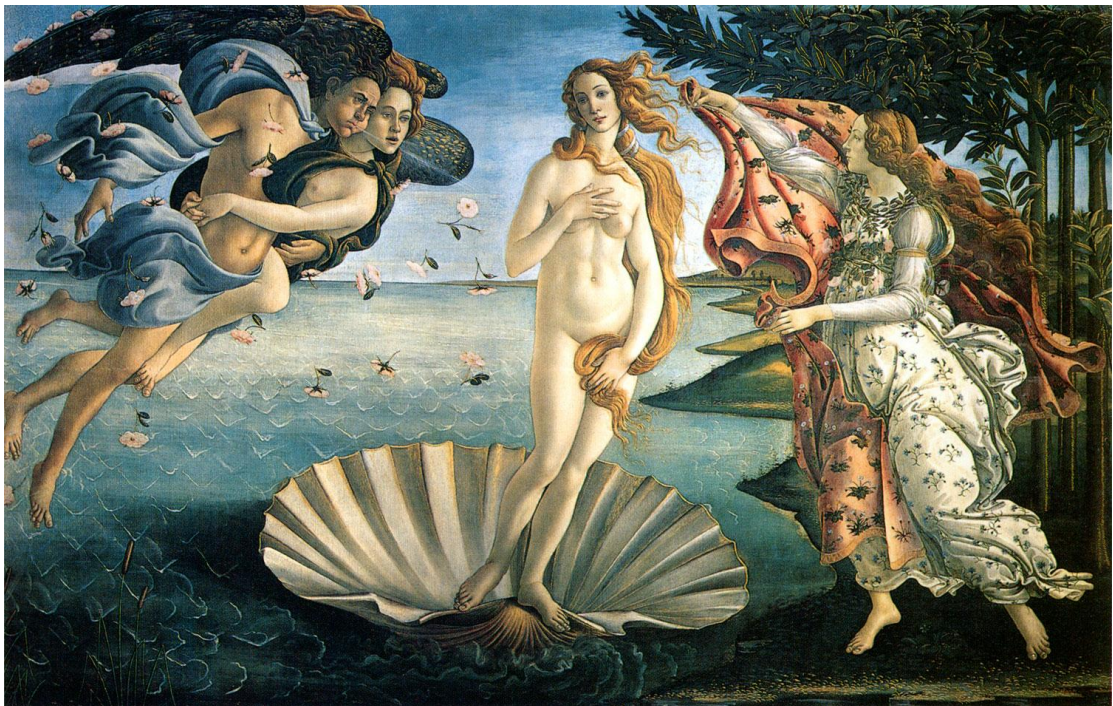


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
"ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ - ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
& ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Η Β Η ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ



Εργασία φοιτητών Ιατρικής Στ' έτους

Υπεύθυνος εργασίας: **Ε. ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ**
Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ
Οκτώβριος, 2005

Πίνακας εξωφύλλου
«**Η γέννηση της Αφροδίτης**»
(Μποτισέλι, Φλωρεντία, Πινακοθήκη Ουφίτσι)

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
"ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ - ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
& ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Η Β Η **ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ**

Εργασία φοιτητών Ιατρικής Στ' έτους

Υπεύθυνος εργασίας: **Ε. ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ**
Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ
Οκτώβριος, 2005

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

... με αίμα χώρισαν ο Κάιν με τον Άβελ και με αίμα λαβώθηκε ο Ηρακλής...

*... με το αίμα του Κυρίου κλείσθηκε η συμφωνία με τον Άνθρωπο και
με αίμα γίνεται το κορίτσι - γυναίκα...*

*Γυναίκα,
που απ' τα σπλάχνα σου βαφτίζεις το άπειρο
παιδί πολυτοκίας
και πλάι στο δάκρυ σου ρέει πηγή αθανασίας
στων ωδίνων σου την πάλη,
σέρνεις μέσα απ' τη σκόνη των καιρών
τα σύνορα του χρόνου μολυβένια κιμωλία.
Εγκυμονούσα ακροβατείς
στου σύμπαντος την κλίνη
και πριν το γήρας αυστηρά το σώμα σου πλαγιάσει,
σε ποθεί το αύριο να του γεννάς ζωή
του μέλλοντος Ανθρώπου.*

Κυριακή Χατζιωαννίδου

Η ήβη είναι μια ιδιαίτερα σημαντική περίοδος στη ζωή ενός ατόμου, καθώς κατά τη διάρκειά της συμβαίνουν εξέχουσες σωματικές και ψυχικές μεταβολές. Όπως όλα τα βιολογικά φαινόμενα, έτσι και η ήβη, ορισμένες φορές, υπόκειται στις ιδιοτροπίες της φύσης. Με τη διεύρυνση των γνώσεών μας, το θέμα της ήβης και των διαταραχών της αποκτά ιδιαίτερη αξία για την Παιδική και Εφηβική Γυναικολογία, αλλά και για την Ιατρική γενικότερα.

Ήταν χαρά για μένα να συνεργασθώ με τις ομάδες των φοιτητών του Στ' έτους της Σχολής μας και να παρακολουθήσω την ολοκλήρωση αυτής της ιδέας από τη στιγμή της "σύλληψής" της μέχρι σήμερα που "έρχεται στο φως".

Αθήνα, Οκτώβριος 2005

**Ε. Δεληγεώρογλου
και οι φοιτητές μου**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- Νιώθουμε την ανάγκη να ευχαριστήσουμε θερμά τον **Καθηγητή Γ.Κρεατσά** για τη δυνατότητα που μας προσέφερε να επεκτείνουμε τις γνώσεις μας και να εμβαθύνουμε σε ένα ιδιαίτερα σημαντικό θέμα, όπως αυτό της Ήβης και των Διαταρακών της, και να συνεργασθούμε ως ομάδα για τη συγγραφή του παρόντος πονήματος.
- Θέλουμε να ευχαριστήσουμε τον **Επ. Καθηγητή Ε.Δεληγεώρογλου**, ο οποίος ήταν ο υπεύθυνος για τη συγγραφή του παρόντος, για την καθοδήγησή του και την αμέριστη βοήθεια και συμπαράστασή του.
- Ακόμη, θέλουμε να ευχαριστήσουμε τον **Μαιευτήρα-Γυναικολόγο κ. Π.Τσίμαρη** για τη συνεχή καθοδήγησή και βοήθειά του σε οποιοδήποτε πρόβλημα, μικρό ή μεγάλο, αφορούσε τη συγγραφή αυτής της εργασίας.
- Τέλος, ευχαριστούμε όλους τους Συνεργάτες του Τμήματος Παιδικής & Εφηβικής Γυναικολογίας που συνέβαλαν στην συγγραφή και παρουσίαση της εργασίας αυτής.

**Οι φοιτητές της ομάδας άσκησης
στη Μαιευτική και Γυναικολογία**

*Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 2005
Ακαδημαϊκό Έτος 2005-2006*

Εργάσθηκαν οι φοιτητές:

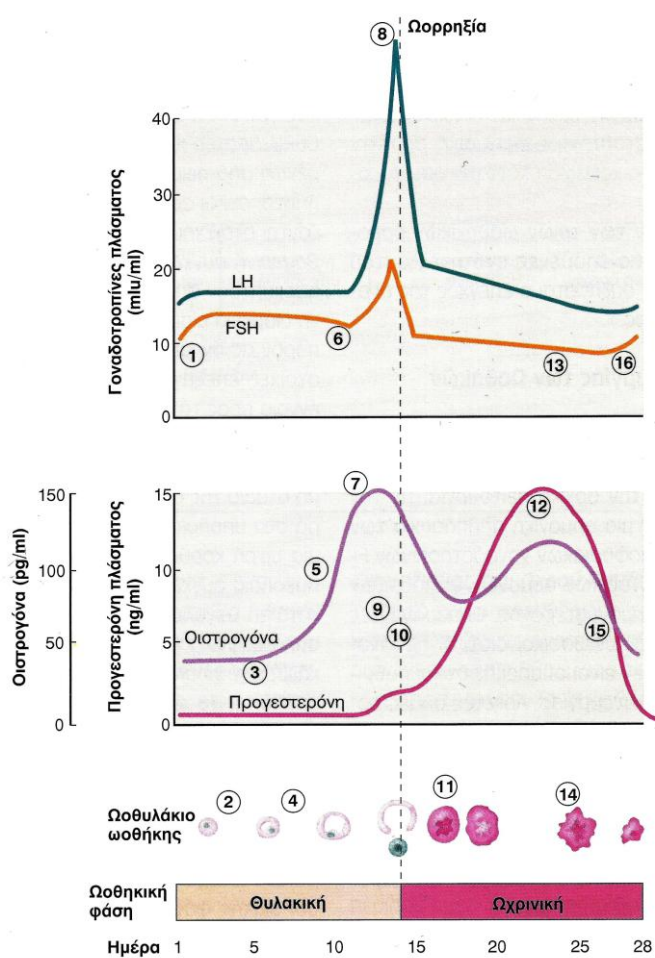
- ΓΙΑΝΝΟΥΤΣΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ
- ΚΑΤΣΙΑΝΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ
- ΜΗΝΑΡΙΤΖΟΓΛΟΥ ΑΛΙΚΗ
- ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ ΑΝΝΑ
- ΝΤΑΚΟΒΑΝΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ
- ΠΑΝΤΑΖΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
- ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
- ΣΤΟΥΠΑ ΑΝΝΑ
- ΣΤΡΑΚΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ
- ΣΤΡΑΤΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ
- ΣΤΡΑΤΗΓΟΣ ΜΙΧΑΗΛ
- ΣΤΡΑΤΙΩΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
- ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ ΠΕΤΡΟΣ
- ΣΥΓΓΕΛΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ
- ΤΣΑΛΑΜΑΝΔΡΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ
- ΤΣΑΛΤΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ-ΔΑΝΑΗ
- ΤΣΑΜΗ ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΑ
- ΤΣΑΡΟΥΧΑ ΕΛΕΝΗ
- ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
- ΤΣΙΑΒΟΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ
- ΤΣΙΝΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
- ΦΑΡΚΩΝΗ ΧΡΥΣΤΑΛΛΑ
- ΦΕΛΟΝΗ ΣΟΦΙΑ
- ΦΕΞΗ ΔΗΜΗΤΡΑ
- ΦΕΡΓΑΔΑΚΗ ΣΩΤΗΡΙΑ
- ΦΛΩΚΑΤΟΥΛΑ ΜΑΡΙΑ
- ΦΩΤΙΚΑ ΕΥΔΟΚΙΑ
- ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ
- ΧΑΛΚΙΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ
- ΧΑΛΟΥΛΗΣ ΣΤΕΡΓΙΟΣ
- ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΔΗΣ ΠΕΤΡΟΣ
- ΧΑΣΑΝ ΣΑΛΗ
- ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ
- ΧΑΤΖΗΙΩΑΝΝΙΔΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ
- ΧΑΤΖΗΚΟΚΚΙΝΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΜΕΡΟΣ Α</u>	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΒΗΣ	15
	Εισαγωγή	17
	Κεφάλαιο 1: Ορμονικό και γεννητικό σύστημα της γυναίκας στην παιδική ηλικία	19
	<i>Στρατάκης Σταύρος</i>	
	Κεφάλαιο 2: Αδρεναρχή και έκκριση ανδρογόνων κατά την εφηβεία	27
	<i>Στούπα Άννα</i>	
	Κεφάλαιο 3: Νευροενδοκρινολογία της ήβης	33
	<i>Στρατηγός Μιχαήλ</i>	
	Κεφάλαιο 4: Η φυσιολογική ανάπτυξη στην ήβη - Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και οστική ανάπτυξη	55
	<i>Στρατιώτης Γεώργιος</i>	
	Κεφάλαιο 5: Ωοθηκικός κύκλος - Έμμηνος ρύση	63
	<i>Στράκα Καλλιόπη</i>	
	Κεφάλαιο 6: Δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου	81
	<i>Στυλιανού Πέτρος</i>	
	Κεφάλαιο 7: Γνωστική και ψυχοκοινωνική ανάπτυξη κατά την εφηβική ηλικία	87
	<i>Γιαννούτσος Σπυρίδων</i>	
 <u>ΜΕΡΟΣ Β</u>	 ΟΜΟΦΥΛΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ	 105
	Εισαγωγή	107
	<i>Τσαρουχά Ελένη</i>	
	<i>Τσατσούλης Γεώργιος</i>	
	Κεφάλαιο 1: Αληθής πρώιμη ήβη	111
	<i>Τσάλτα Δανάη</i>	
	Κεφάλαιο 2: Διάγνωση	117
	<i>Σύγγελου Αγγελική</i>	
	Κεφάλαιο 3α: Όγκοι των ωοθηκών	123
	<i>Τσαρουχά Ελένη</i>	
	<i>Τσατσούλης Γεώργιος</i>	
	Κεφάλαιο 3β: Όγκοι των ωοθηκών	125
	<i>Κατσιάνος Κυριάκος</i>	
	Κεφάλαιο 4: Αυτόνομες ωοθηκικές θυλακιοειδείς κύστεις	131
	<i>Τσαλαμανδρής Σωτήριος</i>	
	Κεφάλαιο 5: Πρώιμη θηλαρχή	135
	<i>Τσαρουχά Ελένη</i>	
	<i>Τσατσούλης Γεώργιος</i>	
	Κεφάλαιο 6: Διαγνωστική προσέγγιση της ασθενούς με ομόφυλη πρώιμη ήβη	141
	<i>Τσάμη Χαραλαμπία</i>	

<u>ΜΕΡΟΣ Γ</u>	ΕΤΕΡΟΦΥΛΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ	151
	Εισαγωγή	153
	<i>Φαρκωνή Χρυστάλλα</i>	
	Κεφάλαιο 1: Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων	157
	<i>Τσιάβος Κωστάκης</i>	
	Κεφάλαιο 2: Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων – Ανεπάρκεια 11Β-υδροξυλάσης	163
	<i>Πανταζής Παναγιώτης</i>	
	Κεφάλαιο 3: Ανεπάρκεια της 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης	169
	<i>Φελώνη Σοφία</i>	
	Κεφάλαιο 4: Όγκοι της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων	175
	<i>Φέξη Δήμητρα</i>	
	Κεφάλαιο 5: Όγκοι ωοθηκών	181
	<i>Φεργαδάκη Σωτηρία</i>	
	Κεφάλαιο 6: Σύνδρομο Cushing	187
	<i>Τσινιάς Γεώργιος</i>	
	Κεφάλαιο 7: Ανδρογόνα: Ενδοκρινολογικές επιδράσεις και αρρενοποίηση	191
	<i>Τσινιάς Γεώργιος</i>	
<u>ΜΕΡΟΣ Δ</u>	ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ - ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΥΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ	195
	Εισαγωγή	
	I. Υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός	197
	<i>Φωτίκα Ευδοκία</i>	
	Εισαγωγή - II. Ευγοναδισμός	199
	<i>Φωτοπούλου Γεωργία</i>	
	Κεφάλαιο 1: Γοναδική δυσγενεσία - Σύνδρομο Turner	201
	<i>Χαλκιάς Σπυρίδων</i>	
	Κεφάλαιο 2: Γνήσια γοναδική δυσγενεσία	207
	<i>Χαλούλης Στέργιος</i>	
	Κεφάλαιο 3: Διάφορα αίτια υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού	213
	<i>Φωτίκα Ευδοκία</i>	
	<i>Φλωκατούλα Μαρία</i>	
	Κεφάλαιο 4: Θεραπεία υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού	223
	<i>Φωτίκα Ευδοκία</i>	
	Κεφάλαιο 5: Νευρική ανορεξία	225
	<i>Φωτοπούλου Γεωργία</i>	
	Κεφάλαιο 6: Συγγενείς ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος	229
	<i>Φωτοπούλου Γεωργία</i>	
	Κεφάλαιο 7: Ατρησία παρθενικού υμένα	241
	<i>Μπακαλάκου Άννα</i>	
	Κεφάλαιο 8: Το σύνδρομο πλήρους απευαισθητοποίησης στα ανδρογόνα (Complete Androgen Insensitivity Syndrome, CAIS)	247
	<i>Χαραλαμπούδης Πέτρος</i>	

<u>ΜΕΡΟΣ Ε</u>	ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ ΜΕ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ	253
	Εισαγωγή	255
	<i>Χατζηγεωργίου Στέλιος</i>	
	Κεφάλαιο 1: Αιτίες υπογοναδοτροφικού - υπογοναδισμού	257
	<i>Στεργίου Δημήτριος</i>	
	<i>Ντακοβάνου Βασιλική</i>	
	<i>Μηναριτζόγλου Αλίκη</i>	
	<i>Χατζηϊωαννίδου Κυριακή</i>	
	Κεφάλαιο 2: Κλινική εικόνα πρωτοπαθούς αμηνόρροιας	271
	<i>Μηναριτζόγλου Αλίκη</i>	
	<i>Χατζηϊωαννίδου Κυριακή</i>	
	<i>Χατζηκόκκινου Παρασκευή</i>	
	Κεφάλαιο 3: Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού	277
	<i>Χασάν Σαλή</i>	
	<i>Χατζηγεωργίου Στέλιος</i>	



Μ Ε Ρ Ο Σ Α

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΒΗΣ

Ως ήβη χαρακτηρίζεται η περίοδος μετάβασης από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή. Χαρακτηρίζεται από σημαντικές ορμονικές αλλαγές που οδηγούν στην εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και στην απόκτηση της ικανότητας για αναπαραγωγή. Στη διάρκεια της ήβης συμβαίνουν επίσης σημαντικές μεταβολές στην ψυχολογική και γνωστική κατάσταση του ατόμου.

Ο χρόνος έναρξης της ήβης δύναται να επηρεάζεται από τη φυλή, την κληρονομικότητα, το κλίμα, τη διατροφή και τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Είναι γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια μετατόπιση της ηλικίας έναρξης της ήβης προς τις νεαρότερες ηλικίες, κάτι που αποδίδεται στη βελτίωση της διατροφής και των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών σε αρκετές χώρες. Σε μελέτες που αφορούν τον πληθυσμό των ΗΠΑ διαπιστώθηκε ότι το 50% των κοριτσιών εμφάνιζαν ανάπτυξη μαστών σταδίου 2 κατά Tanner σε ηλικία 9,5-9,7 ετών, ενώ ένα ποσοστό 20% σε ηλικία κάτω των 8 ετών. Στην ίδια δημοσίευση δε διαπιστώνεται μεταβολή στην ηλικία της εμμηναρχής ή στην πλήρη ανάπτυξη μαστών (στάδιο 5 κατά

Tanner) τα τελευταία 30 χρόνια (Lee PA et al.: Age of puberty: data from the United States of America APMIS 2001 Feb;109(2):81-88).

Δύο είναι τα σημαντικότερα γεγονότα της μεταβατικής αυτής περιόδου: η αδρεναρχή και η γοναδαρχή. Η αδρεναρχή συμβαίνει λίγα χρόνια νωρίτερα από τη γοναδαρχή και συνίσταται στην έκκριση ανδρογόνων από τον επινεφριδιακό φλοιό, ενώ με την έννοια γοναδαρχή εννοούμε το σύνολο των πολύπλοκων εκείνων διεργασιών, με τις οποίες δύνανται οι γεννητικοί αδένες να εκπληρώσουν τη λειτουργία τους.

Στα επόμενα κεφάλαια, γίνεται λόγος για την κατάσταση του ορμονικού και γεννητικού συστήματος του θήλεος ατόμου στην νηπιακή και παιδική ηλικία, για την αδρεναρχή και γενικότερα για την έκκριση των ανδρογόνων στη γυναικεία ήβη, για τη νευρο-ενδοκρινολογία της ήβης, για τη σωματική ανάπτυξη και τη σκελετική ωρίμανση, για τον ωοθηκικό κύκλο και το φαινόμενο της εμμήνου ρύσεως, για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του γυναικείου φύλου και τέλος για την ψυχολογική και γνωστική εξέλιξη της εφήβου.

Ορμονικό και γεννητικό σύστημα της γυναίκας στην παιδική ηλικία

Στρατάκης Σταύρος

Η περίοδος αυτή στη ζωή του κοριτσιού παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζεται από μια υποτυπώδη, υπαρκτή όμως λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος και των ωοθηκών. Οι αλλαγές που παρατηρούνται στην εξωτερική εμφάνιση σε αυτή την ηλικία δεν είναι θεαματικές, αλλά η ανάπτυξη του σώματος και των διαφό-

ρων οργάνων, σε συνδυασμό με τις ψυχικές και πνευματικές διαφοροποιήσεις, λαμβάνουν χώρα σταθερά με βάση τις περιόδους εξέλιξης. Αυτό που σίγουρα ποικίλλει σε κάθε περίπτωση είναι ο ρυθμός εμφάνισης αυτών των αλλαγών, αφού το περιβάλλον σε συνδυασμό με το ιδιαίτερο γενετικό υλικό αποτελούν παράγοντες ελέγχου.

1.1. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες

Κατά τη γέννηση παρατηρείται διαπλακουντιακή μεταφορά οιστρογόνων (οιστραδιόλης ως επί το πλείστον της τάξεως των 500-1500 ng/ml) και χοριακής γοναδοτροπίνης, γεγονός που αναστέλλει προσωρινά τη λειτουργία της υποφύσεως. Ο μεταβολισμός όμως και η αποβολή αυτών με τα ούρα προκαλεί μια αντιδραστική και απότομη αύξηση των γοναδοτροπινών FSH και LH, η οποία οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των ωοθυλακίων και ωρίμανση αυτών έως το στάδιο τρία (οχηματισμός θυλακικής κοιλότητας). Μετά το 1^ο έτος, υπό την επίδραση των ωοθηκών, αναστέλλεται με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης αντίδρασης η έκκριση γοναδοτροπινών και προοδευτικά σταθεροποιούνται σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα και ελάχιστη ποσότητα στα ούρα.

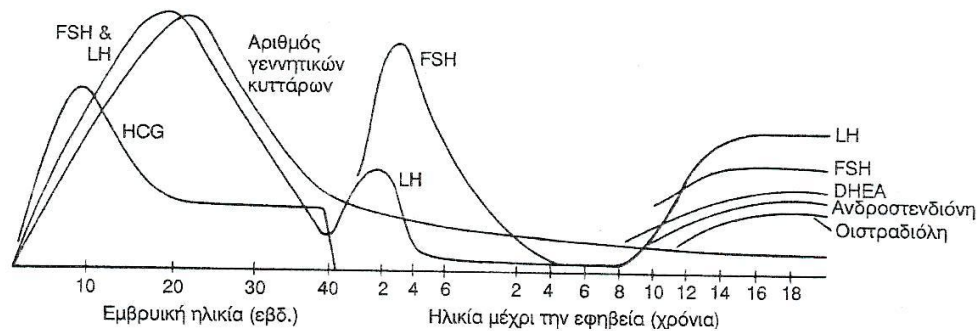
Από το 4^ο έως το 10^ο έτος ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες είναι σε καταστολή. Τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και στεροειδικών ορμονών κατά την περίοδο αυτή είναι αποτέλεσμα δύο μηχανισμών: α) της εξαιρετικά υψηλής ευαισθησίας του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα στην αρνητική παλίνδρομη επίδραση των

χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων στην παιδική ηλικία και β) της ενδογενούς καταστολής, από το κεντρικό νευρικό σύστημα, της υποθαλαμικής έκκρισης της GnRH. Έχει διαπιστωθεί ότι εάν χορηγηθεί σε μικρά κορίτσια εξωγενώς GnRH κατά ώσεις για κάποιο χρονικό διάστημα, θα παρατηρηθεί ενεργοποίηση του άξονα και θα οδηγήσει τελικά στην εκδήλωση εμμήνου ρύσεως με φυσιολογικό γεννητικό κύκλο. Επιπλέον, οι τιμές της FSH που αποβάλλονται στα ούρα των κοριτσιών αυτής της ηλικίας πρέπει να εξαπλαιοστούν για να φθάσουν εκείνες των ενηλίκων γυναικών και οι ποσότητες της LH να δεκαπλασιαστούν.

Επίσης φαίνεται ότι στα κορίτσια δεν υπάρχει κυκλικό σχήμα εκκρίσεως LH αλλά χαμηλή συνεχής παραγωγή, που μόνο κατά την πιο προχωρημένη περίοδο της παιδικής ηλικίας, όταν δηλαδή προετοιμάζεται η ήβη, αρχίζει να παρουσιάζει εκκριτικές αιχμές στη διάρκεια του ύπνου. Στην αρχή δηλαδή του ύπνου παρατηρείται μια σχετικά χαμηλή συγκέντρωση της LH που φθάνει το 33% των τιμών που παρατηρούνται προς το τέλος του

ύπνου. Αρκετές ενδείξεις υπάρχουν σήμερα για το ότι αυτή η αύξηση της εκκρίσεως της LH οφείλεται σε αντίστοιχη έκκριση του εκλυτικού-υποθαλαμικού παράγοντα των γοναδοτροπινών (LHRH). Η νυκτερινή μορφή της έκκρισης της LH επεκτείνεται προοδευτικά και την ημέρα και όταν προστεθεί και η εμφάνιση ενός μεγάλου εκκριτικού κύματος κάθε 20-30 μέρες, η έκκριση της LH λαμβάνει την οριστική μορφή που παρουσιάζει στην ώριμη γυναίκα. Η εμφάνιση του εκκριτικού κύματος της LH οφείλεται στη θετική παλίνδρομη ρύθμιση που ασκούν τα οιστρογόνα. Η ικανότητα του υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος να αντιδρά σε αυτή τη διέγερση εμφανίζεται στα μέσα της ήβης.

Στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας παρατηρείται στα κορίτσια βαθμιαία άνοδος της τιμής των οιστρογόνων. Ενώ δηλαδή κατά το 3^ο έως 5^ο έτος η στάθμη τους είναι εξαιρετικά χαμηλή, με την πάροδο της ηλικίας παρουσιάζονται σε ανικνεύσιμες τιμές. Τα ωοθηκικής προέλευσης οιστρογόνα αυξάνονται παράλληλα με την ανάπτυξη των μαστών. Όταν αυτή η ανάπτυξη φθάσει στο τρίτο στάδιο, η ανίχνευση οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι δυνατή. Συσχέτιση της στάθμης της οιστραδιόλης γίνεται και με την οστική ηλικία του κοριτσιού. Έτσι, οστική ηλικία 12 ετών αντιστοιχεί με στάθμη οιστραδιόλης 45 pg/ml. Αύξηση παρατηρείται και στις τιμές της οιστρονής, αλλά η σχέση οιστραδιόλης/οιστρονής ανεβαίνει σημαντικά όσο το κορίτσι πλησιάζει στην ήβη.



Εικ. 1: Μεταβολές της συγκέντρωσης των γοναδοτροπινών, των φυλετικών στεροειδών και του αριθμού των γεννητικών κυττάρων από την εμβρυϊκή ζωή μέχρι την εφηβεία (Hacker/Moore).

1.2. Λοιπές ορμονικές επιδράσεις

Οι πρώτες ενδοκρινικές διαφοροποιήσεις στα επινεφρίδια, προς το τέλος της προεφηβικής ηλικίας, αναφέρονται στην παραγωγή ανδρογόνων από την έσω ή δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων. Μεταξύ των 6-9 χρόνων αυξάνουν βαθμιαία στον ορό του αίματος τα επίπεδα της DHEA, της DHEA-S και της Δ₄A. Η αύξηση των επινεφριδιακών ανδρογόνων, που είναι γνωστή ως αδρεναρχή, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της τρίχωσης των μασχαλών και του εφηβαίου και είναι ανεξάρτητη από τη γοναδοτροπική

έκκριση ή από τα επίπεδα των ωοθηκικών στεροειδών.

Η ανάπτυξη στα παιδιά χαρακτηρίζεται μετά το δεύτερο χρόνο της ζωής και μέχρι την εφηβεία από σχετικά σταθερούς ρυθμούς που ανέρχονται σε 5-6 εκ. και 2,5 kg το χρόνο, και αυτοί οι ρυθμοί αφορούν και στα δύο φύλα. Η φυσιολογική ανάπτυξη στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την κατάλληλη διατροφή, το υγιές ψυχοκοινωνικό περιβάλλον και τα επαρκή επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH, Growth Hormone) και θυρεοειδικών

ορμονών. Η δράση της GH στον σκελετό γίνεται κυρίως μέσω της ηπατικής παραγωγής των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων (IGFs). Οι IGFs είναι ισχυρές μιτογόνες ουσίες που παίρνουν μέρος στη ρύθμιση της σωματικής ανάπτυξης και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Η δράση τους καθορίζεται από τη βιοδιαθεσιμότητα των ελεύθερων κλασμάτων των IGFs που με τη σειρά τους αλληλεπιδρούν με τους ομόλογους υποδοχείς τους. Τα επίπεδα των ελεύθερων κλασμάτων

ρυθμίζονται από τον ρυθμό παραγωγής, την κάθαρσή τους και το βαθμό δέσμευσής τους από τις δεσμευτικές τους πρωτεΐνες (IGFBPs). Οι τελευταίες αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών που δεσμεύουν με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση τους IGFs. Οι IGFBPs δεν καθορίζουν μόνο τη βιοδιαθεσιμότητα των IGFs, αλλά φαίνεται πως έχουν και απευθείας δράση στη διαδικασία της ανάπτυξης μέσω υποδοχέων ανεξάρτητη από εκείνη των IGFs.

1.3. Εσωτερικά και εξωτερικά γεννητικά όργανα

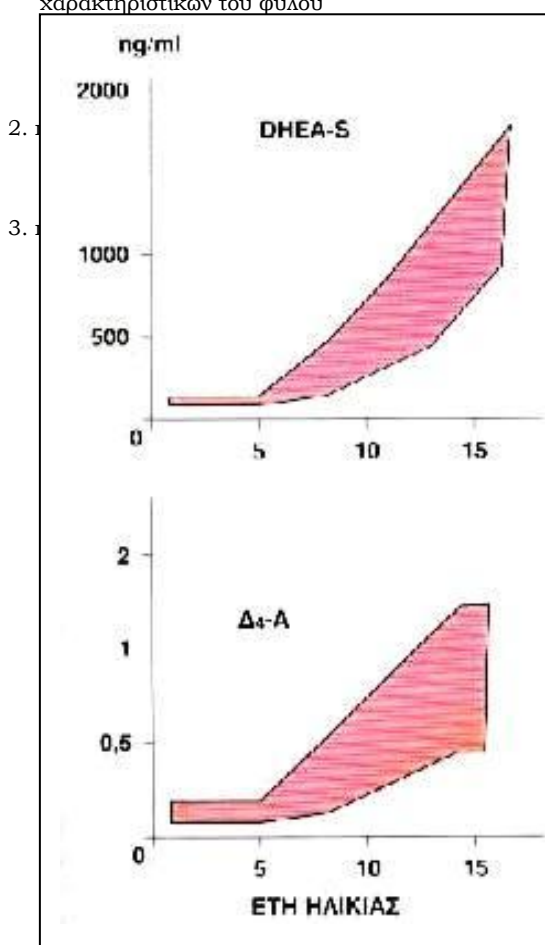
Η ανατομία των γεννητικών οργάνων στο κορίτσι διαφέρει σημαντικά από εκείνη της ενήλικης γυναίκας. Τη στιγμή της γεννήσεως βέβαια είναι δυνατόν να υπάρχουν διαφορές, που οφείλονται στις ορμόνες της μητέρας. Δεν είναι σπάνιο δηλαδή να παρουσιασθεί σε θηλυκά νεογνά αιμόρροια από τον κόλπο, διόγκωση των μαστών και της μήτρας, ωρίμανση του κοιλιακού επιθηλίου και σαφής επίδραση των οιστρογόνων στον τράχηλο και το ενδομήτριο. Τα φαινόμενα όμως αυτά εξαφανίζονται σιγά-σιγά με την πάροδο των ημερών, καθώς η στάθμη των οιστρογόνων στο αίμα του νεογνίου πέφτει. Έτσι μένει πια το γεννητικό σύστημα του κοριτσιού ανεπηρέαστο από εξωγενείς ουσίες και τα όργανά του παίρνουν τη χαρακτηριστική παιδική μορφή τους που περιγράφεται παρακάτω.

Αιδοίο: η κλειτορίδα, η ουρήθρα και τα μικρά χείλη του αιδοίου στο κορίτσι προβάλλουν προς τα έξω πολύ πιο έντονα από ό,τι στην ενήλικη γυναίκα κι αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι τα μεγάλα χείλη στην παιδική ηλικία είναι πολύ λιγότερο αναπτυγμένα. Το υποδόριο λίπος είναι επίσης σε μικρότερη ποσότητα σε σχέση με τη γεννητική ηλικία. Τούτο επηρεάζεται επίσης από τις συνθήκες διατροφής του παιδιού.

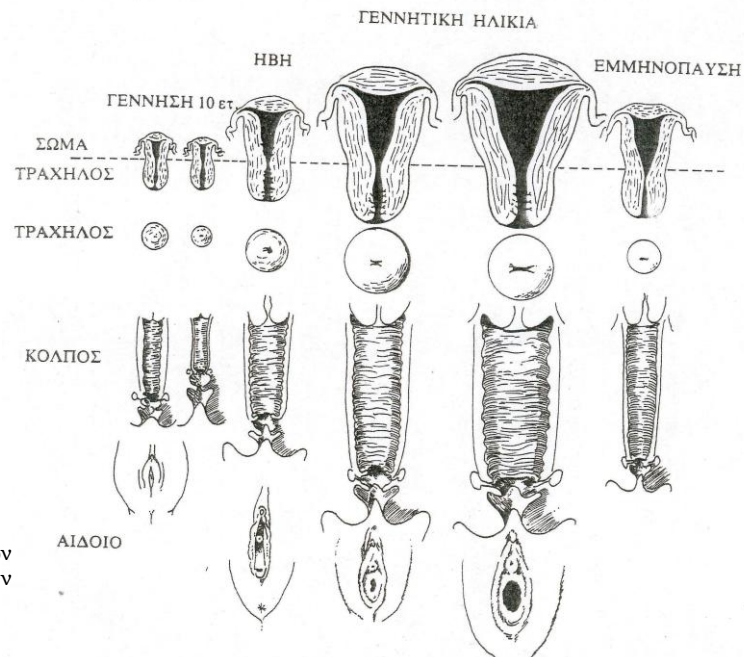
Με την πάροδο των ετών και παράλληλα με την υπόλοιπη σωματική ανάπτυξη μεγαλώνουν βαθμιαία το αιδοίο και η κλειτορίδα, αλλά μόνο στην ήβη παίρνουν τη θεαματικά διάφορη μορφή της ώριμης γυναίκας.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΩΝ

1. πρωτοπαθής αμηνόρροια με έλλειψη χαρακτηριστικών του φύλου



Εικ. 2: Η έκκριση της DHEA-S και της Δ₄-ανδροστενδιόνης (Δ₄A) κατά την αδρεναρχή. Η έγχρωμη περιοχή προσδιορίζει τα φυσιολογικά όρια των τιμών.



Εικ. 3. Ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων της γυναίκας από την γέννηση μέχρι την εμμηνόπαυση

Ο παρθενικός υμένας επίσης, που τη στιγμή της γέννησης παρουσιάζεται αρκετά παχύς λόγω των ορμονών της μητέρας, γίνεται τις επόμενες ημέρες λεπτός και λείος. Εμφανίζει επίσης μικρές και λεπτές πτυχώσεις που κατευθύνονται προς το κεντρικό άνοιγμά του από την περιφερική του πρόσφυση. Το άνοιγμα αυτό είναι διαμέτρου 0,4-0,5 εκ. τη στιγμή της γεννήσεως και μένει έτσι μέχρι το τέλος της παιδικής ηλικίας. Τότε πια αρχίζει να αλλάζει μορφή και μέγεθος, διότι τόσο το αιδοίο όσο και ο κόλπος επηρεάζονται από τις ωοθηκικές ορμόνες. Έτσι, με την εμφάνιση της ήβης, το άνοιγμα του παρθενικού υμένα έχει πιάσει πια σε διάμετρο το ένα εκατοστόμετρο. Αλλά και ο ίδιος ο υμένας παχύνεται πολύ και γίνεται πλούσιος σε τριχοειδή αγγεία που εύκολα αιμορραγούν.

Οι αδένες του Bartholini υπάρχουν στη θέση τους από την εμβρυϊκή κιόλας ζωή. Εν τούτοις δεν ενεργοποιούνται παρά μόνο όταν αρχίσει η έκκριση οιστρογόνων. Οι παραουρηθρικοί αδένες, και από αυτούς συγκεκριμένα οι αδένες του Skene, είναι επίσης ανεπτυγμένοι κατά την έναρξη των σεξουαλικών σχέσεων. Εν τούτοις είναι δυνατό να εμφανίζονται προβλήματα και στην παιδική ηλικία,

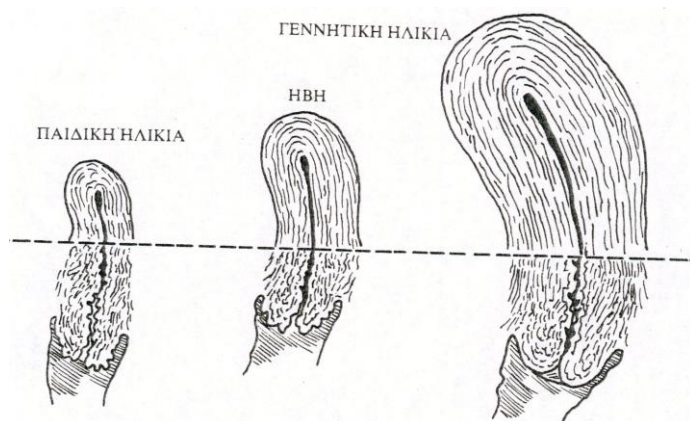
όπως είναι συγγενείς ή επίκτητες κύστες ή άλλους όγκους.

Κόλπος: Ανάλογες διαφοροποιήσεις παρουσιάζει και ο κόλπος, ο οποίος στη γέννηση εμφανίζεται σαν ένας σωλήνας μήκους 4 περίπου εκ.. Όσο βέβαια διαρκεί η οιστρογονική μητρική διέγερση δυνατό να υπάρχουν στον κόλπο του νεογέννητου πολλά από τα χαρακτηριστικά της γεννητικής ηλικίας. Η κερατινοποίηση των στιβάδων του κοιλιακού τοιχώματος, το όξινο pH που κυμαίνεται μεταξύ 4,0 και 5,0, η αφθονία γλυκογόνου και η κοιλιακή χλωρίδα, που είναι όμοια με εκείνη της ενήλικης γυναίκας, αποτελούν τις περισσότερες φορές τον κανόνα στα νεογέννητα κορίτσια. Αυτά όμως διαρκούν μόνο λίγες εβδομάδες, διότι βαθμιαία το κοιλιακό επιθήλιο ατροφεί και μετατρέπεται σε λεπτή ατροφική μεμβράνη, που μοιάζει με εκείνη της μετά την εμμηνόπαυση ηλικίας. Το πολύστιβο επιθήλιο δηλαδή με τα είκοσι περίπου στρώματα κυττάρων αντικαθίσταται τώρα από δύο έως οκτώ κυτταρικές στιβάδες, ενώ συγχρόνως οι λακτοβάκιλλοι δίνουν τη θέση τους σε άλλους μικροοργανισμούς, με αποτέλεσμα την ελάττωση του γαλακτικού οξέος και την αλκαλικότερη αντίδραση του κοιλιακού υγρού. Επίσης εξαφανίζονται και τα κερατινοποιημένα κύτταρα της επιφανειακής στιβάδας

τού κολπικού τοιχώματος. Τα παραπάνω φαινόμενα διαρκούν μέχρι την ήβη, έως ότου δηλαδή οι ωθήκες του κοριτσιού αρχίσουν να παράγουν τις δικές τους ορμόνες. Τότε αναστρέφονται για άλλη μια φορά οι πιο πάνω εκδηλώσεις από τον κόλπο, που όπως έγινε πια αντιληπτό αποτελεί ιδιαίτερα ευαίσθητο όργανο-στόχο για τις ορμόνες της ωθήκης και πιο πολύ μάλιστα για τα οιστρογόνα. Βαθμιαία λοιπόν και όσο το παιδί πλησιάζει στην ήβη το κολπικό επιθήλιο παχαίνει και μαλακώνει, το περιεχόμενο κολπικό υγρό αυξάνει και γίνεται πιο όξινο και ο δείκτης ωριμάνσεως των σιβάδων του παρουσιάζει ολόένα και περισσότερα κερατινοποιημένα κύτταρα. Παράλληλα και τα κύτταρα όλων των σιβάδων του επιθηλίου παρουσιάζονται μεγαλύτερα και εμφανίζουν μέτριου μεγέθους πυρήνες με πρωτόπλασμα που χρωματίζεται πολύ ελαφρά.

Στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας το βάθος του κολπικού σωλήνα κυμαίνεται από 4,5-6 εκ. Εξ αιτίας της ελλείψεως ελαστικότητας και της λεπτής κατασκευής του επιθηλίου κατά την εποχή αυτή, η διατασιμότητα του κόλπου είναι πολύ ελαττωμένη. Με την ορμονική ωθηκική ενεργοποίηση όμως, που σιγά-σιγά εμφανίζεται όσο πλησιάζει η εφηβική εποχή, ο κόλπος αυξάνει σε μέγεθος φθάνοντας τα 9-11 εκ. Παράλληλα αυξάνουν η διατασιμότητα και η ελαστικότητά του, αποτέλεσμα τόσο της μεταβολής που έγινε στο επιθήλιο του αλλά και της γενικότερης αύξησής που παρατηρείται σε όλο το σώμα του παιδιού κατά την εποχή αυτή. Η ανάπτυξη, αντίθετα, των κολπικών θόλων καθυστερεί κάπως μέχρι την αρχή της ήβης.

Μήτρα: Στη γέννηση του κοριτσιού η μήτρα, σαν επίσης ευαίσθητο όργανο-στόχος απέναντι στα οιστρογόνα, παρουσιάζεται κάπως μεγαλύτερη σε σχέση με τα υπόλοιπα όργανα του σώματος και το σωματικό βάρος του νεογνίου. Μετά την παρέλευση όμως μερικών εβδομάδων και όταν η επίδραση των ορμονών της μητέρας έχει εξαφανιστεί, η μήτρα υποστρέφει και παίρνει τις παιδικές της διαστάσεις, που σε μήκος κυμαίνονται μεταξύ 2-3 εκ. Ο τράχηλος της μήτρας τις ημέρες της γεννήσεως δεν φαίνεται να προέχει σημαντικά μέσα στην κολπική κοιλότητα. Το επιθήλιο του είναι ίδιο με εκείνο του ανώτερου κολπικού τοιχώματος ώστε να μη γίνεται εύκολη η διάκριση του εξωτερικού τραχηλικού στομίου. Επίσης απουσιάζει τελείως και οποιαδήποτε μορφή τραχηλικής εκκρίσεως και όλα αυτά στη μακρά σχετικά διάρκεια της παιδικής ηλικίας μέχρι την αρχή της ήβης. Με τα πρώτα όμως σημεία ορμονικής ενεργοποίησης ο τράχηλος αλλάζει μορφή και σχήμα. Μεγαλώνει δηλαδή σε μήκος και παίρνει μια κωνοειδή μορφή αρχίζοντας κάπως να προέχει μέσα στο τέλος του κολπικού σωλήνα. Παράλληλα σημειώνονται μεταβολές και στα επιθηλιακά του στοιχεία που επιτρέπουν τη διάκρισή τους από το κολπικό επιθήλιο. Χαρακτηριστική είναι και η μεταβολή των αναλογιών του σώματος της μήτρας σε σχέση με τον τράχηλο. Στην παιδική δηλαδή ηλικία η σχέση του μήκους του τραχήλου προς το μήκος του σώματος είναι 2:1 υπέρ του τραχήλου. Αντίθετα, μετά την ήβη, η σχέση αυτή αναστρέφεται υπέρ του σώματος της μήτρας (1:2), έτσι ώστε ο τράχηλος να αποτελεί το 1/3 του συνολικού μήκους ολόκληρης της μήτρας.



Εικ. 4: Η σχέση του τραχήλου προς το σώμα της μήτρας στην παιδική, εφηβική και αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας

Σάλπιγγες: Την εποχή της γεννήσεως οι σάλπιγγες έχουν μήκος 1-2 εκ. περίπου και παρουσιάζονται σαν λεπτές χορδές. Βαθμιαία όμως αυξάνονται σε μέγεθος μέχρι την ήβη, οπότε και παίρνουν τις διαστάσεις και τη μορφολογία της ενήλικης γυναίκας.

Ωοθήκες: Έχουν μέγεθος φασολιού περίπου στη γέννηση του κοριτσιού. Έχουν παρατηρηθεί σε παιδικές ωοθήκες ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ωριμάνσεως, που πιστοποιούν την υποθαλαμοϋποφυσιακή κινητοποίηση και εξηγούν μια υποτυπώδη ωοθηκική δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται στην παιδική ωοθήκη, έξτος από άφθονα αρχέγονα και πρωτογενή ωοθυλάκια, και πολλά άλλα σε πιο προχωρημένα στάδια αναπτύξεως καθώς και ατρητικές μορφές τους. Τα μεμονωμένα ωοθυλάκια μοιάζουν πολύ με εκείνα της ενήλικης, άλλα η έσω θήκη είναι συχνά παχύτερη. Το αγγειακό δίκτυο είναι σαφές και τα κύτταρα της έξω θήκης διακρίνονται ευκολότερα. Παρά τα κοινά μορφολογικά στοιχεία της παιδικής ωοθήκης με εκείνα της εφηβικής, τα ωοθυλάκια στην πρώτη περίπτωση δε φθάνουν σε ρήξη και έτσι δεν απελευθερώνεται ωάριο ούτε σχηματίζεται ωρό σωματίο. Κατά την παιδική ηλικία όμως η ωοθήκη αυξάνεται προοδευτικά σε μέγεθος λόγω υπερπλασίας τού στρώματος και των αγγείων.

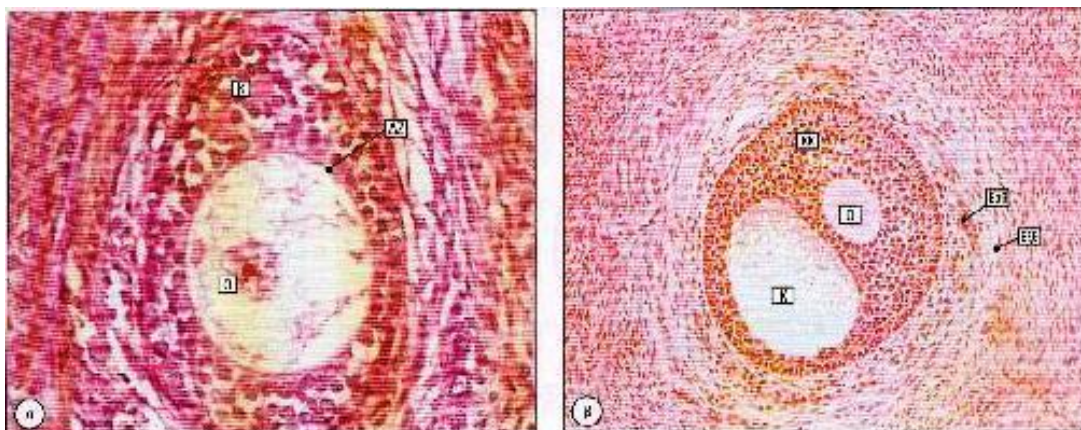
Κάτω από το επιπολής ή βλαστικό επιθήλιο αρχίζει να εμφανίζεται ο ινώδης χιτώνας, με την ανάπτυξη του οποίου τα αρχέγονα ωοθυλάκια απωθούνται προς τις βαθύτερες μοίρες του στρώματος της ωοθήκης. Το στρώμα αυτό αυξάνεται σε πάχος προοδευτικά, σχηματίζοντας έτσι την τελική μορφή της φλοιώδους μοίρας της ωοθήκης.

Έτσι κατά το 11ο- 12ο έτος της ηλικίας, η ωοθήκη εμφανίζει κεντρικά τη *μυελώδη μοίρα* που είναι μαλθακή και σπογγώδης και αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, με πολλά αγγεία και νεύρα, και περιφερικά τη *φλοιώδη μοίρα* που εμφανίζει δύο τμήματα: την

επιπολής ζώνη ή ινώδη χιτώνα και τη βαθύτερη, που αντιπροσωπεύει το *στρώμα* και περιέχει τα ωοθυλάκια. Κατά την εποχή αυτή η επιφάνεια της ωοθήκης είναι ίδια με εκείνη της ήβης, με μόνη διαφορά την απουσία ωχρών σωματίων.

Από πρόσφατες έρευνες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έγινε κατορθωτή η περιγραφή των διαφόρων μορφών ωοθυλάκιων και η εκτίμηση της λειτουργικής ωριμότητας της παιδικής ωοθήκης. τα ωοθυλάκια δηλαδή της παιδικής ωοθήκης μπορούν να ταξινομηθούν στους παρακάτω τέσσερις τύπους:

- α) αρχέγονα: αποτελούνται μόνο από το *ωοκύτταρο*, που δεν έχει ακόμη υποστεί καμιά διαίρεση και περιβάλλεται από ένα στίχο αποπλάτυσμένων κοκκιωδών κυττάρων. Αυτά τα ωοθυλάκια αποτελούν την πηγή από την οποία τελικά θα προκύψουν οι επόμενες πιο εξελιγμένες μορφές.
- β) πρωτογενή ωοθυλάκια ή ωοθυλάκια χωρίς κοιλότητα: είναι μεγαλύτερα από τα προηγούμενα, περιέχουν πιο αναπτυγμένα ωοκύτταρα που περιβάλλονται από μία ή περισσότερες στιβάδες κυβοειδών κοκκιωδών κυττάρων.
- γ) δευτερογενή ωοθυλάκια ή μικρά ωοθυλάκια με κοιλότητα: τα ωοθυλάκια αυτά χαρακτηρίζονται από το βαθμιαίο σχηματισμό μιας *κοιλότητας* που ονομάζεται *θυλακική* ή *θυλακικό άντρο*. Αυτό δημιουργείται από τη μετακίνηση κοκκιωδών κυττάρων προς την περιφέρεια του ωοθυλάκιου, το οποίο γεμίζει προοδευτικά με το *θυλακικό υγρό*.
- δ) μεγάλα ωοθυλάκια με κοιλότητα: είναι παρόμοια με τα προηγούμενα, με τη διαφορά ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη θυλακικής κοιλότητα και εμφανίζουν ωριμότερα μορφολογικά στοιχεία.



Εικ. 5: **A.** Μικροφωτογραφία ενός πολύστιβου πρωτογενούς ωοθυλακίου. Τα κοκκιώδη κύτταρα (Κ) μετά τον πολλαπλασιασμό τους σχηματίζουν ένα χιτώνα πάχους 3-5 κυτταρικών στιβάδων. Ανάμεσα στο ωοκύτταρο (Ω) και τα κοκκιώδη κύτταρα είναι εμφανής η ροζ χρωματισμένη διαφανής ζώνη (ΔΖ). **B.** Μικροφωτογραφία δευτερογενούς ωοθυλακίου που σχηματίζεται με το συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων (ΚΚ), την εμφάνιση μιας κοιλότητας γεμάτης με υγρό, το άντρο (Κ) και τη συμπίκνωση των στρωματικών κυττάρων γύρω από το ωοθυλάκιο, ώστε να σχηματίσουν μια εσωτερική στιβάδα από στρογγυλά κύτταρα (έσω θήκη, Έσω) και μια εξωτερική στιβάδα με μικρότερα ατρακτοειδή κύτταρα (έξω θήκη, Έξω).

Ανάλογα με την ποσοστιαία εκπροσώπηση των διαφόρων μορφών των ωοθυλακίων γίνεται και η σταδιοποίηση ή ταξινόμηση της ωοθηκικής αναπτύξεως στην παιδική ηλικία με τον παρακάτω τρόπο:

Στάδιο πρώτο: Η ηρεμούσα ή αδρανής ωοθήκη, περιέχει αρχέγονα ανενεργά ωοθυλάκια του πρώτου τύπου. Μερικές φορές μπορεί να ανευρεθεί και ένα ωοθυλάκιο του δεύτερου τύπου, δηλαδή πρωτογενές χωρίς όμως αυτό να θεωρείται αρκετό για να διαφοροποιήσει το στάδιο.

Στάδιο δεύτερο: Η ωοθήκη που παρουσιάζει αρχόμενη ανάπτυξη και η

οποία περιέχει, εκτός από τα αρχέγονα, και πρωτογενή ωοθυλάκια. Σε αυτή την ωοθήκη μπορεί μερικές φορές να βρεθεί και ωοθυλάκιο με κοιλότητα, δηλαδή δευτερογενές, αλλά η συνολική του διάμετρος δεν υπερβαίνει τα 0,5 χιλ.

Στάδιο τρίτο: Η ενεργητικά αναπτυσσόμενη ωοθήκη περιέχει τα αρχέγονα, πρωτογενή και δευτερογενή ωοθυλάκια. Σ' αυτήν επίσης παρατηρούνται άτρητα κυστικά ωοθυλάκια καθώς και μερικά ινοποιημένα. Δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινιστεί αν ο ρυθμός αναπτύξεως της παιδικής ωοθήκης και η εξέλιξη από το ένα στάδιο στο άλλο είναι συνεχής ή γίνεται κατά ώσεις.

Αδρεναρχή και έκκριση ανδρογόνων κατά την εφηβεία*Στούπα Άννα***2.1. Αδρεναρχή**

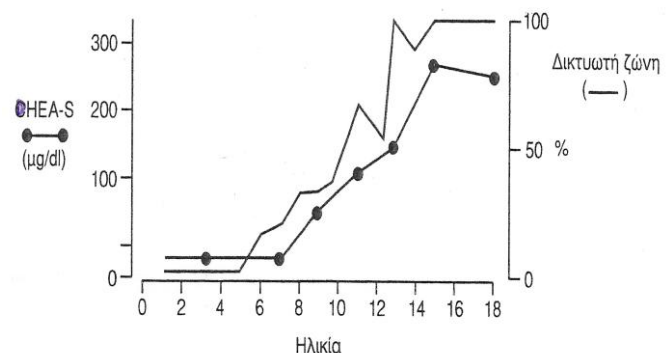
Η αδρεναρχή συνιστά μαζί με την γοναδαρχή τα δύο κεντρικά γεγονότα της ήβης. Η αδρεναρχή είναι η πρώτη ορμονική μεταβολή της εφηβείας κατά την οποία αυξάνεται προοδευτικά η παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Χρονικά η περίοδος αυτή αρχίζει στα κορίτσια μεταξύ 6-7 ετών και τελειώνει με το τέλος της εφηβείας. Τα παραγόμενα ανδρογόνα είναι η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και η ανδροστενδιόνη και είναι όλα ασθενή ανδρογόνα.

Η αδρεναρχή προηγείται της γοναδαρχής (αυξημένη παραγωγή των στεροειδών των γονάδων) κατά 2 έτη περίπου. Εκδηλώνεται κλινικά με την εφηβαρχή, δηλαδή την εμφάνιση τριχοφυΐας στο εφηβαίο και τις μασχάλες και με μικρή επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης και της οστικής ωρίμανσης μεταξύ 6,5-8,5 ετών.

Δεν είναι γνωστό αν εξωεπινεφριδιακοί ή ενδοεπινεφριδιακοί παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση της αδρεναρχής, είναι βέβαιο όμως ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής συμβαίνουν μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές των επινεφριδίων.

Οι μορφολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της δικτυωτής ζώνης ως συνεχούς ζώνης μεταξύ 6-15 ετών. Μέχρι την ηλικία των 2 ετών δεν υπάρχει δικτυωτή ζώνη· μεταξύ 2-6 ετών αναπτύσσονται διάσπαρτες εστίες δικτυωτών κυττάρων, ενώ μετά το 6ο της ζωής οι εστίες αυτές συνενώνονται και σχηματίζουν μια

συνεχή δικτυωτή ζώνη. Υπενθυμίζεται ότι η δικτυωτή ζώνη είναι ο κύριος τόπος παραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων, και έτσι ερμηνεύεται η παράλληλη αύξηση της DHEA-S και ανάπτυξης της δικτυωτής ζώνης (Εικόνα 1).



Εικ. 1: Ηλικιακή διακύμανση των επιπέδων DHEA-S

Για την εμφάνιση της αδρεναρχής έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορες θεωρίες, οι επικρατέστερες όμως είναι:

- Η έκκριση ACTH δε μεταβάλλεται κατά την εποχή της αδρεναρχής, αλλά μεταβάλλεται η απάντηση των στεροειδών στη διέγερση της ACTH, ώστε τελικά να παράγονται – αναλογικά – περισσότερα ανδρογόνα σε σχέση με τα άλλα στεροειδή των επινεφριδίων. Το φαινόμενο αυτό εξελίσσεται παράλληλα με την ανάπτυξη της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων.

- β) Ενδοεπινεφριδιακές αιτίες, που περιλαμβάνουν μεταβολές της δραστηριότητας των μικροσωματικών ενζύμων των επινεφριδίων. Πράγματι, έχει βρεθεί αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων 17-υδροξυλάση και 17,20-δεσμολάση και ελάττωση της 3β-HSD κατά την αδρεναρχή. Αυτές οι μεταβολές θα μπορούσαν να προκαλέσουν μικρή ελάττωση της κορτιζόλης πλάσματος με αντίστοιχη οριακή αύξηση της ACTH ή άλλου παράγοντα, επαρκή για τη διέγερση σύνθεσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων.
- γ) Πρόσφατα ανακαλύφθηκε στον άνθρωπο ένας υποφυσιακός παράγοντας (παράγοντας της αδρεναρχής) που διεγείρει την έκκριση της DHEA-S από τα επινεφρίδια.

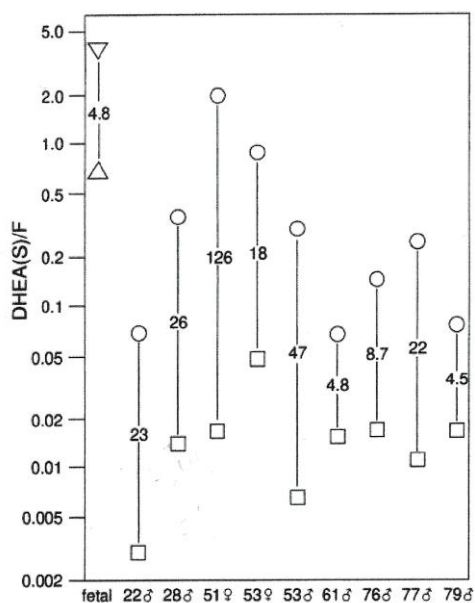
Σε μια μελέτη των Schiebinger RJ, Albertson BD και συν. 1980¹, μελετήθηκε η σχέση της ένταξης της αδρεναρχής και της ήβης με αλλαγές στη δραστηριότητα των μικροσωματικών ενζύμων των επινεφριδίων και συγκεκριμένα της 17-υδροξυλάσης, της 17,20 δεσμολάσης και της 3β-HSD.

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν άτομα ηλικίας 3 μηνών έως 60 ετών. Τα άτομα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, με γνώμονα την ηλικία έκαστου κατά τη λήψη των δειγμάτων από τα επινεφρίδια. Στην ομάδα 1 συμπεριλήφθηκαν παιδιά ηλικίας 3-8 μηνών (n=3), στην ομάδα 2 συμπεριλήφθηκαν παιδιά ηλικίας 2-9 ετών πριν την αδρεναρχή ή με πρώιμη αδρεναρχή (n=4) και στην ομάδα 3 συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ηλικίας 20-60 ετών (n=5). Οι επινεφριδιακοί αδένες ελήφθησαν κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή αυτοψιών και αμέσως τοποθετήθηκαν σε πάγο. Μέσα από την πρώτη ώρα από τη λήψη των επινεφριδίων έγινε αφαίρεση του λιπώδους και συνδετικού ιστού, ομογενοποίηση και ακολούθως φυγοκέντρηση με σκοπό να λάβουμε τα μικροσωματικά ένζυμα των επινεφριδίων. Ακολούθησαν αναλύσεις με στόχο τον καθορισμό της δραστηριότητας των ενζύμων. Καμιά σημαντική διαφορά στη δραστηριότητα του ενζύμου 3β-HSD δεν διαπιστώθηκε μεταξύ των τριών ομάδων, αν και η κατά μέσο όρο δραστηριότητα της 3β-HSD αυξήθηκε κατά 80% από την

ομάδα 1 στην ομάδα 2 και σημείωσε πτώση κατά 24% από την ομάδα 2 στην ομάδα 3. Ένας τετραπλασιασμός της δραστηριότητας της 17,20 δεσμολάσης ($P<0,002$) και της 17-υδροξυλάσης ($P<0,001$) παρατηρήθηκε μετά την αδρεναρχή (ομάδα 3 σε σύγκριση με την ομάδα 2).

Στη μελέτη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε η υπόθεση ότι η αδρεναρχή είναι αποτέλεσμα ελάττωσης της δραστηριότητας της 3β-HSD. Από την άλλη μεριά, τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η αύξηση των DHEA, DHEA-S και ανδροστενδιόνης στο πλάσμα ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης δραστηριότητας των 17,20 δεσμολάσης και 17-υδροξυλάσης.

Σε μια άλλη μελέτη των Endoh A, Kristiansen S και συν. 1996², έγινε σύγκριση των ιδιοτήτων των ζωνών των επινεφριδιακών φλοιών μεταξύ ενηλίκων και εμβρυϊκών ιστών με τη χρήση Northern blotting και RIA. Επινεφρίδια ενηλίκων λήφθηκαν από δωρητές νεφρού ή από άτομα που υπεβλήθησαν σε νεφρεκτομή για νεφρικά νεοπλάσματα. Επινεφρίδια εμβρύων λήφθηκαν από αποβληθέντα κυήματα 14-17 εβδομάδων. Έγινε διαχωρισμός της δικτυωτής από την στηλιδωτή ζώνη των επινεφριδίων και τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν. Μετά από 5 ημέρες επώασης σε μέσο χωρίς ορό, έγινε αφαίρεση ορού που εκτέθηκε σε cAMP ανάλογα για 24 ώρες. Παρατηρήθηκαν διαφορετικοί λόγοι εκκρινόμενων DHEA/κορτιζόλης μεταξύ των δύο κυτταρικών πληθυσμών. Το διαφορετικό αυτό πρότυπο στεροειδογένεσης συνοδεύτηκε από μια πολύ χαμηλότερη έκφραση του ενζύμου 3β-HSD στα κύτταρα της δικτυωτής ζώνης. Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε ότι η μεγαλύτερη τιμή του λόγου DHEA/κορτιζόλη ήταν 2,1 και παρατηρήθηκε σε καλλιέργεια δικτυωτής ζώνης. Η τιμή αυτή ήταν 126 φορές μεγαλύτερη από την τιμή 0,016 που παρατηρήθηκε σε κύτταρα στηλιδωτής ζώνης του ίδιου αδένος (Εικόνα 2).

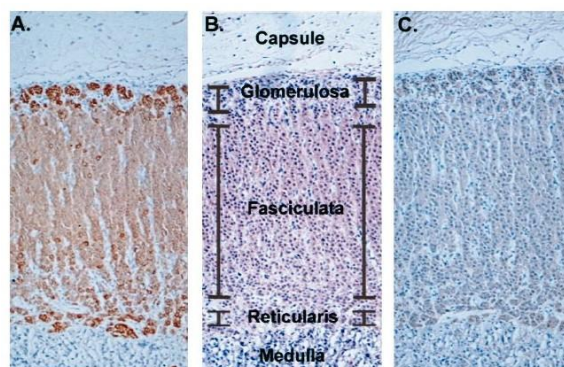


Εικ. 2: Διαγραμματική απεικόνιση των μετρούμενων ηλικικών DHEA/κορτιζόλης στα άτομα της μελέτης

Σε μια άλλη μελέτη των Gell J, Carr B και συν. 1998³, χρησιμοποιήθηκαν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για την εντόπιση του ενζύμου 3β-HSD ή του ενζύμου 21-υδροξυλάση (CYP21) με στόχο τη διερεύνηση της υπόθεσης ότι ελαττωμένη έκφραση αυτών των γονιδίων στη δικτυωτή ζώνη ευθύνεται για την αδρεναρική. Προς το σκοπό αυτό ελήφθησαν επινεφρίδια από παιδιά 4 μηνών έως 4 ετών (n=12), από παιδιά 5-7 ετών (n=9), από παιδιά 8-13 ετών (n=9) και από ενήλικες 25-56 ετών (n=8). Ως αποτέλεσμα της μελέτης, δε βρέθηκε διαφορά στην έκφραση της CYP21 μεταξύ των ζωνών. Ακόμη, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ της στηλιδωτής και της δικτυωτής ζώνης για καμιά ομάδα ηλικιών. Όμως σε παιδιά ηλικίας άνω των 8 ετών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έκφρασης της 3β-HSD στη δικτυωτή σε σχέση με τη στηλιδωτή ζώνη. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα 3β-HSD ανάμεσα στη δικτυωτή και τη στηλιδωτή ζώνη σε παιδιά μικρότερα των 7 ετών. Το επίπεδο έκφρασης του 3β-HSD στη δικτυωτή ζώνη του ενήλικα συνέχιζε να ελαττώνεται.

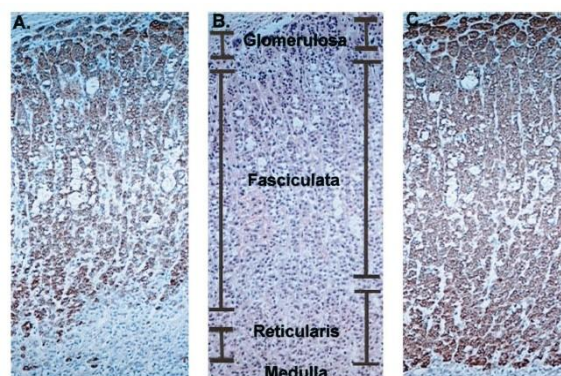
Στην εικόνα 3 φαίνεται ιστολογική τομή επινεφριδίου ενός παιδιού 4 ετών. Στο B χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, ενώ στα A και C φαίνονται αντίστοιχα ανοσοϊστοχημικές χρώσεις

για 3β-HSD και CYP21 αντίστοιχα. Αυξημένα επίπεδα 3β-HSD παρατηρήθηκαν στη σπειροειδή και τη στηλιδωτή ζώνη, ενώ ανιχνεύονταν και στη δικτυωτή ζώνη, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της στηλιδωτής και της δικτυωτής ζώνης. Η CYP21 εκφραζόταν σε υψηλά επίπεδα και στις τρεις στιβάδες του φλοιού χωρίς σημαντικές διαφορές.



Εικ. 3: Ιστολογική τομή επινεφριδίου σε παιδί 4 ετών

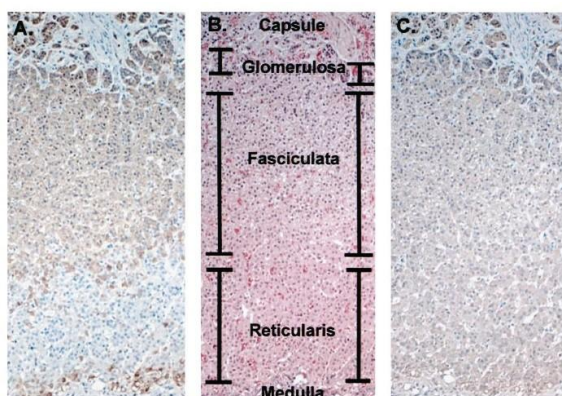
Στην εικόνα 4 φαίνεται ιστολογική τομή επινεφριδίου ενός παιδιού 9 ετών. Στο B χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, ενώ στα A και C φαίνονται αντίστοιχα ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για 3β-HSD και CYP21 αντίστοιχα. Στη σπειροειδή και τη στηλιδωτή ζώνη ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα 3β-HSD, όμως τα επίπεδα στη δικτυωτή ζώνη είναι σημαντικά μειωμένα. Η CYP21 εκφραζόταν σε υψηλά επίπεδα και στις τρεις στιβάδες του φλοιού χωρίς σημαντικές διαφορές.



Εικ. 4: Ιστολογική τομή επινεφριδίου σε παιδί 9 ετών

Στην εικόνα 5 φαίνεται ιστολογική τομή επινεφριδίου ενός ενήλικου

25 ετών. Στο Β χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, ενώ στα Α και C φαίνονται αντίστοιχα ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για 3β-HSD και CYP21 αντίστοιχα. Στη σπειροειδή και τη στηλιδωτή ζώνη ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα 3β-HSD, όμως τα επίπεδα στη δικτυωτή ζώνη είναι σημαντικά μειωμένα. Η CYP21 εκφραζόταν σε υψηλά επίπεδα και στις τρεις στιβάδες του φλοιού χωρίς σημαντικές διαφορές. Σημειώνεται, πάντως, ότι στα 2 από τα 5 δείγματα επινεφριδίων ενηλίκων που εξετάστηκαν βρέθηκε μειωμένη έκφραση της CYP21 στη δικτυωτή ζώνη.



Εικ. 5: Ιστολογική τομή επινεφριδίου σε ενήλικα 25 ετών

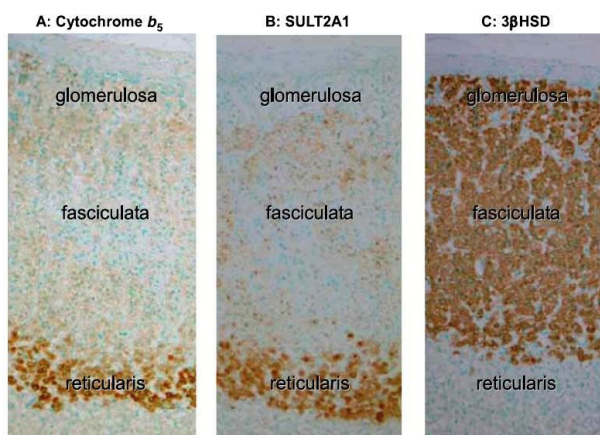
Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις⁴ ότι η αλληλεπίδραση του συμπλέγματος της 17-υδροξυλάσης-17,20 δεσμολάσης (CYP17) με το κυτόχρωμα b_5 , μια μικρή αιμοπρωτεΐνη, επηρεάζει σημαντικά την δραστηριότητα του συστήματος CYP17, ενισχύοντάς την μέχρι 10 φορές. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει το ρόλο της έκφρασης του κυτοχρώματος b_5 από τη δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων στην σύνθεση της DHEA-S (Εικόνα 6Α).

Ένα άλλο σημαντικό ένζυμο στη βιοσύνθεση της DHEA-S είναι η SULT2A1 (DHEA sulphotransferase). Κατά την αδρεναρχία παρατηρείται αυξημένη έκφρασή του στη δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων⁴, όπως έχει διαπιστωθεί με ανοσοϊστοχημικές μελέτες (Εικόνα 6Β).

2.2. Βιοσυνθετική οδός των επινεφριδιακών ανδρογόνων

Η ενζυμική υποδομή των κυττάρων της δικτυωτής ζώνης ευνοεί το σχηματισμό των ανδρογόνων. Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων ακολουθεί δύο οδούς: την οδό των Δ_5 -παραγώγων και την οδό των Δ_4 -παραγώγων (Εικόνα 7).

Η παραγωγή των Δ_5 -στεροειδών με ανδρογονική δράση ξεκινάει από τη Δ_5 -πρεγνενολόνη, η οποία μετατρέπεται σε 17-υδροξυ- Δ_5 -πρεγνενολόνη (17-OH- Δ_5 PG) από μια 17-υδροξυλάση. Η 17-OH- Δ_5 PG μετατρέπεται στη συνέχεια, με τη δράση μιας 17,20 δεσμολάσης, σε δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η οποία είναι το σημαντικότερο επινεφριδιακό ανδρογόνο. Ένα μικρό ποσό της DHEA μετατρέπεται σε Δ_5 -ανδροστενδιόλη, ένα άλλο δίνει γένεση στη Δ_4 -ανδροστενδιόλη και το μεγαλύτερο εκκρίνεται στην κυκλοφορία, αφού ένα μεγάλο τμήμα του σχηματίζει εστέρα με τη θεική ρίζα (DHEA-S).

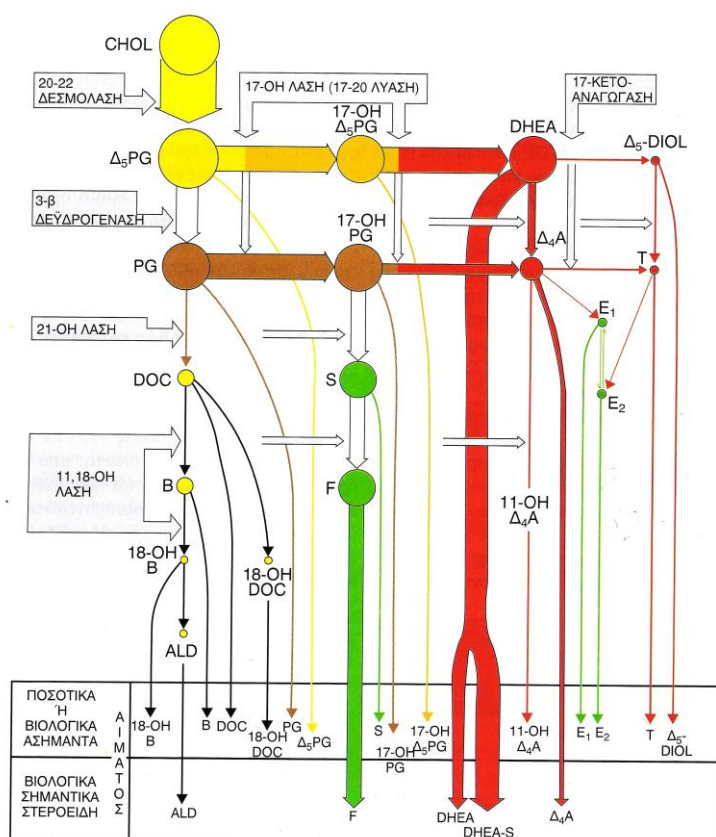


Εικ. 6: Ανοσοϊστοχημικά πρότυπα έκφρασης του κυτοχρώματος b_5 (Α), της SULT2A1 (Β) και της 3β-HSD (C) κατά την αδρεναρχία στις ζώνες του φλοιού των επινεφριδίων.

Τα Δ_4 -στεροειδή της ανδρογονικής σειράς παράγονται από την προγεστερόνη, η οποία μετατρέπεται σε 17-υδροξυ-προγεστερόνη από την 17-υδροξυλάση. Η 17-υδροξυπρογεστερόνη ακολουθώντας μετατρέπεται σε Δ_4 -ανδροστενδιόλη από την 17,20 δεσμολάση. Η Δ_4 -ανδροστενδιόλη αποτελεί το τρίτο σε βιολογική σημασία επινεφριδιακό ανδρογόνο, μετά την DHEA και τη DHEA-S.

Η Δ₄-ανδροστενδιόνη με υδροξυλίωση στη θέση 11 μετατρέπεται στην 11 - OH - Δ₄ - ανδροστενδιόνη, η οποία αποτελεί ανδρογόνο μικρής βιολογικής

σημασίας, αλλά το οποίο παράγεται αποκλειστικά στα επινεφρίδια λόγω της ειδικής 11-υδροξυλάσης.

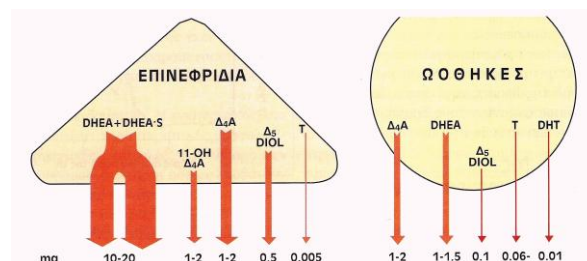


Εικ. 7: Βιοσυνθετική οδός των επινεφριδιακών ανδρογόνων

2.3. Έκκριση ανδρογόνων από τις ωθήκες

2.3.1. Παραγωγή και έκκριση

Ο υπολογισμός του ποσού εκκρίσεως των ανδρογόνων από την ωθήκη με ακρίβεια είναι δύσκολος, διότι τα ίδια ανδρογόνα εκκρίνονται και από τα επινεφρίδια και παράγονται και στην περιφέρεια από μετατροπή άλλων στεροειδών. Στηριζόμενοι σε στοιχεία του Vermeulen (1979) μπορούμε να πούμε ότι οι ωθήκες εκκρίνουν κυρίως τη Δ₄-ανδροστενδιόνη (Δ₄A) σε ικανή ποσότητα (1-2 mg ημερησίως). Εκκρίνουν επίσης μικρές ποσότητες διϋδροτεστοστερόνης (10 μg), Δ₅-ανδροστενδιόλης (100 μg) και τεστοστερόνης (60-80 μg), όπως και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA, 1-2 mg) (Εικόνα 8).



Εικ. 8: Επινεφριδιακά και ωθηκικά ανδρογόνα

Από τα ωθηκικά ανδρογόνα μεγαλύτερη σημασία έχει η Δ₄-ανδροστενδιόνη, παρόλο που η ανδρογονική της ισχύς είναι μικρή σε σχέση με την τεστοστερόνη. Αυτό συμβαίνει γιατί:

- i. Η ποσότητα της Δ₄A που εκκρίνουν οι ωοθήκες είναι σημαντική και αντιπροσωπεύει το 50% της παραγόμενης στον οργανισμό της γυναίκας ορμόνης, σε αντίθεση με τα άλλα ανδρογόνα που έχουν κυρίως εξωθητική προέλευση.
- ii. Η Δ₄A μετατρέπεται σε ποσοστό 14% σε τεστοστερόνη και αποτελεί την κυριότερη πηγή εξωαδενικής παραγωγής τεστοστερόνης. Επειδή η παραγωγή της τεστοστερόνης από τις αδενικές πτυχές -τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες- είναι στη γυναίκα περιορισμένη, ο περιφερικός σχηματισμός του ισχυρού αυτού ανδρογόνου από την Δ₄A, σε ποσό που αντιστοιχεί στο 50% της ολικής της παραγωγής, έχει σημαντική βιολογική αξία.

2.3.2. Κυκλοφορία και μεταβολισμός

Τα ωοθηκικά ανδρογόνα αναμιγνύονται στο αίμα με τα όμοιά τους επινεφριδιακά και έτσι η μέτρησή τους δε μας φανερώνει την προέλευσή τους.

Η στάθμη των ανδρογόνων στο αίμα της γυναίκας παρουσιάζει δύο ρυθμικές αυξομειώσεις. Πρώτον, τα επινεφριδιακά ανδρογόνα (DHEA, DHEA-S, Δ₄A) εμφανίζουν αυξομειώσεις

στη διάρκεια του 24ώρου που ακολουθούν τις αντίστοιχες μεταβολές της κορτιζόλης. Το πρωί, δηλαδή, η στάθμη τους είναι υψηλότερη και τα μεσάνυχτα φθάνουν στο ναδίρ της συγκέντρωσής τους. Δεύτερον, η Δ₄A που έχει σημαντική ωοθηκική προέλευση και η τεστοστερόνη που προέρχεται κατά 50% από τη Δ₄A εμφανίζουν μια μικρή αύξηση τις ημέρες πριν την ωοθυλακιορρηξία.

Τα ανδρογόνα ακολουθούν τη γνωστή μεταβολική τύχη των στεροειδικών ορμονών. Στο αίμα μεταφέρονται από ειδική πρωτεΐνη, την TeBG (Testosterone Binding Globulin) ή SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), που παράγεται στο ήπαρ. Η TeBG έχει τρεις φορές ισχυρότερη δεσμευτική ικανότητα για τη διυδροτεστοστερόνη απ' ό,τι για την τεστοστερόνη. Στη γυναίκα, η ποσότητα της TeBG είναι διπλάσια απ' ό,τι στον άνδρα. Αυτό έχει σημασία, διότι η μεγαλύτερη δέσμευση των ανδρογόνων από τα αυξημένα ποσά της TeBG στα θήλεα καθιστά τα ανδρογόνα ανενεργά. Η Δ₄A δεν δεσμεύεται από την TeBG αλλά από τις λευκωματίνες με χαλαρότερους δεσμούς.

Στο ήπαρ τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε στεροειδή με μικρότερη ανδρογονική δράση και συνδέονται με γλυκουρονικό και θειικό οξύ για να εισέλθουν στον ηπατοεντερικό κύκλο και να καταλήξουν στο αίμα, τους ιστούς και τα ούρα ή να αποβληθούν σε μικρό ποσοστό με τα κόπρανα.

Νευροενδοκρινολογία της ήβης

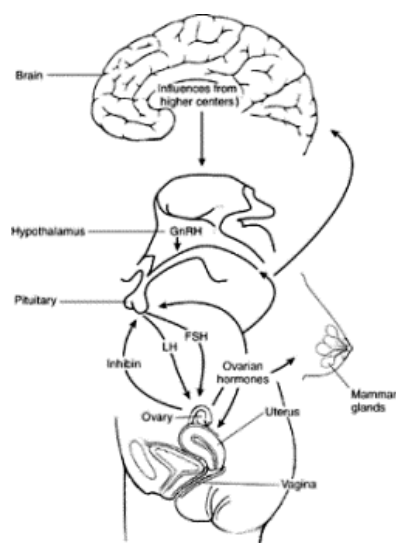
Στρατηγός Μιχαήλ

3.1. Ο άξονας υποθάλαμος – υπόφυση -ωοθήκες

Ο θυρεοειδής αδένας, ο φλοιός των επινεφριδίων και οι γεννητικοί αδένες (όρχεις ή ωοθήκες) ανήκουν στους ενδοκρινείς εκείνους αδένες που δε λειτουργούν ανεξάρτητα, αλλά βρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση με ανώτερα ενδοκρινικά και νευρικά κέντρα, όπως είναι ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης και ο υποθάλαμος, αντίστοιχα. Καθ' αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας λειτουργικός άξονας: υποθάλαμος-υπόφυση-τελικός ενδοκρινής αδένας που είναι υπεύθυνος για την ομοιοστασία των σωματικών λειτουργιών. Όσον αφορά τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας, τις ωοθήκες, ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες ή ΥΥΩ άξονας, είναι πολύ σημαντικός για την έναρξη της ήβης και την ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας.

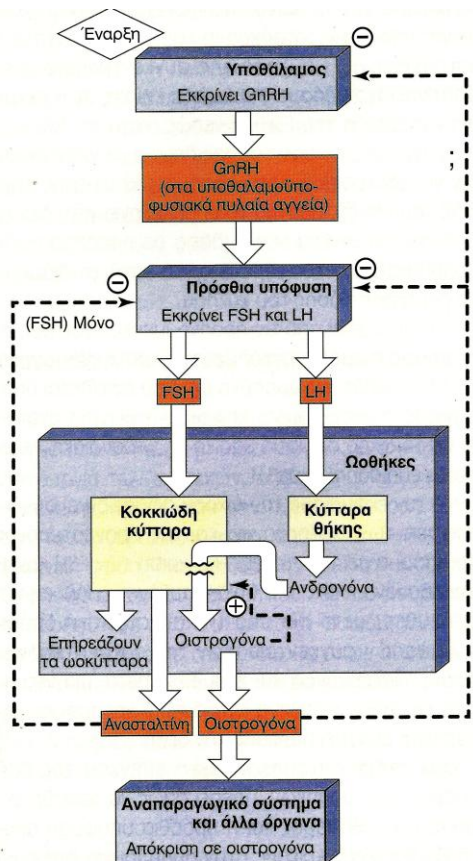
Το ανώτερο τμήμα του άξονα αυτού βρίσκεται στη μέση προχιασματική περιοχή και τη μέση προεξοχή του υποθαλάμου. Στην περιοχή αυτή βρίσκονται νευρώνες που εκκρίνουν κατά παλμούς μια ορμόνη που λέγεται γοναδοεκλυτίνη ή GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ή LHRH (LH Releasing Hormone). Η GnRH απελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα της υπόφυσης και ασκεί τη δράση της στο δεύτερο τμήμα του ΥΥΩ άξονα, που είναι ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης και συγκεκριμένα τα γοναδοτρόφα κύτταρα αυτής. Τα γοναδοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης (10-15% επί του

συνόλου των εκκριτικών κυττάρων της υπόφυσης) ανήκουν στα βασεόφιλα κύτταρα αυτής και αποκρίνονται στο ερέθισμα της GnRH με την παλμική έκκριση δύο ορμονών, που λέγονται γοναδοτροπίνες. Οι γοναδοτροπίνες είναι η ωοθυλακιότροπος ορμόνη ή FSH (Follicle Stimulating Hormone) και η ωχρινότροπος ορμόνη ή LH (Luteinizing Hormone). Οι γοναδοτροπίνες εισέρχονται στην κυκλοφορία και ασκούν τη δράση τους στις ωοθήκες, προάγοντας την έκκριση των στεροειδών ορμονών του φύλου (οιστρογόνα, προγεστερόνη). Οι ορμόνες αυτές είναι υπεύθυνες για το σύνολο των σωματικών μεταβολών που χαρακτηρίζουν την ήβη και στη συνέχεια την ωριμότητα, όπως θα περιγραφούν διεξοδικότερα σε αυτό και στα επόμενα κεφάλαια. Μια σχηματική αναπαράσταση του ΥΥΩ άξονα φαίνεται στην εικόνα 1.

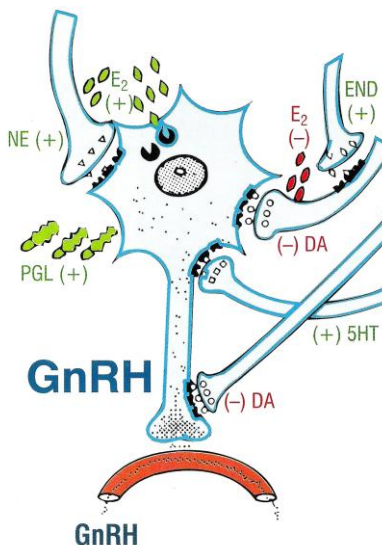


Εικ.1. Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης- ωοθηκών

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 1, η λειτουργία του ΥΓΩ άξονα δεν είναι τόσο απλουστευμένη όσο ο γράφων προσπάθησε να την παρουσιάσει. Και τούτο, διότι: α) μέσα στον άξονα λειτουργούν μηχανισμοί παλίνδρομης αλληλορρυθμίσσης - αρνητικοί ή θετικοί - (feedback), ανατροφοδοτικοί δηλαδή μηχανισμοί με τους οποίους οι περιφερικές ορμόνες ρυθμίζουν την έκκριση των κεντρικών ορμονών και β) ο άξονας ως σύνολο δε λειτουργεί ανεξάρτητα, αλλά δέχεται την επίδραση νευρικών κυρίως ερεθισμάτων από το ΚΝΣ. Όσον αφορά στους μηχανισμούς feedback (εικόνα 2), αυτοί είναι κάπως περίπλοκοι στο θήλυ ορμονικό σύστημα και θα αναλυθούν κατά την περιγραφή του γεννητικού κύκλου της γυναίκας. Όσον δε αφορά τις επιδράσεις ανωτέρων κέντρων στον υποθάλαμο και στον ΥΓΩ άξονα γενικότερα, αυτές συνοψίζονται στην εικόνα 3, αλλά αναλύονται περισσότερο παρακάτω.



Εικ.2 Μηχανισμοί feedback στον ΥΓΩ άξονα



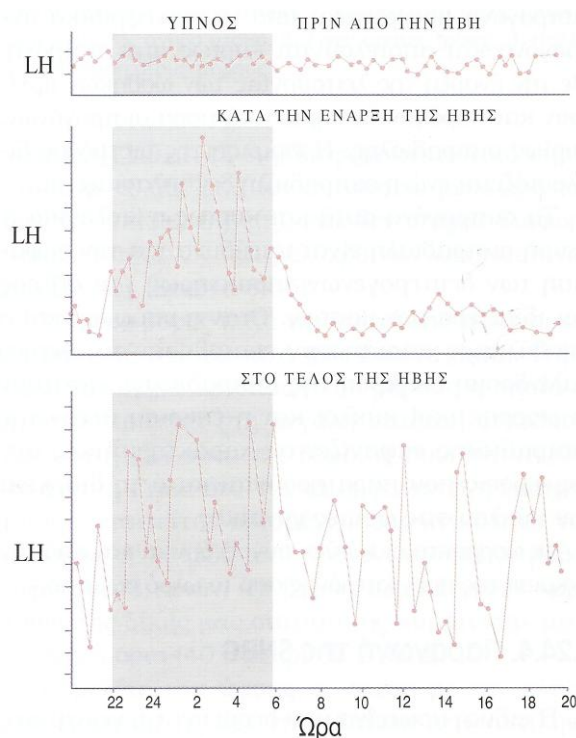
Εικ.3 Επιδράσεις ανωτέρων κέντρων στον GnRH νευρώνα. Ο GnRH νευρώνας δέχεται διεγερτικές ώσεις από νοραδρενεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες, από νευρώνες που εκκρίνουν ενδορφίνες και από τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα. Δέχεται ανασταλτικές ώσεις από ντοπαμινεργικούς νευρώνες.

3.2 Μηχανισμός έναρξης της ήβης

Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με το μηχανισμό έναρξης της ήβης και το πιθανότερο είναι ότι όλες αυτές οι θεωρίες είναι βάσιμες και συμμετέχουν κατά μικρότερο ή μεγαλύτερο μέρος στην έναρξη της εφηβείας. Το βέβαιο είναι ότι η έναρξη της ήβης οφείλεται στην εκρηκτική αύξηση της έκκρισης της GnRH. Συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση του εύρους των εκκριτικών αιχμών της GnRH και της συχνότητας αυτών, αρχικά κατά την περίοδο της νύχτας και στη συνέχεια σε όλη τη διάρκεια της ημέρας (εικόνα 4).

Στη γνωστή μελέτη των Stanhope R και συν. 1987⁵, 15 αγόρια και 17 κορίτσια με καθυστέρηση ή διακοπή (arrest) της ήβης αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση GnRH για κατά μέσο όρο 1,04 χρόνια. Η GnRH χορηγήθηκε υποδορίως με μεσοδιαστήματα 90 λεπτών, στην αρχή κατά τη νύχτα και αργότερα όλο το 24ωρο. Η αρχική δόση ήταν 1-2 μg/ώση στα κορίτσια και 2-4 μg/ώση στα αγόρια. Μελετώντας τα κλινικά χαρακτηριστικά, τη σωματική

ανάπτυξη, τα επίπεδα των ορμονών και την υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών διαπιστώθηκε εξέλιξη της κατάστασής τους προς την εφηβεία, θέτοντας την υπόθεση ότι η ήβη είναι GnRH εξαρτώμενο γεγονός.



Εικ. 4 Αύξηση του ύψους των εκκριτικών αιχμών της LH κατά τη διάρκεια του ύπνου στην έναρξη της ήβης. Προϊόντος του χρόνου, οι αιχμές απλώνονται σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου.

Το ερώτημα, λοιπόν, τι είναι αυτό που επάγει την έκκριση της GnRH κατά την έναρξη της ήβης οφείλει να αντικατασταθεί από το ερώτημα «τι επάγει την εκρηκτική αύξηση της έκκρισης GnRH στην ήβη;» Στην κατεύθυνση αυτή έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις:

1η υπόθεση («γοναδοστάτη»): σύμφωνα με αυτήν, ενώ στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων είναι ικανά να διατηρούν σε χαμηλά επίπεδα και τα επίπεδα της GnRH, κατά την έναρξη της ήβης παρατηρείται μια μείωση της ευαισθησίας των GnRH νευρώνων στα οιστρογόνα, με αποτέλεσμα αυτά να

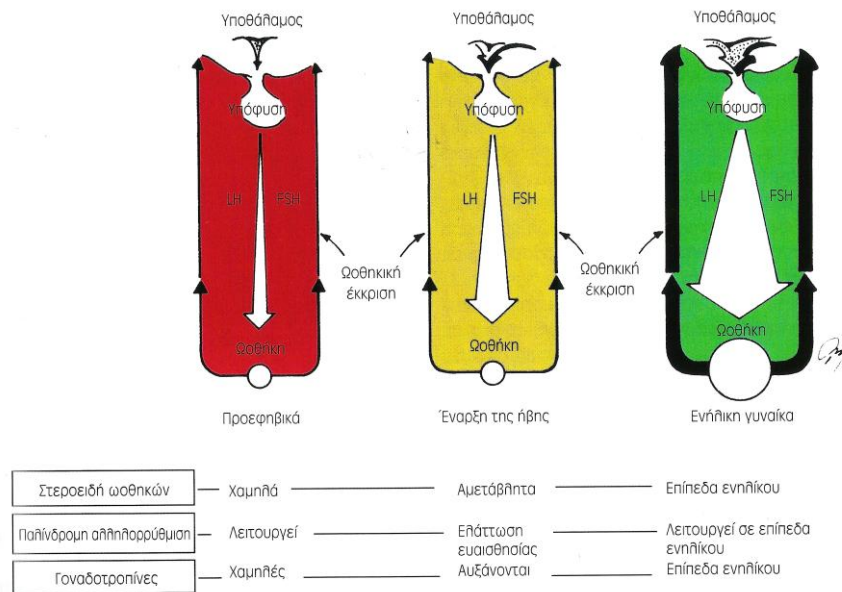
μην μπορούν να ασκήσουν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και έτσι να πυροδοτείται η έκκριση της GnRH. Ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση της ευαισθησίας της υπόφυσης σε υποθαλαμικά και επιφυσιακά ερεθίσματα. Η εικόνα 5 συνοψίζει τη θεωρία αυτή με ιδιαίτερα παραστατικό τρόπο. Η υπόθεση αυτή είναι βέβαια ελκυστική, όμως δεν μπορεί να εξηγήσει γιατί άτομα με γοναδική δυσγενεσία (π.χ. σύνδρομο Turner) ή ακόμη και ευνούχοι πύθηκοι rhesus έχουν χαμηλά επίπεδα GnRH και γοναδοτροπινών προεφηβικά, αλλά και παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών στην ήβη.

2η υπόθεση («ενδογενούς ανασταλτικού συστήματος»): σύμφωνα με αυτήν, κατά τη διάρκεια της ήβης καταργούνται κάποιες ανασταλτικές στην GnRH επιδράσεις, που υπάρχουν φυσιολογικά στην παιδική ηλικία. Την υπόθεση αυτή υποστηρίζουν δύο δεδομένα: α) ηλεκτρολυτικές διαταραχές στον πρόσθιο υποθάλαμο ποντικών μπορεί να προκαλέσουν πρόωμη ήβη και β) παιδιά με εγκεφαλική βλάβη ή υδροκέφαλο εμφανίζουν πρόωμη ήβη. Ακόμη, οι νευρώνες που εκκρίνουν GnRH είναι πιθανότατα ώριμοι πολύ πριν από την έναρξη της ήβης. Αυτό που εμποδίζει την αύξηση των επιπέδων της GnRH και την έναρξη της ήβης είναι η ανωριμότητα ορισμένων ρυθμιστικών συστημάτων και ιδιαίτερα η ύπαρξη ενός κεντρικού ανασταλτικού συστήματος που τίθεται σε ισχύ μετά τους πρώτους μήνες της ζωής και διαρκεί μέχρι πριν την ήβη⁶.

Το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) είναι ένας πολύ γνωστός ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής του ΚΝΣ. Τελευταία, έχει γίνει η υπόθεση ότι το GABA ασκεί ανασταλτική δράση στην έκκριση της GnRH και στην έναρξη της ήβης⁶. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται στα εξής δεδομένα: α) άμεση έγχυση της bicuculline -ενός αναστολέα του GABA_A υποδοχέα- στη μεσαία προεξοχή εγκεφάλου προεφηβικών ποντικών είχε ως αποτέλεσμα τεράστια αύξηση της έκκρισης GnRH, ενώ δεν είχε αποτέλεσμα σε ποντίκια που ήδη βρίσκονται στην εφηβεία, β) έγχυση GABA στη μεσαία προεξοχή ποντικών στην εφηβεία κατέστειλε την έκκριση GnRH, ενώ δεν είχε αποτέλεσμα σε

προεφηβικά ποντίκια και γ) η απελευθέρωση GABA στη μεσαία προεξοχή προεφηβικών ποντικών ήταν

πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι σε ποντίκια στην εφηβεία.

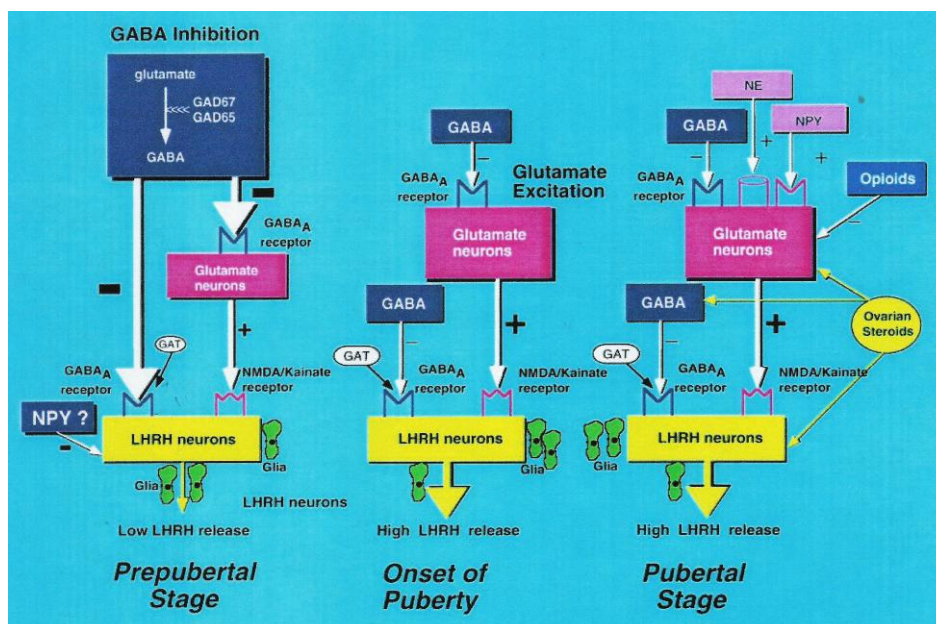


Εικ.5 Υπόθεση του γοναδοστάτη για το μηχανισμό έναρξης της ήβης

Σε μια μελέτη των Mitsushima D και συν. 1996⁶ δοκιμάστηκε η χορήγηση D-oligos, ειδικών δηλαδή ολιγοδεοξυνουκλεοτιδίων για το ένζυμο GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), που καταλύει τη σύνθεση του GABA από το γλουταμικό οξύ. Καθ' αυτόν τον τρόπο ελαττώθηκε η σύνθεση των δύο υποτάξεων του GAD (GAD67 και GAD65), με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί ισχυρή αύξηση της GnRH. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αναστολή του GAD67 συνοδεύτηκε από μια μικρή αύξηση της λήψης τροφής, ενώ η αναστολή του GAD65 προκάλεσε σημεία επιληψίας / επιληπτικούς σπασμούς σε 2 από τα 4 πειραματόζωα.

Από τα παραπάνω δεδομένα τίθεται το ερώτημα αν η αύξηση της GnRH μετά τη χορήγηση των D-oligos οφείλεται αποκλειστικά στην ελάττωση του GABA. Προς απάντηση του παραπάνω ερωτήματος υπάρχουν οι

εξής απόψεις: α) επειδή μέσα στους GABAεργικούς νευρώνες υπάρχουν μεγάλες ποσότητες GAD, μια μικρή μόνο μείωση στο GAD είναι αρκετή για τη μείωση της απελευθέρωσης GABA και την έκκριση GnRH, β) η αναστολή του GAD δημιουργεί αυξημένες ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις του γλουταμικού οξέος, το οποίο μεταφέρεται με μεταφορείς γλουταμικού εξωκυττάρια, όπου και ασκεί διεγερτική δράση στην έκκριση GnRH σε προεφηβικά ποντίκια και γ) η αναστολή του GAD διευκολύνει δευτερεύοντες μηχανισμούς σύνθεσης του GABA, όπως τη σύνθεση από την πουτρεσκίνη ή το γ-υδροξυβουτυρικό οξύ, με αποτέλεσμα η σχέση αναστολής του GAD και ελάττωσης του GABA να μην είναι γραμμική.



Εικ. 6: Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και το γλουταμικό οξύ εμπλέκονται στο μηχανισμό έναρξης της ήβης.

Όσον αφορά στο ρόλο της επίφυσης (κωνάριο) και της ορμόνης που παράγει (μελατονίνη) στην έναρξη της ήβης, τα αποτελέσματα είναι μάλλον αντικρουόμενα. Σε μια μελέτη των Cavallo A και συν. 1992 δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της μελατονίνης με τα επίπεδα οιστρογόνων, τεστοστερόνης και γοναδοτροπινών, όμως είναι γνωστή η συσχέτιση όγκων της επίφυσης με περιπτώσεις εμφάνισης πρόωμης ή καθυστερημένης ήβης. Είναι ακόμη γνωστό ότι τα επίπεδα της μελατονίνης στο πλάσμα ελαττώνονται κατά τη μετάβαση από την παιδική στην εφηβική ηλικία.

3η υπόθεση («νευρικής διέγερσης»): στην υπόθεση αυτή εμπλέκονται προβολές του υποκάμπου, των αμυγδαλών και του υπομέλανος τόπου στον μεσοβασικό υποθάλαμο. Σε μοριακό επίπεδο φαίνεται να εμπλέκονται αμινοξέα, όπως το γλουταμικό οξύ. Π.χ. αποκλεισμός του NMDA υποδοχέα του γλουταμικού από το σύμπλοκο MK-801 σε προηβικά ποντίκια μπορεί να καθυστερήσει προσωρινά την πρώτη ωοθυλακιορρηξία. Άλλες ουσίες με

παρόμοια δράση είναι η επινεφρίνη η και η σεροτονίνη⁷.

Στην εικόνα 6 φαίνεται σχηματικά ο ρόλος του GABA και του γλουταμικού οξέος στην έναρξη της ήβης στα πρωτεύοντα.

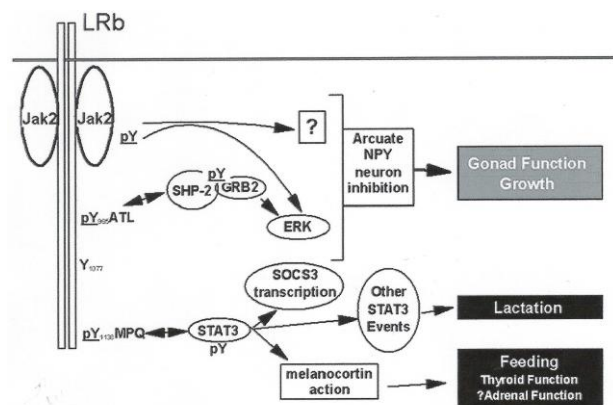
4η υπόθεση («σωματομετρική»): σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, για να ξεκινήσει η διαδικασία της ήβης είναι απαραίτητο το άτομο να διαθέτει ένα ορισμένο βάρος, αλλά και ποσοστό λιπώδους ιστού. Η ιδέα αυτή δεν είναι καινούρια: προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Frisch και Revelle το 1970, όμως η υπόθεση αυτή βρίσκεται τα τελευταία χρόνια στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος, κυρίως μετά την ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994. Στα χρόνια που ακολούθησαν την ανακάλυψη της λεπτίνης, εκατοντάδες πειραματικές μελέτες και χιλιάδες άρθρα δημοσιεύτηκαν σε επιστημονικά περιοδικά σχετικά με το ρόλο της λεπτίνης στην ήβη και τη γονιμότητα γενικότερα, αλλά και τη σχέση της με το μεταβολισμό και την παχυσαρκία. Για το λόγο αυτό κρίνεται σκόπιμο να παρατεθούν ορισμένα στοιχεία για την σημαντική αυτή ένωση.

Η λεπτίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη αποτελούμενη από 167 αμινοξέα με μοριακό βάρος 16 kDa και με τριτοταγή δομή που προσομοιάζει αυτής των κυτοκινών τάξης I. Το γονίδιο της βρίσκεται στη θέση 31 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7. Εκκρίνεται κυρίως από το λιπώδη ιστό, αλλά και από άλλους ιστούς, όπως τον υποθάλαμο, την υπόφυση, το στομάχι, τους σκελετικούς μύες, το μαστό και τον πλακούντα. Η λεπτίνη είναι προϊόν του γονιδίου *ob* και η έκφρασή της από το λιπώδη ιστό διεγείρεται από την ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή και τη νορεπινεφρίνη. Υποδοχείς της λεπτίνης βρίσκονται στις γονάδες, στη μήτρα και βεβαίως στο ΚΝΣ αλλά και σε άλλους ιστούς. Πιστεύουμε ότι ο ρόλος της λεπτίνης είναι «επικοινωνιακός», πληροφορεί δηλαδή τον εγκέφαλο για την ποσότητα του λιπώδους ιστού με στόχο τη ρύθμιση του μεταβολισμού. Σε μοριακό επίπεδο, η λεπτίνη ασκεί τη δράση της μέσω ελάττωσης της απελευθέρωσης του νευροπεπτιδίου Y στον παρακοιλιακό πυρήνα⁸. Έτσι, όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα λιπώδους ιστού στο σώμα, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται με αποτέλεσμα να μειώνεται το αίσθημα ανάγκης για λήψη τροφής και να αυξάνεται η κατανάλωση ενέργειας. Μεγάλη ποσότητα λιπώδους ιστού, βέβαια, σημαίνει ότι ο αναπτυσσόμενος γυναικείος οργανισμός είναι σε θέση να αντεπεξέλθει στις απαιτήσεις μιας κύησης. Κατά τον τρόπο αυτό, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αυξημένη έκκριση λεπτίνης σηματοδοτεί την ανάπτυξη του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, δηλαδή την ήβη. Τα τελευταία χρόνια, μάλιστα, η ηλικία εμμηναρχής έχει μετατοπισθεί προς τις νεαρότερες ηλικίες, πιθανώς λόγω καλύτερης διατροφής και αυξημένης μάζας λίπους.

Σύμφωνα με μελέτες, κρίσιμο όριο για την έναρξη της ήβης θεωρούνται τα 48 kg σωματικού βάρους ή σωστότερα τα 16 kg λιπώδους ιστού ή τιμή BMI 22,3. Οι παραπάνω τιμές αντιστοιχούν σε τιμές λεπτίνης 12,2 ng/ml. Αύξηση της λεπτίνης κατά 1 ng/ml προκαλεί ελάττωση της ηλικίας εμμηναρχής κατά 1 μήνα, ενώ αύξηση του σωματικού λίπους κατά 1 kg προκαλεί ελάττωση της ηλικίας εμμηναρχής κατά 2 εβδομάδες. Από

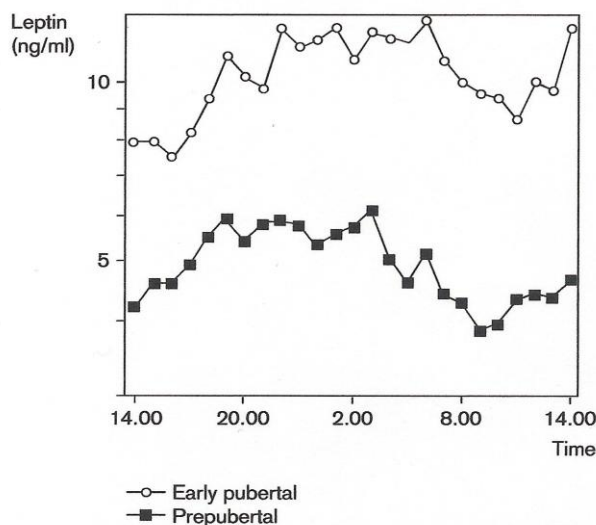
την άλλη μεριά, μείωση της αναλογίας του σωματικού λίπους κάτω από 15% του σωματικού βάρους ή επίπεδα λεπτίνης <3 ng/ml οδηγούν σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως.

Έχει βρεθεί ότι η λεπτίνη ευοδώνει την παλμικότητα της έκκρισης της GnRH από τους τοξοειδείς υποθαλαμικούς νευρώνες, αλλά όχι και το εύρος της απάντησης, με τρόπο δοσοεξαρτώμενο⁹. Ακόμη πιστεύεται ότι η λεπτίνη διευκολύνει την έκκριση της GnRH κυρίως με έμμεσους μηχανισμούς⁹, δρώντας μέσω ενδιάμεσων νευρώνων που εκκρίνουν νευροπεπτίδια όπως το CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript peptide), το πεπτίδιο που μοιάζει με τη γαλανίνη (galanin) και την MCH (Melanocortin Concentrating Hormone). Επιπλέον, η λεπτίνη μπορεί να αυξάνει την έκκριση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) από αδρενεργικούς νευρώνες. Περισσότερες πληροφορίες για το μηχανισμό ενδοκυττάριας μεταβίβασης του σήματος της λεπτίνης φαίνονται στην εικόνα 7.



Εικ. 7: Ενδοκυττάρια μεταβίβαση του σήματος της λεπτίνης και η Jak2 (κινάση του Ιανού)

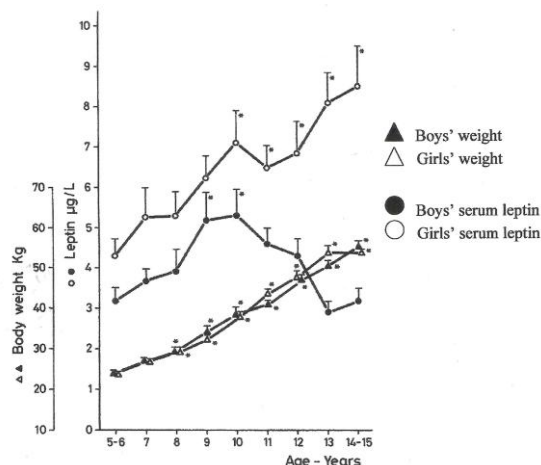
Έχει διαπιστωθεί ότι οι τιμές της λεπτίνης διακυμαίνονται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, εντός του 24ώρου αλλά και ανάλογα με τη φάση του ωθητικού κύκλου. Τα επίπεδα της λεπτίνης εμφανίζουν ημερήσια διακύμανση, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται τις πρώτες πρωινές ώρες, σε αντίθεση με το πρότυπο ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης⁹ (εικόνα 8).



Εικ. 8: Ημερήσια διακύμανση των επιπέδων λεπτίνης

Αλλά και μεταξύ των δύο φύλων παρατηρείται διαφορά στα επίπεδα της λεπτίνης, με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα, ακόμη και μετά τη στατιστική διόρθωση για το σωματικό βάρος και τη μάζα του λιπώδους ιστού⁹. Σε αυτό συνηγορούν διάφοροι παράγοντες: α) το εύρος της παλμικής έκκρισης της λεπτίνης είναι 2-3 φορές υψηλότερο στις γυναίκες, β) οι γυναίκες διαθέτουν μεγαλύτερη μάζα λίπους, στις οποίες μάλιστα ο λόγος υποδόριου / σπλαγχνικό λίπος είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τους άνδρες (η λεπτίνη εκφράζεται εντονότερα στο υποδόριο λίπος), γ) οι γυναίκες, εκτός από υψηλότερα ολικά επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα, έχουν και χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης με την οποία συνδέεται και έτσι έχουν και υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης και λειτουργικής λεπτίνης και δ) ίσως ο γυναικείος λιπώδης ιστός είναι περισσότερο ευαίσθητος σε ορμόνες που διεγείρουν την έκκριση της λεπτίνης (όπως π.χ. ινσουλίνη και γλυκοκορτικοειδή). Επιπλέον, υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η τεστοστερόνη ασκεί αρνητική ρυθμιστική δράση στην έκκριση της λεπτίνης, ενώ τα οιστρογόνα ασκούν αντίστοιχα θετική δράση¹⁰. Οι ενδείξεις αυτές προέρχονται από δεδομένα τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους. Για παράδειγμα, υπογοναδικοί άνδρες παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, τα οποία επανέρχονται στο

φυσιολογικό μετά από θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Ακόμη, τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ανευρίσκονται στο μέσον της εκκριτικής φάσης ενός φυσιολογικού ωορρηκτικού κύκλου, παράλληλα με την αιχμή των επιπέδων της προγεστερόνης¹¹.



