



Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Central 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

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego, definiowane jako początek pokwitania poniżej 8. roku życia u dziewcząt i 9. roku życia u chłopców, stanowi następstwo przedwczesnej aktywacji obecnych w podwzgórzu neuronów wydzielających gonadoliberynę. Charakteryzuje je wczesne pokwitanie, przyspieszenie wzrostu oraz szybsze dojrzewanie kości, które często doprowadza do uzyskania niskiego wzrostu ostatecznego. Przedwczesne dojrzewanie płciowe może mieć podłoże idiopatyczne lub też towarzyszyć zmianie ogniskowej podwzgórza o morfologii hamartoma, nowotworom mózgu, licznym nienowotworowym schorzeniom ośrodkowego układu nerwowego oraz leczeniu obwodowej postaci przedwczesnego pokwitania. Celem wyjściowej oceny pacjenta jest wykluczenie obecności powyższych schorzeń organicznych. Postępowanie diagnostyczne powinno obejmować: szczegółowy wywiad, dokładne badanie przedmiotowe, ocenę stężenia hormonów przysadkowych i płciowych, określenie wieku kostnego oraz diagnostykę obrazową podwzgórza, przysadki, jamy brzusznej, miednicy i gonad. Postępowaniem z wyboru jest stosowanie agonistów gonadoliberyny. W niniejszej pracy przedstawiono współczesne poglądy na etiopatogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (6): 530–540)

Słowa kluczowe: przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego, etiopatogeneza, manifestacja kliniczna, rozpoznawanie, leczenie

Abstract

Central precocious puberty, defined as the onset of puberty before the age 8 years in girls and 9 years in boys, results from a premature activation of gonadotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamus. This condition is characterised by early pubertal changes, acceleration of growth velocity, and rapid bone maturation that often result in reduced adult height. It may be either idiopathic or associated with hypothalamic hamartoma, brain neoplasms, numerous non-cancerous disorders of the central nervous system and treatment of peripheral precocious puberty. The goal of the initial assessment of children is to exclude the presence of all these organic disorders. The diagnosis should include detailed anamnesis and clinical examination, measurement of pituitary and sex hormones, assessment of bone age, and imaging of the hypothalamus, pituitary gland, abdomen, pelvis and gonads. The treatment of choice are gonadotropin-releasing hormone agonists. In this paper, we review the current views on the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management of central precocious puberty. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (6): 530–540)

Key words: central precocious puberty, etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, treatment

Wstęp

Przedwczesne dojrzewanie płciowe stanowi istotny problem zdrowotny. Ocenia się, że dotyczy jednego na 5000–10 000 dzieci, przy czym występuje średnio 10-krotnie częściej u dziewcząt niż u chłopców [1, 2]. Podawane w piśmiennictwie dane wykazują jednak bardzo znaczne różnice w zakresie proporcji obu płci, ponieważ stosunek częstości jego występowania u dziewcząt względem chłopców waha się w zależności od opracowania, w przedziale od 3:1 do 23:1 [2, 3].

Należy pamiętać, że w części przypadków, głównie u chłopców, za „płaszczem” przedwczesnego dojrzewania płciowego mogą się kryć schorzenia organiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [4]. Ponadto jego obecność sprzyja występowaniu pewnych problemów socjalnych i behawioralnych. Istnieją także obawy, że przedwczesne dojrzewanie płciowe może zwiększać ryzyko wystąpienia raka sutka [2].

Biorąc pod uwagę znaczenie przedwczesnego pokwitania oraz istotny postęp w zakresie jego diagnozowania i leczenia, celem niniejszej pracy było przedstawienie



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

współczesnego stanu wiedzy na temat przyczyn, podłoża, rozpoznawania i leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących postępowania z dzieckiem, u którego ono wystąpiło.

Fizjologia dojrzewania osi podwzgórze–przysadka–gonady

Hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), nazywany inaczej gonadoliberyną, jest syntezowany przez grupę wyspecjalizowanych neuronów, których obecność stwierdza się w jądrze łukowatym podwzgórza i w polu przedwzrokowym jego brzusznej części, a następnie wydzielany przez zakończenia neuronalne w obrębie wyniosłości pośrodkowej do naczyń krążenia wrotnego podwzgórzowo-przysadkowego, drogą którego dociera do przysadki [5]. W obrębie tego gruczołu hormon ten ulega związaniu ze swoistymi receptorami, zaliczanymi do nadrodziny białek G, zlokalizowanymi na powierzchni komórek gonadotropowych i w następstwie tego pobudza syntezę i wydzielanie hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*) [6, 7].

Neurony wydzielające GnRH wykazują zdolność jego spontanicznej sekrecji i tworzą oscylator pulsacyjnego wydzielania GnRH [8]. Jego aktywność podlega w organizmie złożonej regulacji, w której uczestniczą zarówno liczne czynniki pobudzające, jak i hamujące. Do pierwszej grupy należą przede wszystkim: neuropeptyd Y, α -melanotropin (α -MSH, *α -melanotropine*), aminokwasy pobudzające (zwłaszcza glutaminian) oraz niektóre czynniki wzrostowe, szczególnie transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), czy insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) [1, 9]. Natomiast najważniejszymi czynnikami hamującymi sekrecję GnRH są: kwas γ -aminomasłowy (GABA, *Gamma-Aminobutyric Acid*), β -endorfiny oraz prolaktyna [8, 9]. Zwiększenie aktywności generatora pulsów GnRH, spowodowane najprawdopodobniej przewagą czynników aktywujących nad hamującymi, uważa się za najwcześniejszy wykładnik pokwitania [10]. Pewne znaczenie w jego wystąpieniu przypisuje się również dojrzewaniu wzajemnej kooperacji pomiędzy neuronami oraz komórkami gładkowymi podwzgórza [1]. Konsekwencją wzrostu wydzielania GnRH jest zwiększona sekrecja gonadotropin, szczególnie LH [10]. We wczesnym okresie pokwitaniowym wzrost amplitudy pulsów wydzielania LH stwierdza się w porze nocnej, a w dalszych jego stadiach dotyczy również godzin dziennych [9, 11]. Wtórnie do zwiększonej sekrecji LH wzrasta wydziela-

nie steroidów płciowych, którego wykładnikiem jest wzrost stężenia androgenów lub estrogenów we krwi obwodowej [4, 8].

Pojęcie przedwczesnego dojrzewania płciowego

Przebieg fizjologicznego pokwitania wykazuje istotne różnice w zależności od płci dziecka. W warunkach fizjologicznych u chłopców pierwszym etapem pokwitania, obserwowanym w wieku 9,5–13,5 roku, jest zwiększenie objętości jąder, a następnie rozwój owłosienia łonowego [12]. Natomiast u dziewcząt pokwitanie rozpoczyna się powiększeniem gruczołów piersiowych (*telarche*), do którego dochodzi między 9. a 13. rokiem życia, a następnie rozwojem owłosienia łonowego i pachowego oraz wystąpieniem miesiączki [12]. Szczyt skoku wzrostowego u dziewcząt przypada na wczesną, zaś u chłopców na środkową fazę pokwitania [13].

