regulowana przez hormon folikulotropowy (FSH, *folicule stimulating hormone*) i dlatego u dziewczynek przed pokwitaniem, u których stężenie FSH jest niskie, nie dochodzi do wystąpienia przedwczesnego dojrzewania [8]. Natomiast zgodnie z drugą teorią komórki tekalne oraz ziarniste są przed pokwitaniem pozbawione receptora dla LH, co uniemożliwia wystąpienie manifestacji klinicznej stanów nadaktywności tego receptora na poziomie jajnikowym [8]. Wydaje się, że teorie te, choć interesujące, nie do końca wyjaśniają bezobjawowy przebieg testotoksykozy u kobiet. Szczególnie niejasne pozostaje, dlaczego w przypadku obecności mutacji powodującej konstytutywną aktywację receptora dla LH nie dochodzi u nich do ujawnienia się cech hiperandrogenizmu [14].

Za rozpoznaniem testotoksykozy przemawia stwierdzenie wysokiego (odpowiadającego wartościom stwierdzanym w okresie pokwitania) stężenia testosteronu, któremu towarzyszy niskie stężenie gonadotropin oraz przedpokwitaniowy wzorzec odpowiedzi gonadotropin (szczególnie LH) na podanie gonadoliberyny [12]. Przemawiać za nim może również (choć nie musi) dodatni wywiad rodzinny, obecność obustronnego przerostu jąder oraz przedwczesne dojrzewanie komórek Leydiga [9]. Należy każdorazowo wykluczyć obecność schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nadnerczy oraz jąder [15].

Zespół McCune-Albrighta

Zespół McCune-Albrighta cechuje współistnienie triady objawów klinicznych, do której zaliczają się: przebarwienia skóry w postaci plam o zabarwieniu kawy z mlekiem (*café au lait*), obecność włóknistej dysplazji kości oraz występowanie przedwczesnego dojrzewania płciowego o charakterze izoseksualnym [16]. U podłoża schorzenia leży sporadyczna mutacja somatyczna genu *GNAS-1*, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 20 i kodującego powstawanie heterotrimerycznego białka *Gsa* [1, 17]. Zastąpienie histydyny

w pozycji 201 arginina powoduje spadek jego aktywności GTP-azowej, pozwalając na dłuższe utrzymanie się jego aktywnej konformacji i sprzyjając konstytutywnej aktywacji cykazy adenylowej [16]. Konsekwencją tego jest akumulacja cAMP w komórkach, która doprowadza do proliferacji komórkowej i nadmiernej funkcji różnych typów komórek [10]. Ponieważ mutacja dotyczy postzygotycznych komórek somatycznych i występuje po kilku lub kilkunastu podziałach komórkowych, dlatego tylko pewna część komórek organizmu wykazuje zmiany genetyczne [18]. Tłumaczy to, dlaczego w poszczególnych narządach stwierdza się współistnienie (w różnych proporcjach) komórek niezmiennych i zmutowanych [17]. Powyższa mozaikowość zmian wyjaśnia dużą różnorodność w występowaniu oraz nasileniu poszczególnych objawów klinicznych tego zespołu [19].

Zdecydowaną większość, gdyż około 90% osób dotkniętych zespołem McCune-Albrighta, stanowią kobiety [17, 20]. Przedwczesne dojrzewanie płciowe jest uważane za najczęstszą manifestację endokrynologiczną tego zespołu [12]. Ujawnia się zwykle w ciągu pierwszych 5 lat życia, a znane są nawet przypadki pojawienia się tego powikłania w pierwszym roku życia [10]. U chorych dziewcząt stwierdza się występowanie niebolesnych krwawień z dróg rodnych o różnym okresie trwania i częstotliwości oraz często nagłym początku, których obecność współistnieje niejednokrotnie z nadmiernie szybkim rozwojem gruczołów piersiowych [21]. U niektórych osób dotkniętych tym zespołem dochodzi do powiększenia macicy z typowym pogrubieniem *endometrium* [18]. Objawy te stanowią konsekwencję typowej cechy owej jednostki klinicznej, jaką jest pojawianie się, powiększanie, a następnie involucja dużych torbieli w jajnikach, stanowiących źródło wysokich stężeń estrogenów w organizmie [16, 19]. Nagłe krwawienia z dróg rodnych są najczęściej pierwszą manifestacją tej choroby i wynikają z nagłych zmian stężenia estrogenów występujących po pęknięciu torbieli jajnika [21]. Ponieważ torbiele mają zwykle charakter jednostronny, zwraca uwagę dysproporcja w wielkości obu jajników, co stanowi istotny objaw różnicujący z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego [21]. Z uwagi na bardzo duże fluktuacje stężenia estradiolu, objawy kliniczne przedwczesnego pokwitania u niektórych osób mogą mieć charakter epizodyczny [15]. Inną, stwierdzaną jednak tylko u części osób z zespołem McCune-Albrighta, cechą jest możliwość nietypowej sekwencji przebiegu pokwitania, ponieważ w niektórych przypadkach krwawienie występuje mimo braku powiększenia sutków [15]. Stopień rozwoju przedwczesnego dojrzewania płciowego jest zmienny [10]. U niektórych osób jego zaawansowanie jest niewielkie i dlatego nie wymaga leczenia. Natomiast u in-

nych dochodzi do liniowego przyspieszenia wzrostu, nawrotowych krwawień i wystąpienia wtórnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego [16].

W znacznie słabiej poznanych przypadkach przedwczesnego dojrzewania płciowego u chłopców zwraca uwagę współistnienie przedwczesnego dojrzewania płciowego z powiększeniem jąder oraz pokwitaniowymi wartościami testosteronemii [21]. Choć powiększenie jąder ma charakter symetryczny, niekiedy jedno z nich jest wyraźnie większe od drugiego [15]. Stwierdza się przerost komórek Leydiga, a niekiedy dochodzi do mikrokamicy jąder [21].

Do innych zaburzeń endokrynologicznych należą: nadczynność tarczycy wskutek hiperplazji guzkowej lub pęcherzykowej tego narządu (obserwowana u 20–40% chorych), nadczynność nadnerczy na skutek hiperplazji guzkowej oraz gruczolaki przysadki wydzielające hormon wzrostu i/lub prolaktynę [19, 20]. Zwraca uwagę szybki wzrost chorych, który może być przypisywany między innymi przedwczesnemu pokwitaniu i nadczynności tarczycy [17]. Należy jednak pamiętać, że — w przeciwieństwie do innych postaci przedwczesnego pokwitania — ostateczny wzrost u niektórych chorych może, mimo nieleczenia, mieścić się w granicach normy [17]. Jest on jednak wyraźnie obniżony u osób z zaawansowanymi postaciami dysplazji włóknistej kości [15]. Zmiany morfologiczne kości twarzy polegające na ich pogrubieniu i wynikające z nadmiaru hormonu wzrostu mogą być maskowane przez zmiany dysmorficzne, stanowiące konsekwencję włóknistej dysplazji kości [17]. W niektórych przypadkach przyspieszony rozwój płciowy może być spowolniony wskutek rozwoju hiperprolaktynemii [18].

Dysplazja włóknista może dotyczyć jakiegokolwiek kości, w tym kości długich, kości czaszki oraz miednicy, i doprowadzać do powstania złamania patologicznego lub ciężkiego zniekształcenia kości [19]. U mniej niż 4% osób może dochodzić do rozwoju złośliwych zmian [18, 19]. Zmienny i nieprawidłowy wzorzec wydzielania steroidów płciowych w zespole McCune-Albrighta oraz duże, w przypadku sporego nasilenia dysplazji włóknistej, zmiany kostne mogą przyczyniać się do niskiego wzrostu [22].