Εικ.9 Ηλικιακή διακύμανση των επιπέδων λεπτίνης

Επιπλέον, τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα παρουσιάζουν μια διαρκή αύξηση και στα δύο φύλα μέχρι την ηλικία των 10 ετών. Από εκεί και μετά, τα επίπεδα λεπτίνης συνεχίζουν να αυξάνουν στα κορίτσια, ενώ μειώνονται στα αγόρια, πιθανώς λόγω της ανασταλτικής επίδρασης της τεστοστερόνης που αρχίζει να παράγεται εκείνη την περίοδο (εικόνα 9).

Μια σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 105 του γονιδίου της λεπτίνης παρατηρείται στο C57BL/6J ob/ob ποντίκι. Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί την αντικατάσταση της αργινίνης από ένα κωδικόνιο λήξης και την παραγωγή μιας ανενεργού μορφής της λεπτίνης¹². Ob/ob ποντίκια εμφανίζουν στείρωση σε συνδυασμό με υπερφαγία και θνησιγενή παχυσαρκία. Η χρόνια αγωγή αυτών των ποντικών με λεπτίνη μειώνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος, αλλά και αποκαθιστά την ήβη και την γονιμότητα¹³.

Σε μια μελέτη των Yu WH και συν 1997¹⁴, βρέθηκε ότι η χορήγηση λεπτίνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις διεγείρει την έκκριση της GnRH από παρασκευάσματα υποθαλάμου, καθώς και την έκκριση FSH και LH από την

πρόσθια υπόφυση ενήλικων ποντικών *in vitro*. Επίσης, κατάφερε να διεγείρει την έκκριση της LH αλλά όχι της FSH *in vivo*.

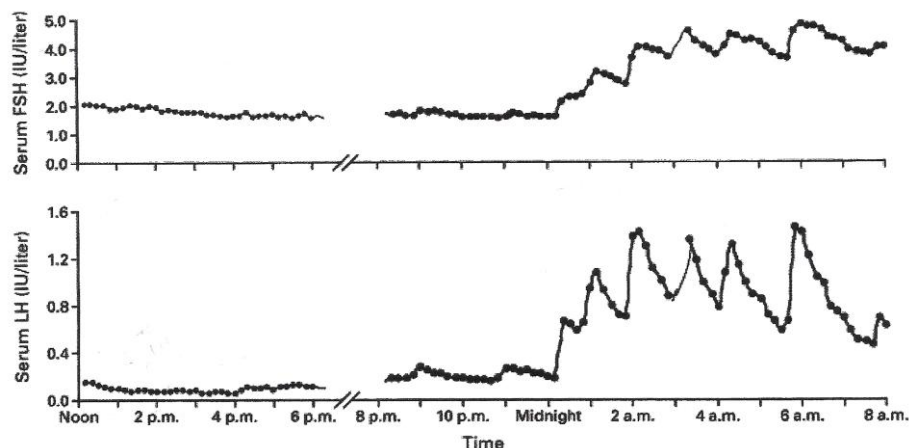
Σε μια μελέτη των Ahima RS και συν. 1997¹³ αποδείχθηκε ότι η χορήγηση λεπτίνης σε φυσιολογικά, προεφηβικά θηλυκά ποντίκια επιτάχυνε την έναρξη της ήβης, όπως προσδιορίστηκε από το άνοιγμα του κόλπου, τον οίστρο και την κυκλικότητα. Πιο συγκεκριμένα, το άνοιγμα του κόλπου συσχετίστηκε λιγότερο με την ωρρηξία σε σχέση με τους δύο άλλους παράγοντες. Παράλληλα το άνοιγμα του κόλπου και ο οίστρος συσχετίστηκαν με αλλαγές στα επίπεδα οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια της ήβης· η οιστραδιόλη παρουσιάζει αιχμή μια μέρα πριν το άνοιγμα του κόλπου και μια δεύτερη αιχμή κατά τη διάρκεια του οίστρου.

Στην εικόνα 10 φαίνεται διαγραμματικά η επίδραση της εξωγενούς χορήγησης λεπτίνης σε άτομα με ανεπάρκεια αυτής, όσον

αφορά την έκκριση των γοναδοτροπινών.

Το συμπέρασμα των μέχρι σήμερα ερευνών για τη λεπτίνη είναι ότι δρα ως επιτρεπτικός παράγοντας για την έναρξη της ήβης.

Η πιο πρόσφατη ανακάλυψη σχετικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην έναρξη της ήβης είναι ο GPR54 και η kisspeptin¹⁵. Στον άνθρωπο, το γονίδιο για τον GPR54 (επίσης καλείται AXOR12) παράγει μια πρωτεΐνη 398 αμινοξέων, με τριτοταγή δομή μιας πρωτεΐνης επτά διαβάσεων (Εικόνα 11a). Εκφράζεται κυρίως στο πάγκρεας και στον πλακούντα, με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης σε λευκοκύτταρα, όρχεις, σπλήνα, θύμο, επινεφρίδια και λεμφαδένες. Στον εγκέφαλο του ενήλικα εκφράζεται στην άνω μετωπιαία έλικα, στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, στον κερκοφόρο πυρήνα, στην υπερμεσολόβιο έλικα, στον ιππόκαμπο, στις αμυγδαλές του εγκεφάλου, στον υποθάλαμο, την υπόφυση κ.α.



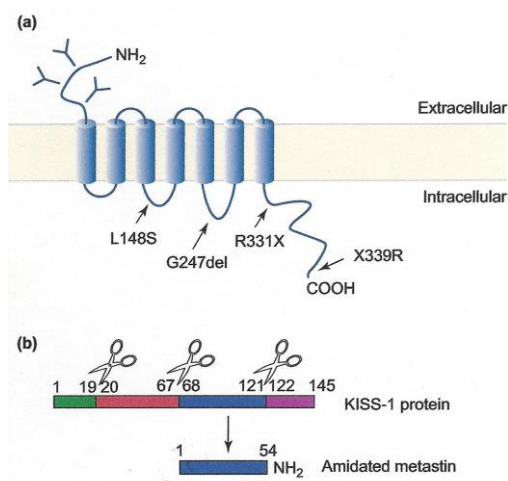
Εικ. 10: Η χορήγηση λεπτίνης σε άτομα με ανεπάρκεια λεπτίνης οδηγεί σε αύξηση των εκκριτικών αιχμών και των μέσων συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών

Το 2001, τέσσερις ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες ανακάλυψαν ένα πεπτιδίο (Arg-Phe-NH_2 , RF-amide) 54 αμινοξέων με ισχυρή συγγένεια για τον GPR54¹⁶. Το πεπτιδίο αυτό είναι προϊόν μετα-μεταφραστικής τροποποίησης ενός μεγαλύτερου πεπτιδίου 145 αμινοξέων που λέγεται kiss-1 πρωτεΐνη (Εικόνα 11b). Το πεπτιδίο αυτό, που ονομάστηκε kisspeptin ή metastatin, είχε παλιότερα αναγνωρισθεί ότι μεταβάλλει τις μεταστατικές ιδιότητες κυττάρων μεταστατικού μελανώματος *in vitro*.

Ποντίκια και άνθρωποι που εμφανίζουν έλλειψη του GPR54 παρουσιάζουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό· δεν εμφανίζουν ήβη ή ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και παρουσιάζουν ανωριμότητα γεννητικών οργάνων¹⁵. Παρά την έλλειψη αυτή, η χορήγηση εξωγενούς GnRH οδηγεί σε φυσιολογική έκκριση γοναδοτροπινών, ενώ δεν υπολείπεται ούτε η ενδογενής παραγωγή GnRH. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ μιας ρυθμιστικής δράσης του GPR54 στην έκκριση της

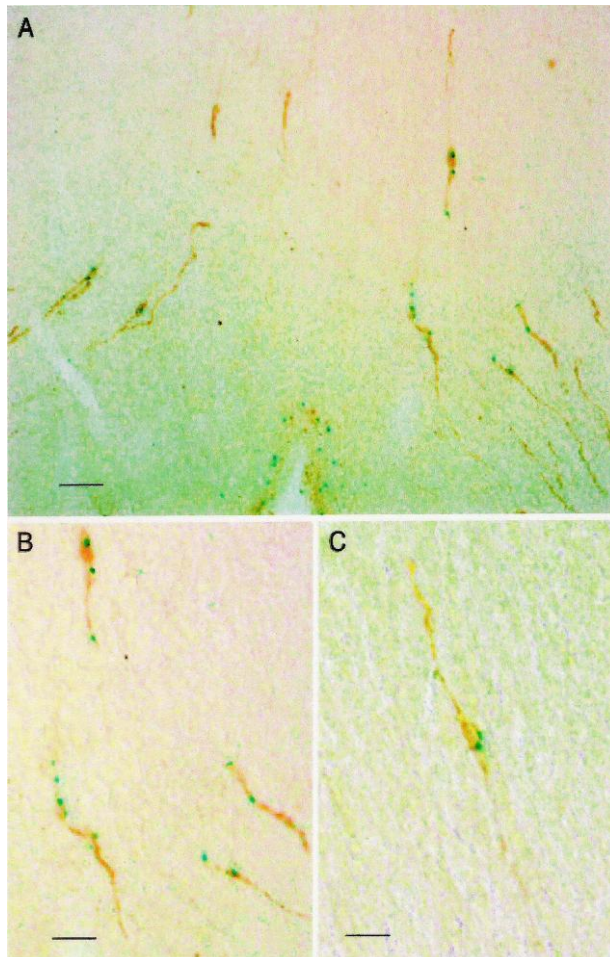
GnRH. Οι ωσθήκες τους περιέχουν πρωτογενή και δευτερογενή ωσθυλάκια, αλλά όχι γραφιανά ωσθυλάκια ή ωχρά

σωμάτια. Έχουν χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και στεροειδών του φύλου, αλλά φυσιολογικές τιμές GnRH.



Εικ. 11. (a) Ο GPR54 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας 7 διαβάσεων. Με τα βέλη φαίνονται θέσεις μεταλλάξης του, που μπορεί να προκαλέσουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. (b) Μετα-μεταφραστική τροποποίηση της πρωτεΐνης kiss-1 για το σχηματισμό της kisspeptin, που αποτελεί το πρόσδεμα του GPR54.

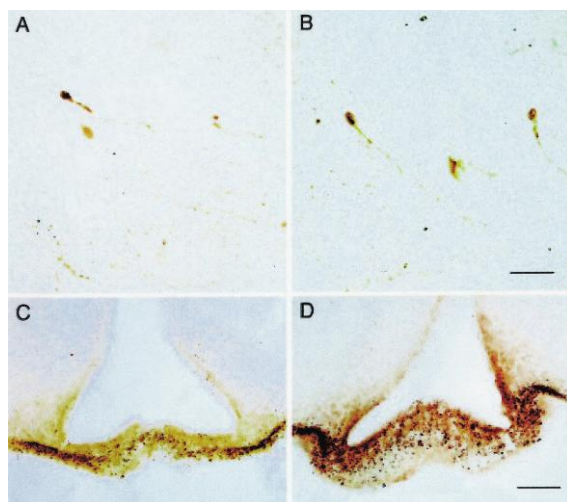
Εικ. 12. Εντόπιση του GPR54 σε GnRH νευρώνες. (A και B) Στεφανιαίες τομές προοπτικού υποθαλάμου *gpr54*^{-/-} ποντικών, που δείχνει νευρώνες και δενδρίτες, που χρωματίζονται για β -γαλακτοσιδάση (μπλε) και GnRH (καφέ). (C) Αντιπροσωπευτικό μεσαίας ισχύος τμήμα της προοπτικής περιοχής.



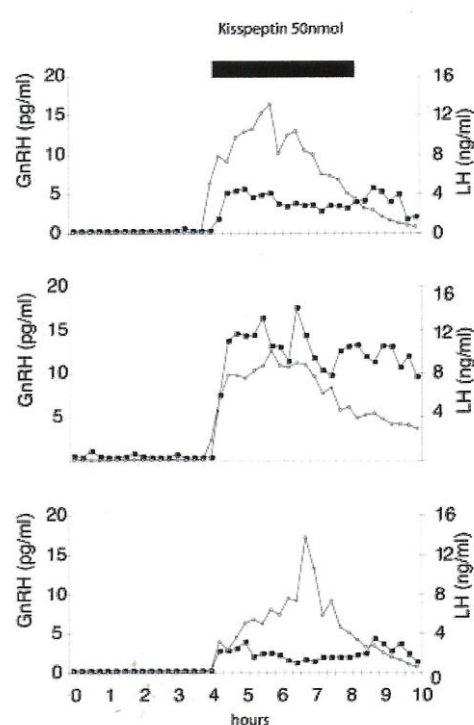
Έχει βρεθεί με πειράματα *in situ* υβριδισμού ότι το mRNA της kisspeptin εκφράζεται σε περιοχές του υποθαλάμου, όπως στον προσθιοκοιλιακό περικοιλιακό πυρήνα, τον περικοιλιακό πυρήνα και τον τοξοειδή πυρήνα, περιοχές δηλαδή που εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκκρισης της GnRH¹⁵.

Σε μια μελέτη των Messenger S και συν. 2005¹⁶ βρέθηκε ότι το προϊόν μεταγραφής του GPR54 (G-Protein coupled Receptor 54) εντοπίζεται μαζί

με την GnRH σε υποθαλαμικούς νευρώνες ποντικών (Εικόνες 12,13). Αυτό το εύρημα γέννησε την υπόθεση ότι η μεταστίνη ή kisspeptin, δηλαδή το πρόσδεμα του GPR54, δρα απευθείας σε αυτούς τους νευρώνες. Στην ίδια μελέτη τεκμηριώθηκε με άμεση μέτρηση ότι η ενδοκοιλιακή χορήγηση kisspeptin σε πρόβατα προκαλούσε αύξηση της έκκρισης GnRH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράλληλα με μια αύξηση της LH πλάσματος (Εικόνα 14).



Εικ. 13 Μορφολογία των GnRH νευρώνων σε *gpr54*^{-/-} ποντίκια. **(Α και Β)** Στεφανιαίες τομές με ανοσοχρωματισμό GnRH νευρώνων στην προοπτική περιοχή. **(C και D)** Στεφανιαίες τομές στις νευρικές απολήξεις της μέσης προεξοχής σε wild type και μεταλλαγμένα ποντίκια.



Εικ. 14. Επίδραση της χορήγησης kisspeptin σε πρόβατα, όσον αφορά την έκκριση GnRH και LH. Μετά από κεντρική χορήγηση kisspeptin (50 nmol σε μια περίοδο 4 ωρών) σε τρία διαφορετικά πρόβατα, μετρήθηκαν τα επίπεδα της GnRH στο ΕΝΥ (γεμάτα τετράγωνα) και τα επίπεδα της LH στο πλάσμα (άδειοι κύκλοι) και τα αποτελέσματα φαίνονται στο διάγραμμα.

3.3. Έκκριση GnRH

Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτίδιο με την εξής πρωτοταγή δομή: πυρογλουταμικό- ιστιδίνη - τρυπτοφάνη - σερίνη - τυροσίνη - γλυκίνη - λευκίνη - αργινίνη - προλίνη - γλυκίνη. Το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 8 και προέρχεται από ένα αρχικό μόριο 92 αμινοξέων (πριν-προ-ορμόνη). Από τη διάσπαση της προ-ορμόνης προκύπτει η GnRH και ένα πεπτίδιο 56 αμινοξέων που ονομάζεται GAP (Gonadotropin Associated Peptide).

Πριν το 10ο έτος της ζωής η έκκριση της GnRH είναι χαμηλή και όχι παλμική. Στην ήβη η γοναδοεκλυτίνη εκκρίνεται κατά ώσεις με ενδιάμεσο χρόνο 120 λεπτά. Η έκκριση αυτή, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, παρατηρείται αρχικά τη νύχτα και

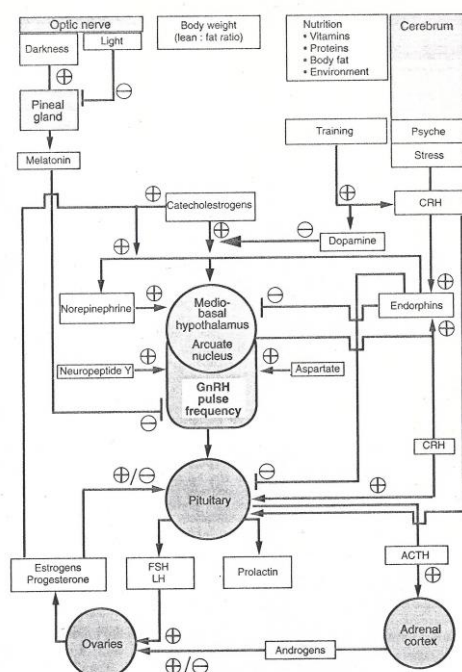
προϊόντος του χρόνου επεκτείνεται σε όλη τη διάρκεια του 24ωρου.

Στην εικόνα 15 φαίνονται αναλυτικά οι επιδράσεις που δέχονται οι GnRH νευρώνες από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα.

Το φαινόμενο της παλμικής έκκρισης της GnRH και των γοναδοτροπινών κατά τη διάρκεια της νύχτας φαίνεται να υποχωρεί στα τελευταία χρόνια της ήβης εξαιτίας των επιπέδων των ορμονών του φύλου, με αποτέλεσμα η συχνότητα των εκκριτικών αιχμών της LH στους ενήλικους να μοιάζει περισσότερο με αυτή των παιδιών. Σε μια μελέτη των Clark PA και συν. 1997¹⁷ βρέθηκε ότι το εύρος της εκκριτικής αιχμής της LH σε ενήλικες γυναίκες ήταν κατά 9,5 φορές αυξημένο συγκριτικά με τα κορίτσια, με αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης συγκέντρωσης LH κατά 13 φορές και του ρυθμού παραγωγής κατά 13 φορές. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές

μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα των αιχμών, το μεσοδιάστημα αυτών ή το χρόνο ημιζωής.

Υπάρχει κάποια διαφωνία σχετικά με το πρότυπο της παλμικής έκκρισης της GnRH¹⁷. Μερικοί ερευνητές έχουν βρει μεταβολές τόσο στο εύρος όσο και στη συχνότητα των εκκριτικών ώσεων αυτής, προϋπόθεση της ήβης, ενώ κάποιοι άλλοι έχουν παρατηρήσει αλλαγή μόνο στο εύρος και όχι στη συχνότητα των ώσεων αυτών. Κάτι τέτοιο μπορεί να οφείλεται: α) στα σχετικά μεγάλα δειγματοληπτικά διαστήματα (περίπου 20 λεπτά), με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της πραγματικής συχνότητας, β) στη χαμηλή ευαισθησία ορισμένων τεχνικών εργαστηριακού προσδιορισμού, ειδικά της RIA και της IRMA και γ) στη χρήση αλγορίθμων που αδυνατούν να υπολογίσουν σωστά την ενδογενή παραγωγή και το μεταβολισμό. Άλλοι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η αύξηση των γοναδοτροπινών στην ήβη οφείλεται τόσο σε αύξηση του εύρους των ώσεων κατά 9 φορές όσο και σε αύξηση της συχνότητας αυτών κατά 14 φορές. (Wennink JMB και συν. 1990, Dunkel L και συν. 1992)¹⁸



Εικ. 15 Ρύθμιση της έκκρισης της GnRH

Ένα σημαντικό βήμα προς τη βελτίωση των εργαστηριακών μεθόδων προσδιορισμού των γοναδοτροπινών και της GnRH είναι η χρησιμοποίηση των ανοσοραδιομετρικών (IRMA) και ανοσοφθορίζομετρικών (IFMA) τεχνικών, που διαθέτουν δεκαπλάσια και εκατονταπλάσια ευαισθησία σε σχέση με τις συνήθεις τεχνικές RIA¹⁸.

Είναι όμως γεγονός ότι υπάρχει διαφορετική απάντηση των γοναδοτροπικών κυττάρων της υπόφυσης στο ερέθισμα της GnRH σε σχέση με τα επίπεδα της FSH και της LH. Αυτό πιθανώς εξαρτάται από τη συχνότητα και το εύρος των εκκριτικών κυμάτων της GnRH, αλλά και στην τροποποίηση της δράσης της GnRH από την οιστραδιόλη (αυξάνει κατά 3-5 φορές τους υποδοχείς της GnRH) και από την προγεστερόνη (μειώνει κατά 70-80% τους υποδοχείς της GnRH).

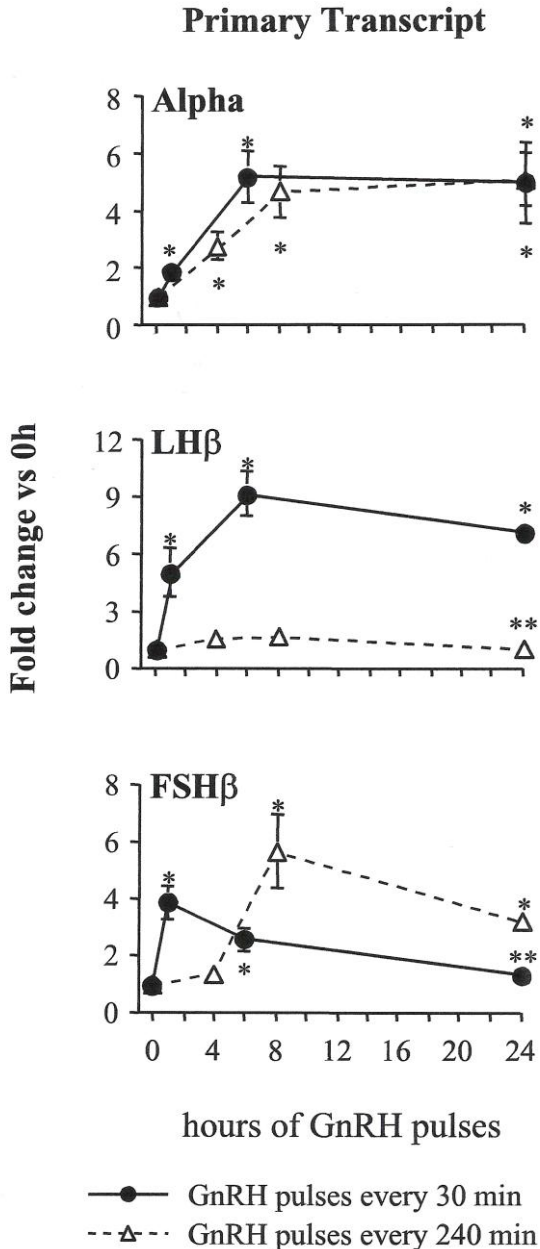
Σε μελέτες των Levine και συν. 1982, 1988¹⁹ βρέθηκε ότι η χορήγηση GnRH σε υψηλή συχνότητα (κάθε 8 λεπτά) σε ποντίκια με έλλειψη GnRH προκαλούσε έκφραση των mRNA για τις α-υπομονάδες και τη β-υπομονάδα της LH.

Αντίστοιχη χορήγηση κάθε 30 λεπτά προκαλούσε έκφραση του mRNA όλων των υπομονάδων των γοναδοτροπινών, ενώ χορήγηση κάθε 120 λεπτά ή περισσότερο προκαλούσε εκλεκτική αύξηση της έκφρασης του mRNA για τη β-υπομονάδα της FSH. Ακόμη, η έκφραση του mRNA της β-υπομονάδας της LH ρυθμίζεται από το εύρος παλμών της GnRH. Σε μελέτη των Dalkin και συν. 1999, βρέθηκε ότι η έκφραση mRNA για τις α-υπομονάδες και τη β-υπομονάδα της FSH διεγείρόταν από ένα μεγαλύτερο φάσμα εύρους παλμών της GnRH, ενώ η έκφραση του mRNA της β-υπομονάδας της LH διεγείρόταν από χαμηλότερου εύρους ώσεις της GnRH. Τελικώς, η έκκριση των γοναδοτροπινών στα ερεθίσματα της GnRH περιλαμβάνει ενδοκυττάρια συστήματα μεταβίβασης με τη συμμετοχή του cAMP, του ασβεστίου, της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), μελών της οικογένειας των MAP κινασών (ERK1 και ERK2). Τα παραπάνω απεικονίζονται στην εικόνα 16.

Σε κάθε περίπτωση, η έκκριση των γοναδοτροπινών γίνεται σε δύο φάσεις: η μια αντικατοπτρίζει τα αποθέματα τους και η άλλη προκύπτει

από εκ νέου σύνθεση, μεταφορά και απελευθέρωση των ορμονών στην κυκλοφορία.

Αν και δεν έχει αποδειχθεί, είναι πιθανό ότι οι διαφορές στην παλμική έκκριση της GnRH μεταξύ των δύο φύλων οφείλονται στην ενδομητρική έκθεση του εμβρυϊκού υποθαλάμου στην τεστοστερόνη που εκκρίνεται από τους όρχεις²⁰.



Εικ. 16. Επίδραση της συχνότητας των GnRH ώσεων στην έκφραση των mRNA για τις α- και β-υπομονάδες των γοναδοτροπινών.

3.4. Ρόλος της νευρογλοίας

Η νευρογλοία⁷ μπορεί να συνεισφέρει στην παλμική έκκριση της GnRH μέσω: α) τροποποίησης του μικροπεριβάλλοντος στη μέση προεξοχή, β) παραγωγής αυξητικών παραγόντων και γ) συμμετοχής σε διανευρικές σηματοδοτικές οδούς.

Ο TGF-α είναι ένας παράγοντας της νευρογλοίας του υποθαλάμου που πιστεύεται πως έχει σημαντική ρυθμιστική δράση στην έκκριση της GnRH. Έχει δειχθεί ότι διεγείρει την έκκριση της GnRH, ενώ στη διάρκεια της νεογνικής ανάπτυξης στους πηθήκους η έκφραση του γονιδίου του σχετίζεται ανάστροφα με τη δραστηριότητα του βηματοδότη της GnRH. Από την άλλη πλευρά, η νευρογλοία στη μεσαία προεξοχή λαμβάνει σημαντική εισερχόμενη πληροφορία από απολήξεις GnRH νευρώνων· ίσως, λοιπόν, η αυξημένη έκκριση του TGF-α κατά την ήβη να είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της αυξημένης έκκρισης GnRH²⁰.

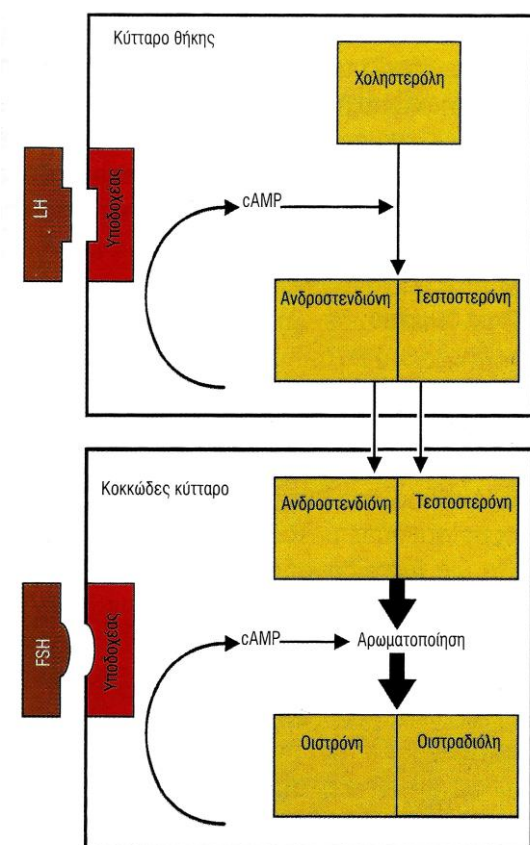
3.5. Γοναδοτροπίνες

Οι γοναδοτροπίνες είναι δύο: η FSH (ωοθυλακιότροπος) και η LH (ωχρινότροπος). Είναι αβ ετεροδιμερή, αποτελούνται δηλαδή από δύο ανόμοιες υπομονάδες, α και β. Η α-υπομονάδα είναι ίδια για τις FSH, LH, TSH και hCG και κωδικοποιείται από το μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 6, ενώ η β-υπομονάδα είναι διαφορετική για τις παραπάνω ορμόνες και σε αυτήν οφείλουν τις ιδιαίτερες βιολογικές τους δράσεις. Έχουν μοριακό βάρος περίπου 30 kDa. Όσον αφορά στην δραστηριότητά τους, παρουσιάζουν δύο ρυθμούς έκκρισης· έναν 24ωρο, στον οποίο παρατηρούνται εκκριτικές αιχμές μικρού ύψους και μεγάλου εύρους ανά 60-90 λεπτά και έναν που παρατηρείται μόνο στη γυναίκα κατά τη διάρκεια του κύκλου.

Στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου, η συχνότητα των παλμών των γοναδοτροπινών είναι μεγαλύτερη στην ωοθηκική φάση (όταν αυξάνουν τα επίπεδα της FSH) και μικρότερη στην ωχρινική φάση (όταν αυξάνουν τα επίπεδα της LH).

Οι δράσεις της FSH συνίσταται στην προαγωγή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων (πολλαπλασιασμός κυττάρων, σχηματισμός κοκκιώδους στιβάδας και έξω θήκης και δημιουργία του άντρου του ωοθυλακίου), αλλά και στην αρωματοποίηση των ανδρογόνων που παράγονται από τα κύτταρα θήκης και μεταφέρονται στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών.

Οι δράσεις της LH συνίστανται στην προαγωγή της ωοθυλακιορρηξίας (χάριν στο παλιρροϊκό κύμα της LH), στη διέγερση των κυττάρων θήκης των ωοθηκών προς παραγωγή ανδρογόνων, στην ωχρινοποίηση του ραγέντος ωοθυλακίου και στη συντήρηση του ωχρού σωματίου και τη διέγερσή του προς σύνθεση ορμονών.



Εικ. 17 Θεωρία των δύο κυττάρων. Η LH διεγείρει τα κύτταρα θήκης στην παραγωγή ανδρογόνων, τα οποία διαχέονται στα κοκκιώδη κύτταρα και υπό την επίδραση της FSH υφίστανται αρωματοποίηση προς οιστρογόνα.

Εντούτοις, σε μια μελέτη των Matkovic V και συν. 1997²¹ διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα FSH, LH και οιστραδιόλης πλάσματος δεν είχαν προγνωστική αξία για την ηλικία εμφάνισης της εμμηναρχής. Μόνο η λεπτίνη αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ($n=201$; $r^2=0,036$; $P<0,007$).

Οι παραπάνω επιδράσεις των γοναδοτροπινών στην ενδοκρινή λειτουργία των ωοθηκών συνοψίζεται ως θεωρία των δύο κυττάρων και παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 17.

Σε μια μελέτη των Apter D και συν. 1993¹⁸ μελετήθηκε η προγνωστική αξία των γοναδοτροπινών για την έναρξη της ήβης. Τέσσερα (4) άτομα τουλάχιστον ή άνω των 8 ετών που εμφάνισαν ανάπτυξη μαστών σταδίου II κατά Tanner 4-7 μήνες μετά την έναρξη της έρευνας συγκρίθηκαν με τέσσερα (4) άτομα τουλάχιστον ή άνω των 8 ετών που δεν εμφάνισαν ήβη μέσα σε 8 μήνες. Και ενώ και τα 8 κορίτσια εμφάνιζαν υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις FSH και LH τη νύχτα σε σχέση με την ημέρα, δεν υπήρχε καμία επικάλυψη στις τιμές των γοναδοτροπινών μεταξύ των δύο ομάδων.

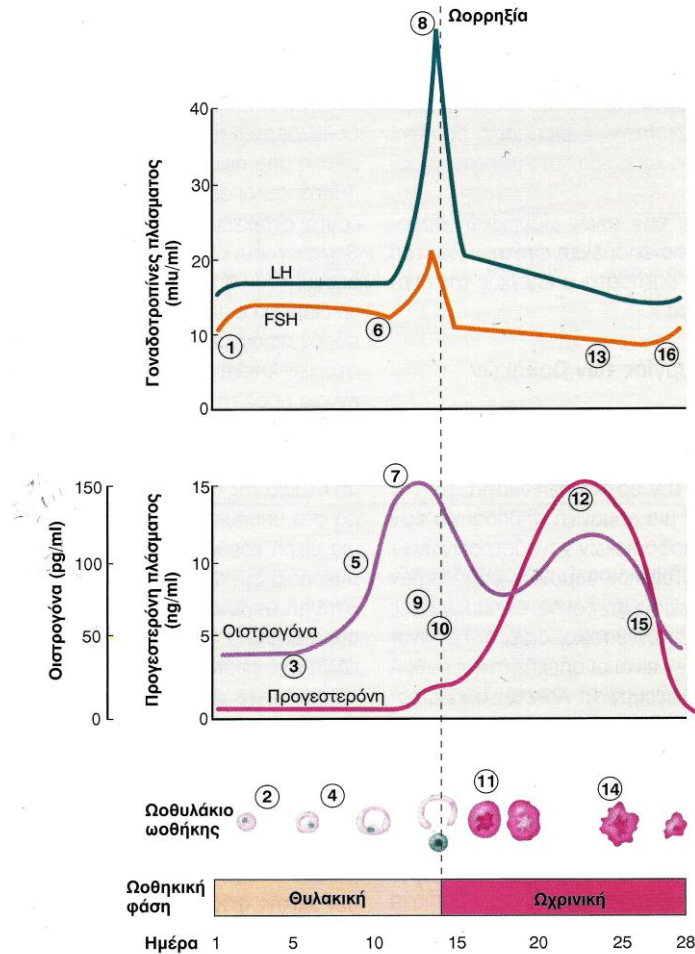
Ένα σημαντικό εύρημα της ίδιας μελέτης είναι ότι οι τιμές της FSH στην προεφηβική περίοδο είναι 20πλάσιες αυτών της LH και ο λόγος FSH/LH πλησιάζει το 1 μετά την εμμηναρχή. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι πριν την ήβη, η έκκριση της FSH εξαρτάται ιδιαίτερα από την έκκριση της GnRH, ενώ μετά την ήβη τα επίπεδά της ρυθμίζονται επιπλέον από την οιστραδιόλη και την ινχιμπίνη.

Είναι ακόμη ενδιαφέρον ότι έχουν τεκμηριωθεί μεταβολές στην έκφραση του mRNA για τις υπομονάδες των γοναδοτροπινών κατά τη διάρκεια του οίστρου σε ποντίκια¹⁹. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της προωορρηκτικής αιχμής των γοναδοτροπινών αυξάνεται το mRNA των β-υπομονάδων της LH και της FSH, με την αύξηση του mRNA της LH να προηγείται αυτής της FSH. Τα γεγονότα αυτά συμπίπτουν με αυξημένη έκκριση της GnRH. Αντίθετα, δε βρέθηκε διαφορά στη σύνθεση mRNA των α-υπομονάδων των γοναδοτροπινών προωορρηκτικά.

3.6. Ο γεννητικός κύκλος

Η παλμική και ρυθμική έκκριση των γοναδοτροπινών, μέσα σε ένα σύστημα θετικών και αρνητικών παλινδρομών αλληλορυθμίσεων, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των ωοθητικών και ενδομητρικών γεγονότων που

χαρακτηρίζουν το γυναικείο γεννητικό κύκλο. Όλα αυτά τα γεγονότα θα αναλυθούν διεξοδικά σε επόμενο κεφάλαιο. Εδώ θα γίνει μια σύντομη περιγραφή των μεταβολών των ορμονών στη διάρκεια του κύκλου.

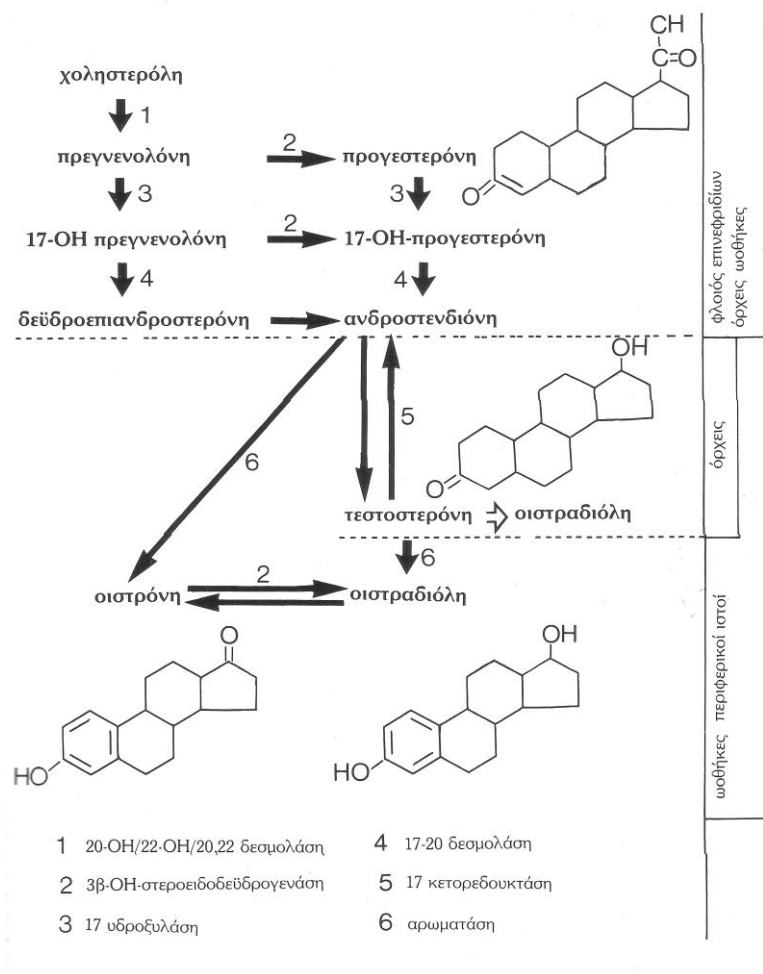


① Αυξάνει η έκκριση FSH και LH (διότι η συγκέντρωση οιστρογόνων στο πλάσμα είναι χαμηλή και εξασκεί μικρή αρνητική ανατροφοδότηση). → ② Πολλή αριθμό θυλάκια χωρίς άντρο και πρώιμα θυλάκια με άντρο αρχίζουν να μεγαλώνουν και εκκρίνουν οιστρογόνα. → ③ Η συγκέντρωση των οιστρογόνων στο πλάσμα αρχίζει να αυξάνεται. → ④ Ένα θυλάκιο επιλέγεται ως κυρίαρχο (άγνωστη η αιτία) και εκκρίνει πολύ μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων. → ⑤ Η συγκέντρωση οιστρογόνων στο πλάσμα αυξάνεται σημαντικά. → ⑥ Η έκκριση της FSH και η συγκεντρωσή της στο πλάσμα μειώνεται, αλλά τότε ακριβώς ⑦ τα οιστρογόνα στο πλάσμα φθάνουν σε αρκετά υψηλά επίπεδα για να εξασκήσουν θετική ανατροφοδότηση στη γοναδοτροπική έκκριση. → ⑧ Προδότεύεται ένα παλινδρομικό κύμα έκκρισης της LH. → ⑨ Το ωάριο συμπληρώνει την πρώτη του μειωτική διαίρεση και την κυτταροπλασματική ωρίμανσή του, ενώ το θυλάκιο εκκρίνει λιγότερα οιστρογόνα συνοδευόμενα από κάποια ποσότητα προγεστερόνης, ⑩ επέρχεται ωορρηξία και ⑪ σχηματίζεται το ωχρό σώμα, το οποίο αρχίζει να εκκρίνει μεγάλες ποσότητες τόσο οιστρογόνων όσο και προγεστερόνης. → ⑫ Η συγκέντρωση οιστρογόνων και προγεστερόνης στο πλάσμα αυξάνεται. → ⑬ Η έκκριση της FSH και LH αναστέλλεται και η συγκεντρωσή τους στο πλάσμα μειώνεται, προοδευτικά. → ⑭ Το ωχρό σώμα αρχίζει να εκφυλίζεται (άγνωστη η αιτία) και μειώνεται η ορμονική του έκκριση. → ⑮ Η συγκέντρωση οιστρογόνων και προγεστερόνης στο πλάσμα μειώνεται. → ⑯ Η έκκριση των FSH και LH αρχίζει να αυξάνεται και έτσι ξεκινά ένας νέος κύκλος.

3.7. Οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου

Δύο είναι οι σημαντικότερες κατηγορίες ορμονών που εκκρίνονται από τις ωθήκες: τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα. Βέβαια, οι ωθήκες εκκρίνουν και ανδρογόνα σε μικρές ποσότητες, όμως το θέμα αυτό καλύφθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα, μαζί

με τις φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες και τις ορμόνες του πλακούντα, ανήκουν στις στεροειδείς ορμόνες. Οι στεροειδείς ορμόνες είναι πολυκυκλικές αλκοόλες με βασικό πυρήνα το κυκλοπεντανοφαινανθρένιο, μια ένωση με τρεις διμελείς και έναν πενταμελή δακτύλιο με συνολικά 17 άτομα άνθρακα.



Εικ. 18: Οδοί στεροειδογένεσης

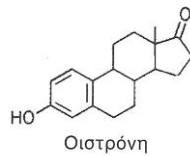
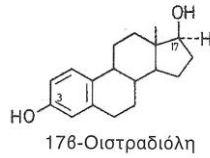
Από την τροποποίηση του βασικού αυτού μορίου προκύπτουν οι στεροειδείς ορμόνες. Έτσι, με μεθυλίωση στη θέση 13 προκύπτει το οιστράνιο, μια ένωση με 18 άτομα άνθρακα, από την οποία προκύπτουν τα οιστρογόνα. Με επιπλέον μεθυλίωση στη θέση 10 προκύπτει το ανδροστάνιο, μια ένωση με 19 άτομα άνθρακα, από την οποία προκύπτουν τα ανδρογόνα. Τέλος, με την προσθήκη δύο επιπλέον

ατόμων άνθρακα στη θέση 17 προκύπτουν τα C₂₁ στεροειδή (προγεστερόνη, κορτιζόλη, αλδοστερόνη). Στην εικόνα 18 φαίνονται σχηματικά οι βιοσυνθετικοί οδοί των στεροειδών ορμονών του φύλου.

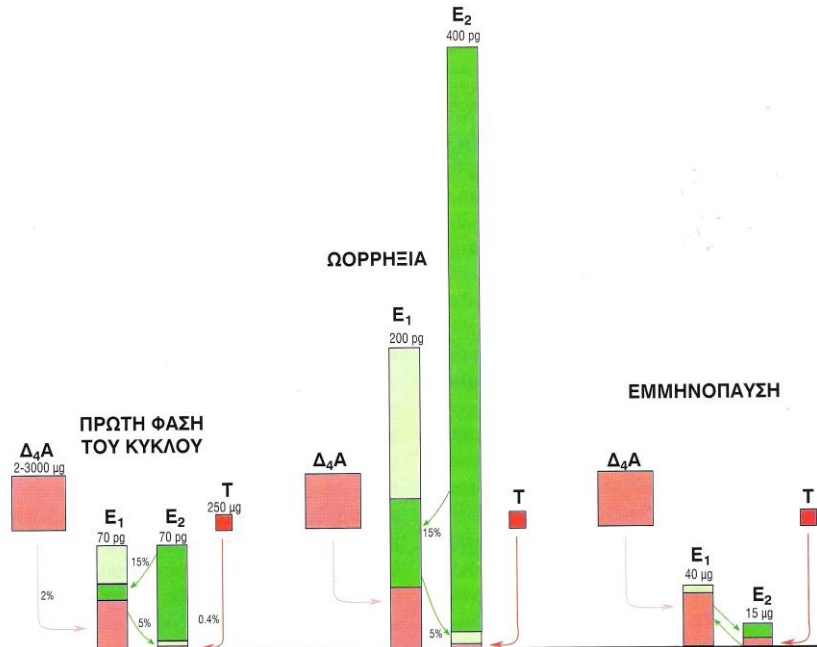
Τα σημαντικότερα οιστρογόνα στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας είναι η 17-β οιστραδιόλη (E₂) (κυρίως) και η οιστρονίνη (E₁) (Εικόνες 19,20). Η 17-β οιστραδιόλη κυκλοφορεί

στο πλάσμα συνδεδεμένη κατά 60% με λευκωματίνη, κατά 38% με SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), ενώ το υπόλοιπο 2% κυκλοφορεί ελεύθερο. Τα

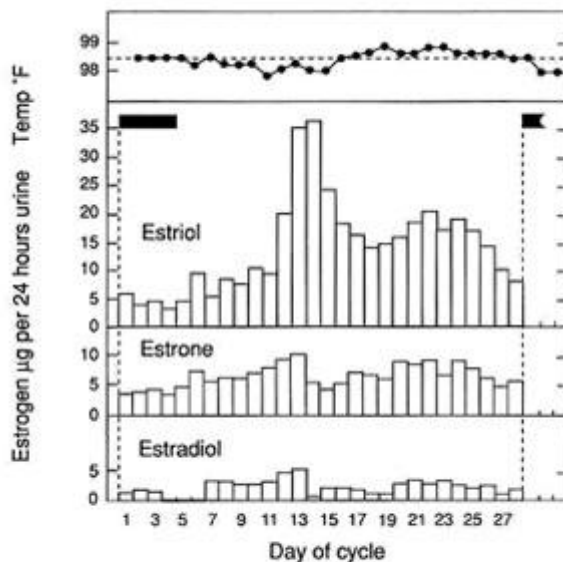
οιστρογόνα απενεργοποιούνται στο ήπαρ και αφού συζευχθούν με γλυκουρονικό ή θειϊκό οξύ απεκκρίνονται στα ούρα (Εικόνα 21).



Εικ. 19: Χημική δομή των σημαντικότερων οιστρογόνων



Εικ. 20: Επίπεδα των οιστρογόνων στις φάσεις του κύκλου



Urinary excretion of estrogens during the normal menstrual cycle. Basal temperature readings are also shown. ■ = menstrual bleeding. Adapted from Brown (1955)²³ with permission

Εικ. 21: Απέκκριση των οιστρογόνων στα ούρα κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Στην ίδια εικόνα φαίνεται η αύξηση της βασικής θερμοκρασίας σώματος στην ωχρινική φάση του κύκλου.

Τα οιστρογόνα ασκούν σημαντικές δράσεις:

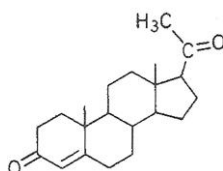
- διεγείρουν την ωρίμανση των γεννητικών οργάνων
- ενισχύουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου
- υπερπλάσσουν το ενδομήτριο και τροποποιούν την τραχηλική βλέννη
- ελαττώνουν την αποδόμηση των οστών
- επηρεάζουν θετικά το λιπιδαιμικό προφίλ
- τροποποιούν τη μορφολογία των νευρώνων και επηρεάζουν τα νευρομεταβιβαστικά συστήματα, με αποτέλεσμα τα θήλεα άτομα να είναι καλύτερα στις λεκτικές ικανότητες, στην ταχύτητα αντίληψης, στην ακρίβεια και στις λεπτές δεξιότητες κινήσεις.

Επιπλέον, διεγείρουν τη σύνθεση της SHBG, της TBG και της τρανσκορτίνης, ενώ ακόμη επάγουν την εμφάνιση υποδοχέων της LH και της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα.

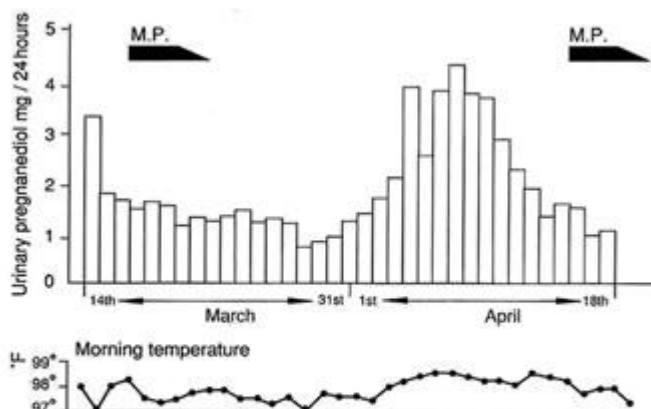
Όσον αφορά την SHBG, διαθέτει μεγαλύτερη χημική συγγένεια προς την τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της (από οιστρογόνα, υπερθυρεοειδισμό, κίρρωση ήπατος) να προκαλεί αύξηση των οιστρογονοεξαρτώμενων δράσεων, ενώ μείωση των επιπέδων της (από ανδρογόνα, υποθυρεοειδισμό, γλυκοκορτικοειδή, διαταραχές θρέψης) προκαλεί αύξηση των ανδρογονοεξαρτώμενων δράσεων.

Το σημαντικότερο προγεσταγόνο είναι η προγεστερόνη (Εικόνες 22,23). Παράγεται αποκλειστικά από το ωχρό σώματιο στην εκκριτική φάση του κύκλου σε επίπεδα 15-30 mg/ημ. και εμφανίζει πολλαπλές δράσεις:

- υπερπλασία των αδένων του ενδομητρίου
- ελίκωση των σπειροειδών αρτηριών του ενδομητρίου
- μητροχαλαρωτική δράση
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος κατά 0,3-0,5°C
- νατριουρητική δράση



Προγεστερόνη



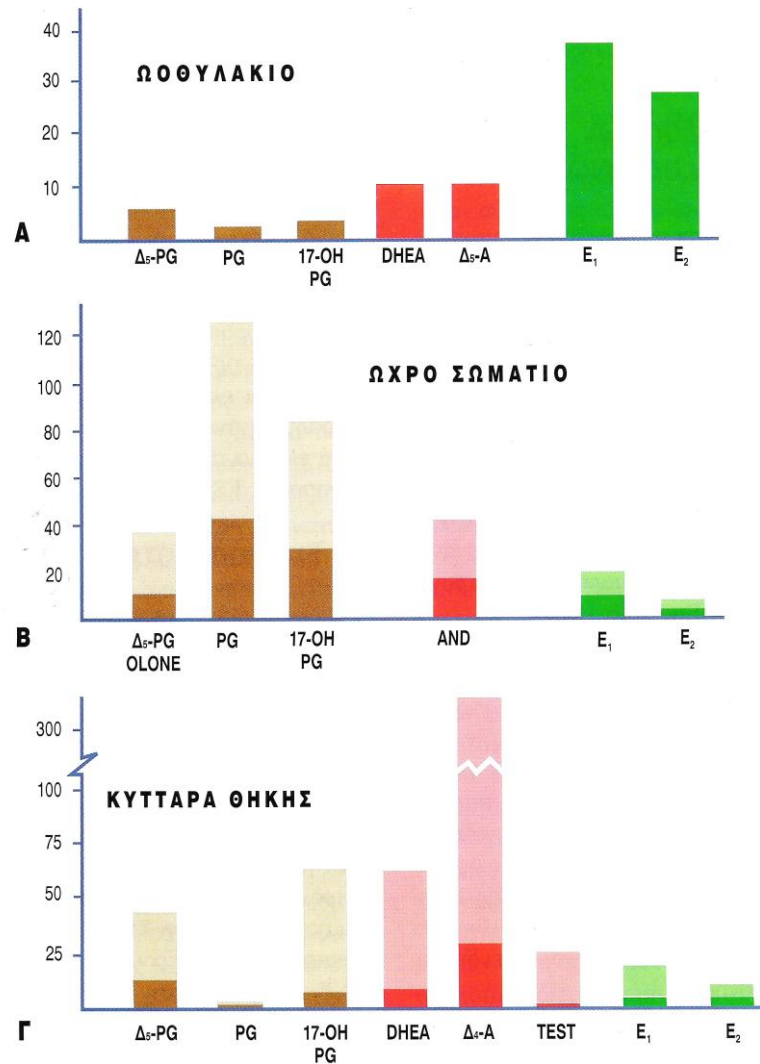
Urinary excretion of pregnanediol in a normal menstrual cycle – adult type. Basal temperature readings are also shown. M.P. = menstrual period. Adapted from Klopfer (1957)²⁴ with permission

Εικ. 22: Χημική δομή της προγεστερόνης

Εικ. 23: Απέκκριση της πρεγνανδιόλης στα ούρα

Σχηματικά, η παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φύλου από τους

κυτταρικούς πληθυσμούς της ωοθήκης απεικονίζεται στην εικόνα 24.



Εικ. 24: Σύνθεση οιστρογόνων, προγεσταγόνων και ανδρογόνων από την ωοθήκη

3.8. Αλληλεπιδράσεις γοναδοτροπινών και αυξητικών παραγόντων

Είναι πολύ σημαντική η γνώση ότι οι γοναδοτροπίνες και ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν ώστε να ρυθμίσουν την κυτταρική ωοθηκική λειτουργία. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές γίνονται με τους εξής τρόπους:

- ρύθμιση της παραγωγής αυξητικών παραγόντων από τις γοναδοτροπίνες
- ρύθμιση της έκφρασης και λειτουργίας των υποδοχέων αυξητικών παραγόντων από τις γοναδοτροπίνες
- ρύθμιση της παραγωγής των γοναδοτροπινών από τους αυξητικούς παράγοντες

- συμμετοχή των αυξητικών παραγόντων στη ρύθμιση της έκφρασης και της λειτουργίας των υποδοχέων των γοναδοτροπινών
- Αναλυτικότερα, υπάρχουν οι εξής αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γοναδοτροπινών και κάποιων αυξητικών παραγόντων:

α) Αλληλεπιδράσεις FSH - PDGF: έχει αποδειχθεί ότι ο PDGF (Platelet Derived Growth Factor) διευκολύνει την-μέσω της FSH διαμεσολαβούμενης-επαγωγής της εμφάνισης υποδοχέων της LH σε καλλιέργειες κοκκιδίων κυττάρων ωοθηκών ποντικών. Ακόμη, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο PDGF ίσως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην

τελική διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων σε ωχρινικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της αιμορραγικής φάσης που ακολουθεί την ωοθυλακιορρηξία.

β) Αλληλεπιδράσεις TGFβ - FSH: ο TGF-β (Transforming Growth Factor-β) είναι ένα ομοδιμερές πεπτιδίο μοριακού βάρους 25 kDa που παράγεται, μεταξύ άλλων, και στα θηκικά κύτταρα της ωοθήκης. Έχει ομοιότητα με την ινχιμπίνη, την ακτιβίνη και την MIS. Σε παλαιότερες μελέτες είχε αποδειχθεί ότι η χορήγηση συνδυασμού TGF-β και FSH

επετύγχανε υψηλότερα ποσοστά λειτουργικής πρόσδεσης της FSH στους υποδοχείς της κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας καλλιέργειας κοκκιωδών ωοθηκικών κυττάρων ποντικών, σε σχέση με τη χορήγηση μόνο FSH. Σε σύγχρονες μελέτες, πάντως, έχει φανεί αντίθετη δράση του TGF-β σε παρόμοιες καλλιέργειες κυττάρων χοίρων.

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να συνοψισθούν στον παρακάτω πίνακα οι αλληλεπιδράσεις των κοκκιωδών και των θηκικών κυττάρων της ωοθήκης:

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις κοκκιωδών και θηκικών κυττάρων της ωοθήκης

<i>Κατηγορία διακυτταρικής αλληλεπίδρασης</i>	<i>Μεσολαβητής</i>	<i>Θέση σύνθεσης στην ωοθήκη</i>	<i>Απάντηση/Λειτουργία</i>
Περιβαλλοντική	Εξωκυττάρια ουσία	Κοκκιώδη/Θηκικά κύτταρα	Δομική υποστήριξη ωοθυλακίων
Θρεπτική	Ανδρογόνα	Θηκικά κύτταρα	Βιοσύνθεση οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα
Ρυθμιστική	Προγεσταγόνα	Κοκκιώδη/Θηκικά κύτταρα	Διαφοροποίηση θηκικών κυττάρων
	TGF-α	Θηκικά κύτταρα	Διέγερση ανάπτυξης κοκκιωδών/θηκικών κυττάρων
	TGF-β	Θηκικά κύτταρα	Αναστολή ανάπτυξης κοκκιωδών/θηκικών κυττάρων

Η λεπτίνη σε μεσαίες-υψηλές φυσιολογικές δόσεις μάλλον ανταγωνίζεται τη δράση διαφόρων αυξητικών παραγόντων, όπως του IGF-I, του TGF-β και ορμονών (ινσουλίνη, γλυκοκορτικοειδή) όσον αφορά τη γοναδοτροπινωδιαμεσολαβούμενη προαγωγή της στεροειδογένεσης στα κοκκιώδη και θηκικά κύτταρα της ωοθήκης στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου⁹. Καθ' αυτόν τον τρόπο, υψηλές συγκεντρώσεις της ορμόνης στην ωοθήκη δύνανται να καταστείλουν την παραγωγή οιστραδιόλης και να παρεμβληθούν στην ανάπτυξη των κυρίαρχων ωοθυλακίων και στην ωοθυλακική ωρίμανση. Σε μια μελέτη των Zachow RJ και συν. 1997²² βρέθηκε ότι ο IGF-I δρα συνεργικά με την FSH στη διέγερση των κοκκιωδών κυττάρων της υπόφυσης προς παραγωγή των στεροειδών ορμονών. Έτσι, στη μέγιστη δυνατή συγκέντρωση FSH, η παρουσία του IGF-I προκαλούσε πενταπλασιασμό των επιπέδων της οιστραδιόλης. Μάλιστα, έχει δειχθεί, σε μελέτες που χρησιμοποιούσαν anti-

IGF-I αντισώματα, ότι η FSH δεν είναι ικανός διεγέρτης των κοκκιωδών κυττάρων απουσία του IGF-I. Η χορήγηση λεπτίνης δεν επηρέαζε τη συνεργία των IGF-I και FSH σε χαμηλές τιμές της δεύτερης (μέχρι 0,3 ng/ml). Σε συγκεντρώσεις FSH, όμως, μεγαλύτερες από 1 ng/ml, μια συγκέντρωση λεπτίνης 3 ng/ml προκαλούσε μια ελάττωση των επιπέδων οιστραδιόλης κατά 50%.

3.9. Άλλα προϊόντα των ωοθηκών

Οι ωοθήκες, πέραν των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, παράγουν και άλλες βιολογικά σημαντικές ουσίες. Οι σπουδαιότερες αυτών είναι οι ινχιμπίνες ή ανασταλτίνες, οι ακτιβίνες και η φολλιστατίνη.

Η ινχιμπίνη Α (inhA) παράγεται από το ωχρό σώματιο και δρα αναστέλλοντας την έκκριση της FSH. Τα επίπεδά της παρουσιάζουν μια εκκριτική αιχμή, παράλληλα με αυτήν

της LH στο μέσον του κύκλου, και ακολουθούν ανοδική πορεία στο δεύτερο μισό του κύκλου.

Η ινχιμπίνη Β (inhB) παράγεται από το ωοθυλάκιο και δρα αναστέλλοντας την έκκριση της FSH. Τα επίπεδά της αυξάνονται στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης.

Στην προηβική περίοδο παρατηρείται μειωμένη έκκριση ινχιμπίνης. Αυτός ίσως είναι και ο λόγος που μετά από διέγερση με GnRH παρατηρείται αυξημένη έκκριση FSH σε σχέση με την έκκριση της LH. Στην ήβη, η αύξηση της έκκρισης της ινχιμπίνης οδηγεί σε μεταβολή του λόγου των εκκρινόμενων -μετά διέγερση

με GnRH- γοναδοτροπινών υπέρ της LH.

Την ίδια ανασταλτική δράση επί της έκκρισης της FSH παρουσιάζει και η φολλιστατίνη, η οποία προσδένεται στην ακτιβίνη και την απενεργοποιεί.

Οι ακτιβίνες είναι ουσίες που διεγείρουν την έκκριση της FSH και είναι τρεις: η ακτιβίνη Α, η ακτιβίνη Β και η ακτιβίνη ΑΒ.

Η ρελαξίνη είναι μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 6kDa και αλληλουχία αμινοξέων παρόμοια με της ινσουλίνης. Παράγεται από το ωχρό σωματίο και η δράση της συνίσταται στη χαλάρωση και τη μαλάκυνση του ηβικού οστού.

Πίνακας 2: Προϊόντα των ωοθηκών

Προϊόν	Θέσεις παραγωγής	Ρυθμιστικοί παράγοντες
Ανασταλτίνη	Κοκκιώδες στρώμα, θήκη, ωχρό σωματίο	FSH, αυξητικός παράγοντας της επιδερμίδας, ανάλογος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας-1, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού, GnRH
Ακτιβίνη	Κοκκιώδες στρώμα	FSH
Ανασταλτική ουσία του Müller	Κοκκιώδες στρώμα, ωοφόρος δίσκος	LH, FSH
Θυλακιοστατίνη	Ωοθυλάκιο	LH, FSH
Ρελαξίνη	Ωχρό σωματίο, θήκη Πλακούντας, μήτρα	Άγνωστοι ; Προλακτίνη, LH, ωκυτοκίνη, προσταγλανδίνες
Αναστολέας της μείωσης του ωοκυττάρου	Υγρό των ωοθυλακίων	Άγνωστοι
Ρυθμιστική πρωτεΐνη των ωοθυλακίων	Υγρό των ωοθυλακίων, κοκκιώδες στρώμα, ωχρό σωματίο	FSH, GnRH
Ενεργοποιητής του πλάσμινογόνου	Κοκκιώδες στρώμα	Άγνωστοι
Εξωκυττάρια μεμβρανικές πρωτεΐνες	Κοκκιώδες στρώμα, υγρό των ωοθυλακίων	FSH, GnRH
Ανάλογος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας-1	Κοκκιώδες στρώμα	LH, FSH, GH, αυξητικός παράγοντας της επιδερμίδας, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού, προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας, ιοτρογόνα
Ουσία ανάλογη του αυξητικού παράγοντα της επιδερμίδας	Κοκκιώδες στρώμα, θήκη	Γοναδοτροπίνες
Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-α	Θήκη, διάμεσος ιστός	FSH
Βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών	Ωχρό σωματίο	Άγνωστοι
Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β	Θήκη, διάμεσος ιστός, κοκκιώδες στρώμα	Φιμπρονεκτίνη, FSH, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β
Προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας	Κοκκιώδες στρώμα	Άγνωστοι
Αυξητικός παράγοντας των νεύρων	Ωοθήκη	Άγνωστοι
Προ-οπιομελανοκορτίνη	Ωχρό σωματίο, διάμεσος ιστός, ωχρό σωματίο, κοκκιώδες στρώμα	Άγνωστοι
Εγκεφαλίνη	Ωοθήκη	Άγνωστοι
Δυνορφίνη	Ωοθήκη	Άγνωστοι
Ορμόνη που διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών	Ωοθήκη, υγρό των ωοθυλακίων, κοκκιώδες στρώμα	Άγνωστοι
Ωκυτοκίνη	Ωχρό σωματίο, κοκκιώδες στρώμα	LH, FSH, προσταγλανδίνη F _{2α}
Βαζοπρεσίνη	Ωοθήκη, υγρό των ωοθυλακίων	Άγνωστοι
Ρενίνη	Υγρό των ωοθυλακίων, θήκη, ωχρό σωματίο	LH, FSH
Αγγειοτενσίνη-II	Υγρό των ωοθυλακίων	Άγνωστοι
Κολπικό νατριουρητικό πεπτικό	Ωχρό σωματίο, ωοθήκη, υγρό των ωοθυλακίων	Άγνωστοι

Μια άλλη ουσία που σχετικά πρόσφατα απομονώθηκε από το ωοθηκικό υγρό είναι ο GnSAF (Gonadotropin Surge Attenuating Factor) ή παράγοντας άμβλυνσης του κύματος των γοναδοτροπινών. Παράγεται κυρίως κατά το πρώτο ήμισυ της ωοθυλακικής φάσης, ώστε η φάση αυτή να βρίσκεται τελικά υπό την εξισορροπημένη δράση οιστραδιόλης και GnSAF. Ο παράγοντας αυτός δρα ελαττώνοντας την

απάντηση της LH στην GnRH. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο μηχανισμούς: α) ανταγωνισμού της ευαισθητοποιού δράσης των οιστρογόνων πάνω στα γοναδοτρόπα κύτταρα σε ό,τι αφορά την GnRH και β) ελάττωσης του αυτεπαγωγικού φαινομένου της GnRH στην υπόφυση.

Όλα τα προϊόντα των ωοθηκών συνοψίζονται στον παραπάνω πίνακα.

3.10. Άλλες ορμόνες στην ήβη

Οι θυρεοειδικές ορμόνες θυροξίνη (T_4) και η τριιωδοθυρονίνη (T_3) είναι απαραίτητες στην εφηβεία: α) για τη σύνθεση της αυξητικής ορμόνης (GH) και β) για την αυξητική δράση της GH.

Η δράση της ινσουλίνης είναι αναβολική και συνίσταται στα εξής: α)

πρόσληψη αμινοξέων και σύνθεση πρωτεϊνών, β) θετική αυξητική επίδραση στην κυτταρική διαφοροποίηση και γ) φυσιολογική παραγωγή IGF-I.

Η κορτιζόλη δρα αναστέλλοντας την έκκριση της GH και την ανάπτυξη και προάγοντας τον καταβολισμό των πρωτεϊνών.

Όσον αφορά την αυξητική ορμόνη, εκτενέστερη αναφορά θα γίνει στο επόμενο κεφάλαιο.

Η φυσιολογική ανάπτυξη στην ήβη - Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και οστική ανάπτυξη

Στρατιώτης Γεώργιος

Η εφηβεία χαρακτηρίζεται από “εκρηκτική μεταβολή” των σωματικών διαστάσεων και της σωματικής διάπλασης με βασικές διαφορές μεταξύ των φύλων. Οι μεταβολές της ανάπτυξης, του ύψους και του βάρους εκτιμώνται με την βοήθεια ειδικών διαγραμμάτων, ενώ οι μεταβολές της οστικής ηλικίας προσδιορίζονται με βάση προτυπωποιημένους ακτινολογικούς άτλαντες.

4.1. Επίδραση του ΚΝΣ στην φυσιολογική ανάπτυξη κατά την εφηβική ηλικία

Οι υπεύθυνοι παράγοντες για τον έλεγχο της σωματικής ανάπτυξης κατά την εφηβεία έχουν αποτελέσει για πολλές δεκαετίες αντικείμενο διερεύνησης αλλά οι απαντήσεις δεν έχουν πλήρως δοθεί. Το ανθρώπινο έμβρυο και το νεογνό εμφανίζουν συγκεντρώσεις γοναδοτροπινών και στεροειδικών ορμονών ίσες ή και μεγαλύτερες των αντίστοιχων των φυσιολογικών εφήβων. Μετά από μερικά χρόνια, κατά την παιδική ηλικία, συμβαίνει μια φυσιολογική παύση στην λειτουργία του υποθάλαμο-υποφυσιογοναδικού άξονα. Σε αυτή την χρονική περίοδο, το ΚΝΣ αναστέλλει την επέλευση της εφηβείας μη ασκώντας επίδραση στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα. Είναι χαρακτηριστικό ότι παιδιά τα οποία εμφανίζουν κάποιο όγκο στην πρόσθια υπόφυση μπορούν να αναπτύξουν πρόωγη εφηβεία. Έρευνες σε πίθηκους του γένους *Rhesus Macacus*, που αποτελεί χρήσιμο μοντέλο για την Ενδοκρινολογία, δείχνουν ότι στα θηλυκά, ο

νευροδιαβιβαστής γ-αμινοβουτυρικό οξύ αναστέλλει την επέλευση της εφηβείας, ενώ στα αρσενικά ο αντίστοιχος ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής είναι το νευροπεπτιδίο Υ. Παραδόξως, το νευροπεπτιδίο Υ, για το οποίο αναφέρθηκε ότι αναστέλλει την πρόωγη εφηβεία, εμφανίζει ευοδωτική δράση εφηβικής ανάπτυξης, κατά την φυσιολογική ηλικία της εφηβείας. Πιθανώς, αυτό να οφείλεται στη δράση του Υ σε περισσότερους του ενός υποδοχείς²³.

4.2. Ορμονικός έλεγχος της ανάπτυξης κατά την εφηβική ηλικία

Η αυξητική ορμόνη GH και τα στεροειδή των γονάδων συμβάλλουν στην πραγματοποίηση της ανάπτυξης.

Μια αναδρομή στην φυσιολογία της GH είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε το φαινόμενο της ανάπτυξης.

Η GH εκκρίνεται κατά ώσεις από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, κυρίως κατά την έλευση του ύπνου και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Μελέτες σε ποντικούς έχουν δείξει ότι η κατά ώσεις έκκριση της αυξητικής ορμόνης ευοδώνει την ανάπτυξη περισσότερο από τα σταθερά επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα. Κατά την εφηβεία η συνολική ημερήσια έκκριση αυξητικής ορμόνης αυξάνεται και στα δύο φύλα, ως αποτέλεσμα αυξημένου ρυθμού έκκρισης αλλά και αυξημένης ποσότητας ορμόνης ανά ώρα. Οι κορυφές της έκκρισης της GH είναι υψηλότερες στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια, καθώς και η βασική έκκρισή της. Η

αύξηση της έκκρισης της GH εμφανίζεται νωρίτερα στα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια, ενώ μετά την εμμηναρχή η έκκρισή της ελαττώνεται.

Η GH προκαλεί την έκκριση παραγόντων που μοιάζουν στην ινσουλίνη από το ήπαρ, που δρουν στα όργανα-στόχους ευοδώνοντας την ανάπτυξη. Κατ'αντιστοιχία με την GH, τα επίπεδα του IGF-1 αυξάνονται κατά την εφηβεία, ειδικότερα δε στα κορίτσια η αύξηση εμφανίζεται αργότερα από ότι στα αγόρια. Μελέτες σε παιδιά με πρόωμη ή καθυστερημένη ήβη έχουν δείξει ότι η αύξηση των επιπέδων του IGF-1, αντιστοιχεί καλύτερα με τα στάδια της ενήβωσης παρά με την χρονολογική ηλικία.

4.2.1. Ο ρόλος του υποθάλαμο-υποφυσαιο-γοναδικού άξονα κατά την εφηβεία

Η ενήβωση σηματοδοτείται από την αύξηση του εύρους έκκρισης της ωχρινοτρόπου και θυλακιοτρόπου ορμόνης. Εκτός από το ρόλο τους στην ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηρισμών του φύλου, οι ανωτέρω ορμόνες επιδρούν στο τελικό ανάστημα ευοδώνοντας την σύγκλιση των επιφυσιακών πλακών.

Οι γοναδοτροπίνες εμφανίζουν έναν ημερήσιο ρυθμό έκκρισης, ο οποίος παίρνει την μέγιστη τιμή του κατά τις βραδινές ώρες. Κατά την εφηβεία, φαίνεται να υπάρχει μια αύξηση στην έκκριση γοναδοτροπινών, καθώς και στην ποσότητα γοναδοτροφινών που εκκρίνονται κατά ώσεις, δεν φαίνεται όμως να υπάρχει αντίστοιχη αύξηση και στην συχνότητα των ώσεων.

4.2.2. Τα στεροειδή του φύλου

Αναφέρουμε ότι η τεστοστερόνη στα αγόρια και η οιστραδιόλη στα κορίτσια αυξάνουν την έκκριση της GH. Αντίθετα, η δειδροτεστοστερόνη (DHT) δεν εμφανίζει αυξητική επίδραση στην έκκριση της GH. Είναι αναμενόμενο ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων τόσο της τεστοστερόνης, (πχ με φλουταμίδη),

όσο και των αντίστοιχων των οιστρογόνων (πχ με ταμοξιφαίνη) ακυρώνει το ρόλο των στεροειδών στην αύξηση της GH²³.

4.3. Η θρέψη

Η θρέψη ασκεί εξαιρετικά σημαντική επίδραση στην εφηβική ανάπτυξη. Σε παχύσαρκους προεφήβους, η ανάπτυξη επιτελείται ακόμη και αν τα επίπεδα της εκκρινόμενης GH είναι χαμηλά. Και αυτό διότι στους παχύσαρκους έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της GHBP η οποία συμβάλλει στην αύξηση των υποδοχέων της GH, με αποτέλεσμα την πλήρη αξιοποίηση της μειωμένης GH. Ακόμη και προέφηβοι, μετά την αφαίρεση ενός κρανιοφαρυγγιώματος ή άλλου όγκου της υπόφυσης, εμφάνισαν σημαντική ανάπτυξη, παρά την μεγάλη έλλειψη της GH.

Οι πιθανοί παράγοντες εφηβικής ανάπτυξης, παρά την έλλειψη ή την πλήρη απουσία της GH, είναι η προλακτίνη, η αυξημένη ινσουλίνη καθώς και οι IGF-I και IGF-II. Η αυξημένη ινσουλίνη μετράται εξαιτίας της παχυσαρκίας, εφόσον επισημαίνεται το φαινόμενο της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη. Η αυξητική δράση της ινσουλίνης έγκειται στην υπογλυκαιμική της δράση, αλλά και στην αλληλεπίδραση του μορίου της με το μόριο του IGF-I, το οποίο εμφανίζει παρόμοια δομή με την ινσουλίνη.

Εδώ θα πρέπει να αναφέρουμε το ρόλο της λεπτίνης, ο οποίος εμφανίζεται μάλλον ως συμπληρωματικός της εφηβικής ανάπτυξης. Η έκκριση της λεπτίνης καταστέλλεται από τα ανδρογόνα, οπότε τα επίπεδα της λεπτίνης εμφανίζονται αυξημένα σε αγόρια και κορίτσια της πρώιμης εφηβείας. Πρόσφατα, έχουν βρεθεί υποδοχείς της λεπτίνης έχουν βρεθεί στο χονδρικό ιστό, οπότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι η λεπτίνη έχει άμεση επίδραση στην οστική ανάπτυξη, προκαλώντας αύξηση των χονδροκυττάρων και έμμεσα, μέσω αύξησης του αριθμού των υποδοχέων της IGF-I²³.

4.4. Ώση ανάπτυξης

Κατά την εφηβεία συμβαίνει μια γνωστή και ταχεία αύξηση στην ανάπτυξη η οποία αποτελείται από τρεις φάσεις.

A: Φάση της ελάχιστης ανάπτυξης

B: Φάση της μέγιστης ανάπτυξης

Γ: Φάση της επιβράδυνσης της ανάπτυξης, όπου οι επιφυσιακές πλάκες συγκλείνουν και το άτομο πλησιάζει το ενήλικο ανάστημά του. Η δεύτερη φάση στα κορίτσια επέρχεται δύο έτη νωρίτερα από ότι στα αγόρια. Συνεπώς τα αγόρια διανύουν μια μακρύτερη πρώτη φάση, στην οποία αποδίδεται και η μετέπειτα κατά μέσο όρο υπεροχή 13 εκ. του αναστήματος των ανδρών έναντι των γυναικών. Στα περισσότερα κορίτσια ο μέγιστος ρυθμός μεταβολής ύψους (9 εκ ανά έτος), παρατηρείται στα στάδια ηβικού τριχώματος Tanner III/IV, δηλαδή περίπου σε ηλικία των 12 ετών. Εικοσιπέντε τις εκατό των κοριτσιών εμφανίζουν τον μέγιστο ρυθμό τους σε στάδιο μαστού Tanner II, 50% σε στάδιο III και 25% σε στάδιο IV. Η εμμηναρχή εμφανίζεται σε στάδια μαστού και ηβικού τριχώματος Tanner IV, δηλαδή μετά την μέγιστη ανάπτυξη καθ ύψος. Συνεπώς, μετά την εμμηναρχή τα κορίτσια κερδίζουν κατά μέσο όρο 7 εκ ύψους, ενώ συνολικά και στις τρεις φάσεις της ανάπτυξης μετά την έναρξη της εφηβείας κερδίζουν 25 εκ, οπότε υπολείπονται των αγοριών που κερδίζουν 28 εκ.

4.5. Χαρακτηριστικά της ανάπτυξης

Το ύψος πρέπει να μετράται με την έφηβη όρθια, τοποθετημένη με την ράχη σε τοίχο ή σκληρή επιφάνεια. Η κεφαλή δεν πρέπει να είναι κεκαμμένη, η ράχη και οι κνήμες πρέπει να είναι ευθειασμένες και να αγγίζουν τον τοίχο. Οι μετρήσεις γίνονται χωρίς υποδήματα, με τα πόδια οριζόντια, που αποτελούν και το κάτω όριο των μετρήσεων, ενώ το άνω όριο των μετρήσεων είναι το επίπεδο το παράλληλο με τα πόδια που εφάπτεται της κεφαλής και είναι κάθετο στον τοίχο (βλ. εικόνα στο τέλος). Οι αναλογίες του σώματος

εκτιμώνται με μετρήσεις του ύψους σε καθιστή θέση και του ανοίγματος των κάτω άκρων, δηλαδή της απόστασης μεταξύ των άκρων των μέσων δακτύλων με το άτομο όρθιο, έχοντας τη ράχη στον τοίχο. Επίσης, οι αναλογίες εκτιμώνται με την σύγκριση άνω και κάτω ημιμόριου, (Λόγος άνω προς κάτω ημιμόριο, AH/KH, όπου KH είναι η απόσταση από το άνω χείλος της ηβικής σύμφυσης έως τα πόδια, σε όρθια θέση, ενώ AH είναι το ολικό ύψος σε όρθια θέση μείον το KH). Ο λόγος AH/ KH αυξάνεται στα δύο φύλα, αλλά κατ'εξοχήν στα θήλεα. Αυτό σημαίνει ότι για το ίδιο ύψος οι έφηβες έχουν κατά μέσο όρο βραχύτερα κάτω άκρα. Η ανάπτυξη του μήκους των κάτω άκρων προηγείται της ανάπτυξης του κορμού και τελικά στους ενήλικες, ο λόγος έχει μέση τιμή 0,92±0,40.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η ταχύτητα ανάπτυξης ύψους ανέρχεται σε 10cm/έτος για τα αγόρια και σε 9cm/έτος για τα κορίτσια (με SD περίπου 1cm/έτος). Η μέση ηλικία κατά την οποία εμφανίζεται ο μέγιστος ρυθμός της ανάπτυξης του ύψους είναι για μεν τα αγόρια η ηλικία των 14 ετών, ενώ για τα κορίτσια η ηλικία των 12 ετών. (SD=0.9 χρόνια για κάθε φύλο). Επίσης, υπάρχει μια κατά μέσο όρο διαφορά 14 εκατοστών του τελικού ύψους των αγοριών και των κοριτσιών. Είναι ενδεικτικό ότι μετά την εμμηνόπαυση απομένουν μόλις 6cm ανάπτυξης των κοριτσιών.

4.6. Μεταβολές της σωματικής διάπλασης

Κατά την εφηβεία επισυμβαίνουν οι μεταβολές στην διάπλαση του σώματος που καταλήγουν στον διμορφισμό αντρών και γυναικών. Χαρακτηριστικά στα αγόρια οι ώμοι φαρδαίνουν αναφορικά με τους μηρούς, ενώ στα κορίτσια η μέση και οι μηροί φαρδαίνουν αναφορικά με τους ώμους. Αυτές οι μεταβολές εκτιμώνται στις μετρήσεις των αποστάσεων μεταξύ των ακρωμίων και των ακρολοφιών των ανωνύμων οστών. Εμφανείς γίνονται οι διαφορές μεταξύ των αναλογιών κορμού και κάτω άκρων, αφού μετά τα 11 έτη ο λόγος του καθιστού αναστήματος προς το όρθιο ανάστημα αυξάνει στα κορίτσια. Από τα οστά του προσώπου

την μεγαλύτερη ανάπτυξη παρουσιάζει η κάτω γνάθος.

4.7. Οστική ηλικία

Η οστική ηλικία προσδιορίζεται συγκρίνοντας την όψη και το στάδιο της σύγκλεισης της επιφυσιακής πλάκας των οστών με ένα προτυποποιημένο ακτινολογικό άτλαντα, όπου απεικονίζονται τα διάφορα στάδια της φυσιολογικής οστικής ωρίμανσης.

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές όπου προσδιορίζεται η οστική ηλικία, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της οστικής ηλικίας σε περιπτώσεις ανάπτυξης φυσιολογικών εφήβων. Η σκελετική ωριμότητα προσδιορίζει την αύξηση των οστών όχι μόνο σε μήκος, αλλά και σε μέγεθος ενώ μας ενδιαφέρει επίσης και ο προσδιορισμός της σωστής θέσης των οστών μεταξύ τους.

Κατά σύμβαση, ο ηλικιακός προσδιορισμός των οστών γίνεται με την βοήθεια των ακτίνων Χ. Τα οστά προς μέτρηση που χρησιμοποιούνται είναι τα οστά της άκρας χειρός και του καρπού. Ιδιαίτερα η περιοχή του καρπού προτιμάται διότι σε αυτήν τη στενή, ανατομικά, περιοχή παρατηρείται υψηλή αναλογία μακρών και βραχέων οστών, αλλά είναι και μια ιδιαίτερα ακτινοδιαπερατή περιοχή που μας επιτρέπει την χρησιμοποίηση χαμηλού ποσοστού ακτινοβολίας.

Μια εναλλακτική μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η κατά Tunner και Whitehouse, η οποία βασίστηκε στη μέτρηση των οστών ενός μεγάλου και τυχαίου δείγματος Βρετανών εφήβων όπου φάνηκε ότι υστερούσαν σε ανάπτυξη σε σχέση με αντίστοιχης ηλικίας εφήβους της Βόρειας Αμερικής, του ίδιου κοινωνικο-οικονομικού στρώματος. Με βάση αυτή τη μέθοδο, προσδιορίζεται η οστική ηλικία καθώς και το στάδιο ωρίμανσης των επιφύσεων οπότε το προκύπτον σκορ συγκρίνεται με το σύνολο των σκορ εφήβων της ίδιας ηλικίας. Η οστική ηλικία προσδιορίζεται όταν το σκορ αντιστοιχεί στο 50 εκατοστημόριο των προς σύγκριση μετρήσεων.

Επίσης κατά την Tanner και Whitehouse μέθοδο, η οστική ηλικία προσδιορίζεται με τη χρησιμοποίηση 13

οστών, τα οποία είναι η κερκίδα, η ωλένη, τα μετακάρπια καθώς και οι φάλαγγες. Ειδικά για τα οστά του καρπού, η μέτρησή τους είναι χρήσιμη για τον καθορισμό της οστικής ωρίμανσης στην πρώιμη εφηβική ηλικία, καθώς φτάνουν στην πλήρη ανάπτυξη μέχρι την ηλικία των 13 ετών.

Από την μελέτη των Theinz και συν. προσδιορίστηκε η οστική πυκνότητα καθώς και το βάρος των οσφυικών σπονδύλων (συγκεκριμένα O₂-O₄), τον αυχένα και την κεφαλή του μηριαίου σε 198 υγιείς εφήβους (98 κορίτσια και 100 αγόρια). Η μέτρηση έγινε με την χρήση απορροφησιομετρίας φωτονίων διπλής ενέργειας. Από την εν λόγω εργασία, βρέθηκε ότι στα κορίτσια, ο μεγαλύτερος ρυθμός αύξησης τόσο στην οστική πυκνότητα όσο και στο βάρος των οστών παρατηρήθηκε για μια περίοδο 3 ετών, συγκεκριμένα μεταξύ 11-14 ετών. Μετά από αυτήν την τριετία, παρατηρήθηκε μια εντυπωσιακή μείωση των ανωτέρω παραμέτρων, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 16 ετών. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν την οστική ανάπτυξη με την χρονική απόσταση από την εμμηναρχή. Γι' αυτό χώρισαν σε πέντε υποκατηγορίες τα κορίτσια και, σύμφωνα με τη χρονική απόσταση από την εμμηναρχή παρατηρήθηκε ότι ο μέγιστος ρυθμός απώλειας οστικής μάζας επήλθε κατόπιν 4 ετών από την ηλικία της εμμηναρχής. Για τα αγόρια η αντίστοιχη περίοδος κορύφωσης της οστικής μάζας και της οστικής πυκνότητας ήταν 4ετής, μεταξύ των 13 και 17 ετών. Παρατηρήθηκε επίσης ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερη συσχέτιση μεταξύ της οστικής μάζας και του αναστήματος των εφήβων, μια συσχέτιση που είναι πολύ πιο έντονη κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Ο προσδιορισμός της οστικής μάζας στα κορίτσια κατά την εφηβεία είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης²⁴.

Επίσης στην μέτρηση της οστικής μάζας έχουν συμβάλει και δύο ακόμη μέθοδοι, που στηρίζονται στη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας (CT), καθώς και στην χρήση των υπερήχων. Στη συνέχεια αναφέρονται τα αποτελέσματα δύο μελετών με χρήση των δύο προαναφερθέντων μεθόδων. Η χρήση τόσο της υπολογιστικής

τομογραφίας, όσο και των υπερήχων συμβάλλει στην μεγαλύτερη γνώση των μηχανικών ιδιοτήτων των οστών, δεδομένου ότι οι μηχανικές ιδιότητες είναι ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη μεταβολικών νοσημάτων, όπως η οστεοπόρωση.

Στην μελέτη των Kontulainen και συν., η υπολογιστική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της κνημιαίας διάφυσης σε 68 κορίτσια και 60 αγόρια κατά τη διάρκεια της προεφηβείας, της κυρίως εφηβικής και της μετεφηβικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκαν στοιχεία για την φλοιώδη περιοχή του οστού, την μυελική κοιλότητα σε σχέση με την περιοστική ή ενδοοστική απόθεση οστού, τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια. Από την ανωτέρω μελέτη διεφάνη ότι η αύξηση της φλοιώδους περιοχής στα κορίτσια κατά την εφηβική και μετεφηβική ηλικία οφείλετο σε περιοστική και όχι σε ενδοοστική εναπόθεση νέου οστού, όπως αρχικά είχε υποτεθεί. Επίσης από τις μετρήσεις δεν φάνηκε ενδοοστική εναπόθεση σε κανένα από τα δύο φύλα. Οι συγγραφείς είχαν αρχικά υποθέσει ότι θα υπήρχε περιοστική εναπόθεση νέου οστού στα κορίτσια. Η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας δίνει, γενικά, πολύ περισσότερες δυνατότητες για την μελέτη της αύξησης των οστών εφόσον χάρις σε αυτήν μπορούν να μελετηθούν η περιοστική και ενδοοστική επιφάνεια των οστών, σε αντίθεση με την απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας φωτονίων, μέθοδος χαμηλότερης ακρίβειας για την μηχανική των οστών²⁵.

Από μία άλλη εργασία των Møyen-Mileur και συν. όπου χρησιμοποιήθηκε Υπολογιστική Τομογραφία για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας της κνημιαίας διάφυσης και απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας φωτονίων για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας της κατώτερης οσφυϊκής μοίρας και του ισχίου, καταδείχτηκε η ιδιαίτερη σημασία του φυσιολογικού σωματικού βάρους στην οστική πυκνότητα, ενώ άλλοι παράγοντες όπως η εμμηναρχή, η πρόσληψη ασβεστίου, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος όπως και η ύπαρξη ή μη φυσικής δραστηριότητας είναι λιγότερο σημαντικοί στον καθορισμό της οστικής πυκνότητας²⁶.

Η μελέτη που περιγράφουμε αναφέρεται στην χρήση των υπερήχων για την εκτίμηση της εμβιομηχανικής των οστών αλλά και για την εκτίμηση παραγόντων σύνθεσης του σώματος, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της οστικής πυκνότητας, όπως το ποσοστό και η κατανομή του λιπώδη και του άλιπου ιστού, το σωματικό βάρος, ο γενικότερος τρόπος ζωής. Στη συγκεκριμένη μελέτη μελετήθηκε η σχέση της ταχύτητας μετάδοσης των Υπερήχων στις φάλαγγες των δακτύλων με παράγοντες όπως το ύψος και η εφηβική ηλικία. Η ανατομία των φαλάγγων (χαμηλό ποσοστό άλιπου ιστού) δεν προσφέρεται για την εκτίμηση του συγκεκριμένου παράγοντα στον καθορισμό της οστικής πυκνότητας. Αλλά και μελέτης οστικής πυκνότητας σε διαφορετικά των φαλάγγων οστά, έδειξε ότι δεν μπορεί να καθοριστεί στατιστική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας με τον άλιπο ιστό, δεδομένου ότι άλλες περιοχές του σκελετού ενδέχεται να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους ιστού, οπότε υπεισέρχεται συγχυτικός παράγοντας. Άλλος συγχυτικός παράγοντας είναι η ύπαρξη των μαλακών μορίων, δεδομένου ότι η ταχύτητα μετάδοσης των Υπερήχων μέσω του οστού είναι 3000-4000m/sec, ενώ η αντίστοιχη ταχύτητα μετάδοσης στα οστά είναι 1550-1660m/sec. Από τη μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση της ηλικίας και του ύψους σε σχέση με την οστική πυκνότητα, όπως αυτή μπορεί να υπολογιστεί από την ταχύτητα μετάδοσης των Υπερήχων διαμέσου των οστών, επίσης μετρήθηκε μικρότερη ταχύτητα μετάδοσης σε κορίτσια ηλικίας 11-15 ετών σε αντιστοιχία με αγόρια της ίδιας ηλικίας. Ο γενικότερος τρόπος ζωής (φυσική δραστηριότητα, λήψη ασβεστίου, έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία), δεν φάνηκε να επηρεάζει καμία από τις υπερηχογραφικές παραμέτρους²⁷.

4.8. Η σύνθεση του σώματος

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την εκτίμηση της σύνθεσης του σώματος και της κατανομής του λίπους. Η μέθοδος αναφοράς στην κλινική πράξη είναι η απορροφησιομετρία διπλής

ενέργειας ακτίνων Χ. Συγκεκριμένα, το υποδόριο λίπος μπορεί να μετρηθεί με τη βοήθεια ενός συγκεκριμένου διαβήτη σε διάφορες πτυχές. Οι πτυχές οι οποίες χρησιμοποιούνται είναι: η ωμοπλάτη, η υπερλαγόνιος, η του τρικέφαλου ή και του δικεφάλου. Φυσικά, ιδιαίτερα σημαντική είναι η κατανομή του λίπους, δηλαδή η εντόπισή του εφόσον κοιλιακή ή κεντρική εντόπιση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με την περιφερική ή μηριαία κατανομή του λίπους. (Αναφέρεται χαρακτηριστικά ως παχυσαρκία τύπου μήλου αυτή η οποία προέρχεται από την κοιλιακή συσσώρευση λιπώδους ιστού, ενώ η αυξημένη περιφερική εντόπιση αποτελεί την αιτία της παχυσαρκίας τύπου αχλαδιού).

Επίσης άλλα στοιχεία τα οποία καθορίζουν την σύνθεση του σώματος αφορούν στη λήψη ή όχι ασβεστίου, στην ύπαρξη ή μη της φυσικής άσκησης καθώς και του τύπου της φυσικής άσκησης. Μέχρι την ηλικία των 20 ετών, ο λιπώδης ιστός των κοριτσιών αυξάνεται κατά 2,8 φορές, ενώ ο άλιπος ιστός κατά 1,9 φορές. Τα αντίστοιχα στοιχεία για τα αγόρια είναι 1, 3 και 2, 5 φορές. Επίσης θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο άλιπος ιστός σταματά στην ηλικία των 15 ετών στα κορίτσια, ενώ συνεχίζει μέχρι την ηλικία των 20 ετών στα αγόρια. Επίσης μην ξεχνάμε ότι η ηλικία της εμμηναρχής εξαρτάται από την εμφάνιση ενός απαιτούμενου ποσοστού λίπους, συμπεραίνουμε ότι η πρώιμη, σε σχέση με μισόν αιώνα πριν, εμμηνορρυσία οφείλεται στο αυξημένο ποσοστό λιπώδους ιστού στα κορίτσια.

Η μελέτη που περιγράφουμε συσχετίζει την μυϊκή και οστική μάζα σε παιδιά 6-18 ετών με το φύλο τους, την εθνικότητα και το στάδιο της εφηβείας τους. Για το σκοπό αυτό, το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από 141 λευκά, 101 μαύρα και ακόμη 62 παιδιά από την Ασία. Στόχος της μελέτης να προσδιοριστούν το ολικό κάλιο και το ολικό ασβέστιο του σώματος των παιδιών αυτών. Το ολικό κάλιο προσδιορίστηκε με την έμμεση μέθοδο της μέτρησης του ολικού Κ 40, ενώ το ολικό ασβέστιο προσδιορίστηκε με την μέθοδο της απορροφησιμετρίας διπλής ενέργειας φωτονίων. Κατόπιν, προσδιορίστηκε ο

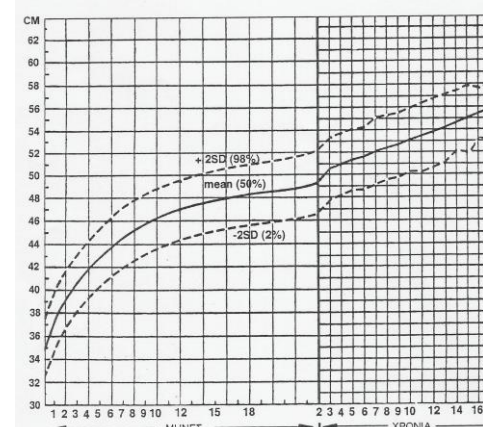
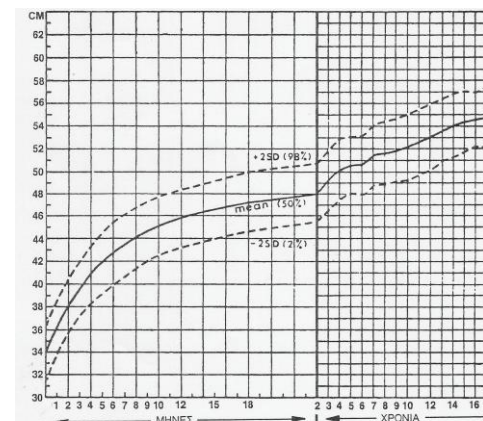
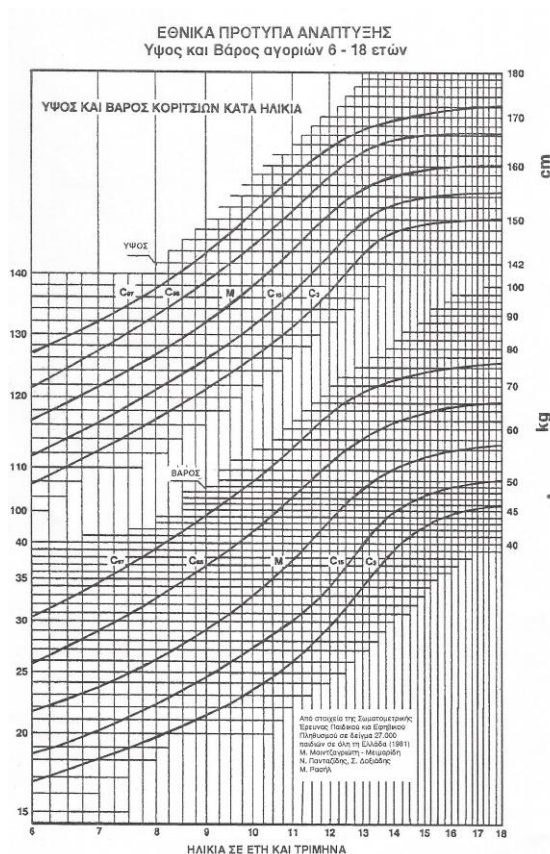
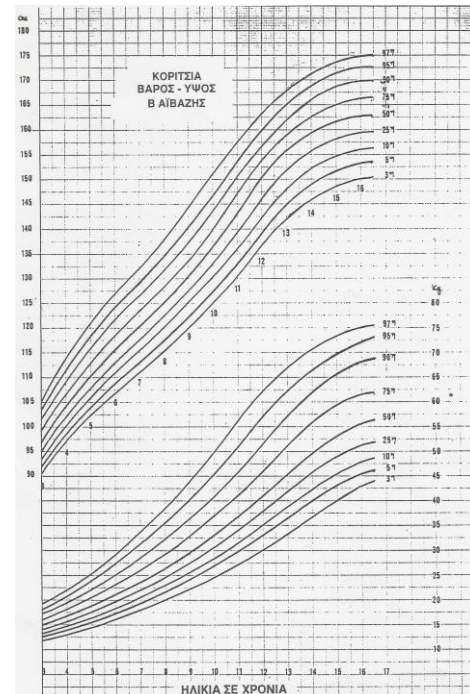
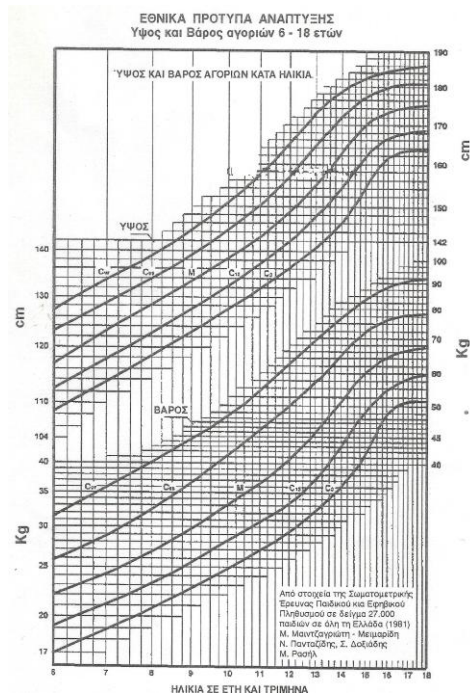
λόγος των ανωτέρω παραμέτρων (TBK/TBCa), ο οποίος βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια της ίδιας ηλικίας και του ίδιου βάρους. Η ίδια ηλικία και το ίδιο βάρος ήταν απαραίτητα να υφίστανται προκειμένου να μην υπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες. Επίσης ο ανωτέρω λόγος βρέθηκε μεγαλύτερος στα λευκά αγόρια σε σχέση με τα μαύρα, ενώ οι μικρότερες τιμές αυτού ανευρέθησαν στα μαύρα κορίτσια. Δεν προσδιορίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του ηλικίου στα λευκά αγόρια και στα αγόρια από την Ασία. Επίσης, σε ό,τι αφορά τα κορίτσια ο λόγος TBK/TBCa εμφανίστηκε να μειώνεται σε σχέση με την αύξηση του σωματικού τους βάρους και της ηλικίας τους, ενώ αντίστοιχο φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε στα αγόρια. Αυτή η αντιστροφή της σχέσης μυϊκής ανάπτυξης και βάρους στα κορίτσια υποδηλώνει μεγαλύτερη ανάπτυξη του ολικού ασβεστίου σε αυτά σε σχέση με το ολικό κάλιο, σε αντίθεση με τα αγόρια που παρατηρείται αύξηση τόσο του ολικού καλίου όσο και του συνολικού ασβεστίου. Παρατηρούμε ότι ο λόγος TBK/TBCa μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μυϊκής και οστικής ανάπτυξης σε αγόρια και κορίτσια παιδικής, προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας²⁸.

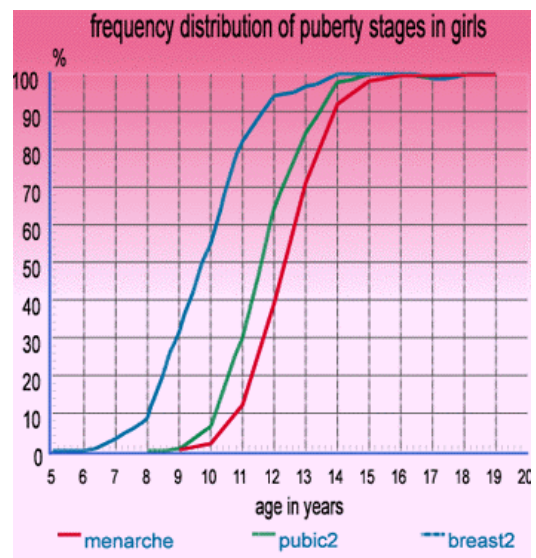
Σύμφωνα με την μελέτη των Arabi και συν, το ποσοστό λιπώδους και άλιπου ιστού συμβάλλει στην αύξηση της οστικής πυκνότητας. Οι ανωτέρω ανθρωπομετρικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες καθορισμού της οστικής πυκνότητας ανεξάρτητοι από το φύλο των εξεταζόμενων, οι οποίοι επιλέχθηκαν με βάση παρόμοιες συνθήκες και τρόπο ζωής. Για την μελέτη επιλέχθηκαν παιδιά ηλικίας 10-17 ετών, μεταξύ των οποίων 184 αγόρια και 179 κορίτσια, ενώ για την μελέτη της οστικής πυκνότητας επιλέχθηκαν ο αυχένας του μηριαίου, η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η κερκίδα. Η μέτρηση έγινε με τη χρησιμοποίηση της απορροφησιμετρίας διπλής ενέργειας φωτονίων. Από τη μελέτη καταδείχτηκε ότι το ποσοστό συμμετοχής του άλιπου ιστού στον καθορισμό της οστικής πυκνότητας κυμάνθηκε μεταξύ του 6-12% για τα αγόρια και μεταξύ του 4-10% για τα κορίτσια. Ο καθορισμός της οστικής πυκνότητας από τον λιπώδη ιστό

κυμάνθηκε μεταξύ 0,1-2% για τα αγόρια και 0,1-6,5% για τα κορίτσια. Και στα δύο φύλα, καταδείχτηκε ότι η μεγαλύτερη επίδραση του άλιπου ιστού στον καθορισμό της οστικής πυκνότη-

τας αφορούσε τον αυχένα του μηριαίου²⁹.

Εν συνεχεία παρατίθεται σειρά διαγραμμάτων εφηβικής ανάπτυξης σε αγόρια και κορίτσια.





Ωοθηκικός κύκλος - Έμμηνος ρύση

Σιράκα Καλλιόπη

5.1. Φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών

5.1.1. Στοιχεία εμβρυολογίας

Η ακεραιότητα της ωοθηκικής λειτουργίας βασίζεται στην πραγματοποίηση τριών βασικών εξελίξεων κατά την πρώιμη φάση της διαμόρφωσης των γονάδων, που είναι ο σχηματισμός των ωοθυλακίων, η έναρξη της μειωτικής διαίρεσης και η διαφοροποίηση των στεροειδοπαραγωγών κυττάρων (Byskov & Hoyer, 1998).

Οι ωοθήκες αναπτύσσονται από τις γεννητικές ταινίες, που βρίσκονται μεταξύ της βάσης του ραχιαίου μεσεντερίου και του μεσονέφρου περί την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα. Οι ταινίες αποτελούνται από μια εξωτερική στοιβάδα, το βλαστικό επιθήλιο και μια εσωτερική στοιβάδα μεσεγχυματικής προέλευσης.

Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, που προέρχονται από το ενδόδερμα του λεκθικού σάκου, αρχίζουν περί την 3η εβδομάδα να μεταναστεύουν προς τις γεννητικές ταινίες, όπου εγκαθίστανται περί την 6η εβδομάδα. Ο αριθμός των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων κατά την έναρξη της μετανάστευσης προς τις γεννητικές ταινίες είναι περιορισμένος μόλις περί τα 1700, αλλά κατά την κάθοδο και μετά την εγκατάσταση στις γεννητικές ταινίες, τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται τόσο έντονα, ώστε κατά το μέσον της κύησης να φθάνουν το μέγιστο σύνολο των 7 περίπου εκατομμυρίων ωοκυττάρων.

Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα αυξάνουν σύντομα σε μέγεθος και γίνονται ωογόνια. Περί την 20η εβδομάδα τα ωογόνια αρχίζουν την 1η μειωτική διαίρεση και γίνονται πρωτογενή ωοκύτταρα που περιβάλλονται από μια στοιβάδα επιθηλιακών και μεσεγχυματικών κυττάρων και σχηματίζουν τα πρωτογενή ωοθυλάκια. Όταν τα ωογόνια φτάσουν τη φάση του διπλωνήματος πρέπει να εγκλειστούν σε θυλάκιο αλλιώς εκφυλίζονται.

Το θυλάκιο αποτελείται από τα κοκκιώδη κύτταρα και τη βασική στοιβάδα. Η διαδικασία σχηματισμού του προϋποθέτει την παρουσία φυσιολογικών φυλετικών χρωμοσωμάτων. Ο μηχανισμός που θέτει σε κίνηση τη διαδικασία ανάπτυξης των ωοθυλακίων δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Όμως φαίνεται πως οι ενδογενείς γοναδοτροπίνες ασκούν κάποιο ρόλο, αφού σε ανεγκέφαλα θήλεα έμβρυα η ανάπτυξη των ωοθυλακίων υπολείπεται (Adamopoulos και συν, 1985). Η μειωτική διαίρεση σταματά στην πρόφαση και ολοκληρώνεται είτε με πρόωρη ατρησία ή μετά από ωορρηξία η οποία μπορεί να ακολουθήσει 12 έως 40 χρόνια αργότερα δηλαδή από την εμμηναρχή έως την εμμηνόπαυση της γυναίκας. Στη φάση της μειωτικής διαίρεσης σταματά ο πολλαπλασιασμός των πρωτογενών ωοκυττάρων, ο δε αριθμός τους μειώνεται σταθερά, ώστε κατά τη γέννηση να έχουν απομείνει περί τις 700.000-900.000 και κατά την ήβη περίπου 400.000 (Baker 1965). Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, μόνο 400 περίπου ωοκύτταρα διατίθενται για ωορρηξία, ενώ τα υπόλοιπα θα χαθούν με τη διαδικασία της ατρησίας.

Το κεντρικό μέρος της ωοθήκης καταλαμβάνεται από μεσενεφρικής προέλευσης κύτταρα, τα οποία εξωθούν τα γεννητικά κύτταρα στην περιφέρεια. Έτσι δημιουργείται μια φλοιώδης στιβάδα πλούσια σε ωκύτταρα και μια μυελώδης περιοχή αποτελούμενη κυρίως από μεσεγχυματικά κύτταρα.

Ο τύπος διαφοροποίησης της ωοθήκης στα διάφορα θηλαστικά εξαρτάται κύρια από τη δυνατότητα των αρχηγόνων γεννητικών κυττάρων του είδους να προχωρήσουν άμεσα σε μειωτική διαίρεση ή να ακολουθήσουν καθυστερημένο τύπο μείωσης που προϋποθέτει έναρξη στεροειδοσυνθετικής δραστηριότητας για την έναρξη της σχετικής διαδικασίας. Η ανάπτυξη της ωοθήκης στη γυναίκα αποτελεί ένα ενδιάμεσο τύπο διαφοροποίησης μεταξύ άμεσης και καθυστερημένης μειωτικής διαίρεσης. Σε αυτή παρατηρείται καθυστέρηση 2-3 εβδομάδων μέχρι την έναρξη της μείωσης αλλά δε συνοδεύεται από *de novo* παραγωγή στεροειδών ορμονών. Επί πλέον τα γεννητικά κύτταρα καταλαμβάνουν τη φλοιώδη στιβάδα και δε διατάσσονται σε σειρές αλλά συγκεντρώνονται σε μεγάλους

σωρούς. Η στεροειδοσυνθετική ικανότητα στην ωοθήκη της γυναίκας συνδέεται με την εμφάνιση των πρωτογενών ωοθυλακίων, οπότε παρουσιάζονται, μετά την 12η εβδομάδα, κύτταρα εφοδιασμένα με τα αναγκαία για τη σύνθεση ορμονών ένζυμα στην έσω επιφάνεια της φλοιώδους στιβάδας, σε γειτονία με τα ωοθυλάκια. Ολοκληρωμένη δραστηριότητα παρουσιάζουν τα κύτταρα αυτά με την εμφάνιση της 3β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης περί την 20η εβδομάδα.

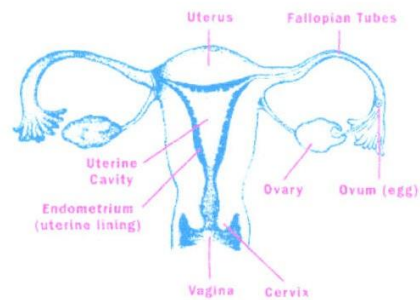


Image Source: U.S. Food and Drug Administration

5.1.2. Λειτουργία ωοθηκών

Οι βασικές λειτουργίες της ωοθήκης είναι δύο:

- η ωογένεση δηλαδή η παραγωγή γαμετών, στην προκειμένη περίπτωση ονομαζόμενων ωών
- η έκκριση των θηλυκών στεροειδών ορμονών φύλου, οιστρογόνα και προγεστερόνη καθώς επίσης και την πεπτιδική ορμόνη ανασταλίνη.

(παράγουν επίσης και άλλες 2 ορμόνες τη ρηλαξίνη και την ακτιβίνη με άγνωστη ακόμα λειτουργία στον άνθρωπο).

Πριν την ωορρηξία η γαμετογένεση και οι ενδοκρινείς λειτουργίες των ωοθηκών λαμβάνουν χώρα στον ίδιο ανατομικό χώρο, το ωοθυλάκιο. Μετά όμως την ωορρηξία, το ωοθυλάκιο, χωρίς ωάριο πλέον, διαφοροποιείται σε ωχρό σωματίο το οποίο έχει μόνο ενδοκρινή λειτουργία.

5.1.3. Γαμετογένεση

Τα γαμετικά κύτταρα του θήλεος φέρουν διαφορετικά ονόματα για τα διαφορετικά στάδια της ανάπτυξής τους.

Κατά τη γέννηση οι ωοθήκες περιέχουν περίπου 2 έως 4 εκατομμύρια ωάρια, χωρίς να προστίθενται καινούρια ωάρια στο υπόλοιπο της ζωής του. Έτσι, σε εντυπωσιακή αντίθεση με το άλλο φύλο, το νεογεννηθέν θήλυ φέρει έναν καθορισμένο αριθμό γαμετικών κυττάρων, ο οποίος ποτέ δε θα αλλάξει. Από όλα αυτά μόνο τα 400 προορίζονται για ωορρηξία. Όλα τα άλλα εκφυλίζονται σε κάποιο σημείο της ανάπτυξής τους και έτσι λίγα, ή κανένα, παραμένουν στη θέση τους και λειτουργικά όταν η γυναίκα έχει φτάσει περίπου στην ηλικία των 50 ετών. Από αυτό το αναπτυξιακό πρότυπο προκύπτει ότι τα ωάρια τα οποία υπόκεινται σε ωορρηξία στην ηλικία των 50 ετών είναι 35 έως 40 έτη παλαιότερα από εκείνα τα οποία υπόκεινται σε ωορρηξία

αμέσως μετά την εφηβεία. Θεωρείται ότι κάποια συγκεκριμένα βιολογικά ελαττώματα τα οποία παρουσιάζονται στα νεογννήτα γυναικών μεγάλης ηλικίας μάλλον αποδίδονται σε φαινόμενα γήρανσης των ωαρίων τους και μεταλλάξεις του γενετικού τους υλικού.

Κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης στη μήτρα, τα αρχέγονα γαμετικά κύτταρα, που ονομάζονται ωογόνια, υπόκεινται σε πολλαπλές μιτωτικές διαιρέσεις. Τρεις μήνες περίπου μετά την εμβρυονική σύλληψη, τα ωογόνια παύουν να διαιρούνται και από αυτό το σημείο και έπειτα δεν αναπαράγονται πια γαμετικά κύτταρα. Ωστόσο, στο έμβρυο όλα τα ωογόνια αναπτύσσονται σε πρωτογενή ωοκύτταρα, τα οποία ακολούθως υπόκεινται στην πρώτη μειωτική διαίρεση αντιγράφοντας το DNA τους. Η διαίρεση αυτή όμως δεν ολοκληρώνεται εντός του εμβρύου. Συνεπώς όλα τα ωάρια κατά τη στιγμή της γέννησης είναι πρωτογενή ωοκύτταρα περιέχοντα 46 χρωμοσώματα, καθένα από τα οποία φέρουν 2 αδελφές χρωματίδες. Σε αυτή την περίπτωση

λέγεται ότι το κύτταρο βρίσκεται σε μειωτική παύση.

