

Aleksandra Januszek-Trzciakowska, Ewa Małecka-Tendera, Maria Kalina,
Barbara Kalina-Faska

Przedwczesny rozwój gruczołów piersiowych – patogeneza i postępowanie

Z Katedry i Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Przedwczesny rozwój gruczołów piersiowych (thelarche praecox) jest izolowanym wariantem przedwczesnego dojrzewania, ulegającym najczęściej spontanicznej regresji. Patogeneza tego zjawiska nie została dotychczas jednoznacznie wyjaśniona. Większość autorów wyjaśnia ten objaw niepełną aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej lub nadwrażliwością tkanki gruczołowej na niewielkie, fizjologiczne wahania stężeń estrogenów. Z klinicznego punktu widzenia najbardziej istotne jest szybkie różnicowanie z przedwczesnym dojrzewaniem prawdziwym, oraz wnikliwa obserwacja wariantów pośrednich, które mogą wykazywać wolną progresję.

Słowa kluczowe: powiększenie gruczołów piersiowych, dzieci

Premature thelarche – pathogenesis and management

Precocious breast development in girls (thelarche praecox) is an isolated variant of precocious puberty, regressing spontaneously in vast majority of patients. Pathogenesis of this phenomenon has not been identified. Most authors explain it by incomplete activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis or by hypersensitivity of the glandular tissue to low, physiological fluctuations of estrogens concentrations. From the clinical point of view the most essential is to differentiate this form from true central precocious puberty, as well as to carefully follow up intermediate variants which may exhibit slow progression.

Key words: *premature thelarche, children*

Wiek, w którym pojawiają się pierwsze objawy dojrzewania jest zależny od rasy, pochodzenia etnicznego, warunków środowiskowych, klimatu i stanu odżywienia [1, 2]. W 1969 roku Marshall i Tanner opublikowali wyniki badań, w których średni wiek rozwoju gruczołów piersiowych wynosił 11,2 lat, a średni wiek wystąpienia menarche określono na 13,5 lat [3]. Z kolei 12 lat później, w 1997 roku Herman-Giddens i wsp.[2] opublikowali wyniki swoich badań, z których wynika, że obecnie obserwuje się wcześniejsze występowanie cech dojrzewania. W badaniu tym średni wiek rozwoju gruczołów piersiowych amerykańskich dziewczynek rasy białej wynosił 9,9 lat, a u dziewczynek pochodzenia afro-amerykańskiego 8,8 lat. Natomiast średni wiek wystąpienia menar-

che u dziewcząt rasy białej wyniósł 12,8 lat, a u dziewcząt afro-amerykańskich 12,1 lat.

Proces dojrzewania nie zawsze przebiega w sposób fizjologiczny. Przedwczesna aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej prowadzi do wystąpienia przedwczesnego dojrzewania płciowego prawdziwego. Częstość jego występowania w populacji wynosi około 0,6%. [3, 4]. Przedwczesne dojrzewanie prawdziwe występuje znacznie częściej u dziewcząt niż u chłopców. Bridges i wsp. [5] oceniają, że proporcja dziewczęta: chłopcy wynosi 23:1.

Jednym z wariantów przedwczesnego dojrzewania występującym u dziewcząt jest przedwczesny rozwój gruczołów piersiowych (thelarche praecox). Charakteryzuje się powiększeniem gru-

czołów piersiowych przed 8 rokiem życia, przy braku innych objawów dojrzewania. Przebiega bez akceleracji tempa wzrastania i bez przyspieszenia wieku kostnego. Najczęściej występuje u dziewczynek przed ukończeniem drugiego roku życia, rzadziej obserwowany jest w wieku późniejszym. Powszechnie uważa się to zjawisko za łagodny objaw kliniczny, który ulega spontanicznej regresji.

