

Przebieg dojrzewania płciowego w wybranych schorzeniach przewlekłych

Puberty in certain chronic illness

Wioleta Umławska, Monika Krzyżanowska

Katedra Antropologii Uniwersytetu Wrocławskiego

Adres do korespondencji: dr Wioleta Umławska
Katedra Antropologii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. Kuźnicza 35; 51-138 Wrocław; tel. (071) 375 22 84; fax (071) 375 26 97; e-mail: wilota@antropo.uni.wroc.pl

Streszczenie

Praca niniejsza stanowi krótki przegląd literatury dotyczącej dojrzewania płciowego w przebiegu wybranych schorzeń przewlekłych. Zaburzenia pokwitania są częstym następstwem chorób chronicznych u dzieci, np. chorujących na astmę oskrzelową, mukowiscydozę, cukrzycę typu 1, a także w niektórych chorobach zapalnych wieku rozwojowego oraz w schorzeniach narządów zmysłów. Najczęściej obserwuje się opóźnienie początku i zaburzenie przebiegu pokwitania, co skutkuje obniżeniem ostatecznej wysokości ciała. Opóźnienie dojrzewania płciowego u dzieci z chorobami przewlekłymi ma złożoną etiologię i jest konsekwencją m.in. niedożywienia, zespołów złego wchłaniania, nawracających stanów zapalnych, zaburzeń endokrynologicznych a także stresu związanego z chorobą. Odmienne na tle schorzeń o charakterze przewlekłym przedstawia się sytuacja dzieci z chorobami narządów zmysłów, tj. wzroku i słuchu. Nieliczne obserwacje dotyczące rozwoju somatycznego i dojrzewania płciowego dzieci niewidomych i głuchych świadczą zazwyczaj o przyspieszonym pokwitaniu tych dzieci w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Zaobserwowano, że im większy stopień nasilenia wady wzroku lub słuchu, tym wcześniejszy wiek pierwszej miesiączki. Przyspieszone pokwitanie tych dzieci może być spowodowane napromieniowaniem ośrodkowego układu nerwowego w terapii nowotworów oraz przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych w obrębie mózgowia. Dostrzega się potrzebę kontynuacji badań z tego zakresu, szczególnie badań longitudinalnych dotyczących wzrastania i dojrzewania płciowego dzieci i młodzieży ze schorzeniami przewlekłymi.

SŁOWA KLUCZOWE: choroby przewlekłe, dojrzewanie płciowe, *menarche*, pokwitaniowy skok wysokości ciała

Abstract

This paper is a literature review of puberty in certain chronic diseases. Abnormal puberty is often reported in children suffering from many chronic diseases, for example: asthma, cystic fibrosis, type 1 diabetes mellitus, inflammatory diseases, children with visual and hearing impairment, and others. Delay in the onset and progression through puberty have a deleterious effect on the normal pubertal growth spurt and contribute to the deficit in final adult height. Malnutrition, toxic substances, side effects of chronic therapy, emotional deprivation and stress are the most important mechanisms responsible for delayed puberty. Delayed puberty and growth failure frequently complicate the clinical course of this children. However, few studies confirm earlier puberty in children with sense organ impairment than in healthy children. The more severe the impairment of the sense organ, the earlier was the age at puberty – the earliest age at menarche was observed in deaf girls and blind girls. The earlier age of puberty may be the outcome of therapies applied during the treatments such as radiation of the central nervous system or surgeries. Further studies are needed to determine how growth and puberty in children with chronic illness are affected by clinical practice.

KEY WORDS: chronic diseases, puberty, menarche, pubertal growth spurt

Wprowadzenie

Szacuje się, że schorzenia przewlekłe stanowią poważną przyczynę problemów zdrowotnych od 10 do 20% dzieci i młodzieży na świecie (1, 2). Do najczęstszych chorób wieku rozwojowego o charakterze przewlekłym należą m.in. schorzenia układu oddechowego, pokarmowego, nerek, zapalne choroby tkanki łącznej, zaburzenia łaknienia oraz rozmaite endokrynopatie (1, 3). Typowymi następstwami schorzeń przewlekłych są: osłabienie tempa procesu wzrastania dziecka z niskorosłością włącznie, opóźnione dojrzewanie kośćca, niższy wzrost ostateczny, niedobór masy ciała oraz zaburzenia dojrzewania płciowego. Konsekwencje chorób chronicznych dla rozwoju fizycznego dziecka zależą głównie od typu schorzenia, jego przebiegu, czasu trwania choroby, sposobu leczenia jak również warunków materialnych rodziców dziecka (4).