Zmiany skórne o charakterze przebarwień lokalizują się zwykle na czole, szyi, górnej części grzbietu, barkach, górnych częściach ramion, okolicy łędźwiowo-krzyżowej oraz pośladkach [6, 12]. Zmiany te mają często charakter asymetryczny i często kończą się ostro w środkowej linii ciała [13]. Hiperpigmentacja wynika z powiększenia melanosomów w skórze właściwej, podczas gdy liczba i wielkość samych melanocytów jest prawidłowa [13].

Z uwagi na wyraźnie heterogenną naturę zespołu McCune-Albrighta rozpoznanie tego schorzenia może być bardzo proste u niektórych pacjentów, podczas gdy

u innych może stanowić istotny problem diagnostyczny [21]. W badaniach laboratoryjnych osób z zespołem McCune-Albrighta zwraca uwagę podwyższone stężenie estradiolu u dziewcząt, a testosteronu u chłopców, które współlistnieje z niskim stężeniem FSH i LH i przedpokwitaniową odpowiedzią LH na gonadoliberynę [10]. W typowych postaciach estradiol przekracza normę zwykle 2–3-krotnie [21]. Ocena cytologiczna przemawia za istnieniem nadmiernej estrogenizacji pochwy [15].

Wrodzony przerost nadnerczy

Wrodzony przerost nadnerczy (*congenital adrenal hyperplasia*) jest terminem określającym grupę jednostek chorobowych, dziedziczonych autosomalnie recesywnie, spowodowanych defektem wytwarzania jednego z pięciu enzymów uczestniczących w procesie biosyntezy kortyzolu z cholesterolu [23]. W warunkach niskiego stężenia kortyzolu dochodzi do odruchowego zwiększenia sekrecji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), odpowiedzialnego za przerost nadnerczy [24]. Poza niedoborem kortyzolu objawy kliniczne schorzenia odzwierciedlają współistniejący brak lub nadmiar steroidów wykazujących działanie androgenne i mineralokortykosteroidowe [23]. Rozpoznanie wrodzonego przerostu nadnerczy i określenie miejsca defektu genetycznego jest możliwe przez wykazanie zwiększonego wydzielania prekursorów steroidowych znajdujących się powyżej miejsca bloku oraz ich metabolitów w moczu [25]. W ponad 90% wszystkich przypadków przyczyną schorzenia jest niedobór 21-hydroksylazy [24]. Jest on uważany za najczęstszą przyczynę wirylizacji pourodzeniowej zarówno u chłopców, jak i dziewcząt [25]. Przedwczesne dojrzewanie płciowe może również, choć rzadziej, wynikać z niedoboru 11 β -hydroksylazy lub dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej [24].

Niedobór 21-hydroksylazy

Niedobór 21-hydroksylazy nadnerczowej jest jedną z najczęstszych chorób metabolicznych: klasyczna postać jest rozpoznawana u jednej osoby na 15 000, podczas gdy postać nieklasyczna występuje u 1% całkowitej populacji [23]. Jego przyczyną jest mutacja w obrębie genu *P450c21*, w wyniku której upośledzeniu ulega konwersja hydroksyprogesteronu do 11-deoksykortyzolu oraz progesteronu do dezoksykortykosteronu i w konsekwencji dochodzi do powstawania zmniejszonych ilości kortyzolu i aldosteronu [26]. W zależności od stopnia deficytu enzymatycznego, niedobór 21-hydroksylazy może powodować bardzo różnorodny obraz kliniczny, począwszy od stanów stanowiących bezpośrednio zagrożenie życia, a skończywszy na postaciach o przebiegu skąpo-, a nawet bezobjawowym [23].

Wyróżnia się dwa główne typy niedoboru 21-hydroksylazy: „klasyczny” i „nieklasyczny” [27]. W zależności od występowania lub nieobecności utraty soli we wczesnym dzieciństwie, postać klasyczna niedoboru 21-hydroksylazy jest dodatkowo dzielona na typ z utratą soli (*salt-wasting*) oraz postać czystej wirylizacji (*simple virilisation*) [24, 26].

U chłopców z niedoborem 21-hydroksylazy w chwili urodzenia nie obserwuje się widocznych wykładników nadmiaru androgenów [24]. Może być to przyczyna tragicznych w skutkach pomyłek. W postaci z utratą soli, stanowiącej 75% postaci „klasycznej” niedoboru 21-hydroksylazy, we wczesnym dzieciństwie występują bowiem cechy ciężkiej niedoczynności mineralokortykosteroidowej nadnerczy, która nierozpoznana może zakończyć się zgonem [24]. W warunkach przewlekłego nadmiaru androgenów dochodzi z czasem u chłopców do przyspieszenia dojrzewania kostnego i wystąpienia przedwczesnego izoseksualnego dojrzewania płciowego [26]. Ujawniają się u nich wówczas cechy pokwitania, takie jak powiększenie prącia, dyskretna hiperpigmentacja narządów płciowych, rozwój gruczołów apokrynych oraz pojawienie się owłosienia płciowego, którym — podobnie jak w większości innych postaci rzekomego dojrzewania płciowego — nie towarzyszy wzrost wielkości jąder [26]. Choć przedwczesne heteroseksualne dojrzewanie płciowe może występować również u nieleczonych dziewczynek, jednak wskutek często stwierdzanej (z wyjątkiem postaci „nieklasycznej”) już w chwili urodzenia wirylizacji i wczesnego rozpoczęcia leczenia, występuje znacznie rzadziej [24]. Zmienny stopień wirylizacji wynika zarówno z różnic w wyjściowych stężeniach androgenów nadnerczowych, jak i z różnego stopnia ich konwersji obwodowej do aktywniejszych związków [26]. W badaniu fizykalnym zwraca uwagę powiększenie łechtaczki, pogrubiałe i częściowo lub całkowicie zrosnięte wargi sromowe większe oraz ewentualnie występowanie wspólnej zatoki moczowo-płciowej [23]. W najcięższych przypadkach stwierdza się obecność struktury przypominającej prącie z cechami spodziectwa i rozwój pełnoobjawowego obojnactwa rzekomego [23].

W ostatnich latach wykazano, że nieklasyczna postać niedoboru 21-hydroksylazy występuje znacznie częściej niż uprzednio sądzono i charakteryzuje ją różnorodna symptomatologia kliniczna [28]. U dzieci najczęściej spotyka się przedwczesne *pubarche*, podczas gdy u młodzieży i młodych dorosłych mogą występować: hirsutyzm, rzadkie miesiączkowanie oraz trądzik, nasuwające podejrzenie zespołu policystycznych jajników [26]. Zmianom tym może towarzyszyć dyskretna wirylizacja, najczęściej pod postacią klitoromegalii, oraz przyspieszony lecz przedwześnie zakończony wzrost kostny [25, 26].

Największą czułość w diagnostyce niedoboru tego enzymu przypisuje się stwierdzeniu zwiększonego stężenia 17-hydroksypregneronu w teście z ACTH [24].