Z uwagi na fakt, że u większości dziewczynek pierwszym objawem przedwczesnego dojrzewania prawdziwego jest rozwój gruczołów piersiowych, bardzo istotne jest wczesne zróżnicowanie tych dwóch zaburzeń dojrzewania. Ma to kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania i szybkiego włączenia leczenia w przypadku potwierdzenia przedwczesnego dojrzewania prawdziwego. Ustalenie rozpoznania thelarche praecox opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych cech: braku innych objawów dojrzewania, braku akceleracji tempa wzrastania (dokonywanej na podstawie analizy pomiarów wzrostu), braku przyspieszenia wieku kostnego (określanego na podstawie zdjęcia rentgenowskiego dłoni i nadgarstka), przedpokwitaniowych wymiarów macicy i jajników oraz braku endometrium w badaniu USG miednicy małej. W przypadku występowania przynajmniej jednego z wyżej wymienionych objawów diagnostykę rozszerza się o badania hormonalne. Najważniejsze dla różnicowania spośród badań hormonalnych jest oznaczenie rezerwy przysadkowej wydzielania gonadotropin, tj. folitropiny (FSH) i hormonu lutemizującego (LH). Test stymulacyjny z użyciem krótko działającego analogu gonadoliberyny (GnRH) ma decydujące znaczenie dla oceny aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej i w przypadku przedwczesnego dojrzewania prawdziwego zawsze charakteryzuje się dominacją wydzielania LH. Diagnostyka hormonalna obejmuje również oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy, a także oznaczenie tyreotropiny (TSH) celem wykluczenia niedoczynności tarczycy. W skład cząsteczek: FSH, LH i TSH wchodzi identyczna pod względem chemicznym podjednostka alfa, stąd w przebiegu niedoczynności tarczycy mogą wystąpić objawy analogiczne jak przy podwyższonym LH czyli objawy przedwczesnego dojrzewania.

Patogeneza thelarche praecox nie została dotychczas jednoznacznie wyjaśniona. Profil wydzielania gonadotropin u pacjentek z thelarche charakteryzuje się dominacją wydzielania FSH nad wydzielaniem LH [6, 7, 8, 9, 10]. Odróżnia to pacjentki z thelarche praecox od pacjentek

z przedwczesnym dojrzewaniem prawdziwym, u których zawsze obserwuje się dominację wydzielania LH [11, 12, 13]. Beck i Stubbe [14], badając wydzielanie gonadotropin u pacjentek z thelarche praecox stwierdzili obecność wzrostu wydzielania LH i FSH w czasie snu, z wyraźną dominacją wydzielania FSH, oraz epizodyczne występowanie pulsów LH o małej amplitudzie w ciągu dnia. W teście stymulacyjnym z GnRH uzyskali natomiast wzrost wydzielania FSH, podczas gdy stężenia LH nie różniły się od normy dla wieku. Uzyskany przez nich profil wydzielania gonadotropin jest identyczny z wydzielaniem u zdrowych dziewczynek we wczesnym okresie dojrzewania, przedstawionym przez Crowley'a i wsp. [15].

Wielu autorów uważa, że thelarche praecox rozwija się w wyniku dużej wrażliwości tkanki gruczołowej na estrogeny [8, 16, 17]. Niektórzy z nich stwierdzili u dziewczynek z thelarche podwyższone stężenia estrogenów [8], które mogą wynikać z przejściowego wydzielania tego hormonu przez pęcherzyki lub torbiele jajnikowe [8, 16, 17]. Dużą wrażliwość gruczołów piersiowych na estrogeny podkreślają Illicki i wsp. [8], a także Pasquino i wsp. [18]. Receptory jajnikowe dla FSH dojrzewają pod koniec życia płodowego, podczas gdy receptory jajnikowe dla LH są aktywne dopiero w okresie dojrzewania. Jajniki mogą więc w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa odpowiadać tylko na wzrost stężenia FSH, który doprowadza do pobudzenia aktywności komórek ziarnistych i pęcherzykowych. W wyniku tego pobudzenia w jajnikach dochodzi do wzrostu pęcherzyków. Efektem zmian w jajnikach jest narastanie stężenia estradiolu w surowicy, które u niemowląt płci żeńskiej może powodować okresowe powiększenie gruczołów piersiowych. Lyon i wsp. [16] twierdzą, że obecność niewielkich, czasami licznych torbieli w jajnikach jest częstym zjawiskiem u dziewczynek przed okresem pokwitania i nie ma ono znaczenia klinicznego. Jednak czasami takie torbiele mogą wykazywać tendencję wzrostową i w efekcie powodować wzrost produkcji estrogenów [19]. Stanhope i wsp. [10] obserwowali w jajnikach dziewczynek z thelarche praecox obecność niewielkich torbieli. Ich ilość nie przekraczała trzech w każdym jajniku, a największy wymiar był mniejszy niż 4 mm. Z kolei Bridges i wsp. [5] nie obserwowali wzrostu pęcherzyków w jajnikach badanych dziewczynek z przedwczesnym rozwojem gruczołów piersiowych. Twierdzą oni, że dominacja wydzielania FSH nie jest wystarczającym czynnikiem do pobudzenia czynności jajników. U dziew-

czynek z thelarche praecox i stwierdzaną w badaniu USG pęcherzykową strukturą jajników obserwuje się podwyższony stosunek LH/FSH po stymulacji analogiem GnRH [20]. Jednak długotrwała obserwacja pacjentek z pęcherzykową strukturą jajników wykazuje, że pomimo bardziej dojrzałego wyglądu ich struktury w badaniu ultrasonograficznym, tempo wzrastania i przebieg dojrzewania płciowego nie odbiegają od obserwowanego u dziewczynek z przedwczesnym rozwojem gruczołów piersiowych i homogennymi jajnikami w badaniu USG [20].