Jako dolną granicę prawidłowego dojrzewania płciowego przyjmuje się najczęściej wiek 9 lat u chłopców oraz 8 lat u dziewcząt, w którym to pojawiają się pierwsze zmiany pokwitaniowe odpowiadające fazie G2 u chłopców (wzrost objętości jąder powyżej 4 ml) i fazie B2 u dziewcząt (niewielkie uwypuklenie piersi oraz powiększenie otoczki brodawek sutkowych) [13, 14]. Dodatkowym kryterium rozpoznania może być wystąpienie pierwszej miesiączki poniżej 9. roku życia [15]. Eksperti *American Academy of Pediatrics* proponują jednak obniżenie granicy rozpoznania przedwczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt do 7 lat (w przypadku rasy afroamerykańskiej do 6 lat), przy utrzymaniu granicy 8 lat w przypadku szybkiej progresji dojrzewania lub obecności objawów wskazujących na możliwe podłoże organiczne [1, 14].

Należy pamiętać, że przedwczesne dojrzewanie płciowe najczęściej, ale nie zawsze, wynika ze zbyt wczesnej aktywacji podwzgórza i przysadki. Przypadki takie, określane są nazwą postaci ośrodkowej, prawdziwego lub GnRH-zależnego przedwczesnego dojrzewania płciowego [5]. Wymagają one każdorazowo wykluczenia tak zwanej postaci obwodowej, określanej niekiedy nazwą rzekomego lub niezależnego od GnRH przedwczesnego dojrzewania płciowego, w której zwiększona sekrecja hormonów płciowych występuje mimo „zahamowanej” aktywności podwzgórza i przysadki [11].

Przedwczesne pokwitanie pochodzenia ośrodkowego może mieć charakter postępujący, chociaż w niektórych przypadkach, również uwarunkowanych organicznie, jest zjawiskiem przejściowym [3, 10]. Ponadto jego przebieg może wykazywać istotne różnice osobnicze, począwszy od postaci o powolnym przebiegu a skończywszy na postaciach z bardzo szybką progresją [3, 16].

Hamartoma podwzgórza

Hamartoma jest zmianą nienowotworową, charakteryzującą się występowaniem heterotopowej masy tkankowej, złożonej z neuronów oraz komórek gwałowych, których wygląd i struktura nie różnią się od stwierdzanych w warunkach prawidłowych [17, 18]. Może występować jako zmiana izolowana lub stanowić jedną ze składowych rzadkich schorzeń wrodzonych. Ze schorzeń tych na szczególną uwagę zasługuje zespół Palistera-Halla, w którym *hamartoma* jest obecna u wszystkich chorych i dlatego odgrywa kluczową rolę w jego rozpoznaniu. W zespole tym poza *hamartoma* obserwuje się obecność wielopalczastości, niedorozwoju przysadki, przodomózgowia jednokomorowego, niedorozwoju opuszek węchowych, dysplazji paznokci, niewykształcenia odbytu oraz wad rozwojowych nęłośni i nerek [19, 20]. Dotychczas nie ustalono rzeczywistej częstotliwości występowania zmian o charakterze *hamartoma* w populacji ogólnej [9, 18]. Zmiany o charakterze *hamartoma* lokalizują się najczęściej u podstawy mózgu, na dnie trzeciej komory w tylnej części podwzgórza, pomiędzy miejscem sinawym a ciałami suteczkowatymi [3]. Mają zwykle kształt owalny, natomiast ich wielkość waha się w przedziale 5–50 mm, przy czym najczęściej mieści się pomiędzy 10. a 30. mm [17]. *Hamartoma* częściej stwierdza się u chłopców niż u dziewcząt [21]. Guz może wpukłać się do podwzgórza, przylegać do dna trzeciej komory na wąskiej lub szerokiej podstawie lub też być połączony z podwzgórzem przez konary [17, 20]. W zdecydowanej większości przypadków wielkość guza nie ulega zwiększeniu i dlatego jego wzrost przemawia zwykle za inną jego etiologią [22].

W dobie badań obrazowych, szczególnie rezonansu magnetycznego, *hamartoma* podwzgórza jest uznawana za najczęstszą organiczną przyczynę przedwczesnego ośrodkowego dojrzewania płciowego [22]. Odpowiada ona za 2–28% wszystkich jego przypadków [3, 23]. Sumarycznie ocenia się, że objawy przyspieszonego dojrzewania płciowego stwierdza się średnio w 80% przypadków klinicznie jawnego *hamartoma* oraz w połowie wszystkich jej przypadków [17, 23]. U dzieci z *hamartoma* podwzgórza do przedwczesnego dojrzewania płciowego dochodzi znacznie wcześniej niż w postaci idiopatycznej [20, 24]. Występuje ono prawie zawsze poniżej 4. roku życia, przy czym w 4/5 przypadków ujawnia się w ciągu pierwszych dwóch lat życia, a u niektórych dzieci nawet w pierwszym roku życia [1]. Progresja objawów pokwitania oraz wieku kostnego jest również większa niż w przypadkach przedwczesnego pokwitania o podłożu idiopatycznym [1].

Wydaje się, że ryzyko rozwoju przedwczesnego dojrzewania płciowego jest większe w przypadku guzów łączących się z podwzgórzem za pomocą konarów lub zlokalizowanych w okolicy wyniosłości pośrodko-

wej [25]. Dowodem ośrodkowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego na tle *hamartoma* jest pokwitaniowy charakter pulsów LH oraz odpowiedzi LH na podanie analogu GnRH [22].

Dotychczas nie poznano podłoża przedwczesnego dojrzewania płciowego u osób z *hamartoma*. W części przypadków, w których *hamartoma* zawiera komórki wydzielające GnRH, może ono wynikać z ektopowej produkcji hormonu, powodującej spełnianie przez *hamartoma* roli heterotopowego generatora pulsów GnRH [22]. Jednak przedwczesne dojrzewanie obserwowano również w przypadkach, w których *hamartoma* nie wykazywał obecności GnRH [22]. Wtedy najbardziej prawdopodobnymi przyczynami pokwitania były: mechaniczny ucisk guza na podwzgórze, transsynaptyczna aktywacja podwzgórza przez włókna mielinoe łączące *hamartoma* z podwzgórzem oraz wydzielanie przez komórki gwałowe czynników aktywujących neurony syntezujące GnRH [20]. Rolę taką może odgrywać między innymi TGF- α , którego obecność stwierdzono w pobliżu układu GnRH [25].

Drugim wykładnikiem klinicznym obecności *hamartoma*, występującym niekiedy niezależnie od obecności przedwczesnego dojrzewania płciowego, jest atypowa forma padaczki, polegająca na występowaniu napadów przymusowego śmiechu, które zwykle wykazują oporność na klasyczną terapię przeciwpadaczkową [17, 18]. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych napadów zależy od wielkości guza oraz płci dziecka. Jest ono szczególnie duże w przypadku guza o wielkości przekraczającej 10 mm, jak również większe u chłopców niż u dziewczyn [19, 22]. W zestawieniu Junga i wsp. [25] napady śmiechu były obecne aż u 2/3 chłopców i jedynie u 1/3 dziewcząt, u których rozpoznano przedwczesne dojrzewanie płciowe na tle *hamartoma*. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie patomechanizmu napadów przymusowego śmiechu [19]. Należy również podkreślić, że w rzadszych przypadkach *hamartoma* obserwuje się obecność innych postaci padaczki, takich jak napady nieświadomości albo występowanie ogniskowych lub uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych [19].