Η ανενεργός αυτή κατάσταση συνεχίζεται μέχρι την εφηβεία, όπου παρατηρείται έναρξη και ανανέωση δραστηριότητας στις ωοθήκες. Μόνο εκείνα τα πρωτογενή ωοκύτταρα τα οποία προορίζονται για ωορρηξία θα ολοκληρώσουν την προσπάθεια της πρώτης μειωτικής διαίρεσης η οποία επιτελείται μόλις πριν την ωορρηξία. Η διαίρεση αυτή είναι ανάλογη με τη διαίρεση των πρωτογενών σπερματοκυττάρων και καθένα θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει 23 χρωμοσώματα με 2 χρωματίδες το καθένα. Κατά αυτή τη διαίρεση όμως ένα από τα δυο θυγατρικά κύτταρα, το δευτερογενές ωοκύτταρο, διατηρεί στην κυριολεξία όλο το κυτταρόπλασμα. Το άλλο, ονομαζόμενο πρώτο πολικό σώμα, είναι πολύ μικρό και μη λειτουργικό. Έτσι, το πρωτογενές ωοκύτταρο, το οποίο είναι ήδη τόσο μεγάλο όσο το ωάριο, θα μεταβιβάσει στο δευτερογενές ωοκύτταρο τα μισά από τα χρωμοσώματά του αλλά σχεδόν όλο το διατροφικά πλούσιο κυτταρόπλασμα.

		Χρωμοσώματα ανά κύτταρο	Χρωματίδες ανά χρωμόσωμα
Εμβρυϊκή ζωή	Ωογόνια	46	2
	Μίτωση - διαφοροποίηση		
	Πρωτογενές ωοκύτταρο	46	2
Γέννηση	Πρώτη μειωτική διαίρεση		
Παιδική ηλικία	Μειωτική παύση		
Εφηβεία			
Ενήλικη αναπαραγωγική ζωή	Δευτερογενές ωοκύτταρο	23	2
	Δεύτερη μειωτική διαίρεση (μετά από γονιμοποίηση)		
	Ωάριο	23	1

Η δεύτερη μειωτική διαίρεση επέρχεται στη μήτρα ύστερα από την ωορρηξία, αλλά μόνο εάν το ωοκύτταρο γονιμοποιηθεί. Ως αποτέλεσμα αυτής της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης, καθένα θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει 23 χρωμοσώματα με μία χρωματίδη έκαστο. Για μια ακόμη φορά, ένα θυγατρικό κύτταρο, τώρα ονομαζόμενο ωάριο, κατακρατά σχεδόν ολόκληρο το κυτταρόπλασμα, ενώ το άλλο, ονομαζόμενο δεύτερο πολικό σώμα είναι πολύ μικρό και μη λειτουργικό. Το τελικό αποτέλεσμα της ωογένεσης είναι ότι

καθένα πρωτογενές ωοκύτταρο μπορεί να παράγει ένα μόνο ωάριο.

Αφού το τελικό στάδιο γαμετογένεσης, δηλαδή ο σχηματισμός του ωαρίου, επιτελείται μόνο ύστερα από γονιμοποίηση, οι ωοθήκες, δεν παράγουν πλήρως ώριμους γαμέτες, τα ωάρια, παρά μόνο δευτερογενή ωοκύτταρα.

5.1.4. Αγγείωση, νεύρωση και υφή των ωοθηκών

Οι ώριμες ωοθήκες αποτελούν ωοειδείς σχηματισμούς με οζώδη επιφάνεια, μέσων διαστάσεων 2,5-4,5 X 2-2,5 X 1 εκατοστά και βάρους από 5-10 γραμμάρια, ανάλογα με τη φάση του κύκλου. Οι ωοθήκες βρίσκονται στην οπίσθια επιφάνεια του πλατέος συνδέσμου, με τον οποίον συνδέονται με την πτυχή του περιτοναίου, γνωστή σαν μεσοωοθήκιο, που περιέχει τα αγγεία και νεύρα των αδένων.

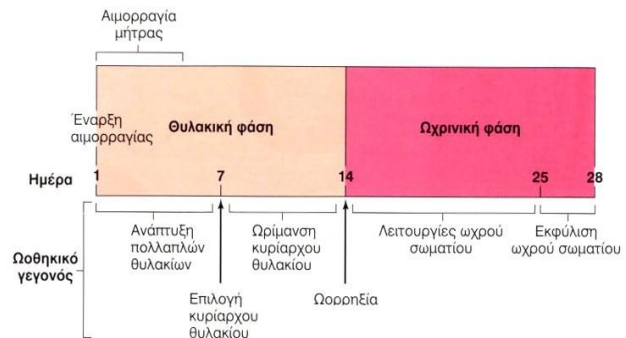
Η προσαγωγός αγγείωση της ωοθήκης ξεκινά από κλάδους των ωοθηκικών (έσω σπερματική-κλάδος κοιλιακής αορτής) και μητριάων αρτηριών που διαιρούνται σε κλάδους για τη φλοιώδη και μυελώδη μοίρα, με χαρακτηριστική σπειροειδή πορεία. Η απαγωγός κυκλοφορία αποχετεύει ένα μεγάλο πλέγμα το οποίο συγκεντρώνει το φλεβικό αίμα μετά από αναστόμωση με τις παρακείμενες φλέβες της μήτρας στο ωοθηκικό πλέγμα από το οποίο αθροίζεται η έσω σπερματική φλέβα (ωοθηκική) η οποία δεξιά εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα και αριστερά στη νεφρική φλέβα υπό ορθή γωνία. Τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στα αορτικά λεμφογάγγλια. Τα νεύρα προέρχονται από το ωοθηκικό πλέγμα, που σχηματίζεται από το αορτικό και από το συμπαθητικό πλέγμα (διαμεσεντερικούς κλάδους, νεφρικό και κάτω υπογάστριο πλέγμα, υπογάστριο και προϊερό νεύρο) και από παρασυμπαθητικές ίνες από το 3ο και 4ο ιερό νεύρο.

Η ωοθήκη αποτελείται από σειρά σχηματισμών που διατίθενται σε 3 επιμέρους διαμερίσματα: τον εσωτερικό φλοιό, τον κεντρικό μυελό και την περιοχή της πύλης.

Οι περιοχές αυτές δεν είναι ομογενείς και μεταβάλλονται με την ηλικία. Τα κύρια συστατικά τους είναι τα ωοθυλάκια, σε διάφορα στάδια εξέλιξης, ο δομικός σχηματισμός υποστήριξης και τα αγγεία και νεύρα του αδένος. Εξωτερικά η ώριμη ωοθήκη περιβάλλεται από μια στιβάδα κυλινδρικών κυττάρων που αποτελούν το επιθήλιο, ενώ κάτω από αυτό υπάρχει πυκνή στιβάδα συνδετικού ιστού, ο λευκός υμένας. Ακολουθούν, από την περιφέρεια προς το κέντρο, η μεγαλύτερη φλοιώδης στιβάδα και η

μικρότερη μυελώδης στιβάδα. Η πρώτη περιέχει ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ωριμότητας, που περιβάλλονται από συνδετικό ιστό εκ του στρώματος, και κύτταρα πύλης, που μοιάζουν με τα διάμεσα κύτταρα του όρχεως. Έτσι, η φλοιώδης στιβάδα αποτελεί το σημαντικότερο λειτουργικό μέρος της ωοθήκης αφού περικλείει τόσο την αναπαραγωγική όσο και την ορμονοεκκριτική ικανότητα του αδένος. Η μυελώδης στιβάδα δεν περιέχει γεννητικό υλικό αλλά αποτελείται από συνδετικό ιστό, μυϊκές ίνες, αγγεία και νεύρα.

Η μορφολογία και λειτουργία των επιμέρους διαμερισμάτων της ωοθήκης μεταβάλλεται ανάλογα με τη φάση ανάπτυξης και ηλικία της γυναίκας αλλά και κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου.



5.1.5. Μεταβολές των ωοθυλακίων

Α. Ωρίμανση

Το πρωτογενές ωοθυλάκιο περιβάλλεται από μια λεπτή βασική μεμβράνη από κυβοειδή κύτταρα, με την οποία χωρίζεται από το στρώμα και περιέχει ένα ωοκύτταρο στην πρόφαση της μειωτικής διαίρεσης. Με την ωρίμανση της ώρης αυτής μορφής το ωοθυλάκιο εμφανίζει σημαντικές μορφολογικές μεταβολές. Διαδοχικές μωτωτικές διαιρέσεις της επιθηλιακής στιβάδας οδηγούν στη διαμόρφωση της πολυστιβαδικής κοκκιώδους ζώνης, που περιβάλλει το ωοκύτταρο με την

ενδιάμεση παρουσία της διαυγούς ζώνης. Τα παρακείμενα στην κοκκιώδη στιβάδα κύτταρα του στρώματος δημιουργούν τη θήκη η οποία χωρίζεται στην έσω και την έξω θήκη. Ακολουθεί η δημιουργία σχισμοειδών χώρων με υγρό περιεχόμενο μεταξύ των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας, που μετά συνενώνονται σε ενιαίο χώρο, χαρακτηριζόμενο των ώριμων (γγραφιανών) θυλακίων, το άντρο. Με το σχηματισμό του άντρου τα ωκύτταρα σταματούν να μεγαλώνουν, ενώ το θυλάκιο εξακολουθεί να αυξάνεται, ώστε προ της ωορρηξίας η τελική διάμετρος να έχει γίνει 200 έως 400 φορές μεγαλύτερη έναντι μόνο 6-10πλάσιασμού της διαμέτρου του ωκυττάρου σε σχέση με τις αρχικές διαστάσεις.

Β. Ατρησία

Όλα τα εξελισσόμενα ωοθυλάκια καταλήγουν προ της εμμηναρχής σε εκφύλιση, γνωστή σαν ατρησία. Κατά αυτή, το κυτταρικό περιεχόμενο εντός της βασικής μεμβράνης νεκρώνεται και αντικαθίσταται από ινώδη συνδετικό ιστό. Αντίθετα τα κύτταρα της θήκης αποδιαφοροποιούνται και επιστρέφουν στην αρχική αρχέγονη κατάσταση των διαμέσων κυττάρων του στρώματος. Μετά την εμμηναρχή, ένα ωοθυλάκιο διαφεύγει την κοινή μοίρα και ωριμάζει μέχρι βαθμού ωοθυλακιορρηξίας. Η επιλογή αυτή αποτελεί μια άγνωστη, εν πολλοίς, και πολύπλοκη διαδικασία, στην οποία ενέχονται παρακρινικής φύσεως δράσεις από αριθμό στεροειδικών και πεπτιδικών παραγόντων.

Γ. Ωοθυλακιορρηξία

Καθ' όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας ένα από τα ωριμάζοντα ωοθυλάκια ανά κύκλο, που ονομάζεται κυρίαρχο θυλάκιο, (συνολικά περί τα 400) εξελίσσεται γρήγορα κατά το δεύτερο ήμισυ της παραγωγικής φάσης του κύκλου (7η έως 15η ημέρα) και μετά

35-40 ώρες από την προωορρηκτική εκκριτική άνοδο της ωχρinoποιητικής ορμόνης ρήγνυται με την έξοδο του ωκυττάρου και του περιβάλλοντος αυτού του ωοφόρου δίσκου. Κατά το προηγούμενο της ωοθυλακιορρηξίας διάστημα, η διακοπείσα σε στάδιο πρόφασης μειωτική διαίρεση επαναρχίζει με απομάκρυνση του 1ου πολικού σωματίου και παραμονή του δευτερογενούς ωκυττάρου.

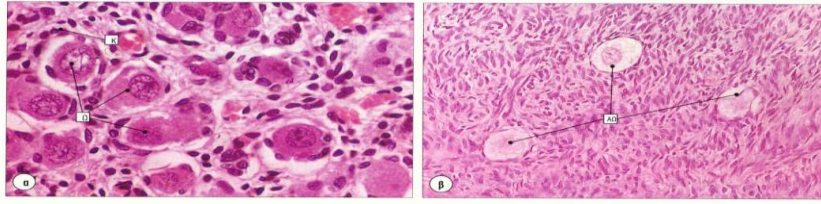
Δ. Σχηματισμός ωχρού σωματίου

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί ανάπτυξη και διείσδυση αγγείων από την έσω θήκη προς το χώρο του άντρου και σχηματισμός του ωχρού σωματίου. Το ωχρό σωματίο, που σχηματίζεται με τη ρήξη, εξελίσσεται από νεαρό σε ώριμο και μετά σε υποστρεφόμενο σωματίο και στη συνέχεια τα επιθηλιακά του στοιχεία εκφυλίζονται βαθμιαία. Τελικά τα υποστραφέντα ωχρά σωματίδια αντικαθίστανται από σχηματισμούς με συνδετικό μόνο ιστό, τα λευκά σωματίδια, που αθροίζονται στη μυελώδη στιβάδα της ωοθήκης.

Ε. Στρώμα και κύτταρα πύλης

Το στρώμα αποτελείται από δυο τύπους κυτταρικών στοιχείων, εκείνα του συνδετικού ιστού και τα διάμεσα κύτταρα. Τα πρώτα εξυπηρετούν τις συνήθεις υποστηρικτικές λειτουργίες ενώ τα δεύτερα αποτελούν ομάδα πολλών τύπων κυττάρων τα οποία εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες του φύλου. Από αυτούς τους τύπους κυττάρων τροφοδοτείται η ανάπτυξη της στιβάδας της θήκης.

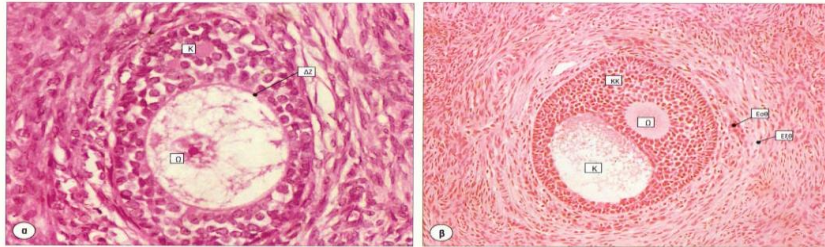
Τα κύτταρα της πύλης της ωοθήκης(hilar cells) αποτελούν ομάδα μορφολογικά όμοια με εκείνη των διαμέσων κυττάρων του όρχεος, περιέχουν κρυσταλλοειδή τύπου Reinke και βρίσκονται διασπαρμένα μεταξύ των νευρικών ινών της πύλης ωρίμων ή μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.



Εικόνα 17.18. Αρχέγονα ωοθυλάκια.

α) Οοθηκικός φλοιός από έμβρυο 32 εβδομάδων. Παρατηρούνται πολυάριθμα αρχέγονα ωοθυλάκια, καθένα απ' τα οποία αποτελείται από ένα μεγάλο πρωτογενές ωοκύτταρο (Q), που περιβάλλεται από μία στιβάδα αποπλατυσμένων κοκκιωδών κυττάρων (K). Τα περισσότερα αρχέγονα ωοθυλάκια υφίστανται στρώση κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, όπως και κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου.

β) Οοθηκικός φλοιός από γυναίκα 25 χρόνων που δείχνει την παραμονή μερικών αρχέγονων ωοθυλακίων (AQ).



Εικόνα 17.19. Ωρίμανση ωοθυλακίου.

α) Μικροφωτογραφία ενός πολυτίπου πρωτογενούς ωοθυλακίου. Τα κοκκιώδη κύτταρα (K) έχουν διαιρεθεί και σχηματίζουν ένα χιτώνα πάχους 3-5 κυττάρων. Ανάμεσα στο ωοκύτταρο (Q) και τα κοκκιώδη κύτταρα είναι εμφανής η ροζ χρωματισμένη διαφανής ζώνη (AZ).

β) Η περαιτέρω ωρίμανση σε δευτερογενές ωοθυλάκιο λαμβάνει χώρα με το συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων (KQ), την εμφάνιση μεταξύ αυτών μιας κολλώδους γειάτης υγρό (K) και τη συμπύκνωση των στρωματικών κυττάρων γύρω από το ωοθυλάκιο, ώστε να σχηματιστούν μια εσωτερική στιβάδα από στρώγγυλα κύτταρα (έσω θήκη, ΕΣΘ) και μια εξωτερική στιβάδα με μικρότερα στρογγυλά κύτταρα (έξω θήκη, ΕΞΘ).

5.1.6. Μεταβολές της ωοθήκης με την ανάπτυξη και την ηλικία

Απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθηκών κατά την εμβρυϊκή ζωή είναι η παρουσία των γοναδοτροπινών όπως συνάγεται από τις υποπλαστικές ωοθήκες σε ανεγκέφαλα έμβρυα. (Baker & Scrimgeour 1990, Adamopoulos και συν 1998).

Από τη γέννηση μέχρι την εμμηναρχή, η αύξηση του βάρους της ωοθήκης συνεχίζεται βαθμιαία ώστε το μέσο βάρος περί την ηλικία των 8 ετών να πλησιάζει τα 2γγραμμ. και περί την ηλικία των 13 ετών να έχει φθάσει τα 4γγραμμ. που βρίσκεται κοντά στο βάρος της ώριμης ωοθήκης.

Κατά την βρεφική και παιδική ηλικία η δραστηριότητα των ωοθηκών είναι συνεχής και χαρακτηρίζεται από συνεχή ανάπτυξη ωοθυλακίων, ατρησία και προοδευτική αύξηση της ποσότητας του στρώματος στη μυελώδη μοίρα. Χαρακτηριστικό της εξέλιξης είναι η βαθμιαία αύξηση της διαμέτρου των ωοθυλακίων αλλά και του αριθμού των μεγάλων ωοθυλακίων, που οδηγούνται σε ατρησία. Οι μεταβολές αυτές υποδηλώνουν αυξημένη διέγερση των ωοθυλακίων και παραγωγή οιστρογόνων μετά από διέγερση από τις ενδογενείς γοναδοτροπίνες. Κατά τη φάση αυτή

παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της συγκέντρωσης των γοναδοτροπινών και της οιστραδιόλης στο περιφερικό αίμα. (Η ικανότητα παραγωγής οιστρογόνων de novo ή από αρωματοποίηση ανδρογόνων υπάρχει από πολύ νωρίς και πιθανώς από την 8η-10η εβδομάδα της κύησης.)

Μετά την εμμηναρχή εμφανίζεται για πρώτη φορά η κυκλική ωοθυλακιορρηξία. Αναγκαία προϋπόθεση για την ωρίμανση μετά το στάδιο του πρωτογενούς ωοθυλακίου είναι η διέγερση με γοναδοτροπίνες. Με βάση τις παρατηρήσεις από χορήγηση εμμηνοπαυσιακών γοναδοτροπινών, ο χρόνος που απαιτείται για την ωρίμανση από το πρωτογενές ωοθυλάκιο μέχρι τη ρήξη συνήθως κυμαίνεται από 10-12 ημέρες. Μετά την ωοθυλακιορρηξία ο απομένον σχηματισμός οργανώνεται με την παρουσία στοιχείων της κοκκιώδους στιβάδας της θήκης, των K κυττάρων, πιθανώς εκ της έσω θήκης, και τριχοειδών στο ωχρό σώματιο.

Κατά την εμμηνόπαυση, όταν έχει εξαντληθεί ο αριθμός των διαθέσιμων ωοκυττάρων, η ωοθήκη παρουσιάζει βαθμιαία μεταβολές που σχετίζονται με τα χρόνια από την εμμηνόπαυση. Έτσι η ωοθήκη ελαττώνεται σε διαστάσεις και βάρος περίπου στο ήμισυ-περί τα 5γγραμμ-εκείνου της αναπαραγωγικής ηλικίας, αποκτά δε κιτρινωπή χροιά και ρυτιδωμένη

επιφάνεια. Μακροσκοπικά, χαρακτηριστική είναι η έλλειψη πρωτογενών ωοθυλακίων, αν και η παρουσία ελαχίστων αώρων θυλακίων δεν είναι ασυνήθης κατά το όριο φλοιώδους και μυελώδους ζώνης κατά την πρώτη πενταετία από την εμμηνόπαυση. Χαρακτηριστικό της εμμηνοπαυσιακής ωοθήκης είναι η υπερπλασία του στρώματος και η παρουσία εστιών από κύτταρα που περιέχουν λιπίδια. Τα κύτταρα αυτά έχουν συνδεθεί με κακοήθεια του ενδομητρίου και των μαστών. Ενίοτε παρατηρούνται και σχηματισμοί που περιέχουν λιποειδή, λεμφοκύτταρα και γιγαντοκύτταρα και ονομάζονται φλοιώδη κοκκιώματα. Τα κύτταρα της πύλης είναι περισσότερο εμφανή και αποτελούν αιτία αρρενοποιητικού συνδρόμου σε σπάνιες περιπτώσεις υπερπλασίας ή κακοήθειας.

5.1.7. Λειτουργία της ωοθήκης προ, κατά και μετά την αναπαραγωγική ζωή

Κατά τη φάση της αναπαραγωγικής ζωής, που διαρκεί κατά μέσο διάστημα 35-40 ετών, η ωοθηκική λειτουργία έχει σαν επίκεντρο τη δραστηριότητα των ωοθυλακίων που εκδηλώνεται με την παραγωγή και διάθεση ωοκυττάρων για γονιμοποίηση και με την έκκριση με κατάλληλο τρόπο στεροειδών ορμονών. Από τις δυο αυτές δραστηριότητες κορυφαία για την αναπαραγωγική φάση είναι η ωοθυλακιορρηξία. Αντίθετα η στεροειδογένεση υπάρχει προ της εμμηναρχής και συνεχίζεται για κάποιο διάστημα μετά την εμμηνόπαυση.

A. Ωοθηκική δραστηριότητα προ και περί την εμμηναρχή

Πολλαπλές ενδείξεις από πειραματικά δεδομένα και κλινικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι η ωοθηκική λειτουργία προ της εμμηναρχής είναι ενεργός τόσο σε ότι αφορά την στεροειδογένεση, όσο και σε ότι σχετίζεται με την μέχρι ορισμένου βαθμού, ωρίμανση των ωοθυλακίων. Ενδείξεις που στοιχειοθετούν την πρώτη

λειτουργία προέρχονται από την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών και κύρια από την ανάπτυξη των μαστών, την ωρίμανση των έξω γεννητικών οργάνων και την εμφάνιση γεννητικής τρίχωσης αλλά και από την επιτάχυνση της σωματικής ανάπτυξης και του ύψους. Σε απουσία ή ελλιπή λειτουργία των ωοθηκών, οι ως άνω εκδηλώσεις δεν εμφανίζονται ή είναι περιορισμένες, ενώ εξωγενής χορήγηση στεροειδών του φύλου αποκαθιστά την καθυστέρηση. Έχει διαπιστωθεί πως καθώς πλησιάζουμε στην ηλικία της εμμηναρχής, υπάρχει προοδευτική αύξηση της παραγωγής γοναδοτροπινών και στεροειδών του φύλου. Σε πενταετή μελέτη ομάδας κοριτσιών επί τρίμηνο ανά έτος και από της ηλικίας των 10 ετών έως και 1-2 χρόνια μετά την εμμηναρχή, διαπιστώθηκε επιπλέον κυκλικότητα στην απέκκριση γοναδοτροπινών και οιστρογόνων ένα-δυο χρόνια πριν την πρώτη εμμηνορροσία (Αδαμόπουλος και συν 1984). Είναι προφανές πως αυτή η δραστηριότητα συνδέεται με κεντρική υποθαλαμική ικανότητα, η οποία εκδηλώνεται με τον τύπο εκκριτικής συμπεριφοράς των γοναδοτροπινών που απαιτείται για την έναρξη της ήβης.

Εξέλιξη των ωοθυλακίων μέχρι της προ της εμμηναρχής ηλικίας σε ιστολογικές παρατηρήσεις από νεκροτομικό υλικό έχει δείξει συνεχή ανάπτυξη και ωρίμανση ωοθυλακίων και ατρησία καθ' όλη τη νεογνική και παιδική ηλικία. Οι άμεσες αυτές παρατηρήσεις βεβαιώνονται έμμεσα με τη χρησιμοποίηση απεικονιστικών τεχνικών και κυρίως υπερηχογραφίας.

B. Φυσιολογικός κύκλος

Η εμφάνιση της ωοθυλακιορρηξίας και του φυσιολογικού εμμηνορροσιακού κύκλου αποτελεί ένα από τα περισσότερο σύνθετα φαινόμενα, που επαναλαμβάνεται ομαλά ή με ανωμαλίες και εναλλαγές σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας και εμπλέκει επιμέρους λειτουργίες αλλά και αλληλοεπιδράσεις μεταξύ του υποθάλαμο-υποφυσιακού συμπλέγματος των ωοθηκών και της γεννητικής οδού. Οι επί μέρους λειτουργίες και οι αλληλοεπιδράσεις

τους αποτελούν ένα τέλεια οργανωμένο και ενιαίο σύστημα με στενή αλληλεξάρτηση και κοινή τελική αποστολή.

Φάσεις του φυσιολογικού κύκλου

Ο φυσιολογικός κύκλος χρονικά καθορίζεται από την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας, που επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, σχηματικά καθορισμένα σε 28 ημέρες.

Ο ανθρώπινος γυναικείος αναπαραγωγικός κύκλος είναι το αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων αλληλεπιδράσεων (θετικών και αρνητικών ανατροφοδοτήσεων) των υποφυσιακών γοναδοτροπινών και των ωθητικών φυλετικών στεροειδών ορμονών. Αν κάποια από τις υποφυσιακές ή ωθητικές ορμόνες αυξάνεται ή καταστέλλεται, η ωθυλακιόρρηξια σταματά. Οι φυλετικές στεροειδείς ορμόνες επιδρούν στους ιστούς στόχους με εμφανή κλινικά αποτελέσματα (μεταβολές στη θερμορύθμιση, στην κυτταρολογία του κόλπου, στις εκκρίσεις, στο ενδομήτριο).

Η παραγωγική (proliferative) φάση -ή ωθυλακική- περιλαμβάνει το ήμισυ του κύκλου που ξεκινά με την πρώτη ημέρα της εμμηνορρυσίας και συμπληρώνεται με τη ρήξη του θυλακίου. Η φάση κυριαρχείται από την ανάπτυξη του ωθυλακίου και την παραγωγή προοδευτικά αυξανόμενων ποσοτήτων οιστρογόνων που ασκούν δράση στους ευαίσθητους ιστούς της γεννητικής οδού. Αναπτύσσονται ένα ώριμο ωθυλάκιο και ένα δευτερογενές ωοκύτταρο.

Η εκκριτική (secretory) -ή ωχρινική (luteal) - φάση καταλαμβάνει το δεύτερο, χρονικά, μέρος του κύκλου από την ημέρα της ωθυλακιόρρηξιας μέχρι την επέλευση της επόμενης περιόδου. Η εκκριτική φάση χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση του ωαρίου και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου, που παράγει οιστρογόνα και προγεστερόνη, με συνέπεια κατάλληλες μεταβολές στη γεννητική οδό. Η έκπτωση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου, περί τις 65-70 ώρες πριν την εμμηνορρυσία, ουσιαστικά σηματοδοτεί την αρχή του τέλους του κύκλου και ίσως θα έπρεπε, η γρήγορη ελάττωση στην έκκριση προγεστερόνης και

οιστρογόνων με την επακόλουθη αύξηση της παραγωγής FSH να αποτελεί, βιοχημικά, την αρχή του επόμενου κύκλου. Με τη θεώρηση αυτή, η εμμηνορρυσία αποτελεί το καθυστερημένο, ορατό, βιολογικό αποτέλεσμα της έκπτωσης του ωχρού σωματίου, ενώ η διαδικασία ωρίμανσης ωθυλακίων, που αποτελεί και την αρχή της διαδικασίας, βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη.

5.1.8. Ορμονική έκκριση ωθηκών

A. Στεροειδείς ορμόνες της ωθήκης:

- Οιστρογόνα
- Προγεστερόνη
- Ανδρογόνα

Η ωθήκη αποτελεί την κύρια πηγή οιστρογόνων, προγεστερόνης, μέχρι την εμμηνόπαυση, ενώ παράλληλα εκκρίνει διάφορες ποσότητες ανδρογόνων.

B. Πεπτίδια ωθηκικής προέλευσης με παρακρινική και αυτοκρινική δράση:

- Αδενοσίνη-πουρίνες
- Αγγειογόνοι παράγοντες
- Αυξητικός παράγοντας επιδερμίδας
- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
- Ρυθμιστικές πρωτεΐνες θυλακίου
- Παράγοντας σύνδεσης FSH
- Παράγοντας σύνδεσης LH
- Αυξητικοί παράγοντες ανάλογοι ινσουλίνης
- Πεπτίδια ανάλογα LHRH
- Αναστολέας ωχρινοποίησης
- Αναστολέας ωρίμανσης ωοκυττάρου
- Διεγέρτης LH
- Διεγέρτης ωθηκικής ανάπτυξης
- Αυξητικοί παράγοντες εκ θρομβοπεταλίων
- Ορμόνες εκ της προοπιομελανοκορτίνης
- Ρελαξίνη-βασοπρεσίνη
- Αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο
- Στεροειδείς ορμόνες-κατεχολαμίνες

Γ. Πεπτίδια ωθηκικής προέλευσης με ενδοκρινική δράση:

- Ρηλαξίνη
- Ανασταλτίνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 19-8. Επιδράσεις Στεροειδών Ορμονών Θήλεος
Οιστρογόνα

1. Διεγείρουν την ανάπτυξη των ωοθηκών και των ωοθυλακίων
2. Διεγείρουν την ανάπτυξη του λείου μυός και την υπερπλασία των επιθηλιακών επιφανειών της αναπαραγωγικής οδού. Επιπρόσθετα:
 - α. Ωαγωγοί: Αυξάνουν τις συστολές και τη δραστηριότητα των κροσσών.
 - β. Μήτρα: Αυξάνουν τις μυομήτριες συστολές και την ανταποκρισιμότητα σε ωκυτοκίνη. Διεγείρουν την έκκριση άφθονης διαυγούς βλέννας από τον τράχηλο. Προετοιμάζουν το ενδομήτριο για προγεστερονική επίδραση, αυξάνοντας τους υποδοχείς προγεστερόνης.
 - γ. Κόλπος: Αυξάνουν την επιστρωμάτωση των επιθηλιακών κυττάρων
3. Διεγείρουν την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων.
4. Διεγείρουν την ανάπτυξη των μαστών και ιδιαίτερα τους αντίστοιχους πόρους και την εναποθέτηση του λίπους.
5. Διεγείρουν τη σχηματοποίηση του θηλυκού σώματος: στενοί ώμοι, ευρεία ισχία, ειδική κατανομή, σε σχέση με τους άρρενες, του λίπους στην ισχιακή χώρα και στους μαστούς.
6. Διεγείρουν την έκκριση μιας αδενουγρώδους σμηγματογόνου ουσίας, η οποία αντιτίθεται στη φέρουσα ακμή ιδιότητα των ανδρικών.
7. Διεγείρουν την εμφάνιση συγκεκριμένου σχεδίου κατανομής της εφηβικής θηλυκής τριχοφυΐας. Η καθαυτό αύξηση, σε αντίθεση με την εμφάνιση του σχεδίου τόσο στο εφήβαιο όσο και στη μασχαλιαία τριχοφυΐα είναι ανδρογονοδιεγερόμενη
8. Διεγείρουν την αύξηση των οστών όπως επίσης την παύση της οστικής αύξησης (οστεοποίηση αυξενκτικών χόνδρων). Προστατεύουν από την οστεοπόρωση και δεν έχουν αναβολική δράση στους σκελετικούς μυς.
9. Φέρουν αγγειακές επιδράσεις (ανεπάρκειά τους δημιουργεί θερμοερυθρίαση)
10. Επιδρούν ανατροφοδοτικά στον υποθάλαμο και στην πρόσθια υπόφυση (Πίνακας 19-4)
11. Συμβάλλουν στη σωματική κατακράτηση υγρών από τους νεφρούς
12. Διεγείρουν την έκκριση της προλακτίνης αλλήλ αναστέλλουν την γαλατοπαραγωγική επίδραση της ίδιας ορμόνης επάνω στους μαστούς.
13. Προστατεύουν από την αρτηριοσκληρίωση, τουλάχιστον μερικώς, με τις επιδράσεις τους στη χοληστερίνη του πλάσματος (Κεφάλαιο 18), στα αιμοφόρα αγγεία και στην πήξη του αίματος (Κεφάλαιο 14)
14. Επιδρούν σε εγκεφαλικούς νευρώνες, όπου μπορεί να ενδυναμώνουν τη μάθηση και τη μύηση

Προγεστερόνη

1. Μετατρέπει το οιστρογονοφιλικό ενδομήτριο σε έναν ενεργό εκκριτικό ιστό κατάλληλο για την εμφύτευση του εμβρύου.
2. Προκαλεί έκκριση παχιάς και κολλοειδούς τραχηλικής βλέννας.
3. Μειώνει τις συστολές των ωαγωγών και του μυομητρίου.
4. Μειώνει την υπερπλασία των κοιλικών επιθηλιακών κυττάρων.
5. Διεγείρει την αύξηση των μαστών, ειδικότερα του αδενοειδούς ιστού.
6. Αναστέλλει τη γαλατοπαραγωγική επίδραση της προλακτίνης.
7. Έχει ανατροφοδοτική δράση στον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση (Πίνακας 19-4).
8. Αυξάνει μάλλον τη θερμοκρασία του σώματος.

5.2. Ωοθηκικός κύκλος

Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, η δραστηριότητα της ωοθήκης μεταβάλλεται συνεχώς, με σημαντικές αλλαγές στη μορφή και την ωριμότητα των ωοθυλακίων και συνοδές ορμονικές μεταβολές.

Οι κύριες λειτουργίες της ωοθήκης στην ενήλικη γυναίκα περιλαμβάνουν τη βαθμιαία εξέλιξη ενός ωοθυλακίου και τελικά την απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου και τις ανάλογες ορμονικές δραστηριότητες με κυκλική διακύμανση στη σύνθεση και

έκκριση των ορμονών του φύλου, οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους μέσα στις ωοθήκες, τα ωάρια βρίσκονται μέσα σε ανατομικές δομές γνωστές ως θυλάκια.

Βασική μονάδα της ωοθήκης είναι το αρχέγονο ωοθυλάκιο, που αποτελείται από ένα ωοκύτταρο διαμέτρου μέχρι 25μm περιβαλλόμενο από μια στιβάδα, τη βασική μεμβράνη. Τα θυλάκια αυτά βρίσκονται διατεταγμένα στην έξω μοίρα του φλοιού της ωοθήκης και αποτελούν την κοινή δεξαμενή αδρανών μορφών από την οποία αντλούνται συνεχώς ωοθυλάκια για εξέλιξη και ωρίμανση. Από αυτά τα αρχέγονα θυλάκια προέρχονται τα

θυλάκια, που αποτελούνται από ένα πρωτογενές ωάριο και ένα μονό στρώμα κυττάρων τα οποία λέγονται κοκκιώδη κύτταρα.

Η παραπέρα ανάπτυξη των αρχέγονων ωοθυλακίων χαρακτηρίζονται από αύξηση του μεγέθους των ωοκυττάρων, πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων σε πολλαπλές στιβάδες και το διαχωρισμό των ωοκυττάρων από τα έσω κοκκιώδη κύτταρα με ένα παχύ στρώμα υλικού, τη διαφανή ζώνη. Τα κοκκιώδη κύτταρα εκκρίνουν οιστρογόνα, μικρή ποσότητα προγεστερόνης, μόλις πριν την ωορρηξία και την πεπτιδική ορμόνη ανασταλίνη.

Παρά την ύπαρξη της διαφανούς ζώνης, το έσω στρώμα των κοκκιωδών κυττάρων παραμένει σε στενή σχέση με τα ωοκύτταρα με ένα σύστημα κυτταροπλασματικών προεξοχών οι οποίες διασχίζουν τη διαφανή ζώνη και σχηματίζουν χασματικές συνδέσεις με τα ωοκύτταρα. Μέσα από αυτές τις χασματικές συνδέσεις διέρχονται προς τα ωοκύτταρα θρεπτικές ουσίες και χημικοί μηνυματοκομιστές. Τα κοκκιώδη κύτταρα παράγουν έναν ή περισσότερους παράγοντες οι οποίοι δρουν επάνω στα ωοκύτταρα για να τα υποχρεώνουν σε μειωτική παύση. Τα κοκκιώδη κύτταρα φέρουν επίσης χασματικές συνδέσεις ανάμεσά τους ώστε ολόκληρο το θυλάκιο να λειτουργεί ως μια ολοκληρωμένη μονάδα.

Καθώς το θυλάκιο αυξάνεται με μίτωση των κοκκιωδών κυττάρων, κύτταρα συνδετικού ιστού τα οποία περιβάλλουν τα κοκκιώδη κύτταρα διαφοροποιούνται σε στιβάδες και σχηματίζουν τη θήκη, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση των οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα. Στη συνέχεια τα πρωτογενή ωοκύτταρα προσεγγίζουν το τελικό τους μέγεθος (115μm σε διάμετρο) και αρχίζει να σχηματίζεται στο μέσο των κοκκιωδών κυττάρων το άντρο, ένα σπήλαιο γεμάτο από εκκριτικά υγρά που προέρχονται από αυτά τα κύτταρα.

Η προοδευτική μετάβαση κάποιων αρχέγονων θυλακίων σε προσηλαιώδη κατάσταση (χωρίς άντρο) και σε πρώιμο σπηλαιώδες στάδιο (με άντρο) επέρχεται καθ' όλο τον καταμήνιο κύκλο, έτσι ώστε σε κάθε χρονική στιγμή τα περισσότερα παρόντα ωοθυλάκια είναι ακόμα σε αρχέγονη

φάση αλλά υπάρχει πάντα και ένας σταθερός αριθμός που αναφέρεται στην προσηλαιώδη και σπηλαιώδη φάση.

Στην αρχή κάθε καταμήνιου κύκλου 10 έως 25 από αυτά τα προσηλαιώδη και πρώιμα σπηλαιώδη θυλάκια αρχίζουν να αναπτύσσονται σε μεγάλα σπηλαιώδη θυλάκια. Ο παράγοντας που καθορίζει την επιλογή αυτών των συγκεκριμένων θυλακίων είναι άγνωστος. Εντός της πρώτης εβδομάδας του κύκλου, το κυρίαρχο θυλάκιο εξακολουθεί να αναπτύσσεται ενώ τα άλλα θυλάκια τα οποία είχαν αρχίσει να μεγαλώνουν εκφυλίζονται προοδευτικά, μέσα από μια διαδικασία η οποία ονομάζεται ατρησία (χαρκτηριστικό παράδειγμα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή απόπτωσης). Το ωάριο ενός ατρησικού θυλακίου αποθνήσκει επίσης.

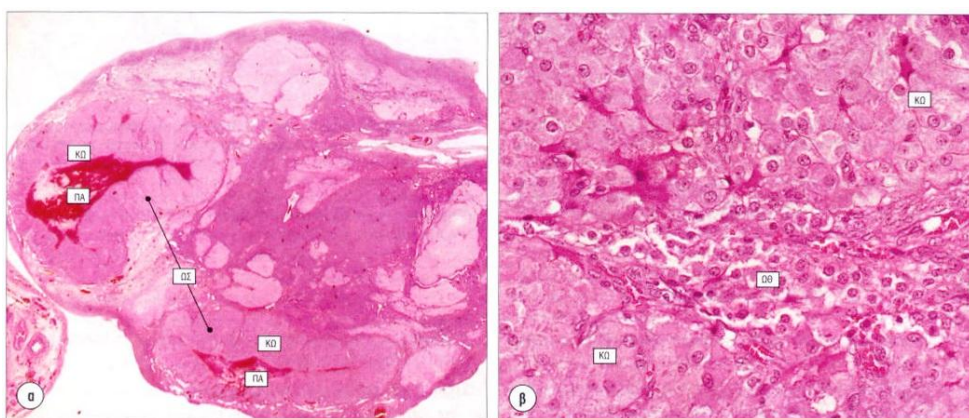
Η ατρησία δεν περιορίζεται μόνο στα θυλάκια που βρίσκονται σε σπηλαιώδη κατάσταση, αλλά τούτα μπορούν να υποστούν ατρησία σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης. Η διαδικασία αυτή άρχεται στην ενδομήτρια ζωή έτσι ώστε ο αριθμός των 2 έως 4 εκατομμυρίων θυλακίων και ωαρίων που καταγράφεται κατά τη γέννηση είναι δραματικά μειωμένος κατά το πρώτο εμβρυϊκό στάδιο. Η ατρησία εξακολουθεί να συνεχίζεται καθ' όλη την προεφηβική ζωή με αποτέλεσμα όταν αρχίζει η αναπαραγωγική ικανότητα ενός θήλεος να καταγράφεται ένας αριθμός θυλακίων της τάξης μόνο των 200.000 έως 400.000. Όλα αυτά όμως, εκτός από 400 περίπου, προορίζονται για ατρησία κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής. Δηλαδή, το 99,99% από τα ωοθυλάκια που φέρει το θήλυ άτομο κατά τη γέννησή του θα υποστούν ατρησία.

Καθώς το κυρίαρχο θυλάκιο μεγεθύνεται τα στρώματα των κοκκιωδών κυττάρων, που περιβάλλουν το ωάριο σχηματίζουν τον ωοφόρο δίσκο του θυλακίου. Καθώς η ωορρηξία πλησιάζει, το ωάριο συμπληρώνει την πρώτη μειωτική του διαίρεση και καθίσταται ένα δευτερογενές ωοκύτταρο. Το ώριμο θυλάκιο (που ονομάζεται γραφινάδο) καθίσταται τόσο μεγάλο που εκπίπτει έξω από την ωοθήκη. Η ωορρηξία επέρχεται όταν το λεπτό τοίχωμα του θυλακίου και της ωοθήκης διαρρηγνύονται στο σημείο που είναι ενωμένα μεταξύ τους λόγω ενζυματικής

πέψης. Το δευτερογενές ωοκύτταρο, περιβαλλόμενο από τη στενά προσκολλημένη διαφανή ζώνη και το δίσκο των κοκκιωδών κυττάρων, μεταφέρεται από το υγρό του άντρου, έξω από την ωοθήκη, προς την επιφάνειά της. Όλες αυτές οι διαδικασίες λαμβάνουν χώρα περίπου την 14η μέρα του κύκλου. Περιστασιακά (κατά 1-2% όλων των κύκλων) φθάνουν σε ωριμότητα δυο ή περισσότερα θυλάκια και έτσι μπορούν να εκπέσουν περισσότερα του ενός ωάρια. Αυτό αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία πολυδύμης κύησης. Σε αυτή την περίπτωση όμως τα δίδυμα αδέρφια δεν είναι μονοζυγωτικά διότι καθένα από τα ωάρια περιέχει διαφορετική ομάδα γονιδίων.

Μετά την απελευθέρωση του υγρού του άντρου και του ωαρίου, το

εναπομένειαν θυλακικό υλικό συρρικνώνεται γύρω-γύρω από το άντρο και υπόκειται ταχεία μετατροπή. Τα κοκκιώδη κύτταρα ωχρινοποιούνται δηλαδή μεγεθύνονται εντυπωσιακά και ολόκληρη η νεοπροκύπτουσα αδενώδης δομή, που είναι γνωστή ως ωχρο σωματίο, εκκρίνει οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανασταλίνη. Εάν το απελευθερούμενο ωάριο στους ωαγωγούς δε γονιμοποιηθεί, το ωχρο σωματίο επιτυγχάνει τη μέγιστη ανάπτυξή του εντός 10 περίπου ημερών και ακολούθως εκφυλίζεται με απόπτωση. Η αναστολή της δραστηριότητάς του αποδίδεται στην ωχρινολυτική δράση κύρια των προσταγλανδινών. Η μη λειτουργία του ωχρού σωματίου οδηγεί σε εμμηνορρυσία και έναρξη ενός νέου καταμήνιου κύκλου.

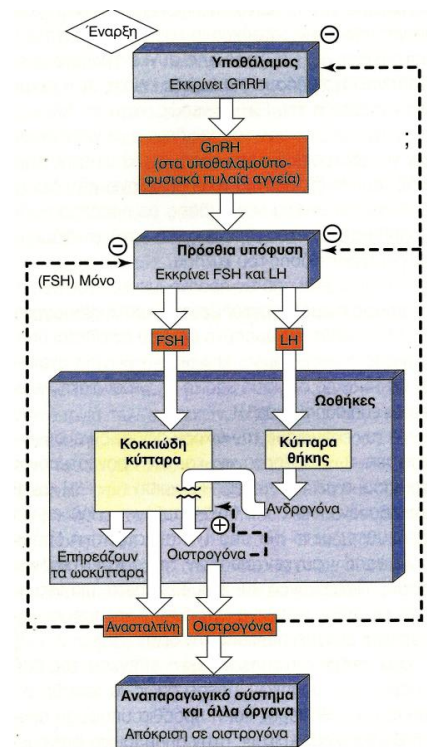
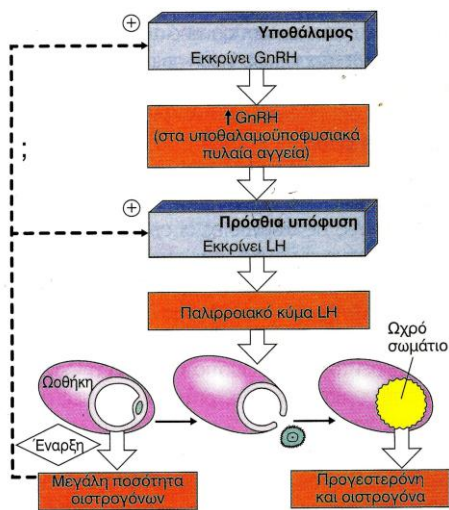


Εικόνα 17.21. Ωχρο σωματίο.

α) Μικροφωτογραφία ωοθήκης που περιέχει δύο ωχρά σωματίδια (ΩΣ) προερχόμενα από δύο ωοθυλάκια που έχουν ωριμάσει, στην ίδια ωοθήκη, κατά τη διάρκεια ενός έμμηνου κύκλου, προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα απόκτησης μη μονοζυγωδών δίδυμων. Κάθε ωχρο σωματίο φέρει ένα κεντρικό πηγάδι αίματος (ΠΑ), περιβαλλόμενο από παχιά στιβάδα κοκκιωδών ωχρινικών κυττάρων πλούσιων σε λίπος (ΚΩ).
β) Μικροφωτογραφία μεγάλων αραιοχρωματικών κοκκιωδών ωχρινικών κυττάρων (ΚΩ), όπως και των μικρών πυκνοχρωματικών ωχρινικών κυττάρων της θήκης (ΩΘ), τα οποία είναι συγκεντρωμένα γύρω απ' τα ινώδη διαφράγματα στην περιφέρεια του ωχρού σωματίου.

Τα οιστρογόνα εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της θυλακικής φάσης κύρια από τα κοκκιώδη κύτταρα. Ύστερα όμως από την ωορρηξία εκκρίνονται από το ωχρο σωματίο. Η προγεστερόνη, η άλλη κύρια στεροειδής ορμόνη των ωοθηκών, εκκρίνεται σε πολύ μικρή ποσότητα από τα κύτταρα

της θήκης του ωοθυλακίου και τα αντίστοιχα κοκκιώδη κύτταρα πριν την ωορρηξία, αλλά η κύρια πηγή έκκρισής της είναι το ωχρο σωματίο. Η ανασταλίνη, η πεπτιδική ορμόνη, εκκρίνεται τόσο από τα κοκκιώδη κύτταρα όσο και από το ωχρο σωματίο.



5.3. Έμμηνος ρύση

Οι συνέπειες των ενδοκρινικών μεταβολών από την εξέλιξη του θυλακίου εκδηλώνονται σαν βιολογικό αποτέλεσμα στα επί μέρους τμήματα της γεννητικής οδού και κυρίως στο ενδομήτριο, την τραχηλική βλέννα και το κολπικό επιθήλιο. Από την άποψη αυτή, οι μεταβολές στα μέρη αυτά της οδού αποτελούν βιολογική εκτίμηση (bio-assay) των γεννητικών οργάνων.

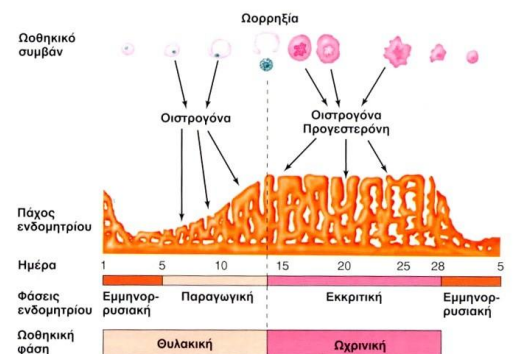
5.3.1. Ενδομήτριο

Η λειτουργία όλων των δομών του αναπαραγωγικού συστήματος στα θήλεα ακολουθεί ένα κυκλικό σχέδιο επηρεασμένο από τις ορμονικές μεταβολές και τις επιδράσεις τους στο γεννητικό σύστημα. Στο ανθρώπινο είδος ο κύκλος αυτός ονομάζεται καταμήνιος ή έμμηνος κύκλος και η διάρκειά του κατά μέσο όρο είναι 28 ημέρες.

Οι αλλαγές στη μήτρα εξυπηρετούν την προετοιμασία του

οργάνου να λάβει και να θρέψει ένα γαμέτη και μόνο όταν δεν προκύπτει εγκυμοσύνη τότε και μόνο τότε εμφανίζεται η εμμηνορρυσία.

Όλα τα μητρικά φαινόμενα περιγράφονται με σημείο αναφοράς τις φάσεις του καταμήνιου κύκλου, δηλαδή την ωχρινική και τη θυλακική φάση που διαχωρίζονται από την ωορρηξία.



ΣΧΗΜΑ 19-20

Σχέση μεταξύ των ορμονών στις ωοθήκες και των αντίστοιχων στη μήτρα κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου.

Η 1η μέρα είναι η πρώτη μέρα καταμήνιας αιμορραγίας και ολοκλήρωσε αυτή η φάση που διαρκεί 3-5 ημέρες,

για ένα φυσιολογικό κύκλο των 28 ημερών, ονομάζεται εμμηνορρυσιακή φάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης το επιθηλιακό κάλυμμα της μήτρας, το επονομαζόμενο ενδομήτριο, εκφυλίζεται καταλήγοντας στην καταμήνιο ροή. Ακολουθώντας παύει η εμμηνορρυσία και το ενδομήτριο ξεκινά να παχαίνει καθώς αναζωογονείται. Αυτή η περίοδος υπερπλασίας, η παραγωγική φάση, διαρκεί περίπου 10 ημέρες και οριοθετείται μεταξύ της παύσης της εμμηνορρυσίας και της έλευσης της ωορρηξίας. Μόλις μετά την ωορρηξία, το ενδομήτριο αρχίζει να εκκρίνει διάφορες ουσίες και έτσι η φάση του καταμήνιου κύκλου μεταξύ της ωορρηξίας και της επόμενης εμμηνορρυσίας ονομάζεται εκκριτική φάση.

Η ωοθυλακική φάση περιλαμβάνει τις ενδομήτριες φάσεις της εμμηνορρυσίας και της παραγωγής ενώ η ωοθηκωχρινική συμπίπτει με την ενδομήτριο εκκριτική φάση.

Οι μεταβολές της μήτρας κατά τη διάρκεια ενός καταμήνιου κύκλου παρατηρούνται από τις αλλαγές της συγκέντρωσης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο πλάσμα. Κατά την παραγωγική φάση, η ανυψούμενη συγκέντρωση των οιστρογόνων στο πλάσμα διεγείρει την αύξηση του ενδομητρίου και του υποκείμενου λείου μυός της μήτρας (μυομήτριο). Επιπρόσθετα, επιφέρει τη σύνθεση των υποδοχέων της προγεστερόνης στα ενδομήτρια κύτταρα. Έτσι, κατά την εκκριτική φάση, ύστερα από την ωορρηξία και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου, η προγεστερόνη επιδρά στο οιστρογονοφιλές ενδομήτριο και το μετατρέπει σε έναν ενεργό εκκριτικό ιστό: οι αδένες του καθίστανται εσπειραμένοι, πληρούνται από γλυκογόνο, αυξάνονται τα αιμοφόρα αγγεία και συσσωρεύονται ένζυμα τόσο στους αδένες όσο και στο συνδετικό ιστό. Οι αλλαγές αυτές είναι βασικές για να μετατραπεί το ενδομήτριο σε ένα φιλόξενο, για το έμβρυο, περιβάλλον.

Το ενδομήτριο αποτελείται από δυο στιβάδες με διαφορετική ιστολογική υφή και λειτουργία που διαφέρουν επίσης από άποψη ορμονοεξάρτησης. Η πρώτη, γνωστή ως βασική στιβάδα, βρίσκεται σε άμεση επαφή με το μυομήτριο και δεν επηρεάζεται από τις ορμόνες, δηλαδή παραμένει σταθερή

κατά τη διάρκεια του κύκλου. Η περιφερική, γνωστή ως λειτουργική στιβάδα, επικαλύπτει την εσωτερική επιφάνεια της κοιλότητας της μήτρας και αποτελείται από δυο ξεχωριστές υποστιβάδες, τη σπογγώδη προς τα έσω και τη συμπαγή προς τα έξω. Η σπογγώδης αποτελεί το κύριο μέρος του πλήρως ανεπτυγμένου ενδομητρίου.

Το αγγειακό μέρος του ενδομητρίου ξεκινά από τις σπειροειδείς αρτηρίες, που είναι κλάδοι της μητρικής αρτηρίας, διασχίζει τη βασική στιβάδα και διακλαδίζεται στη λειτουργική στιβάδα. Το αρχικό μέρος της σπειροειδούς αρτηρίας δεν επηρεάζεται από τις ορμονικές μεταβολές του κύκλου σε αντίθεση με το τελικό, που υφίσταται μεταβολές εκφύλισης και αναγέννησης.

Η προγεστερόνη αναστέλλει επίσης τις μυομητρικές συστολές, αντιτιθέμενη κύρια στη διεγερτική δράση των οιστρογόνων και των τοπικά παραγόμενων προσταγλανδινών. Τούτο είναι πολύ σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι το γονιμοποιημένο ωάριο, με την άφιξή του στη μήτρα δε θα αποβληθεί από μυομητρικές συστολές και θα προλάβει να εμφυτευθεί στα τοιχώματά της. Η κινητική απραξία της μήτρας διασφαλίζεται από την προγεστερόνη κατά τη διάρκεια ολοκλήρου της κύησης και αποτελεί προϋπόθεση για την πρόληψη πρόωρου τοκετού.

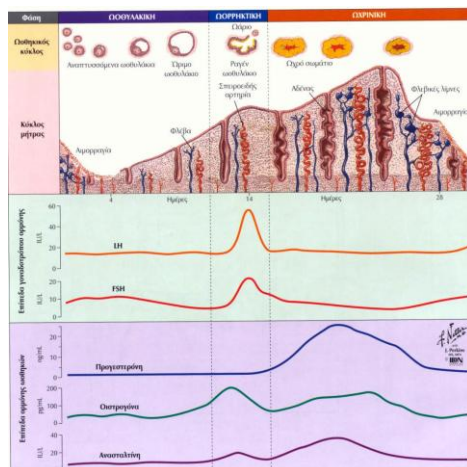
Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη έχουν σημαντικές επιδράσεις στην έκκριση βλέννας από τον τράχηλο. Κάτω από την επίδραση μόνο των οιστρογόνων, η βλέννα είναι άφθονη, διαυγής, λεπτόρρευση. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά είναι πιο έντονα κατά την ωορρηξία, για να επιτρέπουν στο εναποτιθέμενο στον κόλπο σπέρμα να κινηθεί με ευκολία μέσα από τη βλέννα προς τη μήτρα και από εκεί προς τους αγωγούς. Αντίθετα, η παρουσία της προγεστερόνης σε υψηλή συγκέντρωση ύστερα από την ωορρηξία, καθιστά τη βλέννα παχύρρευση και γλοιώδη, όπου κατά κυριολεξία δημιουργείται ένα πώμα το οποίο εμποδίζει την είσοδο των βακτηριδίων στη μήτρα μέσω της κολπικής οδού. Ο αντιβακτηριδιακός φραγμός προφυλάσσει το έμβρυο στην περίπτωση όπου έχει επέλθει σύλληψη.

Η πτώση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης του πλάσματος, η οποία επέρχεται από την εκφύλιση του

ωχρού σωματίου, στερεί το καλώς αναπτυγμένο ενδομήτριο από την ορμονική του υποστήριξη και προκαλεί εμμηνορρυσία. Το πρώτο συμβάν χαρακτηρίζεται από έντονη συστολή των αγγείων της μήτρας, η οποία επιφέρει μείωση της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στα ενδομήτρια κύτταρα. Έτσι άρχεται μια αποδόμηση ολόκληρου του επικαλύμματος, εκτός ενός λεπτού υποκείμενου στρώματος, το οποίο θα αποτελέσει τη μαγιά αναζωογόνησης του ενδομητρίου κατά τον επόμενο καταμήνιο κύκλο. Επίσης, ο λείος μυς της μήτρας ξεκινά ρυθμικές συστολές.

Τόσο η αγγειοσυστολή όσο και οι συστολές της μήτρας διαμεσολαβούνται από τις προσταγλανδίνες που παράγονται από το ενδομήτριο σε απόκριση της απόκρισης της πτώσης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο πλάσμα. Η κύρια αιτία των καταμήνιων σπασμών(κράμπα), η δυσμηνόρροια, είναι η υπερπαραγωγή αυτών των προσταγλανδινών η οποία επιφέρει υπερβολικές συστολές του μυομητρίου. Οι προσταγλανδίνες επιδρούν επίσης και στους λείους μυς του υπολοίπου σώματος προκαλώντας συνήθως συστηματικές συμπτωματολογικές παρενέργειες όπως είναι η ναυτία, ο έμετος και η κεφαλαλγία.

Ύστερα από την αρχική περίοδο της αγγειακής συστολής, τα ενδομήτρια αγγεία διαστέλλονται, επιφέροντας έτσι αιμορραγία μέσω των εξασθενημένων τριχοειδικών αγγείων. Η εμμηνορρυσία αποτελείται από αίμα αναμεμιγμένο με υπολείμματα του ενδομητρίου. Φυσιολογικά, η απώλεια αίματος ανά καταμήνιο περίοδο ανέρχεται περίπου από 50 έως 150 ml.



Συνοπτικά, οι ιστολογικές μεταβολές του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του ωορρηκτικού κύκλου περιγράφονται σε 5 φάσεις:

A. Παραγωγική φάση

Η οιστρογονική ή θυλακική. Διαρκεί από την 4η έως την 15η-16η μέρα. Με την ολοκλήρωση της εμμηνορρυσίας (όπου αποπίπτει εξ' ολοκλήρου η επιφανειακή λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου και παραμένει μόνο το βασικό ενδομήτριο) παραμένει ένα μικρό υπόλοιπο της βασικής στιβάδας από στρώμα και αδένες που αναπτύσσει αρχικά ένα επιθηλιακό κάλυμμα. Ακολούθως από τα ευθέα, χαμηλά και στενά αδένια αναπτύσσεται έντονη μιτωτική δραστηριότητα, με παράλληλη ανάπτυξη του στρώματος. Με την επίδραση των οιστρογόνων και προς το τέλος της φάσης αυτής οι αδένες επιμηκύνονται, ακολουθούν ελικοειδή πορεία και καλύπτονται από υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο ενώ το στρώμα παρουσιάζεται πυκνό και με έκδηλη αναπτυξιακή δραστηριότητα και οι πυρήνες των κυττάρων παρουσιάζουν έντονη ψευδοστιβαδοποίηση (ψευδοπολύστιβη εμφάνιση)

B. Ωοθυλακιορρηξία: 14η-16η ημέρα

Συμπίπτει με την αιχμή της έκκρισης της LH από την υπόφυση. Όλοι οι αδένες παρουσιάζουν αλλαγές (ανάπτυξη υποπυρηνικών κενотоπιών).

Γ. Εκκριτική φάση:

Η ωχρινική. Η φάση αρχίζει με την ωορρηξία και χαρακτηρίζεται από γρήγορη μεταβολή του επιθηλίου και του στρώματος. Ήδη μετά από 1-2 ημέρες από την έναρξη έκκρισης της προγεστερόνης(εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο) παρουσιάζονται στο κορυφαίο τμήμα των κυττάρων των ενδομητρίων αδένων, υπερπυρηνικά, εκκριτικά κενотоπια πλούσια σε γλυκογόνο, τα

οποία εξαφανίζονται την 19η-20η μέρα όταν οξύφιλες αδενικές εκκρίσεις εμφανίζονται στον αυλό των αδενίων. Το οίδημα του στρώματος γίνεται έκδηλο στη φάση αυτή και αφού μεγιστοποιηθεί περί την 22η ημέρα, ακολουθεί ανάπτυξη ψευδοφθαρτικών μεταβολών αρχικά στις σπειροειδείς αρτηρίες και μετά στο στρώμα, με παράλληλη λεμφοκυτταρική διήθηση.

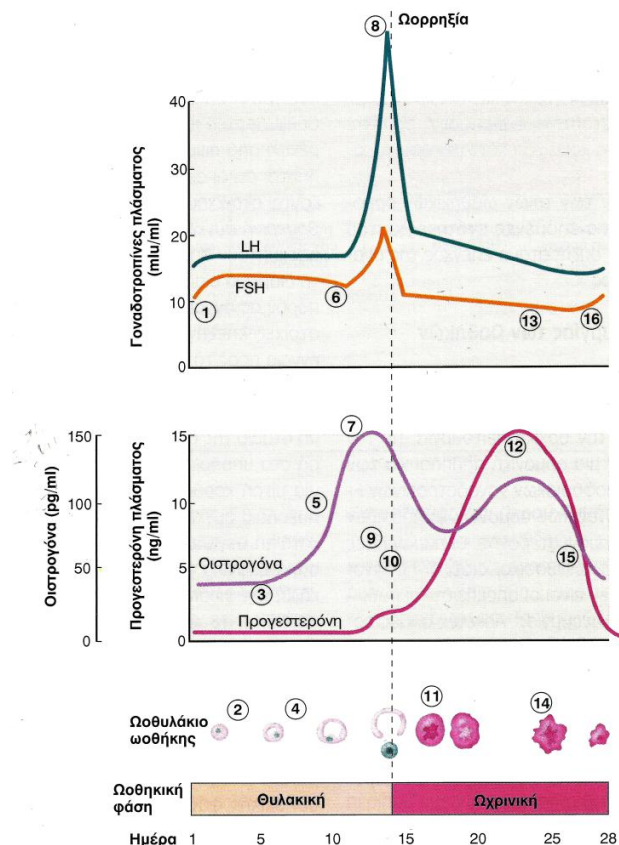
Δ. Προεμμηνορροιακή φάση

Διαρκεί από την 25η ημέρα έως την 28η. Η εκκριτική δραστηριότητα των ενδομήτριων αδένων μειώνεται οπότε αρχίζουν να εμφανίζονται εκφυλιστικές αλλαγές. Οι εκκρίσεις μέσα στον αυλό των αδένων ελαττώνονται και συγχρόνως εμφανίζουν συμπύκνωση. Οι αδένες γίνονται ακανόνιστοι και παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στο στρώμα: εμφάνιση σπειροειδών αρτηριδίων και αύξηση του όγκου των στρωματικών κυττάρων.

Ε. Εμμηνορροία

Με την έναρξη της εκκριτικής έκπτωσης του ωχρού σωματίου περί την 24η ημέρα η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου συρρικνώνεται, τα αδένια γίνονται περισσότερο ελικοειδή, οι σπειροειδείς αρτηρίες περιελίσσονται και συσπώνται παροδικά και δημιουργείται στάση στα τριχοειδή, ισχαιμία και έξοδος αίματος στο στρώμα. Ακολουθεί διάταση των αγγείων στα βαθύτερα στρώματα που συνδυάζεται με νέκρωση των τοιχωμάτων των επιφανειακών αγγείων, γεγονότα που οδηγούν σε αιμορραγία μέσα στο στρώμα. Ακολούθως, παρατηρείται απόπτωση του επιθηλίου και νέκρωση και απόπτωση της λειτουργικής στιβάδας (νεκρωμένα αδένια και κύτταρα του στρώματος με συσσωρευμένο αίμα) με επακόλουθο την εμφάνιση της εμμήνου ρήσεως. Η βασική στιβάδα παραμένει ακέραια. Στο χρονικό αυτό διάστημα το ενδομήτριο αρχίζει να αναγεννάται με την επανα-επιθηλιοποίηση της γυμνής επιφάνειας από μη νεκρωμένα στοιχεία

του βασικού ενδομητρίου. Η διαδικασία αυτής της αναγέννησης δεν είναι ορμονοεξαρτώμενη.



Σύνοψη της συγκέντρωσης των ορμονών στο πλάσμα της συστηματικής κυκλοφορίας και ωθητικά γεγονότα κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου:

- 1) αυξάνει η έκκριση FSH, LH (η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι χαμηλή και εξασκεί μικρή αρνητική ανατροφοδότηση)
- 2) πολλαπλά θυλάκια χωρίς άντρο και πρώιμα θυλάκια με άντρο αρχίζουν να μεγαλώνουν και εκκρίνουν οιστρογόνα
- 3) η συγκέντρωση των οιστρογόνων στο πλάσμα αρχίζει να αυξάνεται
- 4) ένα θυλάκιο επιλέγεται ως κυρίαρχο και εκκρίνει μεγάλη ποσότητα οιστρογόνων
- 5) αυξάνεται η συγκέντρωση των οιστρογόνων στο πλάσμα
- 6) μείωση της FSH

- 7) τα οιστρογόνα στο πλάσμα φθάνουν σε αρκετά υψηλά επίπεδα για να εξασκήσουν θετική ανατροφοδότηση στη γοναδοτροπική έκκριση
- 8) παλινροιακό κύμα έκκρισης της LH
- 9) το ωάριο συμπληρώνει την πρώτη του μειωτική διαίρεση και την κυτταροπλασματική ωρίμανσή του και το θυλάκιο εκκρίνει λιγότερα οιστρογόνα συνοδευόμενα από κάποια ποσότητα προγεστερόνης
- 10) ωορρηξία
- 11) σχηματίζεται το ωχρο σωματίο που εκκρίνει μεγάλη ποσότητα οιστρογόνων και προγεστερόνης
- 12) η συγκέντρωση τους στο πλάσμα αυξάνεται
- 13) η έκκριση των FSH, LH αναστέλλεται και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα προοδευτικά μειώνεται
- 14) εκφύλιση ωχρού(άγνωστη αιτία) και μειώνεται η ορμονική του έκκριση
- 15) μείωση συγκέντρωσης οιστρογόνων και προγεστερόνης στο πλάσμα
- 16) η έκκριση των FSH, LH στο πλάσμα αυξάνεται ξανά και έτσι ξεκινά ένας νέος κύκλος

Σύνοψη του καταμήνιου κύκλου:

Ημέρα 1-5

- Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι μειωμένα
- Το ωχρο σωματίο έχει παρακμάσει πλήρως
- Το ενδομητρικό κάλυμμα απορρίπτεται
- Αναίρεση της αναστολής έκκρισης των FSH, LH και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα αυξάνεται
- Μεγέθυνση πολλαπλών θυλακίων

Ημέρα 7

- Επιλογή του κυρίαρχου θυλακίου
- Αυξάνει η συγκέντρωση οιστρογόνων στο πλάσμα(από το επιλεγμένο θυλάκιο)

Ημέρα 7-12

- Τα οιστρογόνα του πλάσματος ανυψώνονται λόγω της έκκρισής τους από το κυρίαρχο θυλάκιο.
- Υπερπλασία ενδομητρίου

Ημέρα 12-13

- Παλινροιακό κύμα έκκρισης LH λόγω υψηλής συγκέντρωσης οιστρογόνων στο πλάσμα.
- Ολοκλήρωση πρώτης μειωτικής διαίρεσης των ωοκυττάρων τα οποία υπόκεινται σε κυτταροπλασματική ωρίμανση.
- Το ωοθυλάκιο διεγείρεται για να παράγει πεπτικά ένζυμα και PGs.

Ημέρα 14

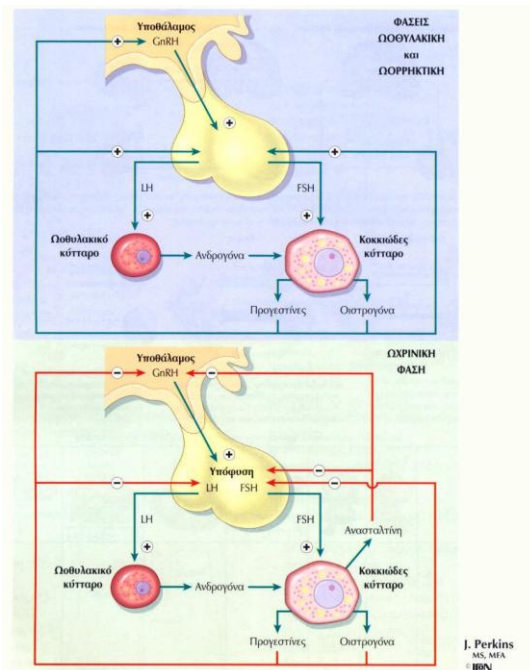
- Ωορρηξία (με τη βοήθεια ενζύμων- προσταγλανδινών)

Ημέρα 15-25

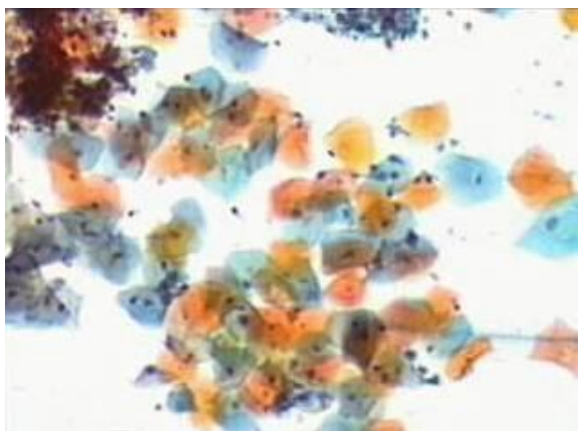
- Σχηματισμός ωχρού σωματίου το οποίο κάτω από την επίδραση της LH εκκρίνει οιστρογόνα και προγεστερόνη.
- Ανάπτυξη εκκριτικού ενδομητρίου
- Αναστολή έκκρισης FSH & LH, μείωση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα και αναστολή ανάπτυξης νέων θυλακίων.

Ημέρα 25-28

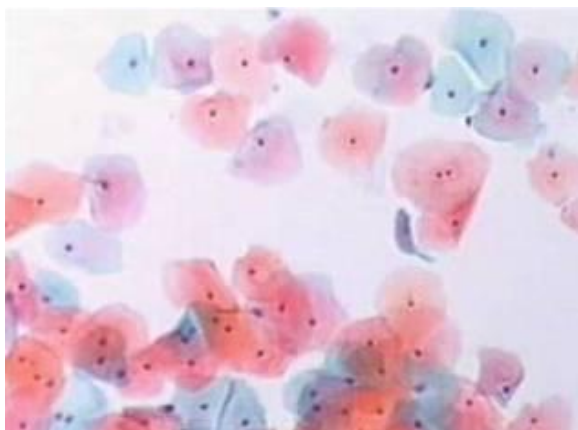
- Εκφύλιση ωχρού σωματίου
- Η συγκέντρωση οιστρογόνων και προγεστερόνης στο πλάσμα μειώνεται-Αποβολή ενδομητρίου με το πέρας της 28ης ημέρας



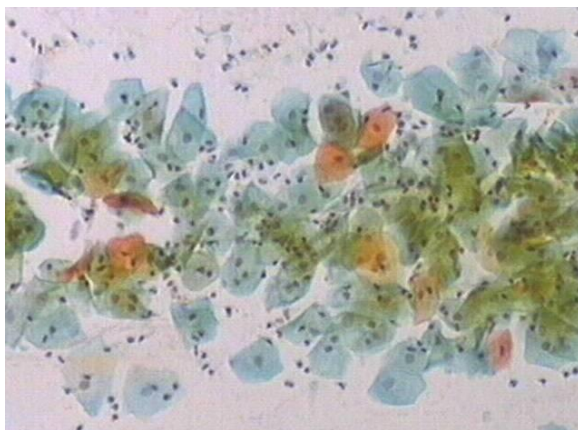
5.3.2. Ο φυσιολογικός κύκλος στο κυτταρολογικό επίχρισμα τραχήλου



α' φάση κύκλου, εικόνα υψηλής οιστρογονικής επίδρασης. Απαρχή ομαδοποίησης



τυπική εικόνα μεσότητας κύκλου



β' φάση κύκλου. Βασεοφιλία, ομαδοποίηση, αναδιπλώσεις περιφερείας κυτταροπλάσματος

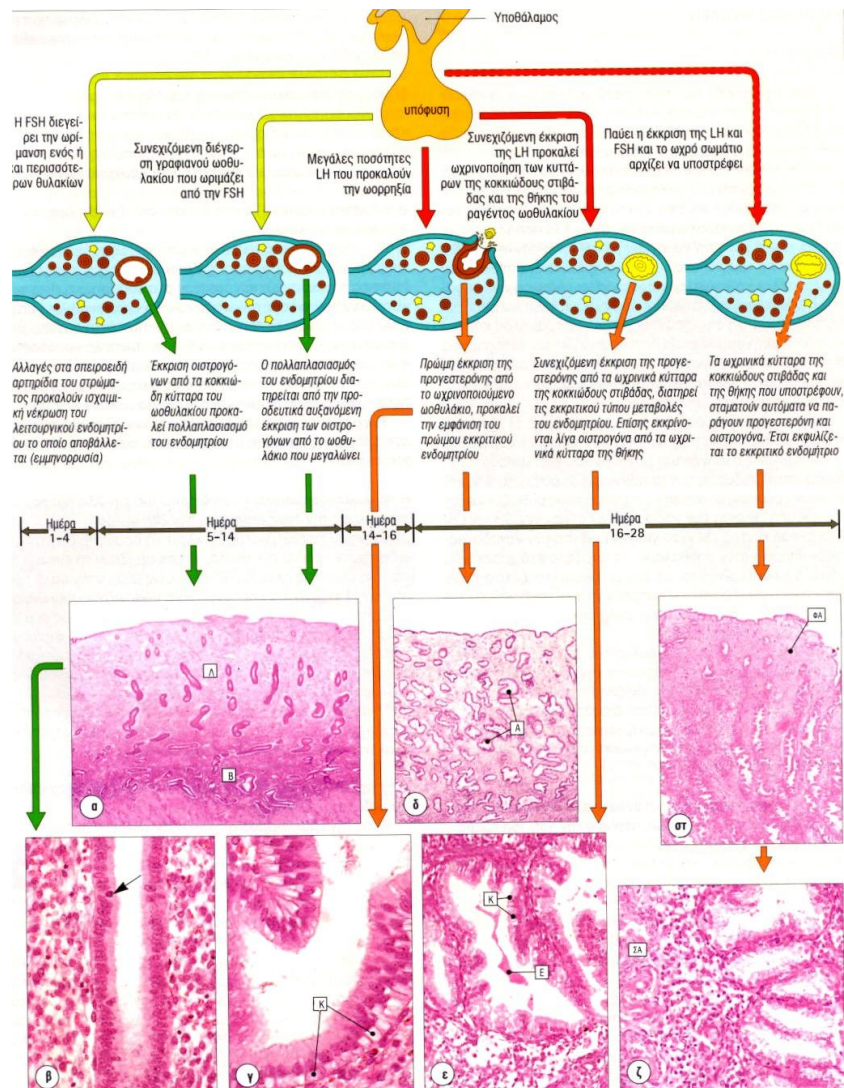
5.3.3. Τραχηλική βλέννη και κολπικό επιθήλιο

Οι μεταβολές της έκκρισης της τραχηλικής βλέννας αλλά και του κολπικού επιθηλίου κατά τη διάρκεια του κύκλου είναι εξίσου χαρακτηριστικές με εκείνες του ενδομητρίου καθώς υπόκεινται στην επίδραση των στεροειδών ορμονών του φύλου.

Η δομή του κόλπου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και την ορμονική δραστηριότητα. Οι μεταβολές αφορούν στο μη κερατινοποιημένο πολυστιβο πλακώδες επιθήλιο που επενδύει τον κύκλο. Πριν την εφηβεία και μετά την εμμηνόπαυση το επιθήλιο είναι λεπτό αλλά στη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων ανταποκρινόμενο στη δράση των οιστρογόνων, παρουσιάζει πάχυνση. Τα βασικά κύτταρα και η χαρακτηριστική παραβασική στιβάδα εμφανίζουν αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, ενώ τα πιο επιφανειακά κύτταρα αυξάνουν όχι μόνο σε αριθμό αλλά και σε μέγεθος, γεγονός που οφείλεται στη συσσώρευση γλυκογόνου και λιπιδίων στο κυτταρόπλασμά τους

Το περιεχόμενο των κυττάρων σε γλυκογόνο φθάνει στα ανώτατα όρια κατά την ωορρηξία. Μετά την ωορρηξία-στη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου – μερικά πλούσια σε γλυκογόνο επιθηλιακά κύτταρα αποφορδίζονται μέσα στην κολπική κοιλότητα.

Κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης, η βλέννα είναι άφθονη, λεπτόρρευστη και υδαρής με αλκαλικό pH που διευκολύνουν τη μετακίνηση των σπερματοζωαρίων. Μετά την ωορρηξία η βλέννη ελαττώνεται, γίνεται ιξώδης με όξινο pH και εμποδίζει την είσοδο των σπερματοζωαρίων, σφραγίζοντας τη μήτρα και προετοιμάζει την πιθανή εμφύτευση του ωαρίου.

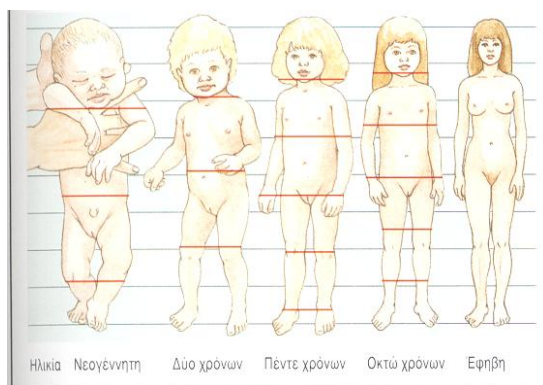


Δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου

Στυλιανού Πέτρος

6.1. Εφηβεία (ήβη)

Η εφηβεία ορίζεται ως η χρονική εκείνη περίοδος της ζωής κατά την οποία αρχίζει η λειτουργία των γονάδων, η ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου ενώ αποκτάται η ικανότητα σεξουαλικής αναπαραγωγής. Με τον τρόπο αυτό το παιδί εισέρχεται στην ωριμότητα, ενηλικιώνεται αποκτά το τελικό του ύψος και αρχίζει να έχει και ανάλογες ψυχολογικές μεταβολές. Οι αλλαγές του σώματος οι οποίες συνοδεύουν την ανάπτυξη κατά την ήβη είναι άμεσο αποτέλεσμα της ωρίμανσης του υποθαλάμου, της διέγερσης των φυλετικών οργάνων και της έκκρισης των στεροειδών ορμονών.



Εικ. 1: στάδια φυσιολογικής ανάπτυξης του θήλεως από τη γέννηση μέχρι την ήβη

6.2. Φυσιολογία της ήβης

Παρά τις προσπάθειες πολλών ερευνητών η αιτιολογία της ήβης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Η αρνητική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση (αρνητικό feedback) των στεροειδών υπάρχει και στην προεφηβική περίοδο. Αντίθετα όμως με την ενήλικη γυναίκα ο υποθάλαμος στα κυκλοφορούμενα οιστρογόνα με αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης του παράγοντα LHRH. Σε κάποια όμως δεδομένη στιγμή ελαττώνεται η ευαισθησία αυτή του έναντι των κυκλοφορούντων οιστρογόνων με συνέπεια την πραγματική λειτουργία της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρύθμισης έτσι ώστε οι μικρές ποσότητες οιστρογόνων να προκαλούν την έκκριση LHRH από τον υποθάλαμο.

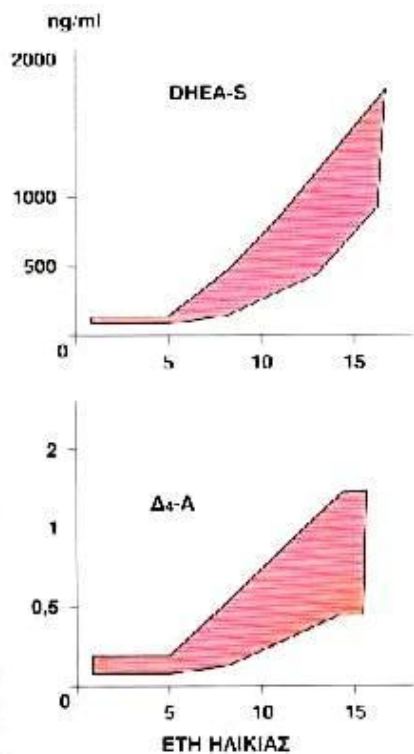
6.2.1. Έκκριση των γοναδοτροφινών

Οι γοναδοτροφίνες (LH, FSH) μετά την γέννηση εξακολουθούν να είναι υψηλές, ιδιαίτερα η FSH, μέχρι τον 6ο-9ο μήνα της ζωής και αυξάνουν περισσότερο όταν διεγερθούν από την LHRH. Κάτω από την επίδραση της LHRH από τον υποθάλαμο αυξάνεται η έκκριση των γοναδοτροφινών από την υπόφυση γεγονός το οποίο οδηγεί στην έκλυση της ήβης. Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροφινών αρχίζουν οι ωοθήκες να παράγουν σημαντικά ποσά οιστρογόνων, ιδιαίτερα οιστραδιόλης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτή-

ρων του θήλεως και ιδιαίτερα των μαστών (άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών).

6.2.2. Αδρεναρχή

Λίγα χρόνια πριν την έναρξη της λειτουργίας των γονάδων, η οποία χαρακτηρίζει την αρχή της ήβης, παρατηρείται μια αλλαγή στην έκκριση των επινεφριδίων, που αφορά τα ανδρογόνα, και ονομάζεται αδρεναρχή. Αυτή αφορά κυρίως τη δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και τη θεική DHEA και λιγότερο την Δ4-ανδροστενδιόνη. Η έκκριση των ανδρογόνων αυτών αυξάνει ακόμα περισσότερο μετά από διέγερση από την ACTH. Αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης παραγωγής των ανδρογόνων είναι η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και ιδιαίτερα της τρίχωσης στο εφηβαίο.



Εικ. 2: Η έκκριση της DHEA-S και της Δ4-ανδροστενδιόνης κατά την ήβη (αδρεναρχή)

6.3. Δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου

Τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου είναι τα εξής :

- Η ανάπτυξη των μαστών
- Η τρίχωση του εφηβαίου
- Η τρίχωση της μασχάλης
- Η αύξηση του ύψους του σώματος
- Η εμφάνιση της έμμηνου ρύσης

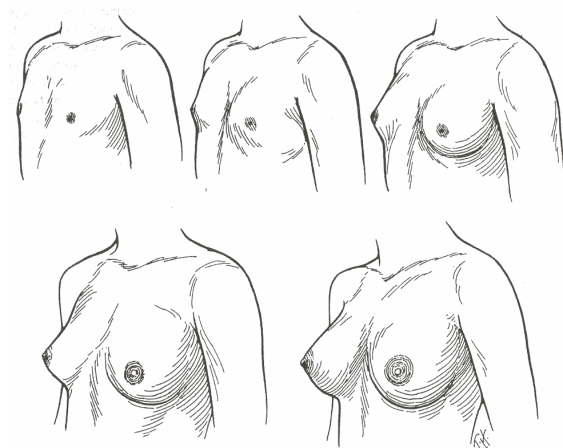


Εικ. 3: Εκδήλωση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου κατά την ήβη

Οι αλλαγές αυτές που συσχετίζονται με την ήβη επέρχονται με μια καθορισμένη ακολουθία και σε ένα καθορισμένο χρονικό πλαίσιο. Κάθε απόκλιση από αυτά πρέπει να θεωρείται παθολογική. Αν και σε γενικές γραμμές το πρώτο σημείο της εφηβείας είναι η επιτάχυνση της ανάπτυξης, η ανάπτυξη των μαστών είναι συνήθως η πρώτη αναγνωρίσιμη αλλαγή της εφηβείας, οποία ακολουθείται από την εμφάνιση ηβικής τριχοφυΐας, την μέγιστη ταχύτητα ανάπτυξης καθώς και την εμμηναρχή.

A. Ανάπτυξη των μαστών

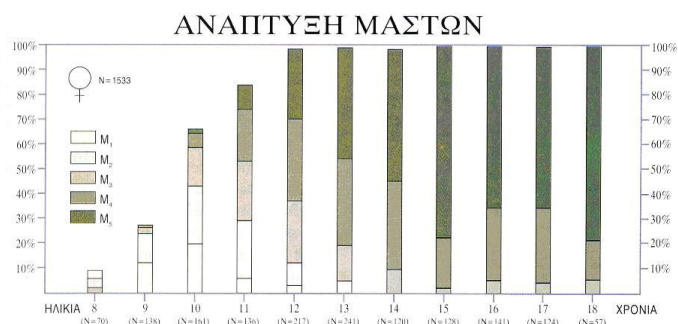
Μικρή ως μέτρια ανάπτυξη των μαστών παρατηρείται στην ηλικία των 8 ετών σε ποσοστό 8.6% και στην ηλικία των 9 ετών σε ποσοστό 27.5%. Στο 10 έτος η συχνότητα αυξάνει στα 65% και μετά το 12ο έτος το σύνολο σχεδόν των θηλέων εμφανίζει ικανοποιητική ανάπτυξη των μαστών. Κατά τον Tanner η ανάπτυξη των μαστών διακρίνεται σε 5 στάδια.



Εικ. 4: Διαγραμματική απεικόνιση των σταδίων της αύξησης των μαστών κατά Tanner σε έφηβες γυναίκες

Το στάδιο 1 κατά Tanner αναφέρεται στο προεφηβικό στάδιο και χαρακτηρίζεται από την απουσία ψηλαφησίμου μαστού, με την θηλαία άλω να έχει διάμετρο σε γενικές γραμμές μικρότερη των 2 εκατοστών. Οι θηλές μπορεί να παρουσιάζουν εισολκή, να είναι επίπεδες, ή να εμφανίζουν μικρή υπέργερση. Στο στάδιο 2, ξεκινά η ανάπτυξη των μαστών, με ορατή και ωηλαφίσιμη υπέργερσή τους. Η θηλαία άλω αρχίζει να αυξάνεται σε μέγεθος, η επιδερμίδα της λεπτύνει και η θηλή αναπτύσσεται σε διάφορους βαθμούς. Το στάδιο 3 χαρακτηρίζεται από περαιτέρω ανάπτυξη και διόγκωση όλου του μαστού. Όταν το κορίτσι βρεθεί σε καθιστή θέση και παρατηρηθεί από τα πλάγια, τότε η θηλή είναι στο μέσο επίπεδο του μαστού ή πάνω από αυτό. Στα περισσότερα κορίτσια, το στάδιο 4 χαρακτηρίζεται από προεκβολή της θηλαίας άλω και της θηλής πέρα από το

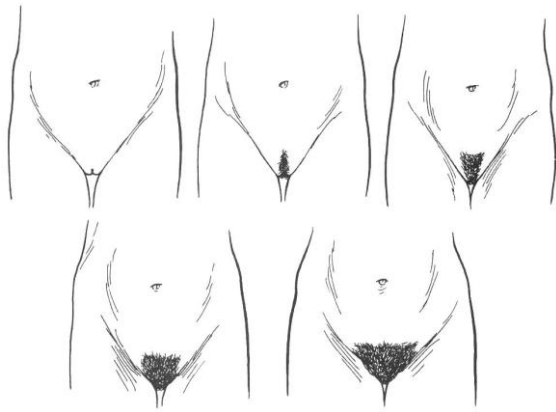
γενικό περίγραμμα του μαστού ως ένα δεύτερο λοφίδιο. Η ανάπτυξη του μαστού είναι ατελής μέχρι το στάδιο 5 κατά Tanner, κατά το οποίο ο μαστός είναι ώριμος ως προς το σχήμα και το μέγεθος. Στις περισσότερες γυναίκες η θηλή έχει πιο έντονο χρωματισμό από ότι σε προηγούμενα στάδια της ανάπτυξης του μαστού και οι αδένες του Montgomery είναι ορατοί στη περιφέρεια της θηλείας άλω. Η θηλή είναι κάτω από το μέσο επίπεδο του μαστού όταν η γυναίκα βρίσκεται σε καθιστή θέση και παρατηρείται από τα πλάγια. Η πλήρης ανάπτυξη του μαστού συνήθως ολοκληρώνεται σε 3-3.5 χρόνια αλλά μπορεί να ολοκληρωθεί ακόμα και σε 2 χρόνια ή να μην προχωρεί πέρα από το στάδιο 4 μέχρι την πρώτη εγκυμοσύνη. Το μέγεθος του μαστού δεν αποτελεί ένδειξη της ωρίμανσης του.



Εικ. 5: Η ανάπτυξη των μαστών στις διάφορες ηλικίες σε 1533 κορίτσια της Αθήνας. M1 διάμετρος μαζικού αδένος 2cm M2 διάμετρος μαζικού αδένος 2.1-4 cm M3 διάμετρος μαζικού αδένος 4.1-6cm M4 σχήμα μαστών ημισφαιρικό M5 μαστοί καλά αναπτυγμένοι. (από Μενέλαο Μπατρίνο)

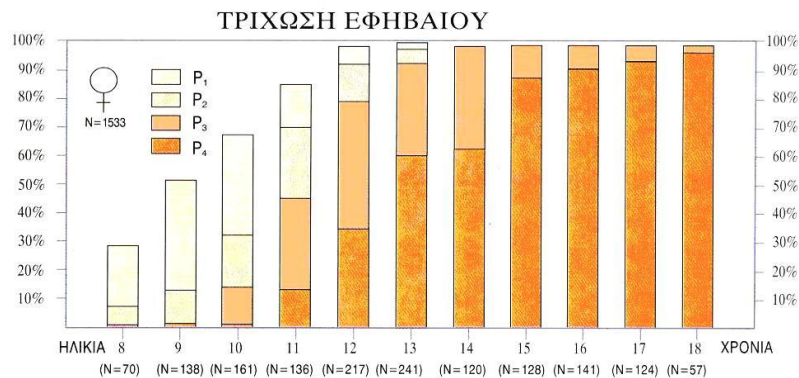
B. Τρίχωση του εφηβαίου

Η τρίχωση του εφηβαίου υπάρχει στην ηλικία των 8 ετών σε ποσοστό 28.5% και ύστερα αυξάνει προοδευτικά, έτσι ώστε στην ηλικία των 12 ετών τα 98% των κοριτσιών εμφανίζουν αρκετά πυκνή τρίχωση στο εφηβαίο. Κατά τον Tanner η ηβική τριχοφυΐα ανάλογα με την ποσότητα και την κατανομή της διακρίνεται σε 5 στάδια.



Εικ. 6: Διαγραμματική αναπαράσταση της σταδιοποίησης κατά Tanner της τρίχωσης του εφηβαίου σε ενήλικες γυναίκες

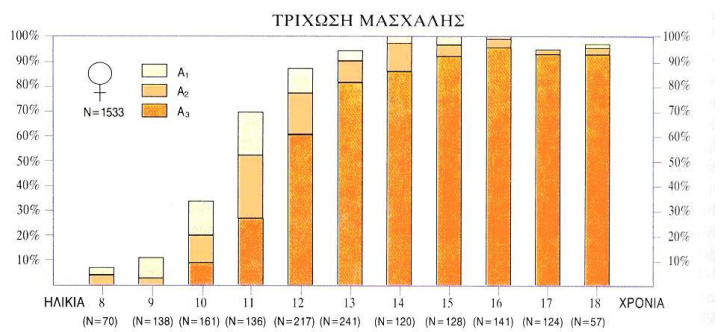
Στο στάδιο 1 κατά Tanner, δεν υπάρχει ηβική τριχοφυΐα προερχόμενη από φυλετική διέγερση, μπορεί όμως να υπάρχει κάποια τριχοφυΐα μη φυλετικής προελεύσεως στη γεννητική χώρα. Το στάδιο 2 χαρακτηρίζεται από την πρώτη εμφάνιση τραχιάς, σγουρής, μεγάλου σχετικά μήκους ηβικής τριχοφυΐας κατά μήκος των μεγάλων χειλέων. Στο στάδιο 3, τραχιά, σγουρή τριχοφυΐα εκτείνεται επί του εφηβαίου. Το στάδιο 4 χαρακτηρίζεται από τριχοφυΐα όπως της ενήλικης γυναίκας ως προς το πάχος και την υφή, μόνο που η τριχοφυΐα αυτή δεν κατανέμεται στην ίδια έκταση όπως στις ενήλικες και τυπικά δεν εκτείνεται επί των εσωτερικών επιφανειών των μηρών. Με εξαίρεση ορισμένες εθνολογικές ομάδες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι Ασιάτισσες και οι Ινδιάνοι της Αμερικής, η ηβική τριχοφυΐα επεκτείνεται στους μηρούς στο στάδιο 5 κατά Tanner.



Εικ. 8: Συχνότητα και χαρακτηριστικά της τρίχωσης του εφηβαίου σε 1533 κορίτσια ηλικίας 8-18 ετών της περιοχής της Αθήνας. P1 λίγες τρίχες, P2 πολλές τρίχες που αφήνουν διάκενα μεταξύ τους, P3 πυκνές τρίχες που καταλαμβάνουν ολόκληρο το εφηβαίο P4 επέκταση της τρίχωσης προς τη λευκή γραμμή και τους μηρούς (από Μενέλαο Μπατρίνο)

Γ. Τρίχωση της μασχάλης

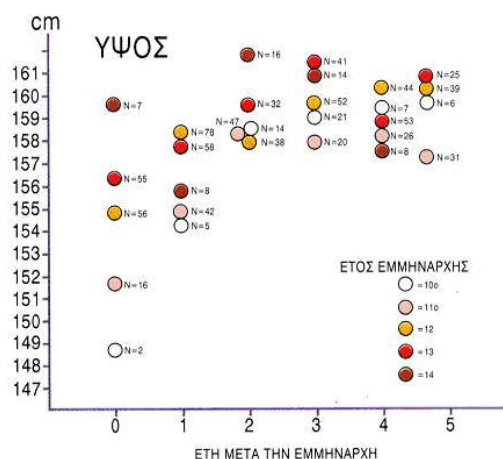
Η τρίχωση της μασχάλης εμφανίζεται λίγο αργότερα από την τρίχωση του εφηβαίου. Στην ηλικία των 10 ετών υπάρχει σε ποσοστό 34% και μετά τα 14 χρόνια σε αναλογία μεγαλύτερη του 98%.



Εικ. 9: Συχνότητα και χαρακτηριστικά της τρίχωσης της μασχάλης σε 1533 κορίτσια ηλικίας 8-18 ετών της περιοχής της Αθήνας. A1 λίγες τρίχες στην κορυφή της μασχάλης, A2 θύσανος αραιών τριχών, A3 άφθονες, πυκνές, μεγάλες τρίχες (από Μενέλαο Μπατρίνο)

Δ. Αύξηση του ύψους σώματος

Τα κορίτσια φτάνουν στο μέγιστο της ταχύτητας της αύξησης του ύψους ενωρίς κατά την εφηβεία και πριν την εμμηναρχή. Κατά συνέπεια έχουν περιορισμένο δυναμικό αύξησης μετά την εμμηναρχή. Ο ορμονολογικός έλεγχος της αυξητικής αιχμής κατά την εφηβεία είναι πολύπλοκος. Η αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας και τα γοναδικά στερεοειδή κατέχουν σημαντικούς ρόλους.

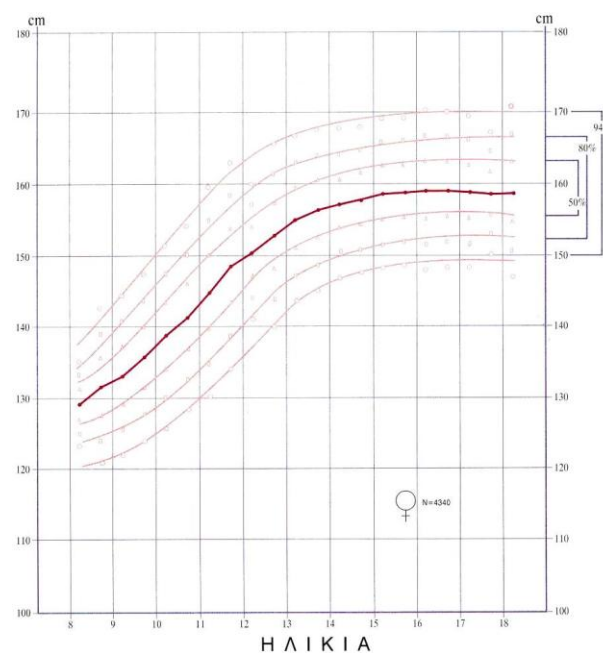


Εικ. 10: Το μέσο ύψος κατά την εμμηναρχή ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της (έτος 0) και το ύψος 1-5 χρόνια μετά την εμμηναρχή. Ο μέσος όρος του ύψους 2 χρόνια μετά την εμμηναρχή και αργότερα, δεν εμφανίζει στατιστική διαφορά ούτε σε σχέση με την ηλικία της εμμηναρχής, ούτε με τα έτη που πέρασαν από την εμμηναρχή.

Η μελέτη του ύψους σε σχέση με την ηλικία της εμμηναρχής δεν επιβεβαίωσε την αντίληψη που επικρατεί ότι το τελικό ύψος είναι τόσο μεγαλύτερο όσο πιο αργά εμφανίστηκε η έμμηνος ρύση. Αναλογία υπάρχει μεταξύ του ύψους και της ηλικίας της πρώτης εμμηνορυσίας δεδομένου ότι, σε όσες είχαν εμμηναρχή στα 10, 11, 12, 13 και 14 έτη το μέσο ύψος την εποχή της πρώτης εμφάνισης της έμμηνης ρύσης ήταν αντίστοιχα 148.7, 151.6, 154.8, 156.3 και 159.6 εκ. Το μέσο ύψος όμως των κοριτσιών ύστερα από 2-5 χρόνια μετά την εμμηναρχή δε διέφερε και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία της

εμμηναρχής. (όπως φαίνεται στον πιο πάνω πίνακα).

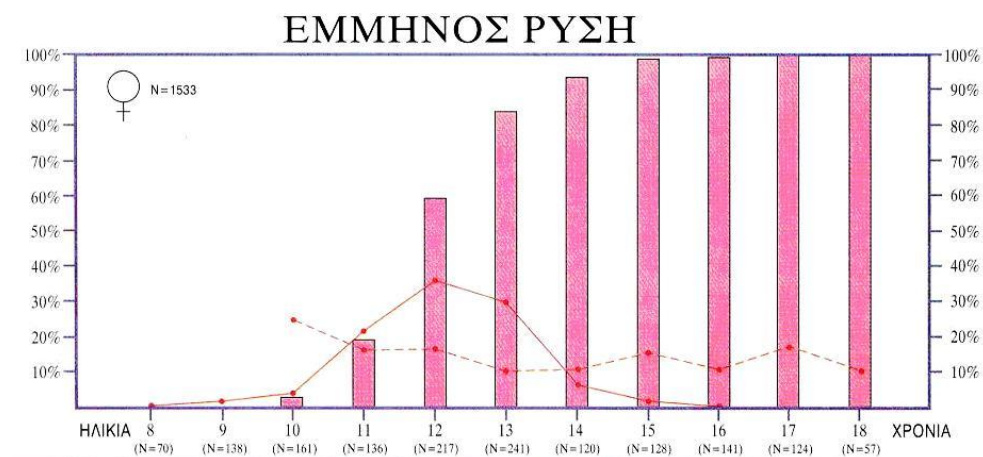
Αρκετές αλλαγές στην σύνθεση του σώματος λαμβάνουν χώρα επίσης κατά τη διάρκεια της εφηβικής ανάπτυξης. Οι αλλαγές στο περίγραμμα του σώματος των κοριτσιών, με συσσώρευση λίπους στους μηρούς, στους γοφούς και στους γλουτούς πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της αυξητικής αιχμής της εφηβείας. Η φωνή και οι υπόλοιπες αλλαγές επίσης συσχετίζονται με τις αλλαγές στο βάρος σώματος.



Εικ. 11: Το μέσο ύψος 4340 γυναικών ηλικίας 8-18 ετών της περιοχής της Αθήνας σε έρευνα που έγινε το 1965-1966 (από Μπατρίνος και Παναγιώτου)

Ε. Εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως

Η έμμηνος ρύση εμφανίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων (84.7%) στην ηλικία των 11-13 ετών. Ο μέσος όρος της ηλικίας εμφάνισης της εμμηνορυσίας είναι 12.2+/-1.5. Ένας μικρός αριθμός μόνο των θηλέων εμφανίζουν την πρώτη έμμηνο ρύση στα 10 έτη(6.6%) ή τα 14 έτη (5.8%). Πέραν από αυτές τις ηλικίες η εμφάνιση της εμμηνορυσίας παρατηρείται σε πολύ μικρό ποσοστό του πληθυσμού (2.9%).



Εικ. 12: Χρόνος έναρξης (συνεχής γραμμή) και συχνότητα (στήλες) της έμμηνου ρήσεως και των ανωμαλιών της (διακεκομμένη γραμμή) σε 1533 κορίτσια της περιοχής της Αθήνας.

Γνωστική και ψυχοκοινωνική ανάπτυξη κατά την εφηβική ηλικία

Γιαννούτσος Σπυρίδων

7.1 Γενικά

Όπως περιγράφεται παραπάνω, η Εφηβική ανάπτυξη περιγράφεται με διάφορες αλλαγές, οι οποίες εκφράζονται στον: 1) βιοσωματικό τομέα, αναφέροντας της διάφορες αλλαγές, δομικές και λειτουργικές που συμβαίνουν στο εφηβικό σώμα, με ιδιαίτερη έμφαση στην ωρίμανση της γενετήσιας λειτουργίας, 2) γνωστικό τομέα, αναφέροντας τις διάφορες αλλαγές ποιοτικές και ποσοτικές που αναπτύσσονται στις διάφορες νοητικές και γλωσσικές λειτουργίες κατά την εφηβεία, 3) κοινωνικό τομέα, διότι παράλληλα με τις αλλαγές που συμβαίνουν στον βιοσωματικό και γνωστικό τομέα, ο έφηβος αποκτά μια νέα θέση στην κοινωνία. (Paraskeuopoulos, 1985 & Shaffer 2001)

Η εφηβεία είναι το τελευταίο στάδιο στην πορεία προς την ωριμότητα. Πρόκειται για την φάση της ζωής του ανθρώπου κατά την οποία το άτομο αφήνει πίσω του την ξεγνοιασιά της παιδικής ηλικίας και την γονική εξάρτηση, αποκτώντας ένα μέρος από την αυτοδιαχείριση και την υπευθυνότητα για τον εαυτό του. Οι νέες αυτές κοινωνικές απαιτήσεις, συνδυασμένες με τις αλλαγές και τις κατακτήσεις στο βιοσωματικό και γνωστικό τομέα καθορίζουν τους αναπτυξιακούς στόχους της εφηβείας. Ως γνωστό σύμφωνα με την αναπτυξιακή θεωρία ένα άτομο προκειμένου να έχει ισορροπία και να κατέχει την αίσθηση της πληρότητας και της ολοκλήρωσης (Fulfilling) θα πρέπει να έχει επιτύχει στους ανάλογους αναπτυξιακούς στόχους κάθε ηλικίας.

Ο έφηβος λοιπόν θα πρέπει να κατακτήσει τους παρακάτω στόχους προκειμένου να ολοκληρώσει την ψυχοκοινωνική του ανάπτυξη σε αυτήν την φάση της ζωής του: 1) Να αποδεχθεί την νέα μορφή που λαμβάνει το σώμα του και να χρησιμοποιήσει τις νέες ικανότητες που του παρέχει το κορμί του αποτελεσματικά και δημιουργικά, 2) Να διαμορφώσει μια ώριμη ετερόφυλη σχέση και να αποδεχθεί τον κοινωνικό του ρόλο και το φύλο του, 3) Να εξασφαλίσει μια βέβαιη προοπτική για οικονομική ανεξαρτησία, με την επιλογή του επαγγέλματος του και την άσκηση του επαγγέλματος αυτού. 4) Να γίνει συναισθηματικά αυτόνομος από τους γονείς του και τυχόν άλλους ενήλικους που του άσκησαν στο παρελθόν μέγιστη επιρροή, 5) Να διαμορφώσει σχέσεις αμοιβαιότητας με τους συνομηλίκους και των δύο φύλων, 6) Να αποκτήσει τις γνωστικές δεξιότητες και τις έννοιες που είναι αναγκαίες για την ενεργό συμμετοχή του στην κοινωνική και πολιτική ζωή, 7) Να διαμορφώσει ένα αξιόλογο σύστημα, αναφερόμενο ως «φιλοσοφία ζωής», 8) Να καταφέρει να αποκτήσει αυτό που ο Erikson αποκαλεί ταυτότητα του Εγώ. (Erikson, 1966 & Miller 2001).

Όλοι αυτοί οι παραπάνω στόχοι επιδρούν και αλλάζουν την προσωπικότητα του εφήβου, γεγονός που τον οδηγεί σε μια αλλαγή της συμπεριφοράς. Το παιδί της προεφηβικής περιόδου βρίσκεται υπό μια σχέση υποταγής και εξάρτησης από τους γονείς του. Η είσοδος στην εφηβεία η θέση αυτή εγκαταλείπεται. Ο έφηβος απαιτεί βουλευτική και εκτελεστική αυτονομία και επιδιώκει την αυτοδια-

χείριση και τον αυτοπροσδιορισμό του. Όσον αφορά τις σχέσεις του με τους συνομηλίκους, το παιδί επιθυμούσε απλά να είναι αποδεκτό από τις ομόφυλες ομάδες της μικρής του κοινωνίας, σε αντίθεση με τον έφηβο, ο οποίος επιδιώκει να κατακτήσει το ενδιαφέρον των ατόμων του αντίθετου φύλου, και να συνάψει ολοκληρωμένες σχέσεις μαζί τους προκειμένου να εξοικειωθεί ακόμα περισσότερο με τις διαφορές των δύο φύλων. Όσον αφορά την σχέση με τον εαυτό του, το παιδί είχε στρέψει την προσοχή του προς τον εξωτερικό κόσμο και κατακτούσε συνεχώς νέες έννοιες για το πώς λειτουργεί η φυσικός κόσμος, βασικές δεξιότητες για να ενταχθεί στην κοινωνία, βασικές μαθησιακές γνώσεις για να στηρίξει την μετέπειτα ζωή του, ενώ ο έφηβος στρέφει την προσοχή του προς τον εσωτερικό του κόσμο, προσπαθεί να κατανοήσει τα συναισθήματά του, την διαφορετικότητά του, τις πραγματικές του δυνατότητες, καθώς προσπαθεί να σχηματίσει την ταυτότητα του Εγώ. (Erikson, 1966 & Miller 2001). Απαντήσεις σε όλα τα παραπάνω ερωτήματα θα βοηθήσουν τον έφηβο να διαμορφώσει ένα σχέδιο ζωής.

7.2. Η γνωστική ανάπτυξη του εφήβου

Κατά την ηλικία της εφηβείας, η νεαρή κοπέλα θα πραγματοποιήσει μια σειρά από μεγάλες αλλαγές όσον αφορά τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το μυαλό της. Ο Piaget, μέχρι στιγμής με την αναπτυξιακή του θεωρία, έχει αναπτύξει με τον καλύτερο τρόπο, το σχήμα με τον οποίο ωριμάζει η σκέψη των παιδιών και μετατρέπεται στην ώριμη σκέψη του ενήλικα. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η ανάπτυξη της νοημοσύνης διέρχεται μέσω τεσσάρων αναπτυξιακών περιόδων. Αυτές είναι : η αισθησιοκινητική περίοδος, (γέννηση έως το 2^ο έτος της ηλικίας), η προσυλλογιστική περίοδος (3^ο έως 6^ο έτος), η συγκεκριμένων νοητικών πράξεων (7^ο έως 11^ο έτος της ηλικίας), και των τυπικών νοητικών πράξεων (από το 12^ο έτος και ύστερα). Η περίοδος των τυπικών νοητικών πράξεων χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση της σκέψης με αποτέλεσμα το περιεχόμενο

της να γίνεται αφηρημένο. Οι δύο μορφές αναστρεψιμότητας, η αναίρεση και η αντιστάθμιση λειτουργούν συγχρόνως κατά τρόπο ενιαίο και συνυπόλογο. (Paraskeuopoulos, 1985 & Manos, 1990 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

Περίοδοι ανάπτυξης της νόησης κατά τον Piaget

I. ΑΙΣΘΗΣΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ (από τη γέννηση ως το 2ο έτος)
II. ΠΡΟΣΥΛΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ (3ο ως 6ο έτος)
III. ΣΥΓΓΕΚΡΙΜΕΝΗ ΣΚΕΨΗ (7ο ως 11ο έτος)
IV. ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΣΚΕΨΗ (12ο έτος και ύστερα)

- Διαπιστώνει ότι οι τάξεις δεν είναι μόνο ομάδες συγκεκριμένων αντικειμένων, αλλά μπορούν να κατανοηθούν και να υποστούν επεξεργασία στη σκέψη ως αφηρημένες οντότητες.
- Μπορεί να σκεφθεί διάφορες εναλλακτικές λύσεις και ερμηνείες για το ίδιο φαινόμενο.
- Χειρίζεται λογικές προτάσεις-υποθέσεις που μπορεί να είναι αντίθετες προς την πραγματικότητα.
- Χειρίζεται σύμβολα που μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε προσωπικές εμπειρίες, αλλά σε αφηρημένο, τυπικό περιεχόμενο.
- Προβαίνει σε λογικές πράξεις με σύμβολα.
- Κατανοεί την έννοια της μεταφοράς.