Wyniki obserwacji procesu dojrzewania płciowego dzieci ze schorzeniami przewlekłymi wskazują zazwyczaj na opóźnione pokwitanie tych dzieci w porównaniu z populacją dzieci zdrowych. Opóźnione dojrzewanie płciowe jest konsekwencją m.in. niedożywienia, zespołów złego wchłaniania, nawracających stanów zapalnych, nieprawidłowego funkcjonowania osi hormonalnej GnRH-GH-IGF-I, innych zaburzeń endokrynologicznych, a także stresu związanego z chorobą (4, 5).

Astma oskrzelowa

Dane epidemiologiczne wskazują, że ok. 10% populacji w wieku rozwojowym choruje na astmę oskrzelową (6). Dojrzewanie płciowe u dzieci astmatycznych w porównaniu z populacją zdrowych jest z reguły opóźnione, a mechanizm tego zjawiska pozostaje nieznyany. Wśród możliwych przyczyn wymienia się

przede wszystkim wpływ choroby podstawowej i leczenia glikokortykosteroidami (7, 8). Niektórzy badacze tłumaczą opóźnienie pokwitania dzieci astmatycznych zmianą wrażliwości organizmu na leczenie glikokortykosteroidami – z większej w okresie prepubertalnym na mniejszą w okresie pokwitania (9).

Longitudinalne obserwacje procesu rozwoju fizycznego dzieci astmatycznych przeprowadzone przez Balfour-Lynn wykazały znaczne opóźnienie kolejnych stadiów *thelarche* u dziewcząt oraz *pubarche* u obu płci, niezależnie od stopnia nasilenia objawów astmy (7). W innych wieloletnich badaniach rozwoju fizycznego chłopców astmatycznych zaobserwowano z kolei, że szczyt pokwitaniowego skoku wysokości ciała miał miejsce prawie rok później niż u ich zdrowych rówieśników (10).

Nie wszystkie badania nad wzrastaniem dzieci astmatycznych potwierdzają ich opóźnione dojrzewanie płciowe. W opracowaniu Szilágyi-Pągowskiej u chłopców z astmą wykazano wyraźną tendencję do wcześniejszego pokwitania oraz osiągnięcia ostatniego, piątego stadium rozwoju wtórnych cech płciowych, niż to miało miejsce u chłopców zdrowych (6). Wspomniana autorka oceniła także wiek *menarche* dziewcząt astmatycznych, który wyniósł 13,05 roku i nie odbiegał istotnie od obserwowanego u dziewcząt zdrowych. Dowiedziono także, że mimo znacznego opóźnienia dojrzałości szkieletu, wiek pierwszej menstruacji dziewcząt z astmą nie różni się od obserwowanego u dziewcząt zdrowych (9). Zdaniem niektórych autorów może to świadczyć o normalizacji dojrzewania płciowego dzieci chorych na astmę, które pozostają pod stałą opieką medyczną i u których choroba jest właściwie kontrolowana (11).

