

# Co by měl vědět pediatr o předčasné pubertě

doc. MUDr. Marta Šnajderová, CSc., RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hodnocení pohlavního vývoje je nedílnou součástí každodenní práce praktického pediatra. Je proto nezbytné, aby praktický lékař pro děti a dorost znal kritéria normálního a odchýlného nástupu a průběhu puberty. Předčasná puberta může být variantou normálního vývoje, může se ale jednat i o projev závažného onemocnění, které vyžaduje včasné odeslání dítěte k podrobnému vyšetření odborným lékařem. Diagnostika předčasné puberty je mezioborová, vyšetření obvykle koordinuje dětský endokrinolog. Cílem léčby je přiblížit vývoj dítěte jeho vrstevníkům z hlediska pohlavního vývoje, růstu a psychiky. V příspěvku je podán rozbor jednotlivých forem předčasné puberty, stručný přehled diagnostiky a léčebných přístupů.

**Klíčová slova:** předčasná puberta, léčba, analoga gonadoliberinu, růst a vývoj, kostní maturace.

## What should the paediatrician know about precocious puberty

Evaluation of sexual development is an integral part of everyday practice of pediatrician. It is therefore essential that the practitioner for children and adolescents knew the criteria of normal and abnormal onset of puberty. Precocious puberty may be a variant of normal development, but may also be an expression of a serious disease that requires early and detailed examination by a specialist. Diagnostics of precocious puberty is an interdisciplinary, coordinated by children's endocrinologist. The goal of treatment is to bring a child's development of its peers in terms of sexual development, growth and psyche. The publication presents an analysis of various forms of precocious puberty, a brief overview of diagnostic and therapeutic approaches.

**Key words:** precocious puberty, therapy, gonadoliberin analogs, growth and development, final height.

Pediatr. prax, 2010, 11 (5): 210–214

## Úvod

Puberta je přechodem mezi dětstvím a dospělostí. Na regulaci nástupu a průběhu puberty se podílí celá řada faktorů (1, 2). Spuštění a regulace průběhu puberty je složitý a v detailech dosud ne zcela poznáný proces. Pod hormonální kontrolou gonadoliberinem dochází k zrání pohlavních žláz, vývoji sekundárních pohlavních znaků, růstovému spurtu a dosažení schopnosti fertility. Zásadním krokem je **aktivace takzvaného pulzního regulátoru a vzestup pulzní sekrece gonadoliberinu**. Klíčovou roli zde patrně hraje Kiss gen, kisspeptin a jeho receptor KISS1R. Následný vzestup pulzní sekrece LH (frekvence a amplitudy) předchází několik let před prvními somatickými projevy puberty, nejprve jen v noci. LH má pulzní charakter i před pubertou. S postupem puberty stoupá amplituda nočních pulzů, postupně se nastává dospělý vzorec s vrcholy po 90 minutách během dne a noci. Jiný sekreční vzorec má FSH, kde k diurnálním změnám během puberty nedochází. Hladina FSH se zvyšuje od prepuberty k střednímu období puberty. Tvorba gonadotropinů je zpětně ovlivněna tvorbou pohlavních steroidů a stoupající senzitivitou hypofýzy ke gonadoliberinu (podrobně viz jiná sdělení (3, 4, 5, 6 a další)).

I v současné době je v hospodářsky vyspělých zemích patrný **sekulární trend**, který se odráží ve vyšší průměrné výšce populace i v časnějším

nástupu puberty a růstové akcelerace. Hlavní příčinou je zřejmě zlepšení stavu výživy a hygieny, očkování, uvažuje se i o civilizačních faktorech, endokrinních disruptorech, způsobu života a dalších. Věk menarche se za posledních 100 let ve většině vyspělých zemí snížil o 4 roky, nicméně během posledních 50 let již stagnuje. U chlapců se mutace hlasu stále posunuje do mladšího věku. Snižuje se věk růstového spurtu (7), urychluje se kostní zrání (8) a objevují se zprávy, že se dále snižuje i věk objevení prvních známek puberty (9). Odborníci doporučují neměnit současná věková kritéria předčasné puberty. Mohlo by dojít k podcenění některých závažných patologických stavů, které mohou navodit časný nebo předčasný nástup puberty.

