



# Pubertas tarda a hypogonadismus

M. Šnajderová

Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

*Prezentace je upravena do podoby, kterou lze uveřejnit na internetu pro vzdělávání studentů lékařské fakulty.*

*Není určena ke kopírování a šíření bez souhlasu autora.*

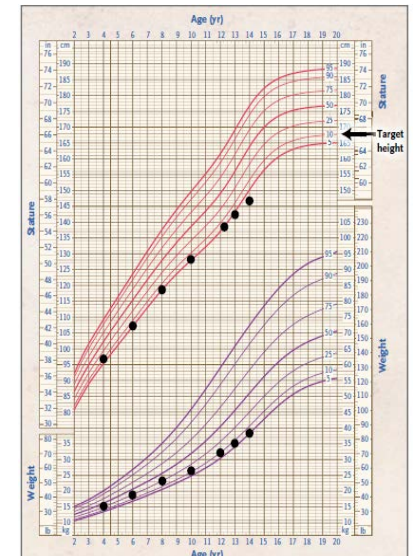
*Z prezentace byly odstraněny fotografie pacientů a podklady, ke kterým se vztahují autorská práva.*

# Opožděná puberta: definice

Tělesné známky pohlavního vývoje nejsou přítomny v chronologickém věku **vyšším než 2–2,5 směrodatné odchylky (nad 95. percentilem)** ve srovnání se středním věkem počátku puberty u dané populace (etnika).

# Indikace k vyšetření pro opožděnou pubertu

	věk	charakteristika
chlapci	14 let a více	<b>objem varlat &lt; 4 ml, ↓ testosteron</b> <b>↓ LH a FSH bazální a/nebo v GnRH testu</b> nebo: <b>↑ bazální hladina FSH a LH a ↓ testosteron</b>
dívky	13 let a více	<b>M1 (B1)</b> <b>↓ LH a FSH bazální nebo v GnRH testu</b> nebo: <b>↑ bazální hladina FSH a LH a ↓ estradiol</b>



**Také normálně nastupující, ale nepostupující puberta je indikací k vyšetření.  
Menarche nenastupující po 15. roce.**

# Etiologie opožděné puberty

Konstituční opoždění (CD)

Funkční hypogonadotropní hypogonadismus (FHH)