7.3. Χαρακτηριστικά της σκέψης του εφήβου

Η μετάβαση από την συγκεκριμένη σκέψη του παιδιού της σχολικής ηλικίας στην τυπική σκέψη της εφηβου κατορθώνεται με την εμφάνιση και σταθεροποίηση των νέων γνωστικών δομών. Η έφηβος θα προβεί σε πέντε αλληλοεξαρτώμενες γνωστικές κατακτήσεις, οι οποίες αποτελούν και τυπικά χαρακτηριστικά της σκέψης της. Αυτές είναι: 1) Η ανακάλυψη του δυνατού - πιθανού, 2) Η χρήση υποθετικό-παραγωγικού συλλογισμού, 3) Η χρήση συνδυαστικών συστημάτων και της επιστημονικής - πειραματικής μεθόδου, 4) Η χρήση της προτασιακής λογικής και 5) Η ταυτόχρονη χρήση των δύο μορφών αναστρεψιμότητας. Παρακάτω θα αναλυθούν οι γνωστικές κατακτήσεις πιο διεξοδικά. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

A. Ανακάλυψη του δυνατού – του πιθανού

Εάν υπάρχει μια θεμελιακή διαφορά ανάμεσα στην παιδική σκέψη του παιδιού της σχολικής ηλικίας και στην νεαρή έφηβο, αυτή η διαφορά δεν είναι άλλη από τον τρόπο με τον οποίο γίνεται κατανοητή η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στο πραγματικό (ή αλλιώς το συγκεκριμένο) και στο δυνατό (ή αλλιώς το πιθανό). Αν συγκρίνουμε τους δύο τρόπους σκέψης πιο διεξοδικά θα διαπιστώσουμε ότι το παιδί 7-11 ετών αντιμετωπίζει και προσπαθεί να λύσει τα διάφορα γνωστικά προβλήματα με εμπειρικό (ή αν θέλετε πραγματιστικό τρόπο). Αρχίζει από τα πραγματικά δεδομένα και στην συνέχεια παραμένει σε λύσεις που συνδέονται με τα δεδομένα αυτά. Με δυσκολία προχωρεί (όποτε προχωρεί) στην διατύπωση άλλων λύσεων που να σχετίζονται με δεδομένα τα οποία δεν είναι πραγματικά αλλά πιθανά. Αντίθετα η νεαρή έφηβος θα προσεγγίσει τα γνωστικά προβλήματα που προκύπτουν με μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση. Το πρώτο βήμα που κάνει είναι να καθορίσει όλες τις δυνατές (η προτιμότερα πιθανές) λύσεις του προβλήματος και κατόπιν αρχίζει να εξετάζει τα πραγματικά δεδομένα προκειμένου να απορρίψει τις λιγότερο δυνατές (ή προτιμότερα τις λιγότερο πιθανές). Σε πρώτη φάση, η νεαρή έφηβος θα εστιάσει την προσοχή της τις περισσότερες φορές στα προσδοκώμενα, τα αναμενόμενα, τα πιθανά, τα δυνατά και διατυπώνει υποθέσεις αναφορικά με το τι θα μπορούσε να συμβαίνει στα δεδομένα αυτά. Σε δεύτερη φάση θα αναλύσει τα πραγματικά δεδομένα προκειμένου να καθορίσει τι θα τις πιθανές ή δυνατές περιπτώσεις που φαντάζουν περισσότερο ρεαλιστικές και πραγματιστικές. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

Η ανακάλυψη του δυνατού (ή προτιμότερο του πιθανού) εκ μέρους της εφήβου θα έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη αλλαγή στον τρόπο με τον οποίο η νεαρή κοπέλα αντιλαμβάνεται τον κόσμο. Η έφηβος δεν ικανοποιείται πλέον με την απλή λήψη των γνωστικών δεδομένων, αλλά επιθυμεί την εξεργασία τους σε όσο το μεγαλύτερο

γίνεται βαθμό, προκειμένου να ανοίξει την σκέψη της στο χώρο των πολλών πιθανών λύσεων και δυνατοτήτων για το τι συμβαίνει γύρω από αυτήν (σκεπτικιστική ιδιότητα). Πλέον η δεδομένη πραγματικότητα δεν είναι η μόνη λύση, αλλά μία από τις πολλές λύσεις. Το πραγματιστικό παιδί μετατράπηκε σε μία ιδεαλίστρια έφηβο, η οποία θα προκαλεί συνεχώς τον διάλογο με μεγαλύτερους σε ηλικία ανθρώπους προκειμένου να δοκιμάσει την ορθότητα των νέων της γνωστικών ικανοτήτων. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

B. Χρήση του υποθετικού – παραγωγικού συλλογισμού

Ένα βασικό γνωστικό επίτευγμα της εφήβου είναι η ικανότητα της να προβαίνει σε υποθετικούς (η καλύτερα παραγωγικούς) συλλογισμούς. Ως γνωστό συλλογισμός καλείται η διαδικασία της σκέψης με την οποία καταστρώνεται μια σειρά αλληλένδετων προτάσεων (η προτιμότερα κρίσεων) για να αποδειχθεί η αλήθεια μιας απόφασης. Υπάρχουν τρία είδη συλλογισμών: α) ο παραγωγικός (ο οποίος ξεκινά από το γενικό ή το αφηρημένο και καταλήγει στο ειδικό ή στο συγκεκριμένο), β) Ο επαγωγικός (ο οποίος έχει ως αφετηρία το ειδικό και το συγκεκριμένο και καταλήγει στο γενικό και το αφηρημένο), και γ) ο αναλογικός (ο οποίος έχει ως αφετηρία το μερικό ή συγκεκριμένο και καταλήγει πάλι στο μερικό ή στο συγκεκριμένο). Τα λογικά πορίσματα που μας δίνει κάθε είδος συλλογισμού έχουν διαφορετική λογική ισχύ και αξία. Το αρτιότερο και το ασφαλέστερο είδος λογικών πορισμάτων παρέχει ο παραγωγικός συλλογισμός, μετά ακολουθεί ο επαγωγικός συλλογισμός και τέλος έπεται ο αναλογικός συλλογισμός. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

Για πρώτη φορά κατά την διάρκεια της εφηβείας εμφανίζεται ο παραγωγικός συλλογισμός, κυρίως χάρη στην ανακάλυψη του δυνατού ή αλλιώς του πιθανού. Έτσι η νεαρή έφηβος πρώτα σκέπτεται και καθορίζει

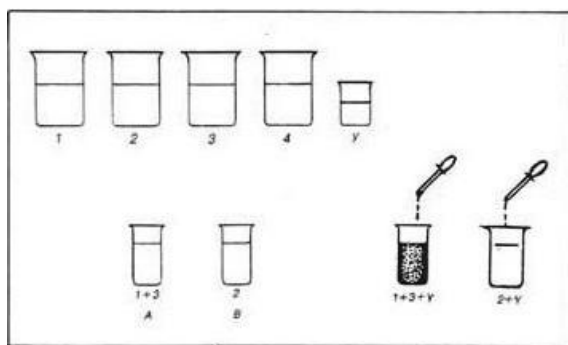
όλες τις πλευρές του προβλήματος και στην συνέχεια κατευθύνεται από το γενικό μέρος του προβλήματος στο ειδικό, καθορίζοντας ποιες από αυτές τις ειδικές λύσεις έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι βιώσιμες και ρεαλιστικές. Το φαινόμενο αυτό κατά το οποίο οι λιγότερο λογικές λύσεις απορρίπτονται από την νεαρή έφηβο καλείται λογική παραγωγή και είναι αποτέλεσμα των γνωστικών εξελίξεων που συμβαίνουν κατά αυτήν την ηλικία. Μια άλλη διαφορά ανάμεσα στη συλλογιστική του παιδιού της σχολικής ηλικίας και στη συλλογιστική της εφήβου είναι ο βαθμός αφαίρεσης που παρουσιάζουν τα στοιχεία του συλλογισμού. Στην εφηβική ηλικία λοιπόν το μοναδικό δομικό στοιχείο της παραγωγικής λογικής είναι οι υποθέσεις (η αλλιώς προτάσεις - κρίσεις). Βέβαια οι υποθέσεις αυτές παρουσιάζονται να είναι απαλλαγμένες από κάθε συγκεκριμένο περιεχόμενο και να μη χρήζει καμιάς εμπειρικής επιβεβαίωσης. Η ορθότητα και η αξία μιας απόφασης κρίνεται μόνο σε σχέση με άλλες αλληλένδετες προτάσεις και κρίνεται από την αλήθεια των προτάσεων με τις οποίες σχετίζεται. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

Γ. Χρήση Συνδυαστικών συστημάτων και της επιστημονικής - πειραματικής μεθόδου

Η επιστημονική μέθοδος συνίσταται από ορισμένα συστατικά τα οποία συντελούν στην συστηματική διαδικασία ανάλυσης ενός φαινομένου. Η επιστημονική σκέψη συνίσταται από τρία βασικά στάδια: Το πρώτο στάδιο είναι η διατύπωση των υποθέσεων, το δεύτερο στάδιο είναι ο πειραματισμός και ο έλεγχος της υπόθεσης και το τρίτο στάδιο είναι η διατύπωση του γενικού κανόνα που διέπει το φαινόμενο. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004)

Πασιγνωστο είναι το πείραμα του Piaget με τα υγρά. Το υλικό του πειράματος περιλαμβάνει 4 μεγάλα ποτήρια, κάθε ένα από τα οποία περιλαμβάνει άχρωμο υγρό και ένα

μικρότερο ποτήρι γεμισμένο επίσης με άχρωμο υγρό. Όλα τα υγρά λοιπόν είναι άοσμα και άχρωμα και δίνουν την εντύπωση ότι είναι ακριβώς ίδια. Αν βέβαια αναμειχθούν υγρά από τα ποτήρια 1+3+Υ θα δημιουργηθεί ένα κίτρινο υγρό. Όλοι οι υπόλοιποι συνδυασμοί αφήνουν τα υγρά άχρωμα. Το πείραμα εκτελείται ως εξής. Ο εξεταστής δημιουργεί δύο μίγματα (ένα μίγμα Α που περιέχει υγρό 1+3, και ένα μίγμα που περιέχει υγρό 2, τα οποία είναι και τα δύο άγνωστα από τον εξεταζόμενο) και έπειτα αρχίζει να ρίχνει με το σταγονόμετρο Υ σταγόνες και στα δύο μίγματα. Φυσικά το μίγμα Α χρωματίζεται κίτρινο. Έπειτα ο εξεταστής ζητά από τον εξεταζόμενο να κάνει ότι νομίζει αυτός προκειμένου να δημιουργήσει και αυτός κίτρινο υγρό. Αν ο εξεταζόμενος είναι παιδί του προσυλλογιστικού σταδίου (3^ο έως 6^ο έτος ανάπτυξης) κατανοεί το πρόβλημα και προσπαθεί να το λύσει χωρίς όμως να χρησιμοποιεί λογική συνέπεια στον τρόπο σκέψης του. Ακόμα και αν πετύχει τον σωστό συνδυασμό (1+3+Υ) και του ζητηθεί να το επαναλάβει, δεν θα είναι σε θέση να επαναλάβει το μίγμα. Το παιδί των συγκεκριμένων συλλογισμών (7^ο - 11^ο έτος) προχωρεί πολύ πιο συστηματικά. Συγκεκριμένα αναμειγνύει το Υ με το υγρό 1, μετά με το 2, μετά με το 3 και τελικά με το 4. Ελάχιστα παιδιά να σκεφτούν να χρησιμοποιήσουν συνδυασμούς υγρών και αν το κάνουν θα το κάνουν με τρόπο τυχαίο. Η έφηβος εξεταζόμενη αντιδρά διαφορετικά, λόγω της τυπικής σκέψης. Αντιλαμβάνεται ότι θα πρέπει να χρησιμοποιήσει όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Προχωρεί με κάποιο σχέδιο που στηρίζεται στην λογική και εφαρμόζει τους συνδυασμούς με τρόπο συστηματικό. Δεν αποκλείεται μάλιστα να ζητήσει κάποιο χαρτί, προκειμένου να κρατά σημειώσεις για τον τρόπο με τον οποίο εκτελεί τους συνδυασμούς. Ακόμα μόλις εντοπίσει τον συνδυασμό που χρωματίζει (1+3+Υ) δεν σταματά την εργασία αλλά προσπαθεί να εντοπίσει και τυχόν άλλους συνδυασμούς, οι οποίοι χρωματίζουν το μίγμα. Αφού εξετάσει όλους τους πιθανούς συνδυασμούς τότε ανακοινώνει την λύση του προβλήματος. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004).



Δ. Χρήση της προτασιακής λογικής

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι η πειραματική σκέψη μπορεί να οδηγήσει τον έφηβο στην διατύπωση σχέσεων μεταξύ δύο παραγόντων. Η εφηβική σκέψη πλέον μπορεί εάν γνωρίζει δύο ζεύγη παραγόντων πλέον να δημιουργήσει προτάσεις για το πώς τα δύο ζεύγη μεταβλητών συνδέονται και τέλος ποιες από αυτές τις προτάσεις ισχύουν. Αν λοιπόν υπάρχουν δύο ζεύγη μεταβλητών (έστω π και $-\pi$ το ένα, ρ και $-\rho$ το άλλο) είναι λογικό ότι προκύπτουν τέσσερα ζεύγη συνδυασμών ($\pi \rho$, $\pi -\rho$, $-\pi \rho$, $-\pi -\rho$). Αν λοιπόν αποδώσουμε τιμές σε αυτές τις μεταβλητές (π.χ. π = παχυσαρκία, $-\pi$ = ισχνότητα, ρ = πολυφαγία και $-\rho$ = ολιγοφαγία) τότε μπορούμε να λάβουμε τις εξής τέσσερις υποθετικές συσχετίσεις: 1) Η πολυφαγία προκαλεί παχυσαρκία, 2) Η πολυφαγία προκαλεί ισχνότητα, 3) Η ολιγοφαγία προκαλεί παχυσαρκία και 4) Η ολιγοφαγία προκαλεί ισχνότητα. Κάθε ηλικία αντιδρά διαφορετικά σε αυτήν την ομάδα των συσχετίσεων. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας δεν έχουν κριτήρια για να επιλέξουν την σωστή. Αν μάλιστα ένας ενήλικος τους μάθει ότι η σχέση 1) είναι σωστή, τότε το παιδί θα δεχθεί αυτήν την γνώση άκριτα, δίχως αμφιβολία και μάλιστα θα θεωρήσει ότι και όλα τα παχύσαρκα παιδιά προβαίνουν σε πολυφαγία (αμφίδρομη αιτιώδη σχέση). Το παιδί της σχολικής ηλικίας γνωρίζει ότι οι δύο παράγοντες αυτοί συνδυάζονται με τέσσερις τρόπους σε τέσσερις υποθετικές προτάσεις (1,2,3 και 4,

όπως αναγράφονται πάνω). Αφού εξετάζει λοιπόν και τις τέσσερις υποθέσεις καταλήγει στο γεγονός ότι η πρόταση 1 και 4 συμφωνεί με την άποψη του ενηλίκου. Η έφηβος όμως δεν λειτουργεί μόνο με αυτόν τον τρόπο. Δεν σταματά εκεί, αλλά συνεχίζει την ανάλυση και παραπέρα, αφού πέρα από τις λογικές πράξεις της παιδικής ηλικίας πραγματοποιεί και άλλες νεότερες. Στις τέσσερις αυτές προτάσεις χρησιμοποιεί τους πολλαπλούς συνδυασμούς (π.χ. ισχύει μόνο οι 1+2 ή οι 1+2+3 κτλ.) με αποτέλεσμα να οδηγηθεί σε 16 πιθανές ταυτόχρονες ισχύουσες σχέσεις. Ως αποτέλεσμα λοιπόν ο έφηβος χρησιμοποιεί 16 υποθετικές σχέσεις σε αντίθεση με τις 4 μόλις προτάσεις του μικρότερου παιδιού. (Paraskevoopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004).

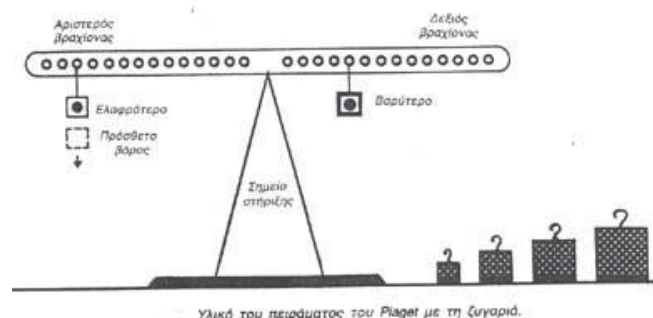
Ε. Ταυτόχρονη χρήση των δύο μορφών αναστρεψιμότητας

Ως γνωστό υπάρχουν δύο μορφές αναστρεψιμότητας μιας λογικής σκέψης, η αναίρεση και η αντιστάθμιση. Η αναίρεση υποδηλώνει ότι μια λογική πράξη μπορεί να διεκπεραιωθεί και προς την αντίθετη κατεύθυνση και το αποτέλεσμα της μπορεί να ακυρωθεί. Η αντιστάθμιση υποδηλώνει ότι το αποτέλεσμα μιας νοητικής πράξης μπορεί να εκμηδενιστεί χωρίς να απαλείψουμε την πράξη αυτή καθαυτή, αλλά πραγματοποιώντας κάποια άλλη λογική πράξη σε κάποιον άλλο παράγοντα η οποία εξισορροπεί την αρχική πράξη. Παραδείγματος χάρη, χρησιμοποιώντας ένα βόλο από πλαστελίνη που από σφαιρικό τον μετατρέπουμε σε κυλινδρικό, το παιδί ανταπεξέρχεται στην επίλυση αυτού του προβλήματος διατήρησης αλλά χρησιμοποιώντας μόνο ένα μηχανισμό την φορά. Π.χ. το παιδί μπορεί να ισχυριστεί ότι μπορεί να ξανακάνει τον κύλινδρο βόλο όπως ήταν στην αρχή (αναίρεση), ή ότι μπορεί να αναφέρει ότι μίκρυνε σε μήκος αλλά μεγάλωσε σε πλάτος (αντιστάθμιση). Παρατηρείται όμως ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει και τις δύο τεχνικές μαζί. Η έφηβος όμως ξεπερνά όλες τις παραπάνω δυσκολίες.

Αυτό συμβαίνει διότι όχι μόνο χρησιμοποιεί και τις δύο τεχνικές (ιδιαίτερα την αντιστάθμιση) με μεγάλη ευκολία, αλλά μπορεί ταυτόχρονα να χρησιμοποιήσει και τις δύο μεθόδους αναστρεψιμότητας ταυτόχρονα προκειμένου να αντιμετωπίσει ένα πρόβλημα διατήρησης (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001 & Berger 2004).

Χαρακτηριστικό είναι το πείραμα την οριζόντιας ζυγαριάς, του Piaget, το οποίο στηρίζεται στο γεγονός ότι σε μια οριζόντια ζυγαριά η ισορροπία επιτυγχάνεται όταν η ροπή και από τις δύο πλευρές της είναι αντίθετη και ίση σε μέτρο. Ως γνωστό η ροπή δίνεται από τον τύπο απόσταση από τον άξονα της ζυγαριάς $\times$ τη δύναμη που ασκείται σε αυτό το σημείο. Σύμφωνα με το πείραμα λοιπόν ο εξεταστής εφαρμόζει ένα βάρος στο αριστερό σκέλος της ζυγαριάς σε κάποια απόσταση και έχοντας αρκετά βάρη διαφορετικής μάζας, επιζητά από τους εξεταζόμενους να ισορροπήσουν την ζυγαριά. Και πάλι οι εξεταζόμενοι ανάλογα με την ηλικία τους επέδειξαν διαφορετικές επιδόσεις. Τα παιδιά της προεγνωστικής περιόδου (3^ο έως 5^ο έτος) συχνά πίεζαν με τα χέρια τους την ζυγαριά προκειμένου αυτή να ισορροπήσει. Επίσης έδειχναν να μην έχουν αντιληφθεί το ρόλο του βάρους και του βραχίονα, ούτε και τον τρόπο με τον οποίο συσχετίζονται. Τα παιδιά της διαισθητικής περιόδου (5^ο έως 6^ο έτος) προσπαθούν να ισορροπήσουν την ζυγαριά προσθέτοντας ή αφαιρώντας βάρη. Δείχνουν να αντιλαμβάνονται το ρόλο του βάρους στο φαινόμενο, όμως δεν αντιλαμβάνονται την έννοια της απόστασης στο φαινόμενο. Τα παιδιά της φάσης των νοητικών πράξεων (7^ο έως 9^ο έτος) δείχνουν ότι αντιλαμβάνονται επίσης και τον ρόλο της απόστασης και προσπαθούν να ισορροπήσουν την ζυγαριά, τόσο προσθέτοντας ή αφαιρώντας βάρη, όσο και μετακινώντας τα σε διάφορες θέσεις πάνω στην μπάρα της ζυγαριάς. Παρόλα αυτά η προσπάθεια αυτή δεν γίνεται ταυτόχρονα. Τα παιδιά αυτής της ηλικίας δείχνουν να έχουν κατανοήσει την σημασία και των δύο εννοιών παρόλα αυτά δεν χρησιμοποιούν και τις δύο έννοιες ταυτόχρονα για να φτάσουν στην λύση του προβλήματος. Τα παιδιά της ηλικίας

της τελευταίας φάσης των συγκεκριμένων συλλογισμών (9^ο έως 11^ο έτος) δείχνουν να κατανοούν και τους δύο παράγοντες και προσπαθούν να τους δουλέψουν και τους δύο ταυτόχρονα, αλλά το καταφέρνουν μόνο σε ακραίες περιπτώσεις. Πχ. Μεγάλα βάρη κοντά στον βραχίονα και μικρά μακριά. Η νεαρή έφηβος όμως δείχνει να γνωρίζει και τους δύο παράγοντες και επίσης δείχνει να έχει κατανοήσει τον τύπο της ροπής. Αναζητά λοιπόν την κατάλληλη απόσταση προκειμένου να ισορροπήσει την ζυγαριά, ανάλογα με τα βάρη, σαν ακριβώς να γνώριζε τον τύπο της ροπής και τα δεδομένα που αυτός εκφράζει (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).



7.4. Γνωστικά επιτεύγματα του εφήβου

Οι νέες εξελίξεις στην λειτουργικότητα του εγκεφάλου της εφηβου έχουν ως συνέπεια να αναπτυχθούν τα τυπικά γνωστικά σχήματα της αφαιρετικής σκέψης, τα οποία είναι οκτώ στον αριθμό. Αυτά είναι 1) Συνδυαστικά συστήματα, 2) Αναλογικές σχέσεις, 3) Συντονισμός συστημάτων διπλής αναφοράς, 4) Έννοια της αρχής της ισότητας δράσης και αντίδρασης, 5) Έννοια της πιθανότητας, 6) Έννοια της συνάφειας, 7) Πολλαπλασιαστικές αντισταθμίσεις, 8) Μορφές διατήρησης. Τα τυπικά αυτά γνωστικά σχήματα θα αναλυθούν εκτενέστερα παρακάτω:

1) Συνδυαστικά συστήματα

Πρόκειται για την ικανότητα του ατόμου πρώτα να καθορίζει όλους τους δυνατούς συνδυασμούς μεταξύ των μεταβλητών του προβλήματος και στη συνέχεια να διαπιστώνει ποιος από τους συνδυασμούς αυτούς ισχύει στην πραγματικότητα. Με αυτόν τον τρόπο οι συνδυασμοί που ισχύουν στην πραγματικότητα εξετάζονται ως επιμέρους περιπτώσεις ενός πλήρους συνόλου πιθανών περιπτώσεων. Το πραγματικό έχει υπαχθεί ως μία ειδική περίπτωση του δυνατού – του πιθανού. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

2) Αναλογικές σχέσεις

Αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να κατανοεί ότι ο λόγος δύο ποσοτήτων είναι ίσος με τον λόγο δύο άλλων ποσοτήτων (πχ $1/2$ ισούνται με $2/4$). (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

3) Συντονισμός συστημάτων διπλής αναφοράς

Αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να επεμβαίνει σε προβλήματα με πολύπλοκες σχέσεις αναλυτικά, να υπολογίζει χωριστά το εξαγόμενο από κάθε φάση του προβλήματος και στην συνέχεια να συνδυάζει και να συντονίζει τα διάφορα επιμέρους εξαγόμενα μεταξύ τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό της σχετικής ταχύτητας δύο αντικειμένων. Αν υποθέσουμε ότι έχουμε δύο αυτοκίνητα όπου το ένα έχει ταχύτητα v_1 και το άλλο ταχύτητα v_2 όπου $v_1 > v_2$ τότε ένας παρατηρητής θα εκλαμβάνει τις ταχύτητες διαφορετικές ανάλογα με το σημείο που βρίσκεται. Αν βρίσκεται στο δρόμο τότε θα εκλαμβάνει τις ταχύτητες ως v_1 και v_2 . Αν όμως είναι επιβάτης στο αυτοκίνητο v_2 τότε θα εκλαμβάνει την ταχύτητα του αυτοκινήτου του ως μηδενική και την ταχύτητα του αυτοκινήτου v_1 ως $v_1 - v_2$, μικρότερη δηλαδή από όσο είναι στην πραγματικότητα. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

4) Έννοια της αρχής της ισότητας δράσης και αντίδρασης

Πρόκειται για την ικανότητα του ατόμου να χειρίζεται προβλήματα ισορροπίας δυνάμεων που δρουν σε διαφορετικά σημεία ενός συστήματος. Το γνωστικό αυτό σχήμα σχετίζεται άμεσα με την έννοια των αναλογικών σχέσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Το πρόβλημα της ζυγαριάς σε ισορροπία που αναφέρθηκε παραπάνω είναι ένα τυπικό παράδειγμα αυτής της έννοιας. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

5) Έννοια της πιθανότητας

Βασική προϋπόθεση για την κατανόηση της έννοιας της πιθανότητας είναι ο διαχωρισμός των γεγονότων σε δύο ευρείες κατηγορίες α) τα γεγονότα που αναγκαστικά συμβαίνουν και β) τα γεγονότα τα οποία θα ήταν πιθανό να συμβούν. Το παιδί της σχολικής ηλικίας και βέβαια μπορεί να διαφοροποιεί το βέβαιο από το πιθανό. Δυστυχώς όμως δεν μπορεί ακόμα να κατανοήσει, ή να υπολογίσει τους νόμους κάτω από τους οποίους δημιουργούνται αυτές οι πιθανότητες. Αντίθετα οι έφηβοι με την τυπική σκέψη που κατέχουν, είναι σε θέση να κατανοήσουν την έννοια της συχνότητας ενός φαινομένου σε σύγκριση προς το σύνολο των πιθανών παραλλαγών του, δηλαδή την έννοια της ποσοστιαίας αναλογίας και να κάνει ακριβείς προβλέψεις. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

6) Έννοια της συνάφειας

Αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να κατανοεί ότι οι τιμές που παίρνει μια μεταβλητή μπορεί να βρίσκονται σε κάποια συστηματική αντιστοιχία με τις τιμές μιας άλλης μεταβλητής και ότι με βάση αυτήν την αντιστοιχία μπορεί, όταν γνωρίζει τις τιμές μιας άλλης μεταβλητής, να προβλέπει τις τιμές μιας άλλης μεταβλητής. Η έννοια της συνάφειας είναι μια επέκταση της έννοιας της

πιθανότητας. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001)

7) Πολλαπλασιαστικές αντισταθμίσεις

Αναφέρεται στην ικανότητα του εφήβου να μπορεί να προσδιορίσει ακόμα και με μαθηματικό τρόπο τη σχέση μεταξύ βάσης και ύψους ενός γεωμετρικού σχήματος. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

8) Μορφές διατήρησης

Αναφέρονται σε έννοιες πέρα από την άμεση εμπειρική ανακάλυψη ή επαλήθευση, όπως είναι η έννοια της αδράνειας, η έννοια της ενέργειας, η έννοια του σθένους των στοιχείων κτλ. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

7.5. Αξιολόγηση της Νοημοσύνης του Εφήβου

Η μέτρηση της γενικής νοημοσύνης των εφήβων της πρώτης εφηβικής ηλικίας (14^ο έως 15^ο έτος), μπορεί να γίνει με μία από τις κλίμακες που προορίζονται για παιδιά, όπως η κλίμακα Binet και η κλίμακα WISC, η οποία έχει σταθμιστεί σε παιδιά από 5 έως 15 ετών. Αντίθετα η κλίμακα Binet έχει μεγαλύτερα χρονικά περιθώρια. Καλύπτει πλήρως το 14^ο έτος της ηλικίας και επιπλέον περιλαμβάνει τέσσερις βαθμίδες για την διαφοροποίηση της νοημοσύνης των ενηλίκων σε βαθμίδες νοητικής ικανότητας: μέση ανώτερη επιπέδου I, ανώτερη επιπέδου II και ανώτερη επιπέδου III. (Paraskeuopoulos, 1985, Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

Η μέτρηση της γενικής νοημοσύνης των εφήβων 16 ετών και άνω μπορεί να γίνει με την κλίμακα Wechsler, η οποία προορίζεται για ενηλίκους και είναι γνωστή με τα αρχικά WAIS. Η κλίμακα αυτή αποτελείται από δέκα επιμέρους κλίμακες, οι οποίες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την γλωσσική και την πρακτική. Οι κλίμακες του συστή-

ματος αυτού θυμίζουν την WISC αλλά οι ερωτήσεις της κλίμακας WAIS είναι μεγαλύτερης δυσκολίας. (Paraskeuopoulos, 1985, Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

Η χορήγηση κλιμάκων νοημοσύνης στην έφηβο δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα. Η έφηβος έχει αποκτήσει συνήθειες συστηματικής εργασίας και συνεργασίας, εξαντλεί τα περιθώρια για την ανώτερη δυνατή επίδοση. Επειδή κατά την εφηβεία έχει επέλθει σαφής διαφοροποίηση των επιμέρους γνωστικών ικανοτήτων, η χρησιμότητα ενός γενικού δείκτη νοημοσύνης ο οποίος δείχνει το μέσο αθροιστικό αποτέλεσμα των επιμέρους ικανοτήτων έχει ασφαλώς περιορισμένης πρακτική αξία. Για αυτό το λόγο είναι σκόπιμο, παράλληλα προς τους γενικούς δείκτες νοητικής ικανότητας, να γίνεται διαφορική αξιολόγηση των επιμέρους ικανοτήτων. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

Μια άλλη κλίμακα διαφορικής αξιολόγησης των ικανοτήτων των εφήβων είναι με τεράστιες εφαρμογές στη σχολική και επαγγελματική καθοδήγηση, είναι η κλίμακα D.A.T. Η κλίμακα αυτή δίνει δείκτες για οκτώ διαφορετικούς τομείς: τη γλωσσική ανάπτυξη, την αριθμητική ικανότητα, την αφηρημένη σκέψη, την ταχύτητα και την ακρίβεια της αντίληψης, την πρακτική λογική, την κατανόηση χώρου, την ορθογραφία και την γραμματική. Η διαφορική αξιολόγηση των ενδοατομικών διαφορών των εφήβων αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την ορθολογική οργάνωση της σχολικής εργασίας και την επαγγελματική καθοδήγηση. (Paraskeuopoulos, 1985 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

7.6. Γλωσσική ανάπτυξη κατά την εφηβική ηλικία

Κατά την εφηβική ηλικία το άτομο αρχίζει να κατακτά νέους νοητικούς εξοπλισμούς και αντιμετωπίζει νέες ανάγκες έκφρασης και επικοινωνίας. Συνέπεια των νέων αυτών εξελίξεων είναι ότι η γλώσσα του εφήβου παρουσιάζει νέες σημαντικές ποσοτικές και ποιοτικές διαφοροποιήσεις. Το μέγεθος του λεξιλογίου συνεχίζει να

αυξάνει σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της εφηβικής ηλικίας. Συγκεκριμένα από το 14^ο έτος ως το 20^ο είναι 1200 περίπου λέξεις. Στο 14^ο έτος το μέσο μέγεθος λεξιλογίου είναι από 8.000 έως 10.000 χιλιάδες λέξεις, ενώ στο 20^ο είναι 18.000 έως 20.000 λέξεις. Τα παραπάνω στοιχεία βέβαια αναφέρονται στον αριθμό των λέξεων που το άτομο αυθόρμητα χρησιμοποιεί στο λόγο του, το λεγόμενο ενεργητικό λεξιλόγιο. Ασφαλώς, το ενεργητικό λεξιλόγιο σε κάθε ηλικία είναι πολύ μικρότερο από ότι ο συνολικός αριθμός που κατανοεί η έφηβος. (Paraskevoudoulos, 1985 & Panoroulou, 1985 & Shaffer 2001).

Το λεξιλόγιο του εφήβου (παράλληλα με την ποσοτική του αύξηση) υφίσταται ποιοτικές διαφοροποιήσεις στο εννοιολογικό περιεχόμενο των λέξεων. Οι λέξεις τώρα αποκτούν πληρέστερο και πιο αφηρημένο περιεχόμενο. Εξοπλισμένη η έφηβος με τυπικές νοητικές πράξεις μπορεί τώρα να περιλάβει στον ορισμό μιας έννοιας όλες τις διαφορετικές σημασίες της λέξης, να κατανοεί τα συνώνυμα και τα παράγωγα των λέξεων σε όλο τους το εύρος κτλ. Επίσης μπορεί να ορίζει την έννοια των λέξεων όχι πια με ιδιότητες της φυσικής κατάστασης και των δράσεων των πραγμάτων που αντιπροσωπεύουν, αλλά με εσωτερικές σχέσεις υψηλού βαθμού αφάιρεσης. (Paraskevoudoulos, 1985, Panoroulou, 1985 & Shaffer 2001).

Μια άλλη σημαντική κατάκτηση του εφήβου είναι η χρήση της γλώσσας σε συμβολικό επίπεδο. Για πρώτη φορά στην ηλικία αυτή το άτομο μπορεί να κατανοεί τη μεταφορική έννοια των λέξεων και των φράσεων. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην κλίμακα Binet η ερμηνεία παροιμιών έχει τοποθετηθεί πέραν του 14^{ου} έτους, στο επίπεδο του μέσου ενηλίκου. (Paraskevoudoulos, 1985, Panoroulou, 1985 & Shaffer 2001).

7.7. Η Εφηβεία ως ψυχοβιολογικό και ψυχοκοινωνικό φαινόμενο

Οι αλλαγές που συμβαίνουν στην εφηβεία ξεκινούν από παράγοντες τόσο ατομικούς (Βιολογικοί, και ψυχολογικοί) όσο και κοινωνικούς.

Ακόμη και σε περιπτώσεις που οι αλλαγές φαίνονται να εξαρτώνται από το ίδιο το άτομο (ορμονικές αλλαγές, ωρίμανση της γενετικής λειτουργίας, εμφάνιση δευτερευόντων γνωρισμάτων της ήβης, κατάκτηση της αφαιρετικής σκέψης, οι αισθησιακές εντάσεις, και οι παρορμήσεις της ερωτικής ορμής, η θυμική αναστάτωση που συνοδεύει την παραγωγή νέων ορμονών) τα κοινωνικά δεδομένα φαίνεται να διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο. (Paraskevoudoulos, 1985 & Conger, 1980 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001 & Heaven 2002).

Είναι γνωστό ότι οι εκάστοτε οργανικές αλλαγές συμπλέκονται και αλληλεπιδρούν με τις εκάστοτε κοινωνικές συνθήκες (κοινωνικές αντιλήψεις, εκπαιδευτικό σύστημα, κατανομή της εργασίας, οικονομικές δυνατότητες, ρυθμός κοινωνικής αλλαγής, οικολογική οργάνωση) και διαμορφώνουν την εφηβική προσωπικότητα. (Paraskevoudoulos, 1985 & Conger, 1980 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001 & Heaven 2002).

Ο έφηβος έχει ως απώτερο αναπτυξιακό στόχο την υιοθέτηση του ρόλου του ενηλίκου. Ο βαθμός δυσκολίας όμως, η έκταση, η ένταση και η διάρκεια που θα απαιτηθεί για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού καθορίζονται όχι μόνο από το ατομικό επίπεδο του εφήβου αλλά και από το είδος της κοινωνίας στην οποία ο έφηβος καλείται να ζήσει. Με αυτόν τον τρόπο σε μια κλειστή, αποκεντρωμένη γεωργική κοινωνία, όπου οι ρόλοι των ενηλίκων είναι απλοί και σαφώς καθοριζόμενοι, το αναπτυξιακό έργο των εφήβων μπορεί να ολοκληρωθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αντιθέτως σε μια πολύπλοκη, ταχέως αναπτυσσόμενη, αστική, βιομηχανική πλουραλιστική κοινωνία, όπου οι ρόλοι των ενηλίκων είναι ποικίλοι, απαιτητικοί, ασαφείς και η εκμάθησή τους απαιτεί μακρά άσκηση, πολύπλευρη πείρα και πολυετή εκπαίδευση, το αναπτυξιακό έργο της εφηβείας γίνεται δύσκολο, πολύπλοκο και μακροχρόνιο. Ο Παρασκευόπουλος αναφέρει πετυχημένα ότι κάθε κοινωνία έχει την κοινωνία που της αξίζει.

7.8. Ψυχολογικές αντιδράσεις των εφήβων στις βιοσωματικές αλλαγές της ήβης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι βιοσωματικές αυτές αλλαγές προκαλούν στον έφηβο ψυχολογικές αντιδράσεις, φόβους και ανησυχίες, οι οποίες αν δεν υποστηριχθούν καταλλήλως ψυχοπαιδαγωγικά, μπορεί να παρεμποδίσουν την ομαλή προσαρμογή του εφήβου. (Paraskevoopoulos, 1985 & Conger, 1980 & Manos 1990 & Panopoulou, 1985 & Shaffer 2001).

Οι βιοσωματικές αλλαγές, που έχουν άμεσες συνέπειες στην ψυχοδυναμική του εφήβου, μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορίες είναι οι αλλαγές που γίνονται εσωτερικώς στον καθαρά λειτουργικό τομέα και η δεύτερη κατηγορία είναι οι αλλαγές που γίνονται εξωτερικώς, στον καθαρά φυσιολογικό τομέα. Στην κατηγορία των εσωτερικών αλλαγών κυριαρχούν οι ορμονικές αλλαγές, οι οποίες διαφοροποιούν την συμπεριφορά του εφήβου με δύο κυρίως τρόπους: πρώτον, μειώνουν το γενικό όριο, και τον ουδό της ετοιμότητας του ατόμου για άμεση αντίδραση, (οι νέες αυξημένες ποσότητες των ορμονών αλλάζουν την ένταση και τον τόνο των συναισθημάτων και καθιστούν το άτομο γενικώς πιο ευσυγκίνητο. Σε επίδραση των ορμονών επίσης πρέπει να αποδοθεί και η γενική αλλαγή της διάθεσης του εφήβου, η συναισθηματική του αστάθεια, η υπερευαισθησία του, η νωθρότητα του, η κακοκεφιά.) και δεύτερον, συντελούν στην δημιουργία ειδικών ορμών, ενδιαφερόντων και συναισθημάτων, μιας κατάστασης ετοιμότητας και διεγερσιμότητας για ορισμένα ειδικά ερεθίσματα που πριν ήταν ουδέτερα, όπως είναι η ετερόφυλη σεξουαλική έλξη και η ευαισθητοποίηση του νέου σε ερεθίσματα που πριν ήταν σεξουαλικώς ουδέτερα. (Paraskevoopoulos, 1985 & Conger, 1980 & Manos 1990 & Panopoulou 1985 & Shaffer 2001).

Επίσης ψυχολογικές συνέπειες έχουν και οι αλλαγές των εσωτερικών οργάνων. Φαινόμενα όπως η μεγέθυνση της καρδιάς σε σχέση με άλλα όργανα, η δυσανάλογη αύξηση του μήκους των οστών σε σχέση με τους μύες που τα

κινούν, η αύξηση έκκρισης του γαστρικού υγρού, μπορεί σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες να είναι υπεύθυνα για διάφορα συμπτώματα που νιώθουν οι έφηβοι όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έλκος, αναιμία, κράμπες, κνημιαίο άλγος. (Paraskevoopoulos, 1985 & Conger 1980 & Manos 1990 & Panopoulou 1985 & Shaffer 2001).

Στον δεύτερο τομέα, τον φυσιολογικό, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα νέα δεδομένα που έχουν να κάνουν με το σχήμα και τις διαστάσεις του σώματος. Ως γνωστό σε κάθε σκαλοπάτι της ανάπτυξης κάθε άτομο διαμορφώνει για τον εαυτό του ένα βιοσωματικό είδωλο (body image). Στις ηλικίες που οι αλλαγές γίνονται βαθμιαία, με σχετικά αργό ρυθμό και δεν είναι ιδιαίτερα εκτενείς, είναι εύκολο για το άτομο να προσαρμοστεί. Αντιθέτως για τον έφηβο, η προσαρμογή είναι εκρηκτική, σε μεγάλο βάθος και απαιτείται να γίνει σε γοργούς ρυθμούς. Επίσης και το άμεσο κοινωνικό περιβάλλον παίζει το ρόλο του σε αυτό το σημείο, καθώς τα σχόλια που έχουν να κάνουν με την νέα μορφή που παίρνει ο έφηβος, επηρεάζει σημαντικά το αυτοσυναισθημα και το διαμορφώνει (Paraskevoopoulos, 1985 & Conger 1980 & Manos 1990 & Panopoulou, 1985 & Ioannidis, 1992 & Shaffer 2001).

Το σώμα και οι αλλαγές που αυτό υφίσταται βρίσκονται στο επίκεντρο της προσοχής και του ενδιαφέροντος του εφήβου, σε μεγαλύτερο βαθμό από κάθε άλλη φορά. Είναι χαρακτηριστική έρευνα του Jersild η οποία αναφέρει ότι ενήλικες δεν μπόρεσαν να αναγνωρίσουν την φωτογραφία του σώματος τους ανάμεσα σε 40 φωτογραφίες ατόμων (χωρίς να φαίνεται το πρόσωπο), ενώ οι έφηβοι πήγαν ιδιαίτερα καλύτερα από την προηγούμενη ομάδα. Η διαφορά αυτή της επίδοσης αποδόθηκε στο ότι οι έφηβοι ασχολούνται περισσότερο με τον εαυτό τους. (Jersild, 1952).

Οι έφηβοι για να αξιολογήσουν το δικό τους σώμα υιοθετούν ορισμένα κοινωνικά στερεότυπα. Κάθε χρονική περίοδος της ανθρώπινης ιστορίας έχει τα δικά της κοινωνικά πρότυπα, τα οποία προβάλλονται από τα ΜΜΕ και από το κοινωνικό σύνολο. Η μεγάλη απόκλιση ανάμεσα στο πρότυπο που

έχει διαλέξει ο έφηβος και στην εικόνα που έχει για τον εαυτό του, μπορεί να ενεργήσει θετικά (κινητοποιώντας τον έφηβο για βελτίωση της εικόνας του), ή αρνητικά (ωθώντας τον στην κατάθλιψη ή στην υιοθέτηση ακραίων και παθολογικών συμπεριφορών). (Paraskevoudou, 1985 & Conger, 1980 & Manos 1990 & Shaffer 2001).

7.9. Φόβοι και ανησυχίες των εφήβων για την βιοσωματική τους ανάπτυξη

Οι φόβοι και οι ανησυχίες των εφήβων επικεντρώνονται γύρω από δύο μεγάλους τομείς. Ο πρώτος είναι ο φόβος που σχετίζεται με την αρτιότητα της εξωτερικής τους εμφάνισης και ο δεύτερος τομέας αφορά την σεξουαλική ικανότητα και καταλληλότητα.

Με αυτόν τον τρόπο ο έφηβος που δεν έχει ενημερωθεί για τις τεράστιες διαφορές που υπάρχουν στους εφήβους από άτομο σε άτομο, να θεωρεί ότι επειδή η ανάπτυξη του υπολείπεται ή προηγείται χρονικά ή ποσοτικά σε σχέση με τους συνομήλικους του να αισθανθεί μειονεκτικά. Με αυτόν τον τρόπο το κορίτσι που έχει πρόωμη ήβη, βλέποντας την παιδική εμφάνιση των συνομήλικων κοριτσιών, ανησυχεί μήπως το σώμα της γιγαντωθεί, ή μήπως το στήθος της λάβει υπέρογκες διαστάσεις. (Paraskevoudou, 1985 & Shaffer 2001)

Σοβαρές ανησυχίες και φόβοι επίσης δημιουργούνται από τα δευτερεύοντα γνωρίσματα της ήβης που σχετίζονται με το δέρμα, όπως η ακμή, η δυσάρεστη οσμή του σμήγματος, η υπερτρίχωση (ιδίως στα κορίτσια.) (Paraskevoudou, 1985 & Shaffer 2001).

7.10. Ψυχολογικές αντιδράσεις των εφήβων

Ανάμεσα σε ποικιλόμορφες αντιδράσεις των εφήβων ορισμένες εμφανίζονται συχνότερα και εντονότερα από τις άλλες. Αυτές είναι:

α) Επιθυμία να μένει μόνος του: Με την είσοδο στην εφηβεία το άτομο

εγκαταλείπει πίσω του την παιδική ανάγκη να είναι μαζί με όμοιους του και αποφασίζει μια στροφή προς τον εαυτό του. Χάνει το ενδιαφέρον που είχε για τους παιδικούς του φίλους, αποσύρεται από τις ομαδικές δραστηριότητες των συνομηλίκων του και αρχίζει να περνάει ώρες στο δωμάτιο του. Η απομάκρυνση από τις παιδικές παρέες μπορεί να συνοδεύεται από διάφορες εντάσεις και διαπληκτισμούς, ή μπορεί να είναι τελείως αθόρυβη. Επίσης ο έφηβος αποσύρεται και από τις δραστηριότητες της οικογένειας, καθώς δεν συμμετέχει στις οικογενειακές εορτές, στις εκδρομές και στις θερινές διακοπές. (Paraskevoudou, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

β) Αποστροφή για την εργασία: Ενώ το παιδί στις προηγούμενες ηλικίες έδειχνε ότι ενδιαφέρεται για όλα, ο έφηβος δείχνει συχνά κουρασμένος και απρόθυμος να εκτελέσει τις υποχρεώσεις του τόσο στο σχολείο όσο και στο σπίτι. Αποτέλεσμα της νέας αυτής τακτικής είναι η απότομη πτώση του επιπέδου της σχολικής επίδοσης και η σχολική αποτυχία. Το συμβάν αυτό δεν οφείλεται σε μειωμένα κίνητρα του εφήβου, τεμπελιά, ή αδιαφορία, αλλά οφείλεται στην ταχεία βιοσωματική ανάπτυξη, η οποία απορροφά όλα τα ενεργειακά αποθέματα του εφήβου. Όσο πιο μεγάλη και απότομη είναι η βιοσωματική ανάπτυξη, τόσο μεγαλύτερη είναι και η αποστροφή του εφήβου προς την εργασία. (Paraskevoudou, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

γ) Έλλειψη συντονισμού στις κινήσεις: Όπως αναφέρθηκε και πριν, η απότομη και ανισομερής αύξηση των μελών του σώματος, και ιδιαίτερα των άκρων, έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζεται στον έφηβο μια προσωρινή αδεξιότητα στις κινήσεις και τις μετακινήσεις του. Η αδεξιότητα είναι μεγαλύτερη όσο πιο ταχύτερο είναι το αυξητικό τίναγμα της εφηβείας. (Paraskevoudou, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001)

δ) Αβία: Ο έφηβος νιώθει συχνά πλήξη και αδιαφορία για τα παιχνίδια που πριν απολάμβανε, για την σχολική εργασία που πριν επιμελώς φρόντιζε, για τις ομαδικές δραστηριότητες που πριν τόσο επεδίωκε. (Paraskevoudou,

1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ε) Νευρική-Ανησυχία: Ο έφηβος βιώνει μια υπερένταση. Δεν μπορεί να καθίσει ήρεμα σε ένα μέρος. Έχει υπερκινητικότητα και δεν μπορεί να συγκεντρώσει την προσοχή του σε ένα έργο. Η νευρική που παρουσιάζει ο έφηβος απορρέει λόγω της ευσυγκινησίας και της αυξημένης συναισθηματικής κίνησης που παρουσιάζει. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001)

στ) Αυξημένη ευσυγκινησία: Ενώ το παιδί των προηγούμενων ηλικιών είναι καλόκεφο, εύθυμο και συνεργάσιμο, ο έφηβος διακατέχεται από κακοκεφιά, κατήφεια, και τάση να ξεσπά σε κλάματα με ασήμαντες αφορμές. Ο έφηβος απογοητεύεται εύκολα. Δέχεται τις υποδείξεις και τις συμβουλές των άλλων ως κριτική. Την ευσυγκινησία αυτή την εκδηλώνει κυρίως προς τους οικείους του. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ζ) Αντιδραστική-Εκθρική στάση προς τους άλλους: Ο έφηβος, στις σχέσεις του με τους άλλους δείχνει αρνητική ή και ακόμα εκθρική στάση. Όταν τα άλλα άτομα του κοινωνικού του περιγύρου δείχνουν να διασκεδάζουν, η νεαρή έφηβος θα προσπαθήσει να φιλονικήσει για ασήμαντες αφορμές. Στο σπίτι θα επιδείξει ζηλοτυπία προς τα αδέρφια του, και θα αναστατώσει την ατμόσφαιρα του σπιτιού με ατελείωτες αντιδικίες. Η εκθρική αυτή στάση της εφήβου επεκτείνεται ακόμα και προς το αντίθετο φύλο στην πρώτη φάση της εφηβείας, αν και στην συνέχεια θα μεταβληθεί σε ετερόφυλη έλξη. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

θ) Εναντίωση προς κάθε μορφή εξουσίας: Ο έφηβος έχει έντονη τάση να ανθίσταται και να εναντιώνεται σε κάθε μορφή εξουσίας. Εξάλλου, τα ποικίλα μικροπαραπτώματα, οι αντικοινωνικές πράξεις ελάσσονος σημασίας τις οποίες συχνά βλέπουμε στους εφήβους μαθητές και μαθήτριες. Ψίθυροι στην τάξη, αδιαφορία για το μάθημα, διάσπαση προσοχής, αμέλεια αγένεια και χυδαιότητα, δυσανασχέτηση και ανυπομονησία για κάθε περιορισμό είναι τρόποι με τους οποίους προσπαθεί ο έφηβος να εκδηλώσει την εναντιότητα του προς την σχολική εξουσία.

(Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ι) Υπεραπασχόληση με το Σεξ: Η αύξηση και ωρίμανση των γεννητικών οργάνων και οι νέες αισθησιακές εμπειρίες που συνοδεύουν τις αλλαγές αυτές και την εμφάνιση των δευτερευόντων γνωρισμάτων της ήβης εστιάζουν την προσοχή του εφήβου στα θέματα του σεξ. Ο έφηβος επιθυμεί να εξερευνήσει τόσο το δικό του σώμα όσο και το σώμα του συντρόφου του. Θέλει να αποκτήσει αισθησιακές εμπειρίες μέσω όλων των διαθέσιμων πηγών (βιβλία, ΜΜΕ, σχέσεις). Μέσα από αυτήν την διαδικασία ο έφηβος προσπαθεί να αντλήσει πληροφορίες για να διαφωτίσει όσο περισσότερο δυνατό το σεξ, ένα θέμα που θεωρεί προσωπικό και απόκρυφο. Η υπεραπασχόληση με το σεξ και το σώμα οδηγεί στον αυτοερωτισμό (αυνανισμός). Ο αυνανισμός κορυφώνεται στα κορίτσια από το 14^ο έως το 16^ο έτος της ηλικίας τους. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ια) Υπέρμετρη αιδημοσύνη: Στην αρχή της εφηβείας, τόσο τα αγόρια όσο και τα κορίτσια επιδεικνύουν υπερβολική ντροπαλότητα και αιδημοσύνη. Διστάζουν να γδυθούν μπροστά σε άλλους (είτε στο σπίτι είτε για λόγους υγείας όπως στα αποδυτήρια γυμναστηρίων ή στο ιατρείο, πριν την εξέταση), δεν επιτρέπουν στους δικούς τους να μπαίνουν στο δωμάτιο τους, Το όλο αυτό φαινόμενο οφείλεται βέβαια στις απότομες αλλαγές του εφηβικού σώματος, τις οποίες βέβαια ο έφηβος δεν μπορεί να κατανοήσει. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ιβ) Έλλειψη αυτοπεποίθησης: Η νεαρή έφηβος διακατέχεται από έντονο συναίσθημα αβεβαιότητας και ανασφάλειας. Μοιραία αρχίζουν να αναπτύσσονται φόβοι οι οποίοι έχουν να κάνουν με την εμφάνιση του εφήβου, την σεξουαλική του επάρκεια. Συχνά η εναντίωση προς τις υποδείξεις των μεγάλων και η ανταρσία που δείχνει ο έφηβος εκπηγάζουν από χαμηλή αυτοεκτίμηση. (Paraskevopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

ιγ) Ονειροπόληση: Συχνά ο έφηβος, είναι κλειστός στον εαυτό του. Χρησιμοποιεί λοιπόν την φαντασία του για να διαφύγει από την πεζή καθημερινότητα. Το πιο συνηθισμένο

θέμα των εφηβικών φαντασιώσεων είναι ιστορίες με «καλούς ήρωες» που συνεχώς αντιμετωπίζουν αντιξοότητες και υποφέρουν, με τους οποίους και ταυτίζεται ο έφηβος. Με αυτόν τον τρόπο και ο έφηβος νιώθει σαν ένας μάρτυρας τον οποίο οι γονείς και η κοινωνία κακομεταχειρίζονται. Η ονειροπόληση για τον έφηβο είναι ένα πρόσφορο μέσο να δώσει διέξοδο στον έντονο συναισθηματικό του. Η σχεδόν αυτιστική αυτή συμπεριφορά, συχνά επιτείνεται και έχει ως αποτέλεσμα την απομόνωση του εφήβου, την απώλεια της πραγματικότητας, δυσχεραίνοντας ακόμα περισσότερο την κοινωνική του προσαρμογή. (Paraskeuopoulos, 1985 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001)

Πρέπει να τονιστεί ότι οι παραπάνω ψυχολογικές αντιδράσεις χαρακτηρίζουν τους έφηβους ως σύνολο και όχι κάθε έναν ξεχωριστά. (Paraskeuopoulos, 1985 & Conger 1980 & Manos 1990 & Dragona, 1992 & Shaffer 2001).

7.11. Κατακτώντας την Ταυτότητα του Εγώ

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το βασικότερο κριτήριο που πιστοποιεί την άνοδο του ατόμου από την εφηβεία στην νεαρή ενήλικη ζωή είναι η απόκτηση της ταυτότητας του Εγώ. Σύμφωνα με τον Erikson, η ανθρώπινη προσωπικότητα διαμορφώνεται και εξελίσσεται στην πορεία της ζωής από την γέννηση έως την γεροντική ηλικία και ότι σε κάθε φάση αντιστοιχεί και μια αναπτυξιακή κρίση που καλείται το άτομο να επιλύσει. Οι κρίσεις αυτές είναι συνολικά οκτώ (Βρεφική Ηλικία – Βασική Εμπιστοσύνη, Προσχολική ηλικία – Αυτονομία και Πρωτοβουλία, Σχολική Ηλικία – Φιλοπονία, Εφηβεία – Ταυτότητα του Εγώ, Νεότητα – Οικειότητα, Μέση Ωριμη Ηλικία – Πανανθρώπινο Ενδιαφέρον, Γεροντική Ηλικία - Κατανόηση.) Στην εφηβεία η αναπτυξιακή κρίση θα οδηγήσει είτε στην συνειδητοποίηση της ταυτότητας του Εγώ (αν η διαχείριση της είναι επιτυχημένη), ή η σύγχυση των ρόλων (αν η διαχείριση είναι αποτυχημένη). (Paraskeuopoulos, 1985 & Manos

1990 & Erikson 1966 & Shaffer 2001 & Miller 2001).

Το έργο της διαμόρφωσης του Εγώ περιλαμβάνει πολλές πλευρές. Πρώτον, η νεαρή έφηβος θα πρέπει να διαμορφώσει μια εικόνα για τον εαυτό της ως πρόσωπο. Η νεαρή κοπέλα πρέπει να νιώθει ότι είναι ένα ξεχωριστό πρόσωπο με την δική της αξία, ανεξάρτητα από το πόσο έχει κοινές αξίες, πεποιθήσεις και ενδιαφέροντα με άλλους εφήβους. Επίσης η εικόνα αυτή θα πρέπει να έχει μια εσωτερική ενότητα και σταθερότητα μέσα στο πέρασμα του χρόνου.

Δεύτερον πρέπει το άτομο να έχει μια σαφή ιδέα για το ρόλο που θα διαδραματίσει μέσα στην κοινωνία. Κεντρικός πυρήνας στην προσπάθεια του ατόμου να αποσαφηνίσει τον κοινωνικό του ρόλο είναι η ιεράρχηση σκοπών και αξιών της ζωής. Το άτομο θα πρέπει από όλες τις πιθανές λύσεις που υπάρχουν μπροστά του σήμερα και που μπορεί να φανταστεί ότι θα υπάρξουν στο μέλλον, να κάνει την επιλογή του για καθένα από τα σημαντικά θέματα της ζωής και να δεσμευτεί ότι θα τις επιδιώξει και θα προσπαθήσει να τις πραγματοποιήσει. Μπορεί βέβαια τις προσωπικές και ιδεολογικές αυτές δεσμεύσεις να μην είναι σε θέση να τις περιγράψει πλήρως και σαφώς, αλλά αυτές πρέπει να είναι αρκετά διαμορφωμένες, ώστε να αποτελούν ένα γενικό εσωτερικό οδηγό, να είναι γενικοί κανόνες και πρότυπα συμπεριφοράς, που θα εξασφαλίζουν κάποια τάξη και συνέπεια στις διάφορες επιλογές που πρέπει να κάνει ανάμεσα σε ποικίλες και συχνά αντιφατικές λύσεις. (Erikson, 1966 & Paraskeuopoulos, 1985 & Manos, 1990 & Shaffer 2001).

Η έλλειψη σαφούς και ολοκληρωμένης ταυτότητας οδηγεί σε αυτό που ο Erikson ονομάζει σύγχυση ρόλων. Σύμφωνα με την άποψη του, από την στιγμή που ο έφηβος δεν έχει ταυτότητα, παύει να έχει σημεία αναφοράς στην ζωή του και χάνει σταθερές απόψεις και τοποθετήσεις στην ζωή, θυμίζοντας καλάμι το οποίο μετακινείται ανάλογα με την διεύθυνση που φυσά ο άνεμος. Παράλληλα ο άνθρωπος που δεν έχει ένα σταθερό σύστημα αξιών, δεν μπορεί να διατηρήσει σταθερή άποψη για αρκετά από τα καίρια ζητήματα της ζωής με

αποτέλεσμα να καταλήγει σε αντιφατικές και συγκρουόμενες λύσεις, οι οποίες τον οδηγούν σε μια ζωή γεμάτη από αποτυχημένες επιλογές. (Erikson, 1966 & Paraskevoopoulos, 1985 & Manos, 1990 & Shaffer 2001)

Κυρίαρχο στοιχείο στη διαμόρφωση μιας φιλοσοφίας της ζωής και ενός σχεδίου δράσης είναι η αφοσίωση και η προσήλωση σε αξίες και σκοπούς. Η έφηβος πλέον θα χρησιμοποιεί την κρίση της για να επιλέξει ένα σύνολο από αξίες και μετά, πιστεύοντας πλήρως σε αυτές αρχίζει να πορεύεται στην ζωή. Αποτυχία να ανταποκριθεί στο στάδιο αυτό θα οδηγήσει στην δημιουργία του ανίσχυρου Εγώ. (Erikson, 1966 & Paraskevoopoulos, 1985 & Manos, 1990 & Shaffer 2001)

Οι λόγοι βέβαια που δημιουργούν αυτήν την αναπτυξιακή κρίση είναι τόσο ατομικοί όσο και κοινωνικοί. Οι βιοσωματικές αλλαγές

της εφηβείας ακριβώς διότι λαμβάνουν χώρα τρομερά γρήγορα και καθολικά, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατον να υιοθετηθούν από το βιοσωματικό μοντέλο όπως γινόταν σε προηγούμενα στάδια της εξέλιξης. Ταυτόχρονα οι νέες κατακτήσεις της νεαρής εφήβου, όπως η αφαιρετική ικανότητα, η παραγωγική σκέψη, τα συνδυαστικά συστήματα, η ενδοσκόπηση, εφοδιάζουν την νεαρή κοπέλα με την ικανότητα να σκέφτεται για τον εαυτό της σε σχέση με άλλα άτομα, με άλλα πράγματα και παραστάσεις τόσο από το παρόν όσο και από το μέλλον. Επίσης οι νέες συναισθηματικές εμπειρίες που απορρέουν από την αλλαγές της ορμονικής λειτουργίας και της ερωτικής ορμής, δίνουν μια νέα διάσταση στην βιωματική ζωή της εφήβου. (Erikson, 1966 & Paraskevoopoulos, 1985 & Manos, 1990 & Shaffer 2001).

Βιβλιογραφία

Α. Παραπομπές σε περιοδικά

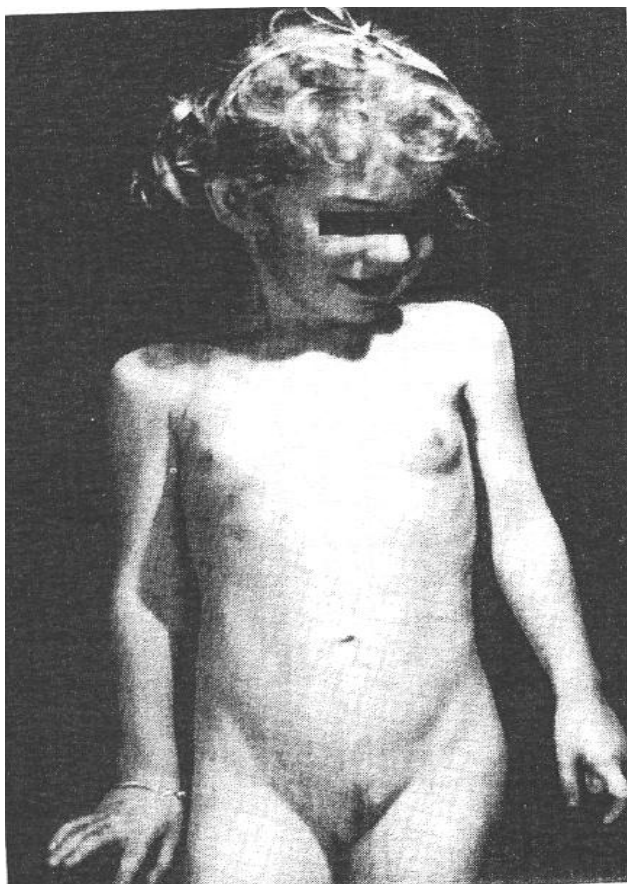
1. Schiebinger RJ, Albertson BD et al.: The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20 desmolase J Clin Invest 1981; 67: 1177-1182
2. Endoh A, Kristiansen SB et al.: The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3558-3565
3. Gell JS, Carr BR et al. : Adrenarche results from development of a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3695-3701
4. Auchus RJ, Rainey WE: Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease Clin Endocrinol (Oxf) 2004 Mar ; 60(3) : 288-296
5. Stanhope R, Brook CG et al.: Induction of puberty by pulsatile gonadotropin releasing hormone Lancet 1987 Sep 5;2(8558):552-555
6. Mitsushima D, Marzban F et al.: Role of Glutamic Acid Decarboxylase in the prepubertal inhibition of the Luteinizing Hormone Releasing Hormone release in female rhesus monkeys J Neuroscience 1996; 16(8): 2563-2573
7. Terasawa EI, Fernandez DL: Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates Endocr Rev 2001; 22(1):111-151
8. Janečková R : The role of leptin in human physiology and pathophysiology Physiol Res 2001;50:443-459
9. Moschos S, Chan JL et al.: Leptin and reproduction : a review Fertil Steril 2002 ; 77 : 433-444
10. Casabiell X, Piñeiro V et al.: Leptin, reproduction and sex steroids Pituitary 2001;4:93-99
11. Goumenou A, Matalliotakis I et al.: The role of leptin in fertility Eur J Ob Gyn Reprod Biol 2003;106: 118-124
12. Brann DW, Wade MF et al.: Leptin and reproduction Steroids 2002; 67: 95-104
13. Ahima RS, Dushay J et al. : Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice J Clin Invest 1997 ; 99 : 391-395
14. Yu WH, Kimura M et al.: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 1023-1028
15. Colledge WH : GPR54 and puberty Trends in Endocr Metab 2004 ; 15(9): 448-453
16. Messenger S, Chatzidaki E et al.: Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102 : 1761-1766
17. Clark PA, Iranmanesh A et al.: Comparison of pulsatile Luteinizing Hormone secretion between prepubertal children and young adults: evidence for a mass/amplitude-dependent difference without gender or day/night contrasts J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 2950-2955
18. Apter D et al.: Gonadotropin-Releasing Hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 940-949
19. Burger LL, Haisenleder DJ et al.: Regulation of gonadotropin subunit gene transcription J Mol Endocrinol 2004 ; 33 : 559-584
20. Plant TM: Neurophysiology of puberty J Adolesc Health 2002 ; 31 : 185-191
21. Matkovic V, Ilich JZ et al.: Leptin is inversely related to age at menarche in human females J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82: 3239-3245
22. Zachow RJ, Magoffin DA: Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of Insulin-like Growth Factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-dependent estradiol-17 β production by rat ovarian granulosa cells Endocrinology 1997;138:847-850
23. Styne DM: The regulation of pubertal growth Horm Res 2003 (suppl 1) : 22-26
24. Theinz G, Buchs B, Rizzoli R et al. Longitudinal Monitoring of Bone Mass Accumulation in Healthy Adolescents: Evidence for a Marked

- Reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065
25. Kontulainen S, Mackdonald H, Khan M Karim et al. Examining Bone Surfaces Across Puberty: A 20-Month pQCT trial *JBMR* 2005 ; 20:1202-1208
 26. Moyeur-Mileur L, Xie B, Ball R et al Predictors of bone mass bu peripheral quantitative computed tomography in early adolescent girls *J Clin Densit* 2001;4(4):313-323
 27. Dib Lea, Arabi Asma, Maalouf Joyce et al Impact of anthropometric, lifestyle and body composition variables on ultrasound measurements in school children *Bone* 2005;36:736-742
 28. Wang J, Horlick M et al. Correlations between skeletal muscle mass and bone mass in children 6-18 years: influences of sex, ethnicity and pubertal status *Growth Dev Aging* 1999; 63: 99-109
 29. Arabi A, Tamim H et al: Sex differences in the effect of body composition variables on bone mass in healthy children and adolescents *Am J Clin Nutr* 2004;80:1428-1435
 8. Auwerx J, Staels B: Leptin *Lancet* 1998 ; 351 : 737-742
 9. Schwartz MW et al. : Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus *J Clin Invest* 1996; 98 : 1101-1106
 10. Messinis IE, Milingos SD: Leptin in human reproduction *Hum Reprod Update* 1999; 5: 52-63
 11. Apter D, Hermanson E: Update on female pubertal development *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 475-481
 12. Chan JL, Mantzoros CS: Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis *Pituitary* 2001;4:87-92
 13. Blum WF, Englaro P et al. : Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2904-2910
 14. Garcia-Mayor RV, Andrade A et al.: Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-2855
 15. Ojeda SR, Prevot V et al.: The neurobiology of female puberty *Horm Res* 2003; 60 (suppl 3):15-20
 16. Bergada I et al. : Role of inhibins in childhood and puberty *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(4):343-353
 17. Clayton PE, Gill MS et al.: Serum leptin through childhood and adolescence *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(6): 727-733
 18. Etgen AM: Ovarian steroid and growth factor regulation of female reproductive function involves modification of hypothalamic α_1 -adrenoceptor signaling *Ann NY Acad Sci* 2003; 1007:153-161
 19. Cavallo A et al. : Relation between nocturnal melatonin profile and hormonal markers of puberty in humans *Horm Res* 1992;37(4-5): 185-189
 20. Seminara SB et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty *N Engl J Med* 2003 ; 349 :1614-1627
 21. Bates GW, Garza DE, Garza MM: Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle *Obstetrics & Gynecology Clinics North Am* 1990 ;17(2) : 299-310
 22. Hourvitz A., Kuwahara A. et al.: The regulated expression of the pregnancy-associated plasma protein A in the rodent ovary : a proposed role in the development of

B. Ενδιαφέροντα άρθρα

1. Auchus RJ: Overview of dehydroepiandrosterone biosynthesis *Semin Reprod Med* 2004 Nov;22(4):281-288
2. Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE : The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche *Semin Reprod Med* 2004 Nov; 22(4):337-347
3. Palmert MR, Boepple PA : Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2364-2368
4. Gueorguiev M et al.: Leptin and puberty: a review *Pituitary* 2001;4: 79-86
5. Bates SH, Myers MG: The role of leptin → STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective *J Mol Med* 2004; 82 : 12-20
6. González RR, Simón C et al.: Leptin and reproduction *Hum Reprod Update* 2000;6:290-300
7. Flier JS: What's in a name? In search of leptin's physiologic role *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1407-1413

- dominant follicles and of corpora lutea Endocrinol 2002;143(5): 1833-1844
23. Morlin B, Hammarstrom M: Nitric oxide increases endocervical secretion at the ovulatory phase in the female Acta Obstetrics & Gynecology Scandinavia 2005; 84(9) : 883-886
- Γ. Συγγράμματα**
1. Καλογερόπουλος Α : Γυναικολογία University press, 1996
 2. Αραβαντινός Δ: Φυσιολογία της γυναίκας Παρισίανος 1982
 3. Μπατρίνος Μ.: Σύγχρονη Ενδοκρινολογία Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη 1999
 4. Κρεατσάς Γ.: Γυναικολογία και Μαιευτική της νεαρής ηλικίας Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη 2001
 5. Eli Y. Adashi, John A.Rock, Zer Rosenwaks: Reproductive Endocrinology Syrgery & Technology 1995
 6. Nelson: Παιδιατρική Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδη 1999
 7. Χαρσούλης Φ: Κλινική Ενδοκρινολογία 1998
 8. McPhee S, Μουτσόπουλος Χ: Παθολογική Φυσιολογία Εκδόσεις Λίτσας 2000
 9. Karlson P, Doenecke D, Koolman J : Βιοχημεία Εκδόσεις Λίτσας 1998
 10. Marshall W: Κλινική βιοχημεία Εκδόσεις Λίτσας 1998
 11. Αγγελόπουλου Ρ.: Εμβρυολογία Εκδόσεις Πασχαλίδης 1992
 12. Vander A: Φυσιολογία του ανθρώπου Εκδόσεις Πασχαλίδης 2001
 13. Page CP: Φαρμακολογία Εκδόσεις Πασχαλίδης 2000
 14. Κρεατσάς Γ: Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική Εκδόσεις Πασχαλίδης 1998
 15. Μεταλλιωτάκης Γ, Πανίδης Δ, Κουμαντάκης Ε: Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής-Διάγνωση και θεραπεία της υπογονιμότητας Εκδόσεις Πασχαλίδης 2001
 16. Hirshfield A: Growth factors and the ovary Serono Symposia USA 1989
 17. Lindsay R, Dempster D: Estrogens and Antiestrogens. Basic and clinical aspects Lippincott-Raven 1997
 18. Runnebaum B, Rabe T: Gynecological endocrinology and reproductive medicine Springer Verlag 1997
 19. Carr BR, Blackwell RE : Textbook of reproductive medicine Appleton & Lange 1998
 20. Rumsby G, Farrow SM: Molecular endocrinology: genetic analysis of hormones and their receptors BIOS Scientific Publishers Ltd 1997
 21. Κρασσάς Γ, Ποντικίδης Ν: Αρχές Κλινικής Ενδοκρινολογίας University Studio Press 1998
 22. Κούτρας Δ., Αδαμόπουλος Δ.: Βασική Ενδοκρινολογία Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 1995
 23. Stevens A., Lowe J.: Ιστολογία του Ανθρώπου Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης 1998
 24. Guyton & Hall: Φυσιολογία του ανθρώπου και μηχανισμοί των νόσων Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 1998
 25. Wheater's: Λειτουργική Ιστολογία Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης 2002
 26. Netter F.: Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών-Φυσιολογία του ανθρώπου
 27. Berger K.S. Epigenetic System Theory. In The Developing Person Through Life Span. Worth Publishers; 2004.
 28. Conger J. Adolescence. Multimedia Publications. 1980
 29. Dragona T. Picture of Self & Psychosocial Structure. In Adolescence – Expectations & Quests. Papazisi Publications. 1992
 30. Erikson E. Identity. In Youth and Change. Norton Publications. 1966.
 31. Heaven P. Relation during Adolescence. In The Social Psychology Of Adolescence. Macmillan Publications; 2002
 32. Ioannidis A. Ties with Family & Adolescence. In Adolescence – Expectations & Quests. Papazisi Publications. 1992
 33. Jersild A.T. Picture Of Self. In In search of Self. Teachers College Publications. 1952
 34. Manos K. Psychological Reactions of Adolescence. In Psychological Profile Of Adolescence. Grigoris Publications. 1990.
 35. Miller P. Theories Of Developmental Psychology. Worth Publisers; 2001
 36. Nasiakou M. Social Definition of Adolescence. In Adolescence & Family. I.D. Kollarou & Sia. 1985
 37. Panopoulou O. Adolescence: Changes to the Cognitive & Neuropsychological Fuctions. In Adolescence & Family. I.D. Kollarou & Sia. 1985
 38. Paraskeuopoulos I. Psychology of Growth. Ellinika Grammata. 1985
 39. Shaffer D.T. Developmental Psychology: Childhood and Adolescence.Wadsworth Publishing; 6 edition. 2001
 40. Slater A. Adolescence. In An Introduction To Develomental Psychology. Blackwell Publishers; 2003



3,5 ετών ασθενής με ιδιοπαθή αληθή πρόωμη ήβη

Μ Ε Ρ Ο Σ Β

ΟΜΟΦΥΛΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Ομόφυλη πρόωμη ήβη

*Τσαρουχά Ελένη
Τσατσούλης Γεώργιος.*

1. Ορισμός

Ηβη είναι η περίοδος κατά την οποία η ανθρώπινη ανάπτυξη προχωρά από το πρώτο σημείο ήβης μέχρι την πλήρη σεξουαλική ωρίμαση. Κατά την περίοδο αυτή επιτυγχάνεται η αναπαραγωγική ικανότητα. Η ήβη περιλαμβάνει την ανάπτυξη των δευτερευόντων σεξουαλικών χαρακτηριστικών, καθώς και την ανάπτυξη και ωρίμαση των πρωτευόντων. Η ήβη που εμφανίζεται πολύ νωρίς χαρακτηρίζεται πρόωμη. Έτσι, ο ορισμός της πρόωμης ήβης βασίζεται στα κατώτατα ηλικιακά όρια για την έναρξη της ήβης στο γενικό πληθυσμό. Πρέπει να ληφθούν υπόψη και εθνικές διαφορές.

Στα κορίτσια η πρόωμη ήβη συνήθως ορίζεται αυθαίρετα από την εμφάνιση στήθους (θηλαρχή) πριν το 8^ο έτος και / ή εμμηναρχή πριν το 9^ο. Αυτές οι διαγνωστικές κατώτατες ηλικίες προέρχονται από μελέτες φυσιολογικής ηβικής ανάπτυξης, που έδειξαν ότι το στάδιο Tanner B2 είναι παρόν στα 10.9 +/- 1.2 έτη στις Ελβετίδες και στα 11.2 +/- 1.1 έτη στις Βρετανίδες. Εμμηναρχή παρατηρήθηκε κατά μέσον όρο στα 13.4 +/- 1.1 έτη και 13.5 +/- 1.02 έτη αντιστοίχως. Έτσι η διαγνωστική ηλικία για τη θηλαρχή αντιστοιχεί περίπου σε -2.5 SD κάτω από τη φυσιολογική μέση ηλικία, και η κατώτατη ηλικία για τη εμμηναρχή κυμαίνεται στο -2,5 SD. Από τα στοιχεία αυτά είναι εμφανές ότι οι γενικώς αποδεκτές ηλικίες για τη διάγνωση της πρόωμης ήβης έχουν επιλεγεί κάπως αυθαίρετα. Το 2% των υγιών κοριτσιών μπορεί να εμφανίσουν

ηβικό στάδιο B2 πριν από το 8^ο έτος. Μια πιο πρόσφατη έρευνα στην παιδιατρική πρακτική στις ΗΠΑ έδειξε ότι η αρχή της ήβης μπορεί να τοποθετηθεί πολύ νωρίτερα στα κορίτσια (B2 9.96 +/- 1.82 έτη σε λευκές αμερικανίδες) από ό,τι έδειχναν προηγούμενες μελέτες. Αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα αυτής της μελέτης έχουν συζητηθεί από τους ίδιους τους συγγραφείς και το μεγαλύτερο πρόβλημα είναι ότι το δείγμα δεν αποτελεί τυχαία επιλογή από το φυσιολογικό πληθυσμό.

2. Επιδημιολογία

Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία επιστημονικώς αποδεκτά επιδημιολογικά στοιχεία για την πρόωμη ήβη. Εκτιμάται ότι η πρόωμη ήβη παρατηρείται σε 1:5000 έως 1:10000 παιδιά. Σε ασθενείς με διαταραχές ή κακώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η συχνότητα είναι πολύ μεγαλύτερη. Για παράδειγμα, στη νευροϊνωμάτωση τύπου I, 2.4-5% των ασθενών παρουσιάζουν πρόωμη ήβη, ενώ στην εγκεφαλοπάθεια των νεογνών η συχνότητα είναι 4.3% στα κορίτσια. Στους ασθενείς με υδροκεφαλία η συχνότητα φτάνει το 10-11%. Ασθενείς με μηνιγγομυελοκήλη έχουν μια τάση για πρόωμη ήβη που εμφανίζεται στο 5-18% των πασχόντων. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι κάποια συγγενή δυσμορφικά σύνδρομα σχετίζονται με την αυξημένη συχνότητα πρόωμης ήβης.

Η αναλογία θηλέων προς αρρενες είναι περίπου 10:1. Εκτός των

ψυχολογικών και κοινωνικών προβλημάτων που συνδέονται με την πρόωμη ήβη, η πρόωμη αύξηση του ύψους (με λιγότερο χρόνο για προ-ηβική ανάπτυξη) και η γρήγορη ωρίμαση των οστών έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένο ύψος στους ενήλικες. Η πρόωμη ήβη μπορεί να είναι εξαρτώμενη από τη γοναδοτροπίνη (κεντρικής αιτιολογίας με πρόωμη ενεργοποίηση της GnRH) ή ανεξάρτητη από τη γοναδοτροπίνη (περιφερικής αιτιολογίας, όπου η GnRH έχει κατασταλεί). Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της φύσης της πρόωμης ήβης είναι η μέτρηση της GnRH.

Η παθοφυσιολογία είναι η βάση για τις διαφορετικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές, π.χ. στην πρώτη περίπτωση μια προκαλούμενη αναλογία LH/FSH >1 και κατασταλτική θεραπεία με GnRH αγωνιστές (π.χ. υποθαλαμική διαμαρτία) και στη δεύτερη περίπτωση η μείωση των γοναδοτροπινών και αφαίρεση ή καταστολή της ενδογενούς ή εξωγενούς πηγής των ορμονών του φύλου (π.χ. συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων). Αν και έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις πρόωμης ήβης που δεν εξαρτάται από τη γοναδοτροπίνη, λόγω της έκθεσης σε οιστρογόνα είτε διαδερμικά, είτε δια του στόματος ή εισπνοής, δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση μετέπειτα ανάπτυξης δευτερευούσης πρόωμης ήβης κεντρικής (εξαρτώμενης από τη γοναδοτροπίνη) φύσεως. Μόλυνση με οιστρογόνα από του φαγητού είναι θεωρητικά πιθανή, αλλά θα ήταν κατά πάσα πιθανότητα σποραδική και δεν θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη πρόωμης ήβης. Καθώς οι στεροειδείς ορμόνες στην παραγωγή κρέατος είναι απαγορευμένες στην Ευρωπαϊκή Ένωση, δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση των οιστρογόνων του περιβάλλοντος στην ανθρώπινη ωρίμαση.

Εν κατακλείδι, ο κίνδυνος τα παιδιά να παρουσιάσουν πρόωμη ήβη λόγω της έκθεσης σε οιστρογόνα (ή ανδρογόνα) στο περιβάλλον ή στο φαγητό είναι πολύ μικρός. Παρ' όλα αυτά, χρειάζονται μελέτες για τις επιδράσεις συγκεκριμένων οιστρογόνων του περιβάλλοντος στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα και στην ηβική ανάπτυξη.

3. Παθοφυσιολογία

Η φυσιολογική ήβη προκαλείται από την αυξανόμενη παλμική δραστηριότητα της GnRH, που οδηγεί στην ωρίμαση της απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης της υπόφυσης και κατόπιν στην ωρίμαση των γονάδων και της γοναδικής δραστηριότητας. Για την αρχή της εφηβείας είναι βασικές προϋποθέσεις η λειτουργία του δικτύου νευρώνων GnRH και η παλμική έκκριση GnRH. Οι κεντρικοί μηχανισμοί που ελέγχουν την έκκριση GnRH βρίσκονται μέσα στα νευρωνικά και νευρογλοιακά δίκτυα. Μέχρι σήμερα πιστεύεται ότι δύο μηχανισμοί ευθύνονται για τον κεντρικό έλεγχο της παλμικής έκκρισης GnRH: 1. ένας τονικός περιοριστικός φραγμός και 2. διεγερτικές εισαγωγές στους νευρώνες GnRH. Ενώ οι υποδοχείς GABA και GABA_A είναι σημαντικά στοιχεία του τονικού περιοριστικού συστήματος, διεγερτικά αμινοξέα όπως το γλουταμινικό οξύ και ο υποδοχέας του και πιθανότατα και ο TGF α παίζουν το βασικότερο ρόλο στο διεγερτικό σύστημα. Στην περίπτωση της πρόωμης ήβης, αυτός ο τύπος ονομάζεται κεντρικού τύπου, καθώς προέρχεται από το κεντρικό τμήμα της παλινδρομής ρύθμισης που είναι υπεύθυνη για την αναπαραγωγή. Όμως οι συγκεντρώσεις ορμονών και οι αποκρίσεις σε διεγερτικούς ελέγχους ταιριάζουν με τη γοναδαρχή, με αυξημένες συγκεντρώσεις γοναδοτροπίνης να σχετίζονται με την ήβη σε πολλούς ασθενείς. Η αυθόρμητη έκκριση LH είναι κανονική, ιδίως τη νύχτα. Σε αναλογία με την κανονική ήβη, αυτός ο τύπος ονομάζεται «πραγματική» ή εξαρτώμενη από την γοναδοτροπίνη πρόωμη ήβη.

Σε αντίθεση με την κεντρικού τύπου πρόωμη ήβη, η ηβική ανάπτυξη μπορεί να προκληθεί και από πρόωμη έκκριση των στεροειδών του φύλου είτε από τις γονάδες, είτε από έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες. Έτσι η προέλευση της ορμονικής αρχής της ήβης δεν εντοπίζεται κεντρικά, αλλά περιφερικά. Το γεγονός ότι η κεντρική ορμονική δραστηριότητα έχει κατασταλεί αντιστοιχεί με τη λογική ενός συστήματος αρνητικής ανατροφοδότησης. Επομένως, δεν υπάρχει παλμικότητα της γοναδοτροπίνης και οι

αποκρίσεις στη διέγερση GnRH είναι χαμηλές. Εφόσον η ήβη δεν είναι αποτέλεσμα της κανονικής ορμονικής αλληλουχίας, ονομάζεται ψευδής πρόωγη ήβη, ή ανεξάρτητη της γοναδοτροπίνης, ή περιφερικού τύπου.

Είναι σημαντικό να διαχωρίσουμε την πρόωγη ήβη κεντρικού τύπου από αυτές του περιφερικού λόγω των διαφορών στη διαφορική διάγνωση

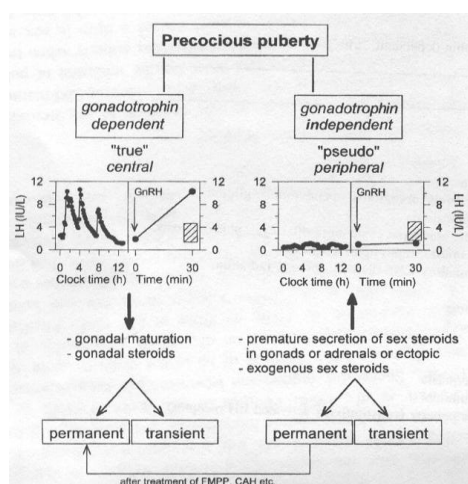
και των εντελώς διαφορετικών στην αντιμετώπιση. Ενώ στην πρόωγη ήβη κεντρικού τύπου η αντιμετώπιση με μακράς δράσης αγωνιστικά ανάλογα GnRH είναι ανεξάρτητη της αιτιολογίας, η αντιμετώπιση της πρόωγης ήβης περιφερικού τύπου είναι ποικίλη και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υποκείμενη νόσο.

Αληθής πρόωμη ήβη

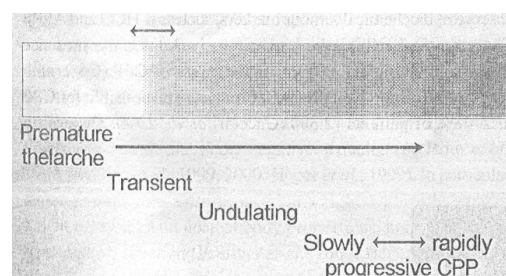
Τσάλτα Δανάη

Η αιτιολογία της πρόωμης ήβης ποικίλει και είναι εξαιρετικής σημασίας για την ορθή διαγνωστική στρατηγική και θεραπεία, καθώς και για την διάκριση μεταξύ αληθούς πρόωμης ήβης (αληθής ή κεντρική ή GnRH εξαρτώμενη πρόωμη ήβη) και της ψευδούς πρόωμης ήβης (ψευδής ή περιφερική ή GnRH ανεξάρτητη πρόωμη ήβη). Παρόλο που μπορεί να σημειωθεί ποικιλία στο αποτέλεσμα της επίδρασης των στεροειδών του φύλου, όσον αφορά την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, την ταχύτητα αύξησης του ύψους, και την ωρίμανση των οστών, η Α.Π.Η. ακολουθεί συνήθως συγκεκριμένη αλληλουχία ορμονικών γεγονότων. Επιπλέον, ατελείς ή μερικές μορφές πρόωμης ήβης πρέπει να διαχωριστούν από τυπικά ολοκληρωμένες μορφές αυτής καθώς και από εγκατεστημένες παροδικές εκφάνσεις Α.Π.Η.

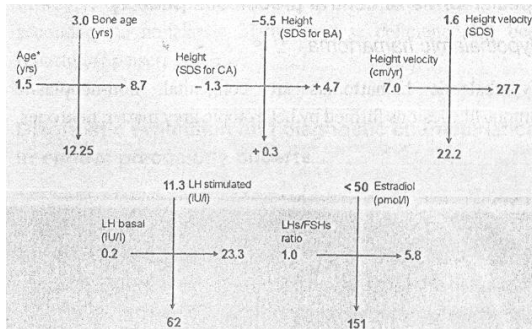
Η αναγνώριση μεταβατικών κλινικών μορφών Α.Π.Η., είναι ιδιαίτερα σημαντική, με σκοπό να αποφευχθεί η μη αναγκαία θεραπεία σε αυτές τις ασθενείς, ώστε στη συνέχεια τα επακόλουθα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας (μη αναγκαίας) να μην συγχέονται με την φυσική πορεία της νόσου. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι κάποιες σπάνιες περιπτώσεις οργάνικής Α.Π.Η. μπορεί επίσης να είναι παροδικές. Παρόλο που μπορεί να είναι επιθυμητό για διδακτικούς σκοπούς να σκεπτόμαστε την Α.Π.Η. ως μία μοναδική διαγνωστική κατηγορία, αυτή δεν εμφανίζεται με τη μορφή μίας ομοιογενούς κλινικής εικόνας. Αντίθετα, η Α.Π.Η. είναι κατά κύριο λόγο μια συνέχεια κλινικού φάσματος και βαθμιαίας προόδου, κυμαινόμενη από ατελείς μορφές ηβικής ανάπτυξης προς αργά εξελισσόμενες ή μεταβατικές και τελικά σε ταχέως εξελισσόμενες περιπτώσεις.



Εικ. 1: Διαγνωστικό σχήμα για τη διαφοροποίηση της κεντρικής από την περιφερική πρόωμη ήβη (Partsch & Sippell, 2001). Η Α.Π.Η. χαρακτηρίζεται από ανταπόκριση της LH σε επίπεδα εφηβικού τύπου μετά από δοκιμασία διέγερσης με GnRH. (60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i.v.)



Εικ. 2: Κλινικό φάσμα αληθούς πρόωμης ήβης.



Εικ. 3: Το εύρος διακύμανσης αναπτυξιακών και ορμονικών παραμέτρων σε ένα σύνολο 40 κοριτσιών με προοδευτική Α.Π.Η. κατά την αρχή της θεραπείας.

Η κεντρική πρόωμη ήβη είναι μια σπάνια διαταραχή με εκτιμώμενη συχνότητα 1:1500 – 1:10000. Η αναλογία ανάμεσα στα δύο φύλα (θήλυ/άρρεν) ποικίλει από 3:1 ως 23:1. Εμφανίζεται προδιάθεση για εκδήλωση Α.Π.Η. σε παιδιά με νευροϊνωμάτωση τύπου I (2,4-5%), με υδροκέφαλο (10-11%), με μνηνιγομυελοκήλη (5-33%) με νεογνική εγκεφαλοπάθεια (4,3 %) καθώς και μετά από καμηλής δόσεως ακτινοβολία του

κρανίου. Έχει αναφερθεί συσχέτιση του συνδρόμου Williams-Beuren με αυξημένη συχνότητα Α.Π.Η. Επιπλέον, παιδιά υιοθετημένα από αναπτυσσόμενες χώρες εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση για Α.Π.Η. Έχει ανακοινωθεί ότι Α.Π.Η. έχει ανευρεθεί μέχρι και σε ποσοστό 45 % σε υιοθετημένα κορίτσια και σε πολύ μικρότερο ποσοστό σε αγόρια (8 – 9 %).

Σε μία μεγάλη μερίδα ασθενών με Α.Π.Η. υπάρχει υποκείμενη παθολογία του ΚΝΣ. Ωστόσο, στο μεγαλύτερο ποσοστό δεν ανευρίσκεται κάποια συγκεκριμένη αιτία. Η κατανόηση της ιδιοπαθούς Α.Π.Η. ποικίλει σε σημαντικό βαθμό, 69% - 98% στα κορίτσια έναντι 0- 60% στα αγόρια. Αυτό σημαίνει ότι σε αγόρια με Α.Π.Η. η αναζήτηση για υποκείμενη παθολογία (όγκος) πρέπει να γίνεται με μεγάλη σχολαστικότητα. Επιπλέον η πιθανότητα ανίχνευσης οργανικής αιτίας πρόωμης ήβης είναι μεγαλύτερη όσο πιο μικρό σε ηλικία είναι το παιδί. Τα αίτια της Α.Π.Η. παρατίθενται στο πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 1: Αιτιολογία αληθούς πρόωμης ήβης.

Κατηγορία	Υποκείμενη νόσος
I. Μόνιμη πρόωμη ήβη (permanent)	
1. Με βλάβη στο ΚΝΣ	- Υποθαλαμικό αμάρτωμα - Όγκοι: αστροκύτωμα, επενδύωμα, γλοίωμα, αδένωμα, πινεάλωμα - Συγγενείς ανωμαλίες ΚΝΣ: αραχνοειδής κύστη, φακομάτωση, υδροκέφαλος (±δισχιδής ράχη) - Επίκτητα αίτια: λοιμώξεις ΚΝΣ, απόστημα, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, τραύμα - Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων - Γοναδοτροποπαράγωγοι όγκοι - Πρόωμη ήβη περιοριζόμενη στο άρρεν φύλο (οικογενής ή σποραδική) - Σύνδρομο Williams- Beuren - Υιοθετημένα κορίτσια από αναπτυσσόμενες χώρες
2. Χωρίς βλάβη στο ΚΝΣ Πρόωμη ωρίμανση ΚΝΣ	- Σποραδική - Οικογενής
Ιδιοπαθής	Ιδιοπαθής σποραδική, αραχνοειδής κύστη, υδροκέφαλος
II. Μεταβατική (transient) πρόωμη ήβη	Πρόωμη θηλαρχή, αδρεναρχή, εμμηναρχή
III. Φυσιολογικές παραλλαγές της ενήβωσης	

1. Ιδιοπαθής πρόωμη ήβη

Η κατηγορία αυτή είναι η μεγαλύτερη της Α.Π.Η.. Η οικογενής επίπτωση είναι ασυνήθης. Ωστόσο υπάρχει μια κληρονομούμενη μορφή που περιορίζεται κυρίως σε άρρενες ασθενείς. Σε μία μελέτη κορίτσια με Α.Π.Η βρέθηκαν να έχουν αυξημένη συχνότητα ανώμαλων Η.Ε.Γ. και διακυμάνσεων συμπεριφοράς, που υποδήλωναν την παρουσία υποκείμενης εγκεφαλικής παθολογίας. Σε μια άλλη αναφορά η ιδιοπαθής πρόωμη ήβη δεν συνοδεύεται από εγκεφαλικές διαταραχές. Η παθογένεση αυτής της διαταραχής δεν είναι διευκρινισμένη αλλά ο κρίσιμος παράγοντας μπορεί να συνδέεται με την υποθαλαμική ανάπτυξη. Πολλές περιπτώσεις που προηγούμενα θεωρούνταν ότι είναι ιδιοπαθείς, τελικά οφείλονταν σε υποθαλαμικά αμαρτώματα. Στο συμπέρασμα αυτό συνέβαλε η χρήση της CT υψηλής ευκρίνειας.

1.1. Υποθαλαμικό αμάρτωμα

Τα υποθαλαμικά αμαρτώματα είναι συγγενείς, μη νεοπλασματικές, ογκομορφες βλάβες σχηματιζόμενες από έκτοπο φαιό ιστό, νευρώνες, γλοία και ινώδη ιστό. Εντοπίζονται συνήθως στη βάση του κρανίου στο έδαφος της τρίτης κοιλίας, κοντά στο φαιό φύμα. Εξαιτίας της φύσης τους τα υποθαλαμικά αμαρτώματα ως συγγενείς δυσπλασίες, συχνά προκαλούν πρόωμη ήβη σε πολύ μικρή ηλικία, σε μερικές περιπτώσεις ξεκινώντας ακόμα και μετά τη γέννηση. Μερικές περιπτώσεις υποθαλαμικών αμαρτωμάτων σχετίζονται με παροξυσμούς υστερικού γέλωτα, που είναι ανθεκτικοί σε αντισπασμωδική θεραπεία.

Ιδιαίτερα ενδεικτικά διαγνωστικά σημεία για υποθαλαμικό αμάρτωμα είναι: (α) πρόωμη απαρχή ενήβωσης σε πολύ νεαρή ηλικία [συνήθως <4 έτη ενώ συχνά <2 ετών], (β) ορμονικά ευρήματα συμβατά με κεντρική δραστηριοποίηση της παραγωγής κατά κύματα GnRH (παλμική έκκριση γοναδοτροπινών και ως απάντηση αύξηση της LH σε τεστ GnRH- διέγερσης), (γ) η απεικονιστική εμφάνιση ισόπυκνου όγκου στη τυπική θέση που δεν ενισχύεται με χορήγηση

γαδολινίου στην μαγνητική τομογραφία (MRI), (δ) απουσία κάθε σημείου μη αληθούς πρόωμης ήβης (απουσία καρκινικών δεικτών β-HCG και AFP). Όσο πιο μικρό σε ηλικία είναι το παιδί, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα παρουσίας του υποθαλαμικού αμαρτώματος ως αιτίας αληθούς πρόωμης ήβης. Τα υποθαλαμικά αμαρτώματα ευθύνονται για κεντρική πρόωμη ήβη σε ποσοστό 2-28% των περιπτώσεων.

Η μαγνητική τομογραφία MRI είναι ιδιαίτερης σημασίας για τη διάγνωση του υποθαλαμικού αμαρτώματος, αφού η υπολογιστική τομογραφία (CT) μπορεί να μην αναδείξει τη βλάβη, και η ιστολογική εξέταση δεν θα πραγματοποιηθεί στους περισσότερους ασθενείς. Η τυπική εικόνα MRI εμφανίζει μια ισόπυκνη δομή στην T1 ακολουθία και ισόπυκνη ή ελαφρά υπέρπυκνη στη T2 ακολουθία.

Το ερώτημα της ιδανικής θεραπείας για παιδιά με υποθαλαμικό αμάρτωμα και Α.Π.Η έχει επανειλημμένως απασχολήσει τη σχετική βιβλιογραφία. Κατά τις τελευταίες πέντε δεκαετίες η νευροχειρουργική αντιμετώπιση έχει συνδεθεί με σημαντικό κίνδυνο και νευρολογική νοσηρότητα. Σε γενικές γραμμές, η παιδιατρική και τελευταία, η νευροχειρουργική συμβουλή τονίζει ότι τα μακράς διάρκειας GnRH ανάλογα είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή για τις ασθενείς αυτές. Μακροπρόθεσμες μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με GnRH ανάλογα εμφανίζει το επιθυμητό αποτέλεσμα και δεν συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, εξασφαλίζεται αναμενόμενο ύψος, σκελετική ωρίμανση και αναπαραγωγική λειτουργία.

1.2. Όγκοι ΚΝΣ

Η Α.Π.Η που προκύπτει από όγκους ΚΝΣ έχει την ίδια συχνότητα σε αγόρια και κορίτσια. Ωστόσο, σε άρρενες ασθενείς η νευρολογικές βλάβες απαντώνται στα 2/3 των ασθενών με Α.Π.Η και όγκος του ΚΝΣ ήταν παρών στο 50% των περιπτώσεων. Ένα νεόπλασμα ΚΝΣ πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαφορική διάγνωση κάθε ασθενούς με Α.Π.Η. Οπτικά και υποθαλαμικά γλοιώματα (συνδεόμενα συχνά με νευροϊνωμάτωση), αστρο-

κυτώματα, επενδυμάτα, και σπανίως κρανιοφαρυγγιώματα μπορούν να προκαλούν Α.Π.Η είτε προσκρούοντας σε νευρωνικές οδούς που αναστέλλουν την κατά ώσεις παραγωγή LHRH στην παιδική ηλικία ή ως συνέπεια θεραπευτικής ακτινοβολήσης. Η συχνότητα της Α.Π.Η αυξάνεται μετά από ακτινοβολήση για όγκους εγκεφάλου ή λευχαιμία.

2. Δευτεροπαθής κεντρική πρόωμη ήβη

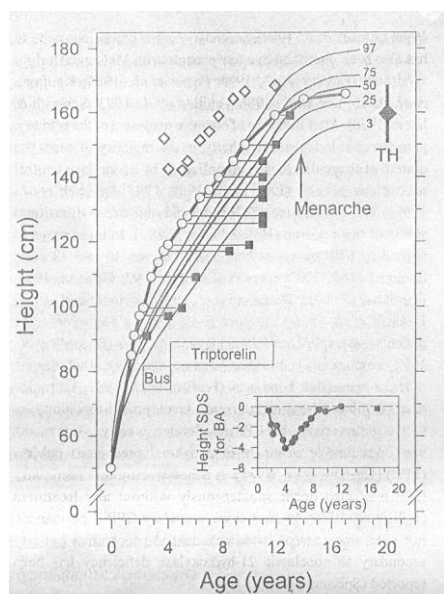
Η μακροχρόνια έκθεση στα στεροειδή του φύλου οδηγεί σε αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης, σε αυξημένη ταχύτητα σκελετικής ωρίμανσης, και στην πρόωμη ωρίμανση των υποθαλαμικών κέντρων που είναι σημαντικά για την έναρξη της ενήβωσης. Η κατάλληλη θεραπεία της αρχικής νόσου προκαλεί μείωση των επιπέδων των στεροειδών του φύλου και κατά αυτόν τον τρόπο ενεργοποιεί την υποθαλαμική παραγωγή GnRH κατά ώσεις, μέσω ενός ανάδρομου συστήματος που έχει ήδη ωριμάσει πρόωρα κατά την προηγούμενη περίοδο της έκθεσης στα στεροειδή του φύλου. Με τον τρόπο αυτό αναπτύσσεται η δευτεροπαθής πρόωμη ήβη. Τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι η συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία και η οικογενής ή σποραδική πρόωμη ήβη, η περιοριζόμενη στο άρρεν φύλο. Δευτεροπαθής κεντρική πρόωμη ήβη έχει περιγραφεί και σε μερικούς ασθενείς με σύνδρομο McCune Albright. Μετά την έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας της αρχικής GnRH-ανεξάρτητης ενήβωσης, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η πορεία της νόσου επιπλέκεται με δευτεροπαθή κεντρική πρόωμη ήβη. Η συχνότητα εμφάνισης Α.Π.Η εξαρτάται από την κατάσταση ωρίμανσης του παιδιού. Στις περισσότερες ασθενείς η Α.Π.Η. επισυμβαίνει σε σκελετική ηλικία των 10 και 13 ετών. Κάποιες ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν Α.Π.Η. σε μεγαλύτερη οστική ηλικία, ή σε κάποιες περιπτώσεις να μην εκδηλώσουν καθόλου, παρά την προχωρημένη ή και ολοκληρωμένη σκελετική ανάπτυξη. Η χρονική πορεία της εμφάνισης της δευτεροπαθούς Α.Π.Η. ποικίλει

σημαντικά, ωστόσο η Α.Π.Η. μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και ένα μήνα μετά την έναρξη θεραπείας της περιφερικής (ψευδούς) πρόωμης ήβης. Αξιοσημείωτο είναι ότι δευτεροπαθής Α.Π.Η. μπορεί να συμβεί αυτόματα δίχως να ακολουθεί καμία θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η δευτεροπαθής Α.Π.Η. είναι μόνιμη, έχει αναφερθεί όμως περίπτωση μεταβατικής κεντρικής πρόωμης ήβης, που ακολουθούσε μη κλασσική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης.

2.1. Διαγνωστική εκτίμηση και διαγνωστικά χαρακτηριστικά της κεντρικής πρόωμης ήβης.

Το ιστορικό του ασθενούς πρέπει να συμπεριλαμβάνει την ηλικία αρχής της ενήβωσης, το βαθμό εμφάνισης σημείων της ήβης, τη πρόοδο της σκελετικής ανάπτυξης κατά τους τελευταίους 6-12 μήνες, την παρουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και επιπρόσθετα σημεία εφηβείας (ακμή, λιπαρό δέρμα, σεξουαλική διέγερση, κοιλιακή αιμόρροια και εμφάνιση περιόδου). Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό πρόωμης ήβης υποδεικνύει οικογενή τάση Α.Π.Η. Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει τα στάδια της ήβης κατά Tanner και την μέτρηση ύψους, βάρους και σωματικών αναλογιών και πρέπει να σχεδιάζεται η ανάλογη καμπύλη ανάπτυξης.

Η ταχύτητα ανάπτυξης του ύψους υπολογίζεται βάση των διαθέσιμων δεδομένων ύψους: οι περισσότεροι ασθενείς με Α.Π.Η. εμφανίζουν ταχύτητα ανάπτυξης ύψους >75 %. Για τον υπολογισμό της βιολογικής ηλικίας του παιδιού λαμβάνεται απλή ακτινογραφία του μη κυρίαρχου (συνήθως αριστερού) χεριού και καρπού. Αν η οστική ηλικία (bone age, BA) είναι αυξημένη περισσότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις από την χρονολογική ηλικία (chronological age, CA), είναι απίθανο το παιδί να εμφανίσει μία φυσιολογική απόκλιση της εφηβικής ανάπτυξης. Θα πρέπει να υπολογίζεται ο λόγος ΔBA/ΔCA, κάθε φορά προ της θεραπείας. Ο λόγος είναι 1-2 φορές αυξημένος στην πλειοψηφία των ασθενών με εξελισσόμενη Α.Π.Η.



Εικ. 4: Καμπύλη ανάπτυξης ενός κοριτσιού με ιδιοπαθή Α.Π.Η (GnRH δοκιμασία: LH 5,2 → 54,8 IU/l, οιστραδιόλη 130 pmol/l) με έναρξη σε ηλικία 1,4 ετών. Το παιδί αρχικά τέθηκε υπό αγωγή με Buserelin (Bus) ημερησίως ενδορρινικώς και υποδορίως σε ηλικία 2-4 ετών και ακόλουθα μεταπήδησε σε Triptorelin depot με ενδομυϊκή ένεση μηνιαίως. Παρουσιάζονται το ύψος σε σχέση με την ηλικία (ανοικτοί κύκλοι), σε σχέση με την οστική ηλικία (μαύρα τετράγωνα) και το αναμενόμενο ύψος ανά ηλικία (ανοικτός ρόμβος).

Η αρχική ορμονική εκτίμηση περιλαμβάνει τα στεροειδή του φύλου του πλάσματος και ένα τυποποιημένο GnRH τεστ (π.χ. χορήγηση GnRH 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i.v., LH και FSH μετρήσεις ακολουθούν σε χρόνο 0 και 30 λεπτά. Διάφορα πρωτόκολλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν). Είναι επαρκής η λήψη ενός δείγματος πλάσματος 30 λεπτά μετά τη διέγερση με GnRH. Δεν υπάρχει επιπλέον διαγνωστική αξία του GnRH τεστ με πολλαπλά δείγματα. Το GnRH τεστ είναι σημαντικό για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ κεντρικής και GnRH-ανεξάρτητης πρώιμης ήβης. Η Α.Π.Η. χαρακτηρίζεται από εφηβικά επίπεδα της LH ως απάντηση στην GnRH και υπεροχή της απάντησης της LH σε σχέση με αυτή της FSH. Είναι αξιοσημείωτο ότι η συγκέντρωση της LH μετά από διέγερση με GnRH δεν είναι μόνο μεγαλύτερη από τα προεφηβικά επίπεδα, αλλά και μεγαλύτερη από τα φυσιολογικά εφηβικά επίπεδα για το

αντίστοιχο στάδιο ενήβωσης, στο 55% των κοριτσιών με Α.Π.Η.

Με τις συμβατικές ραδιοανοσολογικές τεχνικές και ανοσοραδιομετρικές τεχνικές, τα βασικά επίπεδα των γοναδοτροπινών δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη διαγνωστική αξία για την Α.Π.Η.. Με τις νέες τρίτης γενιάς ευαίσθητες ανοσοχημειομετρικές (immunochemiluminometric assays-ICMA) τεχνικές είναι δυνατόν να ανιχνευτούν τα επίπεδα της επηρεασμένης βασικής έκκρισης των γοναδοτροπινών. Τα επηρεασμένα επίπεδα της βασικής έκκρισης των γοναδοτροπινών συσχετίζονται στενά με την άνοδο της LH μετά από διέγερση με GnRH και για το λόγο αυτό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως screening test για ασθενείς με Α.Π.Η.. Παρόλα αυτά, η ενδοφλέβια GnRH εξέταση παραμένει το πιο σημαντικό εργαλείο στη διαγνωστική πορεία για τις ασθενείς αυτές. Άλλες προτεινόμενες στη βιβλιογραφία εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του υποδόριου GnRH τεστ με ένα μόνο δείγμα μετά από 40 λεπτά και της εξέτασης διέγερσης με λευπρολίδη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί σε μεγάλο αριθμό παιδιών και, στην περίπτωση του τελευταίου, λαμβάνονται πολλαπλά δείγματα αίματος. Σε γενικές γραμμές, αμφίβολα αποτελέσματα επιβάλλουν επανεκτίμηση της ασθενούς μετά από 3-6 μήνες. Όλα τα τυπικά εργαστηριακά ευρήματα δεν είναι παρόντα σε κάθε ασθενή με Α.Π.Η.. Κατά συνέπεια, η διάγνωση δεν στηρίζεται αποκλειστικά στα ορμονικά δεδομένα αλλά και στη κλινική εικόνα που εμφανίζει η ασθενής.

Η διαγνωστική αξία της οιστραδιόλης είναι περιορισμένη καθώς περίπου το μισό ποσοστό των κοριτσιών με Α.Π.Η. εμφανίζουν χαμηλά προεφηβικά επίπεδα οιστραδιόλης. Επιπλέον εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας, προσδιορισμό των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης και της hCG, είναι απαραίτητα για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών πρώιμης ήβης.

Η διερεύνηση της πυέλου με υπερήχους είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση της Α.Π.Η.. Ο όγκος των ωοθηκών και της μήτρας μπορεί να συγκριθεί υπερηχογραφικά με τους αντίστοιχους αναμενόμενους όγκους

για την ηλικία της ασθενούς. Σημαντικές από ηχογραφικής πλευράς διαγνωστικές παράμετροι για Α.Π.Η. είναι οι όγκοι των ωθηκών (η αμφοτερόπλευρη διόγκωση είναι ενδεικτική για Α.Π.Η.) και της μήτρας. Ομοίως χρήσιμα είναι το μήκος της μήτρας, το σχήμα (κυλινδρικό προεφηβικά, σχήμα αχλαδιού κατά την ήβη), ο λόγος πυθμένα/τραχήλου, καθώς και η δομή των ωθηκών (ομοιογενής ή μικροκυστική κατά την προεφηβεία και πολύκυστική ή μακροκυστική/θυλακοειδής στις ασθενείς με Α.Π.Η.) και το πάχος ή απουσία/παρουσία του ενδομητρίου. Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς καταλήγουν στις μελέτες τους ότι καμία από αυτές τις παραμέτρους δεν μπορεί αξιόπιστα να διαχωρίσει την Α.Π.Η. σε φυσιολογικά κορίτσια από εκείνα με πρώιμη θηλαρχή, και κατ'επέκταση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο διαγνωστικό εργαλείο για το σκοπό αυτό. Μόνο για τον όγκο της μήτρας έχει καταγραφεί ειδικότητα και ευαισθησία 100%. Η υπερηχογραφία κοιλίας και πυέλου έχει ένδειξη σε ασθενείς με πρώιμη ήβη για την ανίχνευση επινεφριδιακών ή ωθηκικών όγκων ή ωθηκικών κυστών.

Η μαγνητική τομογραφική απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι απαραίτητη σε κάθε παιδί με αποδεδειγμένη Α.Π.Η. με σκοπό να αποκλειστεί τυχόν βλάβη του ΚΝΣ που προκαλεί την συμπτωματολογία της Α.Π.Η.. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σε μεγάλο αριθμό ασθενών η Α.Π.Η. μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα ενός ενδοκρανιακού όγκου ή δυσπλασίας. Λανθάνουσες ενδοκρανιακές βλάβες αναμένονται σε ποσοστό 4,8%- 13,3% των κοριτσιών και στο 19,2% των αγοριών με Α.Π.Η.. Περιορισμένη νευροραδιολογική απεικόνιση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών π.χ. μόνο αγόρια ή μόνο νεαρά κορίτσια, δεν επαρκεί καθώς οι ενδοκρανιακές βλάβες μπορεί να είναι το αίτιο Α.Π.Η. και στα δύο φύλα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η πιο κοινή βλάβη του ΚΝΣ σχετιζόμενη με Α.Π.Η. είναι το υποθαλαμικό αμάρτωμα. Εκτός από την Α.Π.Η., τα αμαρτώματα είναι συνήθως ασυμπτωματικά και μπορούν να ανιχνευτούν μόνο με MRI.

Επιπλέον, η MRI σε όλους τους ασθενείς με Α.Π.Η. παρέχει την δυνατότητα της ανίχνευσης όγκων του ΚΝΣ σε πρώιμο στάδιο (οπτικό γλοίωμα, αστροκύτωμα, πινεάλωμα).

Διάγνωση*Σύγγελου Αγγελική***1. Διάγνωση**

Θα ήταν επιθυμητό για διδακτικούς λόγους να θεωρήσουμε ότι η αληθής πρόωμη ήβη είναι μια ενιαία διαγνωστική κατηγορία. Παρόλα αυτά δεν εμφανίζεται πάντα με μια ομοιόμορφη κλινική εικόνα. Αντίθετα φαίνεται ότι η αληθής πρόωμη ήβη είναι μια κατάσταση με πολλές επιμέρους συνιστώσες όπως:

- 1) Κλινική εικόνα
- 2) Ορμονικά επίπεδα
- 3) Εμμηναρχή
- 4) Ανάπτυξη σε σχέση με χρονολογική ηλικία

Οι συνιστώσες αυτές δίνουν μια ποικιλομορφία στην περιγραφή της αληθούς πρόωμης ήβης, με αποτέλεσμα αυτή να κυμαίνεται από φυσιολογική ή ατελή μορφή της ηβικής ανάπτυξης μέχρι τη βραδέως ή ταχέως εξελισσόμενη μορφή της. Παρακάτω, παραθέτουμε μια πιθανή εικόνα κλινικών, ορμονικών και αναπτυξιακών παραμέτρων καθώς και τις σταθερές αποκλίσεις τους σε κορίτσια με εξελισσόμενη αληθή πρόωμη ήβη.