**Předčasná puberta** je definována jako urychlení kteréhokoli projevu puberty více než 2,5 směrodatné odchylky od střední hodnoty populační normy, to je podle dosud užívaných referenčních dat u dívek před 8. rokem a u chlapců před 9. rokem. Častěji se vyskytuje u dívek než u chlapců. Rozlišujeme **kompletní** (úplné) formy předčasného pohlavního dospívání, nebo **inkompletní** (neúplný, izolovaný) vývoj jen některého znaku.

**S projevy předčasné puberty se praktický lékař pro děti a dorost (PLDD) setkává poměrně často.** Je proto nezbytné, aby uměl odlišit stavy fyziologické od stavů hraničních, nebo patologických.

## Neúplný předčasný izolovaný vývoj některého ze znaků dospívání bez celkového urychlení růstu a vývoje

Izolované formy předčasného pohlavního vývoje **bez celkového urychlení vývoje a růstu** pokládáme za benigní stav. Neléčíme je, ale dítě pravidelně sledujeme. V některých případech je nutné vyšetření odborným lékařem k odlišení závažné afekce, která vyžaduje léčbu.

**Halbanova reakce** je častá záležitost, jedná se o fyziologickou hormonální reakci prsních žláz u novorozenců obou pohlaví, vznikající přechodem mateřských estrogenů do plodu. Dívky mohou mít v 1. a 2. týdnu po narození též výtok z pochvy (hlenovitý, zřídka krvavý). Stav je přechodný, nevyžaduje léčbu, jen sledování.

Poměrně častý je u dívek v kojeneckém období izolovaný vývoj prsní žlázy (**thelarche praecox, předčasná telarché**). Prsní žlázy jsou zvětšené, mamily nejsou pigmentované a mají dětský vzhled, nedochází k sekreci z prsů, pohlavní vývoj a somatický růst není urychlen. Někdy navazuje na Halbanovu reakci a přetrvává i v době obvyklého poklesu hladiny gonadotropinů a estrogenů. Obvykle se ale objevuje až v době, kdy fyziologický vzestup hormonů v úvodních 3–4 měsících po narození ustoupil (po období takzvané „minipuberty“). U 2leté dívky již zvětšení prsů obvykle není patrné,

nicméně může přetrvávat. Thelarche praecox se může objevit i později, kdykoliv před dosažením 8. roku. Cyklická změna velikosti prsů se označuje jako **thelarche variant**. Častější je u dívek s manifestací telarché až po 2. roce. Přejechod v centrální předčasnou pubertu je spíše vzácný, může k němu ale dojít bez ohledu na věk prvních příznaků a klinický průběh (10).

Předčasnou telarché mohou navodit estrogény **endogenní** nebo **exogenní**. Někdy se vyšší hladina FSH u dívek s izolovanou předčasnou telarché považuje za projev opožděné „inaktivace“ osy hypothalamus-hypofýza-gonády. Látky s estrogenním efektem (část z nich se řadí k endokrinním disruptorům) se mohou nacházet v některých krmivech a následně se mohou stát součástí některých potravin. Jsou též součástí některých průmyslových výrobků a kosmetických přípravků, přirozeně se vyskytují v některých rostlinách a v cereáliích. Mnohdy není snadné označit vyvolávající příčinu. Otázkou je též individuální citlivost prepubertálních hormonálně senzitivních tkání i k relativně nízkým (fyziologickým) sérovým hladinám steroidů (11).

Dívky s izolovaným zvětšením prsů přetrvávajícím i po 2.–3. roce by měly být vyšetřeny dětským endokrinologem. Opakovaně **varujeme před biopsií prsu**, riziko karcinomu prsu je v tomto věku minimální. Tento zákrok může narušit pozdější vývoj prsů a v dospělosti může zvýšit riziko neoplázie mléčné žlázy.

K **odlišení předčasné telarché od pravé předčasné puberty** pomáhá u dívek s izolovaným zvětšením prsů ultrazvukové vyšetření dělohy a vaječníků. Někdy je odlišení v počátečním stadiu předčasné puberty obtížné, sonografický obraz obou stavů je velmi podobný. V nejasných případech se provádí stimulační test s gonadoliberinem (GnRH stimulační test) (12). Posouzení stupně estrogenizace vhodně doplňuje **funkční (hormonální) poševní cytologie**. Odběr se provádí stěrem z poševní stěny (vatičkou na špejli). Vyšetření je nenáročné, dívku nezatěžuje a netraumatizuje, není finančně nákladné a **má vysokou výpovědní hodnotu**. Odborné vyšetření provádí dětský endokrinolog ve spolupráci s dětským gynekologem.