Pubertas tarda

Přechodné poruchy

Trvalé poruchy  
Hypotalamo-pituitární

Trvalé poruchy  
Gonadální

Panhypo-  
pituitarismus

Kallmanův  
syndrom

Izolovaný deficit  
gonadotropinů

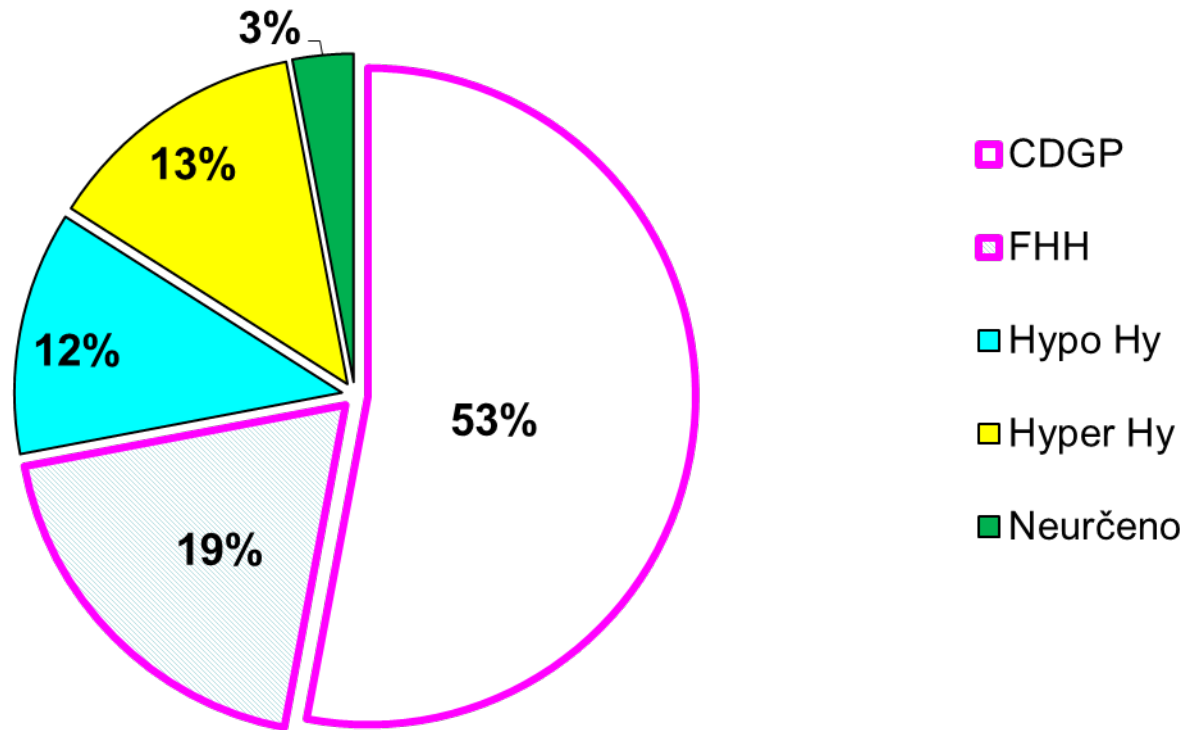
Klinefelterův  
Turnerův  
syndrom

Dysgeneze  
Ageneze gonád  
Poškození gonád

Hypogonadotropní hypogonadismus  
vrozené, získané stavy

Hypergonadotropní hypogonadismus  
vrozené, získané stavy

## Etiologie opožděné puberty (232 adolescentů: 158 mužů a 74 žen)

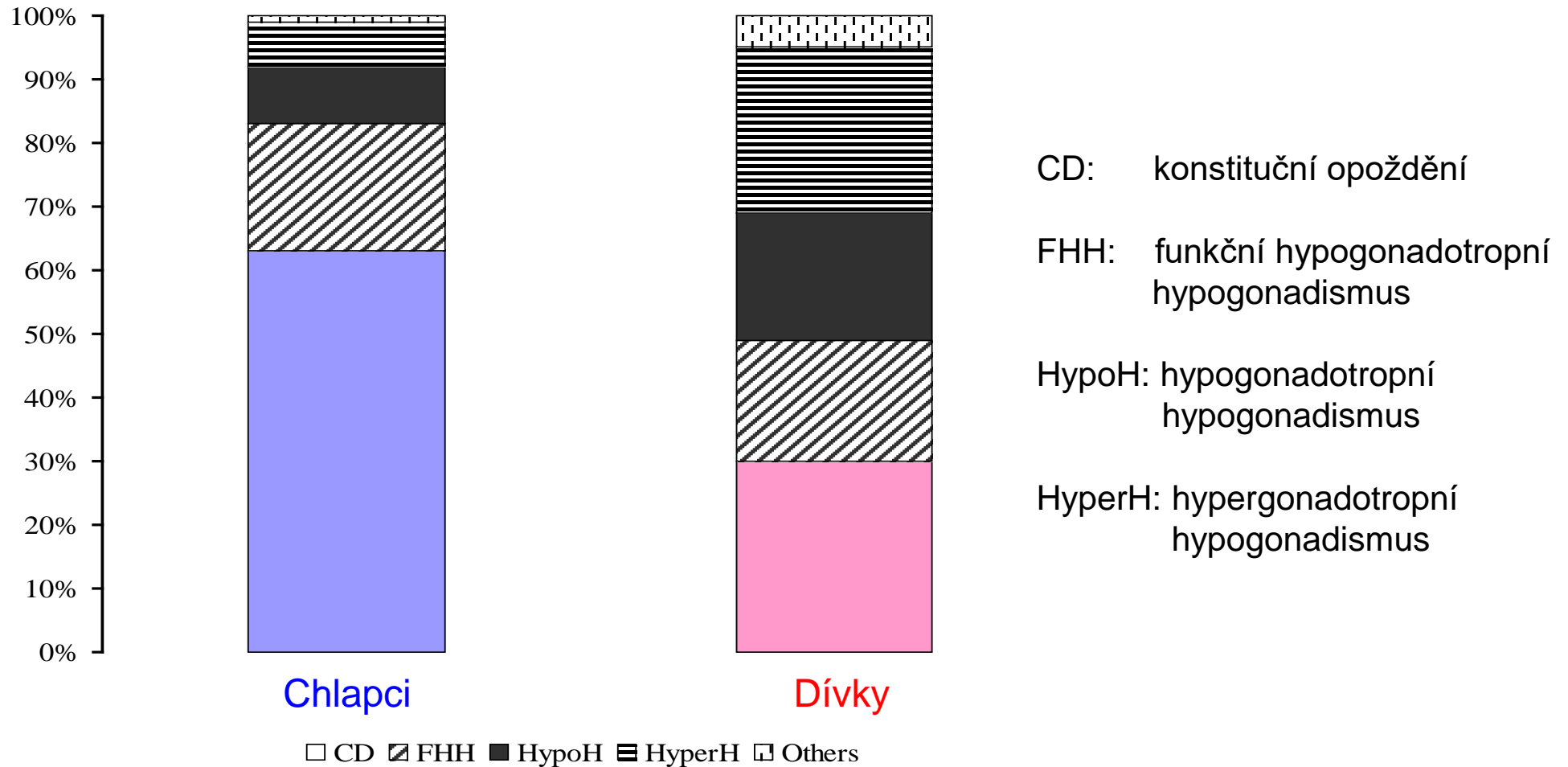


CDGP: konstituční opoždění růstu a puberty      FHH: funkční hypogonadotropní hypogonadismus

Hypo Hy: hypogonadotropní hypogonadismus      Hyper Hy: hypergonadotropní hypogonadismus

*Podle Sedlmeyer IL, Palmert MR. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(4):1613.*

# Etiologie opožděné puberty u chlapců a u dívek



# Diferenciální diagnostika opožděné puberty

Dg	CDGP	FHH	Hypogonadotropní hypogonadismus	Hypergonadotropní hypogonadismus	Ostatní
		Endokrinopatie (GHD, hyperprolaktinemie) Střevní onemocnění (IBD, celiakie) Špatná výživa/váhový úbytek Anorexie Intenzivní tělesná zátěž Revmatoidní onemocnění Chronická onemocnění ledvin Onkologická onemocnění (HL, ALL)	CNS nádor (KRF, germinom, Gliom optiku) Kongenitální syndrom (PWS, CHARGE, panhypopituitarismus) Kallmannův syndrom Normosmic CHH Cysta Rathkeho výchlípky	<u>Ženy</u> Turnerův syndrom Rx, CH Idiopatické ovariální selhání  <u>Muži</u> Klinefelterův syndrom Rx Dysgeneze gonád Anorchie	

CDGP: konstituční opoždění FHH: funkční hypogonadotropní hypogonadismus