Mukowiscydoza

Znaczne opóźnienie w wystąpieniu dojrzewania płciowego w porównaniu z dziećmi zdrowymi obserwuje się u chorych na mukowiscydozę. Pierwsza miesiączka pojawia się u chorych dziewcząt zazwyczaj dopiero po 14. roku życia (12, 13). W wieloletnich badaniach rozwoju somatycznego obserwowano także opóźniony oraz znacznie zredukowany pokwitaniowy skok wysokości ciała zarówno dziewcząt, jak i chłopców z mukowiscydozą w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami (14, 15). Opóźnienie wieku *menarche* 59 dziewcząt chorych na mukowiscydozę o ponad 2 lata odnotowały Grabowska i Łuczak w badaniach przeprowadzonych w Polsce w latach 80. XX w. (16). Autorki zaobserwowały także wolniejsze tempo rozwoju II i III-rzędowych cech płciowych u dzieci chorych na mukowiscydozę w porównaniu z populacją dzieci zdrowych. Późną *menarche* u dziewcząt z mukowiscydozą tj. w wieku 14,3-15,6 roku w zależności od doboru próby, odnotowano także w badaniach szwedzkich (17). Głównym powodem opóźnienia pokwitania w mukowiscydozie jest niedożywienie, ale opóźnione dojrzewanie płciowe obserwowano także u dziewcząt, które mimo choroby, wykazywały prawidłowy stan odżywienia organizmu. W badaniach Johannesson i wsp. wiek pierwszej miesiączki u dziewcząt z mukowiscydozą wyniósł średnio 14,9 roku, co oznacza, że była ona opóźniona o prawie 2 lata względem grupy kontrolnej, chociaż chore nie różniły się od dziewcząt zdrowych stanem odżywienia (13). Uważa się, że mutacja genu *CFTR* powoduje także zaburzenie wydzielania gonadoliberyny (GnRH) w podwzgórzu i opóźnia pokwitanie mimo prawidłowego stanu odżywienia. We wspomnianych badaniach Johan-

nesson i wsp. wykazano także, że wiek *menarche* dziewcząt z mukowiscydozą zależy od typu mutacji genu *CFTR* – największe opóźnienie pokwitania obserwowano u dziewcząt z mutacją typu F508 del/F508 del (13).

U dziewcząt chorych na mukowiscydozę częściej niż u osób zdrowych występują zaburzenia hormonalne, które skutkują nieregularnymi cyklami menstruacyjnymi oraz prowadzą do pojawienia się zespołu policystycznych jajników (PCOS). W badaniach profilu hormonalnego oraz USG macicy i jajników dziewcząt w wieku 12-23 lata, wykazano podwyższony poziom LH i LH/FSH oraz PRL, zaś u 40% badanych rozpoznano zespół policystycznych jajników, ale bez charakterystycznych objawów hirsutyzmu i trądziku ze względu na zredukowaną zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (18).

Cukrzyca typu 1

Przypadki zespołu policystycznych jajników z towarzyszącym hirsutyzmem oraz zaburzenia cyklu miesięcznego obserwowano także u dziewcząt z cukrzycą typu 1. Pierwsza miesiączka dziewcząt z cukrzycą jest przeciętnie opóźniona o 1-1,5 roku, zaś występowanie kolejnych stadiów *thelarche* jest przesunięte o 0,5 roku w stosunku do populacji dziewcząt zdrowych (19). W longitudinalnych badaniach 72 sudańskich dzieci z cukrzycą typu 1, zakończonych dopiero po osiągnięciu ostatecznej wysokości ciała zaobserwowano opóźnienie i redukcję pokwitaniowego skoku wysokości ciała badanych, niższy wzrost ostateczny oraz opóźnienie dojrzewania płciowego. Badane dziewczęta osiągnęły pełną dojrzałość płciową w wieku 15,1 roku, zaś chłopcy dopiero w wieku 17,2 roku (20). Zdaniem autorów badań, głównymi czynnikami zaburzającymi rozwój fizyczny dzieci był długi czas trwania choroby oraz niewłaściwa kontrola przebiegu cukrzycy. Wyniki opublikowanych ostatnio badań nad rozwojem fizycznym dzieci z cukrzycą typu 1 wskazują jednak, że mimo dobrej metabolicznej kontroli choroby, wiek *menarche* chorych dziewcząt jest opóźniony średnio o 4 miesiące w stosunku do populacji dzieci zdrowych (odpowiednio 12,60 i 12,25 roku) (21).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W przewlekłych chorobach zapalnych wieku rozwojowego obserwuje się wyraźny związek między wiekiem pokwitania a aktywnością procesu chorobowego (5). Potwierdzają to obserwacje przebiegu dojrzewania płciowego dziewcząt z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (mizs), w których wysoki poziom wskaźników stanu zapalnego dodatkowo korelował z późniejszym wiekiem wystąpienia *menarche* (22). U dziewcząt chorujących na mizs obserwowano opóźnienie wieku *menarche* prawie o 2 lata w stosunku do populacji dzieci zdrowych. U chorych chłopców notowano natomiast zwolnienie lub nawet zahamowanie tempa dojrzewania płciowego spowodowane niewydolnością komórek Leydiga w jądrach (23). Wykazano także, że opóźnienie pojawienia się pierwszej menstruacji dziewcząt ma związek z dłuższym czasem trwania choroby oraz przewlekłym leczeniem glikokortykosteroidami (24).