**Izolované zvětšení prsních žláz bez celkové ho urychlení vývoje se neléčí a pokládá se za benigní stav. Obvykle stačí jen sledování u PLDD v intervalu 3–4 měsíců.** Dívky mají normální pohlavní vývoj a normální fertilitu. Stav je obvykle přechodný, hladiny estrogenů nejsou výrazně zvýšené, a proto se **nepředpokládají** nežádoucí následky pro budoucí vývoj mléčné žlázy a dě-

lohy. Pokud lze soudit na **zevní hormonální zdroj** (například kosmetické přípravky u matky), je nutno tento zdroj odstranit. **Sledování dětským endokrinologem nebo dětským gynekologem** (obvykle ve vzájemné spolupráci) vyžadují jen stavy s kolísáním velikostí prsů a s urychlením tělesného růstu a vývoje.

**Předčasná adrenarché** se vyskytuje u dívek i u chlapců, je následkem a projevem zvýšené citlivosti k adrenálním androgenům (fyziologický vzestup hladin je odrazem zrání zona reticularis kůry nadledvin kolem 7. roku). Dítě s předčasnou adrenarché se doporučuje **odeslat k vyšetření dětským endokrinologem**. **Diferenciální diagnostika** má za cíl odlišit závažné onemocnění, například kongenitální adrenální hyperplazii, nádor nadledviny nebo nádor pohlavních žláz a patří do rukou zkušeného endokrinologa.

**Izolovaná předčasná menarché** je vzácná záležitost. Objevuje se u dívek bez vývoje sekundárních pohlavních znaků. Etiologie je neznámá. Lze prokázat aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-gonády a vztah k tvorbě FSH. Předpokládá se též zvýšená senzitivita endometria k estrogenům, jejichž nízká koncentrace nevede k vývoji prsů. Někdy se popisuje spojitost s folikulárními ovariálními cystami. V prvé řadě je nezbytné **vyložit jiné příčiny** krvácení z pochvy (zánět, nádor, McCune Albrightův syndrom, onemocnění krvetvorby, zneužití dítěte, zevní estrogenní zdroj).

### Předčasný pohlavní vývoj spojený s urychlením vývoje a růstu

Nejčastější příčiny vedoucí u dívek ke kompletní předčasné pubertě uvádí tabulka 1, diagnostický algoritmus je uveden v tabulce 2.

### Centrální předčasná puberta (CPP): výskyt a příčiny

**Centrální (gonadotropin dependentní) předčasná puberta (CPP)** se vyskytuje

**Tabulka 1.** Etiologie předčasné puberty

Centrální (GnRH dependentní)	Periferní (GnRH independentní)
Idiopatická	Bloky adrenální steroidogeneze (kongenitální adrenální hyperplazie)
Nejčastější nádory CNS: hamartom, astrocytom, adenom, gliom, germinom	Nádory produkující estrogény/androgeny: Ovariální/adrenální/testikulární nádor Gonadotropiny/hCG produkující nádor
Zánětlivá onemocnění CNS	Zevní hormonální zdroj estrogenů
Úrazy hlavy	Syndrom McCune-Albrightův
Iatrogenní příčiny (radio a chemoterapie, operace)	Ovariální cysty
Malformace CNS	Hypotyreóza
Cysty, hydrocefalus	

u 0,6% dětí, asi v 50% případů se manifestuje před 6. rokem. Vyšší výskyt organicky podmíněné CPP nacházíme u mladších dětí. Jedná se o předčasnou aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-gonády. U dívek je častější než u chlapců, obvykle je **idiopatická** (přibližně v 70% případů). Příčina může být i **organická**, a to častěji u chlapců (ve více než 60% případů). Potom se jedná o afekci na úrovni CNS (nádor, následek zánětu, úrazu, poškození CNS, kongenitální malformace, stav po léčbě akutní lymfoblastické leukémie aj.) (tabulka 1). Další možností je **sekundárně** vznikající CPP, například u dlouhodobě nedostatečné léčby bloků adrenální steroidogeneze.