Εξάλλου δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η εκδήλωση των συμπτωμάτων στην αληθή πρόωμη ήβη ακολουθεί την ίδια σειρά εμφάνισης όπως και στην κανονική ήβη.

Εξειδικεύοντας, η διάγνωση της αληθούς πρόωμης ήβης βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον ακτινολογικό, ορμονικό έλεγχο και την νευρολογική εξέταση.

Αναλύοντας το ιστορικό και την κλινική εικόνα, ένα κορίτσι με αληθή

πρόωμη ήβη, εμφανίζει πλήρως τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου πριν την ηλικία των 8 ετών. Τα κορίτσια αυτά έχουν δηλαδή ανάπτυξη μαστών, τρίχωση εφηβαίου και έμμηνο ρύση. Επίσης έχουν ταχεία ανάπτυξη της οστικής ηλικίας, είναι δηλαδή ψηλότερα από τα φυσιολογικά κορίτσια της ηλικίας τους. Όμως μετά τη σύγκλειση των επιφύσεων σταματά η παραπέρα ανάπτυξή τους, με αποτέλεσμα το τελικό τους ύψος να είναι χαμηλό. Για το λόγο αυτό, πολλοί συγγραφείς περιγράφουν την παθολογία αυτή ως "girls-born-small" και "women-born-small".

Ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει την οστική ηλικία να προηγείται της κανονικής (πάνω από 2.5 σταθερές αποκλίσεις). Η οστική ηλικία πρέπει πάντα να συνεξετάζεται με το προβλεπόμενο ύψος ενήλικα (predicted adult height). Όσον αφορά την τελευταία παράμετρο το ύψος ατόμου με αληθή πρόωμη ήβη μπορεί να είναι μικρότερο έως και 5 εκατοστιαίες θέσεις από την τιμή του PΑΗ ή να παρουσιάζει συνεχή πτώση σε σχέση με το PΑΗ.

Σημαντική παράμετρος για τη διάγνωση της αληθούς πρόωμης ήβης είναι τα ευρήματα από τη χρήση υπερήχων. Ειδικότερα, η αμφοτερόπλευρη διόγκωση των ωοθηκών είναι αξιόπιστη ένδειξη της πάθησης, ενώ ακόμη μπορεί να βρεθούν πολλαπλές ή μεγάλες ωοθηκικές κύστες. Περαιτέρω, η μήτρα δεν έχει το σωληνωτό σχήμα που χαρακτηρίζει την προ-ηβική περίοδο και το ενδομήτριο είναι λεπτό ή μπορεί και να απουσιάζει.

Η ακτινογραφία του εγκεφάλου τόσο με τη βοήθεια της αξονικής όσο

και της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να αποκαλύψει το πιθανό αίτιο της βλάβης του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα. Έτσι αναδεικνύονται αμαρτώματα, υδροκεφαλία, εγκεφαλοπάθεια, μηνιγγομυελοκήλη.

Επίσης έχει βρεθεί ότι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα από νευρολογικής πλευράς παρουσιάζει ανωμαλίες σε ποσοστό 80%.

Ο προσδιορισμός της FSH και της LH στο αίμα έχει αποδειχθεί χρήσιμος για τη διάγνωση με τη διαφορά ότι μερικές φορές χρειάζονται επανειλημμένες μετρήσεις. Και οι 2 αυτές ορμόνες παρουσιάζουν μια αυξημένη απάντηση στην υποθαλαμική GnRH. Η απάντηση αυτή είναι σημαντικά αυξημένη όχι μόνο σε σχέση με την ηλικία αλλά και με το στάδιο της ενήβωσης του ατόμου (ανάπτυξη στηθους και τρίχωση εφηβαίου). Επιπλέον η μέτρηση της β-υπομονάδας της FSH και της LH στο αίμα βοηθά στη διάγνωση όγκων που παράγουν χοριακή γοναδοτροπίνη.

Μια άλλη εξέταση αξιολογη επισήμανσης είναι η δοκιμασία διέγερσης LH-RH. Κατά τη δοκιμασία αυτή χορηγείται ενδοφλέβια 0,1mg υποθαλαμικού παράγοντα LH-RH και μετρούνται τα επίπεδα της FSH και της LH στο αίμα συνήθως 30min και 60min μετά τη χορήγηση. Οι τιμές αυτές συγκρίνονται με τα πριν τη χορήγηση επίπεδα και εξάγονται ανάλογα συμπεράσματα. Πριν και κατά την ήβη η ανταπόκριση της LH στη χορήγηση LH-RH είναι μειωμένη σε σχέση με εκείνη της ενήλικης γυναίκας έτσι ώστε όσο πιο νέο είναι το κορίτσι τόσο μικρότερη είναι και η έκκριση της LH. Στην περίπτωση της αληθούς πρώιμης ήβης η ανταπόκριση της LH μοιάζει με εκείνη της ενήλικης γυναίκας.

Η μέτρηση των οιστρογόνων στο αίμα είναι επίσης χρήσιμη τόσο για τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής. Ο προσδιορισμός επιπλέον της πρεγναδιόλης των ούρων, μεταβολίτη της προγεστερόνης, δείχνει ότι η ορμόνη αυτή βρίσκεται αυξημένη στο επίπεδο της ωχρινικής φάσης του κύκλου.

Χρήσιμη εξάλλου μέθοδος για τη διάγνωση και παρακολούθηση της αληθούς πρώιμης ήβης είναι και ο έλεγχος των μεταβολών του κολπικού επιθηλίου (κολπικά επιχρίσματα), η

επιτολής στοιβάδα του οποίου σε περίπτωση αυξημένης οιστρογονικής επίδρασης είναι πεπαχυσμένη.

Μια άλλη παράμετρος που θα πρέπει να ερευνάται είναι το ψυχολογικό και κοινωνικό προφίλ ενός τέτοιου κοριτσιού. Και αυτό γιατί έχει βρεθεί ότι τα κορίτσια με αληθή πρώιμη ήβη εμφανίζουν διαταραχές συμπεριφοράς, συναισθηματική και πνευματική ανωριμότητα καθώς και ειδικά μοντέλα προσωπικότητας.

2. Διαφοροδιάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της αληθούς πρώιμης ήβης θα γίνει από άλλες αιτίες πρώιμης ήβης δηλαδή από άλλες αιτίες υπεύθυνες για την παραγωγή γοναδοτροπινών ή στεροειδών ορμονών ανεξάρτητα από την επίδραση του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα. Άρα η διαφοροδιάγνωση κατ' αρχάς θα γίνει από την αληθή πρώιμη ήβη, η οποία οφείλεται σε κύστεις ή όγκους ωοθηκών (κοκκιοβλάστωμα, θήκωμα, γοναδοβλάστωμα, κυσταδένωμα, κυσταδενοκαρκίνωμα, τεράτωμα, τερατοκαρκίνωμα). Άλλοι όγκοι που μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση πρώιμης ήβης είναι το χοριοεπιθήλωμα και το ηπατοβλάστωμα. Η πρώιμη ήβη που προκαλείται από ιατρογενή αίτια (π.χ φάρμακα) πρέπει να μπει στη λίστα της διαφοροδιάγνωσης. Τέλος θα πρέπει στη διαφορική διάγνωση της αληθούς πρώιμης ήβης να συμπεριλάβουμε και απλές μορφές πρώιμης ανάπτυξης όπως πρώιμη θηλαρχή, πρώιμη ανάπτυξη του τριχωτού του εφηβαίου. Εδώ θα πρέπει να εντάξουμε και την αρρενοποίηση κοριτσιού από αίτια όπως συγγενής υπερπλασία και όγκοι επινεφριδίων καθώς και όγκους ωοθηκών (αρρενοβλάστωμα).

Σε κάθε περίπτωση η κλινική εικόνα, η απεικόνιση με αξονική τομογραφία και MRI (για όγκους ωοθηκών ή επινεφριδίων) τα εργαστηριακά ευρήματα (καρκινικοί δείκτες, έλλειψη 21 υδροξυλάσης στην συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων) και τα ορμονικά επίπεδα (υψηλά επίπεδα λοιπών επινεφριδιακών ορμονών στην συγγενή επινεφριδιακή υπερπλασία) θα μας καθοδηγήσουν στην ορθή διάγνωση.

3. Θεραπεία

Κατ' αρχήν δεν υπάρχει ένα γενικό πρωτόκολλο όσον αφορά την ένδειξη θεραπείας στην αληθή πρόωμη ήβη. Ωστόσο υπάρχει ομοφωνία στο ότι πολλοί ασθενείς με αληθή πρόωμη ήβη δεν χρειάζονται απαραίτητα ιατρική παρέμβαση που θα καταστείλει τη δράση του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα. Η ένδειξη για θεραπεία θα βασιστεί είτε σε ψυχοκοινωνικά κριτήρια και κριτήρια συμπεριφοράς είτε σε αναπτυξιακά κριτήρια. Ο συνδυασμός και των δύο αυτών κριτηρίων μπορεί επίσης να υφίσταται.

Ανάλυση: Σε ασθενείς με αληθή πρόωμη ήβη έχουν παρατηρηθεί λίγα αλλά διαρκή ψυχολογικά προβλήματα. Δύο είναι οι κύριες ανησυχίες των γονέων με παιδιά που πάσχει από αληθή πρόωμη ήβη: 1) η σεξουαλική κακοποίηση 2) η εγκυμοσύνη. Παρόλο που αυτοί οι κίνδυνοι είναι σπάνιοι είναι φανερό ότι τα κορίτσια αυτά είναι πιο νωρίς ενεργά σεξουαλικά από τα άλλα φυσιολογικά κορίτσια της ηλικίας τους. Ακόμη η πνευματική ανωριμότητα σε συνδυασμό με την πρόωμη σεξουαλική δραστηριότητα θέτουν το ερώτημα αν το ψυχοκοινωνικό προφίλ μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για τη θεραπεία. Το μόνο που μπορεί να απαντηθεί προς το παρόν είναι ότι σ' αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται, καθώς είναι λίγα τα αποδεικτικά στοιχεία και οι έρευνες μπορούν να δώσουν περισσότερο φως σε αυτό το θέμα.

4. Αναπτυξιακά και ορμονικά στοιχεία

Εδώ επίσης υπάρχει διχασμός απόψεων. Κάποιοι συγγραφείς θέτουν ένα όριο στην οστική ηλικία πάνω από το οποίο ενδείκνυται η θεραπεία ενώ άλλοι μιλούν μόνο για γρήγορη αύξηση της οστικής ηλικίας. Όσον αφορά το ύψος και εδώ επικρατούν πολλές διαφορετικές απόψεις ("PAH deteriorating" or "PAH falling significantly")

5. Συμπεράσματα

Απ' όλα τα παραπάνω εξάγουμε το συμπέρασμα ότι πολλά παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (follow up) πριν αποφασιστεί αν και ποια θεραπεία θα δοθεί. Μερικοί υποστηρίζουν ότι αν οι ορμόνες του φύλου είναι επίμονα αυξημένες κατά την ηβική περίοδο τότε μπορούμε να αρχίσουμε θεραπεία. Όμως κανείς δεν μπορεί να θέσει με σιγουριά ένα όριο τιμών πάνω από το οποίο μπορεί αυτό να γίνει. Ακόμη οι GnRH αγωνιστές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που δεν εκκρίνουν γοναδοτροπίνες ή που έχουν μια αργώς εξελισσόμενη αληθή πρόωμη ήβη. Τέλος στην περίπτωση φυσιολογικού ύψους, η θεραπεία δεν είναι απαραίτητη εκτός και αν υπάρχουν άλλες ενδείξεις.

Πίνακας 1: Σύγκριση παραμέτρων ως ένδειξη για θεραπεία με GnRH ανάλογα

Parameter	Kaplan & Grumbach (1990) ⁵⁰	Rosenfield (1994) ⁴⁹	Oerter Klein (1999) ⁴⁵	Léger et al 2000 ³⁹
1. Complete precocious puberty	+	+	+	+
2. Rapid advancement of puberty/height velocity/bone age	+	—	(+)	—
3. Pubertal LH response to GnRH	+	+(included in 1)	(+)	+(>6 IU/l) only if point 9 is positive
4. LH pulsations during night	+	+(included in 1; alternative to 3)	—	—
5. Age at menarche	Before age 7 years	Before age 9.5 years	—	—
6. Testosterone level	>100 ng/dl	Pubertal	—	Girls only
7. Oestradiol level	—	Pubertal	not helpful	—
8. Abnormal height potential	—	PAH < 5 th centile or PAH falling significantly	+	PAH deteriorating
9. Bone age advancement	—	—	(+)	≥ 2 years only if point 3 is positive
10. Psychosocial considerations	—	- menses in mentally or emotionally immature patients - behavioural or emotional disturbance	- psychosocial - behavioural - emotional imbalance	—

Parameters with (+) are not stated definitely in the original publications; PAH, predicted adult height; LH, luteinizing hormone; GnRH, gonadotrophin releasing hormone.

6. Θεραπευτικοί στόχοι

Η θεραπεία πρώτης γραμμής στοχεύει στην καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών άρα και των ορμονών του φύλου. Άρα οι στόχοι της θεραπείας είναι η αναστολή της πρώιμης εμμηναρχής και της πρώιμης σεξουαλικής δραστηριοποίησης, η υποχώρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, η επιβράδυνση της οστικής ανάπτυξης και ένα φυσιολογικό ύψος. Μακροπρόθεσμα οι στόχοι της θεραπείας είναι οι ασθενείς να έχουν ένα φυσιολογικό ψυχοκοινωνικό προφίλ, να βελτιώσουν ή να διατηρήσουν το ύψος τους στα φυσιολογικά όρια και να μην έχουν σωματικές δυσαναλογίες.

6.1. Φάρμακα

Παλαιότερα χρησιμοποιούσαμε στεροειδή αντιανδρογόνα με δράση προγεστεροειδών όπως η οξική κυπροτερόνη και η οξική μεθοξυπρογεστερόνη. Έχει βρεθεί ότι τα φάρμακα αυτά δεν καταστέλλουν επαρκώς την ορμονική έκκριση και ευθύνονται για πολλές παρενέργειες

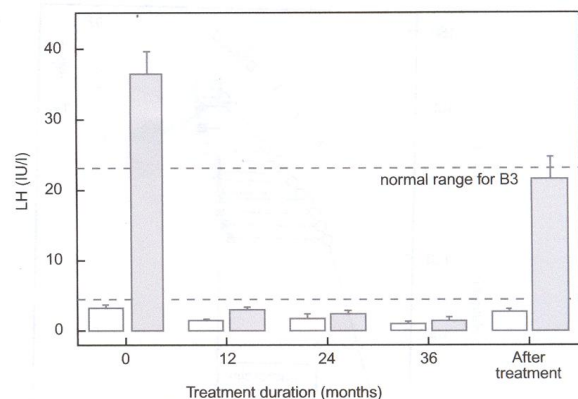
Η δεύτερη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι τα GnRH ανάλογα και έχουν γίνει πλέον θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με αληθή πρώιμη ήβη. Οι GnRH αγωνιστές απευαισθητοποιούν και ασκούν παλινδρομη ρύθμιση στους GnRH υποδοχείς της υπόφυσης και έτσι αναστέλλεται η έκκριση των γοναδοτρόπων ορμονών FSH και LH. Η πρώτη αναφορά σχετικά με τη θεραπεία με GnRH αγωνιστές έγινε το 1981. Έκτοτε έχουν γίνει πολλές μελέτες που ερευνούν τις ψυχολογικές, ορμονικές και αναπτυξιακές δράσεις των GnRH αγωνιστών σε κορίτσια με αληθή πρώιμη ήβη. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές θεραπευτικές επιδράσεις των GnRH αγωνιστών δεν έχουν ακόμη μελετηθεί και πρέπει να γίνουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες προς το στόχο αυτό.

6.2. GnRH ανάλογα

Τα πιο διαδεδομένα φάρμακα είναι η τριπτορελίνη και η λευπρορελίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τους αγωνιστές βραχείας δράσης όπως η βουσερελίνη. Ειδικότερα ασθενείς που έλαβαν τριπτορελίνη είχαν τελικό μέσο ύψος μεγαλύτερο από το μέσο όρο. Η τριπτορελίνη και η λευπρορελίνη χορηγούνταν αρχικά ενδομυϊκά ενώ σήμερα βρίσκονται σε μορφή ενέσιμων σκευασμάτων υποδόριας χορήγησης. Η προτεινόμενη δόση τριπτορελίνης είναι 75-100μg/kg/4 εβδομάδες. Για τη λευπρορελίνη η προτεινόμενη δόση είναι 90μg/kg. Για πρακτικούς λόγους η αρχική δόση πρέπει να είναι 3,75mg(1amp) για βάρος σώματος ≥20kg και 1.875mg για βάρος σώματος <20kg. Ενώ το παραπάνω σχήμα χρησιμοποιείται στην Ευρώπη, στις Η.Π.Α η αρχική δόση είναι 7.5mg. Μέχρι σήμερα τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταξύ των 2 ηπείρων δεν διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά. Οι περισσότεροι πάντως προτείνουν το ευρωπαϊκό σχήμα.

6.3. Δράση GnRH Αγωνιστών

Όπως αναφέραμε οι GnRH αγωνιστές καταστέλλουν τον υποθάλαμο-υποφυσιακό άξονα. Αποτέλεσμα αυτού είναι να αναστέλλεται η έκκριση της LH και να πέφτουν τα επίπεδα της οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης. Μήνες αργότερα και μετά τη διακοπή της θεραπείας η LH εμφανίζει επίσης φυσιολογική έκκριση.

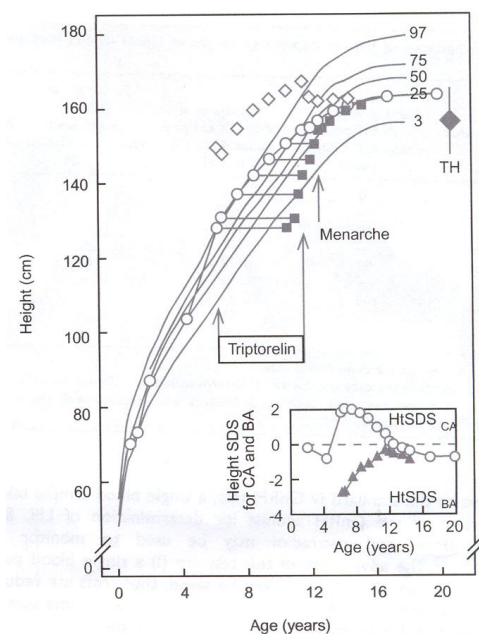


Εικ. 1. Καταστολή της έκκρισης της LH με GnRH ανάλογα

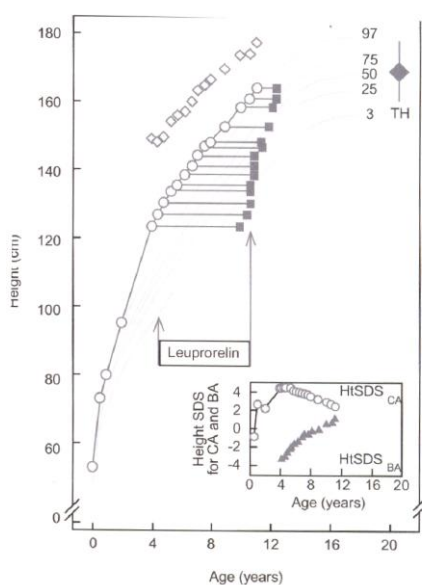
7. Επιδράσεις

7.1. Επίδραση στην ανάπτυξη

Η θεραπεία με GnRH αγωνιστές περιορίζει την αύξηση του ύψους και την οστική ανάπτυξη και τελικά μειώνεται το χάσμα ανάμεσα στο ύψος με βάση την χρονολογική ηλικία και στο ύψος με βάση την οστική ηλικία.

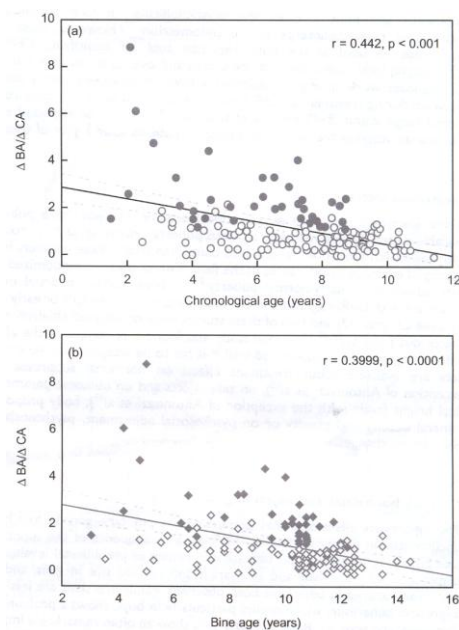


Εικ. 2: Μείωση χάσματος μεταξύ ύψους-χρονολογικής ηλικίας, ύψους-οστικής ηλικίας μετά χορήγηση λευπρορελίνης



Εικ. 3: Ανάλογη επίδραση μετά χορήγηση τριπτορελίνης

Συμπερασματικά, έρευνες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με GnRH αγωνιστές συντηρεί το προβλεπόμενο ύψος ενήλικα αλλά μπορεί ακόμα και να το αυξήσει. Όσον αφορά την οστική πυκνότητα, αυτή έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε σχέση με την ηλικία σε ασθενείς με ληθή πρόωμη ήβη. Μετά τη θεραπεία με GnRH αγωνιστές η οστική πυκνότητα μειώνεται ή παραμένει η ίδια.



Εικ. 4: Μείωση του λόγου οστική ηλικία / χρονολογική ηλικία μετά την χορήγηση GnRH αγωνιστών

Σε μακροχρόνια θεραπεία η οστική πυκνότητα σε σχέση με το τελικό ύψος είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι GnRH αγωνιστές δεν προκαλούν οστεοπόρωση ή οστεοπενία.

7.2. Επίδραση στο ψυχολογικό προφίλ

Παρότι δεν υπάρχουν επαρκείς έρευνες, μπορούμε να πούμε ότι κορίτσια που έλαβαν GnRH αγωνιστές είχαν μια καλή ποιότητα ζωής. Η σχολική τους επίδοση βελτιώθηκε και καμία γυναίκα δεν απολύθηκε από τη δουλειά της.

7.3. Άλλες επιδράσεις

Κορίτσια που έλαβαν θεραπεία με GnRH αγωνιστές και αυξητική ορμόνη φάνηκαν να έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome). Αντίθετα όταν έλαβαν μόνο GnRH αγωνιστές οι έρευνες έδειξαν ότι οι πιθανότητες εμφάνισης του συνδρόμου ήταν σπάνιες έως απειροελάχιστες.

Ακόμη έχει βρεθεί ότι τα GnRH ανάλογα βελτιώνουν τη γονιμότητα των κοριτσιών αυτών (σε 10 χρόνια θεραπείας). Είναι όμως αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα.

7.4. Παρενέργειες

Σε μια μελέτη, 8 στις 28 ασθενείς με αληθή πρόωμη ήβη που έλαβαν τριπτορελίνη εμφάνισαν κοιλιακή αιμόρροια. Στις παρενέργειες συμπεριλαμβάνονται επίσης ελάσσονα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (κεφαλαλγία, ναυτία, εξάψεις στο 2-5% των ασθενών) τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις στο 10% των ασθενών και σκληρία στο σημείο της ενέσεως. (Ο κίνδυνος εμφάνισης της σκληρίας μειώνεται όσο ελαττώνεται η ενέσιμη δόση και όταν η ένεση γίνει στο μηρό σε σχέση με την κοιλιακή χώρα).

Παρόλο που μια προοπτική έρευνα γυναικών με ενδομητρίωση έδειξε ότι τα GnRH ανάλογα προκαλούν κατάθλιψη, δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτό ισχύει και σε κορίτσια με αληθή πρόωμη ήβη. Τελος, κάτι που ανησυχεί ιδιαίτερα τους ασθενείς είναι ότι τα GnRH ανάλογα φαίνεται να προκαλούν παχυσαρκία. Ωστόσο τα κορίτσια αυτά είχαν έναν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος από τη στιγμή ήδη της διάγνωσης, οπότε δεν μπορούμε να υποστηρίξουμε με βεβαιότητα ότι τα GnRH ανάλογα σχετίζονται με αύξηση του σωματικού βάρους.

8. Τελικά αποτελέσματα

Η απόφαση για το αν θα δοθεί ή όχι θεραπεία πρέπει πάντα να εξατομικεύεται και για το λόγο αυτό πριν τη θεραπεία τα κορίτσια αυτά πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για την εξέλιξη της αληθούς πρόωμης ήβης. Από τη στιγμή που θα αποφασιστεί η εφαρμογή της θεραπείας, τα GnRH ανάλογα είναι η θεραπεία εκλογής. Με τα φάρμακα αυτά επιτυγχάνεται αποτελεσματική καταστολή του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα στο 100% των ασθενών. Οι παρενέργειές τους δεν είναι σοβαρές και τα φάρμακα αυτά είναι καλώς ανεκτά. Έτσι, τα GnRH ανάλογα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στη μακροχρόνια θεραπεία κοριτσιών με αληθή πρόωμη ήβη και με πολύ καλά αποτελέσματα.

Όγκοι των ωοθηκών

Τσαρουχά Ελένη
Τσατσούλης Γεώργιος

1. Ψευδής ή ανεξάρτητη από την GnRH πρόωμη ήβη στα κορίτσια

Η ανεξάρτητη από την GnRH πρόωμη ήβη (GIPP) χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις στεροειδών ορμονών με προηβικά ή κατασταλμένα επίπεδα γοναδοτροπινών. Η πιθανότητα δυσλειτουργιών των γονάδων, των επινεφριδίων ή της αυτόνομης έκκρισης γοναδοτροπινών από κακοήθεις όγκους θα πρέπει πάντα να αποκλείεται εξ' αρχής. GIPP έχει περιγραφεί σε κοπέλες με σύνδρομο Mc-Cune Albright που χαρακτηρίζεται από παθολογική μελάγχρωση του δέρματος, και πολυοστική ινοβλαστική δυσπλασία. Η νόσος είναι αποτέλεσμα σωματικής μετάλλαξης μιας υποομάδας της G πρωτεΐνης (G_{sa}) που συνδέεται με το GIPP και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αυξημένη ενδοκρινική λειτουργία.

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ενδείξεις αυξημένης ενδοκρινούς δράσης όπως λειτουργικές κύστεις των ωοθηκών, γιγαντισμό, σύνδρομο Cushing, θυρεοτοξίκωση, υπερπαραθυρεοειδισμό και οζώδη υπερπλασία των επινεφριδίων. Η GIPP έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με υπομελάγχρωση του Ito. Παιδιά με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Στις κοπέλες εμφανίζεται ανάπτυξη του στήθους, γαλακτόρροια και κύστεις στις ωοθήκες χωρίς αύξηση του μεγέθους τους. Το ύψος μπορεί να είναι μειωμένο σε σχέση με το φυσιολογικό λόγω της πρόωμης ωρίμανσης της επίφυσης. Επίσης μπορεί να συνυπάρχουν λειτουργικοί γοναδικοί όγκοι με GIPP.

Παρακάτω παρατίθενται τα αίτια της ψευδούς πρόωμης ήβης. Πρέπει να σημειώσουμε πως κατά κάποια έννοια είναι και η μερική πρόωμη ήβη μέρος της GIPP και εκδηλώνεται με τη μορφή της πρόωμης θηλαρχής, της πρόωμης εμμηναρχής και της πρόωμης αδρεναρχής

Κατηγορία	Νόσος
Δυσλειτουργίες ωοθηκών	- Όγκοι κοκκιοκυττάρων - Όγκοι που παράγουν οιστρογόνα: τεράτωμα, τερατοκαρκίνωμα, δυσгерμίνωμα, λιποειδής όγκος - Mc-Cune Albright - Αυτόνομες κύστεις των ωοθηκών
Δυσλειτουργίες των επινεφριδίων	- Επινεφριδιακό αδένωμα - Επινεφριδιακό καρκίνωμα - Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων
Όγκοι που εκκρίνουν HCG	- Τεράτωμα - Χοριοεπιθηλίωμα, χοριοκαρκίνωμα, ηποτοβλάστωμα,
Εξωγενή αίτια	Έκθεση σε στεροειδή: χάπια, προσθετικά φαγητών, καλλυντικά, κρέμες
Παροδική πρόωμη ήβη	Αυτόνομες κύστεις των ωοθηκών

Όγκοι των ωοθηκών

Κασιάνος Κυριάκος

Οι στεροειδογενετικοί όγκοι, σαν αίτιο της ομόφυλης πρώιμης ήβης στις γυναίκες, προέρχονται από κύτταρα της αναπαραγωγικής οδού, του κεντρικού νευρικού συστήματος και σε μικρότερο βαθμό από το ήπαρ και την υπόφυση. Τα συμπτώματα που προκαλούνται από τους συγκεκριμένους όγκους σχετίζονται με τα εκκριτικά τους προϊόντα. Δεδομένου ότι οι ενζυματικές οδοί είναι κοινές για τους ιστούς που προέρχονται τόσο από τις γονάδες, όσο και από τα επινεφρίδια και η μετατροπή ορισμένων από τα στεροειδή γίνεται στο λιπώδη ιστό, μια σαφής διάγνωση δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στα επίπεδα των ορμονών στο αίμα. Χρειάζεται η χρήση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων προκειμένου να βελτιωθεί η διαγνωστική ακρίβεια. Επιπλέον, βάσει του μικρού συχνά μεγέθους των στεροειδοπαραγωγών όγκων, απαιτούνται περισσότερο ακριβείς και προηγμένες μέθοδοι απεικόνισης, για να καταλήξουμε σε σωστή διάγνωση. Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση είναι μεγάλης σημασίας και μας επιτρέπει την επίτευξη υποχώρησης ή και εξάλειψης των συμπτωμάτων.

Στους στεροειδογενετικούς όγκους που οδηγούν θήλεα άτομα σε ομόφυλη πρώιμη ήβη κύρια θέση κατέχουν οι όγκοι των ωοθηκών, όπου περιλαμβάνονται οι όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων, οι όγκοι της θήκης, καθώς και τα τερατώματα. Οι όγκοι των ωοθηκών μπορούν να παράγουν οιστρογόνα, ανδρογόνα και γλυκοκορτικοειδή σε οποιοδήποτε συνδυασμό. Είναι λιγότερο επιθετικοί σε σχέση με τους όγκους των επινεφριδίων και συνήθως δεν είναι κακοήθεις.

Οι όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων μπορούν να επισυμβούν σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο συχνότερα απαντώνται κατά τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής. Οι όγκοι αυτοί μπορούν να παράγουν υπερβολικά υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης, προγεστερόνης και τεστοστερόνης και θήλεα με τους συγκεκριμένους όγκους οδηγούνται σε πρώιμη ήβη. Σε αντίθεση με τον τύπο των ενηλίκων, οι όγκοι των ανηλίκων είναι λιγότερο κακοήθεις αναπτύσσονται με αργό ρυθμό και αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με συντηρητική χειρουργική εξαίρεση. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 125 ανήλικους ασθενείς, δεν σημειώθηκαν μεταστάσεις (Young et al).

Οι όγκοι της θήκης περιλαμβάνονται στους όγκους της γεννητικής ταινίας, που αποτελούν το 5-12% των όγκων της ωοθήκης. Οι συγκεκριμένοι όγκοι εκτός από τα στεροειδή, παράγουν και μια άλλη ουσία, την ανασταλτική ουσία των πόρων του Muller (MIS), η οποία είναι ανάλογη της ινχιπίνης. Η MIS μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για καθοδήγηση της διάγνωσης, όσο και για μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών.

Κατά κανόνα οι στεροειδογενετικοί όγκοι είναι καλά περιγεγραμμένοι και δεν έχουν τάση για μεταστάσεις. Ως εκ τούτου μπορούν να εξαιρεθούν χειρουργικά και έχουν μικρή πιθανότητα υποτροπής.

Σύνδρομο McCune-Albright

Το σύνδρομο McCune-Albright (MCAS) αποτελεί μία ετερογενή κλινική κατάσταση, η οποία προκαλείται από μία μεταζυγωτική μετάλλαξη έλλειψης στο γονίδιο που κωδικοποιεί την α υπομονάδα της πρωτεΐνης Gs του συστήματος υποδοχέων των περισσότερων πρωτεϊνικών ορμονών.

Στους ασθενείς με MCAS η μεταλλαγμένη Gs πρωτεΐνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς και το σύστημα της αδενυλικής κυκλάσης, προκαλώντας αυτόνομη υπερπλασία κυττάρων και / ή ορμονική υπερέκκριση με αντίστοιχα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η κλασική μορφή, πιο συχνή σε θήλεις, χαρακτηρίζεται από τρία κύρια σημεία: δερματικές café au lait κηλίδες, περιφερική πρόωμη ήβη και ινώδη δυσπλασία των οστών. Η μη κλασική μορφή συνιστάται από δύο από τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Επιπρόσθετα, έχουν περιγραφεί υπερθυρεοειδισμός, υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) και προλακτίνης (PR), καθώς και δυσλειτουργίες στο ήπαρ, την καρδιά τους πνεύμονες και τους νεφρούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα παραπάνω συνοδία κλινικά χαρακτηριστικά μπορούν να θεωρηθούν σαν οξείες ασθένειες από μόνα τους.

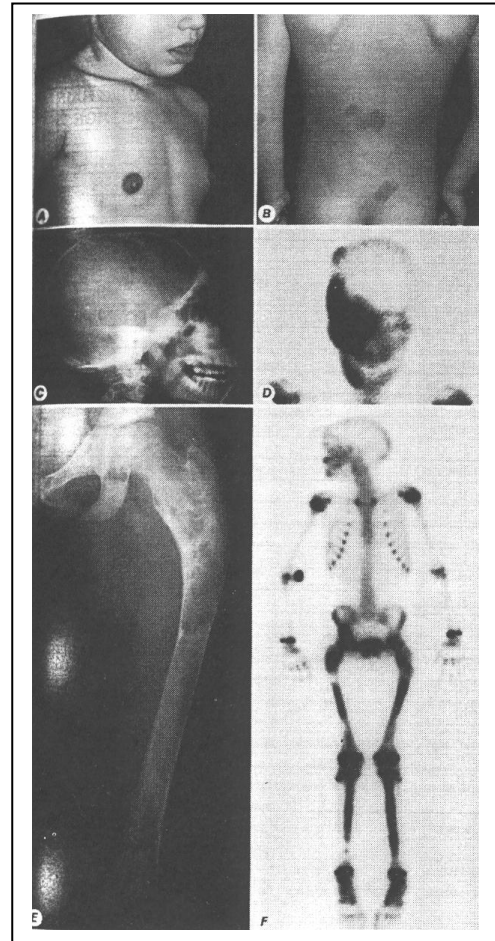
Η δερματικές café au lait κηλίδες έχουν διαφορετικό μέγεθος, αριθμό, μορφολογία και ηλικία εμφάνισης και ενδέχεται να είναι συνέπεια ενεργούς μελανοκυτταρικής υπερπλασίας.

Η περιφερική πρόωμη ήβη στο MCAS είναι συχνά άτυπη και χαρακτηρίζεται από εναλλαγή περιόδων έξαρσης και ύφεσης της ηβικής ανάπτυξης. Στις θήλεις, έμμηνος ρύση μπορεί να εμφανιστεί πριν την ανάπτυξη των μαστών. Ακόμη συχνή είναι η περιοδική ενεργοποίηση των ωθητικών ωοθυλακίων.

Η ινώδης δυσπλασία των οστών στο MCAS συνιστά συνέπεια της υπερπλασίας των προοστεοβλαστών και χαρακτηρίζεται από κοιλότητες οστεόλυσης στα μακρά οστά και σκλήρυνση της βάσεως του κρανίου. Οι οστικές βλάβες μπορεί να αφορούν ένα ή περισσότερα οστά και μπορεί είτε να είναι ασυμπτωματικές, είτε να συνοδεύονται από πόνο και σποραδικά

κατάγματα. Οι βλάβες στα οστά του κρανίου μπορεί να οδηγήσουν σε πρόδρομα νευρολογικά συμπτώματα, τύφλωση και κώφωση.

Τα χαρακτηριστικά σημεία του συνδρόμου φαίνονται στις ακόλουθες εικόνες:



A: πρόωμη ανάπτυξη μαστού με υπέρχρωση της θηλαίας άλω και πρόπτωση της θηλής **B:** οι café-au lait κηλίδες **C:** σκλήρυνση της βάσεως του κρανίου **D,E:** απεικονιστικά χαρακτηριστικά της ινώδους δυσπλασίας των οστών (D σπινθηρογράφημα, E ακτινογραφία) **F:** σπινθηρογράφημα, όπου φαίνεται υψηλή απορρόφηση στη λεκάνη και τα κάτω άκρα.

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία με τη συνεργασία 11 Παιδιατρικών και Ενδοκρινολογικών Τμημάτων παρακολούθηθηκαν 32 ασθενείς με MCAS (27 θήλεις και 5 άρρενες) με εύρος ηλικίας διάγνωσης του MCAS 0,7-11 έτη). Η μελέτη αποτελείται από δύο περιόδους : α) προσωπικό ιστορικό από τη γέννηση έως τη διάγνωση και β) μεταγενέστερη κλινική παρακολούθηση.

Η πρόωγη ήβη διαγνώστηκε σε θήλεις πριν την ηλικία των οκτώ ετών βάσει τη διόγκωση του στήθους και την ανάπτυξη τριχώσης στο εφηβείο σύμφωνα με τα στάδια Tanner, την εμμηναρχή και την οιστρογονοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Σε όλες τις περιπτώσεις διαπιστώθηκε γοναδική υπερλειουργία (αύξηση των στεροειδών του φύλου:οιστραδιόλη >20 pg/ml) με συνοδό μείωση των επιπέδων των γοναδοτροπινών. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή, προκειμένου να σταματήσει η εξέλιξη της ήβης.

Η δριμύτητα της ινώδους δυσπλασίας βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το Feillan score ως ακολούθως: ήπια

ινώδης δυσπλασία (απουσία ασυμμετρίας προσώπου, δυσμορφιών των άκρων, ή διαταραχές βαδίσματος), μεσαίου τύπου (εμφανής ασυμμετρία προσώπου / κρανίου, δυσμορφίες των άκρων, χωρίς την εμφάνιση καταγμάτων) και εκτεταμένη(όπως η μεσαίου τύπου, αλλά με εμφάνιση καταγμάτων και ανάγκη για χειρουργική επιδιόρθωση).

Αποτελέσματα

Τα κλινικά σημεία των 32 ασθενών με MCAS αναγράφονται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1:

PATIENT NUMBER	SEX	AGE	SKIN DYSPLASIA	PRECOCIOUS PUBERTY	BONE DYSPLASIA	OTHER
1	F	8.9	+	+	+	
2	M	5.1	+	+	+	
3	F	6	+	+	+	
4	F	7.8	+	+	+	Hyperprolactinemia
5	F	2.1	+	+		
6	F	4.6	+	+		
7	F	6.9	+	+		
8	F	3.1	+	+		
9	F	3.9	+	+		
10	F	2.1	+	+	+	Hypophosphoremic rickets
11	F	5.6	+		+	
12	F	7.8	+	+		
13	F	5	+	+		
14	M	6.5	+	+	+	Hyperthyroidism
15	F	3.6	+	+		
16	F	9	+	+	+	
17	F	1	+	+		
18	F	9.5	+	+	+	
19	M	9.8	+		+	
20	M	11	+	+	+	Hypercortisolism
21	F	2.5	+	+		
22	F	5.1	+	+	+	
23	F	7.4	+	+	+	
24	F	3.9	+	+	+	
25	F	7.4		+	+	
26	F	8	+	+		
27	F	0.7	+	+	+	Hypercortisolism,hepatic disease
28	F	2.8	+	+		
29	F	4	+	+	+	
30	F	5.1		+	+	
31	F	8.7	+	+	+	
32	M	9	+	+	+	GH hypersecretion

Από τα κύρια κλινικά σημεία η πρόωγη ήβη ήταν παρούσα σε 30 ασθενείς (93.7%:26 θήλεις),η ινώδης δυσπλασία σε 20 (62.5%:15 θήλεις) και οι δερματικές βλάβες σε 30 (93.7%:25 θήλεις). Υπερκορτιζολαιμία διαγνώστηκε σε 2 ασθενείς (6.2%:1 θήλυ), υπερπρολακτιναιμία σε μία ασθενή (3.1%), υποφωσφαταιμική ραχίτιδα σε άλλη ασθενή με μειωμένα επίπεδα φωσφορικών στο αίμα (<3 mg/dl). Τέλος, ηπατοκυτταρική νό-

σος διαγνώστηκε σε έναν ακόμη ασθενή (3.1%) στη βάση συνεχώς αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών.

Από τις 26 ασθενείς με ομόφυλη πρόωγη ήβη, οι 25 παρουσίασαν διόγκωση στήθους (22 με Tanner στάδιο 2 και 3 με στάδιο 3) με υπέρχρωες θηλές και προπίπτουσες θηλές. Επτά ασθενείς εμφάνισαν παράλληλα τριχώση του εφηβείου (Tanner στάδιο 2),15 ασθενείς εμφάνισαν σημεία οιστρογονοποίησης

του κόλπου και σε 13 ασθενείς εμφανίστηκε εμμηναρχή. Από τις 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πυελογραφία, οι 11 είχαν μονή ή πολλαπλές κύστες στις ωοθήκες (εύρος διαμέτρου 1.8-3.5 cm).

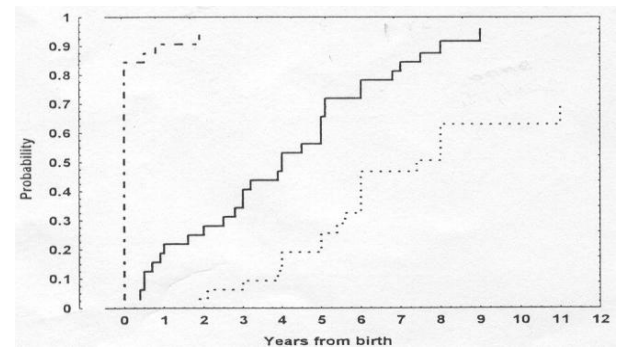
Μεταξύ άλλων κλινικών εκδηλώσεων, υπερθυρεοειδισμός, υπερκορτιζολαιμία και υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης διαγνώστηκαν βάσει τυπικών σημείων και συμπτωμάτων, ενώ άλλες καταστάσεις (υπερπρολακτιναιμία, υποφωσφαταιμική ραχίτιδα, ηπατοκυτταρική νόσος) δεν ήταν κλινικά εμφανείς και διαγνώστηκαν μέσω συγκεκριμένων εργαστηριακών εξετάσεων.

Κύρια κλινικά σημεία εμφανίστηκαν συχνότερα σε συγκεκριμένες ηλικίες, ενώ άλλα εμφανίστηκαν σε όλες τις ηλικίες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Η πιθανότητα δερματικών διαταραχών είναι ήδη υψηλή από τη γέννηση και φτάνει το μέγιστο μέσα στα δύο πρώτα έτη ζωής. Η πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης ήβης αυξάνεται προοδευτικά μέχρι την ηλικία των οκτώ ετών, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης ινώδους δυσπλασίας των οστών αυξάνεται μεταξύ τεσσάρων και οκτώ ετών. Ηπατοκυτταρική νόσος και υπερκορτιζολαιμία βρέθηκαν από το πρώτο έτος ζωής, ενώ άλλες εκδηλώσεις διαγνώστηκαν μεταξύ τρίτου

και δωδέκατου έτους ζωής (υποφωσφαταιμική ραχίτιδα κατά το τέταρτο έτος ζωής, υπερθυρεοειδισμός στο έβδομο, υπερπρολακτιναιμία στο όγδοο και υπερέκκριση GH κατά το δωδέκατο έτος).

Κατά την μετέπειτα παρακολούθηση ο αριθμός και το μέγεθος των δερματικών βλαβών δεν μεταβλήθηκε. Αλλαγές στον αριθμό, την εντόπιση και τα συμπτώματα της ινώδους δυσπλασίας των οστών παρατηρήθηκαν σε 12 ασθενείς (Πίνακες 3,4). Οκτώ ασθενείς, εκ των οποίων οι επτά παρουσίαζαν μια οξεία κλινική μορφή ινώδους δυσπλασίας, δεν εμφάνισαν επίταση της.

Πίνακας 2:



Πίνακας 4:

PATIENT NUMBER	AGE (yrs)	LONG BONES	SHORT BONES	FLAT BONES
1	a 5	femora		skull base
	b 12	femora	carpus	skull base, skullcup
2	a 5	femora	metacarpal bone, phalanges	skull base, skullcup, pelvis
	b 12	femora	metacarpal bone, phalanges	skull base, skullcup, pelvis
3	a 6	femora	left hand phalanges	skull
	b 9.2	femora, tibia	left hand phalanges	skull base, skullcup, ribs
4	a 7.9	left femur		
	b 9.8	femora, tibia		
10	a 2.1	femora, humeri		skull base, skullcup, left scapula and ribs, pelvis
	b 3	femora, humeri		skull base, skullcup, left scapula and ribs, pelvis
11	a 5.7	left femur, left tibia	ankle bone	
	b 7.3	left femur, left tibia	ankle bone	
14	a 6	femora, tibia, humeri, ulnas	vertebra	skull base, pelvis
	b 12	femora, tibia, humeri, ulnas	vertebra	skull base, pelvis
16	a 6	femora, tibia		
	b 12	femora, tibia, humeri, ulna	carpus, metacarpal bone, phalanges	ribs, pelvis
18	a 9.6	femora		
	b 12	femora		
19	a 3	right humerus		
	b 11.6	right humerus		
20	a 11	femora, humeri		skull base, pelvis
	b 12	femora, humeri		skull base, scapula
22	a 5.2	femora		skull base, pelvis
	b 12	femora, tibia, calf bones		skull base, skullcup, ribs
23	a 7.5	right femur and calf bone, left humerus	left carpus, metacarpal bone	skull base
	b 12	right femur and calf bone, left humerus	left carpus, metacarpal bone	skull base, skullcup
24	a 3.9	right femur, left tibia, calf bone, and humerus	right foot phalanges	skull base, pelvis
	b 10.9	right femur, left tibia, calf bone and humerus	right foot phalanges	skull base, pelvis
25	a 7.5	femora, right calf bone and humerus, left tibia and ulna	metacarpal bone	skull base
	b 12	femora, right calf bone and humerus, left tibia and ulna	metacarpal bone	skull base
27	a 3.4	femora, tibia, left humerus	metacarpal bone	skullcup, left scapula
	b 4.9	femora, tibia, left humerus and radius	metacarpal bone	skull base, skullcup, left scapula, ribs
29	a 4	left femur		skull base, skullcup
	b 12	left femur, tibia and humerus, right femur and calf bone		skull base, skullcup, left ribs
30	a 5.2	femora		
	b 9	femora, tibia, right humerus		skull base, right pelvis
31	a 8.8	left femur and tibia		
	b 12	left femur and tibia		
32	a 9.1			skull base, skullcup
	b 12			skull base, skullcup

Πίνακας 3:

CASES	SEX	AGE (yrs)	DIAGNOSIS	AGE (yrs)	SEVERITY	AGE (yrs)	SEVERITY
			AT MCAS				
1	F	8.9		5		12	Severe
2	M	5.1		5	Intermediate	12	Severe
3	F	6		6	Mild	9.2	Mild
4	F	7.8		7.9	Intermediate	9.8	Intermediate
10	F	2.1		2.1	Severe	3	Severe
11	F	5.6		5.7	Severe	7.3	Severe
14	M	6.5		6	Intermediate	12	Intermediate
16	F	9		6	Mild	12	Severe
18	F	9.5		9.6	Intermediate	12	Intermediate
19	M	9.8		3	Severe	11.6	Severe
20	M	11		11	Severe	12	Severe
22	F	5.1		5.2	Mild	12	Mild
23	F	7.4		7.5	Mild	12	Mild
24	F	3.9		3.9	Severe	10.9	Severe
25	F	7.4		7.5	Severe	12	Severe
27	F	0.7		3.4	Mild	4.9	Mild
29	F	4		4	Mild	12	Severe
30	F	5.1		5.2	Severe	9	Severe
31	F	8.7		8.8	Severe	12	Severe
32	M	9		9.1	Severe	12	Severe

Συζήτηση

Το MCAS οφείλεται σε μεταζυγωτική μετάλλαξη εμβρυονικών σωματικών κυττάρων, με συνέπεια τον μωσαϊκισμό. Συνεπώς, η κλινική του έκφραση εξαρτάται από τον αριθμό των μεταλλαγμένων κυττάρων και των προσβεβλημένων οργάνων. Οι ασθενείς με MCAS παρουσιάζουν ετερογένεια και συνθετότητα κλινικής εικόνας, με πρώιμη ή όψιμη εμφάνιση και αργή ή γρήγορη εξέλιξη προς οξύτερες μορφές με τη συμμετοχή ολόεντα και περισσότερων οργάνων.

Η κλασσική μορφή είναι η πιο συνήθης, όπως δείχνει και η έρευνα, ωστόσο παρατηρήθηκαν ακόμη μη κλασσικές μορφές και συνοδές ηπατοκυτταρικές, αδενικές και υποφυσιακές βλάβες. Σε ορισμένες θήλεις πρώιμα σημεία θηλαρχής και οιστρογονοποίησης του κόλπου συχνά συνδυάστηκαν με εμμηναρχή και τρίχωση του εφηβαίου. Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις το πρώτο κλινικό σημείο της πρώιμης ήβης ήταν η ινώδης δυσπλασία των οστών, εμφανιζόμενη μετά τα πρώτα έξι έτη ζωής, με οστικό πόνο, διαταραχές βάδισης και δυσμορφίες των άκρων.

Κάθε κλινικό σημείο είχε διαφορετική εξέλιξη στα πλαίσια της έρευνας. Οι δερματικές κηλίδες café au lait δεν μεταβλήθηκαν σε χρώμα, σχήμα και αριθμό και οι διαστάσεις τους αυξήθηκαν σύμφωνα με την αύξηση του σώματος. Η πρώιμη εφηβεία συνήθως ξεκίνησε με απότομη και μαζική

οιστρογονοποίηση και εξελίχθηκε ραγδαία, με εξαίρεση κάποιων περιόδων ύφεσης σε ορισμένες ασθενείς. Η ινώδης δυσπλασία των οστών ήταν ήδη εγκατεστημένη στις περισσότερες ασθενείς κατά την διάγνωση και εξελίχθηκε σε δεινότητα βλαβών, ενώ προσέβαλλε και περισσότερα οστά. Δεν αναφέρεται στην βιβλιογραφία ύφεση της ινώδους δυσπλασίας.

Η πιθανότητα εμφάνισης δερματικών βλαβών σε ασθενείς με MCAS είναι σχεδόν απόλυτη, η πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης ήβης 50% μέσα στα πρώτα 4 έτη ζωής και η πιθανότητα εμφάνισης ινώδους δυσπλασίας στα πρώτα 8 έτη ζωής επίσης 50%.

Η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου είναι αναγκαία, προκειμένου να διαμορφωθεί σωστή προγνωστική υπόθεση και να σχεδιαστεί επαρκής θεραπευτική προσέγγιση. Η εξέλιξη της πρώιμης ήβης μπορεί να αναχαιτιστεί με τη βοήθεια φαρμάκων, όπως η κετοκοναζόλη και η τεστολακτόνη, ή ακόμη και με χειρουργικές διαδικασίες, όπως η ωοθηκεκτομή. Οι οξείες και οι μετρίου σοβαρότητας ινώδεις δυσπλασίες των οστών αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά με διφωσφονικά, τα οποία ελαττώνουν τον οστικό πόνο και τις οστικές βλάβες και φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται όπως-δήποτε, προκειμένου να διερευνηθεί πλήρως η συγκεκριμένη πρωτεϊνική πάθηση.

Αυτόνομες ωοθηκικές θυλακιοειδείς κύστεις*Τσαλαμανδρή Σωτήριος*

Η πιο κοινή οιστρογονοεκκριτική ωοθηκική μάζα της παιδικής ηλικίας είναι η θυλακιοειδής κύστη. Ωοθηλάκια έως 8 περίπου mm είναι συχνά στις κανονικές προηβικές ωοθήκες και πιθανόν παρουσιάζονται και σε έμβρυα τρίτου τριμήνου καθώς και σε νεογνίδια. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν και να υποστρέψουν ξαφνικά. Μεγάλες θυλακιοειδείς κύστεις μπορεί να ανακαλυφθούν λόγω της εμφάνισης μίας κοιλιακής μάζας ή ενός κοιλιακού πόνου ή σαν τυχαίο εύρημα μετά από κολπικό υπερηχογράφημα που γίνεται για άλλους λόγους. Περιστασιακά, κάποια από αυτά τα θυλάκια εκκρίνουν οιστρογόνα και προκαλούν πρόωμη ήβη και υπο-τροπιάζουσες κολπικές αιμορραγίες.

Ογκώδεις κύστες ανακαλύπτονται επίσης σε κορίτσια με πρόωμη θηλαρχή ή και αληθή πρόωμη ήβη.

Σε μερικά κορίτσια με ωοθηκικές θυλακιοειδείς κύστεις όμως, η πρόωμη ήβη είναι ανεξάρτητη από GHRH. Η συγκέντρωση της οιστραδιόλης συχνά αυξομειώνεται και συσχετίζεται με αλλαγές του μεγέθους των θυλακικών κύστεων. Ενδεχομένως μάλιστα, το μέγεθος των θυλακίων να φτάνει σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά των όγκων από κοκκώδη κύτταρα. Τα επίπεδα της LH καταστέλλονται και τόσο το πρότυπο της κατά ώσεις έκκρισης της LH όσο και η μορφή ανόδου της LH που προκαλούνται από την LHRH είναι προηβικά.

Δεν έχουν περιγραφεί ενεργές μεταλλάξεις στον υποδοχέα της LH σε γυναίκες, παρά μόνο κάποιες ετερόζυγες μεταλλάξεις (ασπαραγινάση

567 σε γλυκίνη) στο ενδοκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα της FSH σε έναν άνδρα με υποφυσεκτομή, ο οποίος παρά την έλλειψη γοναδοτροφινών ήταν γόνιμος και είχε φυσιολογικό μέγεθος όρχεων. Με ανάλογο τρόπο, είναι πιθανό ότι ορισμένα κορίτσια με ωοθηκικές κύστες ίσως υποθάλπουν μία ενεργή μετάλλαξη στον υποδοχέα FSH.

Ένα ασυνήθιστο σύνδρομο οιστρογόνο εκκριτικών ωοθηκικών κύστεων μπορεί να εμφανιστεί σε πρόωρα νεογνά, που έχουν γεννηθεί πριν τη 30^η εβδομάδα της κύησης και το οποίο χαρακτηρίζεται από οίδημα των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, και σε μερικές περιπτώσεις από οίδημα του κατωτέρου κοιλιακού τοιχώματος. Σε 4 πρόωρα νεογνά το σύνδρομο αυτό εμφανίστηκε αρκετές εβδομάδες μετά τη γέννηση και 1-4 εβδομάδες πριν την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού. Οι θυλακικές κύστεις, που μπορεί να είναι είτε μονόπλευρες είτε αμφοτερόπλευρες ανιχνεύονται με κοιλιακό και κολπικό υπερηχογράφημα. Η απάντηση της LH και της FSH στη χορήγηση LHRH κατέδειξε ότι οι κύστεις ήταν LHRH εξαρτώμενες. Η αντιμετώπιση με οξική μεδροξυπρογεστερόνη είχε ως αποτέλεσμα την υποστροφή των κύστεων.

Οι αγωνιστές της LHRH είναι χρήσιμοι στην αντιμετώπιση των ωοθηκικών θυλακικών κύστεων που σχετίζονται με αληθή πρόωμη ήβη (LHRH εξαρτώμενη) αλλά όχι στις αυτόνομες κύστεις. Επομένως, κορίτσια με αυτόνομες λειτουργικές ωοθηκικές θυλακιοειδείς κύστεις ίσως να αναταποκρίνονται στη θεραπεία με από του στόματος οξική μεδροξυπρογεστερόνη. Φαίνεται ότι η οξική μεδρο-

ξυπρογεστερόνη εμποδίζει την επανεμφάνιση και επιταχύνει την υποστροφή των θυλακικών κύστεων, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει την πιθανότητα συστροφής τους. Μία εναλλακτική θεραπεία είναι η χρήση ισχυρών αναστολέων της αρωμάτασης όπως η letrozole, που ελαττώνουν την έκκριση οιστροδιόλης. Η χειρουργική παρέμβαση σπανίως ενδείκνυται. Εναλλακτικά μία μεγάλη και επίμονη κύστη θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με διαδερμική παρεκέντηση και αναρρόφηση κάτω από υπερηχογραφικό έλεγχο.

Η συγκέντρωση οιστραδιόλης στο πλάσμα σε κορίτσια με υποτροπιάζουσες κύστες (μεγαλύτερες των 7 εκ.) ίσως να είναι το ίδιο υψηλή όπως σε κορίτσια με όγκους των ωοθηκών από κοκκιώδη κύτταρα. Άλλοτε τα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα και στα ούρα ίσως είναι στο φυσιολογικό εύρος για την ηλικία. Η ωχρινοποίηση των θυλακικών κύστεων σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μια μικρής αύξησης των επιπέδων της FSH στο πλάσμα.



Εικόνα 1: Κορίτσι 5.2 ετών με ομόφυλη πρόωμη ήβη που οφείλεται σε ωχρινοποιητική θυλακοειδή κύστη. Σε ηλικία 4.7 ετών ξεκίνησε η ανάπτυξη του στήθους. Το ύψος και η ηλικία των οστών ήταν κανονικά για πεντάχρονο κορίτσι. Μετά από πεντάμηνη παρακολούθηση παρατηρήθηκε πρόοδος στην ανάπτυξη του στήθους, τριχωση του εφηβαίου και έμμηνος ρύση διαστήματος 3-5 εβδομάδων.

Μία κύστη η οποία εκκρίνει αυτόνομα οιστρογόνα διαφέρει από μία θυλακική κύστη η οποία εμφανίζεται σε κορίτσια με αληθή πρόωμη ήβη.

Στην περίπτωση της αληθούς πρόωμης ήβης, η αφαίρεση ή η ελάττωση της κύστης δεν διορθώνει την σεξουαλική πρωιμότητα. Από την άλλη πλευρά, οι αυτόνομες οιστρογοεκκριτικές κύστες δεν σχετίζονται με αυξημένες ώσεις της LH ούτε με πρόωρη απάντηση της LH στη χορήγηση LHRH.

Τέλος, αναφέρετε ότι οι ωοθηκικές κύστες και η πρόωμη ήβη έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο του εύθραυστου X στα κορίτσια.

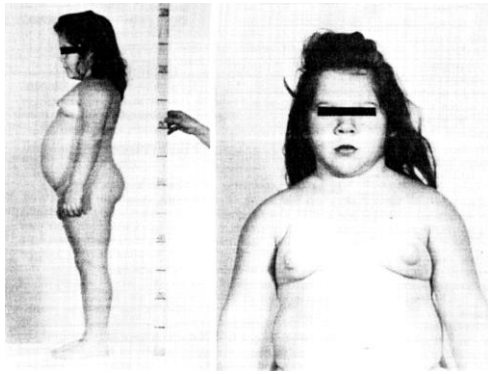
Νεανικός υποθυρεοειδισμός

Ο μακροχρόνια αθεράπευτος πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός, που συχνά είναι αποτέλεσμα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, μπορεί να προκαλέσει ψευδή ομόφυλη πρόωμη ήβη τόσο σε κορίτσια όσο και σε αγόρια. Η νόσος συχνά εμφανίζεται σε συνδυασμό με καθυστερημένη ανάπτυξη και σκελετική ανωριμότητα. Εάν το επίπεδο της προλακτίνης στο πλάσμα είναι αυξημένο μπορεί ταυτόχρονα με τα άλλα σημεία να εμφανίζεται και γαλακτόρροια.

Γενικά θα μπορούσε να ειπωθεί, ότι τα σημάδια της σεξουαλικής ωριμότητας δεν ακολουθούνται από μία αντίστοιχη αναπτυξιακή έκρηξη αλλά αντίθετα η ανάπτυξη είναι κατεσταλμένη.

Τα κορίτσια έχουν ανάπτυξη στήθους, μεγεθυμένα μικρά χείλη του αιδοίου και οιστρογονικές αλλαγές στο κολπικό επίχρισμα συχνά χωρίς την εμφάνιση εφηβικής τριχοφυΐας. Σε μερικές περιπτώσεις συνυπάρχει ακανόνιστη κολπική αιμορραγία και άλλοτε μπορεί να αναδειχθεί κάποια μονή ή πολλαπλές ωοθηκικές κύστες είτε με το κολπικό υπερηχογράφημα είτε με τη φυσική εξέταση. Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις εμφανίζεται και μια μεγέθυνση του τουρκικού εφυππίου και της υπόφυσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη λάθος διάγνωση ενός υποφυσιακού νεοπλασματος (Εικόνα 2).

Το σύνδρομο αυτό, στο οποίο συνυπάρχει υποθυρεοειδισμός, ψευδής πρόωμη ήβη, γαλακτόρροια ή και υποφυσιακή διόγκωση μπορεί να αντιστραφεί ή να θεραπευτεί πλήρως μέσα σε λίγους μήνες με τη χορήγηση λεβοθυροξίνης.



Εικόνα 2: Χρόνιος υποθυρεοειδισμός που προκαλείται από θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε 7χρονο κορίτσι με πρώιμη ήβη, υποτροπιάζουσες κολλπικές αιμορραγίες και γαλακτόρροια. Εμφάνισε συμπτώματα υποθυρεοειδισμού και αναστολή του ρυθμού ανάπτυξης. Η οστική ηλικία αντιστοιχούσε σε 5χρονο κορίτσι.

Μία θεωρία που προτάθηκε το 1960 από τον Van Wyk and Grumbach, προτείνει ότι το σύνδρομο οφείλεται σε ορμονική «υπερδιέγερση» του συστήματος της αρνητικής ανατροφοδότησης ως συνέπεια του χρόνιου υποθυρεοειδισμού. Το αποτέλεσμα αυτής της υπερδιέγερσης είναι η αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών, προλακτίνης και TSH. Με ραδιοανοσολογικές μεθόδους επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει αυξημένη υποφυσιακή έκκριση προλακτίνης σε παιδιά και ενήλικους με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό και ιδιαίτερα σε κορίτσια που εμφανίζουν αυτό το σύνδρομο. Η υπερπρολακτιναιμία αυτή, σχετίζεται με την αυξημένη έκκριση TSH. Η απελευθέρωση της GH είναι συχνά μειωμένη όπως στον απλό πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό. Η υποθαλαμική TRH διεγείρει την απελευθέρωση τόσο της TSH όσο και της προλακτίνης, και η αυξημένη έκκριση TRH σε παιδιά με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό φαίνεται να εξηγεί την αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης και της TSH σε αυτά.

Με ραδιοανοσολογικές μεθόδους για την FSH και την LH, διαπιστώνεται αυξημένη πλασματική συγκέντρωση της FSH αλλά όχι και της LH. Η βιολογική δραστηριότητα της LH έχει επίσης βρεθεί ότι είναι χαμηλή σε αντίθεση με της FSH της οποίας φαίνεται να είναι αυξημένη. Έχει καταδειχθεί κατά ώσεις απελευθέρωση της FSH, κυρίως τη νύχτα, αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο με την απελευθέρωση

της LH. Αυτή η κατά ώσεις έκκριση έχει ανιχνευθεί τόσο σε ασθενείς με αυτό το σύνδρομο όσο και σε παιδιά με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό τα οποία δεν εμφανίζουν πρώιμη ήβη. Η αυξημένη απελευθέρωση της FSH και η υψηλή αναλογία FSH/LH (σε αντίθεση με την φυσιολογική ήβη) φαίνεται να ευθύνεται για την ωοθηκική έκκριση οιστρογόνων στα κορίτσια με το σύνδρομο. Ένας μηχανισμός ανεξάρτητος της LHRH είναι πιθανός διότι η χορήγηση ενός LHRH αγωνιστή δεν καταστέλλει τα επίπεδα της LH. Επίσης, η κατά ώσεις έκκριση της TSH αυξάνεται τη νύχτα. Στα φυσιολογικά παιδιά (όχι όμως στους ενήλικες) η χορήγηση TRH αυξάνει την απελευθέρωση της FSH. Στα παιδιά τώρα με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό η έκκριση της FSH ως απάντηση στην TRH, όχι όμως και στην LHRH είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Έτσι, η ψευδής πρώιμη ήβη, η αυξημένη έκκριση προλακτίνης και η γαλακτόρροια ίσως να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης έκκρισης TRH, της αυξημένης ευαισθησίας των γοναδοτροφικών στην TRH ή και των δύο. Αυτός ο μηχανισμός, που έχει κερδίσει έδαφος σε σχέση με άλλους, εξηγεί και την σχετικά γρήγορη και πλήρη αντιστροφή των συμπτωμάτων του συνδρόμου μετά από χορήγηση λεβοθυροξίνης.

Σύνδρομο Peutz – Jeghers

Είναι ένα αυτοσωματικό επικρατών σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση μελανίνης στα χείλη και στο βλεννογόνο του στόματος, και στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών. Επίσης εμφανίζονται αμαρτωματώδεις πολύποδες που εντοπίζονται κυρίως στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα (ιδίως στη νήστιδα). Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχουν πολύποδες και στο παχύ έντερο. Οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρεντερικού αλλά και άλλων οργάνων όπως θυρεοειδή, μήτρας, ωοθηκών, όρχεων, παγκρέατος, πνεύμονα και άλλα. Η έκκριση οιστρογόνων από αυτούς τους όγκους μπορεί να οδηγήσει σε θηλεοποίηση και πρώιμη ήβη τα κορίτσια.

Πιο σπάνια ένας επιθηλιακός όγκος της ωοθήκης (δυσγερμίνωμα) ή ένας θυλοποιητικός όγκος των κυττάρων Sertoli-Leydig έχει βρεθεί σε ασθενείς με σύνδρομο reutz-jeghers. Αυτά τα παιδιά θα πρέπει να εξετάζονται συχνά για την τυχόν ύπαρξη

όγκων των γονάδων με κολπικό υπερηχογράφημα. Το γονίδιο που ευθύνεται για αυτούς τους όγκους εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19.

Πρώιμη Θηλαρχή

*Τσαρουχά Ελένη
Τσατσούλης Γεώργιος*

1. Πρώιμη Θηλαρχή

Η πρώιμη θηλαρχή είναι μια συχνή πάθηση. Χαρακτηρίζεται κυρίως από την ανάπτυξη του στήθους, χωρίς άλλα χαρακτηριστικά πρώιμης ήβης συνήθως κάτω από την ηλικία των δύο ετών και πολύ σπάνια πάνω από την ηλικία των τεσσάρων ετών.

Υπάρχουν δύο τύποι πρώιμης θηλαρχής: ο κλασσικός και ο μη-κλασσικός. Ο πρώτος έχει επίπτωση 21/100.000 ανά έτος, 60% των οποίων αφορούν άτομα ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 2 ετών. Ο μη κλασσικός ή άτυπος τύπος πρώιμης θηλαρχής, που παρουσιάζεται σε κορίτσια μεγαλύτερης ηλικίας με σποραδικές μηνορραγίες, συνδέεται με την ανάπτυξη πρώιμης ήβης κεντρικού τύπου και μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, αν και η ήβη και η γονιμότητα είναι συνήθως φυσιολογικές.

Στην πρώιμη θηλαρχή η ανάπτυξη του στήθους εμφανίζεται κυκλικά με μεσοδιαστήματα περίπου έξι εβδομάδων και υποχωρεί συνήθως με την πάροδο μερικών μηνών. Σε σπάνιες περιπτώσεις επιμένει για χρόνια ή ακόμη και μέχρι την έναρξη της κανονικής ήβης. Στο 50% των κοριτσιών διαρκεί 3-5 χρόνια. Δεν υπάρχει σημαντική ανάπτυξη στη θηλή και τη θηλαία άλω. Η μήτρα υπερηχογραφικά είναι συνήθως φυσιολογική (<1,8ml όγκος και <36mm μήκος). Η μέτρηση του όγκου της μήτρας είναι ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για να διαχωρίσουμε την πρώιμη θηλαρχή από την αληθή πρώιμη ήβη και θεωρείται

καλύτερη και από την ανταπόκριση της LH στην LHRH. Ο τύπος υπολογισμού του όγκου της, είναι: $V = \text{επιμήκης διάμετρος} \times \text{προσθοπίσθια διάμετρος} \times \text{εγκάρσια διάμετρος} \times 0,523$. Η ανάπτυξη γενικότερα, και ειδικότερα των οστών είναι συνήθως φυσιολογική.

Η κατάσταση αυτή, είναι μια καλοήθης πάθηση και αυτοπεριορίζεται συνήθως με την πάροδο λίγων ετών. Η απλή παρακολούθηση είναι συνήθως αρκετή. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η πρώιμη θηλαρχή μπορεί να είναι απλά ο προάγγελος της περαιτέρω σεξουαλικής ανάπτυξης. Επειδή η ανάπτυξη των μαστών μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη, είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνώσουμε από νεοπλασίες των μαστών και να αποφευχθούν άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς η αφαίρεση ιστού από το μαστό μπορεί να έχει ως επίπτωση την αδυναμία μελλοντικής ανάπτυξης του στήθους. Σε μερικές από τις περιπτώσεις ο υπερηχογραφικός έλεγχος του στήθους είναι χρήσιμος για τη διαφορική διάγνωση της πρώιμης θηλαρχής από άλλες λιγότερο καλοήθεις καταστάσεις.

Η πιο συχνή αιτία μάζας στο μαστό είναι το ινοαδένωμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε καρκίνο του στήθους ή μεταστατικές εστίες.

Τα επίπεδα οιστραδιόλης του ορού, μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένα για τη δεδομένη ηλικία στην πρώιμη θηλαρχή. Βέβαια μερικοί ασθενείς έχουν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατάσταση, πολύ πιθανό επειδή είτε α) τα δείγματα παίρνονται μετά το παροδικό επεισόδιο της έκκρισης

οιστρογόνων, είτε β) λόγω της μειωμένης ευαισθησίας της ραδιοανοσολογικής εξέτασης για την οιστραδιόλη, είτε γ) της αυξημένης δραστηριότητας των αρωματασών στο στήθος ή της αυξημένης ευαισθησίας των οργάνων στόχων. Ωστόσο, συνήθως δεν παρατηρείται αύξηση στο πλάσμα της TeBG ((thyroxine binding globulin), σαν απόδειξη της δράσης των οιστρογόνων στην κυκλοφορούσες πρωτεΐνες του πλάσματος, αν και τα επίπεδα της TeBG μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένα για τη δεδομένη ηλικία. Η ουροκυτταρογραφία συχνά αποκαλύπτει μια επίδραση των οιστρογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα στα ούρα.

Η συγκέντρωση της FSH ορού μπορεί να είναι στα επίπεδα της ήβης. Επίσης ανιχνεύεται νυκτερινή κατά ώσεις έκκριση FSH και η αύξηση της FSH που επηρεάζεται από τη χορήγηση LHRH μπορεί να είναι αυξημένη σε σχέση με την αντίστοιχη ηλικία, με FSH/LH δείκτη υψηλότερο στην πρώιμη θηλαρχή απ' ό,τι στα φυσιολογικά κορίτσια ή στα κορίτσια με αληθή πρώιμη ήβη. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα εν μέρει συμπίπτουν με αυτά των φυσιολογικών κοριτσιών της ίδιας ηλικίας. Το υπερηχογράφημα των ωοθηκών συχνά δείχνει μία ή περισσότερες κύστες >0.5cm, που εξαφανίζονται και επανεμφανίζονται συνήθως σχετιζόμενες με τις αλλαγές του μεγέθους του στήθους. Ο όγκος των ωοθηκών και της μήτρας παραμένει φυσιολογικός. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει ένδειξη διαλείπουσας έκκρισης μικρών ποσοτήτων οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Έτσι λοιπόν η πρώιμη θηλαρχή φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της ανταπόκρισης των ωοθηκών στην παροδική αύξηση των επιπέδων της FSH και πιθανόν στη διαφορετική ευαισθησία των ωοθηκών στην FSH. Η ανταπόκριση της LH στην χορήγηση LHRH είναι σε όλες της περιπτώσεις ίδια με των φυσιολογικών κοριτσιών. Τέλος δεν έχει αναφερθεί στο πλάσμα ανίχνευση ινχιμπίνης.

Υπάρχουν κάποιοι τύποι πρώιμης ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου που κατάτάσσονται μεταξύ της πρώιμης ήβης κεντρικού τύπου και της πρώιμης θηλαρχής. Σε αυτή την περίπτωση διαπιστώνονται: α)ενδοκρινολογικές διαταραχές, β)υπερηχογραφική απεικόνιση

των ωοθηκών σχετιζόμενη με προοδευτικά αρχόμενη πρώιμη ήβη, γ)κάποιος τύπος πρώιμης θηλαρχής ή ακόμη και επίμονη θηλαρχή (exaggerated thelarche). Είναι πιθανό ότι και οι τρεις αυτοί τύποι είναι περιγραφές της ίδιας παθολογίας. Τα παιδιά αυτά έχουν σημειολογία ίδια με της πρώιμης θηλαρχής αλλά εμφανίζουν επιπλέον αύξηση της ανάπτυξης την οστών, υψηλή ταχύτητα ανάπτυξης γενικότερα και σποραδικά τριχοφυΐα του εφηβαίου. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος δείχνει φυσιολογικά τα επίπεδα των ορμονών και μετά από χορήγηση LHRH αγωνιστών τα επίπεδα της FSH αλλά όχι και της LH ανέρχονται υψηλότερα από αυτά του δείγματος ελέγχου ή των ατόμων με αληθή πρώιμη ήβη. Λίγα είναι γνωστά για την παθογένεια της νόσου αλλά η ανάπτυξη τελικά δεν παρουσιάζει διαφορές συγκριτικά με την φυσιολογική. Θεραπεία δεν χρειάζεται εκτός αν τα άτομα εμφανίσουν (σπανίως) ψυχολογικές διαταραχές.

2. Πρώιμη εμμηναρχή

Ορίζεται ως η επανειλημμένη κολπική αιμορραγία σε κορίτσια 1-9 ετών χωρίς άλλα σημεία ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Η αιμορραγία μπορεί να παρουσιαστεί για ένα έως έξι χρόνια και μετά να σταματήσει. Η αλληλουχία των ενδοκρινολογικών διαταραχών παραμένει άγνωστη, όμως υπάρχει ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων που έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση FSH και αυξημένη ευαισθησία του ενδομητρίου στην οιστραδιόλη, τα επίπεδα της οποίας όμως είναι πολύ μικρά για την ανάπτυξη του στήθους. Τα κορίτσια που εμφανίζουν αυτά τα σημεία έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν και κύστες ωοθυλακίου. Η πρώιμη εμμηναρχή είναι καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, Δεν αναφέρονται μακροπρόθεσμες επιπτώσεις ούτε στην ήβη, ούτε στη γονιμότητα.

Στην περίπτωση της πρώιμης εμμηναρχής είναι σημαντικό να αποκλείσουμε πριν θέσουμε την διάγνωση την ύπαρξη τοπικών τραυματισμών, το σύνδρομο McCune-Albright, την ύπαρξη νεοπλασιών την εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων και την παιδική σεξουα-

λική κακοποίηση . Η πρόπτωση της ουρήθρας πρέπει επίσης να διαφοροδιαγνωστεί.

3. Περιφερική πρόωμη ήβη από έκθεση σε οιστρογόνα

Στα παιδιά της προηβικής ηλικίας, η αυξημένη έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πρόωμης ήβης-ομόφυλης στα κορίτσια και ετερόφυλης στα αγόρια.

Τα κύρια συμπτώματα είναι η ανάπτυξη στήθους, υπέρχωση στη θηλαία άλω, γεννητικές και δερματικές πτυχές και επιπρόσθετα στα κορίτσια κολπική έκκριση και εμμηναρχή. Οι πρώτες περιπτώσεις περιγράφονται το 1952 και οφείλονταν σε έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES). Η έκθεση μπορεί να γίνει διαδερμικά, από το στόμα, ή ακόμη και με εισπνοή. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο τρόπος έκθεσης παραμένει άγνωστος.

Με την πάροδο του χρόνου και άλλες ουσίες εκτός από την DES αποδείχτηκε ότι προκαλούν πρόωμη ήβη. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα παιδιά ήρθαν σε επαφή με κρέμες, αλοιφές, τονωτικά μαλλιών ή φάρμακα από άλλα μέλη της οικογένειας. Επίσης δηλητηρίαση από συνταγογραφούμενο σκεύασμα DES από σφάλμα στο στάδιο της παραγωγής, προκάλεσε έξαρση της πρόωμης ήβης σε δύο νοσοκομεία. Οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης πλάσματος ήταν υψηλώς διαφοροποιημένες. Μια μικρή συκέντρωση οιστραδιόλης πλάσματος ωστόσο δεν απέκλειε την οιστρογονικής αιτιολογίας ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Η εξωγενής έκθεση σε οιστρογόνα θα πρέπει πάντα να αποκλείεται για την αποφυγή μιας άσκοπης λαπαροτομίας. Η σημασία της τοπικής εφαρμογής οιστρογόνων στην πρόκληση πρόωμης ήβης αποδείχτηκε από την αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης πρόωμης ήβης σε 102 που χρησιμοποιούσαν προϊόντα μαλλιών που περιείχαν οιστρογόνα (7,8%) (Zimmerman et al., 1995) και σε κοπέλες που χρησιμοποιούσαν προϊόντα μαλλιών που περιείχαν ορμόνες του πλακούντα (Tiway, 1998). Οι παραπάνω συγγραφείς τόνισαν τη

σημασία της αναζήτησης των προϊόντων που χρησιμοποιούσαν τα παιδιά αυτά. Η δόση η οποία προκάλεσε πρόωμη ήβη δεν είναι επακριβώς γνωστή, όμως η ημερήσια δόση των 330μg την ημέρα θεωρήθηκε ικανή να προκαλέσει συμπτώματα (Peter et al. 1995). Συγκριτικά, η έναρξη της ήβης σε κοπέλες με σύνδρομο Ullrich-Tyner μπορεί να επιτευχθεί με αυξανόμενες δόσεις των 5-25μg 17β-οιστραδιόλη ημερησίως. Έτσι δεν είναι παράξενο να πούμε ότι η ημερήσια έκθεση σε 330 μg οιστραδιόλης προκάλεσε όλα τα συμπτώματα της πρόωμης ήβης συμπεριλαμβανομένης και της ωρίμανσης των οστών. Θα πρέπει να τονιστεί ότι, σε αντίθεση με ασθενείς με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων ή σύνδρομο McCune-Albright, κανείς ασθενής με περιφερική πρόωμη ήβη (ψευδή) λόγω έκθεσης σε εξωγενή οιστρογόνα, δεν ανέπτυξε πρόωμη ήβη κεντρικού τύπου.

Δύο επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν την ανάπτυξη πρόωμης ήβης παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η πρώτη έγινε σε Ιταλικά σχολεία μεταξύ 1977 και 1979. παρατηρήθηκε αύξηση του στήθους σε αρκετές εκατοντάδες παιδιά σε σχολεία στο Μιλάνο. Οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στο πλάσμα ήταν ελαφρά αυξημένες. Η κλινική εικόνα ήταν ελαφριάς μορφής. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ανάπτυξη του στήθους ήταν σταδίου Tanner 2. Η προέλευση των οιστρογόνων που προκάλεσαν την πρόωμη ήβη δεν απομονώθηκε αλλά ενοχοποιήθηκαν οι ανεξέλεγκτες προμήθειες των πουλερικών και βοοειδών που ήταν μολυσμένα με οιστρογόνα. Έκπληξη προκάλεσε το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός παιδικών τροφών από ομογενοποιημένο κρέας περιείχαν DES και είχαν οιστρογονική δράση. Ωστόσο ο αριθμός των δηλητηριασμένων παιδικών δειγμάτων μειώθηκε στο μηδέν μεταξύ 1980 και 1982. Καθώς όμως και μεγαλύτερα παιδιά παρουσίασαν συμπτώματα, οι παιδικές τροφές δεν θα μπορούσαν από μόνες τους να εξηγήσουν το πρόβλημα. Θηλαρχή εμφανίστηκε σε 21,2% σε κορίτσια 1-2 ετών και γυναιομαστία στο σε 36,6% σε αγόρια 1-2 ετών. Τα υψηλότερα νούμερα εμφανίστηκαν στο Μιλάνο.

Η δεύτερη, ακόμη μεγαλύτερη επιδημία παρουσιάστηκε στο Puerto

Rico. Αρχικά περισσότερα από 500 παιδιά σε χρονικό διάστημα 7 ετών παρουσίασαν πρώιμη ήβη. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσίασαν πρώιμη θηλαρχή, αλλά ένας σημαντικός αριθμός (158) παρουσίασε επιπλέον επιτάχυνση της ωρίμανσης. Η περιεκτικότητα των τροφών σε οιστρογόνα –η αρχική υποψία ήταν για την DES- και φυτοοιστρογόνα είχαν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της επιδημίας. Παρ' όλα αυτά μέχρι σήμερα καμία ουσία δεν έχει βρεθεί στα δείγματα.

Σε μετέπειτα έρευνα σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε για παιδιά <2 ετών με πρώιμη θηλαρχή και κατανάλωση σόγιας και διαφόρων τύπων κρέατος. Ωστόσο σε >50% των περιπτώσεων δεν υπήρξε καμία έκθεση σε κανέναν από τους παράγοντες κινδύνου. Έτσι η αξία της στατιστικής ανάλυσης παραμένει αμφίβολη. Επιπλέον δεν λήφθηκε υπόψη η πιθανή δοσοεξαρτώμενη εκδοχή. Σε μια πρόσφατη αναφορά από το Puerto Rico συλλέχθηκαν περισσότερες από 3000 περιπτώσεις. Παρ' όλο που τα αποτελέσματα των κλινικών και εργαστηριακών ερευνών και το προστατευτικό αποτέλεσμα συγκεκριμένων διαιτολογίων συνηγορούσαν υπέρ της μόλυνσης των φαγητών με οιστρογόνα, καμία συγκεκριμένη ουσία δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι σήμερα.

Οι επιδημίες πρώιμης ήβης στην Ιταλία και το Πουέρτο Ρίκο έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον στο ερώτημα εάν η πρόκληση της ήβης είναι θεωρητικά δυνατή από την πρόσληψη οιστρογόνων από το φαγητό και συγκεκριμένα το κρέας και τα παράγωγά του και επίσης ποια είναι η

ασφαλής ποσότητα πρόσληψης εξωγενώς χορηγουμένων οιστρογόνων για παιδιά. Οι οδηγίες του Αμερικανικού οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων (FDA) ορίζουν ως μέγιστη επιτρεπόμενη πρόσληψη, το 1% της φυσιολογικής ποσότητας οιστρογόνων που παράγεται φυσιολογικά στα παιδιά αυτής της ηλικίας. Έτσι η αποδεκτή πρόσληψη οιστραδιόλης ορίστηκε στα 0.43ng την ημέρα για τα αγόρια και στα 3,24ng για τα κορίτσια.

Η πρόσληψη οιστραδιόλης θα εξαρτηθεί τελικά από την συγκέντρωση στεροειδών στο κρέας. Μία έρευνα έδειξε ότι βοοειδή που είχαν πάρει θεραπεία στεροειδών είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης από αυτών που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι υπάρχει ακόμη αρκετός σκεπτικισμός για τη μέθοδο μέτρησης των επιπέδων των στεροειδών στο κρέας. Μία φυσιολογική δίαιτα των 2000 kcal την ημέρα με 100 gr κρέας μπορεί να οδηγήσει σε μέγιστη κατανάλωση 1600 ng οιστραδιόλης. Αυτή η ποσότητα είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτή που θέτει ως όριο η FDA. Αυτό δείχνει ότι τα παιδιά μπορεί να έλθουν σε επαφή με σημαντική ποσότητα οιστρογόνων από τα φαγητά. Ωστόσο για να παρουσιαστεί ψευδής πρώιμη ήβη, αυτή η έκθεση θα πρέπει να είναι συνεχής για μια περίοδο αρκετών μηνών. Στην βιβλιογραφία δεν έχουν περιγραφεί έως τώρα, αποδεδειγμένα, περιπτώσεις πρόκλησης πρώιμης ήβης από δηλητηρίαση από φαγητά που περιείχαν οιστρογόνα. Τα σημεία που έχουν παρατηρηθεί από μακροχρόνια αλλά μετρίου βαθμού έκθεση σε οιστρογόνα δεν συνδέονται με αυτά της πρώιμης ήβης.

Πρώιμη ήβη σε παιδιά μετά τη χορήγηση οιστρογόνων

Reference	n/sex	Age (years)/breast stage (B)	Plasma oestradiol (pg/ml)	Mode of exposure	Substance and dose
Hesselvik (1952)	1/m	0,8/B3	-	Transdermal	DES
Prouty (1952)	1/m	4/B3	-	Transdermal+ inhalation	DES
Cook et al (1953)	2/f	4-7/B2-3	-	Ingestion	DES(2mg/day for 4weeks)
Green (1958)	2/1f+1m	2-3/B3	-	Ingestion+ transdermal	DES (pellets and paste on poultry farm)
Hertz (1958)	4/1f+3m	2-3/B3	-	Ingestion	Oestrone /150µg per day
Weber et al (1963)	7/4f+3m	1,7-8,6/B2-3?	UE undetected	Ingestion	DES contamination of INH tablets (12-90 µg/day)
Landolt and Murset	4/1f+3m	0,25-9/B2-3	-	Transdermal+ ingestion	DES in hair lotion or ointment (25-250 mg/child)
Beas et al	7/3f+4m	0,3-2/B2-3	-	Transdermal	Oestrogenic effect equivalent to 0,1 mg oestradiol benzoate
Fara et al (1979)	323/110f+ 223m	3-14/B2	Slightly increased UE	Ingestion?	Oestrogens in uncontrolled poultry and beef?
Ramos amd Bower (1969)	1/f	3,3/B2	UE 4µg/24h	Transdermal	Oestrogens in facial creams (2500 units/6 months)
Kimball et al. (1981)	8/7f+1m	B2-3	-	Ingestion?	Oestrinyl in cow's milk
Edidin and Levitsky	1/m	5/B3	114	Hair cream	1,01 mg 'natural' oestrogens per 2 oz jar hair cream
Pasquino et al. (1982)	3/f	0,75-7/B2	<10	Ingestion?	Not clarified (oestrogen contaminated meat suspected)
Halperin and Sizonenko (1983)	1/m	6,5/B3	14	Transdermal	Oestrone, DES, extracts of ovaries
Freni-Titulaer et al. (1986)	120/f	0,5-8/B2	-	Not known	No risk factor or substances found
Nizzoli et al. (1986)	73/45f+ 28m	1-2/B2	-	Not known	No risk factor or substances found, except residence in Milan
Peter et al. (1995)	1/f	2/B2-3	20	Transdermal	330 µg 17b-oestradiol/day
Zimmerman et al. (1995)	8/-	-/-	normal	Transdermal	Oestrogens in hair care products
Tiwary (1998)	4/f	1-7/B1-3	6	Transdermal	Oestriol (16-20mg/g), 17b-oestradiol (0,04 mg/g) in hair products
For comparison: Illig et al. (1990)	9/f	11,7-14,4/ B1→2 B2→5 B3→5	6,8+/-1,7 14+/-7,1 20+/-11,6 54+/-26,3	----- Transdermal Substitution Treatment	No therapy 5µg17b-oestradiol/day 10µg17b-oestradiol/day 25µg17b-oestradiol/day

UTS=Ullrich-Turner syndrome, f=female, m=male, DES=diethylstilboestrol, INH=isonicotinic acid hydrazide, UE=urinary oestrogens

Διαγνωστική προσέγγιση της ασθενούς με ομόφυλη πρώιμη ήβη

Τσάμη Χαραλαμπία

Η αρχική εκτίμηση της ασθενούς με ομόφυλη πρώιμη ήβη πρέπει καταρχήν να περιλαμβάνει τη λήψη ενός προσεκτικού ιστορικού, οικογενειακού και ατομικού, την εκτέλεση μιας λεπτομερούς φυσικής εξέτασης, καθώς και έναν ενδελεχή παρακλινικό έλεγχο, πρωτίστως ακτινολογικό και ενδοκρινολογικό.

Υπάρχει συχνά ένα οικογενειακό ιστορικό ήπιας πρώιμης ανάπτυξης σε συγγενείς των παιδιών με ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη μεταξύ

των ηλικιών 6 και 8, ενώ σε παιδιά με αναμνηστικό χαμηλού βάρους κυήσεως και πτωχής θρέψης, πιθανολογείται η εμφάνιση ατελούς πρώιμης ήβης, σύμφωνα με στατιστικές μελέτες του Ενδοκρινολογικού Τμήματος του “Sydney Children’s Hospital” κατά τα έτη 1988 έως και 2001 (Arch Dis Child 2005; 90: 258-261). Οποσδήποτε, ένα ολοκληρωμένο οικογενειακό ιστορικό πρέπει επίσης να περιλαμβάνει συγγενή νοσήματα, όπως τη νευροϊνωμάτωση.

Πίνακας 1: Η κατάσταση του βάρους, το βάρος γέννησης και δεδομένα για την κυοφορία 89 καταγεγραμμένων περιστατικών πρώιμης ήβης στο ενδοκρινολογικό τμήμα του “Sydney Children’s Hospital” (12/1988 - 05/2001)

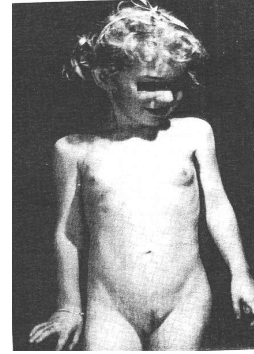
	Whole group n=89	Weight status		Gestation		Birth weight	
		Overweight/ obese n=58	Normal n=31	Premature ($<37/40$) n=20	Term n=64	SGA n=28	AGA n=53
Age‡	6.9 [2.7–8.6]	6.7 [2.7–8.6]	7.1 [2.7–8.5]	7.6 [4.1–8.5]	6.7** [2.7–8.6]	6.5 [2.7–8.6]	7.0 [2.8–8.4]
Weight SDS†	1.7 (1.3 to 2.0)	2.5 (2.2 to 2.9)	0.0 (–0.3 to 0.3)	0.6 (–0.1 to 1.2)	2.0*** (1.6 to 2.4)	1.4 (0.7 to 2.1)	1.8 (1.4 to 2.3)
BMI SDS†	2.4 (1.9 to 2.9)	3.7 (3.2 to 4.2)	0.1 (–0.3 to 0.4)	1.2 (0.2 to 2.2)	2.8** (2.2 to 3.4)	2.2 (1.3 to 3.2)	2.6 (1.9 to 3.2)
% overweight/obese (n)	65% (58)			40% (8)	72%** (46)	57% (16)	68% (36)
Gestational age‡	39 [25–42]	40 [25–42]	38 [29–42]	34 [25–36]	40 [37–40]	39 [25–42]	39 [25–42]
% premature (n)	24% (20)	15% (8)	40%** (12)			18% (5)	28% (15)
Birth weight SDS†	–0.4 (–0.7 to –0.2)	–0.2 (–0.5 to 0.1)	–0.8* (–1.1 to –0.4)	–0.7 (–1.2 to –0.3)	–0.3 (–0.6 to 0.0)	–1.4 (–1.8 to –1.1)	0.1 (–0.1 to 0.3)
% SGA (n)	35% (28)	31% (16)	41% (12)	25% (5)	38% (23/61)		
Gain in weight SDS†	2.0 (1.7 to 2.4)	2.7 (2.3 to 3.1)	0.7*** (0.3 to 1.1)	1.3 (0.7 to 1.9)	2.3* (1.9 to 2.7)	2.8 (2.2 to 3.4)	1.7** (1.3 to 2.2)
% normal weight+ Term + AGA (n)	12% (11)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

†Mean (95%CI), ‡median [range].
*p<0.05, **p≤0.01, ***p≤0.001.

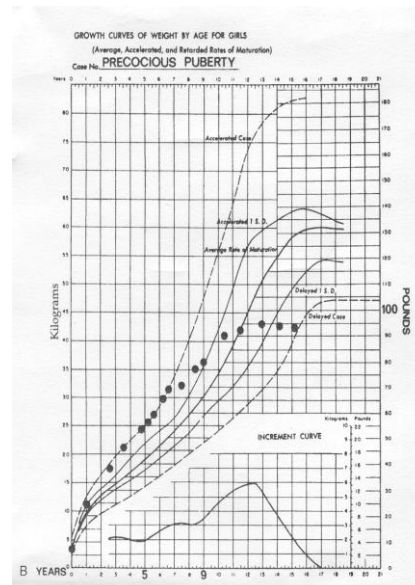
Ανασκοπώντας το ατομικό ιστορικό του παιδιού, ο κλινικός ιατρός οφείλει να αναζητήσει ιστορικό ενδεικτικό βλάβης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, όπως τραύμα κατά τη γέννηση, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, επιληπτικές κρίσεις, πονοκεφάλους, εμέτους (ιδίως πρωινούς), ακτινοβόληση του εγκεφάλου, οπτικές διαταραχές ή οποιασδήποτε άλλης φύσεως νευρολογικά συμπτώματα. Η αυξημένη όρεξη, ο ταχύς ρυθμός σωματικής ανάπτυξης και η συναισθηματική αστάθεια υποδεικνύουν μια σημαντική επίδραση οιστρογόνων. Η συνήθης πορεία και χρονική εξέλιξη των καταστάσεων στην πρόωμη ήβη σχετίζεται με αυτήν στη φυσιολογική ήβη, ενώ μια ταχεία κλινική εξέλιξη συνηγορεί υπέρ μιας οιστρογονοπαραγωγού αλλοιώσεως. Αντίθετα, κοιλιακοί πόνοι, συμπτώματα από το ουροποιητικό και γαστρεντερικές ενόχλησεις είναι συνήθεις σε περιπτώσεις μαζών εντοπισμένων στην κοιλιακή χώρα.

Η εμμηνορρυσία μπορεί να αποτελέσει το πρώτο σημείο προωρότητας της ήβης σε ασθενείς με αληθή οστική προωρότητα και ψευδή πρόωμη ήβη. Σε ορισμένα παιδιά δεν εντοπίζονται εμφανώς τα σημεία της ήβης, αν και στα συγκεκριμένα κορίτσια σχεδόν πάντα συνυπάρχουν επαναλαμβανόμενα έμμηνα.

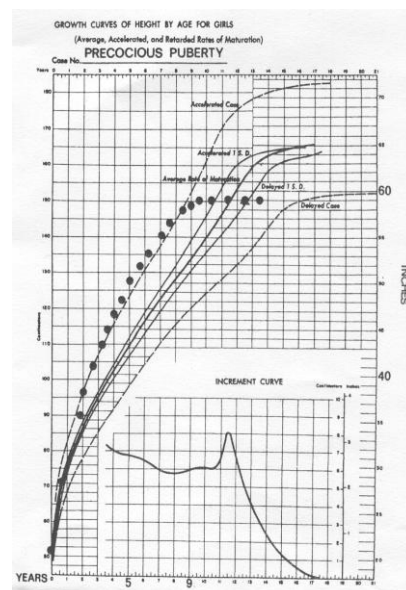
Τα διαγράμματα της σωματικής ανάπτυξης των κορασιδών οφείλουν, σαφώς, να είναι ακριβή και σύγχρονα, καθώς η αναπτυξιακή έκρηξη συχνά συσχετίζεται με την ορμητική εκδήλωση της πρόωμης ήβης. Το εύρημα της επιταχυνόμενης ανάπτυξης και της προηγμένης σκελετικής ωρίμανσης είναι καθοριστικό στη διάκριση μεταξύ αληθούς πρόωμης ήβης και πρόωμης θηλαρχής. Η φωτογραφία και τα διαγράμματα της σωματικής ανάπτυξης μιας ασθενούς με ιδιοπαθή πρόωμη ήβη, η οποία δεν είχε λάβει αγωγή, παρατίθενται παρακάτω.



Εικ. 1: 3,5 Ετών ασθενής με ιδιοπαθή αληθή πρόωμη ήβη

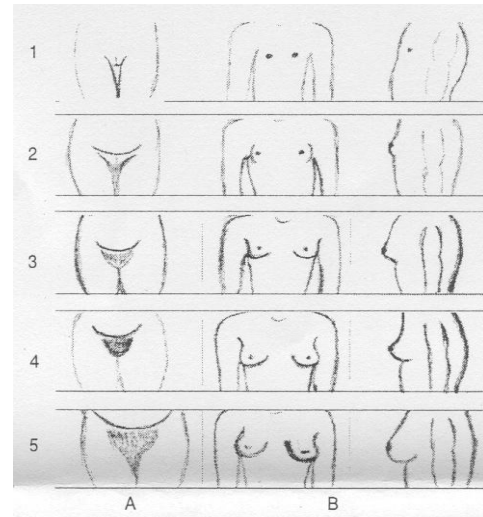


Εικ. 2: Διάγραμμα βάρους



Εικ. 3: Διάγραμμα ύψους

Η φυσική εξέταση πρέπει, λοιπόν, απαραίτητα να περιλαμβάνει μετρήσεις του ύψους και του βάρους του παιδιού. Μια αδρή νευρολογική εκτίμηση με έλεγχο των οπτικών πεδίων και αναζήτηση ενδεικτικών σημείων οιδήματος της οπτικής θηλής κατά τη βυθοσκόπηση, κρίνεται επίσης αναγκαία. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να μην παραλείψει την σχολαστική επισκόπηση του δέρματος, αναζητώντας την τριχωση του εφηβαίου και την ύπαρξη υπερχρώων κηλίδων ή νευρινομάτων. Σε ασθενείς με νευροϊνωμάτωση, οι café au lait κηλίδες είναι πολλαπλές καφεοειδούς χρώματος με ομαλά όρια, ενώ στην περίπτωση του συνδρόμου McCune-Albright's είναι χαρακτηριστικές η μία ή περισσότερες μεγάλες κηλίδες με ανώμαλα χείλη. Όσο αφορά τους αδένες στα κορίτσια με ομόφυλη πρώιμη ήβη, σημαντική είναι, βεβαίως, η ψηλάφηση του θυρεοειδούς και η επισήμανση τυχόν προφανών κλινικών σημείων σοβαρής υποθυρεοειδοπάθειας (αλλαγές στα μαλλιά και το δέρμα, αδύνατος σφυγμός κ.τ.λ.). Η αντικειμενική εξέταση οφείλει να επεκτείνεται και προς τους μαστούς, αφού μας ενδιαφέρουν τόσο το μέγεθος τους, όσο και η σταδιοποίηση της ανάπτυξής τους. Κατ' αυτόν τον τρόπο, σταδιοποιούνται τα σημεία της εφηβείας ανάλογα με το εφηβικό τρίχωμα των γεννητικών οργάνων και το μέγεθος της ανάπτυξης των μαστών (κατά Tanner). Η ανάπτυξη στο πρώτο στάδιο είναι ουσιαστικά μηδέν και ομοιάζει με την παιδική, ενώ το πέμπτο στάδιο της ανάπτυξης είναι εκείνο του ενηλίκου: η θηλαία άλω του μαστού έχει υποχωρήσει στο ίδιο επίπεδο με το μαστό και το τρίχωμα είναι τραχύ, πυκνό, βοστρυχοειδές και εκτείνεται στους μηρούς. Ο προσδιορισμός του σταδίου ανάπτυξης είναι χρήσιμος, όχι μόνο για την ταξινόμηση της φυσικής προόδου στην εφηβεία, αλλά και για την ερμηνεία των εργαστηριακών δεδομένων, όπως είναι ο αιματοκρίτης και η αλκαλική φωσφατάση, τα επίπεδα της οποίας ακολουθούν μάλλον το στάδιο ανάπτυξης και όχι την ηλικία του νέου ατόμου, με χαρακτηριστική άνοδο στην περίοδο ταχείας αύξησης του ύψους.

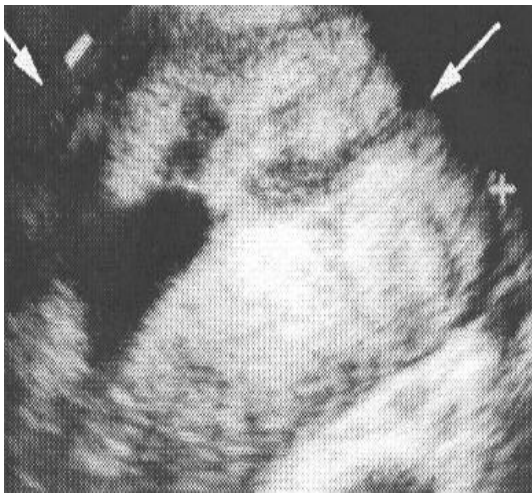


Εικ. 4: Τα στάδια ανάπτυξης κατά Tanner στα κορίτσια (Α: ηβικό τρίχωμα, Β: μαστός)

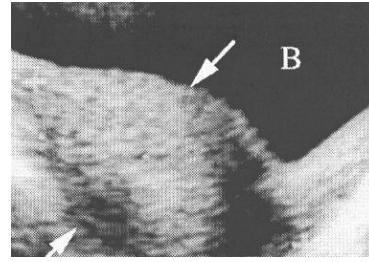
Συνεχίζοντας τη φυσική εξέταση, το ενδιαφέρον μας μετατοπίζεται επί των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, προς την εξακρίβωση πιθανής οιστρογονικής επίδρασης (διόγκωση των μικρών χειλέων, πάχυνση του βλεννογόνου του κόλπου και λευκόρροια). Εάν το νεαρό κορίτσι προσεγγιστεί με έναν ιδιαίτερα προσεκτικό τρόπο, είναι συχνά εφικτή η διεξαγωγή εξονυχιστικής αμφίχειρης ορθικής – κοιλιακής εξέτασης. Όταν, λοιπόν, υφίστανται ωθητικές εξεργασίες καθίστανται με αυτόν τον τρόπο προσπελάσιμες και εύκολα ψηλαφητές. Για την καλύτερη εκτίμηση των ωθητικών μαζών, όμως, προτιμάται η μέθοδος της υπερηχοτομογραφίας. Κορίτσια με αληθή πρώιμη ήβη έχουν, λόγω των υψηλών επιπέδων των γοναδοτροπινών, ήπια διογκωμένες ωθήκες με πολλαπλές μικρές θυλακιώδεις κύστες, οι οποίες κατά την εφηβεία προσομοιάζουν των ωθηκών στα κορίτσια με φυσιολογική ήβη. Μια μονήρης μεγάλη ωθηκική κύστη από την άλλη πλευρά, μπορεί να προσανατολίσει την κλινική σκέψη προς το σύνδρομο McCune-Albright's.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει, σαφώς, να γίνει για το υπερηχογράφημα, το οποίο γενικότερα αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (μαζί με τον προσδιορισμό της ηλικίας των οστών) κατά τη μελέτη της πυέλου στα μικρά παιδιά, αποδίδοντας την απαραίτητη έμφαση στις ωθήκες

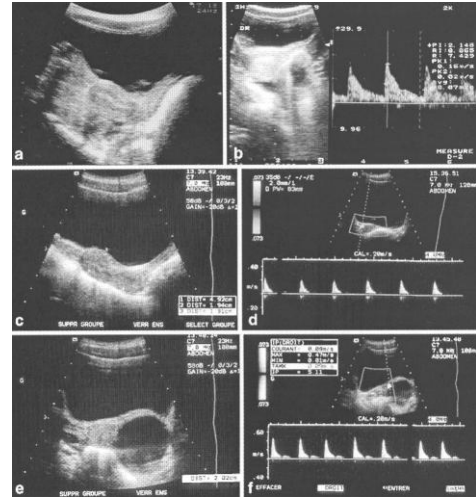
και τα επινεφρίδια, όταν κρίνεται αναγκαίο. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μικρές και πολλαπλές ωθητικές κύστεις ή θυλάκια δύναται να παρατηρηθούν σε κορίτσια με αληθή πρώιμη ήβη κατεξοχήν, μα και σε αυτά με ψευδή. Η ψευδής πρώιμη ήβη που προκαλείται από την αυτόνομη έκκριση οιστρογόνων ενός ωθητικού όγκου θα εντοπιστεί από την ασυμμετρία των ωθηκών του παιδιού και από την υπερηχογραφική εικόνα της μάζας αυτής καθ' εαυτής. Σε κορίτσια προ της εφηβείας, το εύρημα του αυξημένου μεγέθους της μήτρας και μια καλά αφορισμένη ηχώ απήχησης κεντρικά του ενδομητρίου σηματοδοτούν μία αυξημένη κυκλοφορία οιστρογόνων οποιασδήποτε αιτιολογίας. Όσο αφορά τη μελέτη (με τη βοήθεια του Doppler) της αιματικής κυκλοφορίας στη μητριαία αρτηρία, την κρίνουμε απαραίτητη για την παρακολούθηση κοριτσιών με πρώιμη ήβη, καθώς οι τροποποιήσεις της εν λόγω κυκλοφορίας εμφανίζονται πρωιμότερα των μορφολογικών αλλαγών των εσωτερικών γεννητικών οργάνων. Άλλωστε, ο υπερηχογραφικός έλεγχος συμβάλλει επιπλέον στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής, γεγονός που ενισχύει τους λόγους προτίμησης της συγκεκριμένης μεθόδου.



Εικ. 5: Μεγάλος ορμονοπαραγωγός όγκος ωθήκης σε 2-χρονο κορίτσι.



Εικ. 6: Η διογκωμένη μήτρα στο ίδιο κορίτσι (B: κύστη).



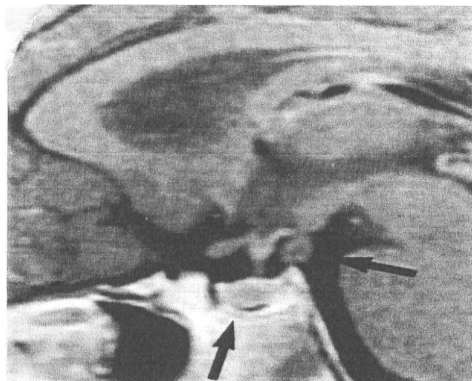
Εικ. 7: (a-f) Κορίτσι με McCune- Albright's σύνδρομο

a και b: Στα 3 της έτη εμφάνιση εμμηνορρυσία που επιβεβαιώθηκε υπερηχογραφικά.

c και d: Μετά τη θεραπεία, η μήτρα διατήρησε υπερηχογραφικά τον εφηβικό τύπο, ενώ το Doppler Ομαδοποιήθηκε.

e και f: Ένα χρόνο αργότερα η ασθενής εμφάνισε ξανά εμμηνορρυσία: Το US αποκάλυψε μια ωθηκική κύστη, ενώ η διαστολική ροή στο Doppler υποδεικνύει την ανάγκη προσαρμογής της αγωγής.

Αντίθετα, σε περίπτωση υποψίας δυσπλασίας του ινώδους ιστού (όπως για παράδειγμα στο σύνδρομο McCune-Albright's), επιδιόμαστε συμπληρωματικά στη λεπτομερή εξέταση του σκελετού του παιδιού, ενώ σε υποψία ομόφυλης πρώιμης ήβης κεντρικής αιτιολογίας ελέγχουμε το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Εξέταση εκλογής θεωρείται η Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου, η οποία συχνά απεικονίζει ενδοκρανιακές αποστιτανώσεις, διόγκωση του τουρκικού επιπιπίου, περιοχές ινώδους δυσπλασίας του παρεγχύματος και ποικίλους όγκους του εγκεφάλου (μεταξύ των οποίων έμφαση προσδίδεται στις εξεργασίες της φαιάς ουσίας).



Εικ. 8: Αμάρτωμα υποθαλάμου (δεξιό βέλος) σε μαγνητική εγκεφάλου

Σε ένα παιδί με ομόφυλη πρώιμη ήβη, ο εργαστηριακός έλεγχος που θα ακολουθήσει εξαρτάται από την αρχική κλινική εκτίμηση του παιδιού. Εάν η φυσική εξέταση πιστοποιήσει μια οιστρογονική επίδραση στο βλεννογόνο του κόλπου και τα διαγράμματα ανάπτυξης αποκαλύψουν επίσπευση αυτής, τότε απαιτείται πιο εκτενής εργαστηριακός έλεγχος. Εάν όμως, από την άλλη πλευρά, υπάρχει κλινική υποψία πρώιμης θηλαρχής, στα αρχικά διαγνωστικά τέστ θα απαιτηθούν συμπληρωματικά ακτινογραφίες του αριστερού χεριού και καρπού για την εκτίμηση της οστικής ηλικίας. Έτσι λοιπόν, η ύπαρξη διόγκωσης των μαζικών αδένων με φυσιολογική οστική ηλικία συνηγορεί υπέρ της πρώιμης θηλαρχής, ενώ η προχωρημένη οστική ηλικία υπέρ της πρώιμης ήβης. Ο ακτινολογικός έλεγχος, άλλωστε, για την εκτίμηση της σκελετικής ωρίμανσης είναι η μόνη πιο χρήσιμη μέθοδος της αξιολόγησης ενός παιδιού με πρώιμη ήβη. Η οστική ηλικία, δε, είναι σημαντικότερη της χρονολογικής και του ύψους κατά ηλικία στους ασθενείς με αληθή πρώιμη ήβη. Αντίθετα, το κολπικό επίχρισμα, το οποίο αποτελεί ιστολογικό δείκτη ωρίμανσης, επιβεβαιώνει την κλινική υποψία πρώιμης ήβης (ουσιαστικά την οιστρογονοποίηση) και είναι επίσης χρήσιμο για τον καθορισμό της αγωγής που θα ακολουθηθεί. Ένα τυπικό κολπικό επίχρισμα σε κορίτσια με πρώιμη ήβη αναδεικνύει σε ποσοστό 35% επιπολής, σε ποσοστό 50% ενδιάμεσα και στο 15% παραβασικά κύτταρα. Τα ευρήματα της υπερβολικής έκκρισης

οιστρογόνων (>40% επιπολής κύτταρα) εγείρουν, σαφώς, την υποψία μιας οιστρογονοπαραγωγού αλλοιώσεως.

Εάν η οιστρογονική επίδραση στον κόλπο είναι περιορισμένη, ο ρυθμός ανάπτυξης φυσιολογικός και η οστική ηλικία επίσης φυσιολογική, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται ανά τρίμηνο, ώστε να καταγράφεται η πρόοδος της σεξουαλικής ωρίμανσης και να αξιολογείται η πορεία της γραμμικής σωματικής ανάπτυξης. Δεν είναι ασύνηθες για ένα παιδί να παρουσιάσει ένα ή περισσότερα παροδικά επεισόδια πρώτης διόγκωσης των μαστών και επιταχυνόμενης σωματικής ανάπτυξης, τα οποία συχνά υποστρέφουν χωρίς θεραπεία. Άλλα παιδιά ακολουθούν έναν εξαιρετικά αργό ρυθμό εξέλιξης της πρόωρης ήβης, χωρίς να εμφανίσουν ταχεία σκελετική ωρίμανση, και φθάνουν στο φυσιολογικό ύψος του ενήλικα, εντός των αναμενόμενων ορίων, άνευ ιατρογενούς παρεμβάσεως.

