

KAZUISTIKA

Předčasná puberta u třináctiměsíčního batolete

Precocious puberty in a thirteen-month-old toddler

Kamila Kocourková¹, Jarmila Kruseová², Soňa Cyprová²¹Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s.²Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Kocourková K, Kruseová J, Cyprová S. Předčasná puberta u třináctiměsíčního batolete

Předčasná puberta je definována jako urychlení nástupu puberty o více než 2,5 standardní odchylky (SD) od střední hodnoty populační normy – tedy pokud je patrný růst prsů u dívek před 8. rokem věku nebo zvětšování objemu testes u chlapců před 9. rokem věku. Prezentujeme kazuistiku třináctiměsíční dívky s náhle vzniklým, progredujícím růstem prsů a jemným tmavým pubickým ochlupením. Laboratorní výsledky vyloučily centrální etiologii předčasné puberty, na základě zvýšených hladin estradiolu bylo podezření na periferní předčasnou pubertu (pseudopubertas praecox). Zobrazovací vyšetření ukázala přítomnost rozsáhlé rezistence vycházející z pravého ovaria. Po překladech na vyšší pracoviště byla provedena pravostranná laparotomická adnexektomie. Histologicky byl prokázán juvenilní nádor z buněk granulózy. Po odstranění patologického endogenního zdroje hormonů došlo pozvolna k regresi klinických známek puberty. Dívka je v současné době bez obtíží, zůstává v dispenzarizaci specialistů.

Klíčová slova: předčasná puberta, telarché, estradiol, pseudopubertas praecox, juvenilní nádor z buněk granulózy

SUMMARY

Kocourková K, Kruseová J, Cyprová S. Precocious puberty in a thirteen-month-old toddler

Precocious puberty is defined as the onset of puberty earlier than 2.5 SD of the mean population standard – breast enlargement in girls before 8 years of age or increasing testicular volume in boys before 9 years of age. We present case of a thirteen-month-old girl who suddenly developed progressive breast enlargement and fine dark pubic hair. Laboratory results ruled out central precocious puberty. Due to elevated estradiol levels, peripheral precocious puberty (precocious pseudopuberty) was suspected. Imaging revealed a large mass originating from the right ovary. After referral to a higher-level facility, a laparotomic right-side adnexectomy was performed. Histological examination confirmed a juvenile granulosa cell tumor. Following removal of the pathological source of endogenous hormones, the clinical signs of puberty stepwise resolved. The girl is currently asymptomatic and remains under specialist follow-up.

Key words: precocious puberty, thelarche, estradiol, precocious pseudopuberty, juvenile granulosa cell tumor**Korespondující autorka:**

MUDr. Kamila Kocourková
Dětské oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.
Boženy Němcové 54/585
370 01 České Budějovice
Kocourkova.kamila@nemcb.cz

Předčasná puberta (pubertas praecox) je definována jako urychlení nástupu puberty o více než 2,5 SD od střední hodnoty populační normy – tedy pokud je patrný růst prsů u dívek před 8 lety věku nebo zvětšování objemu testes u chlapců před 9 lety věku).⁽¹⁾

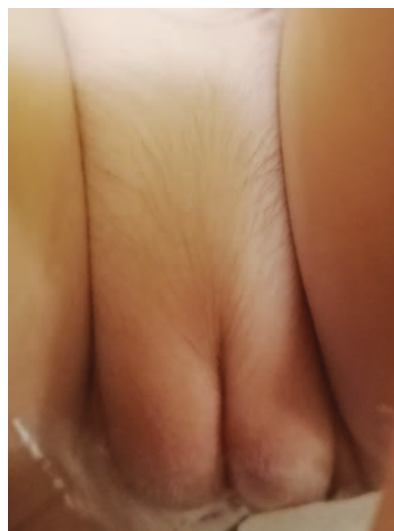
Růst prsů (stadium B2 dle Tanner) je prvním pozorovatelným projevem působení ovariálních estrogenů na periferní tkáň. Malé dívky s **izolovaným zvětšením prsů** (telarché praecox) bez jiných známek pohlavního zrání (není urychlen růst ani kostní věk) bývají častými návštěvníky endokrinologických ambulancí. Většinou jsou mladší

dvou let, zvětšení prsů bývá oboustranné a většinou nepřesáhne stadium B3. Mamilly mají dětský vzhled, jsou růžové, je hmatný parenchym mléčné žlázy. Velikost prsů může v čase kolísat. První období, kdy lze toto izolované telarché praecox pozorovat, je během prvních dvou let života – v období tzv. minipuberty, kdy dochází k vzestupu vlastní produkce estrogenů vlivem přechodné aktivity reprodukční osy. V naprosté většině jde o benigní a přechodnou záležitost.