Spośród mniej charakterystycznych objawów klinicznych *hamartoma* uwagę zwracają: upośledzenie rozwoju umysłowego, zaburzenia behawioralne oraz relatywnie często stwierdzana otyłość [22]. W rzadkich przypadkach obserwowano współistnienie podwzgórzycy, nadmiernego wydzielania somatoliberyny oraz postępujące zaburzenia pola widzenia [17].

Nie należy również zapominać, że w części przypadków zmiany o morfologii *hamartoma*, zlokalizowane w okolicy podwzgórza, przebiegają bezobjawowo, zwłaszcza w przypadku małych wymiarów guza [23].

Rozpoznanie *hamartoma* jest możliwe dzięki zastosowaniu czułych technik diagnostyki obrazowej, szczególnie magnetycznego rezonansu jądrowego [17, 26].

W badaniu przeprowadzonym w czasie T1-zależnym *hamartoma* jest strukturą o podobnej intensywności tkankowej co istota szara, podczas gdy w czasie relaksacji T2 jego struktura jest izointensywna lub nieznacznie hiperintensywna [26]. W przeciwieństwie do innych zmian organicznych o podobnej lokalizacji nie ulega ona wzmocnieniu po podaniu gadolinium [3, 23]. Obecność zwapnień, przestrzeni płynowych, wzmocnienia kontrastowego, zmian objętości w kolejnych badaniach oraz niejednorodna intensywność sygnału w obrębie guza przemawiają przeciwko *hamartoma* i wskazują na inną zmianę organiczną [26]. Bardzo typowa prezentacja w badaniu rezonansu magnetycznego jest istotna z punktu widzenia diagnostycznego, ponieważ wskutek udowodnionego w długoterminowych badaniach klinicznych korzystnego efektu analogów GnRH, w zdecydowanej większości przypadków nie stosuje się leczenia interwencyjnego i dlatego rzadko można uzyskać materiał do oceny histopatologicznej [3, 17].

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego na tle zmian rozrostowych

Wśród organicznych przyczyn przedwczesnego dojrzewania płciowego na uwagę zasługują niektóre nowotwory OUN. Należą do nich: czaszkojadłak, szyszyniak, glejak nerwu wzrokowego, *gonadotropinoma*, wyściółczak oraz gwiaździatek (*astrocytoma*) [27]. Mimo że w pełni nie ustalono etiologii przedwczesnego pokwitania w tych przypadkach, to uważa się, że może ono wynikać z aktywacji komórek zawierających GnRH, głównie wskutek ucisku i/lub wydzielania przez komórki nowotworowe substancji, które bezpośrednio lub pośrednio aktywują endogenne generatory pulsów GnRH [4, 5]. Ponadto w przebiegu *gonadotropinoma* jest ono wynikiem autonomicznej produkcji gonadotropin lub hormonalnie aktywnych fragmentów ich cząsteczek [11]. Prawdopodobieństwo nowotworowego podłoża przedwczesnego dojrzewania płciowego powinno być brane pod uwagę szczególnie w przypadkach ujawniających się poniżej 4. roku życia, przy dużej szybkości jego progresji oraz w przypadku obecności jakichkolwiek objawów klinicznych sugerujących istnienie procesu ekspansyjnego w obrębie OUN [27].

Inne organiczne przyczyny przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego

Poza zmianą o morfologii *hamartoma* oraz schorzeniami nowotworowymi OUN istnieją inne, stosunkowo rzadkie, organiczne przyczyny doprowadzające do wystąpienia przedwczesnego dojrzewania płciowego po-

chodzenia ośrodkowego. Czynniki te przyspieszają pokwitanie głównie w wyniku niespecyficznego aktywacji otaczającej tkanki podwzgórza, podczas gdy udział wytwarzanych w następstwie procesu chorobowego substancji bioaktywnych jest mniej prawdopodobny [9, 20].

Do schorzeń tych należą: stany zapalne (w tym ropnie) mózgu, wodogłowie, urazy, niedotlenienie, encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne noworodka, zespół pustego siodła, wady rozwojowe, szczególnie *meningomyelocele*, torbiele nadsiodłowe lub torbiele pajęczynówki oraz dysplazja przegrodowo-oczna [20, 21, 28]. Przedwczesne pokwitanie pochodzenia ośrodkowego obserwowano również u dzieci, u których w okresie noworodkowym wystąpiło krwawienie śródczaszkowe i/lub obserwowano wzrost ciśnienia śródczaszkowego [29]. Ryzyko przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego zwiększa się ponadto w niektórych zespołach uwarunkowanych genetycznie, takich jak nerwiakowłókniakowatość typu I oraz — co niedawno wykazano — zespół Williams-Beurena [15, 30].

Jatrogenne przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym

Opisywano przypadki popromiennego przedwczesnego dojrzewania płciowego, dotyczące najczęściej dziewcząt, u których z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej dokonano prewencyjnego napromieniowania mózgowia, stosując w tym celu relatywnie małe dawki radiacji [24]. Związek pomiędzy pokwitaniem i napromieniowaniem jest jednak bardziej złożony, o czym świadczy fakt, że w wyniku zastosowania wysokich dawek promieniowania, wskutek zahamowania wydzielania gonadotropin, obserwuje się opóźnienie pokwitania lub nawet może do niego nie dochodzić [21, 29].

Znane są również nieliczne przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego spowodowanego zastosowaniem chemioterapii lub leczenia chirurgicznego zmiany rozrostowej w obrębie OUN [28].

W krajach rozwijających się stwierdzano występowanie przedwczesnego prawdziwego dojrzewania płciowego, do którego dochodziło w wyniku ekspozycji na pestycydy zawierające dichlorodifenylotrichloroetan [23]. Związki te wydają się wykazywać bezpośredni, aktywujący wpływ na struktury podwzgórzowe odpowiedzialne za procesy dojrzewania płciowego [23].

Ektopowe wydzielanie β -gonadotropiny kosmówkowej

W bardzo rzadkich przypadkach u podłoża przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego leży ektopowe wydzielanie β -gonadotropiny

kosmówkowej [31]. Takie jego podłoże wykazano między innymi w guzach o morfologii *hepatoblastoma*, nabłonniaku kosmówkowym oraz *dysembryoma* [31].

Idiopatyczne przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Mimo poprawy w zakresie diagnostyki obrazowej w wielu przypadkach nie udaje się ustalić przyczyny odpowiedzialnej za przedwczesne pokwitanie. Postać ta, zwana idiopatyczną, odpowiada za większość, bo 70–90% wszystkich przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt [1, 4]. Odsetek ten jest wyraźnie mniejszy (10–50%) u chłopców, co nakazuje szczególnie czujne poszukiwanie u nich podłoża organicznego, zwłaszcza guza [1, 24]. W etiologii idiopatycznej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym postuluje się istnienie zaburzonej równowagi pomiędzy czynnikami pobudzającymi oraz hamującymi funkcję endogennego generatora pulsów GnRH [15]. Do zaburzenia tego może dochodzić albo skutek zwiększonego wytwarzania czynników aktywujących lub w wyniku zmniejszonej produkcji czynników hamujących aktywność neuronów zawierających GnRH, do których należą neuroprzekazniki, peptydy sygnałowe oraz różne czynniki wzrostu [5, 11].