Sugeruje się również możliwość występowania innych źródeł estrogenów. Dumic i wsp. [21] stwierdzili u dziewcząt z thelarche praecox wzrost stężenia nadnerczowego hormonu dehydroepiandrosteronu (DHEA). Sugerują oni, że jego obwodowa konwersja do estradiolu jest odpowiedzialna za przedwczesny rozwój gruczołów piersiowych. Wzrost stężenia estrogenów w surowicy może być także wynikiem dostarczania ich w diecie lub zanieczyszczeń nimi produktów spożywczych [22]. Wysuwana jest również hipoteza, że thelarche praecox rozwija się w wyniku nieprawidłowej, nadmiernej wrażliwości tkanki gruczołowej na stężenia estrogenów pozostające w granicach normy [10].

Prolaktyna (PRL) odgrywa rolę w przygotowaniu ukształtowanego gruczołu sutkowego do laktacji. Prawdopodobnie nie ma ona wpływu na rozwój tkanki gruczołowej w okresie dojrzewania, jednak czasami u chłopców z ginekomastią obserwuje się wzrost stężenia PRL w surowicy, co mogłoby sugerować jej działanie mammotropowe. Wydzielanie PRL u dziewczynek z thelarche praecox badali nieliczni autorzy [21, 23, 25]. Zarówno Caufriez i wsp. [23] jak i Dumic i wsp. [21] stwierdzili jej prawidłowe stężenia i uważają, że nie bierze ona udziału w patogenezie thelarche praecox, jednak obie badane przez nich grupy dziewczynek były nieliczne. Autorzy niniejszej pracy oznaczali stężenia PRL w grupie 102 dziewczynek z thelarche praecox, nie stwierdzając u żadnej z nich podwyższonego wydzielania tego hormonu [25].

W 1995 r. Pasquino i wsp. [24] opublikowali wyniki prospektywnych badań przeprowadzonych w jednej z najliczniejszych grup dziewcząt z thelarche praecox opisywanych w piśmiennictwie. Wśród 100 pacjentek z przedwczesnym rozwojem gruczołów piersiowych u 14 autorzy obserwowali progresję objawów dojrzewania i w konsekwencji wystąpienie przedwczesnego dojrzewania prawdziwego. Obserwacje te kontrastują z dotychczas-

sowymi poglądami, że thelarche praecox jest zjawiskiem samowygasającym, niewykazującym progresji. Jak dotąd obserwacje Pasquino i wsp. nie zostały potwierdzone przez innych autorów. Także autorzy niniejszej pracy nie mogą potwierdzić tych obserwacji. W naszej kontroli od 9 lat pozostaje grupa 102 dziewczynek z tym zaburzeniem dojrzewania i u żadnej dziewczynki nie obserwowaliśmy progresji w kierunku prawdziwego przedwczesnego dojrzewania.

W 1990 roku Stanhope i Brook opisali formę thelarche praecox, określaną jako „thelarche variant” [17], obserwowaną częściej u dziewczynek starszych. W formie tej przedwczesnemu rozwojowi gruczołów piersiowych towarzyszy akceleracja tempa wzrastania lub/i przyspieszenie wieku kostnego. Thelarche variant mogłoby więc stanowić formę pośrednią pomiędzy łagodnym thelarche praecox a przedwczesnym dojrzewaniem prawdziwym. Obserwacje te potwierdzają Garibaldi i wsp. [26].

Analiza piśmiennictwa oraz własne obserwacje autorów wskazują, że długotrwałe monitorowanie dziewczynek z przedwczesnym rozwojem gruczołów piersiowych jest konieczne w postępowaniu z tą grupą pacjentek, gdyż zaburzenie to nie jest zjawiskiem jednorodnym. Oprócz typowych postaci istnieją formy pośrednie, a doniesienia o możliwości progresji skłaniają do śledzenia przebiegu zjawiska aż do momentu rozpoczęcia fizjologicznego procesu dojrzewania.