Pokud je však zvětšení prsů provázeno dalšími projevy puberty, je nutné detailní vyšetření k vyloučení **kompletní**



Obr. 1: Vývoj prsů u 13měsíční dívky – odpovídá stadiu B3



Obr. 2: Vývoj pubického ochlupení u 13měsíční dívky – odpovídá stadiu P2

předčasné puberty. Ta může být buď **centrální** (gonadotropin dependentní, vyvolaná aktivací osy hypothalamus–hypofýza–gonády, kdy laboratorně nacházíme zvýšené hladiny luteinizačního hormonu [LH], folikuly stimulujícího hormonu [FSH] a estradiolu [E2] nebo testosteronu [T]) nebo **periferní** (gonadotropin independentní, vyvolaná zvýšenou hladinou pohlavních steroidů [E2 nebo T] s následnou supresí osy hypothalamus–hypofýza–gonády [LH a FSH pod dolní hranici detekce]). **Periferní předčasná puberta** (pseudopubertas praecox) pak může být etiologie **endogenní** (cysty, tumory, primární hypotyreóza a další) či **exogenní** (např. kojení, potraviny obsahující hormony, endokrinní disruptory).⁽²⁾

KAZUISTIKA

Třináctiměsíční dívka navštívila naši endokrinologickou ambulanci poprvé ve věku 13 měsíců. Maminka udávala zduření levé prsní žlázy, které zaznamenala poprvé přibližně před 1–2 měsíci. Postupně se začala zvětšovat i pravá prsní žláza (obráz. 1). Poté se objevilo jemné chmýří na genitálu v oblasti mons pubis, bylo lehce tmavší barvy (obráz. 2). V posledních dnech matka pozorovala na pleně bělavý výtok. Bolesti hlavy či zvracení u dívky negovala.

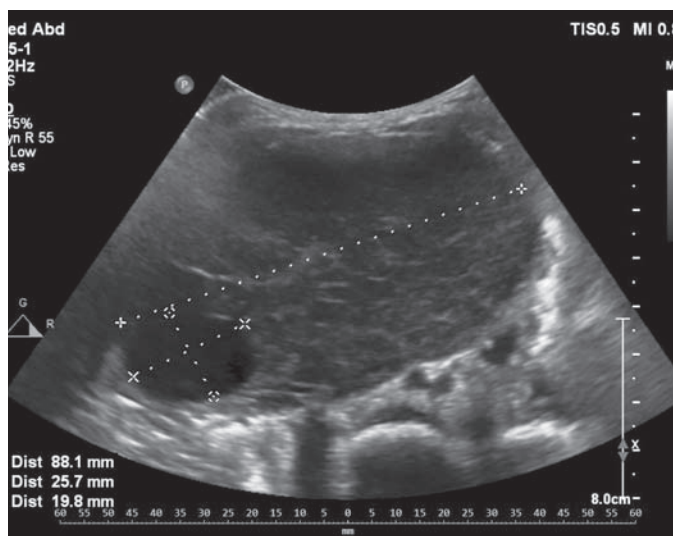
Anamnesticky šlo o dítě ze IV. (II. donošené) gravidity, jednou byla matka na umělém přerušení těhotenství, jednou potratila v časně fázi gravidity. Stávající gravidita byla vedena jako riziková, maminka na začátku krvácela, dostávala utrogestan. Porod proběhl ve 40.+3 gestačním týdnu, spontánně, hlavičkou, porodní hmotnost byla 4080 g a délka 52 cm. Poporodní adaptace proběhla zcela v normě. Psychomotoricky se dívka vyvíjela fyziologicky, vážněji nestonala, byla řádně očkována. Z léků užívala pouze vitamin D. Rodiče dívky i starší bratr jsou zdraví. V době prvního ambulantního vyšetření byla dívka stále částečně kojena, matka ani dívka neužívaly žádné hormonální přípravky, složení stravy nebylo nijak nápadné.