Pewną, opisywaną ostatnio coraz częściej, odmianą ośrodkowego przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci jest postać stwierdzana u dzieci pochodzących z krajów rozwijających się i adoptowanych przez bogatsze rodziny mieszkające w Europie Zachodniej lub w Stanach Zjednoczonych [15, 24]. W powstawaniu przedwczesnego pokwitania u tych dzieci istotną rolę przypisuje się zmianie warunków środowiskowych oraz uwarunkowaniom psychologicznym [16]. Może mieć ono również związek ze zmianą stylu żywienia oraz normalizacją wyjściowo obniżonej masy ciała [9, 15].

Wtórne przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Do wystąpienia ośrodkowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego może niekiedy dochodzić podczas leczenia pewnych postaci przedwczesnego obwodowego dojrzewania płciowego, szczególnie zespołu McCune-Albrighta, rodzinnego męskiego przedwczesnego dojrzewania płciowego (testotoksykozy), wrodzonego przerostu nadnerczy oraz hormonalnie czynnych nowotworów nadnerczy, jajników lub jąder [15].

We wszystkich tych schorzeniach przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się wysokie stężenia hormonów płciowych, które u części dzieci mogą doprowadzać do przedwczesnej aktywacji endogennego oscylatora pulsów GnRH [21]. Tak długo jednak jak stężenie estroge-

nów lub androgenów jest podwyższone, nie dochodzi do zwiększonego wydzielania gonadotropin, ze względu na hamujący wpływ hormonów płciowych na funkcję komórek gonadotropowych przysadki [24]. Zastosowanie odpowiedniego leczenia powoduje jednak normalizację stężenia tych hormonów i przywraca wrażliwość przysadki na fizjologiczny bodziec stymulujący, jakim jest GnRH, którego aktywność wskutek choroby podstawowej jest zwiększona [12]. Wtórna postać przedwczesnego dojrzewania płciowego może się pojawiać po upływie różnego okresu czasu od momentu rozpoczęcia terapii. Znane są nawet przypadki, w których do jego wystąpienia dochodziło w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia [22, 24].

Rokowanie w przedwczesnym dojrzewaniu płciowym pochodzenia ośrodkowego

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego ma rzadziej podłoże organiczne niż postać obwodowa [4]. W przypadkach organicznego podłoża przedwczesnego pokwitania choroba wyjściowa oraz stopień jej zaawansowania determinują rokowanie [27].

Niemniej jednak, nawet w przypadkach idiopatycznych, pomimo podłoża czynnościowego, obecność tego stanu wiąże się z występowaniem pewnych problemów społecznych. Dzieci, u których stwierdza się jego występowanie, są początkowo wyższe od swoich rówieśników, jednak wskutek wcześniejszego zarośnięcia chrząstek przynasadowych wzrost końcowy jest u nich niższy [29]. Wcześniejsze wystąpienie cech dojrzałości płciowej powoduje również wcześniejsze pojawienie się zachowań seksualnych oraz wcześniejszą płodność [29]. W konsekwencji dzieci te, szczególnie dziewczęta o obniżonym poziomie inteligencji, są bardziej narażone na wykorzystywanie seksualne i bardziej podatne do zajścia w nieplanowaną ciążę [31]. Ponadto istnieje zwiększone ryzyko rozwoju uzależnienia od leków i alkoholu i w konsekwencji obniżenia poziomu życia kulturalnego i niskiego statusu społeczno-ekonomicznego [31]. Mimo braku wystarczającej liczby danych klinicznych, istnieją także obawy, że przedwczesne dojrzewanie płciowe może zwiększać ryzyko rozwoju raka sutka w późniejszym wieku. Przemawiać może za tym związek pomiędzy występowaniem *menarche* we wczesnym wieku a zwiększonym zagrożeniem rozwoju tego nowotworu [16, 24].

Diagnostyka przedwczesnego dojrzewania płciowego

Diagnostykę przedwczesnego dojrzewania płciowego należy przeprowadzić u każdego dotkniętego tym stanem dziecka [15]. Jest ona szczególnie istotna w przy-

padku wystąpienia objawów pokwitania poniżej 4. roku życia, szybkiej progresji pokwitania oraz obecności objawów ze strony OUN (ból głowy, drgawki, ogniskowe objawy neurologiczne) [4, 5].

W każdym przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego wymagany jest dokładny wywiad, z ustaleniem wieku metrykalnego, w którym doszło do początku pokwitania, określeniem szybkości progresji pokwitania oraz oceną szybkości i „wzorca” wzrastania [12]. Należy pamiętać, że cechą charakterystyczną przedwczesnego ośrodkowego dojrzewania płciowego jest to, że rozwój pokwitaniowy występuje nie tylko wcześniej, ale też przebiega zwykle szybciej niż w normalnym pokwitaniu [11]. Wysokość ciała u większości dzieci znajduje się powyżej 75 centyla i/lub ich tempo wzrastania przekracza normy dla płci i wieku [15]. Należy również ocenić dziecko pod kątem dodatkowych objawów, takich jak trądzik, przetłuszczenie skóry, obecność erekcji nocnych i porannych u chłopców oraz krwawień z dróg rodnych czy upławów z pochwy u dziewcząt [15]. Ponadto wymagane jest ustalenie dojrzałości płciowej według skali Tannera [11].

Każdorazowo koniecznie należy wykluczyć obwodową postać przedwczesnego pokwitania oraz stanowiące wariant normy poronne postacie niekompletnego przedwczesnego dojrzewania płciowego, takie jak przedwczesne *thelarche*, przedwczesne *pubarche* oraz przedwczesne *menarche* [16, 24]. Należy pamiętać, że w rzadkich przypadkach przedwczesne *thelarche* może stanowić wczesny etap dojrzewania osi podwzgórze-przysadka-gonady i w takich przypadkach u dzieci dochodzi do rozwoju pełnoobjawowego przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym [28].

Obecność powiększonych w stosunku do wieku metrykalnego jąder, odpowiadających wielkością okresowi pokwitania przemawia z bardzo dużym prawdopodobieństwem za ośrodkową przyczyną przedwczesnego dojrzewania płciowego [5]. W większości przypadków rzekomego przedwczesnego dojrzewania, pomimo rozwoju drugorzędowych cech płciowych, jądra nie ulegają bowiem powiększeniu lub powiększenie to jest niewielkie [23]. Natomiast wykładnikiem ośrodkowego podłoża przedwczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt jest powiększenie gruczołów sutkowych, które może współistnieć z niewielkiego stopnia rozwojem owłosienia oraz z innymi wykładnikami nadmiernej ekspozycji na androgeny, takimi jak zapach ciała [10]. Przemawiać za nim może występowanie, obecnych niekiedy na relatywnie wczesnych etapach dojrzewania, cykli menstruacyjnych [3].

U każdego dziecka z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym należy — poza badaniem przedmiotowym — przeprowadzić diagnostykę hormonalną oraz obrazową w celu wykluczenia postaci obwodowej i postaci

poronnych, ustalenia przyczyny przedwczesnego pokwitania oraz określenia rokowania [13, 14].