PIŚMIENNICTWO

1. Frisch RE, Revelle R, Cook S.: *Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: Estimated total water, lean body weight and fat*. Hum. Biol. 1973; 45:469.
2. Herman-Giddens M, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM.: *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in Office Practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings Network*, Pediatrics. 1997; 99: 505.
3. Marshal WA, Tanner JM. *Variations in the pattern of pubertal changes in girls*. Arch. Did. Child. 1969; 44: 291.
4. Marshal WA, Tanner JM.: *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*, Arch. Did. Child. 1970; 45: 13.
5. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD. *Sexual precocity: sex incidence and aetiology*, Arch. Dis. Child. 1994; 70: 116.
6. Beck W, Stubbe P.: *Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche*, Eur. J. Pediatr. 1984; 141: 168.
7. Gajtko-Metera M, Romer TE.: *Test stymulacji gonadotropin w różnicowaniu przedwczesnego dojrzewania płciowego*, Ped. Pol. 1993; 68: 31.

8. Illicki A, Prager Lewin R, Kauli R, Kaufman H, Schachter A, Laron Z.: *Premature thelarche – natural history and sex hormone secretion in 68 girls*, Acta Paediatr. Scand. 1984; 73: 756.
9. Pohlenz J, Habermehl P, Wemme H, Grimm W, Schönberger W.: *Differential diagnosis between premature thelarche and precocious puberty from clinical, hormonal and radiological data*, Dtsch. Med. Wschr. 1994; 119: 1301.
10. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD: *Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty*, Eur. J. Padiatr. 1986; 145: 190.
11. Metera M, Romer TE.: *Etiopatogeneza i leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego*, Klinika 1992; 2: 34.
12. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene PA, Hintz RL. *Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty*, J. Pediatr. 1995; 127: 47.
13. Partsch CJ, Hümmelink R, Lorenzen F, Sippel WG.: *Significance of the LHRH test in the diagnosis of premature sexual development in girls: the stimulated LH/FSH ratio differentiates between central precocious puberty and premature thelarche*, Monatsschr. Kinderheilkd. 1989; 137: 284.
14. Beck W, Stubbe P.: *Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche*, Eur. J. Padiatr. 1983; 141: 168.
15. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr.: *Therapeutic use of pituitary desensitisation with long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52: 370.
16. Lyon AJ, De Bruyn R, Grant DB.: *Transient sexual precocity and ovarian cyst*, Arch. Dis. Child. 1985; 60: 819-822.
17. Stanhope R, Brook CCD.: *Thelarche variant: A new syndrome of precocious sexual maturation?* Acta Endocrinol (Copenh). 1990; 123: 481.
18. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, Cives C, Finocchi G, Maciocci M, Mancuso G, Boscherini B.: *Premature thelarche: a follow up study of 40 girls*, Arch. Dis. Child. 1985; 60: 1180.
19. Murray S, London S. *Management of ovarian cysts in neonates, children and adolescents*, Adolesc. Pediatr. Gynecol. 1995; 8: 64.
20. Zachurzok-Buczyńska A, Januszek-Trzciakowska A, Małecka-Tendera E.: *Czy niehomogenna struktura jajników u dziewcząt z thelarche praecox jest czynnikiem ryzyka przedwczesnego dojrzewania prawdziwego?* Endokrynol Ped 2006,5, 17.
21. Dumic M, Tajic D, Mardesic D, Kalafatic Z.: *Premature thelarche: a possible adrenal disorder*, Arch. Dis. Child. 1982; 57: 200.
22. Saenz de Rodriguez CA, Bongiovanni AM.: *Conde de Borrego L. An epidemic of precocious puberty development in Puerto Rican children*, J. Pediatr. 1985; 107: 393-396.
23. Caufriz A, Wolter R, Govaerts M, L’Hermite M, Robyn C.: *Gonadotropins and prolactin pituitary reserve in premature thelarche*, J. Pediatr. 1977; 91: 751.
24. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Minicchi G.: *Progression of premature thelarche to central precocious puberty*, J. Pediatr. 1995; 126: 11.
25. Januszek-Trzciakowska A, Małecka-Tendera E.: *Oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalna u dziewcząt z przedwczesnym rozwojem gruczołów piersiowych.*: Endokrynol Pol 2000, 51, 401.
26. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C.: *The pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche*, Acta Endocrinol. 1993; 128: 345.

Aleksandra Januszek-Trzciakowska
 Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii
 i Diabetologii Dziecięcej
 Śląskiej Akademii Medycznej
 ul Medyków 16; 40-752 Katowice
 tel. 032 3071654; fax 032 2071653
 email: olatrz@poczta.onet.pl