Při klinickém vyšetření šlo o čilé, spokojené dítě, proporcionální postavy, eutrofické, byla přítomna bederní hyperlordóza. Dle percentilových grafů rostla dívka na 90. percentilu

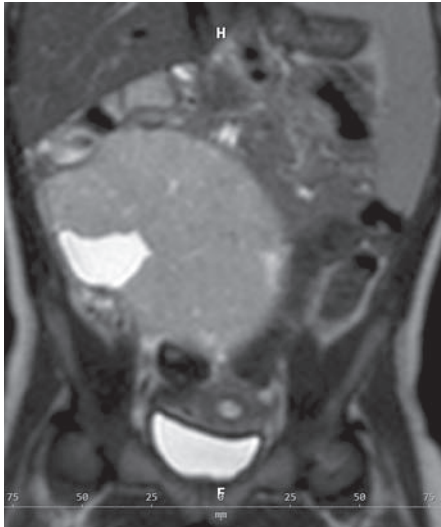
(nad pásmem predikce, střední rodičovská výška odpovídá 159,2 cm). Štítná žláza nebyla hmatná, břicho bylo lehce nad nivoem, měkké, bez hmatné rezistence. Při hodnocení puberty dle Tannera byly nápadné prsy B2–B3, prsní žláza byla hmatná bilaterálně, prsní dvorce byly lehce pigmentované. Na mons pubis bylo patrné tmavší jemné ochlupení, axilární ochlupení nebylo přítomné.

Dívku jsme odeslali do dětské gynekologické ambulance, kde byl proveden stěr z pochvy na kultivaci a na hormonální cytologii. Ultrazvuk malé pánve byl pro neklid a nedostatečnou náplň močového měchýře hodnocen jako orientační. Děloha byla zvětšená v dlouhé ose na 60 mm, pravé ovarium 20 × 16 mm, četný drobný folikulární aparát do 3 mm, levé ovarium nezobrazeno, bez volné tekutiny v malé pánvi.

V laboratorních odběrech byla v krevním obraze patrná hypochromní mikrocytární anémie, hormony štítné žlázy byly v normě, hladina DHEAS byla zvýšena na 104 µg/dl, 17-OHP



Obr. 3: Ultrazvukové vyšetření břicha. Byl verifikován ostře ohraňovaný útvar s tenkou stěnou o výšce 10 cm, hloubce okolo 5,5 cm a šířce okolo 8 cm, uložený lehce vpravo nad močovým měchýřem.



Obr. 4: **Magnetická rezonance břicha. Byla nalezena hladce ohraničená vícelaločnatá tumorózní expanze v dutině břišní více vpravo, sahající od jater až po vchod do malé pánve do blízkosti fundu děložního. Expanze dosahuje velikosti 97 × 59 × 104 mm, v pravé laterální části expanze je přítomna cystická složka velikosti 41 × 34 × 23 mm.**

9,4 nmol/l, prolaktin byl v normě (14,8 µg/dl), hCG < 2U/l. V **LHRH testu** byly nízké hladiny gonadotropinů: na počátku (**0 minut**) – LH pod 0,1 IU/l, FSH 0,3 IU/l, za **40 minut** – LH pod 0,1 IU/l, FSH 0,5 IU/l, za **60 minut** – LH 0,1 IU/l, FSH 0,4 IU/l. Hladiny **estradiolu** však byly vysoké: 0 minut 3,95 nmol/l, 40 minut 4,21 nmol/l, 60 minut 4,26 nmol/l.

Na základě zvýšených hladin estradiolu při potlačených hladinách gonadotropinů jsme začali uvažovat o **periferní etiologii předčasné puberty**. Při kontrolním gynekologickém vyšetření byla již dostupná funkční cytologie: matuční index 0 (PB): 80 (IM): 20 (SF) %, estrogenní účinek byl střední až vysoký, gestagenní účinek chyběl. Kontrolní ultrazvuk provedený v gynekologické ambulanci odpovídal estrogenizovanému terénu: děloha v dlouhé ose 60 mm, pravé ovarium 20 × 18 mm, četný drobný folikulární aparát do 5 mm, levé ovarium 21 × 14 mm, též s četnými folikuly do 5 mm, bez volné tekutiny v malé pánvi. V rámci další diagnostiky jsme též den provedli na našem oddělení doplňující **ultrazvuk břicha** se zaměřením na nadledviny a malou pánvi. Vyšetření neprokázalo patologii v oblasti ledvin a nadledvin. Uterus byl vzhledem k věku zvětšený. Navíc byl popsán **ostře ohraničený útvar s tenkou stěnou o výšce 10 cm, hloubce okolo 5,5 cm a šířce okolo 8 cm, který byl uložen lehce vpravo nad močovým měchýřem**. Jeho obsah byl většinou hypoechogenní, lehce vločkovité struktury, homogenní, jen s jedním anechogenním ložiskem v horní části.