Szczególnie istotne znaczenie w diagnostyce hormonalnej przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego przypada ocenie wydzielania gonadotropin pod wpływem podanego egzogennie GnRH [10, 32]. W celu przeprowadzenia tego testu podaje się dożylnie lub podskórną 100 mg GnRH (po całkowitym powstrzymaniu się od posiłków) i ocenia stężenia LH (oraz ewentualnie FSH) w warunkach wyjściowych oraz po 15., 30., 45. i 60. minucie od momentu podania tego hormonu [10, 11]. Alternatywnie można zastosować długodziałający analog GnRH, jednak w tych przypadkach krew należy pobierać od 30. do 120. minuty od momentu jego podania [23]. Przy interpretacji wyniku należy pamiętać o tym, że wzrost stężenia gonadotropin jest uwarunkowany etapem dojrzewania płciowego. Jednakże w przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego o charakterze ośrodkowym, ze względu na aktywację podwzgórza i przysadki, obserwuje się co najmniej 2-, 3-krotny wzrost stężenia LH w stosunku do wartości przedpokwitaniowej, a maksymalne stężenie LH w tym teście przekracza 10 j.m./l [4, 11]. Odpowiedź LH na GnRH jest nie tylko większa, niż wynikałoby to z wieku metrykalnego, ale w wielu przypadkach (w tym u ponad połowy dzieci z postacią idiopatyczną) większa niż u osób tej samej płci i na tym samym etapie rozwoju pubertalnego [15]. Ze względu na większą wartość oznaczenia stymulowanego wydzielania LH niż FSH niektórzy autorzy ograniczają się do oceny wyłącznie pierwszego z tych hormonów [10]. Zaletą równoczesnego pomiaru stężeń FSH jest jednak możliwość określenia stosunku LH/FSH, którego wartość zależy od okresu pokwitania [32]. Bardzo ważną zaletą testu stymulacji GnRH jest także możliwość wykluczenia obwodowej postaci przedwczesnego pokwitania, w której po podaniu GnRH nie stwierdza się wzrostu stężenia gonadotropin lub wzrost ten jest bardzo mały [32].

Mimo że stężenie LH w warunkach podstawowych nie ma wystarczającej czułości, jako narzędzie diagnostyczne, może spełniać funkcję testu przesiewowego [32]. W diagnostyce niektórzy autorzy oceniają również wydalanie tego hormonu z moczem [32]. Dużą wartość przypisuje się także ocenie pulsacyjnego wydzielania LH, ponieważ cechą charakterystyczną przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego jest zwiększenie amplitudy tych pulsów w stosunku do wartości spotykanych w okresie pokwitaniowym [11]. Jednak ze względu na dyskomfort związany z koniecznością częstego pobierania krwi i względy ekonomiczne badanie to w praktyce lekarskiej wykonuje się rzadko [24]. Z uwagi na „pokrywanie się” wartości stężeń FSH w warunkach podstawowych pomiędzy okresem

przedpokwitaniowym z okresem pokwitania ocena tego parametru w diagnostyce przedwczesnego dojrzewania płciowego jest niewielka [32]. Nie zaleca się również badania wydalania tego hormonu w dobowej zbiórce moczu [32]. Ponadto nie znajduje wykorzystania ocena stężenia GnRH. Wynika to z bardzo krótkiego, ponieważ wynoszącego zaledwie 2–4 minut, okresu biologicznego półtrwania tego hormonu oraz z faktu, że stężenie GnRH we krwi obwodowej nie odzwierciedla w satysfakcjonującym stopniu wydzielania tego hormonu do krążenia wrotnego przysadki [11, 23].

W każdym przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego niezbędna jest ocena stężenia hormonów płciowych (estradiolu, testosteronu, androstendionu, dehydroepiandrosteronu), hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*), wolnej tyroksyny (fT_4 , *free thyroxine*) 17-hydroksyprogesteronu oraz β -gonadotropiny kosmówkowej [32]. W przeciwieństwie do chłopców z ośrodkowo uwarunkowanym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym, u których testosteronemia prawie zawsze przekracza górną granicę normy, u około 50% dziewcząt stężenie estradiolu w osoczu może się mieścić w przedziale wartości spotykanych w okresie przedpokwitaniowym [12]. Ocena stężenia TSH oraz fT_4 umożliwia wykluczenie niedoczynności tarczycy, stanowiącej rzadką przyczynę przedwczesnego dojrzewania płciowego [10]. Z kolei zbadanie stężenia 17-hydroksyprogesteronu oraz β -gonadotropiny kosmówkowej pozwala wykluczyć obecność odpowiednio wrodzonego przerostu nadnerczy oraz schorzeń nowotworowych, doprowadzających do sekrecji tego hormonu [11].

Postęp związany z wprowadzeniem nowych, czułych technik diagnostyki obrazowej spowodował, że obecnie badanie rezonansu magnetycznego przysadki zaleca się wykonywać u wszystkich dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym, łącznie z dziećmi, u których nie stwierdza się jakichkolwiek innych objawów klinicznych [26]. Obecnie bowiem dobrze jest udokumentowany fakt, że przedwczesne dojrzewanie płciowe na tle organicznym może występować u obu płci oraz w różnym wieku [5]. Ponadto przedwczesne dojrzewanie może stanowić jedyną manifestację kliniczną organicznego schorzenia ośrodkowego układu nerwowego [5]. Dlatego przyjmowany przez lata pogląd, że badanie to powinno być rezerwowane tylko dla pacjentów z pewnych grup, w świetle obecnych danych jest nieuzasadniony [15].

W diagnostyce przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym ważne znaczenie przypada ocenie wieku kostnego. W tym celu należy wykonać badanie radiologiczne niedominującej ręki (śródręcza i przynasad kości przedramienia) [26]. W przypadku normalnego wariantu rozwoju pokwitaniowego

wiek kostny jest przyspieszony o nie więcej niż 2 odchylenia standardowe. Jeśli przyspieszenie to jest większe, budzi to uzasadnione podejrzenie istnienia organicznej przyczyny przedwczesnego pokwitania [12]. Innym, stosowanym przez niektórych parametrem jest oznaczenie stosunku Δ wieku kostnego do Δ wieku metrykalnego — wartość powyżej 1,2 jest typowa dla przedwczesnego dojrzewania płciowego [15]. Jedyny wyjątek stanowią dzieci ze współistniejącym niedoborem hormonu wzrostu wynikającym z wcześniejszego napromieniowania, malformacji rozwojowych lub urazu, u których wiek kostny może nie być przyspieszony pomimo przedwczesnego dojrzewania płciowego [26].

Choć przedwczesne dojrzewanie płciowe o podłożu ośrodkowym jest schorzeniem czynnościowym lub organicznym OUN, jednak w każdym przypadku jego wystąpienia należy wykonać ocenę ultrasonograficzną narządów miednicy mniejszej i gonad [26]. W przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym stwierdza się symetryczne powiększenie jąder u chłopców oraz powiększenie macicy i symetryczne powiększenie przydatków u dziewcząt. Macica przyjmuje kształt gruszkowaty i może jej towarzyszyć przerost *endometrium* [15]. Powiększeniu jajników towarzyszy często obecność w nich pęcherzyków [15]. Oprócz oceny wielkości narządów płciowych, wykonanie badania ultrasonograficznego umożliwia wykluczenie innej przyczyny przedwczesnego dojrzewania płciowego, szczególnie nowotworów jajnika czy nadnerczy oraz torbieli jajnika [4]. Jest również przydatne w różnicowaniu z przedwczesnym *thelarche*, w którym macica i jajniki zachowują strukturę prepubertalną [26].