Εάν η ασθενής, από την άλλη πλευρά, παρουσιάσει επιταχυνόμενη σεξουαλική ωρίμανση, προχωρημένη οστική ηλικία ή σημεία επίδρασης των οιστρογόνων επί του κολπικού βλεννογόνου, συνιστάται άμεσα η παραπομπή της σε έναν εξειδικευμένο ενδοκρινολόγο της παιδικής ηλικίας. Έτσι λοιπόν, για τη διάγνωση της κεντρικής αιτιολογίας πρώιμης ήβης απαραίτητη κρίνεται η μέτρηση των επιπέδων των LH, FSH, TSH (η τελευταία σε υποψία υποθυρεοειδισμού) και οιστραδιόλης. Η ερμηνεία των επιπέδων της FSH και της LH, δε, εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη κάθε φορά μέθοδο. Οι τελευταία διαθέσιμες μέθοδοι περιλαμβάνουν ραδιοανοσολογικές (IRA) τεχνικές και τις νεότερες και περισσότερο ευαίσθητες ανοσοραδιομετρικές (IRMA), ανοσοχημειομετρικές και ανοσοροομετρικές (IFMA) μεθόδους. Εφόσον η έκκριση των FSH και LH σχετίζεται με τον ύπνο στη νεαρή εφηβεία, η τυχαία μέτρηση των επιπέδων τους κατά τη διάρκεια της ημέρας ίσως δε βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρώιμης θηλαρχής, ψευδούς πρώιμης ήβης και κεντρικής αιτιολογίας πρώιμης ήβης. Τα επίπεδα των FSH και LH εντός των προεφηβικών ορίων καταμετρώνται συχνά στα αρχικά στάδια της αληθούς πρώιμης ήβης. Παρόλα αυτά, τυχαία μέτρηση των

επιπέδων της LH εντός των εφηβικών ορίων υποδεικνύουν προχωρημένη κεντρικής αιτιολογίας πρώιμη ήβη (σταδίου 3 κατά Tanner). Όσο αφορά τις τυχαίες μετρήσεις των επιπέδων της FSH, θεωρούνται λιγότερο χρήσιμες καθώς, γενικά, διακυμαίνονται μεταξύ των ίδιων ορίων τόσο στην πρώιμη θηλαρχή, όσο και στην κεντρικής αιτιολογίας πρώιμη ήβη. Σε αυτές τις περιπτώσεις καταφεύγουμε στις σύγχρονες IRMA μεθόδους, οι οποίες μας εξασφαλίζουν περισσότερο ευαισθητά αποτελέσματα ως προς τη διαφοροδιάγνωση των ανωτέρω καταστάσεων.

Η δοκιμασία διέγερσης της GnRH συμβάλλει επίσης στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρώιμης θηλαρχής, ψευδούς πρώιμης και αληθούς (κεντρικής αιτιολογίας) πρώιμης ήβης. Ασθενείς με αληθή πρώιμη ήβη επιδεικνύουν νυκτερινές εκκρίσεις FSH και LH και μία εφηβικού τύπου, LH

δεσπόζουσα ανταπόκριση στην εν λόγω δοκιμασία, ενώ κορίτσια με πρώιμη θηλαρχή επιδεικνύουν μία προεφηβικού τύπου FSH δεσπόζουσα ανταπόκριση και αυτά με ψευδή πρώιμη ήβη μια συγκεκριμένη ανταπόκριση στην GnRH. Το εύρημα των υψηλών επιπέδων οιστραδιόλης (100 – 200 pg/ml), τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και η συγκεκριμένη ανταπόκριση στην GnRH πιθανολογεί την παρουσία οιστρογόνο-παραγωγού όγκου ή κύστεως, μολονότι η συγκεκριμένη διάγνωση οφείλει να επιβεβαιώνεται υπερηχογραφικά. Η δοκιμασία διέγερσης της GnRH είναι, τέλος, εξαιρετικά χρήσιμη για την εκτίμηση της ανταπόκρισης ενός κοριτσιού στη θεραπεία με τα GnRH ανάλογα.

Συνοψίζοντας ...

Πίνακας 2: Διαγνωστική προσέγγιση πρώιμης ήβης

Ιστορικό:	Σημεία ήβης και χρόνος έναρξης αυτών Προηγούμενα διαγράμματα ανάπτυξης Λοιμώξεις, τραύματα και νευρολογικές διαταραχές του ΚΝΣ Οικογενειακό ιστορικό εφηβείας
Αντικειμενική εξέταση:	Σταδιοποίηση ήβης κατά Tanner Διάγραμμα ανάπτυξης/ετήσιος ρυθμός αύξησης Νευρολογική και Οφθαλμολογική εξέταση Δερματικές βλάβες Ψηλάφηση κοιλίας
Ακτινολογικός έλεγχος:	Ακτινογραφία αριστερού καρπού Υπερηχογράφημα ωοθηκών-μήτρας Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου
Κολπικό επίχρισμα:	
Ενδοκρινολογικός έλεγχος	FSH, LH, οιστραδιόλη TSH, T4, προλακτίνη Δοκιμασία GnRH

Διαφορική διάγνωση ασθενούς με ομόφυλη πρώιμη ήβη

Το ιστορικό και η φυσική εξέταση θα πρέπει να κατευθύνονται προς τις διαγνωστικές πιθανότητες που συζητήθηκαν παραπάνω, χωρίς απαραίτητα ο κλινικός ιατρός να είναι ειδικευμένος στην παιδική ενδοκρινολογία. Πρωτίστως αξίας αποτελεί, σαφώς, η καταμέτρηση των συγκεντρώ-

σεων των γοναδοτροπινών και των στεροειδών ορμονών του φύλου στο πλάσμα, καθώς, στη μεν αληθή πρώιμη ήβη τα επίπεδα των ανωτέρω ορμονών ανευρίσκονται αυξημένα, στη δε ενδογενή παραγωγή στεροειδών τα επίπεδα των γοναδοτροπινών είναι χαμηλά, με των στεροειδών του φύλου αυξημένα.

Νέες ανοσολογικές μέθοδοι υποδεικνύουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις εκδηλώσεις της αυξημένης έκκρισης των γοναδοτροπινών από ένα μόνο

δείγμα αίματος, χωρίς την εκτέλεση της δοκιμασίας διέγερσης. Επιπλέον, όταν οι παραπάνω μέθοδοι εφαρμοστούν σε συλλογές ούρων, έχει αναφερθεί ότι δύναται να υποδηλώσουν την απαρχή της εφηβικής ή πρώιμης εφηβικής ανάπτυξης. Κατά το παρελθόν, η δοκιμασία GnRH ήταν απαραίτητη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αύξηση της LH στην εφηβεία, λόγω της μερικούς επικάλυψης των εφηβικών και των προεφηβικών επιπέδων της ορμόνης στη βασική κατάσταση του οργανισμού. Δεν είναι ακόμη, όμως, πλήρως σαφές πως οι νεότερα εφαρμοσμένες μέθοδοι θα αντικαταστήσουν τη δοκιμασία GnRH στη διάγνωση των ανωμαλιών της ήβης κατά την εφηβεία.

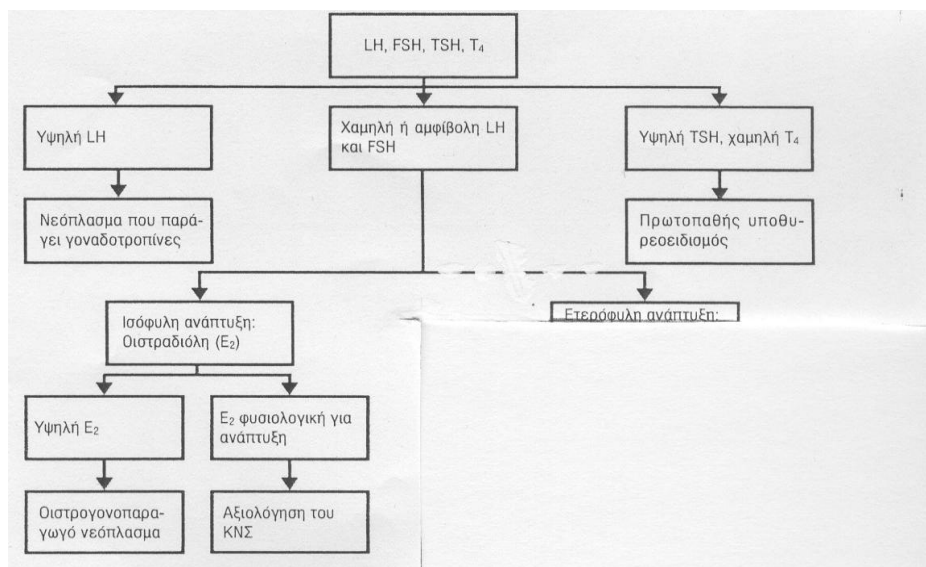
Όσο αφορά τη διαφορική διάγνωση μεταξύ πρώιμης θηλαρχής και κεντρικής αιτιολογίας πρώιμης ήβης, σε ένα μεγάλο βαθμό στηρίζεται στην κλινική εξέταση, μα ίσως χρειαστεί συμπληρωματικά ο προσδιορισμός των επιπέδων της οιστραδιόλης ή των γοναδοτροπινών. Η εκτίμηση του μεγέθους της μήτρας με τη βοήθεια των υπερήχων θεωρείται επίσης χρήσιμη, με δεδομένο ότι η πρώιμη θηλαρχή δεν προκαλεί αύξηση του όγκου της μήτρας (σε αντίθεση με την κεντρικής αιτιολογίας πρώιμη ήβη που προκαλεί). Παρόλα αυτά, ο καθορισμός του μεγέθους του οργάνου δεν συγκαταλέγεται στα πλέον αξιόπιστα κριτήρια διαφορο-

διάγνωσης των δύο κλινικών οντοτήτων. Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες στην παγκόσμια βιβλιογραφία, ορισμένα κορίτσια που αρχικά θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από πρώιμη θηλαρχή καταγράφηκε τελικά πως εμφάνισαν ολική πρώιμη ήβη. Δυστυχώς, δεν είμαστε ακόμη σε θέση να προσδιορίσουμε ποια κορίτσια θα έχουν την τελευταία έκβαση.

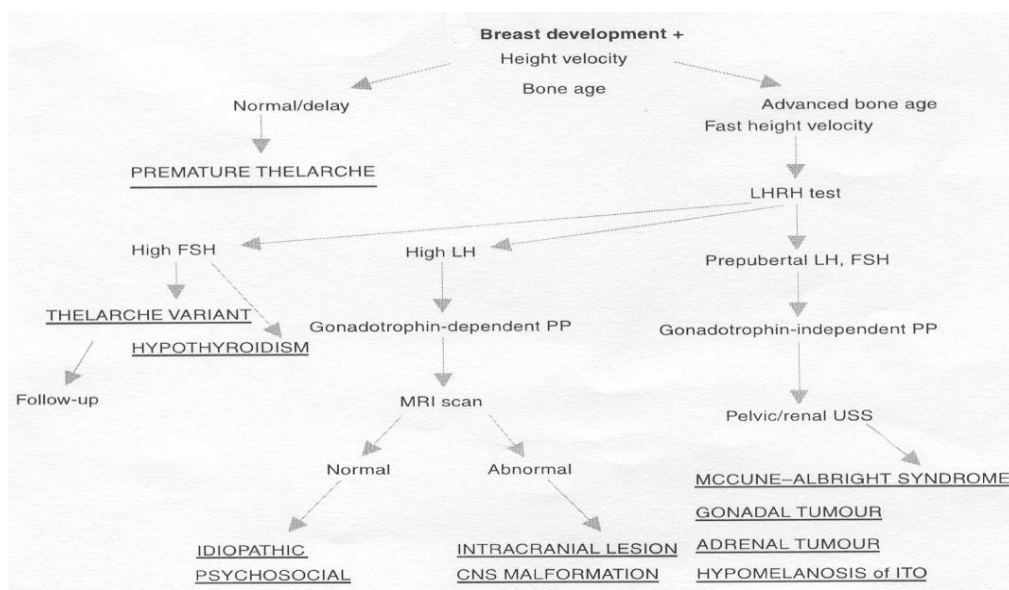
Εκτός των άλλων, η εκδήλωση της αληθούς πρώιμης ήβης ίσως σηματοδοτεί την παρουσία ενός υποθαλαμικού όγκου. Οι ακτινογραφίες του κρανίου δεν είναι συνήθως διαγνωστικές, ενώ η αξονική και δη η μαγνητική τομογραφία συνιστώνται απόλυτα σε παιδιά με αληθή πρώιμη ήβη. Οι συγκεκριμένες μέθοδοι απεικονίζουν σε λεπτές τομές το σύστημα υποθαλάμου – υπόφυσης με εξαιρετική ανάλυση και καθιστούν διαγνώσιμα ακόμη και τα πολύ μικρά υποθαλαμικά αμαρτώματα. Ειδικότερα όμως, η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου υπερέρχει των υπολοίπων απεικονιστικών μεθόδων, ως προς την ακριβέστερη εντόπιση αλλοιώσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, οι οποίες ευθύνονται για την παθογένεση της νόσου. Άλλωστε, η MRI απεικόνιση μας επιτρέπει, κατά τρόπο άριστο, την εξαίρεση βλαβών στο ΚΝΣ με τη χρήση επιθυμητής χρωματικής αντίθεσης στην κλίμακα του γκρι των εκάστοτε δομών.

Πίνακας 3: Διαφορική διάγνωση ομόφυλης πρώιμης ήβης

	Συγκεντρώσεις γοναδοτροπινών	Ανταπόκριση της LH στην GnRH	Συγκεντρώσεις στεροειδών ορμονών του φύλου	Μέγεθος των γονάδων	Διάφορα
Αληθής πρώιμη ήβη	Εφηβικού τύπου	Εφηβική απάντηση	Εφηβικού τύπου	↑/↑↑ (ανάλογα με το στάδιο της ήβης)	CT, MRI εγκεφάλου
Ψευδής πρώιμη ήβη • όγκος κοκκιωματωδών κυττάρων • θυλακιδώδης κύστη	Προεφηβικού τύπου (↓) Προεφηβικού τύπου (↓)	Προεφηβικού τύπου ■ Προεφηβικού τύπου. ■ FSH κ.φ./↑	↑↑↑ οιστραδιόλη Οιστραδιόλη κ.φ./↑↑↑	Διόγκωση ωοθηκών ■ Διόγκωση ωοθηκών ■ Κύστες ορατές στο US	Ψηλάφηση όγκου με εξέταση από το ορθό ■ Αιμορραγία κατά τη μείωση των οιστρογόνων ■ Επανεμφάνιση κύστεων
Πρώιμη θηλαρχή	■ Προεφηβικού τύπου (↓) ■ Νυκτερινές ώσεις FSH σε ορισμένα κορίτσια	■ Προεφηβικού τύπου. ■ FSH συχνά ↑	Οιστραδιόλη κ.φ./↑	■ Ωοθήκες προεφηβικού τύπου, συνήθως με κύστες ■ Μήτρα προεφηβικού τύπου	Εκδήλωση νόσου συχνά προ των 3 ετών



Εικ. 9: Σύντομος ενδοκρινολογικός αλγόριθμος της ομόφυλης πρόωξης ήβης



Εικ. 10: Πληρέστερος αλγόριθμος της ομόφυλης πρόωξης ήβης

Πίνακας 4: Υπερηχογραφικά ευρήματα

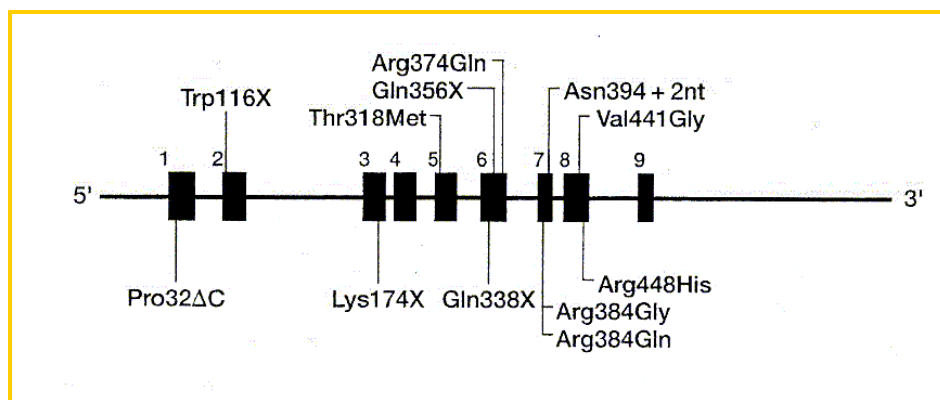
	<i>Προεφηβικά</i>	<i>Πρώιμη ήβη</i>	<i>Αληθής πρώιμη ήβη / έναρξη ήβης</i>
Μήτρα	<2,5 cm ²	<2,5 cm ²	>4 cm ² .
Ωοθήκες • ομοιογενείς • κυστικές	<2,0 ml 80% 20%	<2,0 ml 50% 50%	2-6 ml 20% 80%
Αριθμός κύστεων	<4	<4	>6
Διάμετρος κύστεων	<6 mm	Μικρές/μεγάλες	4-10 mm

Πίνακας 5: Εργαστηριακά τεκμήρια τεχέως εξελισσόμενης ολικής πρώιμης ήβης

ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΜΟΝΩΝ ΦΥΛΟΥ (κατά τη διάρκεια της ημέρας) : ■ Οιστρογόνα E2> 9 pgr/ml ■ Κερατινοποίηση του κόλπου	
ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ > ΥΨΟΣ ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ > ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	
FSH ΚΑΙ LH:	■ Η σχετιζόμενη με τον ύπνο ↑ της LH, πιστοποιεί την απαρχή της εφηβείας ■ LH > 7,5 και FSH > 4,0 IU/L ■ Μετά GnRH αγωνιστή : LH > 15,0 και FSH > 7,5 IU/L
ΑΠΕΚΛΕΙΣΕ:	■ Όγκο ■ Υποθυρεοειδισμό ■ Πρώιμη ήβη ανεξάρτητη της GnRH

Βιβλιογραφία

1. Arch Dis Child, 90:258-261, 2005
 2. Basil C. Tarlatzis and Helen N.Bili: Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and-potential non-assisted reproductive technology applications. Current opinion in Obstetrics and gynecology, 15:259-264, 2003
 3. Basic and Clinical Endocrinology, Francis S. Greenspan.Gordon J. Stre-wler p543-544 &1203-1206
 4. Belinda Pinyerd, PhD, RN, William B.Zipf, MD, FAAP: Puberty-Timing is everything! Journal of Pediatric Nursing, Vol 20, No 2 (April), 2005
 5. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology.Vol 17, No I, pp. 41-56, 2003
 6. Bogin b. Adolescence in evolutionary perspective.Acta paediatr suppl
 7. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al.Standards for ovarian volume in childhood and puberty.Fertil Steril
 8. C.-J.Partsch and W.G.Sippell: Patho-genesis and epidemiology of preco-cious puberty. Effects of exogenous oestro-gens. Human Reproduction Up-date, Vol. 7, No.3 pp. 292-302, 2001. and Vol. 16, No I,pp 129-148, 165-189, 2002
 9. Carlo de Sanctis,Roberto Lala,Patricia Matarazzo,et al. McCune-Albright Syn-drome: A Longitudinal Clinical Study of 32 Patients.Journal of Ped Endoc and Metab, volume 12, No 6,1999
 10. Definitions, Diagnosis, and Treatment. Andvances in Pediatrics, Vol51,pp37-63.
 11. Dorn LD, Susman EJ, Nottelmann ED, et al. Perceptions of puberty: adoles-cent, parent, and health careper-sonnel.
 12. Ducharme J, Collu R: Pubertal Develop-ment: normal, precocious and delayed.Clin Endocrinol Metab 11:57-62,1990
 13. Endocrinology, Leslie J. De Groot p1965-1970 Eur Radiol 15:1296-1309, 2005
 14. Gustafson ML, Lee MM,Scully RE ,et al:Mullerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. N Engl J Med 326:466-471,1992
 15. Jean-Claude Carel, Najiba Lahlou, Marc Roger and Jean Louis Chaus-sain : Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update, Vol.10, No.2 pp. 135-147, 2004
 16. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998 Jan-Feb;11(1):51-8.
 17. Kaplan G, Cromie W,Kelalis P,et al:Gonadal stromaltumors:A report of the prepubertaltesticular tumor regi-stry.J Urol 136:300-302, 1986
 18. Kransdorf MJ,Moser RP,Gilkey FW. Fibrous dysplasia. Radio Graphics 1990;10:519-537
 19. Lara R,Matarazzo P,Sciolla A,Picciotto G,de Sanctis C. La sindrome di McCune-Albright:osservazioni cliniche e terapeutiche. It Pediatr 1997;23:25-32
 20. Masculinizing and Feminizing Syndro-mes Caused by Functioning Tumors. Seminars in Pediatric Surgery vol 6,No 3 :pp 147-155
 21. Muller Jorn MD: Disturbance of puberal development after cancer treatment. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabo-lism Vol. No I, pp 91-103, 2002
 22. Nager GT, Kennedy DW, Kopstein E. Fibrous dysplasia:a review of the disease and ist manifestations in temporal bone. Ann Rhinol Laringol 1982;92 (Suppl):1-52 Novak's Gyneco-logy p793-795
 23. Paul Kaplowitz, MD, PhD: Precocious puberty: Update on Secular Trends, Pediatric Endocrinology, Mark A. Sperling. p355-360
 24. Pediatric and Adolescent Gynecology, 4th edition, S. Jean Emans Marc R. Laufer Donald P. Goldstein p141-148
 25. Rabinovici J, Jaffe RB. Development and regulation of growth and differ-entiated function in human and sub-human primate fetal gonads.Endocr Rev
 26. Shenker A,Weinstein LS, Moran A et al. Severe endocrine and non-endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs. J Pediatr 1993;123:509-518
 27. Ultrasound Quarterly;20:127-139
 28. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991;325: 1688-1695
- Ελληνική βιβλιογραφία*
29. Γυναικολογία και Μαιευτική της Νεαρής ηλικίας, Γεώργιος Κρεατσάς
 30. Εφηβική Ιατρική, Γεώργιος Δ. Μαραγκός p56-57
 31. Παιδιατρική, Καίτη Μαλακά – Ζαφειρίου, University Studio Press p577-579



Μ Ε Ρ Ο Σ Γ

ΕΤΕΡΟΦΥΛΗ
ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Ετερόφυλη πρώιμη ήβη*Φαρκωνή Χρυστάλλα***1. Εισαγωγή- Ορισμός**

Ως πρώιμη ήβη ορίζεται η εμφάνιση δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου σε ηλικία μικρότερη της αναμενόμενης. Η αναμενόμενη ηλικία της έναρξης της ήβης ποικίλλει μεταξύ των λαών. Για τα ελληνικά δεδομένα ορίζεται στα 7 έτη αν αφορά την εμφάνιση οποιουδήποτε σημείου ενήβωσης ή στα 9 έτη όταν πρόκειται για εμφάνιση όλων των σημείων που την συνιστούν.

Τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά τα οποία χαρακτηρίζουν την ήβη στο κορίτσι είναι η ανάπτυξη μαστών, η ανάπτυξη τριχώσης στο εφήβαιο και τις μασχάλες και η ολοκλήρωση της ανάπτυξης του σκελετού. Στο τέλος εμφανίζεται και η έμμηνος ρήση.

Στην πρώιμη ήβη τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά, ανάλογα με τα αίτια που την προκαλούν, διαφέρουν σε κάθε περίπτωση. Η πρώιμη ήβη πρακτικά ταξινομείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την αληθή ή εξαρτώμενη από την GnRH και την περιφερική ή μη εξαρτώμενη από την GnRH. Πέρα από αυτή τη βασική διαίρεση υπάρχει μια άλλη μορφή πρώιμης ανάπτυξης, η ετερόφυλη πρώιμη ήβη ή αρρενοποίηση στο κορίτσι. Η βασική διαφορά σ' αυτή την περίπτωση είναι ότι τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά είναι ετερόφυλης μορφής, αντί ομόφυλης λόγω των διαφορετικής αιτιολογίας.

Η ετερόφυλη πρώιμη ήβη στο κορίτσι οφείλεται στην υπερπαραγωγή ανδρογόνων με αποτέλεσμα την εμφάνιση σημείων αρρενοποίησης. Αυτά τα σημεία είναι η υπερτρίχωση, η ακμή, το βράγχος φωνής, η ανάπτυξη του μυϊκού συστήματος και η υπερτροφία της κλειτορίδας. Σοβαρή, προχωρημένη σκελετική ωρίμανση συνοδεύει την αρρενοποίηση στα πάσχοντα κορίτσια και αυτή η κατάσταση μπορεί περαιτέρω να επιπλακεί με την ανάπτυξη δευτερογενούς κεντρικής πρώιμης ήβης.



Εικ.1: Αρρενοποίηση σε θήλυ 46XX με συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων από ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης

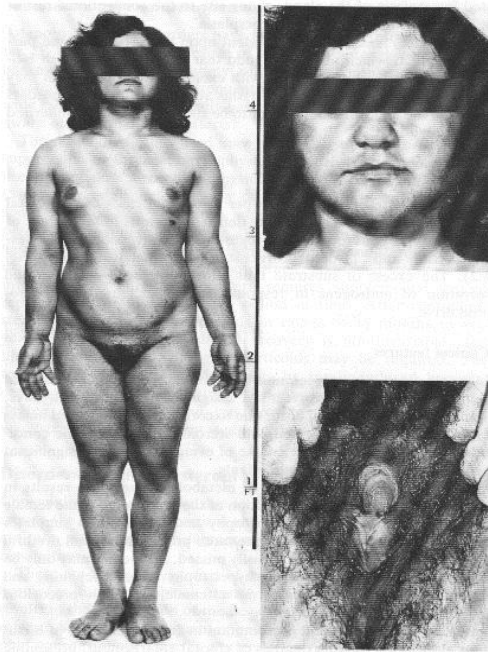
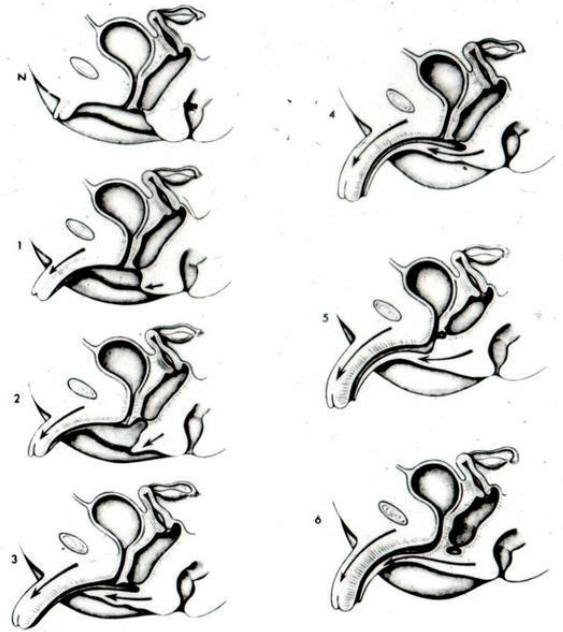


Plate 4.5. The changes that may be seen in mild congenital adrenal hyperplasia. The terminal hairiness is not excessive, but the facial hairiness is.

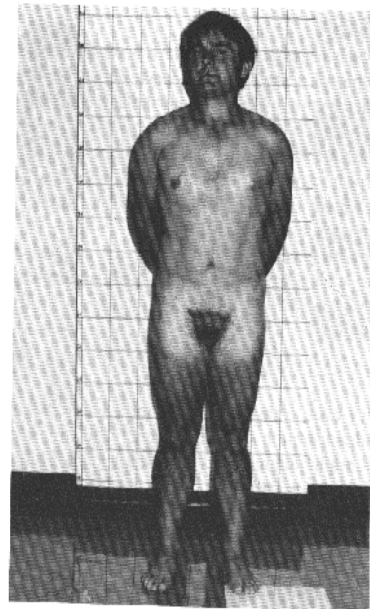
Εικ. 2: Οι αλλαγές που μπορεί να δεις σε ελαφριά συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων. Η υπερτρίκωση στον κορμό δεν μπορεί να διακριθεί εύκολα αλλά η υπερτρίκωση στο πρόσωπο και η ακμή είναι εμφανείς. Οι αλλαγές στην κλειτορίδα είναι εντυπωσιακές. Η διαταραχή οφειλόταν σε ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης.

Η υπερπαραγωγή των ανδρογόνων στην ετερόφυλη πρώτη ήβη συνδέεται με συγκεκριμένες καταστάσεις οι οποίες είναι:

- συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων η οποία συνδέεται με ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης, είτε με ανεπάρκεια 11-υδροξυλάσης και ανεπάρκεια 3 β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης
- όγκους φλοιού των επινεφριδίων
- έκτοπο επινεφριδικό ιστό στις ωσθήκες και αλλού
- όγκους ωσθηκών: αρρενοβλάστωμα, δυσγερμίνωμα, γοναδοβλάστωμα
- εξωγενή λήψη ανδρογόνων
- σύνδρομο Cushing



Εικ. 3: Συγγενής αρρενοποιητική υπερπλασία επινεφριδίων. Επεξηγηματικό διάγραμμα των διαφόρων βαθμών αρρενοποίησης και το φυσιολογικό (N)



Εικ. 4: Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης σε συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων. Ο ασθενής γονοτυπικά ήταν θήλυ (XX), φαινοτυπικά και στη συμπεριφορά άρρεν και παρουσιάστηκε σαν πρόβλημα μόνο η στειρότητα και η απουσία όρχεων. Παρατήρησε το χαμηλό ανάστημα λόγω της πρώιμης επιφυσιτικής σύγκλεισης.

28-
16,
37

3. Διάγνωση

Η αιτία της αρρενοποίησης μπορεί να είναι εμφανής από τα ευρήματα στο ιστορικό ή την κλινική εξέταση. Η αξιολόγηση απαιτεί πολύ καλή λήψη ιστορικού μαζί με προσεκτική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο. Απαιτείται μέτρηση των γοναδικών και επινεφριδικών στεροειδών ορμονών. Απαραίτητες είναι και οι απεικονιστικές μέθοδοι όπου θα αναδείξουν αρρενοποιητικούς όγκους στις ωοθήκες ή στα επινεφρίδια. Υπερηχογραφικώς μπορούν να αναδειχθούν όγκοι στις ωοθήκες. Οι αρρενοποιητικοί επινεφριδιακοί όγκοι σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων σε συνδυασμό με απεικονιστικά ευρήματα σε αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητικό συντονισμό (MRI).

3.1. Διαφορική διάγνωση

Οι πιο πάνω καταστάσεις πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από την ιδιοπαθή πρόωγη αδρεναρχή, με την οποία μπορεί να έχουν παρόμοια κλινική εικόνα. Η **πρόωγη αδρεναρχή** ορίζεται ως η εμφάνιση τριχώματος στο εφήβαιο πριν την ηλικία των 8 ετών στο κορίτσι, με τη μέγιστη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ 5-8 ετών. Το τρίχωμα είναι σκούρο, ίσιο ή σγουρό και χοντρό. Η ανάπτυξη ηβικού τριχώματος κυρίως περιορίζεται στα μεγάλα χείλη και μπορεί να περιλαμβάνει και ανάπτυξη τριχώματος στις μασχαλιαίες κοιλότητες όπως επίσης και χαρακτηριστική οσμή που οφείλεται στις εκκρίσεις αποκρινών αδένων στην ηβική περιοχή. Στην τυπική πρόωγη αδρεναρχή δεν υπάρχουν άλλα σημεία σεξουαλικής ωρίμανσης και ενήβωσης. Το ύψος και η οστική ηλικία είναι συχνά μεγαλύτερα από το μέσο όρο αλλά είναι συνήθως μεταξύ 2 SD. Η συχνότητα εμφάνισης είναι πιο μεγάλη στους μαύρους απ' ότι

στους λευκούς. Η οικογενής μεταβίβαση είναι σπάνια. Η πλειοψηφία των παιδιών με πρόωγη αδρεναρχή έχει μια πρόωγη ενεργοποίηση της επινεφριδιακής έκκρισης ανδρογόνων αλλά όχι παραγωγή τόσο υψηλών επιπέδων ανδρογόνων ικανών να προκαλέσουν αρρενοποίηση. Σε αυτούς τους ασθενείς που υπάρχει επιπλέον και μεγέθυνση κλειτορίδας ή πιθανότητα ετερόφυλης πρόωγης ήβης και αρρενοποιητικών όγκων πρέπει να αποκλεισθεί. Στην πρόωγη αδρεναρχή ο μηχανισμός που οδηγεί σ' αυτή την ήπια με μέτρια υπερέκκριση ανδρογόνων είναι ακόμα άγνωστος. Αυτή η κατάσταση συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία όμως οι μακροχρόνιες τις συνέπειες είναι η πρόωγη ήβη, η περιεφηβική υπερτρίχωση και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Το σχήμα και ο πίνακας πιο κάτω απεικονίζουν ένα διαγνωστικό αλγόριθμο όπου παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ των καταστάσεων όπου έχουμε υπερπαραγωγή ανδρογόνων.

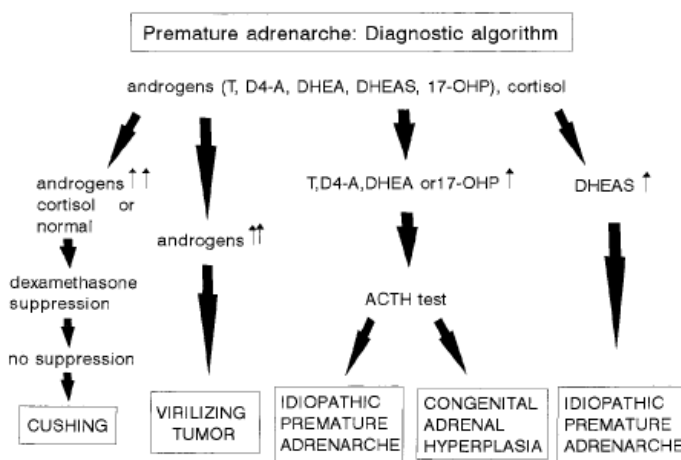


TABLE 2. Differential Diagnosis of Premature Adrenarche

	Gonadarche	Growth	Bone age	Androgens	Gonadotropins sex steroids
Idiopathic premature pubarche	Absent	Normal	Normal	Normal, DHEAS not elevated	Prepubertal
Premature adrenarche	Absent	Normal or slight initial acceleration	Correlated with height age	Early pubertal DHEAS moderately to markedly elevated	Prepubertal
Precocious puberty	Present	Progressively accelerated	Progressively accelerated	Normal for age	Early pubertal
Late-onset congenital adrenal hyperplasia	Absent; clitoral or penile enlargement	Moderately to markedly accelerated	Moderately to markedly advanced	Moderately to markedly elevated	Prepubertal
Virilizing tumors	Absent; marked and progressive clitoral or penile enlargement	Markedly accelerated	Markedly and progressively advanced	Markedly elevated	Prepubertal
Iatrogenic	Absent; marked and progressive clitoral or penile enlargement	Markedly accelerated	Markedly and progressively advanced	Markedly elevated	Prepubertal

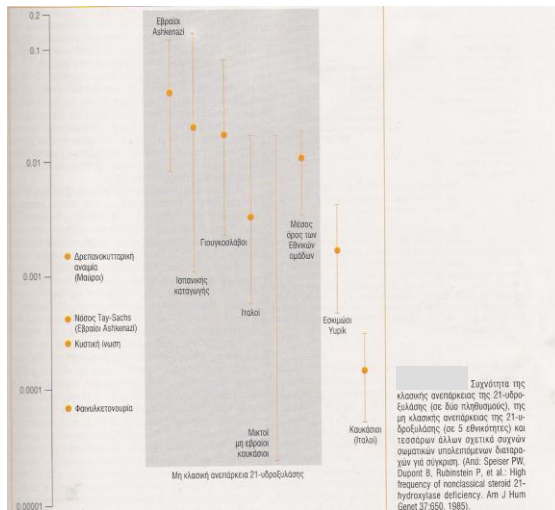
Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων*Τσιάβος Κωστάκης***1.1. Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων**

Η πρώτη συσχέτιση μεταξύ ψευδοερμαφροδιτισμού και υπερπλασίας των επινεφριδίων έγινε το 1865 από το De Grecchio όταν έκανε νεκροψία σε μια ψευδοερμαφροδιτική κοπέλα από την Νάπολη. Από αυτήν την παρατήρηση σήμερα έχουμε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων οδηγεί σε ψευδοερμαφροδιτισμό και πρόωμη ήβη. Συγκεκριμένα την υπερπλασία την προκαλούν ανεπάρκειες ενζύμων. Η πιο συχνή ανεπάρκεια ενζύμου είναι η 21 υδροξυλάση που αποτελεί το 95% όλων των περιπτώσεων συγγενών υπερπλασίας των επινεφριδίων. Αυτή έχει δυο μορφές την κλασική και την μη κλασική μορφή.

1.2. Ανεπάρκεια της στεροειδικής 21-υδροξυλάσης**1.2.1. Κλασική Ανεπάρκεια 21-Υδροξυλάσης.**

Η ανεπάρκεια της στεροειδικής 21-υδροξυλάσης είναι η συχνότερη ενζυμική διαταραχή που προκαλεί συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων. Η κλασική ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης παρατηρείται περίπου στις 1 στις 14.000 βιώσιμες γεννήσεις, αλλά η συχνότητα μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό και τη γεωγραφική περιοχή. Η κλασική διαταραχή έχει δύο μορφές: τη μορφή με απώλεια άλατος και την απλή αρρενοποιητική (χωρίς απώλεια άλατος)· και οι δύο έχουν ως αποτέλεσμα αμφιφυλία στο γενετικά θήλυ νεογνό. Στην μορφή με απώλεια άλατος που παρατηρείται στα δυο τρίτα των περιπτώσεων η επινεφριδιακή παραγωγή αλδοστερόνης και κορτιζόλης είναι ανεπαρκής. Τα επεισόδια απώλειας άλατος χαρακτηρίζονται από υπονατρίαemia, υποκαλιαιμία και μειωμένο όγκο με μεταβολική οξέωση, μείωση του αγγειακού τόνου και σε μερικές περιπτώσεις καταπληξία και θάνατο. Τα επεισόδια συνήθως εμφανίζονται μεταξύ της 7^{ης} και της 14^{ης} ημέρας της ζωής μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Έτσι, το προσβεβλημένο

πρωτότοκο άρρεν που έχει φυσιολογικά εξωγεννητικά όργανα βρίσκεται σε ιδιαίτερο κίνδυνο για επεισόδια απώλειας άλατος στο σπίτι. Η αμφιφυλία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων στα θήλεα συνήθως υποκινεί τις διαγνωστικές διαδικασίες και έτσι τα θήλεα έχουν μικρότερο κίνδυνο. Η απώλεια άλατος θα πρέπει να αποκλείεται προσεκτικά ακόμη και στα νεογνά με ήπια αμφιφυλία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Σε αντίθεση με τα άτομα που χάνουν άλας, τα άτομα με απλή αρρενοποίηση μπορεί να συνθέτουν επαρκείς ποσότητες αλδοστερόνης για να κατακρατούν άλας.

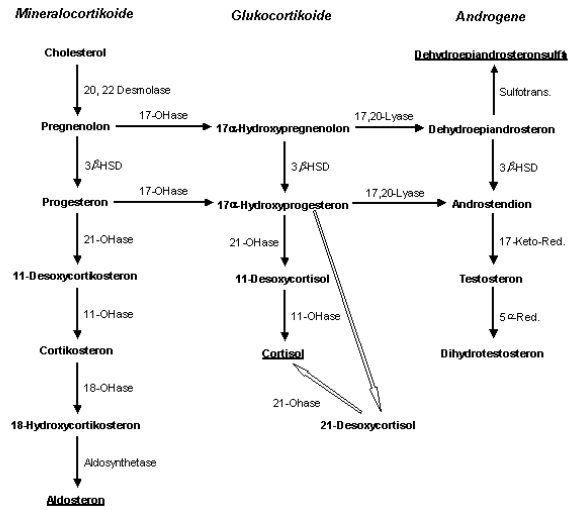


Εικ. 1: Συχνότητα σε διάφορες εθνότητες

1.2.2. Μη Κλασική Ανεπάρκεια της 21-Υδροξυλάσης.

Η μη κλασική ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης, μια γενετική ποικιλία της κλασικής μορφής σχετίζεται με ηπιότερη ενζυμική διαταραχή και δεν προκαλεί αρρενοποίηση στο γενετικά θήλυ νεογνό. Σημεία υπερέκκρισης ανδρογόνων μπορεί να εμφανιστούν μετά τη γέννηση και στα δύο φύλα. Η μη κλασική ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης παρατηρείται σε 1 στις 100 γεννήσεις στο γενικό πληθυσμό και εμφανίζει υψηλότερη συχνότητα σε ειδικές εθνικές ομάδες, καθιστώντας αυτή

την διαταραχή την πιο συχνή σωματική υπολειπόμενη νόσο στον άνθρωπο.



1.2.3. Η παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της 21-υδροξυλάσης είναι συνδεδεμένη με την έλλειψη του ενζύμου. Η μειωμένη σύνθεση κορτιζόλης οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής από την υπόφυση της LH και FSH οδηγεί στην παραγωγή CRH από τον υποθάλαμο. Έτσι δεν λειτουργεί σωστά η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση μέσω της κορτιζόλης. Ο οργανισμός προσπαθεί μέσω των γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών να υποκαταστήσουν τον παλμό της κορτιζόλης αλλά δεν τα καταφέρνει. Δόσεις πάνω από τις φυσιολογικές από αλατοκορτικοειδή ή γλυκοκορτικοειδή είναι απαραίτητες σε αρκετούς ασθενείς για να καταστείλουν την υπερέκκριση των επινεφριδιακών ανδρογόνων ή οιστρογόνων ικανοποιητικά. Η ενδομητρωειδική έλλειψη γλυκοκορτικοειδών μπορούν να επηρεάσουν την μεταγενετική ευαισθησία του νεογνού στην αρνητική παλίνδρομη αναστολή αμβλύνοντας τα κεντρικά αποτελέσματα της θεραπείας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ιατρογενή υπεκορτιζολαιμία, σε συνδυασμό με την πλεονεσματική έκκριση ανδρογόνων ή οιστρογόνων οδηγεί σε αντίσταση στην

ινσουλίνη ή στο μεταβολικό σύνδρομο ή στειρότητα.

Η αύξηση της CRH όχι μόνο συνεισφέρει στην εμφάνιση της CAH αλλά μπορεί να επιδράσει και ψυχολογικά τον ασθενή ή στην ενεργειακή ομοιόσταση του νεογνού. Γιατί αυξημένα επίπεδα της CRH έχουν βρεθεί σε άτομα που βρίσκονται σε καταστάσεις άγχους, κατάθλιψης ή σε υπερλειτουργία του άξονα υποθαλάμιου υπόφυση επινεφριδίων (H.P.A). Μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην ψυχολογία του ασθενούς.

1.2.4. Κλινική Εμφάνιση

Η ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης, η 17α-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHP) και η προγεστερόνη υπερπαράγονται και μετατρέπονται στα ανδρογόνα διύδρο-επιανδροστερόνη (DHEA), Δ⁴-ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη που προκαλεί αρρενοποίηση. Μετά την γέννηση, σε παιδιά με την κλασική μορφή χωρίς θεραπεία αλλά και με την μη κλασική παρατηρείται επιτάχυνση της αύξησης κατά τα πρώτα χρόνια, αλλά οι επιφύσεις συγκλίνουν πρόωρα με αποτέλεσμα το αρχικά ψηλό παιδί να γίνει βραχύσωμος ενήλικας. Ακόμη και με θεραπεία οι περισσότεροι ασθενείς δεν φθάνουν το δυνητικό τους ύψος που καθορίζεται από το οικογενειακό ύψος. Η ανάπτυξη της εφηβείας με τον υποθαλαμοϋποφυσιακό έλεγχο μπορεί να κατασταλεί από τα αυξημένα επινεφριδιακά ανδρογόνα και να εμφανιστεί υπογονιμότητα μέχρι την κατάλληλη θεραπεία για να κατασταλεί η ACTH και η παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων. Χωρίς αντιμετώπιση οι άρρενες μπορεί να εμφανίσουν σημεία ψευδοήβης που χαρακτηρίζονται από αύξηση του φαλλού, μικρούς όρχεις και πρόωμη εμφάνιση της τρίχωσης στο εφηβαίο, στη μασχάλη και στο σώμα. Η ανάπτυξη στον άρρενα των έσω και έξω γεννητικών οργάνων είναι φυσιολογική. Οι θήλεις χωρίς θεραπεία μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα από τα αυξημένα ανδρογόνα όπως κυστική ακμή, δευτεροπαθή αμηνόρροια-αραιομηνόρροια ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Επίσης τα άτομα αυτά

έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης επινεφριδιακών όγκων και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.

1.2.5. Μοριακή Γενετική

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την 21-υδροξυλάση βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 μέσα στα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας στον άνθρωπο. Η γονιδιακή θέση του ενζύμου της 21-υδροξυλάσης ονομάζεται CYP21 και εμφανίζει σημαντική ομολογία με ένα διπλανό γονίδιο το ψευδογονίδιο CYP21P, το οποίο δεν εκφράζεται. Οι δύο μορφές μεταλλάξεων που έχουν παρατηρηθεί είναι ακυρώσεις γονιδίων που προέρχονται από κακή διάταξη των χρωμοσωμάτων και από άνιση διασταύρωση κατά την μείωση και αναστροφή γονιδίων οι οποίες προφανώς σχετίζονται με τη μεταφορά μικρών αλληλουχιών από το ψευδογονίδιο στο ενεργό γονίδιο.

1.2.6. Διάγνωση και θεραπεία.

Ο έλεγχος των νεογνών για αυξημένα επίπεδα στον ορό της 17-OHP θέτει τη διάγνωση στα άρρενα και τα θήλεα με κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης ανεξάρτητα από τον φαινότυπο των έξω γεννητικών οργάνων. Στις Η.Π.Α τα νεογνήματα ελέγχονται σήμερα σε 15 πολιτείες. Σε ύποπτες περιπτώσεις θα πρέπει να ελέγχεται το χρωμοσωμιακό ή γενετικό φύλο με δείγμα βλεννογόνου για σωματίο Barr, με καρυότυπο, με φθορισμό του Y ή με ανάλυση του SRY. Αυξημένα επίπεδα 17-OHP, που μπορεί να είναι αρκετές εκατοντάδες φορές άνω του φυσιολογικού επιβεβαιώνει την ενζυματική διαταραχή. Ο συνήθης έλεγχος δεν αποκαλύπτει τη μη κλασική μορφή της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης. Στην μη κλασική μορφή τα επίπεδα της 17-OHP μπορεί να είναι αυξημένα νωρίς το πρωί, αλλά φυσιολογικά το μεσημέρι και το απόγευμα. Έτσι, η ανεπάρκεια διαγιγνώσκεται με τη δοκιμασία διέγερσης με

ACTH (εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση 0,25 mg συνθετικής ACTH και δοκιμασία για 17-OHP στα 0 και 60 λεπτά). Η συσχέτιση των βασικών και των μετά διέγερση με ACTH συγκεντρώσεων της 17-OHP δίνει μια γραμμική συσχέτισης όπου διακρίνονται τρεις διαγνωστικές ομάδες. Οι κλασικές περιπτώσεις είναι η υψηλότερη ομάδα στη γραμμική συσχέτισης, οι μη κλασικές περιπτώσεις συγκεντρώνονται χαμηλότερα από τις κλασικές περιπτώσεις και τέλος στην κατώτερη ομάδα παρατηρείται μια αλληλεπικάλυψη των ετεροζυγωτών φορέων και των μη προσβεβλημένων ατόμων.

Τα θήλα με κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης θα πρέπει πάντα να ανατρέφονται ως θήλα, δεδομένου ότι έχουν τη δυνατότητα φυσιολογικής σεξουαλικής και αναπαραγωγικής λειτουργίας. Στα προσβεβλημένα και χωρίς θεραπεία με την κλασική μορφή θήλα απαιτείται χειρουργική διόρθωση της αμφιφυλίας των έξω γεννητικών οργάνων. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι έγκαιρη διόρθωση του κόλπου και του περινέου σε ένα χρόνο(καλύτερα από τον 2ο έως τον 6ο μήνα) με την οποία αποφεύγεται η σε δεύτερο χρόνο εγχείρηση και μειώνεται η στένωση του κόλπου αργότερα είναι αποτελεσματική στη διόρθωση της αμφιφυλίας.

Η αντιμετώπιση μετά τη γέννηση συνίσταται σε ορμονική υποκατάσταση δια βίου. Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της 17-OHP στον ορό (ή η αποβολή της πρεγναντριόλης στα ούρα του 24ώρου) καθώς και η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος στην κλασική μορφή με απώλεια άλατος. Συνήθως χορηγείται υδροκορτιζόνη στην βρεφική και παιδική ηλικία σε δόση από 10 έως 25 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα ώστε να επιτυγχάνεται συγκέντρωσης 17-OHP στον ορό μεταξύ 500 και 1000 ng/dL. Προσπάθειες να διατηρηθεί η 17-OHP σε φυσιολογικά επίπεδα οδηγεί στην εμφάνιση κουσινοειδών χαρακτήρων και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Κατά την εφηβεία και στην ενήλικη ζωή, η υδροκορτιζόνη μπορεί να αντικατασταθεί με δεξαμεθαζόνη ή πρεδνιζόνη. Χορήγηση αλατοκορτικοειδούς (9α-

φθοριοϋδροκορτιζόνη) και προσθήκη άλατος στη διατροφή είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νόσο με απώλεια άλατος και μπορεί να βελτιώσει και τον ορμονικό έλεγχο στους ασθενείς με την απλή αρρενοποιητική μορφή. Δυστυχώς σε έναν σημαντικό αριθμό παιδιών με CAH, η διατήρηση επαρκούς καταστολής των επινεφριδίων χωρίς τη δημιουργία μη αποδεκτού βαθμού υπερκορτιζολαιμίας έχει αποδειχθεί δύσκολη. Στα ανεπιθύμητα συμβάματα περιλαμβάνεται το χαμηλό ανάστημα, η υπογονιμότητα, οι πολυκυστικές ωοθήκες, η διαταραχή της εμμηνορρυσίας, η ακμή, η υπερτρίχωση, η αραίωση της τρίχωσης του μετώπου και η προοδευτική παχυσαρκία. Παρόλο που η ελλειπής συμμόρφωση στην χορηγούμενη θεραπεία υποκαταστάσεως είναι χωρίς αμφιβολία η κύρια αιτία της ελλιπούς καταστολής της υποφύσεως, ένα μέρος του προβλήματος συνίσταται στην περιορισμένη μας δυνατότητα στον έλεγχο της έκκρισης της ACTH. Γι' αυτό έχει προταθεί ότι τα παιδιά με σοβαρότερη προσβολή (με βαριά αρρενοποίηση και απώλεια άλατος, με διπλές μηδενικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της 21-υδροξυλάσης) θα έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής εάν υποβληθούν σε επινεφριδεκτομή σε νεαρή ηλικία, έτσι ώστε να αντιμετωπίζονται ως ασθενείς με νόσο Addison στους οποίους απαιτούνται μικρές δόσεις στεροειδών (με χορήγηση αυξανόμενων δόσεων σε καταστάσεις έντασης). Μέχρι σήμερα, η προσέγγιση αυτή έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στον περιορισμένο αριθμό των περιπτώσεων που έχει εφαρμοσθεί.

Η θεραπεία της μη κλασικής ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης με μικρές δόσεις δεξαμεθαζόνης (0,25 mg στην κατάκλιση) είναι συνήθως αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της υπερέκκρισης των ανδρογόνων, περιλαμβανομένης και της υπογονιμότητας.

1.2.7. Προγεννητική αντιμετώπιση

Η προγεννητική διάγνωση γίνεται καλύτερα με άμεση προσέγγιση με μοριακή γενετική αλλά μπορεί επίσης να

γίνει και με τη μέτρηση της 17-OHP ή της Δ⁴-ανδροστενδιόνης στο αμνιακό υγρό. Η διάγνωση με δοκιμασία του DNA απαιτεί βιοψία χοριακών λαχνών ή κυττάρων από το αμνιακό υγρό που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση. Η βιοψία των χοριακών λαχνών που γίνεται από την 8η έως 10η εβδομάδα της εγκυμοσύνης επιτρέπει νωρίτερη διάγνωση από την αμνιοκέντηση η οποία γίνεται στο δεύτερο τρίμηνο. Άμεσος έλεγχος της γονιδιακής θέσης του CYP21 γίνεται με Southern blot για διαπίστωση ακύρωσης γονιδίων (στο 10 έως 35% των περιπτώσεων) και με ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές για ειδικά αλληλία για διαπίστωση σημειακών μεταλλάξεων. Οι δυο αυτές δοκιμασίες σε συνδυασμό, συνήθως διαπιστώνουν περίπου το 90% όλων των μεταλλάξεων.

Η προγεννητική αντιμετώπιση που συστήνεται για την ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης είναι δεξαμεθαζόνη από το στόμα σε δόση 20 μg/kg, την ημέρα (βάρος πριν την εγκυμοσύνη) διαιρούμενο σε τρεις ίσες δόσεις και χορηγούμενο στη μητέρα αρχίζοντας πριν την 9η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τον τοκετό εάν το έμβρυο αποδειχθεί ότι είναι προσβεβλημένο θήλυ αλλά θα πρέπει να διακόπτεται εάν το έμβρυο είναι άρρεν ή μη προσβεβλημένο θήλυ.

Η προγενετική αντιμετώπιση με δεξαμεθαζόνη έχει δείξει ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί στις μεγαλύτερες μελέτες σε άνθρωπο. Το μέσο βάρος γέννησης και ο αριθμός των αποβολών ήταν παρόμοια στις θεραπευόμενες και μη θεραπευόμενες προσβεβλημένες γυναίκες. Εκτός από στατιστικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους στις μητέρες που λάμβαναν δεξαμεθαζόνη προγενετικά, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, οίδημα, υπέρταση και διαβήτη της κυήσεως αναφέρονται στον ίδιο βαθμό και στις δύο ομάδες.

1.3. Μελλοντικές θεραπείες

1.3.1. Φαρμακολογικές

Για να έχουμε μικρότερες δόσεις γκλυκοκορτικομιδών χρησιμοποιούνται αναστολείς των ορμονών. Χρησιμοποιείται ένα φαρμακευτικό σχήμα από υδροκορτιζόνη, φθοριοκορτιζόνη, φλουταμίδη (ανταγωνιστής των ανδρογόνων στους ανδρογονικούς υποδοχείς), και τεστολακτόνη (αρωματικός αναστολέας παραγωγής οιστρογόνων). Αυτό έδειξε καλά αποτελέσματα για τα δύο πρώτα χρόνια ζωής των βρεφών. Έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά χρειάζονται περισσότερη έρευνα.

1.3.2. Γονιδιακή θεραπεία

Είναι σε ερευνητικό επίπεδο στα ποντίκια αλλά έχουμε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Φαίνεται ότι η μεταφορά ανασυνδυασμένων γονιδίων μέσω αδενοϊών προκαλεί λειτουργικές ή μορφολογικές αλλαγές στο φλοιό των επινεφριδίων. Γίνονται έρευνες επίσης με επινεφριδιακά ή μεσεγχυματικά κύτταρα. Αυτά μπορεί να δώσουν μια οριστική θεραπεία στο μέλλον αλλά είναι σε αρχικά στάδια ή υπάρχει πολύς δρόμος ακόμα.

Αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης επινεφριδιακών όγκων. Αυτοί οι τομείς είναι υπό έρευνα. Στους φορείς ή στους ετεροζυγώτες με μετάλλαξη στο CYP 21 έχουμε διαταραχή του άξονα HPA. Μετά από διέγερση της κορτικοτροπίνης (CRH) στους φορείς γίνεται αύξηση της έκκρισης της πρόδρομης 17-υδροξυπρογεστερόνης σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα όπως επίσης οι φορείς έχουν μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης από το ουροποιητικό της ελεύθερης κορτιζόλης και υψηλής έκκρισης κορτικοτροπίνης. Οι φορείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων – Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης

Πανταζής Παναγιώτης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων περιλαμβάνει μια ομάδα γενετικών ανωμαλιών που προκύπτουν από ελλείψεις ενζύμων της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης, οι οποίες επηρεάζουν την παραγωγή κορτιζόλης. Φυσικά ανάλογα με το είδος του ενζύμου αλλά και τη βαρύτητα της ανεπάρκειας του μπορούν να προκύψουν διαφορετικές κλινικές εικόνες. Στις περισσότερες περιπτώσεις προκύπτει αρρενοποίηση εξ αιτίας της δράσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Μετά την ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης η οποία και αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπερπλασίας των επινεφριδίων και παρατηρείται στο 90% των περιπτώσεων, ακολουθεί η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης, στην οποία θα αναφερθούμε σε αυτό το σημείο της εργασίας. Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης αναγνωρίστηκε και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Eberlein και Bongiovanni το 1955.

1. Επιδημιολογία

Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης εμφανίζεται στην καυκάσια φυλή με συχνότητα 1 στις 100.000 γεννήσεις ζωντανών βρεφών και αποτελεί το 5-8% όλων των επινεφριδιακών στεροειδογενετικών ανωμαλιών. Η συχνότητα της 11β-ανεπάρκειας είναι πολύ πιο αυξημένη στο Ισραήλ όπου ανέρχεται σε 1 στις 30.000 με 40.000 ζωντανές γεννήσεις, ενώ ακόμα πιο μεγάλη

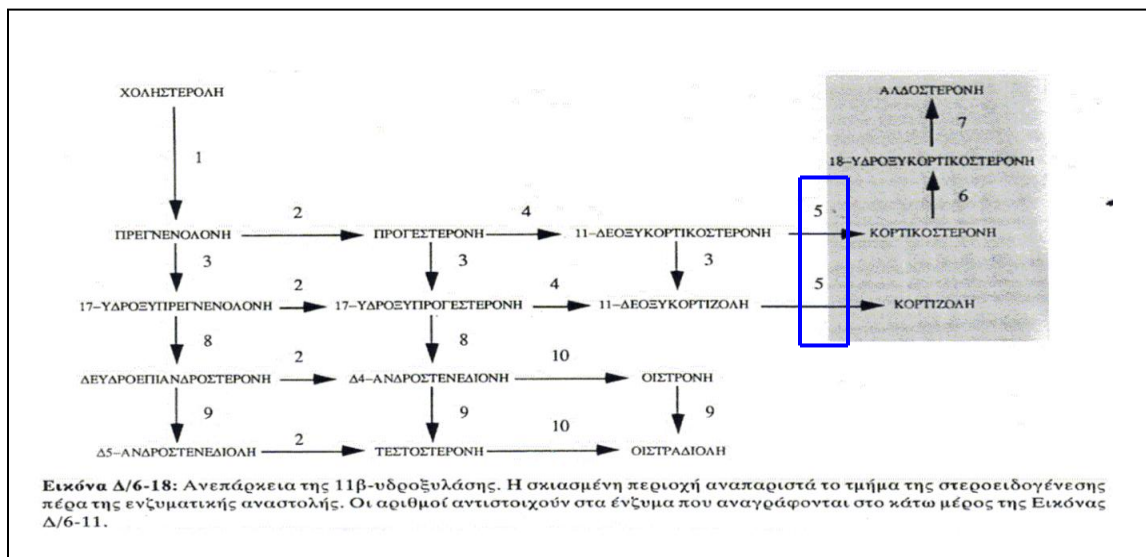
συχνότητα περιστατικών παρατηρείται στους εβραίους εκείνους που έχουν καταγωγή από το Μαρόκο και στους οποίους η ανεπάρκεια εμφανίζεται σε 1 στις 5000-8000 ζωντανές γεννήσεις. Βέβαια η επίπτωση των μη κλασσικών μορφών ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης και ειδικά της μορφής της καθυστερημένης έναρξης (late-onset), η οποία μας ενδιαφέρει περισσότερο διότι αυτή προκαλεί κυρίως το φαινόμενο της ετερόφυλης πρώιμης ήβης σε νεαρά κορίτσια, είναι κατά πολύ μικρότερη αυτών που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Μάλιστα επίσημα στοιχεία για την συχνότητα της late-onset ανεπάρκειας 11β-υδροξυλάσης δεν υπάρχουν.

2. Κλινική Εικόνα

Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης έχει ως αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η μετατροπή της 11-δεόξυκορτικοστερόνης σε κορτικοστερόνη και της 11-δεόξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει αρκετή κορτιζόλη η ελάττωση της οποίας προάγει την παραγωγή της ACTH που με τη σειρά της προκαλεί υπερπαραγωγή μη 11β-υδροξυλιωμένων στεροειδών παραγών και επινεφριδιακών ανδρογόνων. Αυτά προκαλούν αρρενοποίηση στα θηλυκά έμβρυα η οποία μπορεί να ποικίλει από ελαφρά έως βαριά αρρενοποίηση ανάλογα με το βαθμό της ανεπάρκειας που υπάρχει. Στις σοβαρές ανεπάρκειες το θηλυκό νεογέννητο έχει γεννητικά

όργανα που φαινοτυπικά είναι άρρενος δηλαδή παρουσιάζει ψευδερμαφοροδισμό. Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης σε κλινικό επίπεδο μοιάζει πολύ με την ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης και μία σημαντική διαφορά τους που είναι και παθογνωμονική είναι η εμφάνιση υπέρτασης. Η υπέρταση αυτή εμφανίζεται στα 2/3 των ασθενών κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής. Για την εμφάνιση αυτής της υπέρτασης σύμφωνα με την πιο αποδεκτή θεωρία έχει ενοχοποιηθεί η αύξηση του

επιπέδου της 11-δεοξυκορτιζόλης στο αίμα και η οποία είναι υπεύθυνη για την κατακράτηση άλατος και νερού με αποτέλεσμα την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι στους ασθενείς αυτούς τα επίπεδα της ρενίνης όχι μόνο δεν παρουσιάζουν αύξηση αλλά αντιθέτως μπορεί να είναι και μειωμένα, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως υπέρταση χαμηλής ρενίνης. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται το σημείο ενζυμικής αναστολής.



ΑΡ.	ΕΝΖΥΜΑ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΠΟ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ
ΕΝΖΥΜΟΥ		
1	ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΕΣΜΟΛΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ	ΜΗ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΥΕ
2	3β-ΥΔΡΟΞΥΣΤΕΡΟΕΙΔΟ-ΔΕΥΔΡΟΓΕΝΑΣΗ-Δ5-Δ4-ΙΣΟΜΕΡΑΣΗ	ΜΕΙΚΤΗ ΣΥΕ
3	17α-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ	ΜΗ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΥΕ
4	21α-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ	ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΥΕ
5	11β-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ	ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΥΕ
6	ΜΕΘΥΛΟΞΕΙΔΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΝΗΣ Ι	ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ
7	ΜΕΘΥΛΟΞΕΙΔΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΙΙ	ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ
8	17,20-ΔΕΣΜΟΛΑΣΗ	ΑΡΡΗΝ ΨΕΥΔΟΕΡΜΑΦΡΟΔΙΤΙΣΜΟΣ
9	17-ΚΕΤΟΣΤΕΡΟΕΙΔΟ-ΑΝΑΓΩΓΑΣΗ	ΑΡΡΗΝ ΨΕΥΔΟΕΡΜΑΦΡΟΔΙΤΙΣΜΟΣ
10	ΑΡΩΜΑΤΑΣΗ	

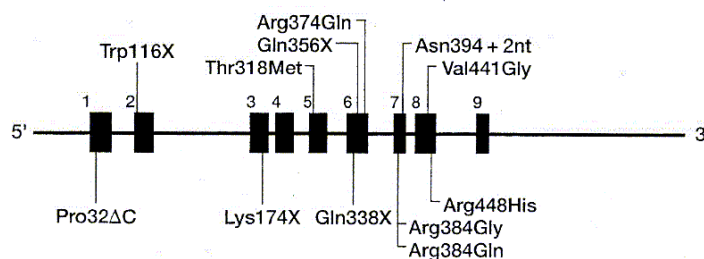
Στις ηπιότερες μορφές της πάθησης η αρρενοποίηση εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία ή κατά την εφηβεία ενώ μπορεί να παρουσιαστεί κατά την ενήλικο ζωή, με εμφάνιση υπερτρίχωσης, ακμής, ολιγοαμηνόρροιας, δυσωορρηξίας, ή/και στειρότητας. Επίσης παρουσιάζεται βαρύτητα της φωνής και ενίοτε υπερβολική μυική ανάπτυξη. Αυτή η μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων αποτελεί την μη κλασσική ή, όπως είναι ευρύτερα γνωστή, late-onset μορφή συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Επίσης μερικές γυναίκες με αυτή τη μορφή ενζυματικής ανεπάρκειας παρουσιάζουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οπότε η διαφορική διάγνωση από άλλες αιτίες αυτού του συνδρόμου είναι δύσκολο να γίνει μόνο με κλινικά κριτήρια. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να έχουν ανωμαλίες του κύκλου και της εμμήνου ρύσης καθώς και ανωορρηξία σε συνδυασμό με ελαφρά αρρενοποίηση.

3. Γενετική

Όλες οι κατηγορίες συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων μεταδίδονται κληρονομικά ως αυτοσωματικά υπολειπόμενα χαρακτηριστικά. Αυτό σημαίνει ότι στην παθολογική κατάσταση αντιστοιχούν δύο ελαττωματικά αλληλία

(είτε σε ομοζυγότητα είτε σε μεικτή ετεροζυγότητα) και στο άτομο φορέα αντιστοιχεί ένα ελαττωματικό αλληλίο (ετεροζυγότητα).

Η μοριακή γενετική ανάλυση προσδιόρισε δύο γονίδια που κωδικοποιούν το ένζυμο 11β-υδροξυλάση και βρίσκονται επί του χρωμοσώματος 8 (8q 21-22). Το γονίδιο CYP11B1 κωδικοποιεί τη δράση της 11β-υδροξυλάσης και είναι το γονίδιο που θα μας απασχολήσει ιδιαίτερα στη συνέχεια, και το γονίδιο CYP11B2 που κωδικοποιεί τη δράση της μεθυλοξειδάσης της κορτικοστερόνης τύπου II. Ένα σύνολο είκοσι μεταλλάξεων στο CYP11B1 γονίδιο έχουν θεωρηθεί υπεύθυνες για την πρόκληση ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης. Από αυτές τις μεταλλάξεις πέντε είναι ανερμηνεύσιμες, δέκα από αυτές πρόκειται για παρερμηνεύσιμες, τέσσερις είναι μεταλλάξεις μετατόπισης του πλαισίου ανάγνωσης και μια πρόκειται για εισαγωγή δύο νουκλεοτιδίων. Επιπροσθέτως έντεκα από αυτές τις μεταλλάξεις συμβαίνουν στα εξόνια 6 έως 8 του γονιδίου, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η περιοχή αυτή του γονιδίου είναι είτε μεγάλης σημασίας για την λειτουργικότητα της 11β-υδροξυλάσης ή πρόκειται για ένα σημείο που είναι ευάλωτο ("hot spot") στις μεταλλάξεις.



Εικ. 1: Διαγραμματική αναπαράσταση του γονιδίου CYP11B1 με χαρακτηριστικές μεταλλάξεις που προκαλούν ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης. Τα εξόνια είναι τα αριθμημένα μαύρα κουτάκια. Οι παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις που προκαλούν αντικατάσταση των αμινοξέων του ενζύμου διακρίνονται από την τριών γραμμών συντομογραφία του αρχικού αμινοξέος ακολουθούμενο από τον αριθμό του αμινοξέος στο ένζυμο και μετά από το αμινοξύ που αντικατέστησε το αρχικό. Το X δείχνει ανερμηνεύσιμη μετάφραση. Το PRO32ΔC δείχνει τη διαγραφή μιας κυτοσίνης στο κωδικόνιο 32 προλίνης που προκαλεί μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης. Το ASN394+2nt δείχνει την προσθήκη δύο νουκλεοτιδίων στο κωδικόνιο 394 ασπαργίνης που προκαλεί επίσης μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης.

Οι εβραίοι που έχουν καταγωγή από το Μαρόκο και πάσχουν από ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης, στους οποίους όπως αναφέρθηκε η συχνότητα της νόσου αυτής είναι πολύ αυξημένη, βρέθηκε ότι όλοι ήταν ομόζυγοι για την ίδια μετάλλαξη Arg448His, δηλαδή στο κωδικόνιο 448 αντί αργινίνης παράγεται ιστινή. Ακόμα μια μετάλλαξη Arg448Cys συμβαίνει στο κωδικόνιο 448 γεγονός που συνηγορεί ότι το συγκεκριμένο κωδικόνιο αποτελεί σημείο που πιθανότατα είναι ευάλωτο σε μεταλλάξεις. Αν και τα γονίδια CYP11B1 και CYP11B2 είναι ομόλογα στενά συνδεδεμένα και τα δυο είναι λειτουργικά και οι μετατροπές των γονιδίων δε φαίνονται να αποτελούν αιτία για μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα. Όπως και στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης θα περίμενε κανείς ότι οι ανεμηνευσιμες μεταλλάξεις (οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη ενζυματική λειτουργικότητα) θα είχαν σαν αποτέλεσμα πιο βαριές φαινοτυπικές εκδηλώσεις. Ωστόσο στον ίδιο γονότυπο μπορεί να εμφανιστεί ετερογένεια στις φαινοτυπικές εκδηλώσεις.

4. Διάγνωση

Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης πρέπει να τίθεται ως πιθανή διάγνωση σε νεογνήνητα που έχουν εμφανή υπερανδρογονισμό, κάτι που γίνεται εμφανές στα κορίτσια με την ύπαρξη διφορούμενων εξωτερικών γεννητικών οργάνων, σε κορίτσια παιδικής ηλικίας με φαινόμενα αρρενοποίησης και ενίοτε συνοδευόμενα όλα αυτά από την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο επειδή η μη κλασσική μορφή της ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης είναι πολύ σπάνια κλινική οντότητα πρέπει πάντα ο ιατρός να έχει στο νου του και πολλές άλλες καταστάσεις που προκαλούν υπερανδρογονισμό και υπέρταση.

Εργαστηριακά η διάγνωση επιβεβαιώνεται στη βιοχημική ανάδειξη ότι δεν συντίθεται αρκετή κορτιζόλη και ότι οι πρόδρομες μορφές στεροειδών πριν το στάδιο της 11β-υδροξυλίωσης είναι αυξη-

μένες. Συγκεκριμένα είναι αυξημένα στο πλάσμα τα βασικά επίπεδα ή τα επίπεδα μετά από διέγερση με χορήγηση ACTH της δεόξυκορτικοστερόνης ή 11-δεόξυκορτιζόλης, ενώ στα ούρα βρίσκουμε αυξημένους τους τετράυδρο μεταβολίτες τους. Τα επίπεδα της 11-δεόξυκορτιζόλης στο πλάσμα μετά από διέγερση με χορήγηση ACTH, πρέπει να είναι αυξημένα περισσότερο από τρεις φορές από το 95^ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών που αντιστοιχούν στην ηλικία του ασθενούς, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Ακόμα τα επίπεδα των επινεφριδιακών ανδρογόνων στο πλάσμα είναι αυξημένα, όπως επίσης είναι αυξημένα στα ούρα τα ίδια και οι μεταβολίτες τους, μερικοί από τους οποίους μετρούνται ως 17-κετοστεροειδή. Στην κλασσική μορφή της ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης η μέτρηση της 11-δεόξυκορτιζόλης στο πλάσμα και της τετράυδρο- 11-δεόξυκορτιζόλης στα ούρα είναι συνήθως αρκετή για να τεθεί η διάγνωση αφού οι τιμές είναι αρκετά αυξημένες. Στις ηπιότερες μορφές ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης όπως είναι οι μη κλασσικές οι οποίες αφορούν μεγαλύτερες ηλικίες, παιδιά ή και ενήλικες, είναι συχνά απαραίτητο να γίνει διέγερση με ACTH για να αποκαλυφθεί η ανεπάρκεια.

Επίσης είναι πλέον εφικτό με την μέτρηση της τετράυδρο-11-δεόξυκορτιζόλης στο αμνιακό υγρό να γίνει η διάγνωση προγεννητικά. Αυτό μπορεί να αξιοποιηθεί, αφού η αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων των κοριτσιών που πάσχουν από την ασθένεια αυτή μπορεί να ελαττωθεί με θεραπεία με δεξαμεθαζόνη κατά τη διάρκεια της κυοφορίας όπως γίνεται και στην περίπτωση της διάγνωσης της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης.

5. Θεραπεία

Σκοπός της θεραπείας της ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης είναι κυρίως η μείωση του υπερανδρογονισμού και η ύφεση των συμπτωμάτων. Για να το επιτύχουμε αυτό χορηγούμε στην ασθενή

αντικατάσταση των φυσιολογικών ποσών γλυκοκορτικοειδών. Σημαντικό είναι να έχουμε κατά νου ότι η θεραπεία αυτή πρέπει να προσαρμόζεται στην ασθενή, πρέπει δηλαδή να είναι εξατομικευμένη. Η συνήθης δόση υδροκορτιζόνης είναι περίπου 10 με 20 mg/m² επιφάνειας σώματος, την οποία διαιρούμε συνήθως σε δύο δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας αν και νεότερες έρευνες αναφέρουν ότι δεν αλλάζει η αποτελεσματικότητα της αν τη χορηγήσουμε σε μια δόση ημερησίως.

Εκτός της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να δοθεί δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με αντιανδρογόνα αλλά απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και πρέπει να συνδυάζονται με τη λήψη αντισυλληπτικών διότι οι παραπάνω ουσίες περνούν τον πλακούντα. Σε περίπτωση που η γυναίκα επιθυμεί να μείνει έγκυος ίσως χρειαστεί να γίνει πρόκληση ωοθηλακιορρηξίας και να συνεχιστεί η θεραπεία με κάποιο γλυκοκορτικοειδές που να μην περνά τον πλακούντα όπως είναι η πρεδνιζολόνη ή η πρεδνιζόνη.

Ο έλεγχος της θεραπείας πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια κάποιων παραμέτρων που ελέγχουμε με βιοχημικές εξετάσεις. Οι παράμετροι αυτοί είναι τα επίπεδα στο πλάσμα της 11-δεόξυκορτιζόλης, των ανδρογόνων και της ρενίνης. Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι με επαρκή θεραπευτική αγωγή μειώνονται τα επίπεδα των πρόδρομων μορφών στεροειδών (11-δεόξυκορτικοστερόνης, 11-δεόξυκορτιζόλης), μειώνονται

τα ανδρογόνα ενώ η ρενίνη που είναι μειωμένη ανεβαίνει πλέον σε επίπεδα ανιχνεύσιμα. Επίσης σε βάθος χρόνου και προκειμένου να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας θεραπείας παρακολουθούμε το ρυθμό ανάπτυξης και της σκελετικής ωρίμανσης των ασθενών.

Όταν χορηγούνται σε κάποιον ασθενή με ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης φάρμακα, που προάγουν την παραγωγή των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων (CYP450), όπως είναι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να γνωρίζουμε ότι επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τον μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών και μπορεί να αλλάξουν κατά πολύ την απαραίτητη δόση. Η φλουταμίδα ένα αντιανδρογόνο επίσης επηρεάζει τον μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών.

Με την αναφερθείσα θεραπεία συνήθως υποχωρεί και η υπέρταση που συνυπάρχει. Ωστόσο η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επιμείνει ακόμα και μετά τη μείωση των αυξημένων αλατοκορτικοειδών και ίσως χρειαστεί επιπρόσθετη θεραπεία, όπου σ' αυτή την περίπτωση είναι συνήθως αποτελεσματικά, η σπιρονολακτόνη, η αμιλορίδη και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

Τέλος ίσως χρειαστεί να γίνουν κάποιες χειρουργικές διορθώσεις στα εξωτερικά γεννητικά όργανα κοριτσιών που λόγω της επί μακρού δράσης των ανδρογόνων έχουν υποστεί διάφορου βαθμού αρρενοποίηση.

Ανεπάρκεια

της 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης

Φελώνη Σοφία

1. Γενικά

Η ενζυμική αυτή διαταραχή του συνδρόμου της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Bongiovanni το 1962. Αφορά στη μη μετατροπή της Δ5-πρεγνολόνης σε προγεστερόνη και διακρίνεται στην κλασική και στη μη-κλασική. Στην πρώτη περίπτωση, παρατηρείται αμφιφυλία γεννητικών οργάνων και αρρενοποίηση μετά τη γέννηση, ενώ συνυπάρχει απώλεια άλατος. Στη μη κλασική δεν παρατηρείται αμφιφυλία παρά μόνο αρρενοποίηση και ο μεταβολισμός του άλατος παραμένει φυσιολογικός. Η συγκέντρωση της ρενίνης πλάσματος είναι αυξημένη, όπως και αυτή της 17-OH-πρεγνολόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA). Τέλος, στην κλασική μορφή του συνδρόμου ανευρίσκονται μειωμένα τα επίπεδα της αλδοστερόνης, της κορτιζόλης και της τεστοστερόνης.

2. Γενετική

Υπάρχουν δύο γονίδια που κωδικοποιούν την 3β-αφυδρογονάση και τα οποία εντοπίζονται στη θέση 13 στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 και κωδικοποιούν δύο διαφορετικά ισοένζυμα. Τα γονίδια αυτά, που καλούνται

3β-HSD τύπου 1 (HSD3B1) και 3β-HSD τύπου 2 (HSD3B2), αποτελούνται από τέσσερα εξόνια και τρία ιντρόνια και είναι κατά 93,5% ομόλογα. Το HSD3B1 εκφράζεται κυρίως στο δέρμα, το μαζικό αδένια και τον πλακούντα, ενώ το HSD3B2 εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στα επινεφρίδια, στους όρχεις και στις ωοθήκες.

Στους ασθενείς με ανεπάρκεια της 3β-αφυδρογονάσης ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο HSD3B2. Μια από αυτές τις μεταλλάξεις είναι η A82T και αποτελεί την πρώτη αναφερόμενη αποδεδειγμένη μετάλλαξη του HSD3B2, σχετιζόμενη με πρώιμη ήβη. Στη αντίστοιχη μελέτη περιλαμβάνονταν τέσσερις ομοζυγώτες με αυξημένα ποσά Δ5-στεροειδών, λόγω ανεπάρκειας της 3β-αφυδρογονάσης. Από αυτούς, δύο άρρενα άτομα, που ανήκαν στην ίδια οικογένεια, παρουσίαζαν ψευδερμαφροδιτισμό και διαφορά στο βαθμό απώλειας άλατος. Στην ίδια ανήκε και ένα θήλυ άτομο ομόζυγο ως προς τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, αλλά κλινικά φυσιολογικό, χωρίς ανωμαλίες του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ωστόσο, σε μια φαινομενικά μη σχετιζόμενη οικογένεια βρέθηκε η μετάλλαξη A82T σε κορίτσι με πρώιμη ήβη.

Μια άλλη καταγεγραμμένη μετάλλαξη του γονιδίου HSD3B2 είναι η N100S / 266DeltaA, που περιγράφηκε για πρώτη φορά σε δυο αδέρφια με άρρεν ψευδερμαφροδιτισμό, τα όποια ήταν διπλοί ετεροζυγώτες ως προς το μεταλλαγμένο γονίδιο. Αυτός ο γονότυπος αντιστοιχεί

στην πιο εκσεσημασμένη απώλεια της δραστικότητας του ενζύμου 3β-HSD τύπου 2 (1,3% του φυσιολογικού), χωρίς σοβαρή απώλεια άλατος.

Άλλες αναφορές περιλαμβάνουν τη μετάλλαξη 1105 delA, που οδηγεί στο σχηματισμό μιας πιο μεγάλης πρωτεΐνης, με 496 αμινοξέα, έναντι 372 αμινοξέων του άγριου τύπου. Η νέα πρωτεΐνη παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα σε σύγκριση με το ένζυμο. Από την άλλη, η μετάλλαξη T181I θεωρείται ιδιαίτερα σοβαρή, καθώς ο αντίστοιχος φαινότυπος περιλαμβάνει αυξημένη συγκέντρωση ρενίνης και απώλεια άλατος σε κατά-στάσεις stress. Η μετάλλαξη P222Q, η οποία δεν σχετίζεται με ενζυμική δραστηριότητα in vitro, έχει συσχετισθεί με εμφάνιση αμφίφυλων έξω γεννητικών οργάνων και απώλεια άλατος. Τέλος, η μετάλλαξη G129R δεν συνδυάζεται με απώλεια άλατος.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο HSD3B1 έχουν αναφερθεί σε ελάχιστα παιδιά με πρώιμη ήβη. Πιθανόν, η συντριπτική πλειονότητα αυτών των μεταλλάξεων να είναι θανατηφόρες, εφόσον το γονίδιο εκφράζεται στον πλακούντα και πιθανόν να είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της πλακουντιακής προγεστερόνης. Το σύνδρομο κληρονομείται κατά τον αυτόσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, όπως και οι άλλες μορφές της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων.

3. Παθογένεια – Παθοφυσιολογία

Το ένζυμο 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση/Δ4,5-ισομεράση κατά-λύει τη μετατροπή των 3β-υδροξυστεροειδών, όπως είναι η Δ5-πρεγνενολόνη, η Δ5-17-υδρόξυπρεγνενολόνη, DHEA και η ανδροστενεδιόλη σε Δ4-3-κετοστεροειδή, όπως είναι η προγεστερόνη, η 17-υδροξυπρογεστερόνη, η ανδροστενεδιόνη και η τεστοστερόνη, αντίστοιχα. Το ένζυμο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση προγεστερόνης, αλδοστερόνης, κορτιζόλης, οιστρογόνων και τεστοστερόνης. Συγκεκριμένα, η νεοσυντιθέμενη πρεγνενολόνη, με την επίδραση μικροσωματικών ενζύμων, μετατρέπεται σε 11-δεοξυκορτιζόλη.

Πρώτα, μετατρέπεται σε προγεστερόνη με αφυδρογόνωση της 3-υδροξυλικής ομάδας της πρεγνενολόνης και ισομερισμό του διπλού δεσμού στον C5. Αυτές οι ενζυμικές διαδικασίες περατώνονται από μια 3β-HSD που εκφράζεται στα επινεφρίδια και στις γονάδες. Άλλα όργανα όπου παράγεται το ένζυμο είναι ο πλακούντας, οι όρχεις, οι ωθήκες και περιφερικοί ιστοί, όπως το δέρμα, ο λιπώδης ιστός, ο μαστός, ο πνεύμονας, το ήπαρ και ο εγκέφαλος.

Πλήρης ανεπάρκεια του ενζύμου δεν επιτρέπει να πραγματοποιηθούν οι παραπάνω αντιδράσεις στις οδούς σύνθεσης της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης στα επινεφρίδια και της τεστοστερόνης και οιστραδιόλης στις γονάδες. Τα προσβληθέντα θήλαα άτομα εμφανίζουν ήπια έως μέτρια κλειτοριδομεγαλία και τα αρρενα παρουσιάζουν ψευδερμαφροδιτισμό με ατελή αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων.

Η ήπια αρρενοποίηση που σημειώνεται στα θήλαα άτομα δεν είναι αποτέλεσμα της άμεσης ανδρογενετικής επίδρασης της περίσσειας της DHEA, αλλά προκύπτει από την μετατροπή αυτής, όπως και άλλων Δ5-3β-υδρόξυ-C19-στεροειδών, σε τεστοστερόνη από το ισοένζυμο τύπου 1 του πλακούντα και των περιφερικών ιστών του εμβρύου. Αυτή η μετατροπή, σε συνδυασμό με την περιορισμένη ικανότητα του πλακούντα για αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα κατά την κύηση, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στο θήλυ έμβρυο και σε μέτριου βαθμού κλειτοριδομεγαλία.

4. Κλινική Εικόνα

Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα φαινοτυπικών εκδηλώσεων: από την κλασική μορφή με απώλεια άλατος, αμφιφυλία των έξω γεννητικών οργάνων και υπογοναδισμό, έως τη μη κλασική με συμπτώματα από υπερέκκριση ανδρογόνων.

4.1. Κλασική 3β-HSD ανεπάρκεια

Η ακριβής συχνότητα αυτής της σπάνιας διαταραχής είναι άγνωστη. Γενικά, πρόκειται για ομοζυγώτες ή σύνθετους ετεροζυγώτες ως προς σημειακές μεταλλάξεις. Χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού απώλεια άλατος, ενώ τα άτομα με διαταραχές νωρίς στη βιοσυνθετική οδό των στεροειδών, που προκαλεί σοβαρή ανεπάρκεια στη σύνθεση της κορτιζόλης, έχουν χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης. Εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου τα άρρενα άτομα αρρενοποιούνται ατελώς και παρουσιάζουν αμφίφυλα έξω γεννητικά όργανα, κατά τη γέννηση, με υποσπαδία. Στα προσβληθέντα θήλεα άτομα πολύ υψηλά επίπεδα της DHEA, η έκκριση της οποίας διεγείρεται από την ACTH και που μετατρέπεται στην περιφέρεια σε ενεργά ανδρογόνα, προκαλεί ένα περιορισμένο ανδρογενετικό αποτέλεσμα. Παρατηρείται κλειτοριδο-μεγαλία και σπάνια, σύμφυση των χειλέων του αιδοίου. Όπως και στην ανεπάρκεια των ενζύμων 21-υδροξυλάση και 11β-υδροξυλάση, η σοβαρότητα των ενζυμικών ελλειμμάτων μπορεί να μην αποτυπώνεται αποκλειστικά στην διαταραχή των έξω γεννητικών οργάνων. Εντούτοις, η μορφή αυτή συνήθως διαγιγνώσκεται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής.

4.2. Μη κλασική 3β-HSD ανεπάρκεια

Πρόκειται για ένα ήπιο ενζυμικό έλλειμμα χωρίς σημαντικές αναπτυξιακές ανωμαλίες. Σε αντίθεση με την κλασική μορφή του συνδρόμου, αυτή μπορεί να διαγνωστεί οποτεδήποτε πριν την εφηβεία. Η μη κλασική ανεπάρκεια έχει περιγραφεί σε παιδιά με πρώιμη ήβη και γυναίκες με υπερανδρογονισμό. Πολυάριθμες μοριακές μελέτες δεν έχουν κατορθώσει να αναδείξουν τις μεταλλάξεις σε κανένα από τα δύο γονίδια για τους συγκεκριμένους φαινοτύπους. Σημεία αρρενοποίησης στα θήλεα άτομα εμφανίζονται ακόμη και μετά την αδρεναρχή,

κατά την εφηβεία ή την ενηλικίωση. Από πολλούς ερευνητές έχει υποτεθεί ότι η μη κλασική μορφή της ανεπάρκειας της 3β-HSD είναι ένα σημαντικά υποδιαγνωσμένο αίτιο συμπτωμάτων περίσσειας ανδρογόνων, περιλαμβανομένων της υπερτρίχωσης και της υπογονιμότητας. Με βάση κλινικές πληροφορίες για πάνω από 700 γυναίκες με σημεία υπερέκκρισης ανδρογόνων, η ανίχνευση μερικής ανεπάρκειας του ενζύμου ανέρχεται στο 16%. Σε περιστατικά γυναικών με υπερτρίχωση, η διάγνωση της μη κλασικής μορφής του συνδρόμου τέθηκε μετά από διέγερση της έκκρισης με ACTH και μόνο. Μεταλλάξεις στο γονίδιο HSD3B2 δεν έχουν βρεθεί στις γυναίκες με ήπια έως μέτρια αύξηση των επιπέδων της 17α-υδροξυπρεγνενολόνης μετά διέγερση με ACTH.

Ίσως η συχνότητα της μερικής ανεπάρκειας της 3β-αφυδρογονάσης να είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της 21-υδροξυλάσης σε γυναίκες με ανδρογεννητικό σύνδρομο.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι πολλές από τις περιπτώσεις που εντάσσονται στη μη κλασική μορφή του συνδρόμου, πράγμα που συμβαίνει μόνο με βάση ορμονολογικά κριτήρια, σχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή και την υπερέκκριση LH που χαρακτηρίζει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).

5. Διάγνωση

Στο πλάσμα, τα επίπεδα της 17-υδροξυπρεγνενολόνης και του σουλφιδίου DHEAS, καθώς και άλλων C21- και C19-στεροειδών με μια Δ5-3β-υδρόξυ τροποποίηση είναι αυξημένα. Η συγκέντρωση της 17-υδροξυπρογεστερόνης στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένη, ως αποτέλεσμα της περιφερικής μετατροπής της 17-υδροξυπρεγνενολόνης σε 17-υδροξυπρογεστερόνη από το ένζυμο τύπου 1. Ωστόσο, ο λόγος 17-υδροξυπρεγνενολόνης / 17-υδροξυπρογεστερόνη είναι αυξημένος σε ασθενείς με ανεπάρκεια της 3β-HSD, καθώς και ο λόγος DHEA/Δ4-ανδροστενεδιόνη.

Εκτός από αυτό, παρατηρείται αυξημένη απέκκριση 17-κετοστεροειδών, ειδικά DHEAS, στα ούρα. Επίσης στα ούρα ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα των Δ5 μεταβολιτών πρεγνενετριόλη και 16-πρεγνενετριόλη, αν και σπάνια το εύρημα αυτό αξιολογείται κατά τη νεογνική περίοδο, οπότε και τα παραπάνω σημειώνονται και σε φυσιολογικά άτομα.

Η μη κλασική ανεπάρκεια της 3β-HSD μπορεί να διαγνωσθεί και με τη δοκιμασία της ACTH διέγερσης. Κατά τη δοκιμασία αυτή, μετρούνται τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα και της 17-υδροξυπρογεστερόνης ορού πριν (χρόνος 0) και μετά την πάροδο 30 και 60 λεπτών μετά την ενδοφλέβια έγχυση τετρακοσακτιδής. Ωστόσο, τα επίπεδα των Δ5-στεροειδών μπορεί να μην αυξηθούν πολύ, όταν η ενδογενής παραγωγή της ACTH είναι ήδη υψηλή. Τελικά, τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η μη κλασική μορφή του συνδρόμου διαγιγνώσκεται με βάση τα μετά διέγερση επίπεδα της Δ5-17 υδροξυπρογεστερόνης και της DHEA και τους λόγους Δ5-17- υδροξυπρεγνενολόνη/ 17-υδροξυπρογεστερόνη ή DHEA/Δ4-ανδροστενεδιόνη.

Το καλύτερο βιολογικό κριτήριο της ανεπάρκειας της 3β-HSD ίσως είναι η εύρεση επιπέδων της Δ5-υδροξυπρογεστερόνης πάνω από 100 nmol/liter είτε ως βασική έκκριση είτε μετά από διέγερση.

Προκειμένου να αποκλειστεί η παρουσία ενός επινεφριδιακού ή ωοθηκικού στεροειδοπαραγωγού όγκου, πραγματοποιείται δοκιμασία καταστολής των

αυξημένων συγκεντρώσεων πλάσματος και ούρων των C19- και C21-3β-υδροξυστεροειδών με δεξαμεθαζόνη (0,5mg κάθε 6 ώρες για 3 ημέρες). Οι ωοθηκικοί όγκοι αποκλείονται με την προσθήκη Norlutin (10mg κάθε 8 ώρες για 3 ημέρες) στη δεξαμεθαζόνη. Υπερηχογραφικός έλεγχος των ωοθηκών και έλεγχος των επινεφριδίων με αξονική τομογραφία ή μαγνητικό συντονισμό μπορεί να πραγματοποιηθεί επί ισχυρών ενδείξεων παρουσίας όγκου στα όργανα αυτά, όπως επί ταχείας προόδου ή σε αποτυχία καταστολής της παραγωγής στεροειδών με δεξαμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη και Norlutin.

Με αντίστοιχες μετρήσεις και δοκιμασίες διαπιστώνονται υψηλά επίπεδα ρενίνης, λόγω του μερικού ελλείμματος στη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης, δικαιολογώντας και την απώλεια άλατος σε καταστάσεις stress.

Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, με βάση τις παραπάνω μεθόδους συχνά διαγιγνώσκεται η ανεπάρκεια της 3β-HSD σε γυναίκες με υπερτρίχωση και παιδιά με πρώιμη ήβη, παρότι στην πραγματικότητα δε φέρουν τη διαταραχή. Έτσι, προτάθηκαν νέα ορμονολογικά κριτήρια για τη γονοτυπικά αποδεδειγμένη ανεπάρκεια της 3β-αφυδρογονάσης, με βάση τις κατώτερες τιμές των επιπέδων των ορμονών γονοτυπικά αποδεδειγμένων ασθενών και ορμονολογικά κριτήρια αποκλεισμού του συνδρόμου με βάση τις υψηλότερες τιμές ορμονών γονοτυπικά φυσιολογικών ασθενών.

Πίνακας 1: Προτεινόμενα κριτήρια για νεογνά (ηλικία <42 ημερών).

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	Γονοτυπικά αποδεδειγμένοι ασθενείς (ΓΑΙΑ) / ΑΕΓΟ ή ΑΑ	Γονοτυπικά φυσιολογικοί ασθενείς (ΓΦΑ) / ΑΕΓΟ
ACTH-διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη (nmol/liter)	>378 (>5,3 SD)	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης (nmol/liter)	>84 (>6,8 SD)	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία
ACTH διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη/ κορτιζόλη	>434 (>6,4 SD)	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης/ κορτιζόλης	>461 (>4,6 SD)	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία

ΑΕΓΟ: αμφίφυλα έξω γεννητικά όργανα, ΑΑ: απώλεια άλατος
SD: standard deviation

Πίνακας 2: Προτεινόμενα κριτήρια για παιδιά

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	ΓΑΑ/ ΑΕΓΟ- Tanner I	ΓΑΑ/ΠΗ +/-ΑΕΓΟ- Tanner II-III	ΓΦΑ/ ΠΗ Tanner II-III
ACTH- διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη (nmol/liter)	>165 (>35 SD)	>294 (>54 SD)	<72 (<11 SD)
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης (nmol/liter)	>26,4 (>12 SD)	>29 (>10 SD)	<35 (<12 SD)
ACTH- διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη/ κορτιζόλη	>216 (>23 SD)	>363 (>38 SD)	<67 (<5 SD)
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης/ κορτιζόλης	>94 (>15 SD)	>103 (>16 SD)	<59 (<8 SD)

ΠΗ: πρόωγη ήβη

Πίνακας 3: Προτεινόμενα κριτήρια για εφήβους και ενήλικες

ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	ΓΑΑ/ ΑΕΓΟ	ΓΦΑ/ γυναίκες με υπερτρίχωση & διαταραχές εμ. ρήσης
ACTH- διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη (nmol/liter)	>289 (>21 SD)	<150 (<12 SD)
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης (nmol/liter)	>159 (>74 SD)	<45 (<16 SD)
ACTH- διεγερμένη Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνη/ κορτιζόλη	>4010 (>221 SD)	<151 (<10 SD)
Βασική έκκριση Δ5-17 υδροξυπρεγνενολόνης/ κορτιζόλης	>1943 (>193 SD)	<43 (<5 SD)

Συμπερασματικά, με βάση πλέον πρόσφατα δεδομένα η διάγνωση της ανεπάρκειας της 3β- αφυδρογονάσης, καθότι αυτή συνιστά σπάνια νοσολογική οντότητα, θα πρέπει να τίθεται από εδώ και στο εξής με γνώμονα νέες ορμονολογικές παραμέτρους, που να βασίζονται σε αντίστοιχες γονοτυπικές αποδείξεις.

6. Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει την υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη και φθοριοϋδροκορτιζόνη, όπως και σε όλες τις περιπτώσεις μη-υπερτασικών μορφών της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Επίσης, χορηγούνται αλδοστερόνη και στεροειδή των γονάδων. Επαρκείς ποσότητες κορτιζόλης χορηγούνται προκειμένου να κατασταλεί η διεγερόμενη από την ACTH υπερπαραγωγή ανδρογόνων (DHEAS), σε συνδυασμό με αλατοκορτικοειδές, ώστε να εξομαλυνθεί οποιαδήποτε εμφανής ανεπάρκεια. Τα στεροειδή των γονάδων

είναι αναγκαία κατά την αναμενόμενη ηλικία ενήβωσης. Επιπλέον, απαιτείται τακτική παρακολούθηση με μετρήσεις των ACTH, Δ5-υδροξυπρεγνενόνης, δεϋδραπιαδροστερόνης και DHEAS.

Οι συνήθως χορηγούμενες δόσεις υδροκορτιζόνης είναι 10-25mg/m² επιφάνειας σώματος, σε δύο έως τρεις δόσεις την ημέρα. Επειδή συχνά τα αποτελέσματα μιας τέτοιας θεραπείας είναι μικρότερα από τα αναμενόμενα και καθώς οι παρενέργειες παρατεταμένης λήψης κορτιζόνης είναι σοβαρές, έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις. Ένα μακράς δράσης γλυκοκορτικοειδές, όπως η δεξαμεθαζόνη, χορηγούμενο τις νυχτερινές ώρες, καταστέλλει την πρωινή έκκριση της ACTH πιο αποτελεσματικά σε σύγκριση με τις ημερήσιες δόσεις βραχείας δράσης κορτικοειδών, όπως είναι η υδροκορτιζόνη και σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες. Στις περιπτώσεις της όψιμης εκδήλωσης του συνδρόμου, δίδεται ένα μακράς δράσης κορτικοειδές, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, προκειμένου να κατασταλεί η ACTH και

να μειωθεί η επινεφριδιακή υπερέκκριση DHEA.

Μεμονωμένες ημερήσιες δόσεις υδροκορτιζόνης μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματικές όσο και η παραδοσιακή διαιρεμένη δόση. Εξομάλυνση του κύκλου και βελτίωση της ακμής έχει παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, σε μια ομάδα 25 γυναικών κοντά στην ηλικία εμμηναρχής, που έπασχαν από τη διαταραχή. Όμως, λιγότερο ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα αναφορικά με την υπερτρίχωση των ατόμων αυτών.

Η απόκριση στη θεραπεία εκτιμάται με την μέτρηση της ταχύτητας ανάπτυξης, το ρυθμό σκελετικής ωρίμανσης και τα επίπεδα 17α-προγεστερόνης και των επινεφριδιακών ανδρογόνων ή τεστοστερόνης. Οι βιοχημικές εξετάσεις είναι δείκτες της τρέχουσας επάρκειας της θεραπείας και της συμμόρφωσης του ασθενούς, ενώ συνιστούν τη βάση προσαρμογής της αγωγής. Από την άλλη πλευρά, οι μετρήσεις της οστικής ηλικίας και του ρυθμού ανάπτυξης ανακλούν ένα μακροπρόθεσμο έλεγχο. Σε ιδανικές συνθήκες, η αγωγή θα πρέπει να τροποποιείται πριν παρουσιαστεί ένδειξη μειωμένου ρυθμού ανάπτυξης ή προχωρημένη οστική ηλικία.

Όπως προαναφέρθηκε, σε ασθενείς με απώλεια άλατος, χορηγούνται αλατοκορτικοειδή, συνήθως φθοριοϋδροκορτιζόνη, σε δοσολογία ικανή προκει-

μένου να διατηρείται η συγκέντρωση της ρενίνης πλάσματος εντός φυσιολογικών ορίων, χωρίς να προκληθεί υπέρταση. Περιστασιακά, απαιτούνται ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 0,1 έως 0,2 mg : η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σε επίπεδα που δεν επιδρούν στην αρτηριακή πίεση.

Σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή απαιτείται και επανορθωτική χειρουργική θεραπεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις θήλεων παιδιών που έχουν αρρενοποιηθεί *in utero*, και περιλαμβάνει κυρίως την αποκατάσταση του μεγέθους της κλειτορίδας και πλαστική του κόλπου.

Χορήγηση δεξαμεθαζόνης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταστέλλει την έκκριση ACTH από την υπόφυση τόσο αυτής όσο και του εμβρύου και ελαττώνει ή και προλαμβάνει την αρρενοποίηση των θήλεων παιδιών με ανεπάρκεια της 3β-HSD. Οι επιδράσεις των ανδρογόνων στην ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων ξεκινά νωρίς κατά την κύηση, οπότε η θεραπεία πρέπει να ξεκινά πριν την ταυτοποίηση του φύλου του εμβρύου και πριν διαγνωσθεί η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων με αμνιοκέντηση (δεύτερο τρίμηνο) ή ακόμη και με τη λήψη τροφοβλάστης. Η αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας προφυλακτικής αγωγής έχει αμφισβητηθεί, ωστόσο σε περιπτώσεις όπου αυτή ξεκίνησε πριν τη 10^η εβδομάδα της κύησης, η αρρενοποίηση ήταν σαφώς περιορισμένη.

Όγκοι της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων*Φέξη Δήμητρα*

Το αδένωμα και το καρκίνωμα της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων αποτελούν δυο κατηγορίες επινεφριδιακών όγκων οι οποίοι προέρχονται από μια από τις τρεις ιστολογικές ζώνες του φλοιού (σπειροειδής, στηλιδωτή και δικτυωτή) και εξετάζονται υπό το γενικό όρο ACTs στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, αλλά στην παρούσα εργασία εξετάζονται οι παιδικοί ACTs, οι οποίοι μπορεί να αποτελούν και αίτιο ετερόφυλης πρόωμης ήβης.

1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η πρώτη περίπτωση παιδικού ACT περιγράφηκε το 1865. Ωστόσο η σπανιότητα του όγκου ακόμη και σήμερα δημιουργεί δυσκολίες στη μελέτη και συγκέντρωση επιδημιολογικών στοιχείων. Υπολογίζεται ότι οι ACTs αποτελούν λιγότερο από 0,2% όλων των παιδιατρικών νεοπλασμάτων και περίπου 6% όλων των επινεφριδιακών όγκων στα παιδιά, με επίπτωση 0,3:1.000.000 σε ηλικίες κάτω των 15 ετών, ενώ το 65% αφορούν παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Στις ΗΠΑ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 10.000 νέες περιπτώσεις νεοπλασμάτων σε ασθενείς νεότερους των 20 ετών. Τα καρκινώματα αποτελούν μόνο 2-12% όλων των όγκων και ειδικά οι ACTs είναι ακόμη σπανιότεροι, εκπροσωπώντας 3-6% όλων των καρκινωμάτων. Σε έρευνα των Lack et al βρέθηκαν 28

περιπτώσεις καρκινωμάτων επινεφριδίου μεταξύ 1973 και 1987 σε ασθενείς κάτω των 20 ετών. Από αυτά τα δεδομένα, εκτιμήθηκε ότι κάθε χρόνο στις ΗΠΑ εμφανίζονται 19 νέες περιπτώσεις κακοήθων ACTs σε αυτές τις ηλικίες. Ωστόσο η πραγματική επίπτωση μπορεί να είναι υψηλότερη αν ληφθούν υπόψιν και οι περιπτώσεις καρκινωμάτων τα οποία λανθασμένα διαγνώστηκαν ως αδενώματα. Τελικά, περίπου 1/3 των ACTs είναι αδενώματα και ο εκτιμώμενος αριθμός περιστατικών, σε ηλικίες κάτω των 20 ετών, ετησίως στις ΗΠΑ, είναι περίπου 25 με 30. Η επίπτωση των ACTs φαίνεται να ποικίλλει σημαντικά στον παγκόσμιο χάρτη. Από στοιχεία του IARC(International Agency for Research on Cancer) διαπιστώνεται αυξημένη επίπτωση των ACTs στη Νότια Βραζιλία. Χαρακτηριστικά, η ετήσια επίπτωση των ACTs στην περιοχή αυτή κυμαίνεται από 3.4 ως 4.2 ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας κάτω των 15 ετών. Συγκριτικά, η παγκόσμια επίπτωση κυμαίνεται από 0.3 ως 0.38 ανά εκατομμύριο! Οι λόγοι αυτής της σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση δεν είναι γνωστοί, αν και φαίνεται να εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες καθώς υπάρχουν πολλές περιπτώσεις με οικογενειακό ιστορικό της νόσου στη συγκεκριμένη περιοχή. Τέλος, η αναλογία θήλεων προς αρρενων ασθενών είναι περίπου 2:1, ενώ τα ποσοστά αμφοτερόπλευρης προσβολή των επινεφριδίων κυμαίνονται μεταξύ 2% και 10% επί του συνόλου των περιστατικών.

2. Παθογένεια-Προδιαθεσικοί παράγοντες

Προϋπάρχοντες γενετικοί παράγοντες έχουν βρεθεί σε 50%, περίπου, των παιδιών με ACTs. Δύο γενετικά σύνδρομα σχετίζονται ξεκάθαρα με τους ACTs. Πρόκειται για το σύνδρομο Li-Fraumeni, το οποίο σχετίζεται με μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 17p, και το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, το οποίο σχετίζεται με μεταλλάξεις της περιοχής 11p15. Ενδεικτικά, σε οικογένειες με σύνδρομο Li-Fraumeni η συχνότητα ACTs είναι 100 φορές μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Ακόμη, φαίνεται από κάποιες μελέτες να αυξάνει ο κίνδυνος όταν υπάρχουν συγγενείς ανωμαλίες του νεφρού και συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι ουσιαστικά άγνωστοι και δεν υπάρχουν παρά μόνο υποθέσεις οι οποίες αφορούν σε ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, αναστολή της απόπτωσης των κυττάρων και τέλος εξαλλαγή σε ειδικούς ιστολογικούς παράγοντες της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων.

3. Κλινική εικόνα

Οι ACTs μπορεί να είναι λειτουργικοί ή μη λειτουργικοί όγκοι. Συνηθέστερα, βέβαια, στα παιδιά είναι λειτουργικοί, με αποτέλεσμα να παράγουν ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων(κυρίως ανδρογόνα και δευτερευόντως κορτιζόλη). Επομένως, η συμπτωματολογία καθορίζεται κατά βάση από την παραγωγή των συγκεκριμένων ορμονών. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η αρρενοποίηση, η οποία εκδηλώνεται με τα γνωστά χαρακτηριστικά:

- πρόωμη ανάπτυξη της τρίχωσης εφηβαίου-μασχάλης
- τριχοφυΐα προσώπου
- βράγχος φωνής
- επιταχυνόμενη οστική ανάπτυξη
- αύξηση της μυϊκής μάζας

- πολλαπλασιασμός και υπερέκκριση των σμηγματογόνων αδένων
- ακμή
- υπερτροφία των έξω γεννητικών οργάνων(κλειτοριδομεγαλία, υπερτροφία των χειλέων)
- αμηνόρροια
- φαλάκρα(σπάνια)

Όταν τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται σε θήλα άτομα μικρότερα της ηλικίας των 7-8 ετών θέτουν την υποψία ετερόφυλης πρόωμης ήβης.

Λιγότερο συχνά εκδηλώνεται σύνδρομο Cushing, σε συνδυασμό με την αρρενοποίηση, ή σπανιότερα μόνο του(σε επιθετικές μορφές του όγκου), με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα(υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσώπιο).

Σε ακόμη σπανιότερες περιπτώσεις(περίπου 1.6% όλων των ACTs) προεξάρχουν συμπτώματα υπεραλδοστερονισμού(κυρίως αν πρόκειται για αμφοτερόπλευρο όγκο): υπέρταση, πολυουρία, πολυδιψία, υποκαλιαιμία.

Τέλος, είναι δυνατόν να υπάρχει ψηλαφητή μάζα στην κοιλιά σε συνδυασμό με τα παραπάνω ευρήματα.

Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται με σειρά συχνότητας τα συμπτώματα των ACTs σε 58 περιπτώσεις παιδιών τα οποία προσήλθαν στο St. Jude Children's Research Hospital and Department of Pediatrics του Πανεπιστημίου του Τεννεσί:

Σύμπτωμα	N	%
Τρίχωση εφηβαίου	53	91
Ακμή	42	72
Κλειτοριδομεγαλία	36	62
Βράγχος φωνής	32	55
Υπέρταση	32	55
Τριχοφυΐα προσώπου	29	50
Υπεραιμία προσώπου	28	48
Ψηλαφητός όγκος	28	48
Αύξηση βάρους	22	38
Υπερτρίχωση	21	36
Πανσεληνοειδές πρόσωπο	19	33
Οστική αύξηση	17	29
Κεντρικό πάχος	14	24
Υπερπλασία πέους	13	22
Ύψος καμήλας	11	19
Επιληπτικές κρίσεις	7	12

(Από το δημοσιευμένο άρθρο των Ribeiro et al, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2000)

4. Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διαγνωστική διερεύνηση σε ασθενή με υποψία, σύμφωνα με την κλινική εικόνα, για ACT, ξεκινάει με εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν μέτρηση:

- 17 - Ketosteroids (17-KS) στα ούρα
- 17 - Hydroxycorticosteroid (17-OH) στα ούρα
- ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα
- κορτιζόλης στο πλάσμα
- DHEAS, τεστοστερόνης, ανδροστεν-δίωνης, 17-OH- προγεστερόνης στο πλάσμα - ρενίνης, αλδοστερόνης στο πλάσμα και άλλων 17 - deoxysteroid πρόδρομων μορφών.

Αυτές οι μετρήσεις είναι εξίσου χρήσιμες για τη διάγνωση αλλά και για την μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών.

Ειδικότερα, τα 17-KS συχνά παρέχουν την πρώτη βασική ένδειξη για διάγνωση ACT. Τα επίπεδά τους στην συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων είναι υψηλά. Επιπλέον, τα επίπεδα της DHEA-S στο πλάσμα είναι εκτός φυσιολογικών τιμών σε 90% περίπου των ασθενών, δεδομένο, το οποίο καθιστά αυτό το δείκτη ως δεύτερο πιο ευαίσθητο για τη διάγνωση ACT. Από την άλλη, παθολογικές συγκεντρώσεις DHEA στα ούρα είναι λιγότερο ευαίσθητος δείκτης, ενώ η 17-OH στα ούρα είναι αυξημένη σε περιπτώσεις με κλινικά συμπτώματα τύπου συνδρόμου Cushing.

Τελικά, η παρουσία υψηλών επιπέδων ανδρογόνων και γλυκοκορτικοειδών ειδικά όταν συνδυάζονται με συμπτώματα αρρενοποίησης - Cushing αποτελεί πολύ ισχυρή ένδειξη ύπαρξης επινεφριδιακού όγκου.

Μετά τον εργαστηριακό έλεγχο ακολουθούν οι απεικονιστικές εξετάσεις. Παλαιότερα, βασικές απεικονιστικές μέθοδοι ήταν η ενδοφλέβια πυελογραφία και η αγγειογραφία. Σήμερα, όμως, έχουν αντικατασταθεί ως επί των πλείστων από το υπερηχογράφημα, την αξονική και μαγνητική τομογραφία. Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πιο απλή, φτηνή και καλώς ανεκτή από το παιδί εξέταση, με την οποία είναι δυνατόν να ανευρεθεί ένας επινεφριδιακός όγκος. Η αξονική

τομογραφία, αν και λιγότερο ασφαλής για τον ασθενή μέθοδος, έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να ανιχνεύσει καλύτερα μικρούς όγκους, νεκρώσεις, ασβεστοποίηση, επέκταση του όγκου στη νεφρική φλέβα, αλλά και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τέλος, η MRI κερδίζει ολοένα έδαφος στη διαγνωστική προσπέλαση των παιδιών, λόγω απουσίας ιονίζουσας ακτινοβολίας, αλλά και εξαιτίας της δυνατότητας που παρέχει για διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων βλαβών, καθώς και για ανίχνευση μικρών μη λειτουργικών όγκων.