# Syndromy spojené s opožděním puberty a centrálním hypogonadismem

<b>Syndrom</b>	<b>Příznaky</b>
Bardet–Biedl, Prader-Willi	Obezita, opožděná puberta...
CHARGE	Coloboma, VCC, atrezie choan, retardace růstu
Septo-optická dysplázie	Primární hypokortikalismus (kongenitální adrenální hypoplázie), porucha zraku, hypoplázie optického nervu, Vývoj středočarových struktur CNS



# Rizikové stavy pro vznik hypogonadismu

- Stavy po úrazech CNS: funkce hypofýzy !!!
- Stavy po léčbě nádorů CNS !!!
- Stavy po léčbě s gonadotoxickými NVÚ

# Vyšetření I

## Vždy komplexní:

- **Věková** kritéria pro opožděnou pubertu. Je puberta nenastupující nebo neprogredující?
- **Celkový zdravotní stav:** vyloučit chronická a závažná onemocnění, vliv léčby, pohyb, stav výživy, růstové tempo, všechny okolnosti ...

**Gynekologické vyšetření u dívek:** UZ děloha, vaječníky

# VYŠETŘENÍ II

- **ANAMNÉZA** (též RA opoždění puberty...): začátek, postup, okolnosti... režim pohybu a stravy
- **ČICH** (Kallmannův syndrom)
- **SOMATICKÉ VYŠETŘENÍ:** „od hlavy k patě“, rozpětí paží >5 cm než výška?, dysmorfické rysy...
- **POHLAVNÍ VÝVOJ:** nenastupující/nepostupující, *vzhled genitálu*, poloha gonád u chlapců
- **KOSTNÍ VĚK**
- **Laboratorní vyšetření:** **VŽDY** komplexní, nejen hormonální profil, ale i KO+dif, biochemismus séra, CRP, FW ...vyloučit celková onemocnění
- **Dynamické testy:** GnRH, hCG (ne vždy)
- **MR mozku** (u hypogonadotropního hypogonadismu a neurologických příznaků)
- **GENETICKÉ VYŠETŘENÍ:** karyotyp, molekulárně-genetické metody (někdy – susp. Syndromy), intersex (Y, SRY), kongenitální hypo-hypogonadismus: *FGFR1, KAL1, GNRHR, CHD7...*