Niedobór 11 β -hydroksylazy

Niedobór 11 β -hydroksylazy, spowodowany obecnością mutacji genu *P450c11*, jest uważany za drugą co do częstotliwości (po niedoborze 21-hydroksylazy) przyczynę wrodzonego przerostu nadnerczy, odpowiadającą za 5–8% wszystkich przypadków tego zespołu [29]. Obraz zaburzeń rozwoju płciowego ma bardzo podobne podłoże i obraz kliniczny do spotykanych w niedoborze 21-hydroksylazy [30]. W przeciwieństwie jednak do niedoboru 21-hydroksylazy w stanach niedoboru 11 β -hydroksylazy stwierdza się nadciśnienie tętnicze, współistniejące z zasadowicą nieoddechową i hipokaliemią [29]. Obraz ten może nasuwać podejrzenie hiperaldosteronizmu pierwotnego, jednakże w przeciwieństwie do niego stężenie aldosteronu jest obniżone [29].

Dowodem niedoboru 11 β -hydroksylazy jest wykazanie co najmniej 3-krotnego wzrostu stężenia 11-dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu w teście z ACTH [30]. W łagodnych postaciach (szczególnie typie „nieklasycznym”) niedoboru 11 β -hydroksylazy zwiększenie stężenia może dotyczyć tylko jednego z tych związków [30]. Zwiększone jest również wydalanie w dobowej zbiorce moczu zredukowanych metabolitów tych związków — tetrahydrodezoksykortyzolu oraz tetrahydrodezoksykortykosteronu [29].

Niedobór dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej

Przyczyną obserwowanego w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru typu II dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej u dziewcząt (lecz nie u chłopców) przedwczesnego heteroseksualnego dojrzewania płciowego jest zwiększona w tym schorzeniu produkcja dehydroepiandrosteronu (DHEA) i innych słabych androgenów nadnerczowych, które poza nadnerczami i jajnikami mogą ulegać konwersji — pod wpływem typu I tego enzymu — do silniejszych androgenów [31]. Chociaż „klasyczna” postać jest schorzeniem opisywanym wyjątkowo rzadko, typ „nieklasyczny” może odpowiadać nawet za 1,5–13% wszystkich postaci przedwczesnego *pubarche* [31]. U tych dziewcząt zwracają zwykle uwagę cechy hiperandrogenizacji, takie jak trądzik, pojawienie się owłosienia w okolicy łonowej, przyspieszenie wzrostu, a w rzadkich przypadkach również klitoromegalia [27].

Największą czułość w diagnostyce niedoboru 3 β -hydroksysteroidowej przypisuje się oznaczeniu stężenia 17-hydroksypregneronu w teście z ACTH [22]. Duża wartość przypadać może również ocenie stężenia prekursorów $\Delta 5$, takich jak pregnenolon, 17-hydroksypregneron, DHEA oraz androstendiol, podwyższo-

nej wartości stosunku stężeń steroidów $\Delta 5$ do $\Delta 4$ (17-hydroksypregneronu do 17-hydroksypregneronu, 17-hydroksypregneronu do kortyzolu oraz DHEA do $\Delta 4$ -androstendionu) oraz zwiększonemu wydalaniu z moczem pregnetriolu [27, 31].

Zespół oporności na glukokortykosteroidy

Wśród przyczyn przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego należy wymienić zespół oporności na glukokortykosteroidy. U jego podłoża leży częściowa, ale uogólniona, niezdolność do wykazywania przez glukokortykosteroidy swojego działania na poziomie tkanek docelowych [32]. W wyniku kompensacyjnego wzrostu sekrecji ACTH oraz kortyzolu dochodzi wtórnie do zwiększonego wydzielania kortyzolu, androgenów nadnerczowych oraz pośrednich produktów w syntezie aldosteronu, wykazujących najczęściej pewne właściwości mineralokortykosteroidowe [33]. Zwracają uwagę duże różnice w nasileniu objawów klinicznych tego schorzenia u poszczególnych chorych. Są one z jednej strony wynikiem różnego stopnia oporności tkanek na glukokortykosteroidy (począwszy od łagodnego, poprzez umiarkowany do ciężkiego), a z drugiej — stanowią konsekwencję różnic we wrażliwości tych tkanek na androgeny nadnerczowe czy mineralokortykosteroidy [32]. Przedwczesne dojrzewanie płciowe, izoseksualne u chłopców oraz heteroseksualne u dziewcząt, jest stwierdzane stosunkowo rzadko [12]. Za możliwością takiego podłoża przedwczesnego dojrzewania płciowego przemawia jego współistnienie z innymi objawami oporności na glukokortykosteroidy, do których należą: przewlekłe zmęczenie (wynik niedostatecznego działania glukokortykosteroidów w OUN) oraz nadciśnienie przebiegające z hipokaliemią oraz wykładnikami klinicznymi hiperandrogenizmu [33]. Powinno się pamiętać o tym schorzeniu, mimo jego rzadkości, ponieważ w przypadku nieleczenia może powodować inne objawy hiperandrogenizmu u kobiet, takie jak trądzik, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia owulacji oraz niepłodność [34]. Natomiast u mężczyzn może dochodzić do zaburzeń spermatogenezy oraz niepłodności, wskutek hamującego wpływu androgenów nadnerczowych na wydzielanie FSH oraz rozrostu reszt nadnerczowych w gonadach w warunkach wysokich stężeń ACTH [33].

Najbardziej typowymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych u chorych z zespołem oporności na glukokortykosteroidy są: podwyższone, niekiedy bardzo wyraźnie, stężenia ACTH i kortyzolu w osoczu. Podwyższone jest ponadto stężenie: DHEA i jego siarczanu (DHEA-S), androstendionu, kortykosteronu oraz dezoksykortykosteronu [35]. W przeciwieństwie do zespołu Cushinga rytm dobowy ACTH i kortyzolu jest

zachowany, choć na wyższym poziomie niż w warunkach fizjologicznych [36]. Po podaniu 1 mg deksametazonu nie obserwuje się dostatecznej supresji kortyzolemii [34]. Natomiast w teście hipoglikemii poinsulinowej stężenie ACTH oraz kortyzolu wzrasta tak, jak u zdrowych osób [32, 36].

Wrodzona hipoplazja nadnerczy

W kazuistycznych przypadkach obserwowano przedwczesne izoseksualne dojrzewanie płciowe u chłopców z wrodzoną hipoplazją nadnerczy [12]. W schorzeniu tym, uwarunkowanym w większości przypadków sprzężoną z chromosomem płciowym mutacją genu *DAX-1*, dochodzi bowiem do bardzo dużego wzrostu stężenia ACTH [37]. W pojedynczych przypadkach osób z ekstremalnie podwyższonym stężeniem tego hormonu, wykazywał on zdolność stymulowania komórek Leydiga i wydzielania testosteronu [12]. U większości osób z tym zespołem dojrzewanie płciowe jest jednak opóźnione lub po jego wcześniejszym wystąpieniu — wskutek rozwoju u tych chorych hipogonadyzmu hipogonadotropowego — dochodzi do niewydolności gonad [37]. W leczeniu znajduje zastosowanie substytucja hormonami kory nadnerczy [37].

Mutacje genu aromatazy

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego było w bardzo rzadkich przypadkach obserwowane w sytuacji obecności mutacji, zarówno aktywujących, jak i hamujących, genu *CYP19* [25]. Jego produktem jest aromataza, enzym odpowiedzialny za konwersję androgenów, takich jak androstendion i testosteron do odpowiadających im estrogenów, estronu i estradiolu [30].