Η βασική αδυναμία, μέχρι σήμερα, στη διαγνωστική προσέγγιση των ACTs έγκειται στη διαφορική διάγνωση των αδενωμάτων από τα καρκινώματα.

Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση των ACTs είναι ακόμη προβληματική, αν και έχουν προταθεί διάφορα ιστολογικά κριτήρια. Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται τα κριτήρια ιστολογικής διάγνωσης των ACTs σύμφωνα με τις μελέτες των Weiss et al και Hough et al:

Διά- γνωση	Μιτωτικός δείκτης*	Νεκρώ- σεις	Άτυπες μιτώσεις	Κυτταρική** Διαφορο- ποίηση
ACA	0-5	όχι	όχι	1-2
ACC LG	6-20	ναι	ναι	3
ACC HG	>20	-	-	-

(*Mitotic figures/50 high power fields.

**Grade 1: ήπιος πλειομορφισμός, Grade 2: μέτριος πλειομορφισμός, Grade 3: σοβαρός πλειομορφισμός.

ACA: Αδένωμα φλοιώδους μοίρας επινεφριδίων

ACC: Καρκίνωμα φλοιώδους μοίρας επινεφριδίων

LG: χαμηλού βαθμού κακοηθείας

HG: υψηλού βαθμού κακοηθείας

Δημοσιευμένο στην Braz J Med Biol Res33(10) 2000)

Πάντως, παρά την αδυναμία ιστολογικής αξιολόγησης και διαφορικής διάγνωσης των ACTs, είναι γενικά παραδεκτό ότι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη συνδυαστικές παράμετροι οι οποίες αφορούν το μέγεθος του όγκου, τα απεικονιστικά ευρήματα, τα ιστολογικά κριτήρια και την κλινική συμπεριφορά του όγκου.

Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν μοριακοί και γενετικοί δείκτες:

- υπερέκφραση του insulin-like growth factor 2
- υπερέκφραση του insulin-like growth factor 1 receptor
- επίπεδα του insulin-like growth factor για την prt2,

αλλά χρειάζονται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για καθορισμό σαφών κριτηρίων διαφορικής διάγνωσης των αδενωμάτων από τα καρκινώματα.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων και της τελικής διάγνωσης ενός ACT κυμαίνεται μεταξύ 6 και 14 μήνες. Είναι βέβαια, μικρότερο στους λειτουργικούς όγκους συγκριτικά με τους μη λειτουργικούς οι οποίοι διαγιγνώσκονται συνήθως όταν έχουν ήδη προχωρημένες μεταστάσεις.

Είναι, επομένως, αναγκαίο να γίνεται έγκαιρη διάγνωση προκειμένου να αποδώσει η μετέπειτα θεραπεία. Για το λόγο αυτό σε κάθε παιδί με συμπτώματα πρώιμης ήβης – και μάλιστα ετερόφυλης – ή απλώς αρρενοποίησης, η διαγνωστική σκέψη οφείλει να κατευθύνεται και να αποκλείει την ύπαρξη ACT.

5. Θεραπευτική Προσέγγιση

Αναμφίβολα, η μοναδική αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση των ACTs είναι η χειρουργική αφαίρεση και συγκεκριμένα η ριζική κοιλιακή αφαίρεση με en bloc αφαίρεση τοπικής επέκτασης. Στα αδενώματα η αφαίρεση του όγκου είναι απόλυτα θεραπευτική, ενώ 30-50% των καρκινωμάτων μετά την επέμβαση υποτροπιάζουν και συστήνεται εκτομή των οπισθοπεριτοναϊκών όζων θεραπευτικά και προγνωστικά. Οφείλουμε να σημειώσουμε την αναγκαιότητα προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού ελέγχου των ορμονών.

Σε μεταστατική νόσο, εκτός από την χειρουργική αφαίρεση, έχουν χρησιμοποιηθεί και διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία περιλαμβάνουν πρωτίστως τη μιτοτάνη η οποία προκαλεί επινεφριδιακή νέκρωση. Οι βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αφορούν στο γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα (ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακά άλγη, υπνηλία, λήθαργος, αταξία, κατάθλιψη και ίλιγγος). Επιπλέον, η θεραπεία με μιτοτάνη επηρεάζει τον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι μετρήσεις τους στο αίμα

και στα ούρα ως δείκτες πιθανής υποτροπής του όγκου. Άλλα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά είναι η σισπλατίνη, η ετοποσίδη, η 5- φθοριοουρακίλη και η λευκοβορίνη. Ωστόσο, καμία χημειοθεραπευτική αγωγή δε φαίνεται να τροποποιεί το ποσοστό υποτροπών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Χρειάζονται, ακόμη, πολλές μελέτες για εκτίμηση των ενδείξεων και της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπευτικής προσέγγισης καθώς και της χρήσης ακτινοβολίας.

Όσον αφορά, τη σταδιοποίηση των ACTs παρακάτω παρατίθενται 2 πίνακες από 2 διαφορετικές, αλλά παρόμοιες ταξινόμησεις, οι οποίες επικρατούν στη διεθνή βιβλιογραφία.

Πίνακας 1:

ΣΤΑΔΙΟ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	
I	Πλήρης αφαίρεση όγκου, βάρους<200γρ. χωρίς μεταστάσεις και με φυσιολογικά επίπεδα ορμονών μετεγχειρητικά
II	Πλήρης αφαίρεση όγκου, βάρους>200γρ. ή επιμονή παθολογικών επιπέδων των ορμονών μετεγχειρητικά Μικροσκοπικά υπολειπόμενος όγκος
III	Μακροσκοπικά υπολειπόμενος ή ανεγχείρητος όγκος
IV	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

(από *Braz J Med Biol Res 33(10) 2000*)

Πίνακας 2:

ΣΤΑΔΙΟ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	
I	- Πλήρης αφαίρεση όγκου - Όγκος<100γρ. ή <200κ.εκ - Απουσία μεταστάσεων - Φυσιολογικά επίπεδα ορμονών μετεγχειρητικά
II	- Μικροσκοπικά υπολειπόμενος όγκος - Όγκος>100γρ. ή >200κ.εκ - Διασπορά καρκινικών κυττάρων κατά το χειρουργείο - Παθολογικά επίπεδα ορμονών μετεγχειρητικά
III	- Μακροσκοπικά υπολειπόμενος όγκος
IV	- Απομακρυσμένες μεταστάσεις

(από *Jessica et al, Journal of Pediatric Surgery Vol 34 No 5, May 2004*)

Προγνωστικά διακρίνουμε 2 βασικές ομάδες ασθενών με ACT. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς σταδίου I οι οποίοι σε ποσοστό 90% έχουν μακροχρόνιο προσδόκιμο επιβίωσης, ενώ στη δεύτερη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς σταδίου IV οι οποίοι σε ποσοστό 90% έχουν πολύ φτωχό προσδόκιμο επιβίωσης (κάτω των 5 ετών). Για τα ενδιάμεσα στάδια η πρόγνωση είναι πολύ πιο δύσκολη. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι

σε μια μελέτη που διεξήχθη από το νοσοκομείο St Jude Children's Research Hospital το 2000, μόνο 52% των ασθενών με στάδιο II παραμένουν ζωντανοί μέχρι σήμερα και ελεύθεροι νόσου. Μεταξύ 4 ασθενών σταδίου III μόνο ένας παραμένει ζωντανός και ελεύθερος νόσου επί 6 έτη.

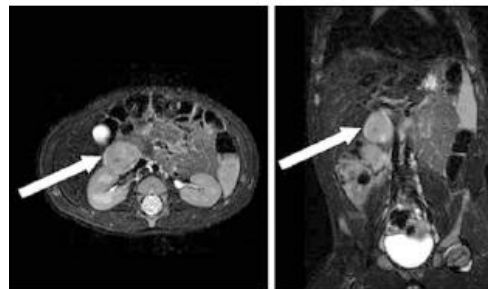
6. Συμπεράσματα

Οι ACTs είναι πολύ σπάνιοι όγκοι και για το λόγο αυτό δεν έχουν ακόμη καθοριστεί με ασφάλεια παθογενετικοί μηχανισμοί, αλλά και ιστολογικά, θεραπευτικά και προγνωστικά κριτήρια. Ωστόσο, θα πρέπει πάντα, εξ αποκλεισμού άλλων αιτιών ορμονικών διαταραχών σε παιδιά μικρής ηλικίας, να μπαίνει στη διαφοροδιαγνωστική σκέψη του παιδιάτρου ή γενικού γιατρού, ο οποίος παρακολουθεί το παιδί, το ενδεχόμενο ενός ACT. Η διερεύνηση προς αυτήν την κατεύθυνση είναι δυνατόν να οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση και τελικά αποτελεσματική αντιμετώπιση ενός ACT.

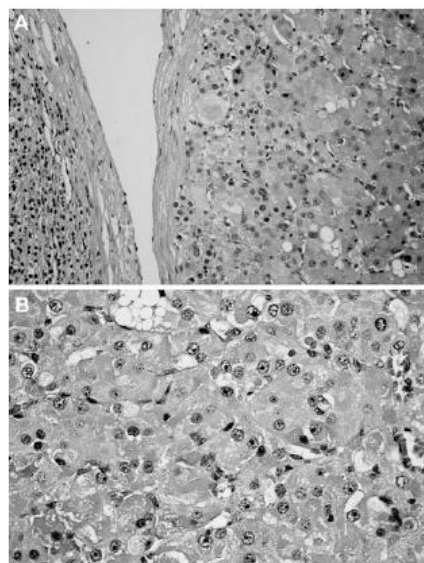
Ολοκληρώνοντας την παράθεση πληροφοριών για τους επινεφριδιακούς όγκους οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν ετερόφυλη πρόωμη ήβη, παρατίθενται και ορισμένα απεικονιστικά ευρήματα από δημοσιευμένα άρθρα.



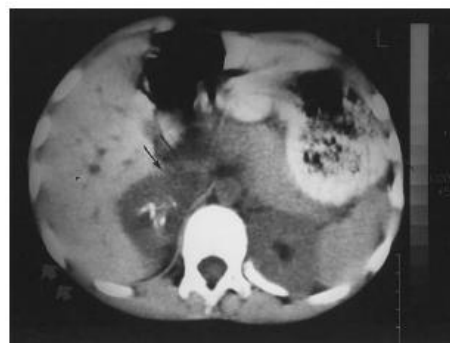
Εικ. 2: Υπερηχογράφημα του δεξιού επινεφριδίου όπου απεικονίζεται ένας ACT.



Εικ. 3: MRI Αριστερά: εγκάρσια τομή, Δεξιά: στεφανιαία τομή. Απεικονίζεται ένας επινεφριδιακός όγκος ο οποίος βρίσκεται κεντρικά στο δεξιό νεφρό.



Εικ. 4: Ιστολογική εικόνα ενός ACT. Α: Αριστερά φυσιολογικός ιστός, Δεξιά νεοπλασματικά κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα διατεταγμένα χορδές. Β: Ο ίδιος όγκος σε μεγαλύτερη μεγέθυνση. Τα κύτταρα εμφανίζουν μέτρια πυρηνική ατυπία.



Εικ. 5: Αξονική τομογραφία στην οποία απεικονίζεται όγκος στο δεξιό επινεφρίδιο.

(Εικ.1, 2, 3: Από Walter Bonfig et al, Eur J Pediatr, June 2003

Εικ.4: Από Jessica Stewart et al, J Pediatr Surg, May 2004)

Όγκοι ωοθηκών

Φεργαδάκη Σωτηρία

1. Αρρενοβλάστωμα

1.1. Ορισμός

Το αρρενοβλάστωμα είναι σπάνιος μεσεγχυματικός ωοθηκικός όγκος με μικρή πιθανότητα κακοήθους εξέλιξης που ομοιάζει με εμβρυϊκό όρχι. Είναι όγκος λειτουργικός, που σχετίζεται με την παραγωγή ανδρογόνων. Τυπικά εκκρίνει ασθενή ανδρογόνα, που σημαίνει ότι απαιτείται μεγάλου μεγέθους όγκος για να παρουσιαστεί αρρενοποίηση. Αποτελείται από κύτταρα Sertoli, Leydig, αδιαφοροποίητα στρωματικά κύτταρα ή συνδυασμό των τριών σε διαφορετικό ποσοστό και με διαφορετικό βαθμό διαφοροποίησης. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται οι όροι: στρωματικός όγκος, όγκος από γοναδικό στρώμα, όγκος γεννητικής ταινίας, ανδροβλάστωμα, όγκος από κύτταρα Sertoli-Leydig.

1.2. Επιδημιολογία

Πρόκειται για σπάνιο όγκο. Αποτελεί το 0,5% των ωοθηκικών όγκων. Είναι συνήθως μονόπλευρος, ενώ αμφοτερόπλευρος εντοπίζεται στο 2-3% των περιπτώσεων. Ποικίλει σε μέγεθος, αλλά συνήθως είναι μικρός. Ωστόσο οι διαστάσεις του μπορεί να αυξηθούν. Αφορά όλες τις ηλικίες, αλλά είναι συχνότερος στην παιδική και νεαρή ηλικία (μέσος όρος τα 25 έτη).

1.3. Κλινική εικόνα

Η έκκριση των ανδρογόνων οδηγεί σε αρρενοποίηση στο 1/3 των περιπτώσεων. Τυπικά η πρώτη εκδήλωση είναι η αμηνόρροια, που ακολουθείται από υπερτρίχωση σε πρόσωπο και σώμα, ακμή, ατροφία στήθους και απώλεια του λίπους στους γοφούς. Επιπρόσθετα παρατηρούνται αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας, βράγχος φωνής και ανδρικού τύπου αλωπεκία.

1.4. Μακροσκοπική εικόνα

Ο όγκος παρουσιάζει ποικιλία μεγέθους, αλλά συνήθως έχει διάμετρο 5-15 εκ. Είναι συμπαγής και καφεκίτρινος και τείνει να είναι λοβιώδης.



Εικ.1. Δικτυωτός όγκος από κύτταρα Sertoli-Leydig: ένα συμπαγές και κυστικό νεόπλασμα, με οζίδια σαρκώδους λευκού όγκου στην επιφάνεια διατομής.

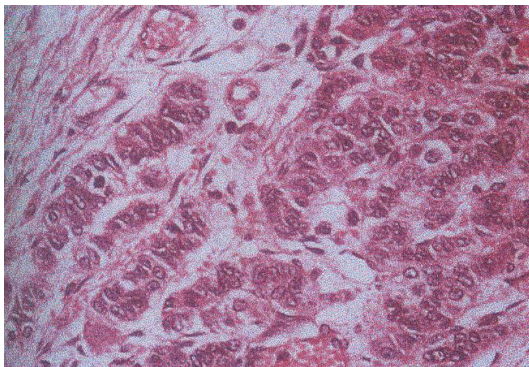
1.5. Ιστολογικά ευρήματα

Τα μικροσκοπικά πρότυπα του όγκου επίσης ποικίλουν. Τα περισσότερα δείγματα αποτελούνται από Sertoli και Leydig κύτταρα και διακρίνονται σε υψηλής, μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης.

Διακρίνονται 5 τύποι:

A) Οι καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι: χαρακτηρίζονται από συμπαγή ή κυστικά σωληνάκια, που αποτελούνται από κύτταρα Sertoli σε ινώδες στρώμα και καλώς αναπτυγμένα κύτταρα Leydig. Τα τελευταία περιέχουν κρυστάλλους Reinke.

B) Οι μέσης διαφοροποίησης όγκοι: παρατηρούνται νησίδες, γραμμές ή μάζες από ανώριμα Sertoli κύτταρα που εναλλάσσονται με διαφοροποιημένο ιστό από ηωσινόφιλα κύτταρα Leydig.



Εικ.2. Μέσης διαφοροποίησης όγκος από Sertoli-Leydig κύτταρα. Μεγάλα, πυκνά, ηωσινόφιλα κύτταρα Leydig αναμειγμένα με σειρές από μικρότερα κύτταρα Sertoli σε ένα χαλαρό κυτταρικό στρώμα.

Γ) Οι κακώς διαφοροποιημένοι όγκοι: η εικόνα μπορεί να ποικίλει από εικόνα ινοσαρκώματος που αποτελείται από ατρακτοειδή κύτταρα με αδρή δοκιδωδή κατανομή έως εικόνα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος ή συνδυασμός των δύο. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ταυτοποίηση ώριμων στοιχείων

συμβατών με Sertoli και Leydig κύτταρα επιτρέπουν συγκεκριμένη διάγνωση.

Δ) Οι ετερόλογοι όγκοι εκτός από ενδιάμεσης ή χαμηλής διαφοροποίησης στοιχεία, χαρακτηρίζονται και από ιστούς διαφορετικής εμβρυϊκής προέλευσης, η γένεση των οποίων είναι δύσκολο να επεξηγηθεί. Έχει αποδοθεί σε τεράτωμα, αλλά ποτέ δεν έχει αναφερθεί γοναδικός ιστός στον τελευταίο αυτό όγκο. Ίσως το γεγονός μπορεί να επεξηγηθεί καλύτερα μέσω της θεωρίας της νεομεταπλασίας.

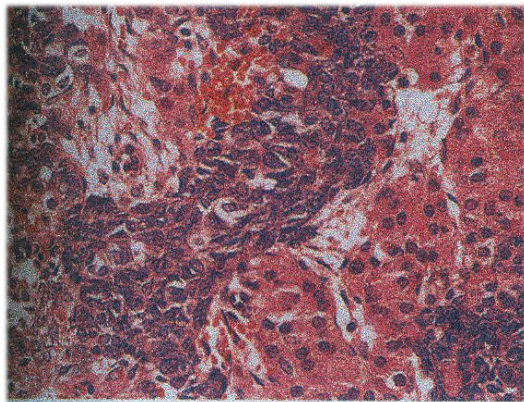
Ε) Δικτυωτοί όγκοι από Sertoli-Leydig κύτταρα: μιμούνται το ορχικό ή ωοθηκικό σπείραμα. Συνήθως παρουσιάζονται κυστικοί ή συμπαγείς με οζώδη μορφή και σπογγώδεις αιμορραγικές περιοχές.

Πίνακας 1: Ανοσοϊστοχημικό προφίλ δικτυωτού όγκου από Sertoli-Leydig κύτταρα

Αντίσωμα	Στρώμα	Δικτυωτές περιοχές	Κύτταρα γεννητικής ταινίας	Leydig κύτταρα	Ωοθηκικό σπείραμα
Κερατίνη	2+	3+	2+	0	2+
Ινχιμπίνη	2+	1+	2+	3+	3+ (n=1)
Βιμεντίνη	2+ ως 3+	1+ ως 2+	3+	3+	2+ ως 3+
EMA	0	1+ (n=1)	0	0	ND
CD99	0	0	0	0	ND
ER	0	0	2+	0	0
PR	0	2+ ως 3+	2+	0	0

1+: ασθενώς θετικό, 2+: μετρίως θετικό, 3+: έντονα θετικό, EMA: επιθηλιακό μεμβρανικό ανιγόνο, ND: not done (δεν πραγματοποιήθηκε)

Οι όγκοι που αποτελούνται μόνο από κύτταρα Sertoli μπορεί να περιέχουν λιπίδια, που σχετίζονται με δράση οιστρογόνων. Ένας όγκος που αρχικά ονομάστηκε Folliculome Lipidique (όγκος από κοκκιώδη κύτταρα, πλούσιος σε λιπίδια), κατατάχθηκε τελικά στους όγκους από κύτταρα Sertoli, λόγω της αρχιτεκτονικής του δομής. Οι όγκοι που αποτελούνται αποκλειστικά από κύτταρα Leydig συχνά δεν έχουν την ίδια ιστογένεση με τους άλλους όγκους από το στρώμα των κυττάρων Sertoli και προέρχονται σε πολλές περιπτώσεις άμεσα από πυλαία κύτταρα που ανευρίσκονται στις ωοθήκες σε ποσοστό πάνω από 80% των ενηλίκων γυναικών, σε προσεκτική μικροσκοπική εξέταση.



Εικ.3: Όγκος από Sertoli-Leydig κύτταρα. Ανώριμα συμπαγή σωληνάρια από εμβρυικά κύτταρα Sertoli γεινιάζουν με δέσμες από κύτταρα Leydig, που έχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα.

1.6. Διάγνωση

1.6.1. Εργαστηριακές εξετάσεις

Απαραίτητη είναι η μέτρηση των επιπέδων των ορμονών στο αίμα. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα είναι πάντα αυξημένα και φτάνουν στα φυσιολογικά ανδρικά επίπεδα, κυμαινόμενα από 1,2- 7 ng/ml και συνήθως δεν μειώνονται με χορήγηση οιστρογόνων ή αντισυλληπτικών από το στόμα. Ασθενέστερα ανδρογόνα και άλλες στεροειδείς ορμόνες μπορεί να παρουσιάζονται επίσης αυξημένα σε άλλοτε άλλο βαθμό. Τα επίπεδα του 17-KS είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα, αν και σε κάποιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μεγάλη αύξησή τους. Πάνω από 20 όγκοι από Sertoli-Leydig κύτταρα σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα α- φετοπρωτεΐνης στο πλάσμα, που μπορεί ανοσοϊστοχημικά να παρατηρηθεί σε όγκους ποικίλων κυτάρων, αλλά τυπικά δε φτάνουν τα επίπεδα των ωθηκικών όγκων του λεκιθικού ασκού.

Αν και τα κύτταρα Leydig και τα μορφολογικά τους ανάλογα είναι γνωστό ότι εκκρίνουν τα ανδρογόνα στους όγκους

από Sertoli-Leydig κύτταρα, δεν είναι ξεκάθαρο τι συμβαίνει με τα οιστρογόνα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχουν αμιγή νεοπλάσματα από Sertoli κύτταρα των όρχεων και των ωθηκών, σε σκύλους και ανθρώπους, τα οποία εκκρίνουν οιστρογόνα, είναι λογικό να συμπεράνουμε ότι το ίδιο κάνουν και τα Sertoli κύτταρα που αποτελούν συστατικά ενός όγκου Sertoli-Leydig κυττάρων. Αναλόγως γνωρίζοντας ότι τα Leydig κύτταρα σε ορχικούς όγκους είναι ικανά να παράγουν οιστραδιόλη, μπορούμε να σκεφτούμε ότι το ίδιο γίνεται και με τα Leydig κύτταρα στους ωθηκικούς όγκους. Μία τελευταία πιθανότητα είναι η μετατροπή των παραγομένων ανδρογόνων από τα νεοπλασματικά κύτταρα Leydig, σε οιστρογόνα από τα Sertoli κύτταρα του όγκου ή περιφερικά.

1.6.2. Απεικονιστικές μέθοδοι

Γίνεται υπερηχογράφημα ωθηκών για εντόπιση υπάρχοντος όγκου και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας για έλεγχο διασποράς του όγκου και παρουσία μεταστάσεων.

1.7. Θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία είναι η μέθοδος εκλογής. Επειδή οι όγκοι κυριαρχούν σε νεαρές γυναίκες και είναι αμφοτερόπλευροι σε λιγότερο από 2-3% των περιπτώσεων, μονόπλευρη ωθηκεκτομή ή σαλπινγγο-ωθηκεκτομή είναι δικαιολογημένη, εάν η διατήρηση της γονιμότητας είναι βασικό ζητούμενο και δεν υπάρχουν σημεία επέκτασης του όγκου πέραν της προσβεβλημένης ωθήκης.

Εφόσον υπάρχει διασπορά του νεοπλάσματος η θεραπεία περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Αν και ο ρόλος των μεθόδων αυτών είναι ασαφής, φαίνεται ότι σε κάποιες περιπτώσεις είναι αποτελεσματικές.

1.8. Πρόγνωση

Μετά την αφαίρεση ενός αρρενοποιητικού όγκου από Sertoli-Leydig κύτταρα, η φυσιολογική έμμηνος ρύση επανέρχεται σε 4 εβδομάδες. Στις περισσότερες των περιπτώσεων βελτιώνεται και το πρόβλημα τριχοφυΐας, συχνά όμως ατελώς. Όσον αφορά τη αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας και το βράγχος της φωνής έχουν μικρότερη πιθανότητα υποχώρησης.

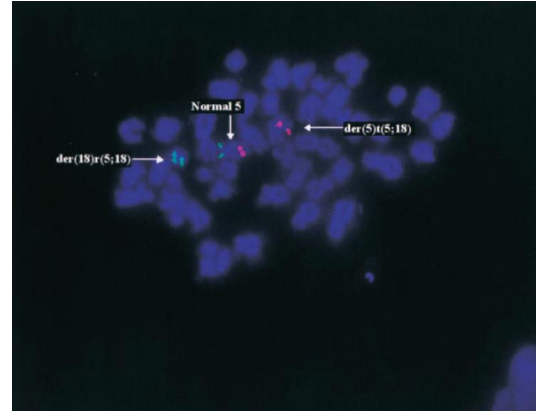
Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με όγκους από Sertoli-Leydig κύτταρα, κυμαίνεται περίπου στο 80%, αλλά η πρόγνωση ποικίλει σημαντικά ανάλογα με το στάδιο της νόσου και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου. Σχεδόν όλοι οι όγκοι είναι σταδίου I. Οι καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι, είναι καλοήθεις σε αντίθεση με τους κακώς διαφοροποιημένους που έχουν ταχεία κακοήγη εξέλιξη με ποσοστό επιβίωσης μόνο 41%. Οι μέσης διαφοροποίησης όγκοι έχουν επιβίωση 89% και αυτοί με τα ετερόλογα στοιχεία 81%. Σχεδόν όλοι οι δικτυωτοί όγκοι περιέχουν σαρκοματώδη ιστό από νησίδια χόνδρου ή ραβδομυοσάρκωμα.

Υποτροπές συνήθως παρατηρούνται εντός του πρώτου μετεγχειρητικού έτους, αλλά είναι σπάνιες μετά τα πέντε έτη. Πυελική και ενδοκοιλιακή διασπορά είναι συχνές σε αντίθεση με τις απομακρυσμένες μεταστάσεις.

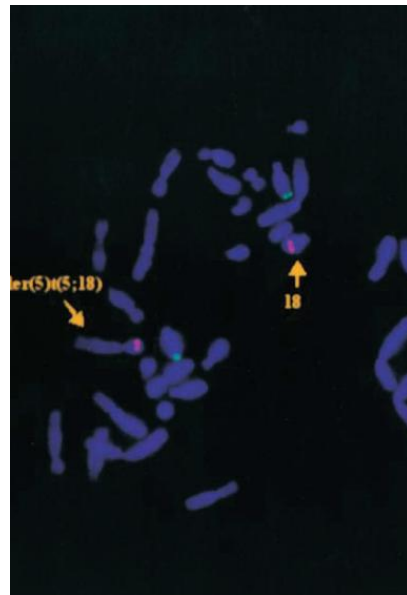
1.9. Σύγχρονες εξελίξεις

Έρευνες που έχουν γίνει με τη μέθοδο FISH (φθορίζων in situ υβριδισμός) έχουν δείξει υπερέκφραση του BCL-2 γονιδίου σε όγκους από Sertoli-Leydig κύτταρα. Η ακριβής διαδικασία πρέπει ωστόσο να διευκρινιστεί, ενώ εν' όψει του γεγονότος ότι μη κωδικά ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια χρησιμοποιούνται έναντι του BCL-2 γονιδίου σε θεραπευτικές δοκιμασίες για τον καρκίνο, θα ήταν επιθυμητό να καθορίσουμε αν η υπερέκφραση αυτή αποτελεί βασικό

χαρακτηριστικό των όγκων από Sertoli-Leydig κύτταρα.



Εικ.4: Μέθοδος FISH σε όγκο από Sertoli-Leydig κύτταρα: Εικόνα επιβεβαίωσης της θέσης των σημείων θραύσης στο χρωμόσωμα 5, με ανιχνευτές για το 5p15.2(πράσινο) και το 5q31(κόκκινο).



Εικ.5: Εικόνα από μέθοδο FISH σε όγκο από Sertoli-Leydig κύτταρα, με ανιχνευτές για το γονίδιο BCL-2(κόκκινο) και για το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης IgH(πράσινο).

2. Όγκοι από στεροειδή κύτταρα

2.1. Ταξινόμηση

Αυτοί οι σπάνιοι όγκοι από-τελούνται αποκλειστικά από κύτταρα που έχουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των τυπικών στεροειδοπαραγωγών κυττάρων (ωχρινικά κύτταρα, Leydig κύτταρα, κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων). Η ασθενής αρρενοποιείται στο 50% των περιπτώσεων, αλλά η ενδοκρινολογική εκδήλωση συχνά λείπει, ενώ σπάνια παρατηρούνται και οιστρογονικές αλλαγές ή σύνδρομο Cushing. Οι όγκοι παρουσιάζονται σαν καφέρυθρες, κίτρινες ή πορτοκαλί μάζες που ποικίλουν σε μέγεθος και μπορεί να είναι τόσο μικρές ώστε να είναι ψηλάφητες ως και μη ανιχνεύσιμες πριν την αφαίρεση της πάσχουσας ωθήκης. Οι όγκοι μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. Αταξινόμητοι όγκοι (NOS=not otherwise specified)
2. Όγκοι από ωχρινικά κύτταρα
3. Όγκοι από πυλαία κύτταρα

Α) Γύρω στα 2/3 αυτών των όγκων χαρακτηρίζονται ως NOS εξαιτίας της ασαφούς κυτταρικής τους δομής. Τέτοιοι όγκοι χαρακτηρίζονται αλλιώς ως λιπώδεις όγκοι, όρος που χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά είναι μάλλον ακατάλληλος εξαιτίας της απουσίας ακρίβειας και της έλλειψης λίπους στο 1/4 αυτών. Αναφέρονται σε όλες τις ηλικίες κυρίως όμως κατά την αναπαραγωγική περίοδο. Όταν είναι λειτουργικοί, είναι αρρενοποιητικοί και σχετίζονται πολύ πιο συχνά με υψηλά επίπεδα ασθενών ανδρογόνων στο πλάσμα και αυξημένα επίπεδα 17-KS στα ούρα, σε σύγκριση με τους όγκους από Sertoli κύτταρα. Ωστόσο λόγω αλληλοεπικάλυψης στα αποτελέσματα, η διάκριση των δύο αυτών όγκων με ορμονικές δοκιμασίες δεν είναι αξιόπιστη. Μια ποικιλία άλλων ορμονών, όπως η τεστοστερόνη αλλά και οιστρογόνα ανευρίσκονται αυξημένα στο πλάσμα των ασθενών με αυτούς τους όγκους.

Η παρουσία κάποιων χαρακτηριστικών του Cushing και τα αυξημένα επίπεδα 17-KS στα ούρα οδήγησαν στην υπόθεση ότι κάποιοι από αυτούς τους όγκους προέρχονται από κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων, που έχουν ταυτοποιηθεί κοντά στην ωθήκη στο 1/4 των δειγμάτων από υστερεκτομή. Σπάνια ωστόσο έχει αναφερθεί έκκριση κορτικοστεροειδών από τέτοιους στεροειδείς όγκους. Μία σπάνια περίπτωση αποτελεί ένα εξάχρονο κορίτσι που υπεβλήθη σε μονόπλευρη επινεφριδεκτομή λόγω ενός ανδρογενετικού συνδρόμου, χωρίς όμως να υποχωρήσει η αρρενοποίηση μέχρι τη στιγμή αφαίρεσης ενός όγκου στεροειδών κυττάρων στην ωθήκη δύο χρόνια αργότερα. Προεχειρητικά τα αυξημένα επίπεδα 17-KS στα ούρα, των 17-κετοστεροειδών, της προγνατριόλης και η παραγωγή κορτιζόνης και κορτικοστερόνης από τον όγκο In Vitro, δείχνει ότι πρόκειται μάλλον για όγκο από κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων παρά για κύτταρα γονάδων.

Β) Αν ένας όγκος είναι μικρός και εντοπίζεται μέσα στο ωθηκικό στρώμα, μία προέλευση από ωχρινικά κύτταρα της ωθήκης, φαίνεται βέβαιη. Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν το 1/4 των στεροειδών όγκων. Αυτοί οι όγκοι είναι καλοήθεις και μπορεί να οδηγήσουν σε αρρενοποίηση. Σχεδόν πάντα σχετίζονται με υποκείμενη υπερθήκωση. Ένας μεγάλος αριθμός αταξινόμητων στεροειδών όγκων πιθανώς ανήκουν στους όγκους από ωχρινικά κύτταρα, οι οποίοι έχουν μεγαλώσει πολύ σε μέγεθος και εμποδίζουν την εντόπιση της αρχικής προέλευσής τους.

Γ) Οι όγκοι από πυλαία κύτταρα προκαλούν βαριά αρρενοποίηση, που χαρακτηρίζεται από κλειτοριδομεγαλία, υπερτρίχωση, βράγχος φωνής και αλωπεκία ανδρικού τύπου. Είναι συνήθως μικροί και σπάνια ψηλάφητοι, ενώ αποτελούν το 10% των στεροειδών όγκων. Πολλά από τα νεοπλάσματα αυτά εντοπίζονται στην πύλη των ωθηκών, όπου ανευρίσκονται κύτταρα με μορφολογία ανάλογη των Leydig κυττάρων στο 80% των ενηλίκων γυναικών. Χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα αποτελούν οι κρύσταλλοι Reinke στα κύτταρα του όγκου, στους οποίους βασίζεται και η

διάγνωση. Ωστόσο οι περισσότεροι όγκοι της κατηγορίας παραμένουν στην κατηγορία NOS, λόγω έλλειψης των κρυστάλλων Reinke σε ένα ποσοστό 60%, ενώ άλλοι φαίνεται να προέρχονται άμεσα από το ωθητικό στρώμα.

2.2. Πρόγνωση

Σχεδόν το 50% των στεροειδών όγκων NOS είναι κακοήθεις, με περιστασιακές υποτροπές πολλά χρόνια μετά την εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Καρκίνος ωστόσο παρατηρείται σε μεγάλες ηλικίες και όχι σε παιδιά. Τα πιο σίγουρα παθολογικά σημεία του καρκίνου είναι :

1. δύο (2) ή περισσότερες μιτώσεις ανά πεδίο
2. νέκρωση
3. διάμετρο πάνω από 7 εκ.

4. αιμορραγία

5. 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού πυρηνική ατυπία.

Όσον αφορά τους όγκους από ωχρινικά κύτταρα, δεν έχει αναφερθεί ποτέ περίπτωση κακοήθειας, ενώ κι οι όγκοι από πυλαία κύτταρα (με ελάχιστες εξαιρέσεις) είναι καλοήθεις και αντιμετωπίζονται με εκρίζωση, η οποία και αναστρέφει τη συμπτωματολογία.

2.3. Συνοψίζοντας

Από τις 3 κατηγορίες:

- A) Οι NOS όγκοι όταν λειτουργούν είναι αρρενοποιητικοί.
- B) Οι όγκοι από πυλαία κύτταρα είναι ανδρογενετικοί και χαρακτηρίζονται από κρυστάλλους Reinke.
- Γ) Οι όγκοι από ωχρινικά κύτταρα είναι σπάνια ανδρογενετικοί και δε φέρουν κρυστάλλους Reinke.

Σύνδρομο Cushing*Τσινιάς Γεώργιος***1. Ορισμός**

Το σύνδρομο Cushing είναι συνδυασμός εκδηλώσεων που οφείλονται στην υπερκορτιζολαιμία (Aron και συν. 1987).



Εικ.1. Ασθενής με προχωρημένη νόσος Cushing.

1.1. Αίτια

Εξωγενή, που οφείλονται σε χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ACTH και ενδογενή, ως αποτέλεσμα χρονίως αυξημένης έκκρισης κορτιζόλης, ACTH ή CRH. Εξωγενής χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων κορτικοειδών

είναι η συχνότερη αιτία του συνδρόμου. Αντίθετα, ενδογενούς αιτιολογίας σύνδρομο Cushing, είναι σχετικά σπάνιο με συχνότητα εμφάνισης 10 περιπτώσεις / 1000000 πλυσισμού/έτος.

Η παθολογική υπερέκκριση κορτιζόλης, η οποία τελικά είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση του συνδρόμου, μπορεί να οφείλεται σε:

α) Σε παθολογική υπερέκκριση ACTH από την υπόφυση ή από έκτοπη εστία, σε παθολογική υπερέκκριση CRH από τον υποθάλαμο ή από έκτοπη εστία (ACTH-εξαρτώμενο).

β) Στην ανάπτυξη αυτόνομων ορμονοπαραγωγών νεοπλασιών ή μικροσώδους νόσου των επινεφριδίων (ACTH-εξαρτώμενο).

Η συνηθέστερη μορφή του ενδογενούς συνδρόμου Cushing είναι το ACTH-εξαρτώμενο και αφορά το 85% των περιπτώσεων του συνόλου των περιπτώσεων του ενδογενούς συνδρόμου. Το ACTH-εξαρτώμενο σύνδρομο προκαλείται από υποφυσιακή υπερέκκριση ACTH στο 80% των περιπτώσεων, οπότε ονομάζεται νόσος Cushing και από έξω-υποφυσιακή, έκτοπη παραγωγή ACTH στο 20% των περιπτώσεων. Σήμερα, με τον προσδιορισμό της CRH διαγιγνώσκεται συνεχώς αυξανόμενος αριθμός περιπτώσεων σ.Cushing, οφειλόμενου σε ορθότοπη ή έκτοπη παραγωγή CRH από διάφορα νεοπλάσματα.

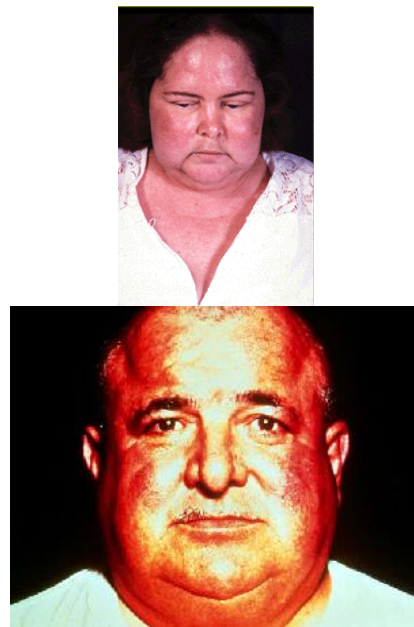
Η νόσος Cushing εμφανίζεται συχνότερα στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής, είναι συχνότερη στις γυναίκες απ ότι στους άνδρες (8/1). και σχετικά σπάνια σε παιδιά κάτω των 7ετων (μόνο

35% των περιπτώσεων της παιδικής ηλικίας). Η συνηθέστερη αιτία είναι μικροαδενώματα της υπόφυσης με υπερέκκριση ACTH (90%), ενώ τα μακροαδενώματα είναι σπάνια (10%). Το σ.Cushing από έκτοπη παραγωγή ACTH προκαλείται από μη υποφυσιακά νεοπλασμάτα, τα οποία υπερεκκρίνουν ACTH ή άλλα πεπτιδία προερχόμενα από το πρόδρομο μόριο της ACTH, την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC). Έχει περιγραφεί σε ασθενείς με διάφορα καλοήγη ή κακοήγη νεοπλασμάτα των πνευμόνων (καρκινοειδές, μικροκυτταρικό Ca), του θύμου (καρκινοειδές, κακώθης θύμωμα), του παγκρέατος, του θυρεοειδούς (μυελοειδές Ca) και του μυελού των επινεφριδίων (φαιοχρωμοκύττωμα). Συνηθέστερο σε άνδρες, από την τρίτη ως την έκτη δεκαετία της ζωής. ACTH-ανεξάρτητο σ.Cushing αφορά 15-20% των περιπτώσεων ενδογενούς συνδρόμου Cushing των ενηλίκων και 65% των παιδιών κάτω των 7 ετών. Οφείλεται σε καλοήγη, συνήθως, αδένωμα αλλά και σε κακώθης μονήρες νεόπλασμα του φλοιού των επινεφριδίων με αυτόνομη υπερπαραγωγή κορτιζόλης. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες ανεξαρτήτως ηλικίας. Μια σπάνια μορφή ACTH-ανεξάρτητου, η μικροοζώδης νόσος του φλοιού των επινεφριδίων (Larsen και συν. 1986), προκαλείται από πολλαπλά μικρά αμφοτερόπλευρα μικροαδενώματα φλοιού με αυτόνομη έκκριση κορτιζόλης και εμφανίζεται κυρίως στην παιδική και εφηβική ηλικία. Αυτοαντισώματα και τροφικοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση αυτού του συνδρόμου.

1.2. Κλινική εικόνα

Η εμφάνιση κλινικών σημείων σχετίζεται με την αυξημένη επίδραση ενός ή περισσότερων στεροειδικών ορμονών (κορτιζόλη, αλδοστερόνη, ανδρογόνα, οιστρογόνα). Η αυξημένη γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα προκαλεί «υπερκαταβολισμό» όλων των ιστών (με εξαίρεση ίσως το ήπαρ). Οι μύες γίνονται ατροφικοί με συνέπεια λεπτά άκρα,

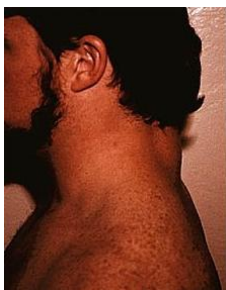
μυϊκή αδυναμία, εύκολη κόπωση. Το δέρμα γίνεται λεπτό κι ατροφικό με τη χαρακτηριστική εμφάνιση ερυθροιδών ραβδώσεων στην κοιλιά, μαστούς, μηρούς και βραχίονες. Τα οστά γίνονται οστεοπορωτικά και ο ασθενής εμφανίζει οστικά άλγη, κύφωση και αυτόματα κατάγματα, ενώ υπερασβεστιουρία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρολιθίαση. Τα αγγεία γίνονται εύθραυστα με αποτέλεσμα την εύκολη ρήξη και εμφάνιση εκχυμώσεων και υπάρχει δυσκολία επούλωση των τραυμάτων. Υπάρχει καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση ευκαιριακών βακτηριακών και μυκητιασικών φλεγμονών. Εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ως αποτέλεσμα αυξημένου ρυθμού γλυκονεογένεσης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει παχυσαρκία κεντρικού τύπου, με εναπόθεση λίπους στον αυχένα και την κοιλιά, ενώ τα άκρα είναι λεπτά. Το πρόσωπο είναι πληθωρικό και εξέρυθρο (πανσεληνοειδές προσώπειο).



Εικ.2. Ασθενείς με σ. Cushing. Πανσεληνοειδές προσώπειο.

Η συσσώρευση λίπους στον αυχένα δίνει τη χαρακτηριστική εικόνα ύβου (buffalo s hump). Θα πρέπει να

τονιστεί ότι οι περισσότεροι των ασθενών με σ. Cushing εμφανίζουν αύξηση του βάρους, ενώ μερικοί, ιδίως με έκτοπο Cushing οφειλόμενο σε καρκίνο εμφανίζουν μείωση βάρους (η διαφορά σχετίζεται με τη λήψη τροφής). Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν τη γενικευμένη παχυσαρκία ως τόσο συχνή όσο και την παχυσαρκία κεντρικού τύπου στην κλασική περιγραφή του συνδρόμου. Η εξέταση χρονολογικά διαδοχικών φωτογραφιών του ασθενούς, πολλές φορές αποδεικνύεται χρήσιμη για την εκτίμηση των μεταβολών της εμφάνισης. Συναισθηματικές διαταραχές, άτυπη κατάθλιψη, μανία ή και αληθής ψύχωση, ως αποτέλεσμα της υπερκορτιζολαιμίας, παρατηρούνται σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης, υποκαλιαιμικής αλκάλωσης και οίδηματος, ενώ υπερέκκριση των πρόδρομων ουσιών των στεροειδών των γονάδων, μπορεί να ευθύνεται για τις διαταραχές της έμμηνου ρήσεως και το αρρενοποιητικό σύνδρομο (υπερτρίχωση, ακμή, λέπτυνση και πτώση των τριχών της κεφαλής) στις γυναίκες ή τη γυναικομαστία και την ανικανότητα στους άνδρες. Παρότι υπερτρίχωση μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με σ. Cushing οποιασδήποτε αιτιολογίας, έντονα σημεία αρρενοποίησης (κλειτορι-δομεγαλία, αλλαγή της χροιάς της φωνής, αλωπεκία) αποτελούν ισχυρό ενδεικτικό σημείο Ca των επινεφριδίων. Μελάγχρωση δεν παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Εάν όμως υφίσταται είναι ενδεικτικό σημείο αυξημένης έκκρισης ACTH και β-LPH από την υπόφυση (όπως στο σ.Nelson) ή έκτοπης παρανεοπλασματικής παραγωγής προοπιομελανοκορτίνης (POMC).



Εικ.3: Ασθενής με χαρακτηριστική εικόνα ύβου (buffalo s hump) και ραβδώσεις στο γόνατο.

Στα παιδιά και στους εφήβους το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό του σ.Cushing είναι η παχυσαρκία και η αναστολή της σωματικής ανάπτυξης λόγω πρόωμης σύγκλεισης των επιφύσεων των οστών. Παρότι και άλλα συμπτώματα, όπως π.χ. οστεοπόρωση μπορεί να συνυπάρχουν, σχεδόν πάντοτε το πρόβλημα για το οποίο προσέρχονται οι ασθενείς αυτοί είναι το κοντό ανάστημα και η παχυσαρκία. Το παιδί με τυπικό σ.Cushing είναι συνήθως κάτω της 10^{ης} εκατοστιαίας θέσης της κλίμακας του ύψους και άνω της 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης της κλίμακας βάρους. Εάν συνυπάρχουν και σημεία αρρενοποίησης για τα κορίτσια, ή γυναικομαστία και σημεία υπεροιστρογοναιμίας για τα αγόρια, η πιθανότητα, το σύνδρομο να οφείλεται σε επινεφριδιακό ca είναι μεγάλη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στα παιδιά τα νεοπλάσματα του φλοιού των επινεφριδίων μπορεί να εκδηλωθούν με αρρενοποιητικό ή θηλεοποιητικό σύνδρομο, χωρίς τη συνύπαρξη υπερκορτιζολαιμίας και των άλλων τυπικών εκδηλώσεων του σ.Cushing.

1.2.1. Κλινικά χαρακτηριστικά με βάση τη συχνότητα

- Παχυσαρκία, αύξηση βάρους	88%
- Πανσκληροειδές προσώπιο	75%
- Υπέρταση	74%
- Κυανέρυθρες ραβδώσεις	66%
- Υπερτρίχωση	65%
- Παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης	61%
- Διαταραχές έμμηνου ρύσεως (συνήθως αμηνόρροια)	60%
- Πληθώρα προσώπου	60%
- Ακμή	45%
- Εκχυμώσεις	42%
- Ψυχικές εκδηλώσεις	42%
- Οστεοπόρωση	40%
- Οίδημα κάτω άκρων	39%
- Μελάγχρωση	21%
- Υποκαλιαιμική αλκάλωση	17%

1.2.1. Διάγνωση

Εργαστηριακή τεκμηρίωση παθολογικής υπερέκκρισης κορτιζόλης

- α) Μελέτη ημερήσιου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης και ACTH
- β) Νυκτερινή δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη
- γ) Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου
- δ) Δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη-«Μικρή αναστολή»
- ε) Δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη-«Μεγάλη αναστολή»

1.3. Απεικονιστικός έλεγχος

Συνεισφέρει στην διευκρίνιση της αιτιολογίας του σ.Cushing και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της εξέλιξης του.

- α) CT & MRI υπόφυσης
- β) US,CT,MRI και σπινθηρογράφημα επινεφριδίων
- γ) CT, MRI τραχήλου, θώρακος και κοιλιάς επί υποψίας παρανεοπλασματικής αιτιολογίας του συνδρόμου.

1.4. Καθετηριασμός

Ο αμφοτερόπλευρος, ταυτόχρονος καθετηριασμός των κάτω λιθοειδών κόλπων και περιφερικής φλέβας, με ταυτόχρονη λήψη δειγμάτων αίματος, είναι η πιο ειδική μέθοδος για τον εντοπισμό της εστίας υπερπαραγωγής ACTH.

1.5. Θεραπεία συνδρόμου Cushing

Νόσος Cushing(υποφυσιακό):

- διασφηνοειδής μικροαδενωμάτεκτομή ή ημι-υποφυσεκτομή
- ακτινοβολία υπόφυσης
- κετοконаζόλη
- μιτοτάνη
- αμινογλουτεθιμίδη
- μετυραπώνη
- τριλοσάνη
- αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή (σπάνια)

Έκτοπο σ. Cushing

- αφαίρεση πρωτοπαθούς νεοπλασματος και μεταστάσεων όπου είναι δυνατό
- κετοконаζόλη
- μιτοτάνη
- αμινογλουτεθιμίδη
- μετυραπώνη
- τριλοσάνη
- ανταγωνιστές γλυκοκορτικοειδών (ru 486)
- οκτρεοτίδη
- αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή
- ακτινοβολία μεταστάσεων ή νεοπλασματος

Επινεφριδιακό σ. Cushing

Σε καλοήθες αδένωμα ή μικροοζώδη επινεφριδιακή νόσο

- Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή
- Καρκίνος επινεφριδίων
- Αφαίρεση πρωτοπαθούς νεοπλασματος και μεταστάσεων όπου αυτό είναι δυνατόν
- μιτοτάνη
- κετοконаζόλη
- αμινογλουτεθιμίδη
- μετυραπώνη
- τριλοσάνη
- ανταγωνιστές γλυκοκορτικοειδών (RU 486)
- χημειοθεραπεία
- ακτινοβολία



Εικ.4: Ασθενής με σ.Cushing, δύο χρόνια μετά από την επέμβαση. Τα χαρακτηριστικά της νόσου έχουν υποχωρήσει.

Ανδρογόνα:**Ενδοκρινολογικές επιδράσεις και αρρενοποίηση***Τουινιάς Γεώργιος*

Η χρήση των ανδρογόνων σε φαρμακολογικές δόσεις είναι πολύ συχνή σε περιστάσεις όπου είναι επιθυμητή η αναβολική ενίσχυση των οστών, των μυών, της ερυθροποίησης και της πρωτεϊνοσύνθεσης. Σε αυτό το πλαίσιο οι περισσότερες ενδοκρινολογικές επιδράσεις είναι ανεπιθύμητες και δυσμενείς. Σε γυναίκες και νεαρούς άνδρες η αρρενοποίηση είναι αναπόφευκτη και συχνά χρήζει θεραπειάς. Η φωνή βαθαίνει (βράγχος φωνής), γεγονός οφειλόμενο σε μεγέθυνση του λάρυγγα και σκλήρυνση των φωνητικών χορδών. Οι μύες αυξάνουν σε μέγεθος και δύναμη. Ανάπτυξη τριχοφυΐας διεγείρεται, ειδικά σε πρόσωπο, χέρια, πόδια. Γυναίκες που λαμβάνουν χρονίως υψηλές δόσεις διαπιστώνουν μεγέθυνση της κλειτορίδας, ατροφία μαστών και ανδρογεννητικού τύπου αλωπεκία. Επιπρόσθετα η καταστολή των γοναδοτροφινών εμποδίζει την ωοθυλακιορρηξία με αποτέλεσμα αμηνόρροια. Σε μελέτες πάνω στη δυσμενή επίδραση των ανδρογόνων στις αθλήτριες που έκαναν χρήση διαπιστώθηκε σε όλες βράγχος φωνής, ανωμαλίες του κύκλου, αυξημένη μυϊκή δύναμη, διόγκωση της κλειτορίδας και αυξημένη τριχοφυΐα προσώπου.

Στους άνδρες υψηλές δόσεις ανδρογόνων ασκούν έλεγχο πάνω στον υποθαλαμικο-υποφυσιακο-ορχικό άξονα, εμποδίζοντας την απελευθέρωση LH,FSH και πιθανόν της GnRH, που προοδευτικά οδηγεί σε олиγοσπερμία και ασπερμία. Η παραγωγή της τεστοστερόνης μειώνεται και τα επίπεδα όρου των FSH,LH πέφτουν. Ο μηχανισμός εμφάνισης

γυναικομαστίας δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά συμπεραίνεται ότι οφείλεται σε οιστρογονικούς μεταβολίτες και ανισορροπία μεταξύ ανδρογόνων και οιστρογόνων. Χορήγηση ανδρογόνων πριν από την εφηβεία προάγει την επιμήκυνση των οστών και επισπεύδει τη σύγκλειση των επιφύσεων. Η χορήγηση τους απαιτεί σχολαστική παρακολούθηση των δόσεων και του ρυθμού ανάπτυξης του ατόμου διότι μπορεί να οδηγήσει σε κοντό ανάστημα.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες διαπιστώνουν αύξηση στον αριθμό, το μέγεθος και τις εκκρίσεις των σμηγματογόνων αδένων. Το δέρμα είναι λιπαρό και η ακμή προκαλείται από την απόφραξη τους. Ατροφία δέρματος και ραβδώσεις έχουν παρατηρηθεί.

Βιβλιογραφία

1. Κρεατσάς Γ.Κ.: Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική, Αθήνα: ιατρικές εκδόσεις "Π.Χ. Πασχαλίδης" 1998, τόμος Ι, ΙΙ.
2. Κρεατσάς Γ.Κ.: Γυναικολογία & Μαιευτική της Νεαρής Ηλικίας, Αθήνα : ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2001.
3. Besser et al.: Endocrinology. De Groot, 3rd edition, 1995. Vol. II, III.
4. Nilson et al: Williams textbook of Endocrinology. Larsen, 9th edition, 1998.
5. Κούτρας ΔΑ "Βασική Ενδοκρινολογία. Εκδόσεις Παρισιάνος, 1994.
6. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? Endocr Rev. 2000 Dec;21(6):671-96.]
7. Kakarla N, Bradshaw K., Disorders of Pubertal Development: Precocious Puberty. Seminars in Reproductive Medicine, 2004 May
8. Meena P. Desai, Precocious Puberty , pediatric on call, 2001 Mar
9. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Feb;17(1):41-56.
10. Hokken-Koelega AC. Timing of puberty and fetal growth. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;16(1):65-71
11. Rieder J, Coupey SM. Update on pubertal development. Curr Opin Obstet Gynecol. 1999 Oct;11(5):457-62.
12. Morales AJ, Holden JP, Murphy AA. Pediatric and adolescent gynecologic endocrinology. Curr Opin Obstet Gynecol. 1992 Dec;4(6):860-6.
13. Iwatani N, Kodama M, Seto H. A child with pituitary gigantism and precocious adrenarche: does GH and/or PRL advance the onset of adrenarche? Endocrinol Jpn. 1992 Jun;39(3):251-7.
14. Saenger P, Reiter EO. Premature adrenarche: a normal variant of puberty? J Clin Endocrinol Metab. 1992 Feb;74(2):236-8.
15. Parker LN. Adrenarche. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991 Mar;20(1):71-83
16. Fleischer AC, Shawker TH. The role of sonography in pediatric gynecology. Clin Obstet Gynecol. 1987 Sep;30 (3):735-46
17. Salardi S, Orsina LF, Cacciari E, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. J Pediatr 1988;112:680-687.
18. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 47-1989. A six-year-old girl with sexual precocity. N Engl J Med 1989;321:1463-1471.
19. DiMeglio LA, Pescovitz OH. Disorders of puberty: inactivating & activating molecular mutations. J Pediatr 1997;131:S8-S12.
20. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. N Engl J Med 1986;315:1115-1119.
21. Wheeler MD. Update on therapy for precocious puberty. Compr Ther 1994;20:351-355.
22. Pescovitz OH, Henc KD, Barnes KM, et al. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:474-479.
23. Sizonenko PC, Paunier L, Carmignac D, Hormonal changes during puberty: IV. Longitudinal study of adrenal androgen secretion, Horm Res 7:288, 1976.
24. Counts DR, Pescovitz OH, Barnes KM, Henc KD, Chrousos GP, Sherins RJ, Comite F, Loriaux DL, Cutler Jr GB, Dissociation of adrenarche and gonadarche in precocious puberty and in isolated hypogonadotropic hypogonadism, J Clin Endocrinol Metab 64:1174, 1987.
25. Hauffa BP, Kaplan SL, Grumbach MM, Dissociation between plasma adrenal androgens and cortisol in Cushing's disease and ectopic ACTH producing tumor: relation to adrenarche, Lancet i:1373, 1984
26. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ, The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3b-hydroxysteroid dehydrogenase, J Clin Endocrinol Metab 81:3558, 1996.
27. Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, Rainey WE, Adrenarche results from

- development of a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3695, 1998.
28. A. Al-Bassam, A. Gado Feminizing Genital Reconstruction: Experience with 52 Cases of Ambiguous Genitalia *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 172-178: 10.1055/s-2004-815869.
 29. *Lancet*, June 2005:18-24.
 30. Παθολογία Stein (Εκδόσεις Πασχάλη, 2004)
 31. S.Jean Emans, Marc R. Laufer, Donald P. Goldstein. „Pediatric and Adolescent Gynecology“.
 32. Francis S Greenspan. Cordon J. Srewler: Basic and Clinical Endocrinology.
 33. Williams Textbook of Endocrinology. P. 1567-1571
 34. G. Rumsby, S.M. Farrow. Molecular Endocrinology, generic analysis of hormones and their Receptors. p. 245-250.
 35. Charles GD Brook: Clinical Pediatric Endocrinology. P. 263-268.
 36. Νοσολογία Cecil, p. 1568-1571.
 37. Birnbaum MD, Rose Li. 'Late onset adrenocortical hydroxylase deficiencies associated with menstrual dysfunction' *Obstetrics Gynecology* 1984 Apr.
 38. Castro-Magana M. Angulo M., Canas Ja., Mazur M., Vitollo P. 'Characterization of zona glomerulosa function in patients with classic and non-classic forms of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency'. *Journal pediatric endocrinology metabolism* 1995 Jan-Mar
 39. Jamieson PM, Walker BR, Chapman KE, Andrew R, Rossiter S & Seckl JR. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is a predominant 1 β -reductase in the intact perfused rat liver. *Journal of Endocrinology* 2000 165 685-692
 40. Ricketts ML, Verhaeg JM, Bujalska I, Howie AJ, Rainey WE & Stewart PM. Immunohistochemical localization of type 1 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 1325-1335.
 41. Lovati E, Ferrari P, Dick B, Jostardt K, Frey BM, Frey FJ et al. Molecular basis of human salt sensitivity: the role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 3745-3749.
 42. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH & Edwards CR. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987 2 821-824.
 43. Jamieson A, Wallace AM, Andrew R, Nunez BS, Walker BR, Fraser R et al. Apparent cortisone reductase deficiency: a functional defect in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 3570-3574.
 44. Tomlinson JW, Sinha B, Bujalska I, Hewison M & Stewart PM. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue is not increased in human obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 5630-5635.
 45. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, Tomlinson JW, Chalder SM, Arlt W et al. Mutations in the genes encoding 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nature Genetics* 2003 34 434-439.
 46. S. McCarthin, A.J. Russel, R.A. Fisher, A.M. Wallace, I.J. Arnhold, J.I. Mason, J. Varley, B.B Mendoca and R.G. Sutcliffe. Phenotypic variability and origins of the mutations in the gene encoding 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II. *Journal of Molecular Endocrinology* 2000 Vol.24 (1); 75-82.
 47. C. Lutfallah, W. Wang, J.I. Mason, Y.T. Chang, A. Haider, B. Rich, M. Castro-Magana, K.C. Copeland, R. David and S. Pang. Newly proposed hormonal criteria via type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002 87 (6); 2611-2622.
 48. G. Carbunaru, P. Prasad, B. Scoccia, P. Shea, N. Hopwood, F. Ziai, Y.T. Chang, S.E. Myers, J.I. Mason and S. Pang. The hormonal phenotype of nonclassic 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B2 deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 89 (2); 783-794.
 49. L.M. Mermejo, L.L.K. Elias, S. Marui, A.C. Moreira, B.B. Mendoca

- and M. de Castro. Refining hormonal diagnosis of type II 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 90 (3); 1287-1293.
50. T.H. Johannsen, D. Milet, H. Diege-Petersen, J. Muller, K. Main, Y. Morel and M.G. Forest. Delayed diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with salt wasting due to type II 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 90 (4) 2076-2080.
 51. J. Simard, M.-L. Ricketts, S. Gingras, P. Soucy, F.A. Feltus and M.H. Melner. Molecular biology of the 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta 5$ - $\Delta 4$ isomerase gene family. *Endocrine Reviews* 2005 26 (4); 525-582.
 52. Cancer Medicine: Kufe, Pollock, Weichselbam, Bast, Gansler, Holland, Frei. Εκδόσεις BC Decker.
 53. Ant. Martins, Ad. J. Cologna, Silv.Tucci, J.R, Haylton J. Sucud and Rod.Falconi: Clinical Features and immunoeexpression of p53, MIB-1 and proliferation cell nuclear antigen in adrenal neoplasms. *J.Urol*, 173:2138-2142, 2005.
 54. J. Stewart, Hel. Flageole, Petr Cavan: A Surgical approach to adrenocortical tumors in children: The mainstay of treatment. *J. Ped Surg* 39:No5, 2004.
 55. K.L. Narasimhan- R.Samujh- A. Bhansali, R. K. Marwaha- S. K. Chowdhary, B. D. Radotra- K. L N. Rao: Adrenocortical tumors in childhood. *Pediatr Surg Int* (2003) 19: 432-435.
 56. Walter Bonfig- Iris Bittmann-Sus.Bechtold, Birgit Kammer- Vera Noelle- Sissi Arleth, Klem. Raile-Hans- Peter - Schwarz: Virilizing adrenocortical tumors in children. *Eur. J. Ped.* (2003) 162: 623-628
 57. K.K Patil, P.G Ransley, M. Mc Cullagh, M. Malone, L. Spitz: Functioning adrenocortical neoplasms in children. *BJU Intern.* (2002) 89: 562-565.
 58. Arb. Ciftci, Meh. Senocak, F. Cahit Tanyel, Neb. Buyukpamukcu: Adreno-cortical tumors in children. *J. Ped Sur*, Vol 36, No 4 (April 2001) pp 549-554.
 59. R. C. Ribeiro, E. L. Michalkiewicz, B. C. Figueiredo, L. Delacerba, F. Sandrini, M. d. Pianovsky, G. Sampaio and R. Sandrini: Adrenocortical tumors in children. *Braz. J. Med Biol Res* (2000) 33: 1225-1234.
 60. Emanuel Rubin, Jolin L.Farber. *Pathology*, 3rd edition, Lippincott-Raven.
 61. Ivan Damjanov, James Linder. *Ander-son's Pathology*, Vol.2, 10th edition
 62. Francis S. Greenspan, Gordon J. Strewler. *Basic and Clinical Endocrinology*, 5th edition, Appleton & Lange
 63. Lisa Truss, Sheila M. Dobin, Arundati Rao, Ludvik R. Donner. Overexpression of the BCL-2 gene in Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: a pathologic and cytogenic study. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 148 (2004) 118-122.Review.
 64. E.E. Mooney, F.F. Nogales, C. Bergeron & F.A. Tavassoli. Retiform Sertoli-Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology* 2002, 41, 110-117. Review.
 65. Mark B. Redy, M.D., William E. Richards, M.D., Fred Ueland, M.D., Kim Uy, M.D., Eun Y. Lee, M.D., Carol Bryant and J.R. van Nagell, Jr., M.D. Ovarian steroid cell tumours, not otherwise specified: A case report and literature review. *Gynecologic Oncology* 75, 293-297 (1999).Review.
 66. Scott Howard, M.D., M.S. Arrhenoblastoma of Ovary. Department of Pediatric Hematology/Oncology, St Jude Childrens Research Hospital, Memphis.(2002)
 67. Catherine S. Choong, Peter J. Fuller, Simon Chu, Yvette Jeske, Francis Bowling, Richard Brown, Peter Borzi, Nicholas D. Balazs, Ram Suppiah, Andrew M.Cotterill, Diane Payton, David M. Robertson and Henry G. Burger. Sertoli-Leydig cell tumour of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(1):49-56(2002).

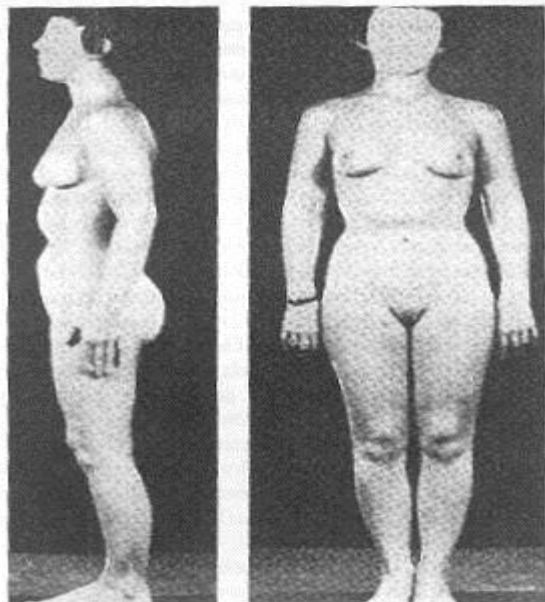
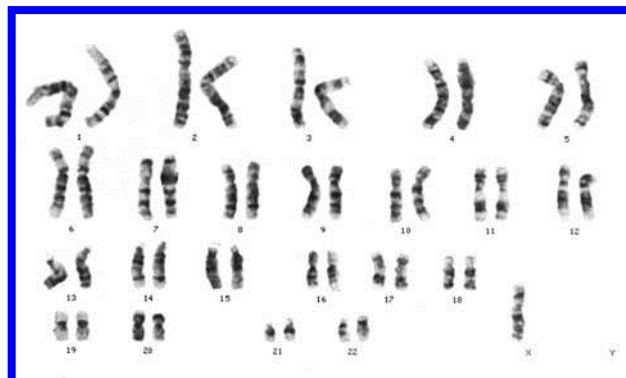


Figure 11.10 A woman with an XY chromosome pattern but insensitivity to androgens. Two undescended testes produce testosterone and other androgens, to which the body is insensitive. The testes and adrenal glands also produce estrogens that are responsible for the pubertal changes. (Source: Federman, 1967)



Μ Ε Ρ Ο Σ Δ

**ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ -
ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ
ΚΑΙ ΕΥΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ**

I. Υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός*Φωτίκα Ευδοκία*

Καθυστέρηση της ήβης ορίζεται η απουσία έναρξης της ήβης σε ηλικία μεγαλύτερη κατά 2,5 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση ηλικία εμφάνισής της. Η απουσία της έναρξης της ανάπτυξης των μαστών (θηλαρχή) μετά την ηλικία των 13 ετών ή της εμμηναρχής μετά την ηλικία των 15 ετών δικαιολογούν την κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση.

Η διερεύνηση είναι επίσης αναγκαία στις περιπτώσεις εκείνες που η ανάπτυξη των μαστών αρχίζει κανονικά αλλά στη συνέχεια παρατηρείται μεγάλη καθυστέρηση των άλλων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων της ήβης. Η καθυστέρηση της ήβης μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες:

- α) αμηνόρροια με ανεπαρκή ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου ή έλλειψη αυτών
- β) αμηνόρροια με φυσιολογική ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου
- γ) καθυστέρηση της ήβης με αρρενοποίηση

Η διάγνωση της καθυστερημένης ήβης και η διαπίστωση της αιτιολογίας της θα βασιστεί στην κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει κυρίως των προσδιορισμό των επιπέδων των γοναδοτροπινών, των οιστρογόνων, των ανδρογόνων και της προλακτίνης. Πρόσθετα συνίσταται ο έλεγχος του τουρκικού εφίππιου, ο προσδιορισμός της οστικής ηλικίας της ασθενούς και η μελέτη του καρυότυπου. Περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις και λαπαροσκόπηση (για τη μελέτη της μορφολογίας των εσωτερικών γεννητικών οργάνων και των γονάδων)

θα γίνουν ανάλογα με τα ευρήματα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση καθορίζεται ανάλογα με την αιτία. Μπορεί να χρειασθεί θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα ή σε συνδυασμό με προγεστερόνη, όπως στο σύνδρομο Turner για την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου ή ακόμα και χειρουργική θεραπεία.

I. Υπεργοναδοτροφικός Υπογοναδισμός

Ο υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από την ανεπαρκή ωθητική έκκριση στεροειδών ορμονών και την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων FSH και LH στο πλάσμα των ασθενών. Τα υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών οφείλονται στην ελλιπή αρνητική παλίνδρομο ρύθμιση που ασκούν οι γοναδικές ορμόνες στην υποφυσιακή έκκριση.

Τα αίτια του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού (πίνακας 1) είναι πολλά και ποικίλα με συχνότερο το σύνδρομο Turner. Ακολουθούν διάφορες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το σύνδρομο ανθεκτικών ωθηκών, κάποια αυτοάνοσα νοσήματα, η γαλακτοζαιμία, η ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία και το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών.

Η συμπτωματολογία της πάθησης εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το αίτιο. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η πρωτοπαθής αμηνόρροια. Συνήθως συνοδεύεται από μερική ή πλήρη απουσία των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, μειωμένο ανάστημα και διάφορες άλλες διαταραχές της ανάπτυξης.

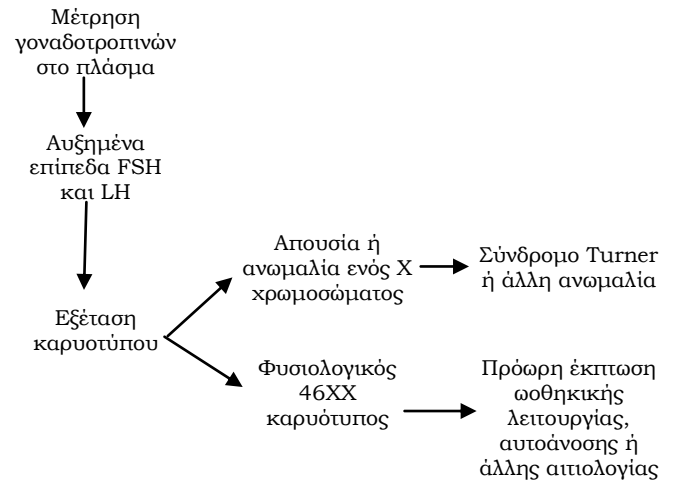
Η διερεύνηση των ασθενών που υποψιαζόμαστε ότι πάσχουν από υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό, πρέπει να ξεκινά με τη λήψη ενός καλού ιστορικού και με μία προσεκτική φυσική και γυναικολογική εξέταση. Ιδιαίτερη σημασία έχουν τυχόν συνυπάρχουσες χρόνιες νόσοι, η διατροφή και η σωματική ανάπτυξη (ύψος και βάρος) της ασθενούς. Θα πρέπει επίσης να ελεγχθούν και τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου.

Η εργαστηριακή διερεύνηση (σχήμα 1) ξεκινά με τη μέτρηση των γοναδοτροπινών στο πλάσμα (η FSH ανευρίσκεται > 30 mIU/ml). Μετρώνται επίσης η οιστραδιόλη (αναμένονται χαμηλά επίπεδα), η προλακτίνη, η TSH, οι free T3 και T4. Στη συνέχεια πρέπει να εξεταστεί ο καρυότυπος της ασθενούς για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Αν ο καρυότυπος βρεθεί φυσιολογικός τότε πραγματοποιούνται πιο εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως η αναζήτηση αντιωθητικών αντισωμάτων στο αίμα. Σε κάθε περίπτωση, ένα υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων είναι απαραίτητο, ενώ η οστική ηλικία της ασθενούς πρέπει να υπολογίζεται από μία ακτινογραφία της μη επικρατούσας χειρός.

Πίνακας 1: Αίτια υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού

1. Έκπτωση της ωθηκικής λειτουργίας λόγω γοναδικής δυσγενεσίας π.χ. σύνδρομο Turner
2. Υποφυσιακοί όγκοι
3. Έξω-αδενική παραγωγή γοναδοτροπινών
4. Σύνδρομο ανθεκτικών ωθηκών
5. Έκπτωση της ωθηκικής λειτουργίας λόγω αυτοάνοσης πάθησης (αυτοάνοσος ωφορίτις)
6. Γαλακτοζαμία
7. Ενζυματική βλάβη του κυτοχρώματος P450
8. Ακτινοθεραπεία
9. Χημειοθεραπεία
10. Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών

Σχήμα 1: Εργαστηριακή διερεύνηση υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού



II. Ευγοναδισμός

Φωτοπούλου Γεωργία

Στην κατηγορία του ευγοναδισμού ανήκουν εκείνες οι ασθενείς, στις οποίες ενώ η παραγωγή των οιστρογόνων είναι φυσιολογική και οι γονάδες φυσιολογικές, δεν έχουν ομαλή έμμηνο ρύση.

Τα αίτια αυτού του φαινομένου μπορεί να είναι:

- α) γενετικές ανωμαλίες, όπως η απόφραξη της ροής ή η απλασία της μήτρας
- β) ορισμένες περιπτώσεις του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών
- γ) υποθαλαμικά αίτια, όπως το stress, η έντονη άσκηση και η απότομη και έντονη απώλεια βάρους, τα οποία όμως μπορούν υπό ορισμένες συνθήκες να περιληφθούν και

στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό.

Όσο αφορά το stress, έχει γίνει έρευνα σε πιθήκους με τη χορήγηση φενφλουραμίνης, ενός φαρμάκου που διεγείρει την έκκριση σεροτονίνης. Διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία στο stress, δηλαδή οι διαταραχές στον ωοθηκικό κύκλο, σχετίζονται με την έκκριση προλακτίνης ως απάντηση στη φενφλουραμίνη, η οποία προάγει την έκκριση της σεροτονίνης. Ζώα έντονα ανθιστάμενα στο stress έχουν υψηλότερα επίπεδα ενδογενούς σεροτονίνης από τα ευαίσθητα στο stress ζώα κατά την απουσία stress.

Γοναδική δυσγενεσία Σύνδρομο Turner

Χαλκιάς Σπυρίδων

Το σύνδρομο Turner πρωτοπεριγράφηκε το 1938, όπου ο Turner παρατήρησε φαινοτύπους γυναικών με νανισμό, ανωριμότητα γονάδων, βλαιοσύτητα αγκώνων και βραχυλαιμία. Έκτοτε, μελέτες του συνδρόμου αλλά και των πολλαπλών χρωμοσωμικών και φαινοτυπικών εκφάνσεων αυτού έχουν συνεισφέρει τα μέγιστα στην κατανόηση της φυσιολογίας και των ανωμαλιών στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του φύλου.

Οι αρχικές παρατηρήσεις, ειδικότερα, συνέδεαν άτομα με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ανάλογα του συνδρόμου Turner με υπερέκκριση γοναδοτροφινών, η οποία «διαπιστώνονταν» από την εύρεση αυξημένων τιμών γοναδοτροφικών στα ούρα, τόσο νεαρών όσο και ενήλικων ασθενών. Η περιγραφή των ανώριμων γονάδων αλλά και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου μιλούσε για ανάπτυξη παθολογικού συνδετικού ιστού περίξ των σαλπίνγων. Ο ιστός αυτός, σύμφωνα με τις υποθέσεις, προκαλούσε τον υπογοναδισμό. Η υπόθεση αυτή σε συνδυασμό με την ανακάλυψη αργότερα από τον Wilkins ότι ορισμένα από τα άτομα αυτά ήταν αρνητικά για το X χρωμόσωμα, οδήγησε στη διατύπωση μιας θεωρίας κατά την οποία οι περισσότεροι ασθενείς ήταν στην πραγματικότητα άρρενες. Εν τέλει, ακριβέστερες μέθοδοι ανέδειξαν γονότυπο 45, X αντί για 46, XY για τα άτομα αυτά.

Η απουσία του δεύτερου χρωμοσώματος, στην καθοριστική θέση για το φύλο, έχει συνδεθεί με τέσσερα χαρακτηριστικά: **α)** γυναικείο φαινότυπο, **β)** βραχυσωμία, **γ)** υποτυπώδη γεννητικά όργανα και **δ)** ποικιλία σκελετικών και άλλων οργανικών ανωμαλιών. Το φάσμα

των χαρακτηριστικών αυτών είναι ευρύτατο και ποικίλλει σε κάθε περίπτωση, ανάλογα με το βαθμό χρωμοσωμικής ανωμαλίας, ο οποίος επίσης δεν είναι σταθερός. Είναι, συνεπώς, χρήσιμο να θεωρήσουμε το σύνδρομο της γοναδικής δυσγενεσίας και τις ποικιλίες του σαν μία συνέχεια χαρακτηριστικών που κυμαίνεται μεταξύ δύο ακραίων μορφών, δυνάμενο να λάβει όλες τις ενδιάμεσες εκφάνσεις με μία πολλαπλότητα συνδυασμών.

Οι ακραίες αυτές μορφές είναι η «τυπική εικόνα» του 45, X και το φυσιολογικό αρσενικό ή θηλυκό άτομο. Επιπλέον, η λειτουργική σημασία των επιμέρους χρωμοσωμικών ανωμαλιών μπορεί να αξιολογηθεί από το βαθμό κατά τον οποίο εκείνες τροποποιούν προς το φυσιολογικό - σε ορισμένες περιπτώσεις τουλάχιστον - το βραχύ ανάστημα, τον υπογοναδισμό, τις σωματικές ανωμαλίες που χαρακτηρίζουν τον ασθενή με τη χρωμοσωμική ανωμαλία.

Οι κλινικές εκφάνσεις του συνδρόμου αναγνωρίζονται από τα άτομα στα οποία διαπιστώνεται η χρωμοσωμική ανωμαλία. Σχετικά με την κεφαλή και το πρόσωπο, συναντάμε μικρή κάτω γνάθο, αναδίπλωση των επίκανθων, μικρά αυτιά με δυσμορφία, χαμηλότερη θέση ή «περιστροφή», στενή στοματική κοιλότητα, πτώση άνω βλεφάρου, στραβισμό. Ο κορμός είναι επίσης στενός, προβάλλων σαν «ασπίδα». Η βραχυλαιμία είναι χαρακτηριστική με «ύβωση» (δερματικές πτυχές στον αυχένα) σε ποσοστό 25% με 40% των ασθενών. Επιπλέον, 10 με 20% των ασθενών πάσχουν από ισθμική στένωση της αορτής, ενώ σε διάφορα ποσοστά εμφανίζεται βλασότητα των αγκώνων,

λεμφοιδήματα στα άνω και κάτω άκρα, βραχύ τέταρτο μετακάρπιο οστό, νεφρικές ανωμαλίες και ανωμαλίες ονύχων και οστών. Μέση ωτίτιδα είναι αρκετά συχνή και μπορεί να προκαλέσει μείωση της ακοής. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρείται περαιτέρω ανεξήγητη (ιδιοπαθής) αρτηριακή υπέρταση, ενώ, σπανιότερα, σημειώνονται αιμορραγίες από το γαστρεντερικό ως απότοκος αιμαγγειωμάτων ή άλλων συγγενών αγγειοδυσπλασιών. Πνευματική καθυστέρηση δεν σημειώνεται σε μεγαλύτερα ποσοστά από το γενικό πληθυσμό.

Τα αναφερόμενα λεμφοιδήματα των άκρων σε 45, X άτομα οφείλονται σε υποπλασία του λεμφικού συστήματος. Η κατάσταση αυτή εξηγεί και το μεγάλο «ύγρωμα» που παρατηρείται στον τράχηλο. Επιπλέον, πιστεύεται ότι στο αποτέλεσμα αυτών συνεισφέρει η υποαλβουμιναιμία που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς. Είναι ενδιαφέρον ότι υψηλά ποσοστά δερματικών πτυχών στον τράχηλο έχουν συνδυασθεί με καρδιακή ανεπάρκεια και η παρατήρηση αυτή οδηγεί στην υπόθεση ότι υπάρχει μία παθολογική σχέση μεταξύ των καταστάσεων αυτών και της υποπλασίας του λεμφικού συστήματος.

Εξάλλου, πέρα από τη στένωση του ισθμού της αορτής έχουν παρατηρηθεί διπτυχη αορτική βαλβίδα, υποπλασία των τοιχωμάτων των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων και παθολογικές επικοινωνίες.



Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς με το σύνδρομο γοναδικής δυσγενεσίας οφείλουν να υποβληθούν σε υπερηχοκαρδιογράφημα τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην εφηβεία, ενώ προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή χρειάζεται σε όσους έχουν ανωμαλίες των γλωχίνων για την αποφυγή ενδοκαρδίτιδας. Για την πιθανότητα και νεφρικών ανωμαλιών (διπλός ουρητήρας, περιστροφή, εκτυπία, υδρονέφρωση) επιβάλλεται υπερηχογραφική εξέταση της περιοχής ή ενδοφλέβια ουρογραφία.

Η σκελετική ωρίμανση είναι φυσιολογική ή ελατίσιστα υπολειπόμενη στην παιδική ηλικία, εντούτοις στην εφηβική υπολείπεται σημαντικά λόγω

χαμηλών επιπέδων των στεροειδών από μειωμένη παραγωγή από τις γονάδες. Τα επίπεδα μεταλλικών ιόντων στα οστά, όπως μετρώνται φασματοσκοπικά, μπορούν να βρεθούν μειωμένα ήδη από το όγδοο έτος της ηλικίας. Εξάλλου, όσοι ασθενείς δεν αρχίσουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, συχνά αντιμετωπίζουν μία βαριά μορφή οστεοπόρωσης με κατάγματα και καταστροφή σπονδύλων. Σκολίωση, άλλωστε και ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης προσομοιάζουν με οστεοχονδρίτιδα αυτής είναι αρκετά συχνές. Στον υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι γνωστό ότι και το τουρκικό εφίππιο μπορεί να ευρεθεί μεγεθυμένο λόγω δευτεροπαθούς υπερπλασίας της υπόφυσης. Η παθολογία αυτή ανιχνεύεται με CT εγκεφάλου και ήταν παρούσα σε δύο στους τέσσερις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία.

Το βραχύ ανάστημα είναι αμετάβλητο χαρακτηριστικό του 45, X. Αυτό μεταφράζεται στο ότι το τελικό ύψος των ασθενών αυτών κυμαίνεται μεταξύ 142-147 cm. Το βάρος γέννησης ($2,83 \pm 0,57$ kg) και ύψος ($48,2 \pm 3,2$ cm) βρίσκονται, άλλωστε, ήδη μία σταθερή απόκλιση (50) κάτω από τα φυσιολογικά νεογνά.



Η υπολειπόμενη αυτή ανάπτυξη είναι σαφές ότι δεν οφείλεται σε ποιοτική ανωμαλία του IGF-I (Insulin-like Growth Factor - I), ορμόνη ανάπτυξης που παράγεται σε απάντηση της αυξητικής ορμόνης, ή του IGF-II ή αδρενεργικών ή γοναδικών διαβιβαστών. Έχει βρεθεί μειωμένη σχετικά έκκριση αυξητικής ορμόνης, επί εικοσιτετράωρης μέτρησης, μετά το όγδοο έτος ηλικίας, όχι όμως ιδιαίτερα σημαντική.

Συνεπώς, τα επίπεδα του IGF-I βρίσκονται ελαττωμένα. Τα φαινόμενα αυτά πιστεύεται ότι οφείλονται σε έλλειψη της οιστρογονοεξαρτώμενης σημαντικής αύξησης που προκαλείται στο πλάσμα, σχετικά με GH, IGF-I και άλλες ορμόνες, χωρίς όμως η αρχική αιτία και ο μηχανισμός να έχουν εξακριβωθεί.

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι μεν θηλυκού φαινοτύπου, αλλά

ανώριμα έως υποτυπώδη. Στις μεσοσάλπιγγες, παράλληλα προς τους φαλλοπιανούς πόρους, ανευρίσκονται μακρείς, ινώδεις και ωχροί σχηματικοί συνδετικών ιστών. Τυπικά, οι ταινιόμορφες αυτές αποτελούν στρώμα, σε αρχιτεκτονική ανάλογη με αυτή του στρώματος των ωοθηκών, χωρίς όμως την παρουσία άλλων χαρακτηριστικών ωοθηκικών κυττάρων. Ανάλογοι σχηματισμοί μπορούν να εντοπιστούν και μεσονεφρικά, ενώ, ίσως παραδόξως, μετά ή προς το τέλος της ήβης, επιθηλιοειδή κύτταρα προσομοιάζοντα με κύτταρα του Leydig ή γενετικά κύτταρα (ωοκύτταρα) ανιχνεύονται σε διάφορες ποσότητες μέσα στον ιστό αυτόν. Εξάλλου, μελέτες σε έρευνα με το σύνδρομο της γοναδικής δυσγενεσίας μετά από αποβολή (5 εβδομάδων έως 4 μηνών), έδειξαν ότι μέχρι και τον τρίτο μήνα δεν διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των γονάδων των 45, X και των φυσιολογικών 46, XX. Στη συνέχεια, ανευρίσκεται αυξημένη παραγωγή συνδετικών ιστών και καθυστέρηση στην ωρίμανση των γενετικών δομών.

Μακροχρόνιες έρευνες, τόσο σχετικά με τη βασική όσο και με τη LHRH - επαγόμενη έκκριση γοναδοτροφινών δείχνει μείωση ή έλλειψη της αρνητικής παλινδρομής ρύθμισης στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση από τις υπολειπόμενες σε ανάπτυξη γονάδες σε παιδιά με το σύνδρομο. Τα βασικά επίπεδα της LH και της FSH στο πλάσμα ήταν άνω του φυσιολογικού σε ηλικία δύο έως τεσσάρων ετών και στη συνέχεια μειώθηκαν στα έτη πέντε έως δέκα. Τελικά, η FSH, μετά τα δέκα έτη, ανέρχεται και πάλι, συνεπώς παρατηρείται μία διφασική καμπύλη, όμοια με τη φυσιολογική στη μορφολογία της αλλά με σαφώς υψηλότερες τιμές. Η καμπύλη είναι παρόμοια και για τη LH, αλλά με συγκεντρώσεις μόλις στο 1/3 έως στο 1/10 αυτών της FSH. Σχετικά με την απάντηση σε εξωγενώς χορηγούμενη LHRH, οι τιμές των FSH και LH αυξήθηκαν και μάλιστα σε επίπεδα μεγαλύτερα των αντίστοιχων σε φυσιολογικά παιδιά. Στις έρευνες αυτές, εντούτοις, οι μετρήσεις των LH, FSH στο πλάσμα κατά τη βασική έκκριση και μετά από τη δοκιμασία χορήγησης LHRH δεν αντανάκλουν πάντοτε τον ίδιο βαθμό γοναδικής ανωριμότητας.

Ο κανόνας στο σύνδρομο της γοναδικής δυσγενεσίας αναφέρεται σε «ταινιόμορφες» γονάδες, με εικόνα ατροφίας και δυσγενεσίας. Παρά ταύτα, έχουν καταγραφεί εξαιρέσεις σε 45, X, όπως σε εφήβους με - σπανίως βέβαια - εμμηναρχή ή ακόμη και χρονολογικά διαστήματα με κανονική περίοδο. Με τη βοήθεια υπερηχογραφίας στο 30% ατόμων 45, X που υποβλήθηκαν στην εξέταση βρέθηκε να απουσιάζει το στρώμα συνδετικού ιστού στις μεσοσάλπιγγες, ενώ σε ορισμένα από τα άτομα αυτά βρέθηκε και ανάπτυξη μαστού. Το ποσοστό αυτό ανταποκρίνεται στα αποτελέσματα δημοσιευμένων ερευνών που έδειχναν ότι έως και 10% ατόμων 45, X είχαν επαρκή αριθμό ωοθυλακίων κατά την ήβη, ώστε να ξεκινήσει η ανάπτυξη του μαστού. Σε έντεκα μάλιστα γυναίκες έχει αναφερθεί και σύλληψη. Επιπρόσθετα, η ατρησία των ωοθυλακίων (όταν αυτά υπάρχουν), που κατά κανόνα αναφέρεται στα άτομα 45, X, απουσιάζει σε κάποια άτομα μέσω μιας διαδικασίας μίτωσης σε 46, XX, η οποία δεν έχει καθόλου διευκρινιστεί.

Οι ασθενείς με γοναδική δυσγενεσία έχουν φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων από τα επινεφρίδια στην αρχή της ήβης και αποκτούν τρίχωση στο εφηβαίο και στις μασχάλες. Μετά συνήθως την ηλικία των δεκαπέντε, τα επίπεδα της δεϋδροεπιανδροστερόνης, τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης είναι χαμηλότερα του φυσιολογικού, αντανάκλώντας την απουσία της συνεισφοράς των γονάδων.

Η ανάπτυξη της κλειτορίδας είναι σπάνια στους ασθενείς 45, X. Όταν συμβαίνει, έκκριση ανδρογόνου από τα προαναφερθέντα «κύτταρα Leydig» στο στρώμα του συνδετικού ιστού είναι μία πιθανή εξήγηση.

Τέλος, ένας αριθμός ασθενών εμφανίζονται φαινοτυπικά άρρενες. Τα άτομα αυτά έχουν μεταθέσεις από περιοχές του Y χρωμοσώματος με γονίδια τα οποία λειτουργούν κυρίως στο βραχύ βραχίονα των χρωμοσωμάτων 5, 14, 15, 18. Στους ασθενείς αυτούς συναντώνται ανωμαλίες, όπως το «cri-du-chat» σύνδρομο, που δεν υπάρχουν στους ασθενείς με γοναδική δυσγενεσία. Προφανώς, οι ανωμαλίες αυτές συνδέονται με τις αυτοσωμικές μεταθέσεις, καθώς επίσης και τη

διαγραφή γονιδίων στις θέσεις όπου έγιναν οι μεταθέσεις.

Το σύνδρομο της γοναδικής δυσγενεσίας εμφανίζεται με συχνότητα 1/2.500 έως 1/10.000 στα φαινοτυπικά θήλεα άτομα. Εντούτοις, υπάρχει σημαντική θνησιμότητα εμβρύων και νεογνών 45, X και περίπου το 10% των αυτόματων αποβολών υπολογίζεται να έχει φαινότυπο 45, X. Επίσης, υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ζυγωτικών κυττάρων 45, X ανέρχεται στο 0,8% - πιθανότατα η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία - αλλά μόνο το 3% των 45, X επιβιώνουν μέχρι τη γέννηση.

Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στο σύνδρομο Turner και την εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων, με επικρατέστερη την παρουσία θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Αυξημένη συχνότητα θυρεοειδικών αντισωμάτων και υποθυρεοειδισμού (ή, ενίοτε, υπερθυρεοειδισμού) ανευρίσκεται στην παιδική ή εφηβική ηλικία. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί από την παρακολούθηση των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων, καθώς και από τη βασική έκκριση και τη δοκιμασία διέγερσης θυρεοτροπίνης. Επιπλέον, τα επίπεδα προλακτίνης μπορούν να βρεθούν αυξημένα στους ευθυρεοειδικούς ασθενείς με γοναδική δυσγενεσία. Ρευματοειδής αρθρίτιδα και φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου είναι επίσης συχνές στους ασθενείς αυτούς.

- Αντοχή στην ινσουλίνη και μη-κετωτικός διαβήτης είναι συχνός, ειδικά μετά την ηλικία των δεκαέξι ετών. Τέλος, σε έρευνα 289 ασθενών, βρέθηκε μικρή αύξηση στη συχνότητα εξωγοναδικών όγκων, θέτοντας την υποψία για πιθανό αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών και γοναδοβλαστώματος.

Ο καρυότυπος 45, X μπορεί να προκύψει από ένα αριθμό χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού ή απώλειας χρωμοσώματος κατά τη γαμετογένεση τόσο στον άνδρα όσο και στη γυναίκα, ώστε το σπέρμα ή το ωάριο να έχουν ένα χρωμόσωμα φύλου λιγότερο. Αν και χρωμοσωμικά λάθη συνήθως οδηγούν σε πρότυπα μωσαϊκισμού, ο γονότυπος 45, X μπορεί να προέρθει ακόμα και στην πρώτη μειωτική διαίρεση με την ανάφαση και έχει «παραληφθεί».

Σπανιότερα ο μιτωτικός μη διαχωρισμός οδηγεί σε γονότυπο 47, XXX ή 47, XYY, χωρίς πιθανότητες του κυττάρου να επιβιώσει περαιτέρω. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η απώλεια ενός X ή Y χρωμοσώματος μπορεί να συμβεί μεταξύ γονιμοποίησης και πρώτης κυτταρικής διαίρεσης των γονιμοποιημένων ωαρίων.

Η αδυναμία συσχέτισης του συνδρόμου με προχωρημένη ηλικία της μητέρας (σε αντίθεση με το σύνδρομο Klinefelter, πράγματι, αρκετά μεγάλο ποσοστό της εγκυμοσύνης ατόμων 45, X γίνεται από ανήλικες μητέρες), καθώς και η πολυπλοκότητα χρωμοσωμικού μωσαϊκού που μπορεί να προκύψει, οδηγούν στο συμπέρασμα ενός μιτωτικού «λάθους».

Εξάλλου, ο ικανός αριθμός διδυμων γεννήσεων με το ένα άτομο να είναι 45, X και οι γεννήσεις με μονοζυγωτικούς διδυμους, εκ των οποίων ο ένας μόνο να είναι 45, X και ο άλλος 46, XY συνηγορούν υπέρ της θεωρίας για λάθους μετά τη γονιμοποίηση. Μελέτες σε οικογένειες που εμφάνισαν το σύνδρομο σε συνδυασμό με ένα ακόμη X-εξαρτώμενο χαρακτηριστικό (δυσχρωματοψία), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απώλεια ενός πατρικής προέλευσης χρωμοσώματος είναι πιο συχνή από ό,τι θα αναμενόταν αν τόσο το πατρικής προέλευσης χρωμόσωμα του φύλου όσο και το μητρικής χάνονταν με τυχαίο τρόπο (77% των 45, X έχουν απολέσει το πατρικής προέλευσης χρωμόσωμα). Ανάλογα ευρήματα έχουν προκύψει με τη χρήση της *in situ* υβριδοποίησης με φθοριοχρώματα (FISH). Εντούτοις, η αιτία αυτής της μειωτικής απώλειας χρωμοσωμικού υλικού δεν έχει εξακριβωθεί.

Προκειμένου θήλεα να υποβληθούν σε ανάλυση του καρυότυπού τους για πιθανό 45, X έχουν θεσπιστεί τα εξής κριτήρια: **(1)** βραχύ ανάστημα (πάνω από δύο σταθερές αποκλίσεις από το μέσο ύψος της αντίστοιχης ηλικίας), **(2)** σωματικές ανωμαλίες που έχουν σχετιστεί με το σύνδρομο, **(3)** καθυστερημένη ήβη με αυξημένα επίπεδα



γοναδοτροφινών στο πλάσμα ή στα ούρα.

Στο παρελθόν, η απουσία του σωματίου Barr αποτελούσε μέθοδο «screening». Εντούτοις, η ανάλυση του καρυότυπου και μόνον μπορεί να θέσει τη διάγνωση, διότι η ευαισθησία με τη μέθοδο ανίχνευσης των σωματίων Barr - αν και ευκολότερη και γρηγορότερη - δεν είναι ικανοποιητικά υψηλή. Επιπλέον, μετρήσεις των επιπέδων των γοναδοτροφικών στο πλάσμα είναι χρήσιμος δείκτης για την αξιολόγηση του λειτουργικού επιπέδου των γονάδων. Όπως άλλωστε έχει σημειωθεί, σε περίπτωση διάγνωσης του συνδρόμου είναι απαραίτητο εν συνεχεία να γίνουν ενδοφλέβια ουρογραφία ή υπερηχογραφία του νεφρού, καθώς και υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ σε τακτά χρονικά διαστήματα να ελέγχεται η ακοή, η θυρεοειδική λειτουργία, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μετά την ήβη και η μέτρηση οστικής πυκνότητας.



Οι θεραπευτικοί χειρισμοί προσανατολίζονται προς την κατεύθυνση αύξησης του σωματικού ύψους, της διόρθωσης σωματικών ανωμαλιών και δυσπλασιών και υποβοήθησης στην ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Είδαμε ότι το βραχύ ανάστημα κατά βάση δεν οφείλεται σε σημαντική έλλειψη αυξητικής ορμόνης ή δυσλειτουργία του μηχανισμού αυξητικής ορμόνης - IGF-I.

Παρά ταύτα, η χορήγηση συνθετικής αυξητικής ορμόνης 0,125 mg, τρεις φορές την εβδομάδα και οξανδρολόνης 0,06 mg/kg/ημέρα, είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς που έλαβαν το σχήμα αυτό παρουσίασαν ρυθμό ανάπτυξης 9,8 cm το χρόνο από την πρώτη χρονιά εφαρμογής της θεραπείας, σε αντίθεση με αυτούς που έλαβαν μόνο αυξητική ορμόνη (6,1 cm) ή αυτούς που δεν έλαβαν καθόλου θεραπεία (3,8 cm). Η ταχύτητα αυτή ανάπτυξης σταματά περίπου στο τρίτο έτος της χορήγησης του σχήματος. Όμως, το τελικό αποτέλεσμα ήταν οι ασθενείς αυτοί να γίνουν κατά 8,5 cm τελικά υψηλότεροι από το μέσο όρο των ασθενών. (Εναλλακτικά, η

καθημερινή χορήγηση αυξητικής ορμόνης 0,375/kg/εβδομάδα προσφέρει πιθανότατα ανάλογα αποτελέσματα). Η θεραπεία αυτή είναι επιθυμητό να ξεκινήσει όσο το δυνατό νωρίτερα από τη διάγνωση του συνδρόμου.

Η θεραπεία με οιστρογόνα κατά κοινή πρακτική δεν ξεκινάει πριν από την ηλικία των 15 ετών, καθότι υπάρχει κίνδυνος πρόωμης ωρίμανσης του σκελετού και μειωμένο ύψος. Εν τούτοις, έρευνες χορήγησης χαμηλών δόσεων αθηνυλ-οιστραδιόλης σε άτομα 12 ή 13 ετών, έδειξαν ότι βοήθησε στην ανάπτυξη χαρακτηριστικών φύλου, χωρίς να επηρεάσει στατιστικά το τελικό σωματικό ύψος των ασθενών. (Σε μικρό μάλιστα αριθμό ασθενών, φυσιολογική λειτουργία ωθηκικού ιστού επιτεύχθηκε και διαπιστώθηκε κλινικά και βιοχημικά. Ανάπτυξη των μαστών ξεκίνησε σε τρεις μήνες από την αρχή της θεραπείας, ενώ «περίοδος» διαπιστώθηκε σε 8 περίπου μήνες). Άλλωστε, τα ψυχολογικά προβλήματα από την καθυστέρηση της ήβης - χωρίς τη θεραπεία με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων - είναι ιδιαίτερα σοβαρά. Ωστόσο, μέχρι τώρα, η πρακτική χορήγησης συνδυασμού οιστρογόνων και αυξητικής ορμόνης δεν έχει δοκιμαστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα ακόμη. Αναμένεται, πάντως, η δράση τους να εμφανίζει συνέργια και η χορήγηση να αποδειχθεί προς όφελος των ασθενών.

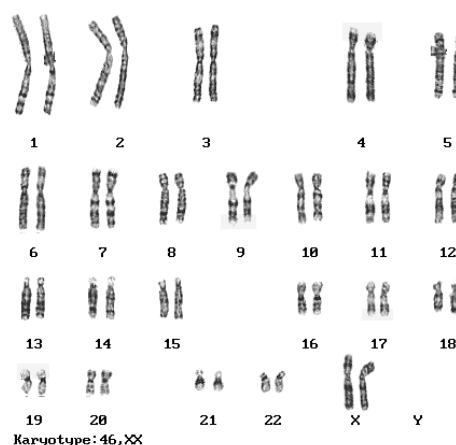
Τέλος, οι περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου καθώς και γοναδοβλαστώματος (SRY γονίδιο) έχουν εξεταστεί και διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα είναι δυνατό να συμβάλει στην πρόοδο των ιστολογικών μεταβολών από υπερπλασία σε καρκίνωμα. Προκειμένου να διευκρινιστεί η συσχέτιση αυτή, προσφάτως αποδείχθηκε ότι αυξημένος κίνδυνος υπάρχει μόνο όταν: **(1)** η «συνολική δόση» που έχει λάβει η ασθενής για όλα τα χρόνια θεραπείας υπερβεί τα 2.500 mg, **(2)** το χρονικό διάστημα χορήγησης ξεπεράσει τα επτά συναπτά έτη, **(3)** με καθημερινή δόση άνω του 1,25 mg. Εξάλλου, προγεσταγόνα μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο αυτό και να μειώσουν τις παθολογοανατομικές αλλαγές στο ενδομήτριο. Συνεπώς, κύκλοι θεραπείας με προσθήκη προγεστερόνης στο τέλος του κύκλου είναι το προτεινόμενο πρότυπο χορήγησης.

Γνήσια γοναδική δυσγενεσία

Χαλούλης Στέργιος

Ο όρος αποδίδεται σε φαινοτυπικά θήλεα με καρυότυπο 46XX ή 46XY, που φέρουν υποτυπώδεις ταινιοειδείς γονάδες, παρουσιάζουν φυλετικό παιδισμό, ενώ έχουν φυσιολογικό ή και μεγάλο σωματικό ύψος και δεν εμφανίζουν τα σωματικά στίγματα του συνδρόμου Turner. Συχνά η σωματική διάπλαση ομοιάζει με αυτή των ευνούχων. Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών στον ορό και τα ούρα είναι αυξημένα. Παρά τον φυλετικό παιδισμό των ασθενών αυτών, ενδέχεται να υπάρχει κάποια ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτήρων του φύλου, όπως και κάποια επεισόδια αιμορραγιών από τη μήτρα (αναφέρεται ότι τα 2/3 των ατόμων με γοναδική δυσγενεσία δεν εμφανίζουν ποτέ εμμηνορρυσία, ενώ οι υπόλοιποι παρουσιάζουν σποραδικά εμμηνορρυσία και είναι ως εκ τούτου περιστασιακά γόνιμοι). Οι ανώμαλα διαφοροποιημένες γονάδες προδιαθέτουν συχνά στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων από γεννητικά κύτταρα. Γοναδική δυσγενεσία προκύπτει ως αποτέλεσμα ποικίλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών (γενετική ετερογένεια). Ανάλογα με το γονίδιο που παρουσιάζει μετάλλαξη, ή το σκέλος του χρωμοσώματος που φέρει δομικές βλάβες ή ακόμα και το ολόκληρο χρωμόσωμα που ελλείπει ή πλεονάζει, η εξωτερική εμφάνιση του πάσχοντος ατόμου όπως και η δομή των εσωτερικών γεννητικών οργάνων μπορεί να αποκλίνει από το φυσιολογικό θηλυκό πρότυπο και το άτομο να εμφανίζει ποικίλου βαθμού αρρενοποίηση των χαρακτηριστικών. Καθεμία από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες που οδηγούν σε γοναδική δυσγε-

νεσία μπορεί να εκδηλώνεται σποραδικά ή να κληρονομείται με διάφορα πρότυπα κληρονομικής μεταβίβασης. Έτσι, ο όρος Γνήσια Γοναδική Δυσγενεσία περιλαμβάνει διάφορες παθολογικές οντότητες με την ανωτέρω γενική κλινική εικόνα, που



ταξινομούνται ως εξής:

1. 46XX Γοναδική δυσγενεσία (χαρακτηριζόμενη ως Αμιγής ή Πλήρης)

Κλινική εικόνα

Η 46XX γοναδική δυσγενεσία χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ανάστημα, φυλετικό παιδισμό, αμφοτερόπλευρη ύπαρξη ταινιοειδών γονάδων (παρόμοιες σε δομή με αυτές που συναντώνται στη γοναδική δυσγενεσία 45XO- σύνδρομο Turner), φυσιολογικά θηλυκά εξωτερικά και εσωτερικά γεννητικά όργανα, πρωτοπαθή ή δευτε-

ροπαθή αμηνόρροια, αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών, απουσία των χαρακτηριστικών σωματικών γνωρισμάτων του συνδρόμου Turner και φαινότυπο 46XX. Οι σωματικές αναλογίες είναι συχνά ευνουχοειδής, ενώ σπάνια υπάρχει ενός βαθμού αρρενοποίηση (παρούσα είτε από τη γέννηση, είτε πρωτοεμφανιζόμενη στην εφηβεία), με σημεία όπως κλειτορομεγαλία και δασυτριχισμός, εξαιτίας έκκρισης ανδρογόνων από εστίες κυττάρων της πύλης των ωοθηκών. Επιπλέον σπάνια, οι ασθενείς φέρουν σωματικές ανωμαλίες που παραπέμπουν στο σύνδρομο Turner, όπως βλαισά αντιβράχια, αλλά κανένας δεν έχει την πλήρη, τυπική εικόνα του συνδρόμου.

Η γνήσια γοναδική δυσγενεσία περιλαμβάνει τις εξής μορφές:

- Οικογενής
 - Σποραδική
- που είναι οι συχνότερες, καθώς και άλλες σπανιότερες, όπως
- Γοναδική αγενεσία
 - Μερική διαγραφή του X χρωμοσώματος
 - Μωσαϊκισμός 45XO/46XX
 - Σύνδρομο Perrault
 - Σύνδρομο Malouf
 - Σύνδρομο Savage

i) Οικογενής Γοναδική Δυσγενεσία

Στην οικογενή μορφή, είναι δυνατόν να πάσχουν πολλά μέλη μιας οικογένειας, ενώ ο βαθμός έκφρασης της νόσου ενδέχεται να ποικίλλει, όχι μόνο μεταξύ οικογενειών, αλλά και μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων της ίδιας οικογένειας (ατελής διεισδυτικότητα).

Κλινική εικόνα: Οι πάσχουσες γυναίκες παρουσιάζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια, ποικίλου βαθμού ανάπτυξη των δευτερευόντων φυλετικών χαρακτηριστικών και αυξημένες γοναδοτροπίνες. Η μορφολογία των γονάδων αυτών των γυναικών κυμαίνεται από αμφοτερόπλευρα ταινιοειδείς γονάδες, μέχρι υποπλαστικές ωοθήκες με διάφορου βαθμού λειτουργικότητα, που περιέχουν πρωτογενή, ανώριμα ωοθυλάκια.

Παθογενετικός μηχανισμός: Η οικογενής μορφή δυσγενεσίας βρέθηκε ότι οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη στο

γονίδιο της πρωτεΐνης του υποδοχέα της FSH. Το γονίδιο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Η μετάλλαξη συνίσταται στην αντικατάσταση Βαλίνης από Αλανίνη στη θέση 189, κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και στην ομόζυγη κατάσταση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή υποδοχέα FSH με μειωμένη δραστηριότητα.

ii) Σποραδική μορφή

Αυτή η μορφή της γοναδικής δυσγενεσίας παρουσιάζει γενετική ετερογένεια. Έτσι, υποπλασία ωοθηκών παρατηρείται σε τρεις περιπτώσεις ανευπλοειδίας, στην *τρισωμία-13*, την *τρισωμία-18* και την *τρισωμία 21* (υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομικότητα). Οι ασθενείς αυτοί φέρουν γονάδες με ποικίλης βαρύτητας δυσγενεσία. Στις τρισωμίες 13 και 18 παρατηρείται τελεία έλλειψη ωοθυλακίων. Αντίθετα, στην τρισωμία 21 παρατηρείται συχνά καθυστερημένη εμμηναρχή, ανωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι και πρόωρη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυτές τις διαταραχές θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από αυτές στις οποίες η έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας οφείλεται σε λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας, σε αυτοάνοση ωοφορίτιδα, ή από ασθενείς με αντισώματα κατά του υποδοχέα των γοναδοτροπινών, με βιολογικά αδρανή FSH, γαλακτοζαιμία ή βιοχημικές βλάβες στην οδό βιοσύνθεσης των οιστρογόνων (π.χ. ανεπάρκεια της 17^α-υδροξυλάσης των στεροειδών).

iii) Γοναδική αγενεσία ή Αγοναδισμός

Σε αυτή τη σπάνια περίπτωση, οι ασθενείς φέρουν φυσιολογικό 46XX γονότυπο, ενώ παρουσιάζουν πλήρη έλλειψη γονάδων, υποπλαστικά ανεπτυγμένες τις δομές που παράγονται από τους πόρους του Muller και άλλες συγγενείς ανωμαλίες.

iv) Μερική διαγραφή του X χρωμοσώματος

Άτομα με μερικές ελλείψεις του X χρωμοσώματος φέρουν καρυότυπο 46XX με ένα τμήμα του X χρωμο-

σώματος να απουσιάζει, λόγω εσφαλμένου διαχωρισμού των αδελφών χρωματίδων κατά τη μείωση στα γεννητικά κύτταρα του ενός γονέα. Ο φαινότυπος ποικίλλει ανάλογα με το ποσό του γενετικού υλικού που απουσιάζει. Έτσι, οι ασθενείς με έλλειψη του μακρού σκέλους του X (Xq-) συχνά εμφανίζουν φυλετικό παιδισμό, φυσιολογικό ύψος, καμιά σωματική ανωμαλία και ταινιοειδείς γονάδες. Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ευνουχοειδή εμφάνιση και καθυστερημένη σύγκλειση των επιφύσεων. Αντίθετα, σε περιπτώσεις έλλειψης του βραχέως σκέλους του X (Xp-) ή περιπτώσεις ισοχρωματικής μετάθεσης του μακρού σκέλους του X, με ή χωρίς μωσαϊκισμό, οι ασθενείς έχουν φαινότυπο παρόμοιο με τους πάσχοντες από σύνδρομο Turner.

Γενικά, στις καταστάσεις με ελλείψεις γενετικού υλικού από το X χρωμόσωμα, οι ασθενείς, ενώ κατά την εμβρυική τους ανάπτυξη έχουν φυσιολογικό αριθμό πρωτογενών ωοθυλακίων, κατά τη γέννηση οι ωοθήκες κατάλγουν να μείνουν κενές από ωοθυλάκια. Σπάνια παραμένει επαρκής αριθμός ωοθυλακίων, ώστε οι ασθενείς να εμφανίσουν εμμηνορρυσία.

υ) Μωσαϊκισμός 45XO/46XX

Το πρότυπο 45XO/46XX είναι το συχνότερα απαντώμενο. Άλλα πρότυπα μωσαϊκισμού περιλαμβάνουν τα 45XO/47XXX και 45XO/46XX / 47XXX. Η κλινική εικόνα είναι παρόμοια στις καταστάσεις αυτές, με κύριο γνώρισμα την πρωτοπαθή αμηνόρροια και με διαφορές στην παραγωγή οιστρογόνων και γοναδοτροπινών, ανάλογα με τον αριθμό των εναπομεινάντων ωοθυλακίων στην ωοθήκη. Αυτόματη εμμηνορρυσία εμφανίζεται στο 20% των ασθενών αυτών.

Άτομα με μωσαϊκισμό είναι προδιατεθειμένα στην ανάπτυξη όγκων της γεννητικής ταινίας, όπως Γοναδοβλάστωμα, Δυογερμινώματα και Όγκους του Λεκθικού Ασκού. Για το λόγο αυτό συνιστάται αφαίρεση των δυσγενετικών γονάδων, για την πρόληψη κακοήθους εξαλλαγής.

vi) Σύνδρομο Perrault

Οι ασθενείς που κατηγοριοποιούνται σε αυτή τη σπάνια μορφή γοναδικής δυσγενεσίας έχουν φυσιολογικό 46XX καρυότυπο. Η διαταραχή της διαφοροποίησης των γονάδων τους κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζονται από σοβαρή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.

vii) Σύνδρομο Malouf

Μια επίσης σπάνια μορφή γνήσιας γοναδικής δυσγενεσίας, όπου οι θήλεις ασθενείς παρουσιάζουν πέρα από την ωοθηκική δυσγενεσία, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και βλεφαρόπτωση. Και αυτή η διαταραχή κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

viii) Σύνδρομο Savage-Αντίσταση στις γοναδοτροπίνες

Σπάνια μορφή λειτουργικού υπογοναδισμού. Οι ωοθήκες είναι ανθεκτικές στη διέγερση από τις γοναδοτροπίνες, τόσο τις ενδογενείς, όσο και τις εξωγενώς χορηγούμενες. Οι γοναδοτροπίνες στο πλάσμα των ασθενών με το σύνδρομο αυτό βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα. Ιστολογική εξέταση των ωοθηκών δείχνει φυσιολογικό αριθμό ανώριμων ωοθυλακίων, χωρίς κάποιο να ωριμάζει προς ωοθυλακιορρηξία. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν πρωτογενή αμηνόρροια.