# VYŠETŘENÍ III

- **HORMONÁLNÍ**
- **Gonadotropiny : bazální hladiny**
- **Pohlavní steroidy a další hormony**  
(T4, TSH, Prolaktin, (STH), IGF-I, Kortisol, event. steroidní spektrum)

# VYŠETŘENÍ IV

## STIMULAČNÍ TESTY:

- **GnRH** : odpověď gonadotropinů
- **hCG** : odpověď gonád – hypogonadismus

# Hypogonadotropní hypogonadismus X pubertas tarda

- Trvá snaha nalézt optimální diagnostický test
- Ne vždy pomůže k odlišení GnRH test

# NENASTUPUJÍCÍ A NEPOSTUPUJÍCÍ PUBERTA

**Včasná diagnostika:**

**přechodné x trvalé stavy**

**Terapeutický postup**

**Monitorování růstu a vývoje**

**Cíl: napodobit fyziologický vývoj**

# PŘED ZAHÁJENÍM PŘÍPADNÉ LÉČBY

- **Je porucha dočasná?**
- **Úroveň poruchy (centrální x gonády?)**
- **Co je současným cílem léčby?**
- **Lze léčbou dosáhnout fertility?**



# Konstituční opoždění puberty 1

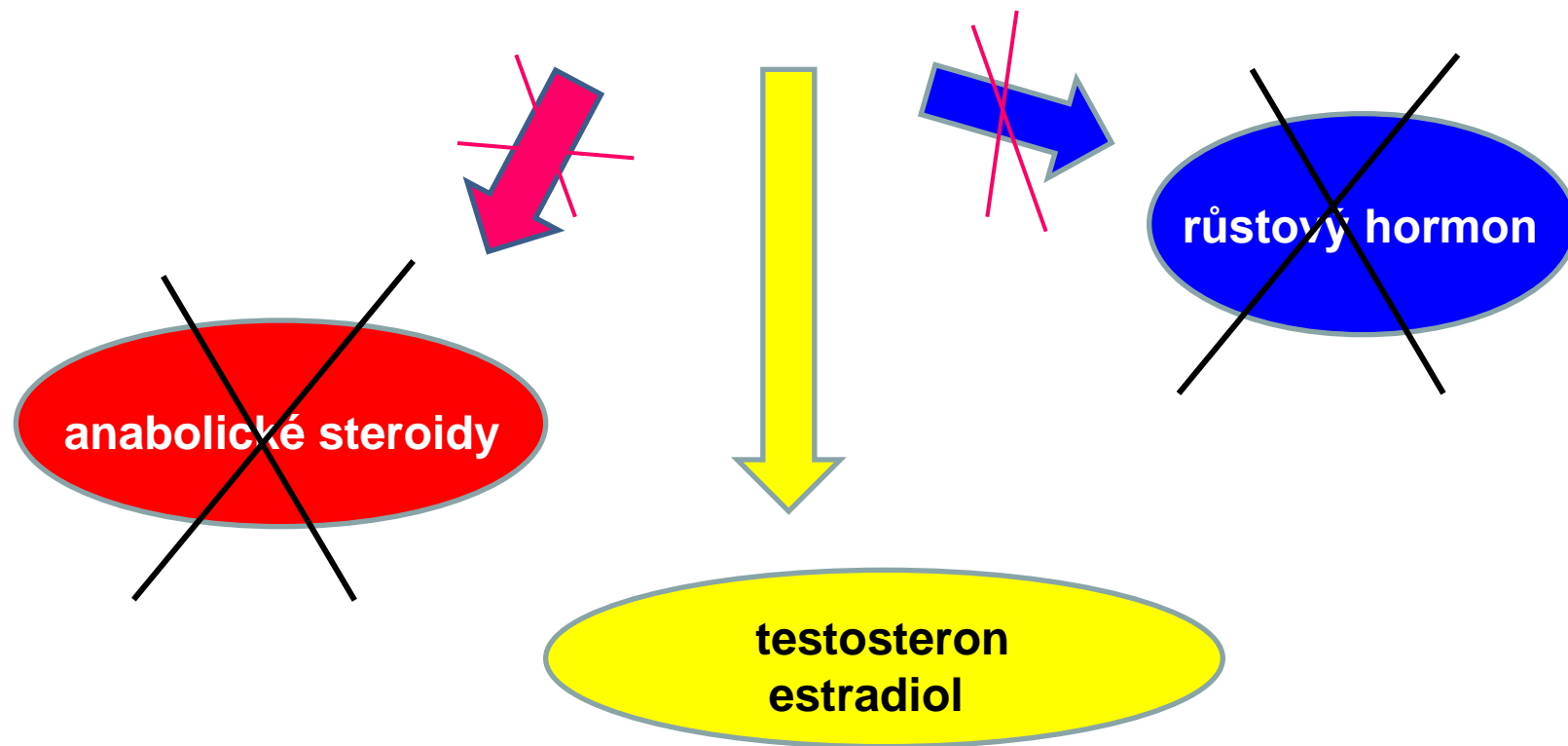
- Širší hranice normy, **FERTILITA NORMÁLNÍ**
- **Familiární výskyt, obvykle chlapci**
- **Není organická příčina**
- **Opoždění vývoje o 2 - 4 roky**
- **Zpomalení růstu (obvykle již předškolní věk)**