**Časný nástup a urychlené tempo puberty** mají často děti s intrauterinní růstovou retardací.

### Klinický obraz

#### centrální předčasné puberty

Vývoj sekundárních pohlavních znaků má shodný průběh jako při normálně nastupující pubertě, je vždy **izosexuální** (v souladu s genetickým pohlavím dítěte). Dochází k urychlení růstu a kostního zrání, časté jsou psychické problémy. Urychlení kostní maturace zhoršuje růstovou prognózu, bez léčby je finální tělesná výška významně snižena.

#### Diagnostika centrální předčasné puberty

**Praktický pediatr** by měl zjistit věk prvních příznaků puberty, postup a rychlost vývoje, jaké okolnosti začátek pohlavního vývoje provázely. Měl by též posoudit stupeň pohlavního vývoje klasifikací podle Tannera (tabulka 3, 4, 5). Hodnocení růstové dynamiky umožní rozbor dat vedených ve zdravotní dokumentaci. Tyto údaje jsou **velmi cenné** pro vyšetření dítěte odborným lékařem. Hodnocení kostní maturace a odlišení od periferní předčasné puberty je záležitostí odborného vyšetření (dětský endokrinolog). Diagnózu centrální předčasné puberty (CPP) potvrzuje dynamický **stimulační test s gona-**

*dolibinerem* (GnRH nebo též LHRH test). U potvrzené CPP se provádí MR mozku k vyloučení organické příčiny (vyšší výpovědní hodnota než u CT). Dalším nezbytným vyšetřením je sonografické vyšetření dělohy a vaječnicků u dívek. Algoritmus vyšetření uvádí tabulka 2.

### Léčba centrální předčasné puberty

Cílem je přiblížit dítě jeho vrstevníkům po stránce vývoje, růstu a psychiky. **U organicky podmíněné CPP je nezbytné (pokud lze) v první řadě léčit základní vyvolávající příčinu. Medikamentózní léčba používá jako lék první volby agonistická analoga gonadoliberinu** (13), v současné době v depotní aplikační formě. Léčba vede k obsazení pituitárních receptorů pro endogenně se tvořící gonadoliberin a zabránění jeho stimulačního efektu na hypofýze. Hladiny gonadotropinů a pohlavních steroidů klesají při léčbě na prepubertální úroveň, pohlavní vývoj je cíleně dočasně pozastaven. Přínosem léčby je i zpomalení progresu kostní maturace a prodloužení období růstu do uzávěru růstových štěrbin. **K dosažení optimální finální tělesné výšky je důležité léčbu nejen včas zahájit, ale i ukončit.** To pochopíme, když si ukážeme, jaké děje a v jaké míře agonisté gonadoliberinu ovlivňují. Hladiny pohlavních steroidů klesají na prepubertální úroveň již za 3 týdny po úvodní injekci depotního preparátu. Za několik měsíců po zahájení léčby je patrná regrese vývoje sekundárních pohlavních znaků (velikosti dělohy, vaječnicků a varlat), postupně klesá růstová rychlost. **Vliv na kostní zrání** se projevuje se zhruba ročním zpožděním. V prvním roce léčby kostní věk ještě akceleruje zhruba v poměru 1 : 1. Potom se zpomaluje, ale prakticky nikdy se kostní zrání zcela nezastaví. Po vysazení léčby se poměrně rychle obnovuje funkce osy hypothalamus-hypofýza-gonády, stoupají hladiny gonadotropinů a pohlavních steroidů, nastupuje normální pohlavní vývoj. Zvyšuje se růstová rychlost, pokud je ještě růstový potenciál epifyzárních plotének dostatečný. Je tomu tak u dívek do 12. roku kostního věku a u chlapců do 14. roku. V takovém případě dojde po léčbě k **růstovému spurtu**. Pokud je léčba ukončena později, v době, kdy již dochází k epifyzární fúzi, zvýšené hladiny pohlavních steroidů již ke zvýšení růstové rychlosti nevedou a růst se brzy zastaví. Proto se za **horní hranici** kostního věku pro **začátek** léčby u dívek pokládá 11 let, u chlapců 12 let (před vrcholem pubertálního růstového spurtu). U dívek se doporučuje **léčbu ukončit** do 12 let kostního věku, u chlapců do 14 let. **Výjimkou** jsou stavy s **organickým podkladem** (léze CNS) s **překotným průběhem** puberty

a/nebo děti se **souběžnou léčbou růstovým hormonem**. Vyšší finální výšky dosahují děti, které byly při zahájení léčby mladší než 6 let a měly nižší stupeň biologického urychlení.