Mutacja aktywująca genu aromatazy powoduje rozwój bardzo rzadkiego schorzenia określanego nazwami zespołu nadmiaru aromatazy lub rodzinnego hiperestrogenizmu [38, 39]. Jak dotąd opisano je u kilkunastu osób należących do jednej z czterech rodzin [39]. Obserwowane w tych przypadkach dojrzewanie płciowe ma u dziewcząt charakter izoseksualny zaś u chłopców heteroseksualny i współlistnieje z innymi objawami klinicznymi. U dziewcząt są nimi przedwczesne powiększenie gruczołów sutkowych (*thelarche*), rzadko spotykane w innych postaciach przedwczesnego obwodowego dojrzewania płciowego, makromastia, zaburzenia miesiączkowania oraz przerost macicy, natomiast u chłopców — ginekomastia przedpokwitaniowa lub okołopokwitaniowa, przyspieszenie wieku kostnego, niski wzrost ostateczny, rozwój małego prącia oraz niekiedy również inne objawy hipogonadyzmu [38, 39]. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę wyraźnie

podwyższone stężenie estrogenów, szczególnie estronu, które ulega zmniejszeniu lub normalizacji w wyniku zastosowania inhibitorów aromatazy [39]. Ponadto u mężczyzn po podaniu testosteronu stosunek estradiolu i testosteronu jest wyraźnie podwyższony, przekraczając nawet 100-krotnie wartości obserwowane u zdrowych osób [38, 39].

Przedwczesne dojrzewanie płciowe na tle niedoboru aromatazy jest obserwowane głównie u chłopców [40]. Nadmierna kumulacja DHEA sprzyja u nich powstawaniu przedwczesnemu *pubarche* [38]. Współlistnieje ono z wysokim wzrostem, opóźnionym dojrzewaniem szkieletu, opóźnionym zrastaniem się nasad kostnych, bólami kości i eunochoidalną budową ciała [40]. Przyczyną znacznie rzadszego rozpoznawania tego przyspieszonego dojrzewania płciowego u dziewcząt jest fakt, że objawy kliniczne zespołu są u nich znacznie silniej wyrażone i często obecne w chwili urodzenia pod postacią pseudohermafrodytyzmu, wynikającego ze zwiększonej konwersji nieulegających aromatyzacji androgenów nadnerczowych do silnych androgenów [40].

Nowotwory nadnerczy

Hormonalnie czynne nowotwory nadnerczy mogą mieć charakter zarówno gruczolaków, jak i raków [41]. Ich zwiększona aktywność wydzielnicza znajduje odzwierciedlenie w wytwarzaniu nadmiernych ilości androstendionu i DHEA, które w tkankach obwodowych mogą ulegać albo przekształceniu do silniejszych androgenów (testosteron, dihydrotestosteron), albo w wyniku aromatyzacji stawać się źródłem większych ilości estrogenów [42]. Ponadto niejednokrotnie w przypadku guzów złośliwych (natomiast prawie nigdy w nowotworach o utkaniu łagodnym) sam nowotwór wykazuje dużą aktywność aromatazy i tym samym wytwarza zwiększone ilości estrogenów [43]. Jednak sumarycznie guzy wytwarzające androgeny występują znacznie częściej od nowotworów wydzielających estrogeny [42]. Nowotwory wirylizujące nadnerczy charakteryzują się bimodalnym rozkładem, przy czym pierwszy szczyt ich występowania dotyczy wieku rozwojowego [44]. W tych przypadkach przedwczesnemu pokwitaniu towarzyszy silnie zaznaczona i często szybko rozwijająca się wirylizacja, połączona z wysoką hiperandrogenemią [41]. Guzy te w chwili rozpoznania osiągają najczęściej duże rozmiary i często znajdują się na etapie uogólnienia, co powoduje, że ich obecność wiąże się zwykle ze złym rokowaniem [41]. Natomiast w przypadku wytwarzania estrogenów w wieku rozwojowym — poza izoseksualnym dojrzewaniem płciowym u dziewczynek i heteroseksualnym u chłopców — dochodzi do wystąpienia postępującej feminizacji organizmu [42]. Znane są ponadto nowotwory, w których feminizacja

i wirylizacja występowały obok siebie [42]. Poza zwiększonym wydzielaniem hormonów płciowych u osób z hormonalnie czynnym nowotworem nadnerczy często obserwuje się objawy nadczynności glukokortykosteroidowej nadnerczy, manifestujące się pod postacią zespołu Cushinga [41]. Opisano jednak kazuistyczne przypadki obustronnych guzów wirylizujących nadnerczy, w których — wskutek masywnego wzrostu — dochodziło do rozwoju niewydolności tego narządu [44].

Za występowaniem nowotworu nadnerczy przemawia wzrost, niekiedy bardzo znaczny, stężenia DHEA-S i androstendionu, któremu towarzyszy zwiększone wydalanie 17-ketosteroidów z moczem [14]. W przypadku guzów feminizujących zwraca uwagę zwiększone stężenie estrogenów [43]. Guzy te wykazują cechy autonomii, co powoduje, że wydzielanie DHEA-S oraz innych androgenów nadnerczowych nie ulega zmniejszeniu — jak ma to miejsce w przypadku zachowanego sprzężenia zwrotnego — po podaniu deksametazonu [44].

Należy wyraźnie podkreślić, że w diagnostyce hormonalnie czynnych zmian rozrostowych nadnerczy (podobnie jak i jajników) przydatność oznaczeń hormonalnych jest ograniczona, z powodu rzadkości występowania tych guzów (względem innych schorzeń doprowadzających do podobnych odchyłań hormonalnych) oraz ze względu na stosunkowo niewielką czułość i specyficzność obecnie stosowanych oznaczeń (wykrywają one zwykle zaawansowane zmiany) [43].

Nowotwory jąder

Mimo że nowotwory gonad uważane są za rzadką przyczynę przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego, ryzyko związane z ich nierozpoznaniami uzasadnia celowość uwzględnienia możliwości występowania tych nowotworów w diagnostyce wszystkich chorych z przedwczesnym pokwitaniem [2, 6]. Należą do nich guzy z komórek Leydiga, bardzo rzadko guzy wytwarzające gonadotropinę kosmówkową oraz niektóre guzy z komórek Sertoliego. Za rozpoznaniem guza jądra jako przyczyny przedwczesnego pokwitania przemawia wykazanie wysokiego stężenia testosteronu całkowitego i wolnego oraz bardzo niskiego stężenia gonadotropin [14].

Wśród przyczyn nowotworowych pochodzenia jądrowego szczególną uwagę zwracają guzy wywodzące się z komórek Leydiga. Stanowią one około 1–2% wszystkich nowotworów tego narządu, występują stosunkowo często u młodych osób i w ponad 90% mają charakter łagodny [45]. W badaniu klinicznym zwraca uwagę przedwczesne dojrzewanie płciowe współistniejące z obrzękiem jąder oraz ich asymetrią, a w niektórych przypadkach nawet atrofią przeciwstronnego ją-

dra [46]. Z racji niewielkich wymiarów tych nowotworów dużą wartość w ich rozpoznawaniu przypisuje się badaniu ultrasonograficznemu [45]. O ile rola przyczyny przedwczesnego izoseksualnego dojrzewania płciowego w guzach jąder jest oczywista i wynika ze zwiększonej sekrecji androgenów, podłoże obserwowanego w tych przypadkach przewlekłego heteroseksualnego dojrzewania płciowego jest znacznie słabiej poznane. W części przypadków wynika ono z wytwarzania przez komórki nowotworowe estrogenów, podczas gdy w innych ze zwiększonej konwersji androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych [46].