Leczenie

Podstawowym celem leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego jest zahamowanie postępu lub regresja pokwitania, normalizacja zachowań psychoemocjonalnych oraz uzyskanie odpowiedniego wzrostu ostatecznego [29]. Grupę leków z wyboru we współczesnej farmakoterapii ośrodkowego przedwczesnego pokwitania stanowią agoniści GnRH, szczególnie w postaci preparatów o przedłużonym działaniu podawanych podskórnie [30].

Chociaż przez lata w terapii ośrodkowej postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego wykorzystanie znajdowały octan medroksyprogesteronu oraz octan cypoteronu [21], obecnie — w dobie dostępności analogów GnRH — leczenie takie należy uznać za przestarzałe i nie można go polecać, za wyjątkiem sytuacji osób nietolerujących analogów GnRH. Ani octan medroksyprogesteronu, ani octan cypoteronu nie hamują bowiem w zadowalającym stopniu aktywności osi podwzgórze–przysadka–jajniki oraz podwzgórze–

–przysadka–jądra i w związku z tym nie wykazują pożądanego wpływu na rozwój pokwitaniowy dziecka [21]. Nie udokumentowano również hamującego wpływu żadnego z tych leków na dojrzewanie szkieletu oraz wzrost ostateczny [29]. Ponadto nie należy zapominać, że stosowanie obu powyższych leków wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi [30]. Wykazano między innymi niekorzystny wpływ octanu cyproteronu na funkcję hormonalną nadnerczy, wywołanie bolesnego obrzmienia sutka oraz łagodnych zmian guzkowych w tym gruczole, powodowanie uczucia zmęczenia oraz pogorszenia procesów poznawczych [29]. Natomiast stosowanie octanu medroksyprogesteronu wiązało się z ryzykiem wystąpienia pokrzywki, trądziku, bolesności sutków oraz krwawienia z dróg rodnych [4].

Analogi GnRH

Warunkiem stymulowania przez GnRH wydzielania gonadotropin jest zachowanie pulsacyjnego wzorca sekrecji tego hormonu przez podwzgórze [6]. Tak więc nie tylko w stanach niedoboru GnRH, ale również wtedy, kiedy stężenie tego hormonu utrzymuje się stale na wysokim poziomie, synteza i wydzielanie FSH oraz LH ulegają zahamowaniu. Zjawisko to, nazwane przez Knobla desensytyzacją receptorową, powoduje zmniejszenie aktywności osi podwzgórze–przysadka–gonady i dlatego określa się je niekiedy nazwą „chemicznej kastracji” [8]. Tłumaczy ono dlaczego GnRH oraz jej agoniści mogą blokować nadmierną aktywność tej osi [8].

Bardzo krótki okres półtrwania natywnej GnRH uniemożliwia wykorzystanie tego hormonu w praktyce lekarskiej [33]. Natomiast zastosowanie znajdują agoniści GnRH, spośród których na rynku dostępnych jest pięć leków (buserelina, goserelina, leuprolid, histrelina, nafarelina i tryptorelina), wykazujących względem siebie pewne różnice, jeśli chodzi o powinowactwo do receptora oraz aktywność biologiczną [34]. Małe dawki agonistów GnRH podawane z zachowaniem pulsacyjności przyczyniają się do pobudzenia swoistych receptorów i wydzielania gonadotropin [33]. Natomiast ciągłe podawanie wyższych dawek agonistów GnRH powoduje — podobnie jak w przypadku natywnego hormonu — regulację w dół i desensytyzację receptora na powierzchni komórek gonadotropowych [33]. We wczesnym okresie przewlekłego stosowania agonistów GnRH należy się więc liczyć z możliwością przejściowego wzrostu wydzielania FSH i LH, określanego często angielską nazwą *flare up effect* [6]. Ma on charakter przejściowy i dlatego w przypadku dalszego ich podawania sekrecja gonadotropin ulega obniżeniu. Wyniki badań ostatnich lat przemawiają za tym, że agoniści GnRH, zaburzając transkrypcję genów podjednostek LH, powodują ponadto, że powstały hormon jest pozbawiony pełnej aktywności biologicznej [15].

Niezależnie od stosowanego leku terapia przedwczesnego dojrzewania płciowego analogami GnRH przynosi wymierną korzyść kliniczną u dzieci obu płci. Podawanie tych związków dziewczętom doprowadza do zmniejszenia wielkości gruczołów sutkowych oraz wielkości macicy i jajników [33]. Z kolei u chłopców leczenie powoduje zmniejszenie wielkości jąder, częstości erekcji oraz rzadsze występowanie i mniejsze nasilenie zachowań agresywnych [30]. Działanie analogów GnRH na owłosienie łonowe różni się w zależności od opracowania. Najczęściej jednak leki te nie powodują wyraźnego wpływu na owłosienie łonowe lub obserwuje się jego zmniejszenie w niewielkim stopniu [10, 21]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że owłosienie tej okolicy ciała podlega regulacji przede wszystkim przez androgeny nadnerczowe [23]. Towarzyszy temu zwolnienie tempa wzrastania i wskaźnika dojrzałości kośćca [12].

W badaniach laboratoryjnych dochodzi do obniżenia stężenia gonadotropin, zarówno w warunkach wyjściowych, jak i w teście stymulacji GnRH, przy czym spadek ten obserwuje się już w pierwszym miesiącu terapii. Towarzyszy temu obniżenie stężenia testosteronu u chłopców i estradiolu u dziewcząt, utrzymujące się przez cały okres podawania leku [13, 21]. Zaprzymanie leczenia powoduje natomiast szybki wzrost stężenia tych hormonów do wartości obserwowanych przed leczeniem [33].

Ze względów ekonomicznych nie wszystkich pacjentów, u których rozpoznano przedwczesne dojrzewanie płciowe o podłożu ośrodkowym, uważa się za kandydatów do leczenia agonistami GnRH. Grupa Partscha [12, 15] proponuje następujące wskazania kliniczne do podawania tej grupy leków dzieciom z przedwczesnym pokwitaniem pochodzenia ośrodkowego: 1) wystąpienie pełnego obrazu klinicznego przedwczesnego pokwitania; 2) stężenie LH odpowiadające wartościom pokwitaniowym oraz wartość stosunku LH/FSH przekraczającą normę w teście stymulacji GnRH; 3) bardzo szybki postęp pokwitania (przejście z jednego stadium pokwitania do następnego w znacząco krótszym okresie czasu niż w warunkach prawidłowych); 4) nieprawidłowy potencjał wzrostowy (przewidywany wzrost < 3 percentyla, przewidywany wzrost ostateczny poniżej zakładanej normy, wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu [SDS, *standard deviation score*] < -2,0 SDS, utrata potencjału wzrostowego w kolejnych badaniach) oraz uwarunkowania psychoemocjonalne (zaburzenia behawioralne, niedojrzałość emocjonalna, opóźnienie rozwoju umysłowego). Jest ono również uzasadnione w *meningomyeloceli* oraz w zespole Williams-Beurena [15]. Nie wydaje się jednak wskazane w przypadku ośrodkowej postaci przedwczesnego pokwitania o wolnej progresji oraz przy braku pokwitaniowego wzorca wydzielania gonadotropin [12, 15].