# Konstituční opoždění 2

- Prepubertální FSH, LH, T (GnRH test)
- Přejídný „deficit“ STH
- ↓ IGF-I, FSH a LH
- ? Mineralizace skeletu (kontroverzní názory)
- Psychické problémy !!!
- Vliv na finální výšku postavy ?
- **Vyloučit chronické onemocnění, výživa, pohyb !?!**

# Konstituční opožďení puberty a růstu: dívky, chlapci

Pokud léčíme, léčba je vždy přechodná (varianta normy):



# Léčba opožděné puberty není vždy nutná

- Konstituční opoždění (CGP), funkční hypogonadotropní hypogonadismus (FHH).
- **Odstranit** nepříznivé faktory (chronická onemocnění, stav výživy, extrémní pohybová zátěž ...).

# Neléčíme většinu stavů přechodných



Konstituční opoždění puberty



Puberta  
již **nastupuje**



Puberta **zatím  
nenastupuje**,  
*nejsou* psychické  
problémy



FHH



**Podchycen a upravuje se**  
základní problém

FHH: funkční stavy (funkční hypogonadotropní hypogonadismus)

# Léčíme: puberta nenastupuje, anxiózní jedinec

**Chlapec** starší než 14 roků, **dívka** starší než 13 roků

↓

Vyčkat, psychická podpora, odstranit problémy (zdravotní, režim, psychika...)

pohlavní steroidy

↓

- Dosáhnout pohlavního vývoje přiměřeného věku
- Navodit růstový spurt *bez urychlení BA*
- **Dlouhodobý cíl u hypogonadismů:** udržet sérové koncentrace sexuálních steroidů v normálním rozmezí dospělých

# Cíle léčby opožděné puberty a hypogonadismu

## Léčíme základní příčinu, pokud lze.

### 1. Indukce puberty:

akcelerovat – upravit k normě opožděný pohlavní vývoj (též růst)  
zmírnit psychické problémy spojené s opožděným dospíváním.

### 2. Trvalé stavy (hypogonadismus): trvalá hormonální substituce v adolescenci obvykle **navazuje** na indukci puberty.

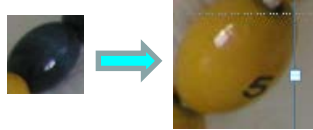
### 3. Ojedinělé případy adolescentů s hypogonadotropním hypogonadismem: na prahu dospělosti lze provést *indukci spermatogeneze*.