Prawidłowy wiek pierwszej miesiączki w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obserwowano z kolei u dziewcząt z niewielką aktywnością procesów zapalnych nieleczonych nigdy glikokortykosteroidami (25). W bada-

niach Østensen i wsp. w liczącej 126 osób grupie 24-letnich kobiet chorujących w dzieciństwie na mizs, przeciętny wiek pierwszej miesiączki wynosił 13 lat i nie różnił się od wieku pokwitania obserwowanego u zdrowych kobiet (26). Między obiema grupami nie odnotowano różnic w płodności, ale u osób leczonych w dzieciństwie z powodu mizs zaobserwowano większą skłonność do występowania chorób narządu rodowego, a także częstsze poronienia.

Rozwój fizyczny dzieci niewidomych i niesłyszących

Odmienne na tle przedstawionych wyżej schorzeń o charakterze przewlekłym przedstawia się sytuacja dzieci z chorobami narządów zmysłów tj. wzroku i słuchu. Nieliczne obserwacje dotyczące rozwoju somatycznego i dojrzewania płciowego dzieci niewidomych i niesłyszących świadczą zazwyczaj o przyspieszonym pokwitaniu tych dzieci w porównaniu z dziećmi zdrowymi (27-29). U dziewcząt niewidomych notowano *menarche* od 2 do nawet 8 miesięcy wcześniej niż u dziewcząt widzących. Zaobserwowano również, że im większe upośledzenie wzroku, tym wcześniejszy wiek pierwszej menstruacji – dziewczęta niewidome dojrzewały wcześniej o 0,5 roku niż dziewczęta niedowidzące (odpowiednio 12,4 i 12,9 roku) (28). Zdaniem Zacharias i Wurtman akceleracja pokwitania dziewcząt niewidomych jest następstwem zaburzenia hormonalnej równowagi w organizmie spowodowanego brakiem odpowiedzi siatkówki oka na bodziec świetlny (29). Występowanie przyspieszonego dojrzewania płciowego u dzieci niedowidzących i niewidzących może być także spowodowane napromieniowaniem ośrodkowego układu nerwowego w terapii nowotworów oraz przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych w obrębie mózgowia (28). U dzieci z ubytkami słuchu obserwowano podobną tendencję jak u dzieci z zaburzeniami widzenia – im większy stopień nasilenia wady, tym wcześniejszy wiek wystąpienia dojrzewania płciowego (29, 30).

Przypuszcza się, że upośledzenie zdolności widzenia lub słyszenia, a więc najważniejszych analizatorów narządów zmysłów, skutkuje kumulacją stresu u dziecka, który za pośrednictwem układu nerwowego może powodować wcześniejszą aktywację jądra łukowego w podwzgórzu, osi endokrynej podwzgórze–przysadka–gonady i w następstwie skutkować wcześniejszym dojrzewaniem płciowym (29).

Podsumowanie

Dostrzega się potrzebę kontynuacji badań nad przebiegiem wzrastania i dojrzewania płciowego dzieci chorujących przewlekłe. Konstatacja ta dotyczy szczególnie badań longitudinalnych.