Obecnie w leczeniu stosuje się głównie preparaty o przedłużonym działaniu. Za wyborem tych preparatów przemawia szybsze osiągnięcie po ich włączeniu trwałej supresji hormonalnej i tym samym szybsza poprawa potencjału wzrostowego [30]. Istnieją również dane przemawiające za tym, że leki o przedłużonym działaniu umożliwiają osiągnięcie wyższego wzrostu końcowego [29]. Najczęściej zastosowanie znajdują tryptorelina depot i leuprorelina depot. Rekomendowane dawki dla tryptoreliny o przedłużonym działaniu wynoszą 75–100 mg/kg, natomiast leuproreliny — 90 mg/kg [15]. Stosuje się je raz na 3–4 tygodnie drogą podskórną lub domięśniową, przy czym pierwszą z nich preferuje się ze względu na mniejszą bolesność [31]. Chociaż schemat podawania analogów GnRH co 4 tygodnie jest uważany za optymalny i traktowany jako postępowanie z wyboru (w Polsce refundowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia), w piśmiennictwie przedmiotu można spotkać również schematy podawania analogów GnRH raz na trzy miesiące: leuprolidu w dawce 11,25 mg lub gosereliny w dawce 10,8 [23]. Dużą skuteczność wykazano ponadto dla podskórnego analogu GnRH — histreliny, w bardzo efektywny sposób obniżającej wydzielanie LH w teście stymulacji GnRH [23].

Podczas leczenia agonistami GnRH wymagane jest przeprowadzanie okresowej oceny efektów terapii. Powinna ona obejmować badanie kliniczne, z oceną wzrostu i jego przyrostu, masy i proporcji ciała oraz określeniem stabilizacji lub regresji drugorzędowych cech płciowych, a także ocenę hormonalną oraz ewentualnie diagnostykę obrazową [5, 11]. Należy dokonać oceny stężenia odpowiednich hormonów płciowych oraz LH w warunkach spoczynkowych, jak również zbadać stężenie tego hormonu po podaniu GnRH [32]. Pierwsze z powyższych badań zaleca się wykonywać w pierwszym roku terapii raz na trzy miesiące, natomiast drugie w zależności od skuteczności zastosowanej terapii [23]. Leczenie uważa się za efektywne wówczas, gdy stężenie LH oraz hormonów płciowych obniża się do wartości spotykanych w okresie przedpokwitaniowym [4]. Tak więc stężenie LH powinno wynosić w warunkach wyjściowych poniżej 0,6 j./l, a w teście stymulacji z GnRH nie przekraczać 2,3 j./l (przy zastosowaniu metody immunofluorymetrycznej), natomiast stężenie estradiolu u dziewcząt powinno być niższe od 10 pg/ml, a testosteronu u chłopców nie powinno przekraczać 30 ng/dl [15, 23, 35]. O ile u chłopców niskie stężenie testosteronu przemawia za wystarczającym zahamowaniem funkcji hormonalnej jądra, to u dziewcząt, ze względu na dużą zmienność sekrecji estradiolu, wartość jego oznaczenia jest mniejsza [14]. Zasadna jest również ocena ultrasonograficzna narządów płciowych [30]. W przypadku wykazania efektywności stosowanego leczenia w kolejnych latach ocenę leczenia

analogami GnRH zaleca się wykonywać dwa razy w roku [30].

Większość badań podaje, że najkorzystniejszy efekt osiąga się u dzieci z relatywnie młodym wiekiem kostnym w chwili rozpoczęcia leczenia, co przemawia za słusnością jak najwcześniejszego postawienia rozpoznania i wdrożenia terapii [35, 36]. Korzystny wpływ leczenia agonistami GnRH jest również wyraźniej zaznaczony u dzieci młodszych metrykalnie, przy krótszym odstępie czasu pomiędzy pierwszymi objawami przedwczesnego pokwitania a początkiem leczenia, u osób z szybkim postępem pokwitania, w przypadkach, w których leczenie stosuje się przez dłuższy czas oraz u dzieci, u których przed leczeniem przewidywany wzrost ostateczny jest większy [31, 36].

Czas trwania leczenia jest osobniczo zmienny i zależy od wieku kostnego, uwarunkowań psychosocjalnych oraz opinii rodziny [23, 33]. Najczęściej leczenie przerywa się u dziewcząt między 12. a 12,5 rokiem życia, a u chłopców między 13. a 13,5 rokiem życia [23].

Analogi GnRH uważa się za leki bezpieczne, których stosowanie wiąże się z nielicznymi i zwykle przejściowymi działaniami niepożądanymi [7]. Najwcześniejsze ujawniają się przejściowe krwawienia z dróg rodnych, u podłoża których leży utrzymujący się przez kilka dni (zwykle co najmniej 4) od momentu rozpoczęcia leczenia przejściowy wzrost wydzielania LH i FSH [15]. W późniejszym okresie czasu ujawnić się mogą inne działania niepożądane, w tym stwierdzane u 2–5% dziewcząt objawy przypominające menopauzę (ból głowy, nudności, uderzenia gorąca), miejscowe reakcje alergiczne, opisywane w poniżej 10% przypadków oraz jałowe ropnie w miejscu podania leku [7, 12]. Zdaniem niektórych autorów, w przypadku równoczesnego podawania hormonu wzrostu, może dochodzić do pojawienia się torbieli jajnika, co może sugerować obecność zespołu policystycznych jajników [15]. Mimo że u kobiet leczonych agonistami GnRH z powodu endometriozy opisywano przypadki wystąpienia nastrojów depresyjnych, brakuje danych na temat możliwości ich występowania w przypadku leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego [7, 30]. Należy wyraźnie podkreślić, że wpływ analogów GnRH na wydzielanie gonadotropin jest całkowicie odwracalny i nie zaburza późniejszej płodności [31]. Nie wykazano również by ich stosowanie doprowadzało do przyrostu masy ciała [7]. Podane powyżej działania niepożądane w nielicznych przypadkach wymagają zaprzestania dalszego podawania analogów GnRH i ewentualnie zastosowania medroksyprogesteronu lub octanu cyproteronu [10, 23].

Obecnie nie do końca jasny jest wpływ terapii analogami GnRH na strukturę tkanki kostnej. W momencie rozpoznania przedwczesnego pokwitania gęstość mineralna tkanki kostnej jest zwykle większa w stosun-

ku do wieku metrykalnego, odpowiada jednak stwierdzanemu wówczas wiekowi kostnemu [37]. W wyniku leczenia agonistami GnRH nie ulega ona zmianie lub zmniejsza się, choć po osiągnięciu wzrostu końcowego mieści się najczęściej w przedziale normy [23]. Jednak ze względu na podnoszoną przez niektórych autorów kwestię, że leczenie to powoduje redukcję masy kostnej część ośrodków rutynowo stosuje sole wapnia [37]. Zwolennicy takiego postępowania uzasadniają ją możliwością indukowania przez analogi GnRH stanu hipoestrogenizmu, który może zaburzać proces mineralizacji tkanki kostnej [37].