# Konstituční opoždění chlapci: indukce puberty

## Po 4 měsících aplikace testosteronu:

efekt **u 90% chlapců**

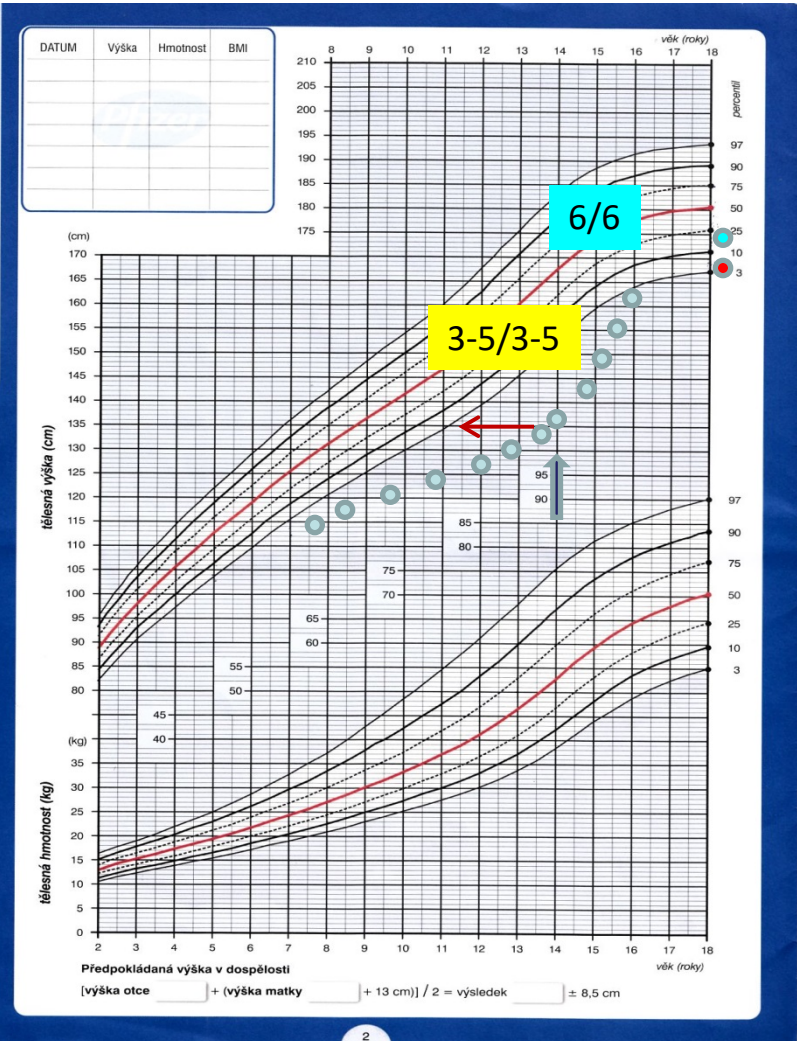
- růstový spurt (7-10 cm/rok)
- přírůstek hmotnosti
- objem varlat >5 ml
- **puberta** po léčbě postupuje spontánně



Pokud se objem varlat nezvýšil a vzestup hormonálních hladin po léčbě je minimální:

- **zvýšit dávku androgenů** na dalších 4-6 měsících, obvykle stačí *1-2x opakovat léčebnou kúru*
- růst objemu varlat: příznivý efekt léčby a nástup puberty, další léčba není indikovaná
- růstové tempo po léčbě < 6 cm/rok a malý objem gonád: **diagnózu přehodnotit** (GnRH test, hCG test, inhibin B) **jedná se o trvalý stav?**

TĚLESNÁ VÝŠKA A HMOTNOST (2-18 LET)



**UpToDate 2018: Testosteron enanthat 1x měsíčně 50 mg do svalů po dobu 4 (6) m.**



# Dívky: konstituční opoždění, indukce puberty

**Přechodně malé dávky estrogenů:** nejlépe **17 $\beta$ -estradiol** v tabletách (lze i náplast, gel) k **indukci vývoje prsů**. Obvykle do stadia vývoje prsů M3 (Tanner).

**Obvyklá úvodní dávka:** **0,25 (0,5 mg) p. o.** estradiolu denně 4-6 měsíců,  
**14  $\mu$ g/den** transdermálně

## Vedlejší účinky: neočekáváme při nízkých dávkách a krátkodobém podávání

**estrogeny:** jaterní toxicita, možné riziko tromboembolismu a hypertenze, vyšší u ethinyl estradiolu než u přirozených estrogenů.

**Přirozené estrogeny:** přednost před syntetickými.

***Transdermální aplikace:*** přirozenější než p. o., obchází „first-pass metabolismus“ v játrech. U mladých dívek zatím málo zkušeností (gel, náplasti).

**Progestiny:** **pokud léčba trvá déle, k navození menstruačního cyklu** obvykle po 2 letech léčby estrogenem, do umělého cyklu (vliv na vývoj prsů, transformace endometria).