Léčebně podáváme injekční preparáty s účinností 4 týdny nebo 3 měsíce (14, 15, 16), v zahraničí se zkoušejí i formy s 12měsíčním efektem (17). Problematika takzvaného „**odložení nástupu**“ nebo **modulace průběhu puberty** pomocí analogů gonadoliberinu u dětí s nepříznivou růstovou prognózou (s/bez deficitu růstového hormonu) s cílem prodloužit období „prepubertálního“ růstu je stále předmětem odborné diskuze (18). Výsledky nejsou

jednotné. V některých případech dochází při léčbě k výraznému zpomalení růstové rychlosti, po ukončení léčby je během opožděného růstového spurtu maximální rychlost růstu snížena.

V každém případě musí být léčba pomocí agonisty gonadoliberinu řízena zkušeným endokrinologem, který má možnost spolehlivého hodnocení kostního věku.

**Cyproteron acetát** používáme nyní u centrální předčasné puberty zcela výjimečně. Cílem je oddálit menarché v případech s pozdní diagnózou, pokud by již zahájení léčby analogem gonadoliberinu nepřineslo velký efekt k zlepšení

**Tabulka 2.** Diagnostický algoritmus u dětí s předčasnou pubertou

<b>Klinické příznaky předčasné puberty: urychlení vývoje a růstu</b>		vývoj prsů, vývoj genitálu, urychlení lineárního růstu, ± pubické ochlupení, ± menarché
	<b>Anamnéza</b>	zevní zdroj hormonů?, trauma, anomálie, infekce nebo jiná afekce CNS?, CNS příznaky?, výskyt předčasné puberty v rodině?, rozbor růstu a růstové rychlosti?
<b>Fyzikální nález</b>	<b>dívky:</b>	prsy, ochlupení, klitoromegalie?, výtok z genitálu?, urychlení růstu?
	<b>chlapci:</b>	vývoj penisu, objem varlat, urychlení růstu?
<b>Vyšetření</b>		pubertální vývoj (podle Tannera), tělesné proporce (horní/dolní segment), akné, pigmentace kůže, oční pozadí, zorné pole, vyšetření štítné žlázy a její funkce, neurologické vyšetření
	<b>Laboratorní vyšetření</b>	Sérové (plazmatické) hladiny, LH a FSH, estradiol, testosteron, prolaktin, TSH a volný T4, DHEA nebo DHEAS, STH, IGF-I GnRH stimulační test: ↑↑ LH, ↑ FSH u CPP
<b>Další vyšetření</b>	<b>dívky:</b>	gynekologické vyšetření včetně sonografie malé pánve (děloha, vaječnicky), funkční (hormonální) poševní cytologie
	<b>chlapci:</b>	event. sonografie varlat
<b>Zobrazovací vyšetření</b>		kostní věk, MR mozku (u centrální předčasné puberty), (sonografie nadledvin)
		event. sonografie varlat
<b>Klinické příznaky: předčasná telarché u dívek</b>	<b>Anamnéza</b>	zevní zdroj hormonů?, růst a růstová rychlost
	<b>Fyzikální nález</b>	vývoj prsů bez urychlení růstu a bez dalších projevů puberty
<b>Laboratorní vyšetření – jen při progresi</b>		sérové hladiny LH a FSH, estradiol
	<b>Zobrazovací vyšetření – jen při progresi</b>	kostní věk, sonografie malé pánve
<b>Sledování</b>		růstová dynamika a celkový vývoj á 3–6 měsíců, u folikulárních cyst sonografická kontrola
<b>Klinické příznaky: předčasná adrenarché</b>	<b>Anamnéza</b>	zevní zdroj hormonů?, růst a růstová rychlost
	<b>Fyzikální nález</b>	pubické nebo axilární ochlupení bez urychlení růstu a dalších projevů puberty
<b>Laboratorní vyšetření</b>		DHEAS v séru (plazmě), testosteron, při progresi další androgeny případně též dynamické zátěžové testy, kostní věk
<b>Sledování</b>		růstová dynamika a vývoj á 3–6 měsíců
CPP – centrální předčasná puberta		

S ohledem na konkrétní nález

tělesné výšky, nebo by mohlo být dokonce kontraproduktivní.