Na základě tohoto nálezu jsme u dívky též den provedli **MRI břicha** v celkové anestezii. Byla verifikována **hladce ohraničená vícelaločnatá tumorózní expanze v dutině břišní více vpravo, sahající od jater až po vchod do malé pánve do blízkosti fundu děložního**. Expanze dosahovala velikosti 97 × 59 × 104 mm, v pravé laterální části expanze byla přítomna cystická

složka velikosti 41 × 34 × 23 mm. Expanze patrně vycházela z pravostranných adnex, levostranná adnexa byla nenápadná. Děloha byla vzhledem k věku zvětšená, ledviny a nadledviny bez patologií. Bylo doplněno vyšetření alfa-fetoproteinu (AFP) s normálním nálezem. Dívka byla následně přeložena na Kliniku dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole.

Tam byla laparotomicky provedena pravostranná adnexektomie. Histologicky byl popsán **juvenilní nádor z buněk granulózy**. Pooperační průběh byl příznivý. Dívka byla vyšetřena geneticky na vrozené predispozice k nádorovým onemocněním. Proběhlo vyšetření skupiny genů onkopanelu CZECANCA metodou NGS (masivně paralelní sekvenování) s negativním výsledkem. Dívka je v současné době sledována v tříměsíčních intervalech v dětské onkologické ambulanci v Motole a v naší endokrinologické ambulanci. V následujících měsících byl patrný výrazný regres prsů bilaterálně, chloupky na genitálu po výkonu přechodně výrazně ztmavly a následně vypadaly, nové se neobjevují. Postupně se zmenšuje děloha, při poslední ultrazvukové kontrole její velikost odpovídala věku pacientky. Hladina estradiolu poklesla k hodnotám kolem 0,05 nmol/l.

DISKUSE

Nádory ovaríí u dětí a dospívajících tvoří jen 1–2 % všech nádorových onemocnění dětského věku. Jejich výskyt je tedy spíše vzácný, incidence je odhadována na 2,6 : 100 tisíc dívek za rok. Ovariální nádory v dětském a adolescentním věku mohou souviset se syndromy predispozice k nádorovým onemocněním a mohou být první známkou tohoto syndromu.

Juvenilní nádor z buněk granulózy patří do skupiny gonadostromálních nádorů, které tvoří přibližně 10–20 % všech ovariálních tumorů u dětí. Jeho výskyt je velmi vzácný – představuje méně než 1 % ovariálních tumorů. U více než 95 % patientek je onemocnění omezeno na vaječník a tyto pacientky s nízkým stadiem onemocnění mají prognózu více než 90 % celkového přežití po chirurgické léčbě – jednostranné adnexektomii. Tento typ nádoru se obvykle manifestuje izosexuální předčasnou pseudopubertou v důsledku zvýšené produkce estrogenu nádorem. Vzácně je spojen s androgenní manifestací.⁽³⁾

ZÁVĚR

Ačkoliv je telarché praecox u dívek pod dva roky věku relativně častá a většinou zcela benigní, je nutné dbát zvýšené opatrnosti a v případě pochybností rozšířit endokrinologické a gynekologické vyšetření. Zobrazovací metody by měly být součástí vyšetřovacího schématu a měly by být prováděny zkušeným lékařem především u dětí mladšího věku. |

LITERATURA

1. **Sperling MA.** Pediatric endocrinology. 4. ed, Philadelphia: Elsevier Saunders 2014: 607–615.
2. **Lebl J, Al Tajj E, Koloušková S, et al.** Dětská endokrinologie a diabetologie. 1. vyd. Praha: Galén 2016: 133–143.

3. **Plevová P, Geržová H.** Vzácné pediatrické ovariální tumory a jejich genetické příčiny. Klin Onkol 2019; 32 (Suppl 2): 2579–2582.