# **Permanenční hypogonadismus**

**CNS**

**Hypotalamus**

**Hypofýza**

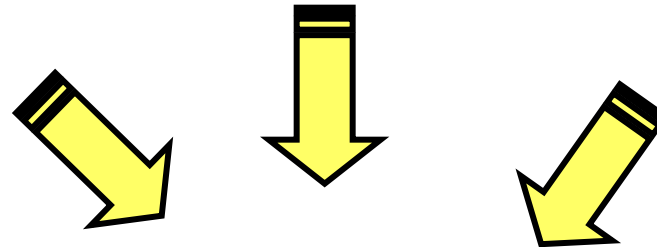
**Syndromy**

**Úrazy**

**Vývoj. poruchy**

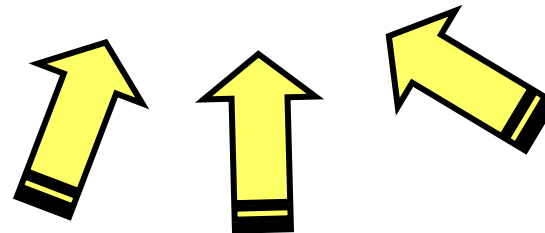
**Následky po léčbě:  
nádory (R, CH, O)  
úrazy, záněty ...  
(centrální, gonády)**

**Gonády: dysgeneze, ageneze,  
Klinefelterův a Turnerův syndrom...**



**Metabolismus  
hormonů**

**HYPOGONADISMUS**



**Citlivost  
na androgeny**

**Systemová onemocnění  
Autoimunity**

# Hypergonadotropní hypogonadismus

↑ FSH, ↑ LH, ↓ T, ↓ E2

# Hypogonadotropní hypogonadismus

↓ FSH, ↓ LH, ↓ T, ↓ E2

# Diagnostika hypogonadismu je u některých stavů možná již v útlém dětství

- Anamnéza podrobná
- Vzhled genitálu
- Celkový vývoj: syndromy, choroby, léčba ...
- Dysmorfické rysy, rozštěpové vady?
- Endokrinologické a další vyšetření  
u malých chlapců někdy mikropenis, oboustranný kryptorchismus, někdy též obojetný vzhled genitálu.

# Klinefelterův syndrom v adolescenci

**Nástup puberty je** spontánní, v obvyklém věku, rozvoj hypogonadismu: střední až pozdní puberta.

**Vývoj sekundárních pohlavních znaků** obvykle **nedosáhne** dospělé normy.

- častá gynekomastie
- vousy obvykle řídké
- objem gonád malý, vývoj penisu může být normální
- maskulinizace obvykle normální

**Hormonální markery** u adolescentů

- **nemusí spolehlivě definovat**, zda případný odběr ejakulátu k zamražení spermií bude pro budoucí reprodukční účely **úspěšný**, někdy úspěch při TESE

**Testosteron: léčba v** adolescenci jen při nízké vlastní tvorbě.

- Většinou je diagnóza stanovena až v dospělosti, méně než 10% rozpoznáno před pubertou.
- Zřejmě jen 25% případů je diagnostikováno během života. Poruchy fertility, poruchy pozornosti, možné častější zdravotní problémy v dospělosti (Ca prsu, tromboembolie, lymfomy, leukemie, DM 2. typ...).

# Turnerův syndrom

- Strukturální nebo numerická abnormalita chromosomu X u žen.
- Malý vzrůst, dysgeneze gonád – diagnóza obvykle v dětském věku.
- Vrozené odchylky vývoje některých orgánů (typicky srdce, ledviny a další), někdy též faciální dysmorfie.
- Fenotypové vyjádření je **variabilní**.
- Až v 30 % případů začíná puberta spontánně, funkce vaječnicků obvykle časně vyhasne.

# Léčba hypogonadismů

- Indukce puberty
- Trvalá hormonální substituce pohlavními steroidy
- Fertilita ???
- HyperHypo: darované gamety, embrya...
- HypoHypo: indukce spermatogeneze,  
indukce ovulace