**Antagonisticky působící analoga gonadoliberinu** se s ohledem na krátký poločas účinku k léčbě centrální předčasné puberty nepoužívají.

**Nelčíme** děti s hraničním nástupem a pomalým tempem puberty a s nízkou akcelerací kostní maturace, kdy se obvykle jedná o krajní variantu konstitučního urychlení.

Jak takové děti poznáme? Jedná se převážně o dívky ve věku od 6 do 9 let. Jejich růst se zpravidla urychlil již dříve, před objevením prvních příznaků puberty, rychlost dosahovaná při růstovém spurtu je vysoká. Výška ke kostnímu věku se zpravidla projikuje do percentilového pásma odpovídajícího výšce rodičů. Hlavní charakteristikou je právě **pomalá progresse puberty, kterou je třeba kontrolovat**.

### Prognóza pacientů s centrální předčasnou pubertou

Po ukončení léčby následuje normální pohlavní vývoj (19). Jedinci s izolovanou formou předčasné puberty a s centrální předčasnou pubertou mají v dospělosti normální plodnost. Prognóza dětí s organickou příčinou (častěji se vyskytuje u chlapců) závisí především na řešení příčiny předčasné puberty. Pokud je zvládnuta, i u nich následuje normální pohlavní vývoj.

### Periferní předčasná puberta (předčasná pseudopuberta)

Na rozdíl od centrální předčasné puberty se nejedná o aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-gonády. Tvorba gonadotropinů a pohlavních steroidů je zvýšena bez předchozí stimulace gonadoliberinem. Může se jednat o endogenní hormonální tvorbu, nebo o následek **exogenního** hormonálního zdroje. Podle toho, jak se pohlavní vývoj projevuje, odlišujeme předčasnou pubertu **izosexuální** (v souladu s biologickým pohlavím) a **heterosexuální** (virilizace u dívek, projevy feminizace u chlapců).

U dívek uvažujeme o možné přítomnosti ovariálních cyst, hormonálně aktivních nádorů vaječníků, vzácněji o estrogenu či androgeny produkujícím nádoru nadledvin, též se může jednat o virilizaci a adrenarchoe praecox u některých bloků adrenální steroidogeneze (20). Problematika hormonálně aktivních nádorů ovaria v dětském věku je specifická, zaslouží si samostatný rozbor v rámci jiného sdělení. Periferní předčasná puberta je u obou pohlaví pravidelnou součástí McCune-Albrightova syndromu (21), vzácně se jedná o hCG pro-

dukující nádor, může též provázet hypotyreózu. U chlapců je též nutno uvažovat o bloku adrenální steroidogeneze, o hormonálně aktivním nádoru varlat nebo o nádoru nadledvin. Vzácnou záležitostí je u chlapců takzvaná familiální mužská testotoxikóza. Příčiny předčasné puberty jsou uvedeny v tabulce 1. Přesný výskyt předčasné pseudopuberty není v populaci znám.

### Klinický obraz periferní předčasné puberty

U dívek obvykle dochází k rychlému vývoji prsů a často i ke krvácení z genitálu, obvykle bez současného urychlení růstu a kostní maturace. U chlapců je nápadné zvětšení genitálu (může být zvětšený jen penis). Nadměrnou tvorbu androgenů provází vývoj pubického ochlupení, u dívek někdy též virilizace genitálu (podle vyvolávající příčiny předčasné pseudopuberty).

### Diagnostika periferní předčasné puberty

Obdobně jako u centrální předčasné puberty hodnotíme i zde věk prvních příznaků puberty, dynamiku vývoje, kostní maturaci, dosažený stupeň pohlavního vývoje (podle Tannera) (tabulky 3–5). **Podrobné vyšetření náleží dětskému endokrinologovi**. Opírá se o odlišení centrální a periferní předčasné

puberty, podrobné hormonální a další vyšetření. Gynekologické vyšetření je u dívek nezbytné (sonografie dělohy a vaječníků). Při projevech působení androgenů vyšetřujeme též nadledviny, u chlapců je na místě zobrazovací vyšetření varlat. Anamnesticky vyloučíme možný zevní hormonální zdroj (zejména „podpůrné prostředky“ v posilovnách, kosmetické přípravky s estrogenu aj.).