Innym podnoszonym coraz częściej problemem związanym z podawaniem agonistów GnRH w terapii przedwczesnego dojrzewania płciowego o podłożu ośrodkowym jest możliwość ich kojarzenia z innymi lekami. W celu zwiększenia ostatecznego wzrostu część autorów kojarzy analogi GnRH z hormonem wzrostu [35, 36]. Teoretycznym uzasadnieniem takiego leczenia jest stwierdzany w niektórych badaniach hamujący wpływ analogów GnRH na wydzielanie hormonu wzrostu w warunkach wyjściowych i po zastosowaniu bodźca prowokacyjnego oraz obserwowane w czasie leczenia obniżenie stężenia wolnego insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) [31, 35]. W ostatnich latach wykazano również pewne korzyści z dołączenia do analogów GnRH, oksandrolonu, który jest androgenem niepodlegającym w organizmie aromatyzacji [23]. Wzrost uzyskany w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone z oksandrolonem, był wyższy zarówno od przewidywanego, jak i od uzyskanego w grupie kontrolnej, leczonej wyłącznie analogiem GnRH [23]. Trwają również badania nad efektami łącznego podawania agonistów GnRH i selektywnych modulatorów receptora estrogenowego lub inhibitorów aromatazy, które to leczenie może się okazać skuteczne w pewnych postaciach przedwczesnego dojrzewania płciowego, opornych na monoterapię agonistami GnRH [29].

Ciekawą opcję terapeutyczną leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego stanowi druga grupa analogów GnRH, tak zwani antagoniści, zwłaszcza ganireliks, cetroreliks oraz abareliks. Ze względu na brak aktywności wewnętrznej oraz działanie poprzez mechanizm kompetytywnej blokady receptorowej stosowanie tych leków nie powoduje wystąpienia „*flare up effect*”, natomiast hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin ujawnia się w momencie ich włączenia do terapii [34]. Wyniki leczenia nielicznych pacjentów prawdopodobnie wskazują na to, że antagoniści GnRH, szczególnie jeśli stosuje się je w postaci preparatów o powolnym uwalnianiu, wykazują

dużą skuteczność w leczeniu przedwczesnego pokwitania o podłożu ośrodkowym [33]. W pracach klinicznych, dotyczących jednak obwodowej postaci przedwczesnego pokwitania, zastosowanie antagonistów GnRH przynosiło efekt kliniczny u osób niereagujących na podawanie agonistów tego receptora [38].

Podstawą leczenia farmakologicznego *hamartoma* jest farmakoterapia z zastosowaniem agonistów GnRH o długim okresie działania [22]. Leczenie chirurgiczne stosuje się rzadko — przeważnie w przypadku obecności zmian o dużej objętości, powodujących objawy neurologiczne, oraz w rzadkich przypadkach udokumentowanego wzrostu guza [1, 22].

Postępowanie zabiegowe jest natomiast wymagane w przypadku obecności zmiany ekspansywnej w obrębie OUN [27]. W przypadkach nienowotworowych poprawę przynosiło niekiedy leczenie choroby wyjściowej [27].

Podsumowanie i wnioski

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego jest wynikiem wcześniejszej, niż w warunkach fizjologicznych, aktywacji osi podwzgórze–przysadka–gonady, spowodowanej przedwczesnym dojrzewaniem endogenego generatora pulsów GnRH. W większości przypadków, szczególnie u dziewcząt, ma ono podłoże czynnościowe. Niekiedy jednak może stanowić konsekwencję istnienia zmian organicznych, a nawet być pierwszą ich manifestacją kliniczną. Jednak nawet w postaciach idiopatycznych stan ten może wykazywać wpływ na wysokość ciała oraz rozwój funkcji rozrodczych i umysłowych. Obecnie panuje przekonanie, że diagnostyka przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego powinna być podjęta w każdym jego przypadku, niezależnie od wieku jego wystąpienia, szybkości, z którą dochodzi do jego progresji oraz płci dziecka. Ryzyko organicznego podłoża przedwczesnego pokwitania jest szczególnie duże, jeśli pojawia się we wczesnym dzieciństwie, występuje u chłopców, cechuje je szybki przebieg oraz wówczas, kiedy współistnieje ono z innymi objawami klinicznymi. Z uwagi na inne podłoże oraz zupełnie odmienne leczenie zawsze należy wykluczyć istnienie postaci obwodowej przedwczesnego pokwitania. Wyniki leczenia są obecnie znacznie lepsze niż dawniej, głównie w wyniku wprowadzenia do terapii agonistów GnRH, stosowanych przeważnie w postaci preparatów o przedłużonym działaniu. Postęp dokonany w ostatnich latach budzi nadzieję, że już w niedługiej przyszłości omawiany w niniejszej pracy problem zdrowotny będzie jeszcze efektywniej diagnozowany i skuteczniej leczony.

Piśmiennictwo

- Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 245–256.
- Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36: 263–274.
- Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 292–302.
- Kaplowitz P. Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment. *Adv Pediatr* 2004; 51: 37–62.
- Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373–381.
- Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793–1803.
- Tarlatzis BC, Bili H. Safety of GnRH agonists and antagonists. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 39–46.
- Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 (supl. 2): 2–14.
- Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 153–163.
- 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.
- Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129–148.
- Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 41–56.
- Carel JC, Lahlou N, Roger M i wsp. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135–147.
- Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. *Endocr Dev* 2005; 8: 94–125.
- Gillis D, Schenker J. The evolving story of female puberty. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 163–171.
- Arita K, Kurisu K, Kiura Y i wsp. Hypothalamic hamartoma. *Neurol Med Chir* 2005; 45: 221–231.
- Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 2002; 57 (supl. 2): 31–34.
- Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 60–64.
- Jung H, Parent AS, Ojeda SR. Hypothalamic hamartoma: a paradigm/model for studying the onset of puberty. *Endocr Dev* 2005; 8: 81–93.
- Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 339–351.
- Maixner W. Hypothalamic hamartomas-clinical, neuropathological and surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 867–873.
- 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.
- Cassio A, Cacciari E, Zucchini S. Central precocious puberty: clinical and imaging aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (supl. 1): 703–708.
- Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP i wsp. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4590–4595.
- Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F i wsp. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol* 2000; 73: 560–567.
- Oberfield SE, Garvin JH Jr. Thalamic and hypothalamic tumors of childhood: endocrine late effects. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 264–271.
- Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617–641.
- Tuvemo T. Treatment of central precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 495–505.
- Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 165–189.
- Volta C, Regazzi C, Ndaka J i wsp. Combined therapy with luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRHa) and growth hormone (GH) in central precocious puberty. *Acta Biomed* 2005; 76: 73–78.
- Iughetti L, Predieri B, Ferrari M i wsp. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (supl. 1): 709–715.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Analogi gonadoliberyny. *Pol Merk Lek* 2005; 18: 585–589.
- Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1253–1259.
- Carel JC. Can we increase adolescent growth? *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (supl. 3): 101–108.
- Wit JM, Balen HV, Kamp GA i wsp. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (supl. 1): S41–S45.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F i wsp. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol* 2004; (151 supl. 1): S47–S54.
- Wu MH, Lin SJ, Wu LH i wsp. Clinical suppression of precocious puberty with cetrorelix after failed treatment with GnRH agonist in a girl with gonadotrophin-independent precocious puberty. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 18–21.