- Milani S., Signorile F., Benso A. i wsp.: *Problems in auxological monitoring of chronic diseases*. Acta. Med. Auxol., 1996, 28, 25-37.
- Pozo J., Argente J.: *Delayed puberty in chronic illness*. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 16, 73-90.
- Ballinger A., Savage M., Sanderson I.: *Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease*. Pediatr. Res., 2003, 53, 205-210.
- Szilágyi-Pągowska I.: *Rozwój somatyczny dzieci i młodzieży z astmą oskrzelową*. Med. Wieku. Rozwoj., 2000, 4 (supl. 1), 5-89.
- Balfour-Lynn L.: *Childhood asthma and puberty*. Arch. Dis. Child., 1985, 60, 231-235.
- Merkus P., van Essen-Zandvliet E., Duiverman E.J. i wsp.: *Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma*. Pediatrics, 1993, 91, 1121-1126.
- Kerrebijn K.F., de Kroon J.P.M.: *Effect on height of corticosteroid therapy in asthmatic children*. Arch. Dis. Child., 1968, 43, 556-561.
- Hauspie R., Susanne C., Alexander F.: *A mixed longitudinal study of growth in height and weight in asthmatic children*. Hum. Biol., 1976, 48, 271-283.
- Sadowska L., Lewandowska J., Waliszko A. i wsp.: *Ocena rozwoju i dojrzewania płciowego dzieci chorych na dychawicę oskrzelową z terenu Dolnego Śląska na podstawie wieloletnich obserwacji*. Ped. Pol., 1986, 61, 717-724.
- Neinstein L.S., Stewart D., Wang C.I. i wsp.: *Menstrual dysfunction in cystic fibrosis*. J. Adolesc. Health Care, 1983, 4, 153-226.
- Johannesson M., Gottlieb C., Hjelte L.: *Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status*. Pediatrics, 1997, 99, 29-34.
- Byard P.J.: *The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis*. Ann. Hum. Biol., 1994, 21, 229-240.
- Haeusler G., Frisch H., Waldhor T. i wsp.: *Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age*. Eur. J. Pediatr., 1994, 153, 158-163.
- Grabowska J., Łuczak B.: *Rozwój biologiczny dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę*. [w:] *Antropologia a medycyna i promocja zdrowia*. (red. A. Mulinowski, H. Stolarczyk). T. 3. Wydawnictwo Uł, Łódź, 1996, 1, 142-154.
- Johannesson M., Carlson M., Bergsten Brucefors A. i wsp.: *Cystic fibrosis through a female perspective: Psychosocial issues and information concerning puberty and motherhood*. Patient. Educat. Counseling, 1998, 34, 115-123.
- Galli-Tsinopoulou A., Moudiou T., Mamopoulos A. i wsp.: *Multifollicular ovaries in female adolescents with cystic fibrosis*. Fertil. Steril., 2006, 85, 1484-1487.
- Codner E., Cassoria F.: *Puberty and ovarian function in girls with Type 1 diabetes mellitus*. Horm. Res., 2009, 71, 12-21.
- Elamin A., Hussein O., Tuvemo T.: *Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes*. J. Diabetes Complications, 2006, 20, 252-256.
- Picardi A., Cipponeri E., Bizzarri C. i wsp.: *Menarche in Type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control*. Fert. Steril., 2008, 90, 1875-1877.
- Alfredo M.: *Relationship between delayed menarche and bone mineralization in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA)*. J. Clin. Dens., 2006, 9: pp.163.
- Woźniak S.: *Reumatoidalne zapalenie stawów – odrębności u dzieci*. Ped. Prakt., 1998, 6, 13-16.
- Rusconi R., Corona F., Grassi A. i wsp.: *Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2003, 16, 285-288.
- Henderson C.J., Specker B.L., Sierra R.I. i wsp.: *Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthr. Rheum., 2000, 43, 531-540.
- Østensen M., Almberg K., Koksvik H.S.: *Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis*. J. Rheumatol., 2000, 27, 1783-1787.
- Umlawska W.: *Age of menarche in girls with sight organ disease*. Anthropol. Rev., 2000, 63, 85-93.
- Umlawska W.: *Wiek pierwszej miesiączki dziewcząt ze schorzeniami narządów zmysłów*. Med. Wieku. Rozwoj., 2006, 10, 903-911.
- Zacharias L., Wurtman R.J.: *Blindness: its relation to age at menarche*. Science, 1964, 144, 1154-1155.
- Malina R.M., Chumlea C.: *Age at menarche in deaf girls*. Ann. Hum. Biol., 1977, 4, 485-488.

Piśmiennictwo

- Geist R., Grdisa V., Otley A.: *Psychosocial issues in the child with chronic conditions*. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2003, 17, 141-152.
- Turner J.L.: *Children with chronic illness*. Med. Up. Psych., 1998, 3, 45-48.

Praca wpłynęła do Redakcji: 2009-xx-xx. Zaakceptowano do druku: 2009-xx-xx.

Konflikt interesów: nie zgłoszono