### Léčba periferní předčasné puberty

Pokud lze, měla by být léčba vždy cílená (u nádorů léčba vedená onkologem, hormonální léčba u bloků adrenální steroidogeneze aj.). Cílem medikamentózní léčby je u stavů spojených s nadměrnou tvorbou pohlavních steroidů snížit jejich tvorbu a také snížit/omezit účinek hormonů. McCune-Albrightův syndrom se u obou pohlaví léčí **cyproteron acetátem**. V rámci studií (zatím nestandardní postupy) se podávají i jiné preparáty, například inhibitory aromatázy nebo estrogenní agonista/antagonista tamoxifen. U nás nemáme s takovou léčbou větší zkušenosti. Prognóza dětí s předčasnou pseudopubertou ve vztahu k budoucí fertilitě závisí na vyvolávající příčině.

### Závěr

Praktický pediatr má nezastupitelnou úlohu při monitorování vývoje dítěte a odhalení od-

**Tabulka 3.** Stav vývoje prsů podle Tannera

<b>M1</b>	Zcela bez rozvoje prsní žlázy
<b>M2</b>	Žlázové těleso jen v rozsahu dvorce (tzv. stadium poupěte)
<b>M3</b>	Žlázové těleso přesahuje dvorec
<b>M4</b>	Dvorec se vyklenuje nad niveau vlastního prsu, bradavka se neeriguje
<b>M5</b>	Hyperpigmentovaný dvorec je v niveau prsu ohraničen věnečkem Montgomeryho žlázek, bradavka je erektilní

**Tabulka 4.** Vývoj genitálu chlapců

<b>G1</b>	Dětský, bez známků puberty
<b>G2</b>	Zvětšení testikulárního objemu nad 4 ml
<b>G3</b>	Růst penisu především do délky, další zvětšování varlat (cca 8 ml)
<b>G4</b>	Růst penisu zvláště do šířky, utváření glans penis, hmatná prostata, pigmentace
<b>G5</b>	Genitál dospělého typu. Testes 15–30 ml, penis 7,5–15,5 cm

**Tabulka 5.** Vývoj pubického ochlupení podle Tannera

<b>P</b>	Dívky/chlapci
<b>P1</b>	Bez ochlupení
<b>P2</b>	Ojedinelé chlupy na hrmě a na labiích/nad kořenem penisu a na skrotu
<b>P3</b>	Chlupy v tenkém klínovitém trojúhelníku na hrmě/u kořene penisu, řídce přes symfýzu
<b>P4</b>	Chlupy pokrývají prakticky celou hrmu bez laterálních úhlů stydkého trojúhelníku/celé ohanbí
<b>P5</b>	Chlupy pokrývají celou hrmu, u dívek kranálně končí rovnou hranicí, pokrývají také velké stydké pysky a překračují na horní část vnitřní plochy stehén. U chlapců pokračuje ochlupení podél linea alba k pupku

chylek od normy. Závažné odchylky jsou důvodem k vyšetření příslušným odborným lékařem. Ne všechny projevy předčasné puberty je ale nutno léčit. Na druhou stranu, známky předčasné puberty mohou být prvním příznakem závažného onemocnění. Na to je nutné myslet vždy, zejména u chlapců.