# Léčíme stavy trvalé a některé stavy přechodné



Konstituční opoždění puberty



Puberta  
nenastupuje



Výrazné  
**psychické**  
problémy



**Indukce puberty**  
*krátkodobá*



Hypogonadismus  
Hyper-, hypo-  
gonadotropní



**Indukce puberty**

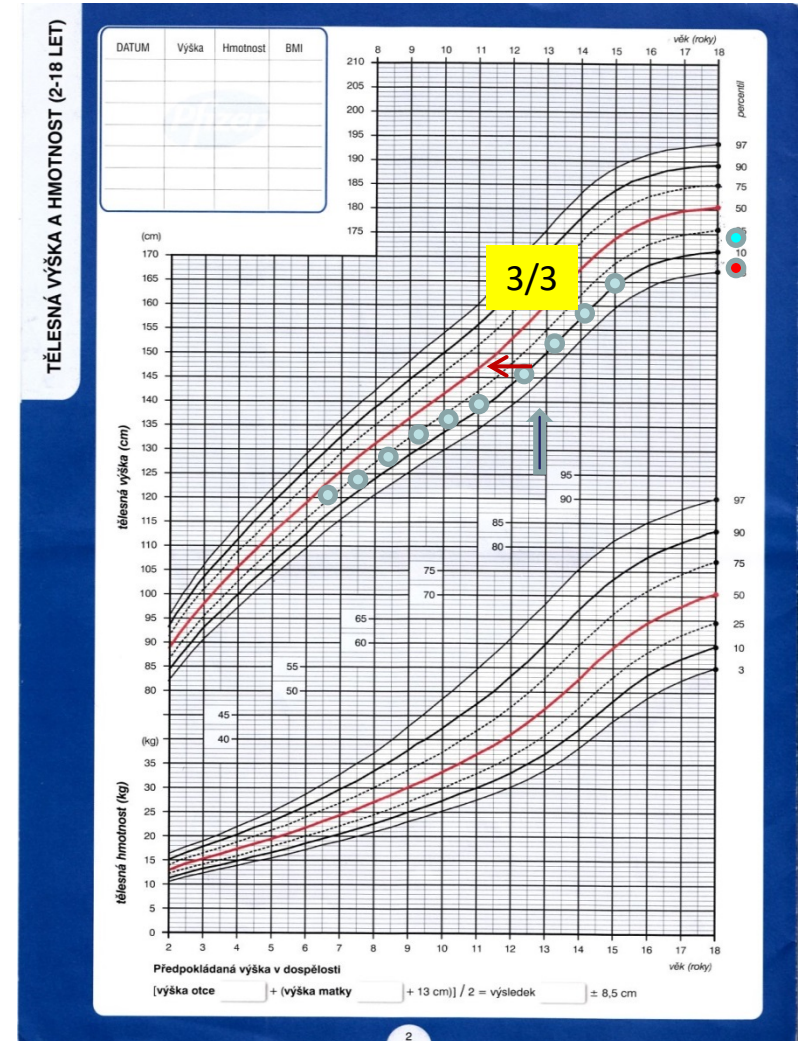


**Náhradní hormonální léčba**  
*celoživotní*

# Chlapci s hypogonadismem: indukce puberty a další substituce

**Zpočátku** se podává **nízká dávka testosteronu**, která **neurychlí kostní maturaci**, obdobně jako při indukci puberty u konstitučního opoždění puberty.

- Puberta po přerušení léčby spontánně **NEPROGREDUJE, na rozdíl od konstitučního opoždění puberty.**
- **Postupně zvyšovat dávku testosteronu á 6 m k obvyklé dávce podávané v dospělosti.**
- Přibližně u **10% GnRH-deficitních pacientů** po léčebném vystavení pohlavním steroidům: spontánní úprava, zvýší se objem varlat, normální hladina testosteronu bez léčby.



## INDUKCE PUBERTY U ŽENSKÉHO HYPOGONADISMU

**NAVODIT A UDRŽET ŽENSKÝ POHLAVNÍ VÝVOJ,  
MENARCHÉ, ARTEFICIÁLNÍ MENSTRUAČNÍ CYKLUS.  
Dávka estrogenu se postupně zvyšuje á 6 měsíců.**

**Estrofem 0,250 mg ob den... MIKROESTROGENIZACE  
MINIESTROGENIZACE  
0,125 .. 0,250 .. 0,500 mg .. 1 mg .. 2 mg**

**Gestagen** (Provera, Duphaston) přidává se podle hormonální cytologie poševní sliznice a vývoje dělohy k navození a udržení umělého menstruačního cyklu.

**Později u trvalých stavů ⇒ sekvenční preparáty**

# Závěr

- Včasná detekce poruchy
- Správný léčebný postup
- Mezioborová spolupráce
- Docílit harmonický vývoj