Pewne znaczenie w powstawaniu przedwczesnego dojrzewania płciowego przypada złośliwym guzom germinalnym jąder wydzielającym β -gonadotropinę kosmówkową, które pobudzają receptor dla LH i zwiększają produkcję testosteronu przez komórki Leydiga [13, 47]. Ponadto nowotwory te mogą stymulować preferencyjne uwalnianie estrogenów, a także wskutek zdolności wychwytu DHEA sprzyjać konwersji tego hormonu do estrogenów [47].

Przedwczesne heteroseksualne dojrzewanie płciowe jest niekiedy stwierdzane w przypadkach koincydencji guzów z komórek Sertoliego z zespołem Peutz-Jeghersa i wynika wówczas najczęściej z wysokiej aktywności aromatazy w tych guzach [48]. Co ciekawe, jest ono wyjątkowo spotykane w przypadku guzów wywodzących się z komórek Sertoliego, którym nie towarzyszy powyższy zespół [48].

Nowotwory jajników

Nowotwory jajników są uważane za rzadką przyczynę przedwczesnego dojrzewania płciowego [7]. Należy jednak zawsze pamiętać o ich obecności, ponieważ w połowie przypadków mogą one wykazywać objawy złośliwości [49]. Z uwagi jednak na fakt, że w około 80% przypadków w chwili rozpoznania nowotwór znajduje się w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego, efekty terapii tych guzów są lepsze niż w innych typach nowotworów jajnika [50]. W większości przypadków guzów jajnika w związku ze zwiększonym uwalnianiem estrogenów przedwczesne dojrzewanie płciowe ma charakter izoseksualny [49]. W nielicznych przypadkach jednak, gdy wytwarzaniu ulegają wyłącznie lub głównie androgeny, ma ono charakter heteroseksualny i towarzyszy mu wówczas zwykle szybko postępująca wirylizacja [51]. Wśród zgłaszanych przez chore dolegliwości często zwracają uwagę bóle brzucha [12, 50]. Większość hormonalnie czynnych nowotworów jajnika to guzy gonadalne wywodzące się ze sznurów płciowych, podścieliska jajnika oraz obu tych struktur [50, 52]. Przedwczesne izoseksualne dojrzewanie płciowe powoduje zwykle młodzieńcza od-

miana ziarniszczaka, podczas gdy znacznie rzadziej guz z komórek steroidowych oraz guz z komórek Sertoliego [49, 52]. W kazuistycznych przypadkach obserwowano je również w nowotworze niegonadalnym — rozrodczaku [49, 51]. Natomiast do guzów jajnika odpowiedzialnych za wirylizację należą przede wszystkim nowotwory o morfologii *Sertoli-Leydig cell tumors*, guzy z komórek steroidowych, rzadko guzy z komórek Sertoliego lub Leydiga [50, 52].

Na obecność związku między przedwczesnym dojrzewaniem płciowym i obecnością guza jajnika wskazuje wykazanie podwyższonego stężenia estradiolu — lub w guzach wirylizujących — testosteronu, niekiedy wielokrotnie przekraczających normę [49]. W przeciwieństwie do tego stężenie DHEA-S jest zwykle niskie [49]. Ponadto w czasie badania przedmiotowego oraz w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym stwierdza się obecność patologii w obrębie jajnika [50, 52]. W wątpliwych przypadkach istotne znaczenie przypisuje się jednostronnemu podwyższeniu stężenia estradiolu lub testosteronu w trakcie cewnikowania żył jajnikowych [50]. Z uwagi jednak na dużą uciążliwość związaną z wykonaniem tego badania, rozpoznanie często stawia się pooperacyjnie na podstawie oceny histopatologicznej chirurgicznie resektowanej zmiany [51].

Guzy produkujące ektopowo gonadotropiny

W rzadkich przypadkach opisywano przedwczesne dojrzewanie płciowe jako wynik ektopowej produkcji LH czy β -gonadotropiny kosmówkowej. Ich źródłem — poza omówionymi wcześniej guzami germinacyjnymi — mogą być inne nowotwory, w tym *hepatoblastoma*, *teratoma*, *choriocarcinoma* lub *gonadoblastoma* [47].

Torbiele pęcherzykowe jajników

Opisywano przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego w przypadku mnogich torbieli jajnika [12]. Za ich rozwój odpowiada zwiększone wydzielanie estrogenów, sprzyjające ponadto powiększeniu gruczołów sutkowych, a nawet wystąpieniu acyklicznych krwawień z dróg rodnych [7]. Te dwa ostatnie objawy mogą mieć niekiedy charakter izolowany i wówczas obraz kliniczny odpowiada *thelarche praecox* oraz *menarche praecox* [3].

Niedoczynność tarczycy

Przedwczesne dojrzewanie płciowe obserwowano ponadto w przypadkach ciężkiej i utrzymującej się przez dłuższy okres czasu pierwotnej niedoczynności tarczycy [53]. Wydaje się to wynikać z faktu, że TSH wykazuje niewielkie powinowactwo w stosunku do recepto-

rów dla gonadotropin, szczególnie receptorów dla FSH [12]. Mimo małego powinowactwa w sytuacjach ekstremalnie podwyższonego stężenia tego hormonu może dochodzić do ich pobudzenia i w konsekwencji wystąpienia przedwczesnego dojrzewania płciowego [53]. U osób tych stwierdza się często współistnienie mnogich torbieli w jajnikach [53].

Przedwczesne adrenarche

Pojęcie przedwczesnego *adrenarche* (*adrenarche praecox*) oznacza pojawienie się owłosienia łonowego poniżej 8. roku życia u dziewcząt oraz 9. roku życia u chłopców [12]. Towarzyszy mu zwykle rozwój owłosienia pachowego, nieznaczne przyspieszenie wzrostu oraz niewielkie przyspieszenie wieku kostnego [54]. Nie obserwuje się jednak wystąpienia pełnego pokwitania ani istotnego zaburzenia wzrostu końcowego [55]. Występuje 10-krotnie częściej u dziewczynek niż chłopców, chociaż przyczyna tej różnicy nie jest znana [54]. Wraz z przedwczesnym izolowanym powiększeniem sutków (*thelarche praecox*) i izolowanymi cyklicznymi krwawieniami z dróg rodnych (*menarche praecox*), przedwczesne *adrenarche* jest powszechnie uważane za wariant normy [55]. Każdorazowo jednak wymaga wykluczenia wrodzonego przerostu nadnerczy oraz nowotworów hormonalnie aktywnych wytwarzających testosteron, których obraz kliniczny może być niekiedy bardzo podobny [12, 14]. Czynniki predysponującymi do przedwczesnego *adrenarche* są niski wzrost i masa urodzeniowa, współistniejąca nadwaga lub otyłość oraz osobnicza predyspozycja [12]. Wystąpienie przedwczesnego *adrenarche* jest związane jednak ze zwiększonym ryzykiem późniejszego zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę, dyslipidemii oraz — jak ma to miejsce w przypadku dziewcząt — zespołu policystycznych jajników [55]. Stężenia DHEA i DHEA-S oraz rzadziej androstendionu i testosteronu są nieco wyższe niż wynikałoby to z wieku dziecka, mieszczą się jednak zwykle w granicach spotykanych we wczesnym okresie pokwitania [54].