## Literatura

1. Winter JS, Faiman C, Hobson WC, et al. Pituitary – gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 40: 545–551.
2. Apter D, Butzov TL, Laughlin GA, et al. Gonadotropin releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal pattern of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 940–949.
3. Zemková D, Šnajderová M. Puberta v ambulanci pediatra. *Pediatric pro praxi* 2009; 10(5): 289–293.
4. Šnajderová M, Zemková D. Předčasná puberta. Praha: Galén; 2000.
5. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. Gamma-aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of gonadotropin releasing hormone before the onset of puberty. *Proceeding of the national Academy of Sciences of the USA*; 1994; 91: 395–399.
6. Gianetti E, Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reproduction* 2008; 136: 295–301.
7. Bláha P, Krejčovský L. Somatický vývoj českých dětí. Semi-longitudinální studie. Praha: PíFUK a SZÚ; 2006: 345.
8. Tanner JM, Healy MJ, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). London: Saunders; 2001: 101.
9. Kaplowitz PB, Oberfield SE, et al. Reexamination of the age limit for Defining when Puberty is Precocious in Girls in the United States: Implication for Evaluation and Treatment. *Pediatrics* 1999; 104: 936–941.
10. DeVries L, Guz-Mark A, Lazar L, et al. Premature thelarche: Age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *The Journal of Pediatrics* 2010; 156(3): 466–471.
11. Chiabotto P, Costante L, de Sanctis C. Premature thelarche and environmental pollutants. *Minerva Med* 2006; 97(3): 277–285.
12. de Vries L, Horev G, Schwartz M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*, 2006; 154(6): 891–898.
13. Crowley WF, Comite F, Vale WW, et al. Therapeutic use of pituitary desensitization with long-acting LHRH agonist: a potential new treatment of idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 370–372.
14. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, et al. The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Childhood and Adolescence: A Single Center, Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 109–117.
15. Šnajderová M, Zemková D, Teslík L, et al. Hormonal suppression and sexual development in children with central precocious puberty in the first treatment cycle 12 weeks after injection of triptoreline 11.25 mg (Diphereline S. R. 11.25 mg): a pilot study. *Ceska Gynekol*, 2005; 70(2): 107–113.
16. Isaac H, Patel L, Meyer S, Hall CM, et al. Efficacy of a monthly compared to 3-monthly depot GnRH analogue (gosereelin) in the treatment of children with central precocious puberty. *Horm Res.* 2007; 68(4): 157–163.
17. Rahhal S, Clarke WL, Kletter GB, et al. Results of a second year of therapy with the 12-month histrelin implant for the treatment of central precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, Article ID 812517, 4 pages.
18. Wit JM, Balen HV, Kamp GA, et al. Of postponing normal puberty for improving final height. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151(Suppl 1): S41–45.
19. Ben-Haroush A, Goldberg-Stern H, Phillip M, de Vries L. GnRH agonist treatment in girls with precocious puberty does not compromise post-pubertal uterine size. *Hum Reprod*, 2007; 22(3): 895–900.
20. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res*, 2009; 71(Suppl 1): 64–67.
21. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008; 19: 1–12.

**doc. MUDr. Marta Šnajderová, CSc.**

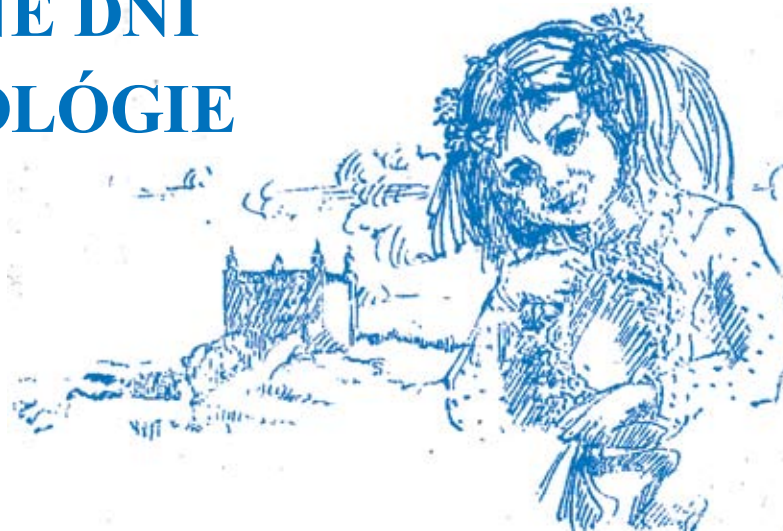
*Pediatrická klinika 2. LF UK  
a FN Motol, Praha  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
marta.snajderova@lfmotol.cuni.cz*

Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská neurologická spoločnosť, Neuropediatrická sekcia SNeS, Klinika detskej neurológie LF UK, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou a Lekárska fakulta UK

požívajú na

# XXI. BRATISLAVSKÉ POSTGRADUÁLNE DNI DETSKEJ NEUROLÓGIE

Hlavné témy  
**Zápalové ochorenia CNS**  
**Epilepsia**  
**Varia**



**18. – 19. marec 2011 / DFNSP (Kramáre), Bratislava**