Jatrogenne przypadki obwodowej postaci przedwczesnego pokwitania

W każdym przypadku wystąpienia w wieku dziecięcym przedwczesnego dojrzewania płciowego należy zwrócić uwagę na możliwość jego jatrogennego podłoża. Jest ono najczęściej wynikiem stosowania przez innych członków rodziny kremów, maści, tabletek czy toników zawierających w swoim składzie związki wykazujące właściwości hormonalne [5, 13]. U dzieci przed pokwitaniem zwiększone spożycie diestyllostylbestrolu lub rzadziej innych estrogenów lub ekspozycja na

te hormony może doprowadzić do rozwoju przedwczesnego dojrzewania płciowego, izoseksualnego u dziewcząt lub heteroseksualnego u chłopców [5]. W takich przypadkach przedwczesnemu dojrzewaniu towarzyszą inne objawy hiperestrogenizmu, takie jak: rozwój gruczołów piersiowych, przebarwienie brodawek sutkowych, kresy białej, fałdów płciowych i skórnych, plamienia z pochwy, a nawet miesiączkowanie [6, 13]. Odwrotna sytuacja, to znaczy przedwczesne dojrzewanie płciowe izoseksualne u chłopców i heteroseksualne u dziewcząt współlistniejące z cechami hiperandrogenizmu ma miejsce w wyniku stosowania związków wykazujących właściwości androgenowe, na przykład maści zawierających testosteron lub dihydrotestosteron [13].

Wtórne przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Utrzymywanie się przez dłuższy okres podwyższonego stężenia hormonów płciowych u osoby z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia obwodowego sprzyja wcześniejszemu dojrzewaniu podwzgórza i wcześniejszej aktywacji oscylatora pulsów endogennej gonadoliberyny [10]. W takiej sytuacji zastosowanie skutecznego leczenia schorzenia podstawowego i w efekcie tego obniżenie stężenia androgenów lub estrogenów może powodować rozwój tak zwanej wtórnej ośrodkowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego [56]. W dotychczas opisanych przypadkach rozwijało się ono po różnym czasie od rozpoczęcia leczenia, przy czym znane są opisy przypadków, w których obserwowano je nawet po zaledwie czterech tygodniach leczenia [5, 20]. Dotyczyło to najczęściej chorych na testotoksykozę, zespół McCune-Albrighta, wrodzony przerost nadnerczy oraz nowotwory wytwarzające hormony płciowe [13].

Diagnostyka przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego

W każdym przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego należy ustalić wiek, w którym nastąpił początek pokwitania, dokonać oceny szybkości progresji pokwitania, określić przebieg krzywej wzrastania, dokonać oceny wtórnych cech płciowych oraz zbadać pacjenta pod kątem ewentualnych objawów dodatkowych (trądzik, stłuszczenie skóry, erekcje, upławy, krwawienia menstruacyjne) [56]. Wymagane jest również określenie stanu rozwoju płciowego w skali Tannera [20].

U większości zdrowych chłopców pierwszym wykładnikiem pokwitania jest powiększenie jąder w wieku 9,5–13,5 lat, a następnie rozwój owłosienia łonowego [56]. Natomiast u dziewcząt pokwitanie rozpoczyna

się powiększeniem gruczołów piersiowych pomiędzy 9. a 13. rokiem życia, z następowym rozwojem owłosienia łonowego i pachowego i wystąpieniem miesiączki [56]. Szczyt skoku wzrostowego u dziewcząt przypada na wczesną, zaś u chłopców na środkową fazę pokwitania [2]. Zachowanie powyższej sekwencji wydarzeń, choć w młodszym wieku niż w warunkach prawidłowych, jest cechą charakterystyczną przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego. W takich przypadkach w chwili postawienia rozpoznania jądra u chłopców [10] oraz gruczoły sutkowe u dziewcząt [6] są zwykle wyraźnie powiększone. Natomiast w postaciach uwarunkowanych obwodowo u chłopców pomimo pojawienia się owłosienia pachowego i łonowego oraz powiększenia wymiaru prącia, wielkość jąder pozostaje najczęściej przedpokwitaniowa lub nieznacznie się zwiększa [10]. Podobnie rozwój gruczołów piersiowych, któremu niekiedy towarzyszy niewielkiego stopnia rozwój owłosienia i czynności gruczołów apokrynych, dowodzi podłoża ośrodkowego, podczas gdy słabo zaawansowane powiększenie sutków może wskazywać na postać obwodową [14].

Zalecane u dzieci z przedwczesnym pokwitaniem badania dodatkowe powinny obejmować przeprowadzenie diagnostyki hormonalnej i obrazowej (ultrasonografia albo tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej, ultrasonografia jąder, ocena wieku kostnego, ewentualnie rezonans magnetyczny przysadki i podwzgórza) w celu ustalenia etiologii przedwczesnego pokwitania i ze względów rokowniczych [1, 14, 20].

W diagnostyce laboratoryjnej duże znaczenie przypada oznaczeniom hormonalnych, które obejmują ocenę stężeń gonadotropin przysadkowych (FSH, LH) oraz hormonów płciowych (testosteron, androstendion, estradiol, DHEA, DHEA-S) [13, 14, 20]. W większości przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego zwraca uwagę zwiększona sekrecja hormonów płciowych, której towarzyszy zahamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych [7]. W różnicowaniu z postacią uwarunkowaną ośrodkowo ważne znaczenie przypisuje się testowi wydzielania gonadotropin (szczególnie LH) po podaniu gonadoliberyny [10]. Przy interpretacji uzyskanego wyniku stężenia LH w tym teście należy uwzględnić fakt, że wartości referencyjne zależą od płci dziecka i zastosowanej metody pomiaru [6]. W przeciwieństwie do postaci ośrodkowej w postaci obwodowej reakcja ta jest najczęściej przytłumiona. Z uwagi na bardzo krótki (2–4 min) okres biologicznego półtrwania gonadoliberyny oraz fakt, że jej stężenie w osoczu nie odzwierciedla ilości tego hormonu wydzielonego do krążenia wrotnego przysadki, oznaczenie stężenia samej gonadoliberyny nie ma znaczenia praktycznego [6, 7]. Uza-

sadnione wydaje się również zbadanie funkcji hormonalnej tarczycy oraz oznaczenie stężenia 17-hydroksyprogesteronu i β -gonadotropiny kosmówkowej [14].

W każdym przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego należy wykonać badania obrazowe jamy brzusznej, miednicy mniejszej i worka mosznowego. Poza oceną wielkości narządów płciowych postępowanie takie umożliwi również wykluczenie innych przyczyn przedwczesnego powikłania, takich jak torbiele jajnika oraz nowotwory jajnika, jąder czy nadnerczy [7, 14].

Uzasadnione wydaje się również wykonanie zdjęcia RTG niedominującej ręki lub nadgarstka w celu określenia wieku kostnego. W przypadku przedwczesnego pokwitania o podłożu obwodowym, z wyjątkiem postaci wtórnej do niedoczynności tarczycy, wiek ten jest przyspieszony w stosunku do wieku kalendarzowego [56]. W przypadkach, w których wiek kostny wyprzedza wiek metrykalny o więcej niż 2 odchylenia standardowe, czynnościowa przyczyna przedwczesnego dojrzewania płciowego wydaje się być bardzo mało prawdopodobna [56].

W przypadku wtórnej postaci dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia patologii w obrębie OUN. Obecnie jednak, chociaż ciągle brakuje jednoznacznych wytycznych, coraz więcej autorów zaleca rutynowe wykonanie tego badania [14, 20]. Wynika to z faktu, że organiczne zmiany wewnątrzczaszkowe są obecne u obu płci, we wszystkich grupach wiekowych, zaś przedwczesne dojrzewanie może być niekiedy jedyną manifestacją kliniczną poważnego schorzenia OUN [20].

Leczenie obwodowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego

Ponieważ przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego nie jest związane przyczynowo ze zwiększoną aktywnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, analogi gonadoliberyny, które hamują aktywność tej osi, nie znajdują zastosowania w terapii. Jedyne wyjątkiem stanowi nałożenie się na obraz tego schorzenia wtórnej postaci przedwczesnego pokwitania pochodzenia ośrodkowego [20].

W leczeniu testotoksykozy najlepsze efekty wydaje się przynosić równoczesne stosowanie antyandrogenów, zwłaszcza spironolaktonu, oraz inhibitorów aromatazy [6, 10]. Alternatywną opcję stanowi stosowanie inhibitorów steroidogenezy, szczególnie ketokonazolu [20]. Lek ten zmniejsza aktywność niektórych enzymów odgrywających rolę w syntezie kortyzolu i androgenów, w tym 17, 20-desmolazy [9]. Wskutek hamowania eliminacji łańcucha bocznego cholesterolu i dal-

szych etapów steroidogenezy blokuje biosyntezę androgenów i estrogenów [20]. Skuteczne użycie tego leku jest jednak ograniczone do chłopców, u których wiek kostny osiągnął już przedział pubertalny, gdyż u pozostałych hamujący wpływ ketokonazolu na syntezę testosteronu jest blokowany przez wystąpienie wtórnej ośrodkowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego [9]. Ponadto, stosowanie ketokonazolu niesie za sobą ryzyko działania hepatotoksycznego [15]. Są również zwolennicy monoterapii lekami blokującymi działanie testosteronu na poziomie receptora androgenowego, takimi jak spironolakton czy octan cyproteronu, lub podawania octanu medroksyprogesteronu [10].

Podstawowym celem leczenia zespołu McCune-Albrighta u dziewcząt jest zapobieżenie krwawieniom z dróg rodnych oraz zwolnienie progresji wieku kostnego i opóźnienie przedwczesnego zarośnięcia chrząstek nasadowych [21]. Spośród dostępnych obecnie opcji terapeutycznych w tym schorzeniu należy wymienić: inhibitory aromatazy, tamoksifen, octan medroksyprogesteronu, ketokonazol oraz leczenie zabiegowe [4, 13].

Lekiem, który wydaje się być najbardziej efektywnym w leczeniu zespołu McCune-Albrighta u dziewcząt, jest selektywny modulator receptora estrogenowego — tamoksifen [19]. Wykazano bowiem jego dużą efektywność kliniczną w hamowaniu krwawień z dróg rodnych oraz w zwalnianiu progresji pokwitania. Niestety działanie estrogenowe tamoksifenu na macicę może nakładać się na podobny efekt samego procesu chorobowego, co powoduje, że bezpieczeństwo takiego leczenia pozostaje nieustalone [21]. Być może efektu tego będzie pozbawiony lek o czystych właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptora estrogenowego — fulwestrant, znajdujący się obecnie na etapie badań klinicznych [15]. Mniej obiecujące wyniki obserwowano w rezultacie leczenia inhibitorami aromatazy. W większości przeprowadzonych badań stosowano jednak dwa najstarsze inhibitory: testolakton i aminoglutetimid, określane niekiedy nazwą inhibitorów nieselektywnych, których wpływ na aktywność enzymu jest umiarkowany i które, poza wpływem na aktywność aromatazy, blokują również inne przemiany biochemiczne [10]. Działan tych są pozbawione leki nowsze, szczególnie inhibitory aromatazy III generacji, których przydatność w terapii zespołu McCune-Albrighta jest przedmiotem obecnie trwających badań. Ich wstępne wyniki wydają się jednak przemawiać przeciwko wyraźnej skuteczności anastrozolu i letrozolu w hamowaniu krwawień z dróg rodnych i zwalnianiu progresji wieku kostnego u dziewcząt z tym zespołem [18]. Być może stężenie estradiolu jest w tym schorzeniu zbyt duże i przekracza możliwości inhibicyjne osiągniętych przez inhibitory aromatazy stężeń w osoczu [15].

Medroksyprogesteron, chociaż hamuje krwawienia z dróg rodnych, nie ma udowodnionego wpływu na przyspieszone dojrzewanie kostne [21]. Ponadto jego stosowanie może powodować rozwój obrzęków, bólów głowy, przyrostu masy ciała, a nawet niewydolności nadnerczy [12]. Stosunkowo niewielkie znaczenie przypada również ketokonazolowi, z uwagi na stosunkowo małą skuteczność oraz omówione wcześniej ryzyko powodowania hepatotoksyczności [21]. Z kolei stosowane od dawna leczenie chirurgiczne, polegające na resekcji torbieli, jest zwykle nieskuteczne z uwagi na ponowny rozwój torbieli w zachowanym fragmencie jajników [15]. Z tych względów cystektomia, wykonywana najlepiej laparoskopowo, powinna być rezerwowana dla dziewcząt z silnymi bólami brzucha i wymiotami [21].

Natomiast terapia przedwczesnego dojrzewania płciowego u chłopców z zespołem McCune-Albrighta jest podobna do leczenia testotoksykozy [16]. W ostatnich latach wykazano u nich ponadto korzyści z terapii skojarzonej anastrozolem z bikalutamidem, należącym do grupy niesteroidowych antyandrogenów [21].

Poza leczeniem przedwczesnego dojrzewania płciowego w terapii zespołu McCune-Albrighta obowiązuje leczenie innych schorzeń endokrynologicznych. W leczeniu hiperprolaktynemii zastosowanie znajdują agonści dopaminy (bromokryptyna, kwinagolid oraz kabergolina), podczas gdy w terapii nadmiernej sekrecji hormonu wzrostu wykorzystuje się: kabergolinę, analogi somatostatyny oraz ewentualnie pegwisomant [18]. Z kolei w terapii dysplazji włóknistej kości stosuje się bisfosfoniany [17].

Podstawową formą leczenia wrodzonego przerostu nadnerczy jest podawanie glukokortykosteroidów w dawkach zapobiegających nadmiernej androgenemii jak również przywracających prawidłową homeostazę energetyczną i glukozową organizmu [24]. Leczenie jest niezbędne u wszystkich chorych z klasyczną postacią niedoboru 21-hydroksylazy, 11 β -hydroksylazy oraz dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej oraz u objawowych pacjentów z postacią nieklasyczną [25, 28, 30]. Takie postępowanie zwalnia postępowanie pokwitania, likwiduje nadmierną sekrecję androgenów oraz normalizuje inne odchylenia hormonalne i biochemiczne [30]. U dzieci glukokortykosteroidem z wyboru jest hydrokortyzon [26]. Jego zaletą jest krótki okres biologicznego półtrwania, który w mniejszym stopniu zaburza wzrost oraz minimalizuje inne objawy uboczne steroidów dłużej działających [24]. Powinien być podawany w dawkach podzielonych, gdyż dawkowanie raz dziennie jest nieskuteczne [26]. Natomiast nie zaleca się stosowania w tym wieku deksametazonu, z uwagi na powodowanie przez niego długotrwałej supresji aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej

[24]. Niektórzy autorzy uznają ponadto za celowe podawanie inhibitorów aromatazy [10]. W zależności od typu defektu enzymatycznego obowiązują pewne różnice w dalszym leczeniu. U pacjentów cierpiących na postać choroby skojarzoną z utratą soli, jak ma to miejsce w przypadku niedoboru 21-hydroksylazy oraz dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej, wymagane jest dodatkowe zastosowanie fluorohydrokortyzonu [30]. Natomiast w niedoborze 11 β -hydroksylazy obowiązuje leczenie hipotensyjne, przy czym zalecanymi w tych przypadkach lekami są antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon) oraz antagoniści wapnia [20, 29].

W leczeniu zespołu oporności na glukokortykosteroidy lekiem z wyboru jest deksametazon, który w przeciwieństwie do większości glukokortykosteroidów jest pozbawiony działania mineralokortykosteroidowego. Podawany w małych (1–1,5 mg/d.) lub nieco większych (do 3 mg/d.) dawkach, pobudza zarówno zmutowany, jak i prawidłowy receptor glukokortykosteroidowy, hamując wytwarzanie ACTH i w wyniku tego normalizuje profil odchyleń laboratoryjnych. Lek ten powinno się stosować w godzinach wieczornych [32, 36]. Po osiągnięciu poprawy dawka dobową deksametazonu może być obniżona do 0,5 mg, a nawet 0,25 mg [35]. W leczeniu objawowym nadciśnienia tętniczego korzystne efekty przynosi podawanie antagonistów aldosteronu [35].

W terapii rodzinnego hiperestrogenizmu znajdują zastosowanie inhibitory aromatazy (szczególnie anastrozol) u kobiet oraz niepodlegające aromatyzacji androgeny, szczególnie dihydrotestosteron, u mężczyzn [39]. U niektórych osób można uzyskać zwiększenie wzrostu ostatecznego w wyniku zastosowania inhibitorów aromatazy [38, 39]. Nowe możliwości terapeutyczne spowodowały praktycznie zaniechanie wykonywania mammektomii, którą dawniej przeprowadzano z uwagi na zwiększone ryzyko raka sutka [39].

Leczenie zmian nowotworowych nadnerczy i gonad powodujących przedwczesne dojrzewanie płciowe ma głównie charakter operacyjny [10].

Podsumowanie

Mimo że w porównaniu z postacią ośrodkową przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego występuje kilkakrotnie rzadziej, o możliwości jego występowania należy pamiętać w każdym przypadku pokwitania o wczesnym początku. W przeciwieństwie do postaci ośrodkowej praktycznie nigdy nie ma podłoża czynnościowego, lecz organiczne. Chociaż część z tych schorzeń ma łagodny charakter, jednak pod maską rzekomego dojrzewania płciowego mogą kryć się potencjalnie groźne schorzenia, takie jak nowotwory nadnerczy, jąder i jajników czy też wrodzony przerost nadnerczy. Organiczne podłoże, różne czynniki

przyczynowe oraz odmienne leczenie poszczególnych schorzeń przemawiają za koniecznością przeprowadzenia diagnostyki różnicowej w każdym przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego. Powinna być ona przeprowadzona jak najszybciej, szczególnie w postaciach pojawiających się we wczesnym dzieciństwie, charakteryzujących się szybkim przebiegiem albo współistniejących z innymi dolegliwościami podmiotowymi i/lub przedmiotowymi. Mimo postępów w zakresie farmakoterapii przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia obwodowego, wyniki jego leczenia są ciągle niezadowolające, co stanowi przesłankę do poszukiwania nowych leków, efektywniejszych od obecnie stosowanych i związanych z mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

- Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373–378.
- Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 41–56.
- Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 245–256.
- Gillis D, Schenker J. The evolving story of female puberty. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 163–171.
- Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 292–302.
- Stanhope R, Traggiai C. Precocious puberty (complete, partial). *Endocr Dev* 2004; 7: 57–65.
- Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 (supl. 1): 182–187.
- Huhtaniemi IT. Mutations affecting gonadotropin secretion and action. *Horm Res* 2003; 60 (supl. 3): 21–30.
- Rajput R, Bhansali A, Bhat R i wsp. Precocious pseudopuberty with testicular enlargement. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 356–358.
- Eugster EA. Aromatase inhibitors in precocious puberty. Rationale and experience to date. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 141–151.
- Reiter EO, Norjavaara E. Testotoxicosis: current viewpoint. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3: 77–86.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ i wsp. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 18–31.
- Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36: 263–274.
- Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617–641.
- Haddad N, Eugster E. An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 653–661.
- Bolger WE, Ross AT. McCune-Albright syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65: 69–74.
- Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. McCune-Albright syndrome: growth hormone and prolactin hypersecretion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 (supl. 2): 623–625.
- Völkl TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 (supl. 2): 551–559.
- Zacharin M. The spectrum of McCune Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4 (supl. 4): 412–418.
- Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 339–351.
- Mieszczak J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4 (supl. 4): 419–422.
- Carel JC, Lahlou N, Roger M i wsp. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135–147.
- Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 469–485.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20: 236–241.
- New M, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baill Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 525–554.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–291.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 853–891.
- Kolestimur F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 (supl. 3): 451–454.
- White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 61–79.
- New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75–83.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 81–99.
- Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024: 168–181.
- Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113–1124.
- Malchoff CD, Malchoff DM. Glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 315–326.
- van Rossum EF, Lamberts SW. Glucocorticoid resistance syndrome: a diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 611–626.
- Zennaro MC. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 127–138.
- Lin L, Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Genetic disorders involving adrenal development. *Endocr Dev* 2007; 11: 36–46.
- Grumbach MM. Mutations in the synthesis and action of estrogen: the critical role in the male of estrogen on pubertal growth, skeletal maturation, and bone mass. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1038: 7–13.
- Martin RM, Lin CJ, Nishi MY i wsp. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3027–3034.
- Jones ME, Boon WC, McInnes K i wsp. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 414–421.
- Kolestimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (supl. 5): 1309–1315.
- Masiakos PT, Flynn CE, Donahoe PK. Masculinizing and feminizing syndromes caused by functioning tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6: 147–155.
- Fulmer BR. Diagnosis and management of adrenal cortical carcinoma. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 77–82.
- Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4431–4435.
- Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 311–317.
- Colecchia M, Nistal M, Gonzalez-Peramato P i wsp. Leydig cell tumor and hyperplasia: a review. *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29: 139–147.
- Olsen TG, Barnes AA, King JA. Elevated HCG outside of pregnancy — diagnostic considerations and laboratory evaluation. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 669–674.
- Giglio M, Medica M, De Rose AF i wsp. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. *Urol Int* 2003; 70: 205–210.
- Cronjé HS, Niemand I, Bam RH i wsp. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 240–247.
- Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C i wsp. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998; 18: 1523–1546.
- de Silva KS, Kanumakala S, Grover SR i wsp. Ovarian lesions in children and adolescents — an 11-year review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 951–957.
- Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y i wsp. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics* 2004; 24 (supl. 1): S147–S166.
- Weber G, Vigone MC, Stroppa L i wsp. Thyroid function and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 (supl. 2): 253–257.
- Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 41–56.
- Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N i wsp. Premature adrenarche — normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671–696.
- Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 129–148.