Η ανωτέρω διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε δύο είδη βλάβης. Το ένα αφορά σε μία κληρονομική ανωμαλία του υποδοχέα της FSH, που μεταβιβάζεται ως αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό. Η δεύτερη βλάβη αφορά σε ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων κατά ωοθηκικών αντιγόνων.

Μια παραλλαγή αυτής της νόσου αποτελεί η συγγενής μερική αντίσταση στις γοναδοτροπίνες, που συνδυάζεται με αντίσταση και σε άλλες τροφικές ορμόνες, λόγω βλάβης στο σύστημα των G-πρωτεϊνών και παρατηρείται στον ψευδοπαραθυρεοιδισμό και ιδιαίτερα στην μορφή της Οστεοδυστροφίας Albright.

Διάγνωση

Υποψία γνήσιας γοναδικής δυσγενεσίας θα πρέπει να τίθεται επί αυξημένων επιπέδων γοναδοτροπινών με φυσιολογικό καρυότυπο 46XX, κανονικό ανάστημα και φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα. Σε κάποιους ασθενείς τα εξωτερικά γεννητικά όργανα μπορεί να παρουσιάζουν σημεία αρρενοποίησης (όπως διόγκωση της κλειτορίδας), ενώ πιθανό να εμφανιστεί και δασυτριχισμός.

Σημαντική βοήθεια στη διάγνωση παρέχει το Υπερηχογράφημα πυέλου. Εναλλακτικές διαγνωστικές μέθοδοι αποτελούν η MRI πυέλου ή η Λαπαροσκόπηση.

Θεραπεία

- Οιστρογονική υποκατάσταση, παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται σε ασθενείς με σύνδρομο 45XO.
- Χειρουργική αφαίρεση των ταινιοειδών γονάδων, για την πρόληψη νεοπλασμάτων της γεννητικής ταινίας (αν και ο κίνδυνος ανάπτυξης τέτοιων όγκων είναι πολύ σπάνια στην 46XX δυσγενεσία, συγκριτικά με τον αντίστοιχο κίνδυνο στην 46XY).

2. 46XY Γοναδική Δυσγενεσία-Σύνδρομο Swyer

Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζεται με δύο κύριες μορφές:

- Πλήρη
- Ατελή

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου διαφέρει ανάμεσα στην πλήρη και την ατελή μορφή. Η ανάπτυξη της 46XY δυσγενεσίας είναι αποτέλεσμα μιας πλειάδας χρωμοσωμικών ανωμαλιών τόσο στα φυλετικά, όσο και σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα, που μεταβιβάζονται με ποικίλα πρότυπα κληρονομικότητας (Γενετική ετερογένεια). Κάποιες από αυτές τις διαταραχές ενέχονται στην εκδήλωση πλήρους, ενώ άλλες στην εκδήλωση μερικής δυσγενεσίας με ποικίλη κλινική βαρύτητα.

Κλινική εικόνα

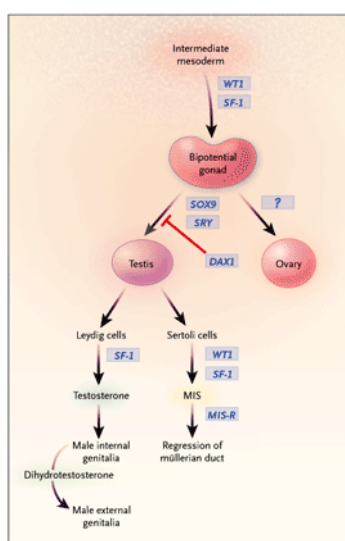
Πλήρης 46XY Δυσγενεσία: Χαρακτηρίζεται από θηλυκό φαινότυπο, φυσιολογικό ή αυξημένο σωματικό ύψος, αμφοτερόπλευρα δυσγενετικές γονάδες, φυλετικό παιδισμό με πρωτοπαθή αμηνόρροια, ευνουχοειδείς σωματικές αναλογίες και καρυότυπο 46XY. Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα είναι θηλυκού τύπου με ύπαρξη σαλπίγγων αμφοτερόπλευρα, μήτρα και κόλπο. Κλειτορομεγαλία δεν είναι ασυνήθης, ενώ αυξημένη (10-30%) είναι και η συχνότητα νεοπλασμάτων, ιδιαίτερα Γοναδοβλαστώματα και Γερμινώματα (Σεμινώματα και Δυσγεμινώματα). Τα αμιγή γοναδοβλαστώματα δεν μεθίστανται, αλλά τα γεννητικά κύτταρα ενδεχομένως να διηθούν το στρώμα προκαλώντας Γερμινώματα.

Ατελής 46XY Δυσγενεσία: Στη μορφή αυτή τόσο τα εξωτερικά, όσο και τα εσωτερικά γεννητικά όργανα μπορεί να είναι αμφιλεγόμενα-ασαφή (γεννητική ασυμμετρία). Ανάπτυξη μαστών μετά τη φυσιολογική ηλικία της ήβης καταδεικνύει την ύπαρξη οιστρογονοεκκριτικού όγκου των γονάδων, ιδιαίτερα γοναδοβλάστωμα, παρά έκκριση από μια λειτουργική γονάδα. Τα επίπεδα γοναδοτροπινών στο αίμα και τα ούρα είναι αυξημένα. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρούνται επιπλέον αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, που πιθανότατα παράγονται από κύτταρα της πύλης των ταινιοειδών γονάδων. Σε άλλους πάλι παρατηρούνται τα σωματικά στίγματα του συνδρόμου Turner, όπως χαμηλό ύψος, πτερυγοειδής λαιμός και βλαισά αντιβράχια.

Η ιστολογική εξέταση των γονάδων αποκαλύπτει φτωχή ανάπτυξη σπερματικών σωληναρίων, περιβαλλόμενα από κυματώδες ωοθηκικό στρώμα. Γενικά, η εικόνα των γονάδων ποικίλλει από κανονική ορχική διαφοροποίηση, μέχρι ταινιοειδείς γονάδες. Το ποσό έκκρισης ορμονών κατά πάσα πιθανότητα καθορίζει το βαθμό αρρενοποίησης των εσωτερικών και εξωτερικών γεννητικών δομών. Όπως προαναφέρθηκε, οι δυσγενετικές γονάδες έχουν υψηλό ποσοστό νεοπλασματικής εκφύλισης. Πέρα απ' τα συνήθη γοναδοβλαστώματα και γερμινώματα, αναπτύσσονται πολύ πιο σπάνια κακοήγστες μορφές, όπως Όγκοι λεκιθικού

ασκού, Εμβρυοκαρκινώματα και Χοριοκαρκινώματα. Όπως προαναφέρθηκε, το σύνδρομο Swyer μπορεί να προκληθεί από ποικιλία αλλοιώσεων του γενετικού υλικού, τόσο στα φυλετικά, όσο και σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα. Οι κυριότερες μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί είναι οι εξής:

- Γονίδιο SRY (Sex-Determining Region) του Y χρωμοσώματος (περιοχή Yp11.3): Αντικατάσταση Βαλίνης από Αλανίνη λόγω σημειακής μετάλλαξης στην 60η θέση της νουκλεοτιδικής αλυσίδας. Μεταβίβαση σε κάποιες οικογένειες ως Φυλοσύνδετο Υπολειπόμενο και σε άλλες ως Φυλοπεριοριζόμενο Αυτοσωμικό επικρατές
- Διπλασιασμός της περιοχής DSS στο X χρωμόσωμα (Xp21)
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο SOX 9 στο χρωμόσωμα 17 (17q21)
- Ελλείψεις του βραχέως σκέλους του χρωμοσώματος 9 (9p-)
- Ελλείψεις του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 10 (10q-)
- Δομικές αλλοιώσεις στο Y χρωμόσωμα που οδηγούν στη δημιουργία δακτυλοειδούς Y
- Δομικές αλλοιώσεις στο Y χρωμόσωμα που δημιουργούν ισοχρωμόσωμα του μακρού σκέλους (Yqi)
- Ποικίλες μεταλλάξεις στο γονίδιο Desert Hedgehog (DHH) στο χρωμόσωμα 12 (12q12-13.1) που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο.



Διαφορική Διάγνωση

Κυριότερη πάθηση από την οποία θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί η γοναδική δυσγενεσία 46XY, είναι το Σύνδρομο των θηλεοποιητικών όρχεων-Μη ευαισθησία στα ανδρογόνα (CAIS). Έτσι, κλινικά η δυσγενεσία διαφέρει των θηλεοποιητικών όρχεων στο ότι οι ασθενείς στην πρώτη περίπτωση φέρουν φυσιολογικά θηλυκά εσωτερικά όργανα, με παρουσία μήτρας και πλήρως ανεπτυγμένου κόλπου. Επιπλέον, στους ασθενείς με δυσγενεσία οι ανώμαλες γονάδες βρίσκονται στη θέση που φυσιολογικά καταλαμβάνουν οι ωοθήκες, ενώ στο CAIS οι όρχεις μπορούν να ανευρεθούν σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της διαδρομής καθόδου από την πύελο στο όσχεο.

3. Σύνδρομο NOONAN (ή ULRICH ή PSEUDO-TURNER)

Αυτή η κλινική οντότητα περιλαμβάνει τόσο άρρενα όσο και θήλεα άτομα με φυσιολογικό καρύο-τυπο (46XY και 46XX αντιστοίχως).

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κάποια κοινά γνωρίσματα και για τα δύο φύλα εκ των οποίων ορισμένα ομοιάζουν με αυτά του συνδρόμου Turner, ενώ άλλα διαφέρουν κατά τρόπο που αποφεύγεται η σύγχυση των δύο συνδρόμων. Έτσι, ασθενείς με το σύνδρομο Noonan παρουσιάζουν υπερτελορισμό, βλέφαρα με καταφερή κλίση προς τα έξω, επικανθικές πτυχές, βλεφαρόπτωση, χαμηλή θέση πρόσφυσης των ώτων στο κεφάλι με πρόσθια στροφή των πτερυγίων (εικόνα Α) και συχνά πτερυγοειδή λαιμό και χαμηλό ανάστημα (Εικόνα Γ). Συχνή είναι επίσης η συνύπαρξη συγγενών καρδιοπαθειών, με συνηθέστερη τη Στένωση



Πνευμονικής Βαλβίδας (στο 50-60% των ασθενών). Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια αναπτύσσεται στο 20% των περιπτώσεων συχνά δε στη νεογνική ηλικία. Το ΗΚΓ είναι πολλές φορές παθολογικό, ενώ στο 10% των ασθενών εμφανίζονται ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Άλλα ιδιαίτερα σωματικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν Τροπιδοειδή (Β) ή Χωνοειδή (Δ) θώρακα και βλαισά αντιβράχια (Γ). Στο 15% των ασθενών οι πνευματικές λειτουργίες είναι επηρεασμένες.



Β



Γ



Δ

Αυτά σε αντίθεση με το σύνδρομο Turner, στο οποίο οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα στένωση αορτής και στένωση αορτικής βαλβίδας ενώ η διανοητική τους κατάσταση είναι φυσιολογική.

Επιπλέον, οι ασθενείς με σύνδρομο Noonan έχουν συχνά διαθλαστικές ανωμαλίες, λεμφοίδημα (σε ποσοστό 15%) και διαταραχές πήξης (σε ποσοστό 65%). Ειδικότερα, οι θήλεις ασθενείς έχουν λειτουργικές ωοθήκες, παρουσιάζουν καθυστερημένη ήβη και φυσιολογική ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτήρων του φύλου.

Κληρονομικότητα

Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές. Ωστόσο, σε οικογενείς περιπτώσεις παρατηρείται μεταβίβαση με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρα-

κτήρα. Η χρωμοσωμική ανωμαλία που είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση του συνδρόμου, φαίνεται να εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 12 (περιοχή 12q22-qter).

Διάγνωση

Στηρίζεται στα παθογνωμονικά σωματικά χαρακτηριστικά, σημαντικότερα των οποίων είναι το χαμηλό ανάστημα, ο πτερυγοειδής λαιμός, η βλεφαρόπτωση και οι συγγενείς καρδιοπάθειες των δεξιών κοιλοτήτων.

Διαφορική Διάγνωση

Θα πρέπει να γίνει από σύνδρομο με δομικές ανωμαλίες του Υ χρωμοσώματος (ιδίως αυτές που αφορούν το βραχύ σκέλος), Μωσαϊκισμό 45XO/46XX, καθώς και δυσμορφικά σύνδρομο οφειλόμενα σε έκθεση κατά τη διάρκεια της κύησης σε Υδαντοΐνη, Πριμιδόνη ή Αλκοόλ.

4. Υποπλασία κυττάρων LEYDIG

Όταν ο αριθμός των κυττάρων Leydig ή των υποδοχέων LH στα κύτταρα Leydig είναι μειωμένος, η βιοσύνθεση τεστοστερόνης είναι επηρεασμένη, με αποτέλεσμα ανεπαρκή αρρενοποίηση κατά τη διάρκεια της κύησης. Λόγω της φυσιολογικής έκκρισης Αντιμυλληριανής Ορμόνης (AMH), οι δομές που προέρχονται από τους πόρους του Muller απουσιάζουν. Τα επίπεδα τεστοστερόνης είναι χαμηλά, της LH αυξημένα, ενώ της FSH συνήθως φυσιολογικά λόγω της παρουσίας των κυττάρων Sertoli. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό παρουσιάζουν θηλυκά εξωτερικά γεννητικά όργανα, πρωτοπαθή αμηνόρροια και απουσία ανάπτυξης μαστών. Με μοριακή ανάλυση βρέθηκε ότι η κατάσταση αυτή προκύπτει ως αποτέλεσμα ομόζυγης μετάλλαξης στο γονίδιο του υποδοχέα LH, όπου αντικατάσταση Αλανίνης από Προλίνη στη θέση 593 οδηγεί σε κατάργηση της μεταγωγής σήματος.

Διάφορα αίτια υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Φωτίκα Ευδοκία

Φλωκατούλα Μαρία

1. Υποφυσιακοί όγκοι

Μεγάλες ποσότητες γοναδοτροπινών μπορούν να παραχθούν από υποφυσιακούς όγκους. Η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη, επειδή δεν συνυπάρχει υπογοναδισμός, ενώ συγχρόνως μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (πονοκέφαλοι, διαταραχές όρασης, βραδυκαρδία).

2. Εξω-αδενική παραγωγή γοναδοτροπινών

Γοναδοτροπίνες μπορούν να παραχθούν από όγκους πνευμόνων, πάθηση όμως που είναι εξαιρετικά σπάνια στην παιδική και εφηβική ηλικία.

3. Σύνδρομο ανθεκτικών ωοθηκών

Πρόκειται για μία σπάνια αιτία πρωτοπαθούς υπογοναδισμού. Η πρώιμη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας οφείλεται σε ελαχιστοποίηση της ευαισθησίας των πρωτογενών ωοθυλακίων στη φυσιολογική στάθμη των γοναδοτροπινών στο πλάσμα. Ως αποτέλεσμα, οι ωοθήκες δεν παράγουν επαρκείς ποσότητες οιστρογόνων και η αρνητική παλίνδρομος ρύθμιση που ασκούν στην υπόφυση, απουσιάζει.

Από τις μέχρι τώρα έρευνες θεωρείται ότι υπάρχει κάποια διαταραχή των γοναδοτροφικών υποδοχέων

των ωοθυλακίων. Ειδικότερα, στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν εντοπισθεί διαταραχές στην εξωκυττάρια περιοχή πρόσδεσης του FSH υποδοχέα, οφειλόμενες σε μεταλλάξεις του αντίστοιχου γονιδίου, το οποίο εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν είτε σε μειωμένη ικανότητα του υποδοχέα να προσδένει το μόριο της FSH, είτε σε «σφάλμα» στην ενδοκυττάρια μετάδοση του μηνύματος της FSH (μειώνεται η παραγωγή cAMP). Ανεξάρτητα πάντως από τον μηχανισμό, το αποτέλεσμα είναι η καθυστερημένη ήβη και η πρωτοπαθής αμηνόρροια.

Σε κάποιες περιπτώσεις έχουν εντοπισθεί διαταραχές του LH/hCG υποδοχέα των ωοθηκών, οφειλόμενες και αυτές σε μεταλλάξεις του αντίστοιχου γονιδίου, στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Η αλλαγή που επέρχεται στη δομή της τρίτης ενδοκυττάριας αγκύλης του υποδοχέα, προκαλεί καθυστέρηση της ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματος της LH. Παραδόξως, οι διαταραχές αυτές δεν καθυστερούν την εμφάνιση της ήβης αλλά προκαλούν αμηνόρροια με αυξημένη LH και φυσιολογική FSH και οιστραδιόλη στο πλάσμα της ασθενούς.

Η εργαστηριακή διερεύνηση εκτός από τις συνήθεις ορμονολογικές εξετάσεις πρέπει να περιλαμβάνει και υπερηχογράφημα των έσω γεννητικών οργάνων. Πιο συγκεκριμένα, μετά τη χορήγηση στην ασθενή γοναδοτροπινών, δεν διαπιστώνεται υπερηχογραφικά η αναμενόμενη ωρίμανση και ρήξη ωοθυλακίων. Λαπαροσκοπικά, οι ωοθήκες φαίνονται φυσιολογικές, ενώ η

βιοψία τους αναδεικνύει έναν μεγάλο αριθμό πρωτογενών ωοθυλακίων.

4. Αυτοάνοσος ωοφορίτις

Η αυτοάνοσος ωοφορίτις πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση κάθε ασθενούς με φυσιολογικό καρυότυπο και υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η πρόωρη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας οδηγεί σε πρωτοπαθή αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια, καθυστερημένη ήβη και ενίοτε σε κυστική διόγκωση των ωοθηκών.

Τις περισσότερες φορές η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με άλλες αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες και κυρίως την πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, 20% των ασθενών με νόσο Addison εμφανίζουν αυτοάνοσο ωοφορίτιδα. Επιπλέον, 36% των ατόμων με σύνδρομο πολυενδοκρινικής ανεπάρκειας τύπου I (υποπαρathyreoειδισμός, θυρεοειδοπάθεια, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπογοναδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθης αναιμία, χρόνια ηπατίτις, βλεννογονοδερματική καντιντίαση, λεύκη, αλωπεκία) παρουσιάζουν αυτοάνοσο ωοφορίτιδα.

Διάφοροι τύποι αυτοαντισωμάτων έχουν ανιχνευθεί στο αίμα των ασθενών. Μερικοί από αυτούς στρέφονται μόνο κατά του ωοθηκικού ιστού ενώ άλλοι αντιδρούν και με άλλα όργανα. Έχουν εντοπισθεί αυτοαντισώματα κατά των πρωτογενών ωοθυλακίων και κατά του ωοφόρου δίσκου του ώριμου ωαρίου.

Εργαστηριακά απαιτούνται: μέτρηση των γοναδοτροπινών στο πλάσμα, εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας, πλήρης αιματολογικός έλεγχος, προσδιορισμός ασβεστίου, φωσφόρου και πρωινής κορτιζόλης στο αίμα. Ακόμα είναι αναγκαίος ο έλεγχος, για αντισώματα κατά του θυρεοειδούς, του φλοιού των επινεφριδίων, των ωοθηκών, των νησιδίων του παγκρέατος και των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.

Θεραπευτικά, εκτός από την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, η αγωγή με κορτικοστεροειδή ίσως βελτιώσει την ωοθηκική λειτουργία, έστω και προσωρινά.

5. Γαλακτοζαιμία

Πρόκειται για διαταραχή του διάμεσου μεταβολισμού των υδατανθράκων, οφειλόμενη σε ανεπαρκή δραστικότητα της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1 φωσφορικής γαλακτόζης. Το υπεύθυνο για το ένζυμο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9p13 και η συνηθέστερη μετάλλαξη είναι η αλλαγή του κωδικονίου για τη γλουταμίνη, στη θέση 188, σε αργινίνη στο εξώνιο 6. Η κλασική γαλακτοζαιμία και οι άλλες διαταραχές του μεταβολισμού της γαλακτόζης κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο.

Μία από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου είναι η ωοθηκική ανεπάρκεια, που μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως πρωτοπαθής είτε ως δευτεροπαθής αμηνόρροια με υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Αυτή η επιπλοκή παρατηρείται στο 75% - 96% των ασθενών πριν την ηλικία των 30.

Ο μηχανισμός της ωοθηκικής ανεπάρκειας παραμένει αινιγματικός. Έχουν αναφερθεί τόσο διαταραχή στην ωρίμανση των ωοκυττάρων όσο και επιταχυνόμενη ατρήσια. Μία από τις θεωρίες είναι εκείνη της αυτοενδοτοξικότητας κατά την οποία 1-φωσφορική γαλακτόζη σχηματίζεται από την UDP-γαλακτόζη, η οποία προκύπτει από την ουριδυλοδιφωσφογλυκόζη. Μία δεύτερη θεωρία είναι αυτή της ύπαρξης ενός μη φυσιολογικού υδατάνθρακα στο μόριο των γοναδοτροπινών, με αποτέλεσμα να γίνονται λειτουργικά ανενεργείς. Πάντως, σε όλες τις περιπτώσεις η επίδραση είναι χρονοεξαρτώμενη: μία ασθενής μπορεί να έχει λαπαροσκοπικά φυσιολογικές ωοθήκες και κάποια χρόνια αργότερα οι ωοθήκες της να είναι ταινιοειδείς.

Η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση για τη γαλακτοζαιμία είναι με τον συστηματικό έλεγχο των νεογνών για τη δραστικότητα της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης, σε σταγόνα αίματος σε διηθητικό χαρτί. Στους πληθυσμούς όπου δεν διατίθεται έλεγχος των νεογνών για γαλακτοζαιμία, η νόσος διαγιγνώσκεται μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων, με τον έλεγχο για την παρουσία αναγωγικών ουσιών στα ούρα.

Θεραπεία για την ωοθηκική έκπτωση από γαλακτοζαιμία δεν έχει

ακόμα βρεθεί. Η αποφυγή τροφίμων πλούσιων σε γαλακτόζη δεν φαίνεται να προλαμβάνει την εμφάνιση της νόσου.

6. Ενζυματική βλάβη του κυτοχρώματος P450

Εκδηλώνεται με ανεπάρκεια του ενζύμου 17α- υδροξυλάση τόσο στην ωθήκη όσο και στα επινεφρίδια. Η ανεπάρκεια αυτή δεν επιτρέπει την παραγωγή τόσο ωθηκικών όσο και επινεφριδιακών στεροειδών ορμονών, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, υπέρταση και αυξημένη στάθμη της προγεστερόνης στο πλάσμα.

7. Ανεπάρκεια αρωμάτωσης

Μία περίπτωση ενός κοριτσιού με ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού έχει αναφερθεί. Η ασθενής, η οποία αδυνατούσε να μετατρέψει περιφερικά την τεστοστερόνη σε οιστρογόνα, παρουσίαζε κατά τη γέννηση, αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων και φυσιολογικά έσω γεννητικά όργανα. Σε ηλικία 14 ετών ο μαζικός αδένας δεν είχε αρχίσει να αναπτύσσεται, το μέγεθος της κλειτορίδας ήταν αυξημένο και οι ωθήκες είχαν πολυκυστική υφή. Εργαστηριακά, τα επίπεδα τεστοστερόνης και γοναδοτροπινών ήταν αυξημένα ενώ υπήρχε καθυστερημένη οστική ανάπτυξη.

8. Ακτινοβολία

Η θεραπεία με ακτινοβολία που περιλαμβάνει τις ωθήκες όπως σε κοιλιακούς ή πυελικούς κακοήθεις όγκους μπορεί να προκαλέσει πρωτοπαθή βλάβη στις ωθήκες. Η πιθανότητα ωθηκικής βλάβης σε σχέση με την ακτινοβολία εξαρτάται από τη δόση ακτινοβολίας και την ηλικία ασθενούς. Όσο μεγαλύτερη η δόση και όσο μεγαλύτερη η ασθενής τόσο πιο πιθανή βλάβη στις ωθήκες. Ειδικότερα δόση 4 Gy στις ωθήκες οδηγεί σε στείρωση το 30% των

νεότερων ατόμων και το 100% των μεγαλύτερων. Είναι ωφέλιμο να απομακρύνουμε χειρουργικά τις ωθήκες έξω από το πεδίο ακτινοβολίας. Μια τέτοια διαδικασία πριν την ακτινοβολία είναι συμβατή με ένα φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο, φυσιολογική ανάπτυξη στην ήβη και εγκυμοσύνη στις περισσότερες περιπτώσεις. Εκτός από βλάβη στις ωθήκες η ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τον τράχηλο και τη μήτρα τα οποία έχουν μικρό μέγεθος παρά την οιστρογονική θεραπεία σε ασθενή που ακτινοβολήθηκε πριν την ήβη. Η μήτρα δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά κατά την εγκυμοσύνη.

9. Χημειοθεραπεία

Χημειοθεραπευτικές ουσίες έχουν συσχετισθεί επίσης με πρώιμη ωθηκική βλάβη. Τα παιδιά και οι έφηβοι εμφανίζονται πιο ανθεκτικοί στις βλαβερές επιδράσεις της χημειοθεραπείας από τους ενήλικες. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να εμφανίσουν αιμνόρροια και αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών, στη συνέχεια η λειτουργία του κύκλου και τα επίπεδα των ορμονών μπορεί να επιστρέψουν στα φυσιολογικά μερικούς μήνες έως μερικά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Σε μια μελέτη (Quigley) μετά από χημειοθεραπεία με κυτταροτοξικά για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, τα κορίτσια είχαν εκτεταμένη καταστροφή των γεννητικών κυττάρων όπως φαίνεται από την αυξημένη έκκριση της FSH. Η συγκέντρωση της ινχιμπίνης στο πλάσμα είχε μειωθεί. Στην ήβη πολλά από τα κορίτσια είχαν μια αναπληρούμενη μείωση της ωθηκικής λειτουργίας των ωθυλακίων. Πιθανόν εξαιτίας της κρανιακής ακτινοβολίας η μέση ηλικία της εμμηναρχής μετατέθηκε γύρω στους 12 μήνες παρά τη βλάβη της ωθήκης. Ο τύπος της χημειοθεραπείας καθορίζει την επίδραση στις γονάδες. Η χρήση των σύνθετων νιτρικών (καρμουςτίνη και λομουςτίνη) ή η προκαρβαζίνη για τη θεραπεία εγκεφαλικών όγκων συνδέεται ιδιαίτερα με πρώιμη γοναδική βλάβη. Παλαιότερα θεωρείτο ότι η θεραπεία του καρκίνου σε άτομα πριν την ήβη δεν προκαλεί γοναδική βλάβη, αλλά παιδιά

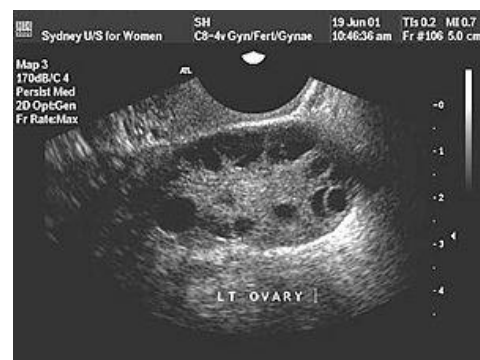
στα οποία χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα για όγκο Wilms μαζί με χημειοθεραπεία (doctinomycin, vincristin με adriamycin ή cyclophosphamide) μπορεί να εμφανίσουν γοναδική βλάβη ενώ αυτά που λαμβάνουν μόνο χημειοθεραπεία συνήθως όχι. Προσπάθειες για να προστατευθούν οι γονάδες καταστέλλοντας τον υποφυσιο-γοναδικό άξονα με γοναδικά στεροειδή ή LHRH αγωνιστές δεν είχαν αποτελέσματα.

10. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

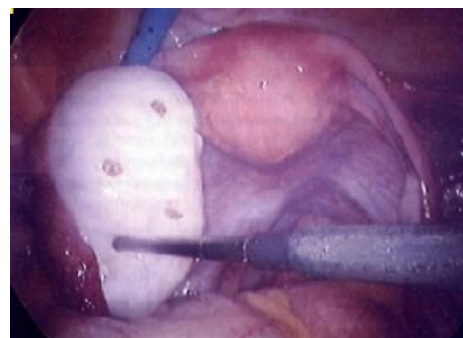
Το σύνδρομο ή νόσος των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome – PCOS) (περιγράφηκε από τους Stein και Leventhal 1935) αναφέρεται ως ένα ετερογενές σύμπλεγμα παρεκκλίσεων (βιοχημικών και φυσιολογικών) και κλινικών χαρακτηριστικών, όπως η αραιομηνόρροια και η υπογονιμότητα (που οφείλεται σε ανωοθυλακιορρηξία), οι αλλαγές στη σωματική διάπλαση με κύριο γνώρισμα την παχυσαρκία και οι ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας με προεξάρχουσα την υπερτρίχωση.

Εδώ θα αναφερθούμε σε ασθενείς που έχουν ανωορρηξία με συνεχή διέγερση της ωοθήκης με δυσανάλογα υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών. Η χρόνια διέγερση οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ανδρογόνων και χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλαγές των ωοθηκών. Οι ωοθήκες έχουν κατά κανόνα μεγαλύτερο μέγεθος από το φυσιολογικό. Επίσης μπορεί η μία ωοθήκη να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την άλλη. Κατά τη λαπαροσκόπηση (Εικόνα 1) και την υπερηχογραφία (Εικόνα 2) εμφανίζονται με επιφάνεια ομαλή και λευκωπή εξαιτίας της πεπαχυσμένης κάψας και γεμάτες μικρά ωοθυλάκια στο φλοιό σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και ατρησία. Μπορεί επίσης να εμφανίζονται φυσιολογικές. Κατά την ιστολογική εξέταση είναι καταφανής η παρουσία στη φλοιϊκή μοίρα των ωοθηκών πολλαπλών μικρών ωοθυλακίων, χωρίς ωκρά σώματα, αλλά με ωχρινοποίηση των κυττάρων της έσωθήκης και περιοχική ωχρινοποίηση του στρώματος των ωοθηκών.

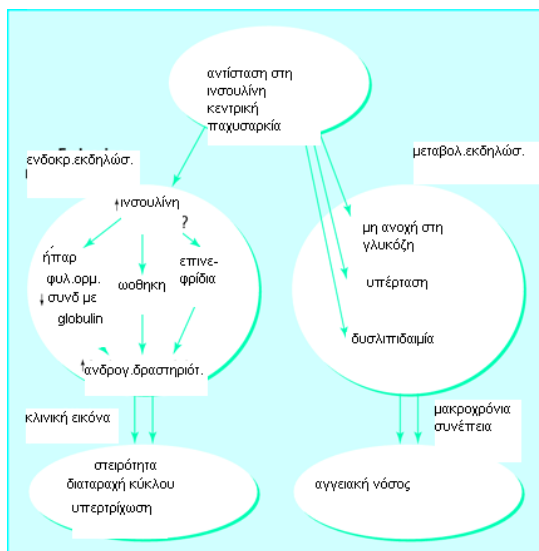
Αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά και τα βλέπουμε σε κάθε αύξηση ανδρογόνων ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η οιστρογονική παραγωγή σε αυτές τις ασθενείς είναι συνήθως αποτέλεσμα περιφερικής μετατροπής στα όργανα / στόχους με την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, συγκεκριμένα ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη και τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και μπορεί να είναι αυξημένη. Αυτό μπορεί να προκαλέσει κυστική υπερπλασία ενδομητρίου από την επίδρασή της οιστρόνης και λιγότερο της οιστραδιόλης (το ενδομήτριο γενικά είναι παραγωγικό) και τελικά οδηγεί σε αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου αφού στη δράση των οιστρογόνων δεν αντισταθεί η προγεστερόνη. Αυτές οι ασθενείς έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη (Εικόνα 3) αυξημένη συχνότητα διαβήτη και υπέρταση και καθυστερημένη εμμηνόπαυση.



Εικ. 1: Υπέρηχος PCOS



Εικ. 2: Πολυκυστικές ωοθήκες



Εικ. 3

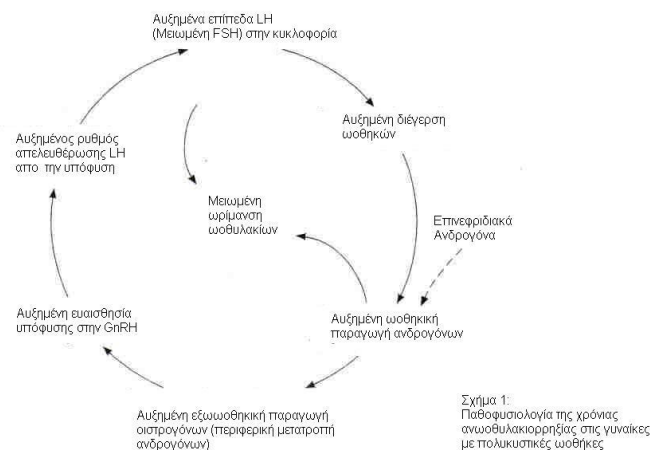
10.1. Αιτιολογία και παθογένεια του συνδρόμου PCO

Η αιτιολογία του συνδρόμου PCO δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως μέχρι σήμερα. Οι λειτουργικές αλλαγές που συμβαίνουν διατηρούν τον κύκλο των λειτουργικών ανωμαλιών όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Κατά μία άποψη το PCO οφείλεται σε ενζυμική διαταραχή λόγω της οποίας μεταβάλλεται η αναλογία των ενζύμων, που καταλύουν τις αντιδράσεις κατά τη βιοσύνθεση των στεροειδών. Ήδη υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαταραχή της ωοθηκικής στεροειδογένεσης οφείλεται σε ανεπάρκεια της 19-υδροξυλάσης με την καταλυτική επίδραση της οποία μετατρέπονται η ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη σε οιστρογόνα. Αποτέλεσμα της ενζυμικής αυτής ανεπάρκειας είναι η αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες.

Κατά μία άλλη άποψη που έχει επίσης προβληθεί ως πιθανότητα, το σύνδρομο PCO έλκει την καταγωγή του από κάποια επινεφριδιακή διαταραχή κατά την πρώιμη φάση της φυλετικής ωρίμανσης. Η φάση αυτή συμπίπτει με την πρόωρη αδρεναρχή η οποία εκφράζει την πρόωρη αύξηση της έκκρισης των επινεφριδικών ανδρογόνων (DHEA, DHEA-S και Δ4-ανδροστενδιόνης) από τη δικτυωτή ζώνη των

επινεφριδίων. Η υπερδραστηριοποίηση της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων που μπορεί να οφείλεται σε κάποια εξωγενή επίδραση (π.χ. χρόνιο stress) έχει ως συνέπεια την περιφερική (έξω-ωοθηκική) παραγωγή οιστρογόνων από τα επινεφριδικά ανδρογόνα, τη διαταραχή της σχέσης FSH/LH και την επακόλουθη αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων από την ωοθήκη. Η διαταραχή της σχέσης FSH/LH προέρχεται από την απευθείας παλινδρομη επίδραση στον υποθάλαμο των επινεφριδικών ανδρογόνων (της Δ4-ανδροστενδιόνης και της δεϋδροοεπιανδροστερόνης). Συγκεκριμένα η περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα μπορεί να διευκολύνει την αυξημένη έκκριση LH οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή ωοθηκικών ανδρογόνων και παρεμποδίζει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, τα οποία υφίστανται πρόωρη ατρησία. Στην ωοθήκη η αρωματάση αναστέλλεται ελαττώνοντας την παραγωγή οιστραδιόλης. Η έλλειψη οιστρογόνων μειώνει το IGF1 το οποίο φυσιολογικά ευαισθητοποιεί τα ωοθυλάκια στην FSH.



Σχήμα 1: Παθοφυσιολογία της χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες

Σε ορισμένες ασθενείς πιθανή θεωρείται και η μεταβίβαση του PCOS ως φυλοσύνδετης κληρονομικής διαταραχής όπου οφείλεται σε επικρατούν γονίδιο στο X χρωμόσωμα.

Στο σύνδρομο PCO η αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων αναφέρεται κυρίως στα στεροειδή με ισχυρή ανδρογόνο δράση, δηλαδή στα Δ4-στεροειδή, στα οποία περιλαμβάνονται η τεστοστερόνη, η διϋδροτεστοστερόνη

(DHT) και η Δ4-ανδροστενδιόνη. Η τεστοστερόνη παράγεται κυρίως από τις ωοθήκες. Η DHT παράγεται στην περιφέρεια από την τεστοστερόνη και την ανδροστενδιόνη και σε ελάχιστες ποσότητες από την ωοθήκη ενώ η Δ4-ανδροστενδιόνη αποτελεί και ενδιάμεσο μεταβολίτη κατά την παραγωγή τεστοστερόνης από την DHEA και την 17-α-OH προγεστερόνη. Τα 17-κετοστεροειδή (DHEA, DHEA-S και ανδροστερόνη) είναι επίσης αυξημένα. Τα στεροειδή αυτά παράγονται κυρίως από τα επινεφρίδια και λιγότερο από τις ωοθήκες και αποτελούν προδρομικά των ισχυρών ανδρογόνων στεροειδή, αλλά εμφανίζουν μικρότερη ανδρογόνο δράση σε σχέση με τα ισχυρά ανδρογόνα.

Στις δασύτριχες γυναίκες με ή χωρίς σύνδρομο PCO, η ολική τεστοστερόνη μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά συνήθως βρίσκονται αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα SHBG, αλλά και σημαντική αύξηση των επιπέδων της ανδροστενδιόνης. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις και τα επίπεδα της 17α-υδροξυπρογεστερόνης είναι αυξημένα. Από τις δασύτριχες γυναίκες με PCOS μόνο οι μισές εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων, ιδίως της DHEA-S. Με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης στις γυναίκες αυτές καταστέλλονται τα επίπεδα της DHEA και της DHEA-S όχι όμως και τα αυξημένα επίπεδα της τεστοστερόνης, της ανδροστενδιόνης και 17-υδροξυπρογεστερόνης. Στις υπόλοιπες μισές γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα επινεφριδικών ανδρογόνων, η χορήγηση ACTH εξωγενώς δε μεταβάλλει την επινεφριδική στεροειδογένεση. Πάντως η ανδρογονική παραγωγή σπάνια φτάνει τα επίπεδα που έχουμε σε όγκους ωοθηκών που παράγουν ανδρογόνα. Ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων η πλειοψηφία των γυναικών έχουν δασυτριχισμό (Εικόνα 4) και αυξημένη δραστηριοποίηση των σηληματογόνων αδένων που συχνά συνδέονται και με ακμή. Σημεία πιο σοβαρής αρρενοποίησης όπως ανδρογενή αλωπεκία (κροταφική), υπερτροφία κλειτορίδας και αλλαγές στη φωνή δεν είναι σπάνιες. Σε ασθενείς με αμηνόρροια υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ελεύθερη

τεστοστερόνη και στην κλινική εκδήλωση της αύξησης των ανδρογόνων. Τα επίπεδα των οιστρογόνων μπορεί να είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα. Η αύξηση οφείλεται στην περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη και σε μικρότερο βαθμό της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, αλλά και στον αμφίδρομο μετασχηματισμό οιστρόνης και οιστραδιόλης, καθώς και σε μικρά ποσά οιστραδιόλης από τις πολυκυστικές ωοθήκες.

10.2. Κλινική εικόνα

Οι γυναίκες με PCOS εμφανίζονται κυρίως με ιστορικό αραιομηνόρροιας ή δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, υπογονιμότητας και υπερτρίχωσης που γίνεται αντιληπτή κλινικώς λίγο πριν ή περί την εμμηναρχή και συνυπάρχει με ακμή ή λιπαρότητα του δέρματος. Ενίοτε παρατηρείται απόπτωση των τριχών της κεφαλής και μελανίζουσα ακάνθωση. Παχυσαρκία μπορεί να εμφανιστεί λίγο πριν την εμμηναρχή, αλλά δεν περιλαμβάνεται πάντοτε στη συμπτωματολογία. Οι μαστοί είναι συνήθως αναπτυγμένοι (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Συχνότητα των διαφόρων κλινικών ευρημάτων σε γυναίκες με PCOS. Οι πληροφορίες προέρχονται από 187 αναφορές που αποτελούν ένα σύνολο από 1079 περιπτώσεις

	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ(%)	
	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	ΕΥΡΟΣ
στειρότητα	74	35 - 94
υπερτρίχωση	69	17 - 83
αμηνόρροια	51	15 - 77
παχυσαρκία	41	16 - 49
λειτουργική αιμορ.	29	13 - 65
δυσμηνόρροια	23	
ωχρό σώματιο	22	0 - 71
αρρενοποίησης	21	0 - 28
διφασική βασική		
θερμοκρασία	15	13 - 40
σώματος		
καταμήνιος κύκλος	12	0 - 28



Hirsute Chin

Εικ. 4: Υπερτρίχωση σε ασθενή με πολυκυστικές.

10.3. Ορμονικό προφίλ του PCOS

Κατά την εργαστηριακή ορμονική διερεύνηση παρατηρούνται ορμονικές διαφοροποιήσεις, που είναι σε κάθε περίπτωση συνδρόμου PCO σταθερές, εφόσον δεν μεταβάλλονται από εξέταση σε εξέταση:

1. Στο πλάσμα

- επίπεδα FSH φυσιολογικά (είναι αυξημένα σε πρόωρο κλιμακτήριο)
- επίπεδα LH υψηλά και κυμαινόμενα σε πολλαπλές λήψεις, με απουσία αιχμιακής αύξησης
- τεστοστερόνη φυσιολογική ή αυξημένη, συνήθως όχι πάνω από 1 ng/ml – επίπεδα υψηλότερα είναι ενδεικτικά της παρουσίας ανδρογονοπαραγωγού όγκου των επινεφριδίων ή των ωθηκών
- επίπεδα SHBG χαμηλά
- επίπεδα ανδροστενδιόνης και δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) αυξημένα και
- οιστραδιόλη φυσιολογική ή χαμηλή – επίπεδα οιστρονής συνήθως αυξημένα

2. Στα ούρα

- 17-κετοστεροειδή (ανδροστερόνη, ετιοχονλανολόνη, DHEA και DHEA-S) φυσιολογικά ή αυξημένα (σπανίως πάνω από 25 mg/24ωρο) και
- 17-υδροξυκορτικοστεροειδή φυσιολογικά

3. Δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη ή πρεδνιζόνη

- είναι θετική, όταν τα 17-κετοστεροειδή στα ούρα είναι σημαντικά αυξημένα και

- εάν της δοκιμασίας προηγηθεί η χορήγηση οιστρογόνων, η ελάττωση των 17-κετοστεροειδών είναι ενδεικτική ωθηκικής προέλευσης των ανδρογόνων

10.4. Διάγνωση του PCOS

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα και στην παρακλινική εξέταση.

Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από τη μη-κλασική συγγενή επινεφριδική υπερπλασία και τους όγκους των επινεφριδίων αλλά και των ωθηκών.

10.5. Θεραπεία στο PCOS

Είναι συντηρητική και πολύ σπάνια χειρουργική. Της θεραπείας πρέπει να προηγείται, σε περίπτωση επιθυμίας για εγκυμοσύνη, έρευνα με σαλπιγγογραφία και λαπαροσκόπηση για να αποκλεισθούν η ενδομητρίωση, η απόφραξη των σαλπίγγων, καθώς και οι περισαλπιγγικές και περιωθηκικές συμφύσεις.

1. Συντηρητική αγωγή.

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας σε γυναίκες με PCOS είναι, εκτός από την αποκατάσταση της γονιμότητας, η ελάττωση του κινδύνου του καρκίνου του ενδομητρίου και η εξάλειψη της υπερτρίχωσης. Οι στόχοι αυτοί επιτυγχάνονται με την επαναφορά της ομαλής ωοθυλακιορρηξίας, η οποία είναι εφικτή στις περισσότερες περιπτώσεις του PCOS και γενικότερα στις περιπτώσεις της χρόνιας υπερανδρογοναμικής ανωοθυλακιορρηξίας. Η θεραπεία προσδιορίζεται, ανάλογα με την επιθυμία ή μη τεκνοποίησης, με τα ακόλουθα σχήματα:

1. Όταν είναι επιθυμητή η εγκυμοσύνη, χορηγούνται διάφορα φάρμακα που στοχεύουν στην επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας, όπως κιτρική κλομιφένη, γοναδοτροπίνες, βρωμοκρυπτίνη και δεξαμεθαζόνη.

- 1α. Η κιτρική κλομιφένη χορηγείται με στόχο την ανάπτυξη ωοθυλακίων σε ημερήσιες δόσεις των 100 mg επί 5 ημέρες, από την πέμπτη μέχρι και την ένατη

ημέρα του κύκλου. Εάν δεν καταγραφεί αιχμιακή αύξηση της LH, χορηγείται ενδομυϊκώς και hCG (χοριακή γοναδοτροπίνη), κατά τη 13^η έως 14^η ημέρα του κύκλου. Η ωοθυλακιορρηξία διαπιστώνεται με την αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, με τη διαφοροποίηση της τραχηλικής βλέννας και με τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης, που προσδιορίζεται με ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Με τους υπερήχους μπορεί να διαπιστωθεί η ελευθέρωση του ωαρίου, ή, αντιθέτως, ο εγκλωβισμός του στο ωοθυλάκιο (άρρηκτο ωχρινοποιημένο ωοθυλάκιο).

Η πιθανότητα επιτυχίας της θεραπείας με κιτρική κλομιφένη στο PCOS είναι υψηλή, ιδίως σε γυναίκες με καλή ενδογενή οιστρογονική επίδραση. Η κλομιφένη αυξάνει την έκκριση της FSH, η οποία είναι αναγκαία για την επαναφορά της κυκλικής λειτουργίας των ωοθηκών. Αν και παρατηρείται μια ταυτόχρονη και οπωσδήποτε μη επιθυμητή αύξηση των επιπέδων της LH, επέρχεται ωρίμανση ωοθυλακίων και αύξηση συνεπώς των επιπέδων της οιστραδιόλης. Όταν τα επίπεδα της οιστραδιόλης αυξηθούν σημαντικά, ενεργοποιείται ο θετικός παλινδρομος μηχανισμός προς την κατεύθυνση του υποθαλάμου και της υπόφυσης και προκαλείται αιχμιακή αύξηση της FSH και της LH. Η ωοθυλακιορρηξία και ο σχηματισμός του ωχρού σωματίου συνοδεύονται από ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης.

Μειονέκτημα της θεραπείας με κιτρική κλομιφένη είναι ότι ωοθυλακιορρηξία επιτυγχάνεται με την κλομιφένη μόνο κατά τους κύκλους που εφαρμόζεται η σχετική θεραπεία και μάλιστα σε κατ' ανάγκη διακοπτόμενα σχήματα (μόνο επί 5 ημέρες), έτσι που μπορεί να επέλθει μια παροδική υπερανδρογοναιμία.

Αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη. Επιπλέον κατά τη θεραπεία με κλομιφένη σε γυναίκες με PCOS παρατηρείται αυξημένη ευαισθησία/κίνδυνος υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Η προηγούμενη αποτυχία όμως της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη δεν αποτελεί αντένδειξη στη θεραπεία με κιτρική κλομιφένη.

1β. Οι γοναδοτροπίνες χορηγούνται, μόνον όταν στόχος της θεραπείας είναι η τεκνοποίηση και όταν η θεραπεία με κλομιφένη έχει αποτύχει, επειδή οι άρρωστες με πολυκυστικές ωοθήκες είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στις γοναδοτροπίνες.

1γ. Η βρωμοκρυπτίνη χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις των 2.5-5 mg όταν στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, όταν συνυπάρχει και λειτουργική υπερπρολακτιναιμία. Με τη θεραπεία ελαττώνονται τα επινεφριδικά ανδρογόνα (DHEA-S) και επαναφέρεται η ομαλή ωοθυλακιορρηξία.

1δ. Τα κορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, οξείκη κορτιζόνη) χορηγούνται στο PCOS ταυτόχρονα με τα ωοθυλακιορρηκτικά (κυρίως με την κιτρική κλομιφένη), όταν υπάρχουν ενδείξεις υπερπλασίας και υπερλειτουργίας των επινεφριδίων και κρίνεται αναγκαία η καταστολή της επινεφριδιοφλοιϊκής δραστηριότητας. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής, ως προς τον έλεγχο της επινεφριδικής υπερπλασίας, ελέγχεται με τον προσδιορισμό των επιπέδων των 17-κετοστεροειδών.

2. Όταν δεν επιδιώκεται η τεκνοποίηση μπορεί να μη χρειαστεί θεραπεία. Σε μερικές παχύσαρκες γυναίκες έχει αναφερθεί ωοθυλακιορρηξία και μείωση της ανδρογονικής έκκρισης μετά από πρόγραμμα μείωσης του πάχους μόνο. Χορηγείται, επίσης, ιδίως σε υπερπλασία του ενδομητρίου, ένας προγεστερονικός παράγοντας, όπως η μεδροξυπρογεστερόνη ή ένα από τα αντισυλληπτικά δισκία. Με την προγεστερόνη αντirroπείται η ενδογενής οιστρογονική δραστη-

ριότητα και επιτυχαίνεται η εκκριτική διαφοροποίηση του ενδομητρίου. Με τα αντισυλληπτικά δισκία καταστέλλεται η ενδογενής παραγωγή ανδρογόνων και αποτρέπονται επίσης οι κίνδυνοι από την κυστική υπερπλασία του ενδομητρίου. Η υπερρίκωση μπορεί να αντιμετωπιστεί με καταστολή της παραγωγής των ωοθηκικών ανδρογόνων ή με αντιανδρογονικά φάρμακα.

2. Χειρουργική αγωγή.

Αναφέρεται στη σφηνοειδή εκτομή τμήματος των ωοθηκών, η οποία

έχει ως συνέπεια την απότομη ελάττωση της έκκρισης ανδρογόνων (και οιστρογόνων) και κατά συνέπεια την ελάττωση της παλίνδρομης επίδρασης στον υποθάλαμο. Η αποτελεσματικότητα της σήμερα αμφισβητείται και τείνει να εγκαταλειφθεί ως μέθοδος αγωγής στο PCOS, επειδή μεταξύ των άλλων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη περιωοθηκικών και περισαλπγγικών συμφύσεων. Αντ' αυτής, επιλέγεται η καυτηρίαση (drilling) των ανωρίμων ωοθυλακίων με διαλαπαροσκοπική ηλεκτροπηξία ή με CO₂ laser.

Θεραπεία υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Φωτίκα Ευδοκία

Ο υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός αντιμετωπίζεται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα ασθενείς 12-13 ετών ή και μεγαλύτερες σε ηλικία ξεκινούν, αρχικά, αγωγή με αιθυνυλοιστραδιόλη (5 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$, per os) ή συζευγμένα οιστρογόνα (0,3 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$, per os) για 4-6 μήνες. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η εμμηναρχή και η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Σε περίπτωση που τα παραπάνω δεν επιτευχθούν ή η συγκέντρωση της οισταδιόλης στο πλάσμα εξακολουθεί να είναι χαμηλή, μπορεί να δοθεί και άλλος κύκλος θεραπείας για άλλους 4-6 μήνες. Συνήθως οι ασθενείς χρειάζονται 1 με 2 κύκλους οιστρογονικής θεραπείας.

Με την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως, ξεκινά η κυκλική ορμονική θεραπεία με τη χορήγηση οιστρογόνων τις 21 πρώτες μέρες του κύκλου και τη χορήγηση προγεσταγόνων (π.χ. οξική μεδροξυπρογεστερόνη 5 μg , per os) από τη 12^η – 21^η μέρα του κύκλου. Η δόση των οιστρογόνων πρέπει να αυξηθεί σταδιακά για τα επόμενα 2 –3 χρόνια, σε 10-20 $\text{mg}/24\text{ώρο}$ αιθυνυλοιστραδιόλης ή 0,6 – 1,25 $\text{mg}/24\text{ώρο}$ συνδεδεμένων οιστρογόνων.

Όσον αφορά την επιθυμία των ασθενών αυτών για τεκνοποίηση, μπορεί να αντιμετωπιστεί με την τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης με δωρεά ωαρίων από γυναίκα δότρια.

Πίνακας 2: Θεραπεία του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού

- στόχος: Επίτευξη φυσιολογικής εφηβικής ανάπτυξης
- αρχική θεραπεία: Αιθυνυλοιστραδιόλη 5 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$ per os ή συζευγμένα οιστρογόνα 0,3 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$ per os για 4-6 μήνες
- μετά από 6 μήνες θεραπεία: Κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα τις πρώτες 21 ημέρες του κύκλου και προγεσταγόνα από την 12^η έως και την 21^η ημέρα του κύκλου
- θεραπεία για τα επόμενα 2-3 έτη: Σταδιακή αύξηση της δόσης των οιστρογόνων σε 10-20 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$ αιθυνυλοιστραδιόλης ή 0,6-1,25 $\mu\text{g}/24\text{ώρο}$ συζευγμένων οιστρογόνων (τις πρώτες 21 ημέρες του κύκλου)

Νευρική ανορεξία*Φωτοπούλου Γεωργία*

Η νευρική ανορεξία επηρεάζει το 1%-3% των εφήβων και νέων γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι διαταραχές του κύκλου, οι οποίες είναι αποτέλεσμα αυτής, οδηγούν τα νεαρά κορίτσια στον γυναικολόγο, ο οποίος και καλείται να διαγνώσει πρώτος και να αντιμετωπίσει την παθολογική αυτή κατάσταση.

1. Κλινική εικόνα

Τα 4 διαγνωστικά κριτήρια της νευρικής ανορεξίας είναι:

1. άρνηση διατήρησης του σωματικού βάρους σε φυσιολογικό για το ύψος και την ηλικία επίπεδο
2. έντονος φόβος απόκτησης βάρους
3. το κορίτσι δεν είναι ευχαριστημένο από το σώμα της και δεν συνειδητοποιεί τη σοβαρότητα του χαμηλού σωματικού βάρους της
4. αμηνόρροια

Στα δύο τρίτα των ασθενών, η απουσία της εμμήνου ρύσεως υπερκαλύπτει την απώλεια βάρους, κάνοντας τη διάγνωση ακόμα πιο δύσκολη. Πρέπει να τονιστεί ότι κατά τον έλεγχο της αμηνόρροιας σε μια ασθενή πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση η υπερβολική άσκηση και οι διαιτητικές συνήθειες. Τα νεαρά κορίτσια είτε αρνούνται τη σίτιση είτε προκαλούν έμετο προς εκκένωση του στομάχου. Συχνή είναι ακόμα η χρήση υπακτικών.

Η φυσική εξέταση της ασθενούς με νευρική ανορεξία αποκαλύπτει βραδυκαρδία, υποθερμία, ξηρό και χνουδωτό δέρμα, καθώς και κίτρινη χροιά αυτού λόγω καρωτιναιμίας.

Έντονη απίσχανση με σκαφοειδή κοιλιά και απώλεια του υποδόριου λίπους παρατηρείται επίσης. Σε ποσοστό 37% των ασθενών εντοπίζεται καρδιακό φύσημα λόγω της συνυπάρχουσας αναιμίας ή αναστρέψιμη πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, που σχετίζεται με ελάττωση της μάζας της αριστερής κοιλίας. Η εξέταση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων τυπικά αποκαλύπτει ανωριμότητα του βλεννογόνου του κόλπου λόγω της υποοιστρογοναιμίας. Γυναικολογική εξέταση γίνεται στις περιπτώσεις που δεν είναι τόσο προφανής η απώλεια βάρους προκειμένου να διερευνηθεί η αμηνόρροια.

2. Διάγνωση

Οι εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν γενική αίματος, μέτρηση ηλεκτρολυτών, ουρίας και κρεατινίνης και ηπατικές δοκιμασίες. Τα επίπεδα των LH, FSH και της οιστραδιόλης είναι χαμηλά. Η προλακτίνη και η TSH είναι φυσιολογικές. Βέβαια σε γυναίκες ενεργές σεξουαλικά ή κακοποιημένες πρέπει να γίνεται και έλεγχος για πιθανή εγκυμοσύνη.

3. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη

Ο υποθαλαμικός υπογοναδισμός υπεύθυνος για την αμηνόρροια στη νευρική ανορεξία σχετίζεται με την εμφάνιση ενός μοντέλου ρυθμικής έκκρισης της LH, όπως αυτό που

υπάρχει προεφηβικά, ακόμα και σε έφηβες με προηγούμενη φυσιολογική έμμηνο ρύση. Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση κλομιφαίνης ή εξωγενών οιστρογόνων δεν μπορεί να αυξήσει την έκκριση γοναδοτροπινών, τονίζοντας την ύπαρξη δυσλειτουργίας του υποθαλάμου στο θετικό feedback των οιστρογόνων.

4. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια

Περαιτέρω απόδειξη της δυσλειτουργίας του υποθαλάμου είναι η ανώμαλη ρύθμιση της κορτιζόλης. Ασθενείς με νευρική ανορεξία έχουν υψηλά απογευματινά επίπεδα ολικής και ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος, καθώς και υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου. Όμως τα επίπεδα της ACTH είναι φυσιολογικά. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν προκαλεί ύφεση της υπερκορτιζολαιμίας. Από την άλλη, η χορήγηση CRH προκαλεί έντονη παραγωγή κορτιζόλης, αλλά χαμηλότερα των αναμενόμενων επιπέδων ACTH. Με την αποκατάσταση του σωματικού βάρους, αποκαθίστανται τα επίπεδα της κορτιζόλης, ενώ η αδυναμία απάντησης της ACTH στην CRH παραμένει για αρκετούς μήνες. Φαίνεται λοιπόν ότι η υπερκορτιζολαιμία στη νευρική ανορεξία οφείλεται σε συνδυασμό εκτεταμένης έκκρισης της CRH και υπεραντιδραστικού επινεφριδίου.

5. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη παραγόμενη από τα λιποκύτταρα. Ο ρόλος της στις διαιτητικές διαταραχές είναι αντικείμενο πολλών ερευνών. Τα επίπεδά της είναι αυξημένα στις παχύσαρκες γυναίκες και μειωμένα σε ασθενείς με νευρική ανορεξία. Αυτό όμως δε σχετίζεται άμεσα με τα λειτουργούντα λιποκύτταρα. Τα επίπεδα της λεπτίνης σε υγιείς, εμμηνορυσιακές και καλλιγράμμες γυναίκες είναι υψηλότερα εκείνα των ανορεξικών γυναικών. Επιπλέον, τα επίπεδα της λεπτίνης σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και του

σωματικού λίπους σε γυναίκες φυσιολογικού βάρους, κάτι που δεν ισχύει στις ανορεξικές γυναίκες.

Ένα κριτικό επίπεδο λεπτίνης, κάτω από το οποίο εμφανίζεται αμηνόρροια, θα μπορούσε να εξυπηρετήσει σαν ένας βιολογικός προστατευτικός μηχανισμός κατά τη διάρκεια εκτεταμένης νηστείας, ώστε να εξασφαλιστεί η ενέργεια για την αναπαραγωγική διεργασία. Στη νευρική ανορεξία όμως η κανονικοποίηση των επιπέδων της λεπτίνης δεν είναι αρκετή για τη φυσιολογική έμμηνο ρύση. Θεραπευμένες ανορεκτικές γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση και θεραπευμένες ανορεκτικές γυναίκες με αμηνόρροια έχουν τα ίδια φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης, αλλά στις τελευταίες τα επίπεδα της οιστραδιόλης είναι χαμηλά. Ένας σημαντικός παράγοντας ίσως είναι ο IGF-1 (insulin-like growth factor 1). Τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στις γυναίκες με νευρική ανορεξία σχετίζονται σημαντικά με χαμηλά επίπεδα IGF-1, σε αντίθεση με υγιείς λεπτές γυναίκες με τα ίδια χαμηλά επίπεδα λεπτίνης. Έτσι ο IGF-1 μπορεί να σχετίζεται, περισσότερο από την λεπτίνη, με την αμηνόρροια οφειλόμενη στην απώλεια βάρους.

6. Άσκηση και τριάδα της γυναίκας-αθλήτριας

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως σχετίζονται με την έντονη άσκηση σε αθλήτριες που θρέφονται κανονικά και οφείλονται στη μείωση του ρυθμού έκκρισης της GnRH, η οποία οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα LH, FSH και οιστραδιόλης. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση εξωγενούς GnRH έχει σαν αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της LH έκκρισης σε ανορεκτικές γυναίκες, αλλά προκαλεί υπερβολική ανταπόκριση σε αθλήτριες με φυσιολογικές διαιτητικές συνήθειες. Συμπερασματικά ο μηχανισμός της αμηνόρροιας των αθλητριών είναι διαφορετικός.

Η τριάδα της γυναίκας-αθλήτριας αφορά μια κατηγορία γυναικών με τα εξής 3 συνυπάρχοντα χαρακτηριστικά: διαταραγμένη διατροφή, αμηνόρροια και οστεοπόρωση.

7. Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως μετά την αποκατάσταση του βάρους

Η επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως σχετίζεται άμεσα με την ανάκτηση του εξατομικευμένου φυσιολογικού σωματικού βάρους. Δεν έχει βρεθεί όμως ανάλογη σχέση με τον BMI ή το εκατοστιαίο λίπος σώματος. Πάνω από το 85% των ασθενών θα αποκτήσουν φυσιολογική έμμηνο ρύση εντός 6 μηνών από την ανάκτηση του 90% του ιδανικού τους βάρους. Επιμένουσα αμηνόρροια σημαίνει λανθασμένη διάγνωση ή μη πραγματική ανάκτηση του ιδανικού σωματικού βάρους.

Όταν αποκατασταθεί το βάρος, τα επίπεδα της FSH, LH και προγεστερόνης επανέρχονται στα φυσιολογικά, όμως όταν η αμηνόρροια δεν έχει διορθωθεί η οιστραδιόλη και η λεπτίνη παραμένουν κάτω του φυσιολογικού. Η

υποοιστρογοναιμία συνδυάζεται με επίμονη ωθητική δυσλειτουργία. Έχει βρεθεί ότι μόνο το 41% των εφήβων με αποκατεστημένη νευρική ανορεξία έχουν υπερηχογραφικά εικόνα ώριμων ωθηκών και μήτρας. Φαίνεται ότι στη νευρική ανορεξία οι ωθήκες παρουσιάζουν διαφορετική εικόνα στις διάφορες φάσεις. Όταν η ασθενής έχει χαμηλό βάρος και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, η ωθήκη είναι μικρή και άμορφη. Όταν ανακτάται το βάρος μικρές ωθήκες με πολλά ωθυλάκια εμφανίζονται. Η επιστροφή στη φυσιολογική μορφολογία και η εμφάνιση ενός ώριμου ωθυλακίου σχετίζεται με την διατήρηση του ιδανικού βάρους για αρκετό καιρό.

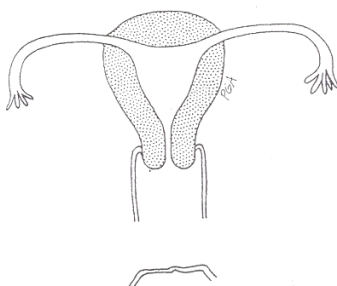
Δεν μπορεί κανείς να παραλείπει και τους ψυχολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με την αμηνόρροια της νευρικής ανορεξίας. Η κατάθλιψη είναι αρκετά συχνή σε αυτές τις ασθενείς και πιθανόν συνδέεται με την αμηνόρροια.

Συγγενείς ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος

Φωτοπούλου Γεωργία

1. Αγενεσία του κόλπου

Ως κολπική ατρησία (**εικόνα 1**) ορίζεται η αποτυχία του ουρογεννητικού σωλήνα να σχηματίσει το κατώτερο τμήμα του κόλπου. Η μήτρα, ο τράχηλος, καθώς και το ανώτερο τμήμα του κόλπου είναι φυσιολογικά, ενώ ο κατώτερος κολπός έχει αντικατασταθεί από ινώδη ιστό.



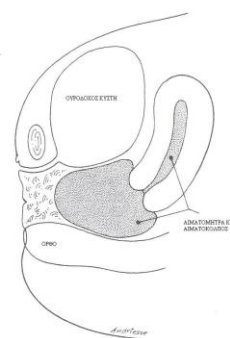
Εικ. 1: Αγενεσία του κατώτερου τμήματος του κόλπου

1.1. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με κολπική αγενεσία συνήθως εμφανίζονται με πρωτοπαθή αμηνόρροια, και με την εμμηναρχή είναι πολύ πιθανό να παραπονούνται για περιοδικό ή και χρόνιο πόνο. Στη φυσική εξέταση, τα δευτερεύοντα χαρα-κτηριστικά του φύλου διαπιστώνονται φυσιολογικά. Επισκοπικά δυνατόν να φαίνεται πυελική ή κοιλιακή μάζα, αφού το ανώτερο φυσιολογικό τμήμα του κόλπου γεμίζει με αίμα και εκκρίσεις

που δεν έχουν δίοδο να αποβληθούν (εικόνα 2).

Η εξέταση από το ορθό βοηθά στη ψηλάφηση των δομών του υπογαστρίου (άνω κόλπος, τράχηλος, και/ή μήτρα).



Εικ. 2 :

Αγενεσία του κατώτερου τμήματος του κόλπου

Υπερηχογραφικά επιβεβαιώνεται η ύπαρξη φυσιολογικών ωοθηκών, τραχήλου και μήτρας όπως επίσης η απόφραξη του ανώτερου τμήματος του κόλπου (50). Επίσης η MRI μπορεί να φανεί χρήσιμη για τον έλεγχο αυτών των ασθενών, ιδιαίτερα για να καθορίσει αν υπάρχει τράχηλος και να αποκλείσει τη διάγνωση της αγενεσίας του τραχήλου. Επιπλέον χρησιμεύει για να διευκρινιστεί αν το λειτουργικό ενδομήτριο βρίσκεται σε φυσιολογική μήτρα ή σε υποτυπώδες μητρικό κέρας.

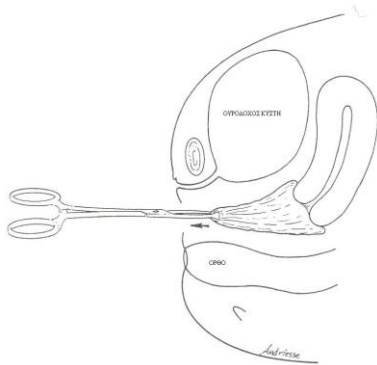
1.2. Θεραπεία

Στα άτομα με αγενεσία του κατώτερου κόλπου, η απόφραξη οδηγεί με την εμμηναρχή σε ανάπτυξη αιματόκολπου και απαιτείται

χειρουργική επέμβαση άρσης της απόφραξης όταν διαγνωστεί ο αιματόκολπος. Η εγχείρηση μάλιστα είναι πιο επιτυχημένη όταν είναι μεγάλος ο αιματόκολπος (εικόνα 2).

1.3. Τεχνική

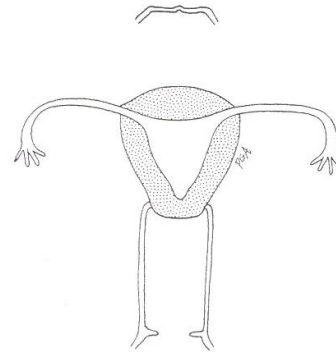
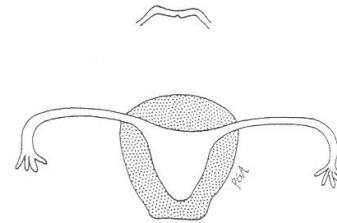
Στην περιοχή που υπολογίζεται ότι θα έπρεπε να βρίσκεται ο παρθενικός υμένας γίνεται εγκάρσια τομή. Ο ινώδης ιστός που υπάρχει αντί του κάτω τμήματος του κόλπου, διατέμνεται μέχρι το ύψος της διογκωμένης άνω κολπικής κοιλότητας, η οποία και παροχετεύεται. Σε αυτή τη φάση είναι δυνατό ο χειρουργός να τραβήξει τον απομακρυσμένο κολπικό ιστό προς τα κάτω μέχρι την είσοδο του κόλπου (εικόνα 3). Εκεί συγκρατείται με διακεκομμένα ράμματα. Μετά την επέμβαση, οι ασθενείς αναφέρουν φυσιολογική σεξουαλική και αναπαραγωγική λειτουργία.



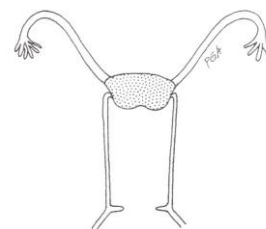
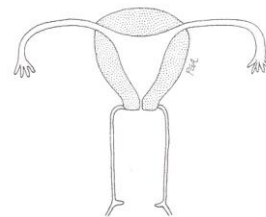
Εικ. 3: Μετά την εκκένωση του αποφραγμένου άνω τμήματος του κόλπου, ο φυσιολογικός κολπικός ιστός έλκεται προς το περίνεο για να δημιουργήσει τον νέο κόλπο

2. Αγενεσία του τραχήλου

Η απουσία του τραχήλου είναι σπάνια (εικόνα 4, 5) αλλά είναι σημαντικό να διαγνωστεί σωστά. Για να θεωρηθεί αγενεσία τραχήλου είναι απαραίτητη η απουσία του ανώτερου τμήματος του κόλπου, αφού εμβρυολογικά το τμήμα αυτό δεν αναπτύσσεται αν απουσιάζει ο τράχηλος.



Εικ. 4: Αγενεσία του κόλπου με υποτυπώδη μητρικά κέρατα-αγενεσία του κόλπου με απλσία του τραχήλου-αγενεσία του τραχήλου με παρουσία κόλπου



Εικ. 5: Υποπλασία του τραχήλου με παρουσία κόλπου-απλασία μήτρας/τραχήλου

2.1. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς πάσχουν από πρωτοπαθή αμηνόρροια, κυκλικό ή χρόνιο κοιλιακό πόνο, και/ή διογκωμένη μήτρα.

2.2. Διάγνωση

Το υπερηχογράφημα και η MRI χρησιμεύουν για τον έλεγχο της ανατομίας της περιοχής. Όπως προαναφέρθηκε διαπιστώνεται απουσία τραχήλου και ανωτέρου τμήματος του κόλπου και αύξηση των διαστάσεων της μήτρας από την κατακράτηση της βλέννης και του αίματος της εμμήνου ρύσεως.

2.3. Θεραπεία

Εάν διαπιστωθεί η αγενεσία του τραχήλου, συστήνεται υστερεκτομία και αφαίρεση της διογκωμένης μήτρας, γιατί σε αυτή την κατάσταση η τεχνητή διαμόρφωση τραχήλου δεν είναι εύκολη. Παρ' όλα αυτά, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία η δημιουργία ενός επιθηλοποιημένου «ενδοτραχηλικού» καναλιού και κόλπου, με τη χρήση ενός ειδικά κατασκευασμένου εκμαγείου με δερματικό και βλεννογονικό μόσχευμα. Όμως η δημιουργία της κολπομητρικής αναστόμωσης, βάζει τον ασθενή σε κίνδυνο ανιούσας λοίμωξης, υποτροπιάζουσας απόφραξης και σηψαιμίας. Έχουν βέβαια αναφερθεί και επιτυχημένες εγκυμοσύνες μετά από την επέμβαση καθώς και εμφύτευση ζυγώτη ενδοσαλπιγγικά. Διάφορες παραλλαγές είναι δυνατές αφού μπορεί κανείς να συναντήσει αγενεσία τραχήλου που συνοδεύεται με μονόκερη ή δίκερη μήτρα και άλλες συγγενείς ανωμαλίες αυτής λόγω διαταραχών των πόρων του Muller κατά την οργανογένεση του εμβρύου. Αν η ασθενής δεν πονάει δεν είναι απαραίτητο να αφαιρεθεί η μήτρα, αλλά χορηγούνται αντιουλληπτικά από το στόμα ώστε να αντιμετωπισθεί η παλινδρομος καταμήνιος ροή και να διατηρηθεί η αναπαραγωγική ικανότητα.

3. Απλασία του κόλπου (απλασία των πόρων του Muller)

Απλασία του κόλπου ορίζεται η συγγενής απουσία ή υποπλασία του εγγύς τμήματος του κόλπου. Η κολπική απλασία συνήθως συνοδεύεται από απουσία και της μήτρας (σύνδρομο Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser), στη θέση της οποίας υπάρχουν 2 συμπαγή μυικά ογκώματα, ή και του τραχήλου αν και βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις, περίπου το 7%-10% των ασθενών, που έχουν φυσιολογική αλλά αποφραγμένη μήτρα ή υποτυπώδη μήτρα με λειτουργικό ενδομήτριο (εικόνα 4). Η κολπική απλασία είναι σκόπιμο να διαφοροποιείται από την κολπική ατρησία (εικόνα 1), όπως επίσης και από τις περιπτώσεις όπου υπάρχει μήτρα αλλά απουσιάζει ο τράχηλος (εικόνα 5). Τέλος στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται και η ατρησία του παρθενικού υμένα και τα εγκάρσια κολπικά διαφράγματα.

3.1. Εμβρυολογία

Η εμβρυική γονάδα έχει τη δυνατότητα να διαφοροποιηθεί είτε προς όρχι είτε προς ωοθήκη. Η διαφοροποίηση προς άρρεν εξαρτάται από την παρουσία της φυλετικής περιοχής του χρωμοσώματος Y, ενός γονιδίου που εδράζεται στο βραχύ σκέλος αυτού. Η φυλετική περιοχή του χρωμοσώματος Y είναι ο κριτικός παράγοντας που σηματοδοτεί τη διαφοροποίηση της αρχέγονης γονάδας σε όρχι. Με την παρουσία φυσιολογικού όρχεως, οι έσω γεννητικές δομές του θήλεως, που προέρχονται από τους πόρους του Muller, δε θα αναπτυχθούν. Αυτό οφείλεται στην παραγωγή από τα κύτταρα Sertoli του εμβρυικού όρχεως μίας ουσίας γνωστής ως antimullerian hormone ή mullerian inhibiting factor ή mullerian inhibiting substance, η οποία προκαλεί την υποπλασία των δομών που προέρχονται από τους πόρους του Muller ενδομητρικά. Αντίθετα με τους πόρους του Muller, οι γεννητικές δομές του άρρενος, οι πόροι του Wolf, εξελίσσονται στην επιδιδυμίδα, τις σπερματοδόχες κύστεις και τους εκσπερματικούς πόρους, μόνο

επί παρουσίας της τεστοστερόνης. Αν το έμβρυο δεν εκτεθεί σε ανδρογόνα, τα εξωτερικά γεννητικά όργανα θα αναπτυχθούν ως όργανα θήλεως.

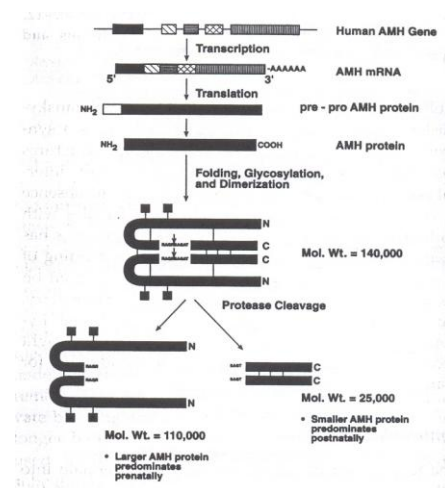
Η απλασία των πόρων του Muller εκτιμάται σε ποσοστό 1 στις 5000 γεννήσεις θήλεων νεογνών. Το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser κατατάσσεται ως δευ-τερη αιτία πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, μετά τη γοναδική δυσγενεσία. Οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό καρυότυπο 46,XX, φυσιολογικές ωοθήκες και ορμονική λειτουργία, αφού οι ωοθήκες δεν προέρχονται από τους πόρους του Muller. Η έκκριση των ορμονών του φύλου από τις ωοθήκες είναι φυσιολογική και ως εκ τούτου, σε αυτά τα κορίτσια, τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου αναπτύσσονται κανονικά, αλλά η έμμηνος ρύση απουσιάζει. Έτσι η παρουσία στήθους και τρίχωσης στο εφηβαίο, σε συνδυασμό με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης και οιστραδιόλης πλάσματος, καθιστούν αυτό το σύνδρομο πιθανή διάγνωση. Αντίθετα, υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης, απουσία ανάπτυξης στήθους, απουσία τρίχωσης στο εφηβαίο, ή αρρενοποίηση, αφήνουν υπόνοιες ερμαφροδιτισμού. Η απλασία των πόρων του Muller έχει συσχετιστεί με μητρική ανεπάρκεια τρανσφεράσης (galactose-1-phosphate uridyl transferase). Υψηλό ποσοστό των κοριτσιών εμφανίζουν συγχρόνως νεφρικές και σκελετικές ανωμαλίες. Μάλιστα οι νεφρικές ανωμαλίες εμφανίζονται στο 1/3 των περιπτώσεων και αφορούν παθολογική στροφή ή απλασία νεφρών. Οι σκελετικές ανω-μαλίες είναι συνήθως απουσία δακτύλων, συνδακτυλία ή υποπλασία του ογκώματος του θέναρος, ενώ όσο αφορά τη σπονδυλική στήλη μπορεί να παρατηρηθούν ασύμμετροι, αγκυλω-μένοι ή σφηνοειδείς σπόνδυλοι.

3.2. Αιτιολογία

Η αιτία της απλασίας των πόρων του Muller είναι βασικά άγνωστη, αλλά υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να την ερμηνεύσουν. Όπως προαναφέρθηκε, η antimullerian hormone είναι προϊόν των κυττάρων Sertoli προγεννητικά καθώς και των κυττάρων του ωοφόρου δίσκου μετά τη

γέννηση. Προκαλεί υποπλασία των δομών που προέρχονται από τους πόρους του Muller μέσω ρήξης της βασικής μεμβράνης, αναδιοργάνωση των επιθηλιακών κυττάρων και μετακίνησης εντός του μεσεγχύματος. Η δράση της ορμόνης στα επιθηλιακά κύτταρα φαίνεται να είναι έμμεση και να μεσολαβείται από αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον μεσέγχυμα. Επίσης θεωρείται ότι έχει και επιπρόσθετες λειτουργίες όπως η αναστολή της μείωσης στις ωοθήκες, η μείωση όγκων προέλευσης από τους πόρους του Muller και ο περιορισμός της παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Η ορμόνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία μεταφράζεται από δύο διαφορετικά mRNA κατά τη διάρκεια της ζωής (εικόνα). Τα mRNA είναι όμοια εκτός από την παρουσία μιας πολυαδενυλικής αλυσίδας στο 3' άκρο του μεγαλύτερου mRNA. Το μεγαλύτερο αυτό mRNA είναι άφθονο στον εμβρυϊκό όρχι κατά τη διάρκεια της υποπλασίας των δομών που προέρχονται από τους πόρους του Muller. Μετά τη γέννηση τα επίπεδά του μειώνονται. Το μικρότερο mRNA από την άλλη, βρίσκεται κυρίως στη μεταγεννητική περίοδο, όπου η δράση της ορμόνης δεν είναι γνωστή. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί όσο αφορά τη διαφορετική λειτουργία των δύο ορμονών. Μία θεωρία προτείνει ότι το μεγαλύτερο μόριο είναι πιο σταθερό και μεταφράζεται πιο αποτελεσματικά σε πεπτίδιο από το πιο μικρό, το οποίο και μάλλον υπόκειται πιο γρήγορη μετατροπή. Έτσι, το μεγαλύτερο mRNA ίσως είναι καλύτερα προσαρμοσμένο να προκαλεί τη συρρίκνωση των δομών κατά την εμβρυογένεση.



Η βιολογική δραστηριότητα της antimullerian hormone οφείλεται στο καρβοξυλιωμένο άκρο, αλλά δεν είναι δραστική στην αρχική μορφή της. Πρέπει να γίνει πρωτεολυτική επεξεργασία αυτής ώστε να είναι ικανή να προκαλέσει την υποστροφή των δομών. Αυτό αποδείχθηκε μετά από χρήση μιας μεταλλαγμένης μορφής της ανασυνδυασμένης ορμόνης που ήταν αδιάσπαστη. Η ορμόνη δεν μπορούσε να επάγει την υποστροφή, άρα χρειάζεται ένα φυσιολογικό, ενεργό μόριο το οποίο αποκτάται μέσω πρωτεολυτικής επεξεργασίας. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα-στόχοι περιέχουν το απαραίτητο ένζυμο για τη διάσπαση του πρόδρομου μορίου και το σχηματισμό του βιολογικά ενεργού άκρου.

Στο αρσενικό έμβρυο, το μεγαλύτερο μόριο ορμόνης εμφανίζει τις επιδράσεις του μεταξύ 8^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας της κύησης. Τα επίπεδα του μικρότερου μεγέθους μορίου παραμένουν αυξημένα στο άρρεν νεογνό αρκετά χρόνια μετά τη γέννηση και μετά εμφανίζουν σταθερή πτώση μέχρι να αγγίξουν τα πολύ χαμηλά επίπεδα της εφηβείας.

Στο θύλη νεογνό, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ορμόνης είναι υπό των επιπέδων ανίχνευσης μέχρι την αρχή της εφηβείας όπου τα ωοθυλάκια αρχίζουν να παράγουν την ορμόνη, της οποίας όμως τα επίπεδα παραμένουν πάντα αρκετά χαμηλότερα από αυτά του εμβρύου. Δεν έχει καθοριστεί αν η ορμόνη στο θύλη άτομο είναι το μεγάλο ή το μικρό μόριο. Πιστεύεται ότι η antimullerian hormone εμπλέκεται στον έλεγχο της γαματογένεσης στην ωθήκη. Στα κορίτσια τα επίπεδα της ορμόνης είναι υψηλά στο ωοθυλάκιο πριν την πρώτη μειωτική διαίρεση, ενώ είναι μη ανιχνεύσιμα στα ώριμα ωοθυλάκια και το ωχρο σώματιο. Η μείωση πραγματοποιείται πριν την ωοθυλακιορρηξία, όταν τα επίπεδα του συγκεκριμένου mRNA μειώνονται και εξαφανίζονται. Για αυτό το λόγο εξετάζεται η συμμετοχή της ορμόνης στην αναστολή της μείωσης.

Θεωρείται ότι μεταλλάξεις είτε του γονιδίου της ορμόνης είτε του υποδοχέα αυτής, είναι υπεύθυνες για την απλασία. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση σε ανορθόδοξο χρόνο της ορμόνης ή του υποδοχέα. Ένα γενετικά

καθορισμένο θύλη έμβρυο που εκτίθεται ενδομητρικά στην antimullerian hormone κατά την εμβρυογένεση είναι ευαίσθητο στις επιδράσεις της, άρα μπορεί να φέρει απλασία. Όμως από μόνη της η έκθεση στην ορμόνη δεν είναι η μόνη αιτία της αγενεσίας, γιατί η έκθεση διαπιστώθηκε ότι προκαλεί συγχρόνως και καταστολή της αρωματάσης. Η αρωματάση είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη (E2) και της ανδροστενδίωνης σε οιστρόνη. Άρα εκτεταμένη έκθεση στην antimullerian hormone καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και μείωση της οιστραδιόλης. Σαν αποτέλεσμα θα περίμενε κανείς την αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και έναν αρσενικό ή ερμαφρόδιτο φαινότυπο, κάτι όμως που προφανώς δεν ισχύει, άρα η έκθεση στην antimullerian hormone μάλλον δεν είναι η αιτία για την απλασία.

Μια δεύτερη πιθανότητα είναι η ενεργοποίηση του υποδοχέα. Αυτό σημαίνει μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα, η οποία τον ενεργοποιεί χωρίς να χρειάζεται αυτός να συνδεθεί με την ορμόνη. Το γονίδιο του υποδοχέα στα ποντίκια κλωνοποιήθηκε το 1994. Η έκφραση του γονιδίου βρέθηκε μειωμένη κατά την εκφύλιση των πόρων του Muller στο άρρεν έμβρυο, ενώ στο θήλυ παρέμεναν σταθερά. Ο υποδοχέας είναι περισσότερο ευαίσθητος στην ορμόνη κατά τη διάρκεια μιας περιόδου που αναφέρεται ως «παράθυρο ευαισθησίας» μεταξύ 14^{ης} και 15^{ης} μέρας εμβρυικής ανάπτυξης.

Πρόσφατα κλωνοποιήθηκε και το ανθρώπινο γονίδιο του υποδοχέα από τον Imbeaud και τους συνεργάτες του. Το γονίδιο εντοπίστηκε στη θέση 13q του χρωμοσώματος 12. Το μόριο μοιάζει με αυτό του υποδοχέα του TGF-β και εκφράζεται στα κύτταρα Sertoli, τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου μετά τη γέννηση και στο μεσέγχυμα που περιβάλλει τους εμβρυικούς πόρους του Muller.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι μία μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα θα μπορούσε να προκαλέσει την ανώμαλη σμίκρυνση των δομών στο θήλυ έμβρυο. Εναλλακτικά το σύνδρομο θα μπορούσε να προκληθεί από ένα πρωθύστερο ή παρατεταμένο

«παράθυρο ευαισθησίας» του υποδοχέα. Ενώ δεν έχουν καταγραφεί ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα, στη βιβλιογραφία αναφέρονται απενεργοποιητικές μεταλλάξεις ή ελλείψεις στο γονίδιο που ενοχοποιούνται για το σύνδρομο παραμονής των πόρων του Muller. Αυτό χαρακτηρίζεται από φυσιολογική αρρενοποίηση άρρενων όπου όμως υπάρχουν υπολείμματα των πόρων του Muller. Στο 50% περίπου αυτών των ατόμων, τα επίπεδα της ορμόνης και του υποδοχέα αυτής είναι φυσιολογικά, άρα φαίνεται να υπάρχει κάποιου βαθμού αντοχή του οργάνου στόχου.

3.3. Κλινική εικόνα

Η μέση ηλικία διάγνωσης κυμαίνεται μεταξύ 15 και 18 ετών. Τα νεαρά κορίτσια δεν εμφανίζουν έμμηνο ρύση, ενώ στη φυσική εξέταση τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου διαπιστώνονται φυσιολογικά. Ανευρίσκεται ο παρθενικός υμένας και ένας μικρού μήκους κόλπος αφού αυτά κατά την εμβρυογένεση διαχωρίζονται από τον ουρογεννητικό σωλήνα. Στην εξέταση από το ορθό διαπιστώνεται η απουσία της μήτρας, του τραχήλου και του ανώτερου τμήματος του κόλπου.

3.4. Διάγνωση

Υπερηχογραφικά, διαπιστώνονται οι φυσιολογικές ωοθήκες και η απουσία της μήτρας και του τραχήλου. Βέβαια είναι δυνατό να εντοπιστούν εμβρυικά υπολείμματα των μητρικών δομών, τα οποία και είναι υπεύθυνα για την πρόκληση κυκλικού ή χρόνιου κοιλιακού πόνου και χρειάζεται χειρουργική εξαίρεση αν υπάρχει λειτουργικό ενδομήτριο σε υπολειμματικό κέρασ. Η MRI χρησιμεύει ιδιαίτερα για να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη λειτουργικού ενδομητρίου σε φυσιολογική μήτρα ή υπολείμματα αυτής. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση δεν ενδείκνυται σχεδόν ποτέ, ακόμα και στις περιπτώσεις κοιλιακού πόνου, εκτός εάν η ανατομία της περιοχής δεν μπορεί να εκτιμηθεί με άλλες μεθόδους.

3.5. Θεραπεία

Κύριας σημασίας για τη διεκπεραίωση της θεραπείας της απλασίας των πόρων του Muller είναι η πλήρης ενημέρωση και η παροχή συμβουλών στη νεαρή γυναίκα και τους γονείς αυτής. Προσοχή πρέπει να δίνεται στα ψυχολογικά θέματα και στην αποκατάσταση της ανατομικής ανωμαλίας. Η συνεργασία της ασθενούς και η θετική σκέψη από μέρος της είναι εξαιρετικής σημασίας για την επιτυχία της δημιουργίας λειτουργικού κόλπου. Η χρονική στιγμή της θεραπείας είναι επίσης σημαντική. Εάν χρειάζεται χειρουργική επέμβαση γενικά συστήνεται η αναμονή μέχρι τη μέση ή το τέλος της εφηβείας, ώστε η νεαρή γυναίκα να είναι υπεύθυνη και να αισθάνεται άνετα με τη θεραπεία. Επιπλέον αποφεύγεται ο σχηματισμός νεοκόλπου στην παιδική ηλικία, γιατί τότε, ενώ το σώμα του παιδιού αυξάνεται, ο νεόκολλος δεν ακολουθεί, αλλά μένει σταθερός. Το χειρουργείο πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια των σχολικών διακοπών, ώστε η ασθενής να έχει αρκετό χρόνο αποκατάστασης χωρίς να απουσιάζει από το σχολείο ή να υπόκειται σε ενοχλητικές ερωτήσεις φίλων.

Οι χρησιμοποιούμενες τεχνικές για τον σχηματισμό νεοκόλπου ή για την προέκταση-επιμήκυνση του ήδη υπάρχοντος είναι πολλές και δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ασχολούμενων με το θέμα ερευνητών για την πιο ενδεδειγμένη μέθοδο. Ο στόχος κάθε τεχνικής είναι η δημιουργία λειτουργικού κόλπου διαχωρίζοντας τα επίπεδα της περιτονίας, η διατήρηση της νεοσχηματιζόμενης κοιλότητας και η επίτευξη επιθηλιοποίησης αυτής. Αναμφισβήτητη η ενδεδειγμένη τεχνική πρέπει να εξαρτάται κατά πρώτο λόγο από την ασθενή. Βεβαίως μεγάλο ρόλο παίζει και η εμπειρία του χειρουργού στην εκτελούμενη μέθοδο και είναι σκόπιμο να αποφεύγονται τεχνικές πολύπλοκοι, που αυξάνουν το χρόνο επέμβασης και αναισθησίας, καθώς και τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Τέλος δεύτερης εκλογής θεωρούνται οι τεχνικές που παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα σοβαρών εγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών.

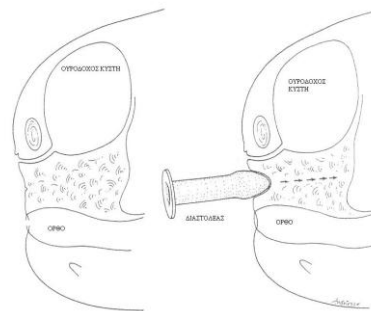
3.6. Μη χειρουργική θεραπεία

Η μη χειρουργική θεραπεία της δημιουργίας λειτουργικού κόλπου περιλαμβάνει την άσκηση πίεσης στην περιοχή του κόλπου ώστε να προκληθεί σταδιακά εγκολεασμός του βλεννογόνου. Στη μέθοδο κατά Frank, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1930, χρησιμοποιούνται σκληροί διαστολείς αυξανόμενου μεγέθους. Ο μικρότερος διαστολέας, διαμέτρου 0,5 ίντσες και μήκους 4-5 ίντσες, χρησιμοποιείται πρώτος και πιέζεται ισχυρά στην περιοχή που φυσιολογικά υπάρχει ο κόλπος, μέχρι η ασθενής να αισθανθεί ελαφρά ενόχληση, όχι πόνο (εικόνα 6), μία φορά την ημέρα, για τουλάχιστον μισή ώρα, μετά από χλιαρό μπάνιο ή 3 φορές την ημέρα με εικοσάλεπτα διαλείμματα. Η ασθενής εκπαιδεύεται να εισχωρεί τον διαστολέα προς τα κάτω και έσω, στη διεύθυνση του φυσιολογικού κόλπου. Μετά τη χρήση και του μεγαλύτερου διαστολέα (διαμέτρου 1 ίντσα και μήκους 4-5 ίντσες) για ένα μήνα, μπορεί να επιχειρηθεί σεξουαλική επαφή. Αν η συνουσία δεν πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα, η συχνή χρήση του διαστολέα πρέπει να συνεχιστεί ώστε να διατηρηθεί η βατότητα της κοιλότητας. Δημιουργία κόλπου χωρίς τη χρήση διαστολέων αλλά με την επαναλαμβανόμενη συνουσία έχουν αναφερθεί.

Η μέθοδος είναι απλή και μη επεμβατική και κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται όταν ήδη υφίσταται κολπικό κώλωμα-εμβάθυνση. Κατά μέσο όρο αυτή η μέθοδος έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κόλπου εντός 6 με 8 εβδομάδες.

Κάποιοι ιατροί χρησιμοποιούν τροποποιημένη την τεχνική κατά Frank (τεχνική Vecchietti). Χρησιμοποιούν ένα καλούπι από Plexiglas το οποίο τοποθετούν έναντι της περιοχής του απόντος κόλπου. Το καλούπι φέρει ράμματα τα οποία οδηγούνται δια του κυστεορθικού χώρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα και προς τα έξω δια του κοιλιακού τοιχώματος. Τάση εφαρμοζόμενη σταδιακά στα ράμματα του κοιλιακού τοιχώματος σπρώχνει το καλούπι και οδηγεί στη δημιουργία του νέου κόλπου. Αρχικά χρειαζόταν λαπαροτομία, τελευταίως όμως εφαρμό-

ζεται λαπαροσκόπηση. Μόλις επιτευχθεί το φυσιολογικό μήκος του νεοκόλπου, το καλούπι και τα ράμματα αφαιρούνται. Βέβαια η ασθενής χρησιμοποιεί σκληρούς κολπικούς διαστολείς για να διατηρήσει βατό τον κόλπο. Στην ουσία πρόκειται για συνδυασμό χειρουργικής και μη τεχνικής.

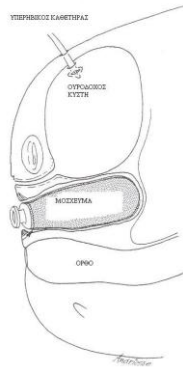


Εικ. 6: σκληρός διαστολέας πιέζεται επί του περινέου στην τεχνική κατά Frank

3.7. Χειρουργική θεραπεία

Εάν η χρήση των διαστολέων αποτύχει, ή η ασθενής προτιμήσει την εγχείρηση μετά από εκτεταμένη συζήτηση όσο αφορά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτής, η χειρουργική δημιουργία νεοκόλπου μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες τεχνικές. Η τεχνική κατά McIndoe χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1950 συχνά από γυναικολόγους. Για την επίτευξή της χρησιμοποιείται ένα μερικού πάχους μόσχευμα (0,018-0,022 ίντσες) το οποίο λαμβάνεται από τους γλουτούς για την επιθηλοποίηση του νεοκόλπου. Συχνά, για να είναι ο χειρουργός σίγουρος ότι το μόσχευμα είναι αισθητικά ικανοποιητικό, η ασθενής καλείται να σημειώσει με μαρκαδόρο τα όρια του μαγιώ της, ώστε το μόσχευμα να μην είναι ορατό. Το μόσχευμα τοποθετείται πάνω σε πρόθεση, με την πλευρά του δέρματος προς τα κάτω (τεχνική Counsellor). Γίνεται τομή σε σχήμα Η στο δέρμα της περιοχής, όπου φυσιολογικά έπρεπε να βρίσκεται ο κόλπος, και σχηματίζεται κοιλότητα στο επίπεδο του περιτόναιου (εικόνα 7). Επιμελής αιμόσταση, αντισηψία και ασηψία είναι απαραίτητες. Η πρόθεση με το μόσχευμα εισέρχονται στην κοιλότητα, και τα μικρά χείλη συγκρατούνται γύρω από αυτή ώστε να

καθελωθεί στο σημείο. Αυτό παραδοσιακά είναι κατασκευασμένο από ξύλο αλλά επίσης υπάρχουν και από λάστιχο καθώς και το Heyer-Schulte stent από εύκολα διατεινόμενη σιλικόνη. Ο καθετήρας Foley, που εκ των προτέρων έχει τοποθετηθεί αφαιρείται, και πραγματοποιείται υπερηβική εκκένωση της ουροδόχου κύστεως.



Εικ. 7:

Μετά από 7-10 ημέρες κατάκλισης και χαμηλών θερμίδων διαίτα, το καλούπι αφαιρείται και ελέγχεται το μόσχευμα. Ένας διαστολέας χρησιμοποιείται για να αποφευχθεί η συστολή του κοιλιακού μοσχεύματος, και δίνονται οδηγίες στην ασθενή να «φορά» τον διαστολέα συνεχώς για 2 μήνες, αφαιρώντας τον κατά τη διάρκεια της ούρησης, της αφόδευσης, του μπάνιου και της σεξουαλικής επαφής. Άλλωστε η συνουσία μπορεί να αρχίσει 3 εβδομάδες μετά την εγχείρηση, αν ο ασθενής το επιθυμεί. Η ασθενής επισκέπτεται τον ιατρό της σε τακτά χρονικά διαστήματα προς έλεγχο του μοσχεύματος. Μετά τους 2 πρώτους μήνες, η ασθενής καλείται να «φορά» τον διαστολέα μόνο τη νύχτα για 12 μήνες, εκτός αν έχει τακτική συνουσία. Το μόσχευμα αποκτά πολυστιβο πλακώδες επιθήλιο με κερατινοποίηση και παραγωγή γλυκογόνου που κυμαίνεται ανάλογα με τη φάση του έμμηνου κύκλου, όπως συμβαίνει και με το φυσιολογικό κόλπο. Λόγω του κινδύνου στένωσης του νεοκόλπου μετεγχειρητικά, το χειρουργείο δεν πρέπει να πραγματοποιείται παρά μόνο εάν η ασθενής έχει κατανοήσει πλήρως τη διεργασία και τη δική της συμμετοχή στην επιτυχία της. Η συζήτηση με άλλη

ασθενή που έχει υποβληθεί επιτυχώς στη συγκεκριμένη επέμβαση είναι εξαιρετικά βοηθητική για πολλές έφηβες.

Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε κολποπλαστική κατά McIndoe έχουν αναδείξει εξαιρετική λειτουργία του μοσχεύματος και ικανοποίηση των ασθενών. Οφείλει κανείς να τονίσει ότι η ασθενής με νεόκολπο χρειάζεται ετήσια παρακολούθηση, διότι έχουν καταγραφεί περιπτώσεις καρκινώματος στα δερματικά μοσχεύματα. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ο κίνδυνος κάκωσης της ουροδόχου κύστεως, του εντέρου ή του πυελικού νεφρού, καθώς και η πιθανότητα φλεγμονής και αποβολής του μοσχεύματος. Επιπλέον η διάρκεια της επέμβασης είναι μεγάλη, ενώ η ασθενής αποκτά και δεύτερη τραυματική επιφάνεια στο γλουτό, η οποία χρειάζεται πλαστικό χειρουργό και παρακολούθηση μετεγχειρητικά. Τέλος συχνά αναφέρονται μετεγχειρητικές λοιμώξεις, στενώσεις ή ουλές του νεοκόλπου.

Η χρήση ολικού πάχους δερματικών μοσχευμάτων για τη δημιουργία κόλπου έχει περιγραφεί. Οι ποσοτηρικές αυτών δηλώνουν ότι παρατηρούνται μακροπρόθεσμα λιγότερες στενώσεις του νεοκόλπου σε σύγκριση με τα μερικού πάχους μοσχεύματα.

Η αιδιοκολποπλαστική κατά Williams, που περιγράφηκε πρώτα από τον E.A Williams το 1964 και τροποποιήθηκε από τον Γ.Κρεατσά (εικόνα 10-16) περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός κοιλιακού σάκου. Αρχικά τοποθετούνται 4 λαβίδες "Allis" πάνω στα μεγάλα χείλη του αιδοίου ώστε έλκοντας αυτές να αφίστανται μεταξύ τους τα μεγάλα χείλη. Ακολουθεί διάνοιξη του παρθενικού υμένα στην 3, 6, και 9 ώρα με θερμοκαυτήρα. Έπειτα γίνεται τομή σε σχήμα U στην έσω επιφάνεια των μεγάλων χειλέων. Η τομή εμβαθύνεται ώστε να απελευθερωθούν εκατέρωθεν ολότελα οι 2 δερματικοί κρημνοί και να αποκαλυφθούν οι βολβοσηραγγώδεις μύες του περινέο. Έτσι ολικού πάχους δερματικός κρημνός από τα μεγάλα χείλη χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός μάρσιππου, οριζοντίως προς το περίνεο. Τα χείλη του κρημνού ράβονται μεταξύ τους με διακεκομμένα ράμματα από

Dexon ή Vicryl 2-0, έτσι ώστε οι κόμβοι των ραμμάτων να παραμένουν μέσα στο νεοσχηματιζόμενο αυλό. Πριν από την πλήρη σύγκλειση του έσω τοιχώματος τοποθετείται καθετήρας τύπου Folley, με σκοπό να προληφθεί το υπερβολικό προς τα πάνω κλείσιμο του έσω τοιχώματος και επομένως η κάλυψη του στομίου της ουρήθρας. Ένας διαστολέας συχνά χρησιμοποιείται για 3-4 εβδομάδες μετεγχειρητικά, αλλά δεν είναι αναγκαίος μετά από αυτό το χρονικό διάστημα. Βέβαια ο άξονας του κόλπου είναι ελαφρά διαφορετικός, αλλά τα προβλήματα κατά τη συνουσία μπορούν να ξεπεραστούν. Η συνουσία και η χρήση του διαστολέα βοηθούν στη δημιουργία λειτουργικού κόλπου. Ένα βασικό πλεονέκτημα αυτής της επέμβασης είναι ότι τα πυελικά όργανα δεν προσεγγίζονται, και έτσι ο κίνδυνος της δημιουργίας συριγγίου είναι χαμηλός. Επιπλέον δε δημιουργούνται μετεγχειρητικές στενώσεις ή ουλές, ακόμη και αν δε γίνουν διαστολές ή αν δε χρησιμοποιηθεί ο κόλπος. Άλλωστε ο χρόνος της επέμβασης είναι ελαττωμένος, μειώνεται ο χρόνος χορήγησης αναισθησίας, καθώς και ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο. Τέλος είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη τεχνική σε ασθενείς με προηγηθήσα κολποπλαστική και σε εκείνες που έχουν στο ιστορικό τους ριζική πυελική επέμβαση ή ακτινοβολήση. Σαν επιπλοκές αναφέρονται μόνο η διάσπαση του τραύματος και το υποδόριο αιμάτωμα όταν δε γίνει επαρκής αιμόσταση.

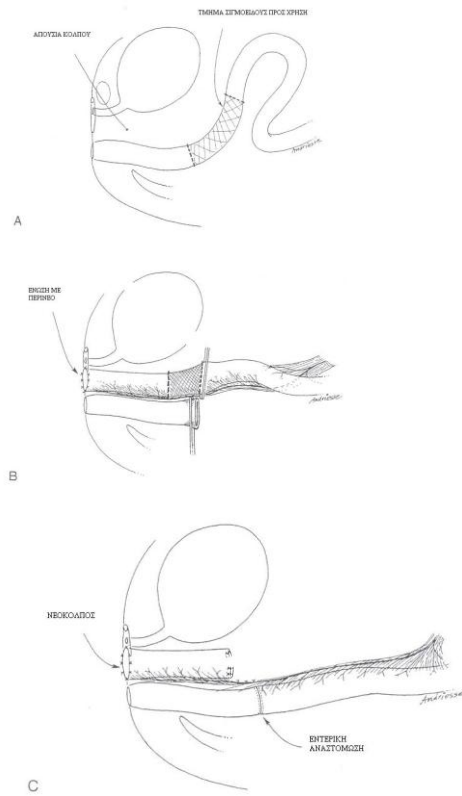
Η χρήση του εντέρου για τη δημιουργία κόλπου είναι μία μέθοδος δημοφιλής κυρίως στους παιδιάτρους. Η διαδικασία επιτυγχάνεται μέσω λαπαροτομίας με δημιουργία μίας αγκύλης εντέρου (loop) στο οποίο διατηρείται ο αγγειακός μίσχος (εικόνα 8 Α). Η αγκύλη του εντέρου τοποθετείται με τρόπο ώστε το ένα άκρο να προσεγγίζει τη φυσιολογική είσοδο του κόλπου και το άλλο να καταλήγει τυφλό (εικόνα 8 Β). Η τελικο-τελική αναστόμωση αποκαθιστά τη διαβατότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (εικόνα 8 C). Θεωρείται ότι η στένωση είναι πιο πιθανή όταν χρησιμοποιείται τμήμα του ειλεού παρά όταν γίνεται χρήση του κόλου. Συζητείται μετατροπή του λεπτού εντέρου με σκοπό την αύξηση της διαμέτρου του.

Το πλεονέκτημα της τελευταίας αυτής τεχνικής έναντι της τεχνικής McIndoe είναι ότι δε χρειάζονται κολπικοί διαστολείς για να διατηρήσουν διαβατό τον νεόκολπο. Επιπλέον δεν είναι απαραίτητη η κατάκλιση του ασθενούς για 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Ευνόητο είναι ότι έχουν αναφερθεί και μειονεκτήματα. Οι ασθενείς παραπονούνται ότι χρειάζεται να φορούν πάνα, λόγω της χρόνιας κολπικής απέκκρισης από τη χλωρίδα του εντέρου. Επίσης αναφέρουν ότι νιώθουν ανάγκη να πλένονται αρκετές φορές την ημέρα προς αποφυγή της ενοχλητικής μυρωδιάς. Με το αυξανόμενο ρίσκο της μετάδοσης του HIV κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της νεαρής ηλικίας, και λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο γαστρεντερικός βλεννογόνος δεν αποτελεί τόσο επιτυχή φραγμό των μικροβίων όσο το δέρμα προτιμάται η τεχνική McIndoe για τη δημιουργία κόλπου σε περιπτώσεις κολπικής αγενεσίας.

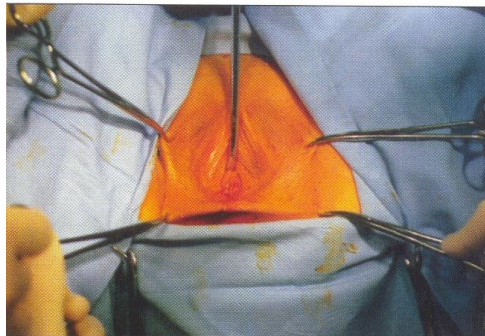
Λόγω της σχετικής σπανιότητας των περιπτώσεων με τεχνητό κόλπο, οι περιπτώσεις εμφάνισης κακοήθειας στο νεόκολπο είναι εξαιρετικά σπάνιες. Για αυτό θεωρώ αξιοσημείωτο να αναφερθώ σε μία περίπτωση ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος στον νεοδημιουργηθέντα κόλπο.

Η ασθενής, ετών 53, υποβλήθηκε σε ηλικία 23 ετών σε κολποπλαστική, λόγω συνδρόμου Rokitansky-Kuster-Hauser. Χρησιμοποιήθηκε τμήμα του σιγμοειδούς κόλου. Μετά την επέμβαση η ασθενής είχε τακτικές σεξουαλικές επαφές για 20 χρόνια. Απευθύνθηκε στο γυναικολόγο στα 53 έτη της λόγω κολπικής αιμόρροιας, και ανευρέθηκε αδενοκαρκίνωμα στο πρόσθιο τοίχωμα του νεοκόλου. Πραγματοποιήθηκε ολική αφαίρεση του τεχνητού κόλπου καθώς και μετεγχειρητική ακτινοβολήση της περιοχής. Ιστολογικά επρόκειτο για βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα.

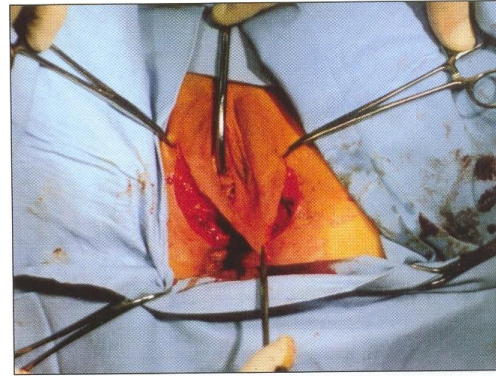
Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και άλλες μέθοδοι δημιουργίας λειτουργικού κόλπου όπως η χρήση του περιτοναίου ή ανθρώπινου αμνιακού σάκου ή ακόμα η χρήση μυικών και δερματικών κρημνών.



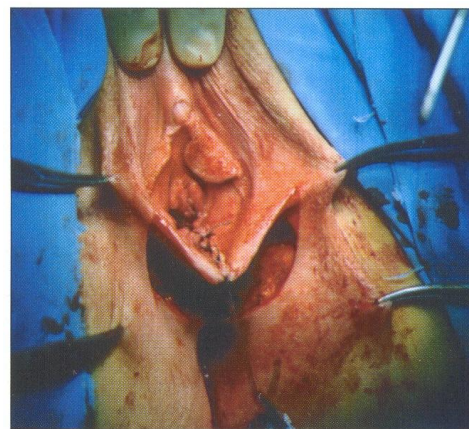
Εικ. 8: Τεχνική της κολποπλαστικής με τη χρήση σιγμοειδούς κόλου. Α) εντοπίζεται το τμήμα του εντέρου που θα χρησιμοποιηθεί. Β) το κόλον έλκεται και ράβεται στο περίνεο. Γ) νεόκολπος.



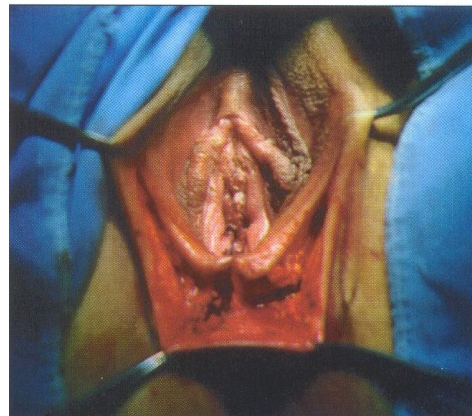
Εικ. 9: Απλασία ή αγενεσία κόλπου



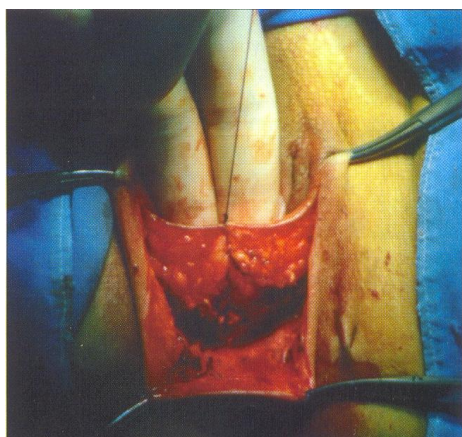
Εικόνα 10: Τομή δίκην U



Εικ. 11: συρραφή έσω κρημνού



Εικ. 12: σχηματισμός νεοκόλπου



Εικ. 13: σχηματισμός νεοκόλπου



Εικ. 14: σύγκλιση έξω κρημνού



Εικ. 15: μετεγχειρητικό αποτέλεσμα

Ατρησία παρθενικού υμένα

Μπακαλάκου Άννα

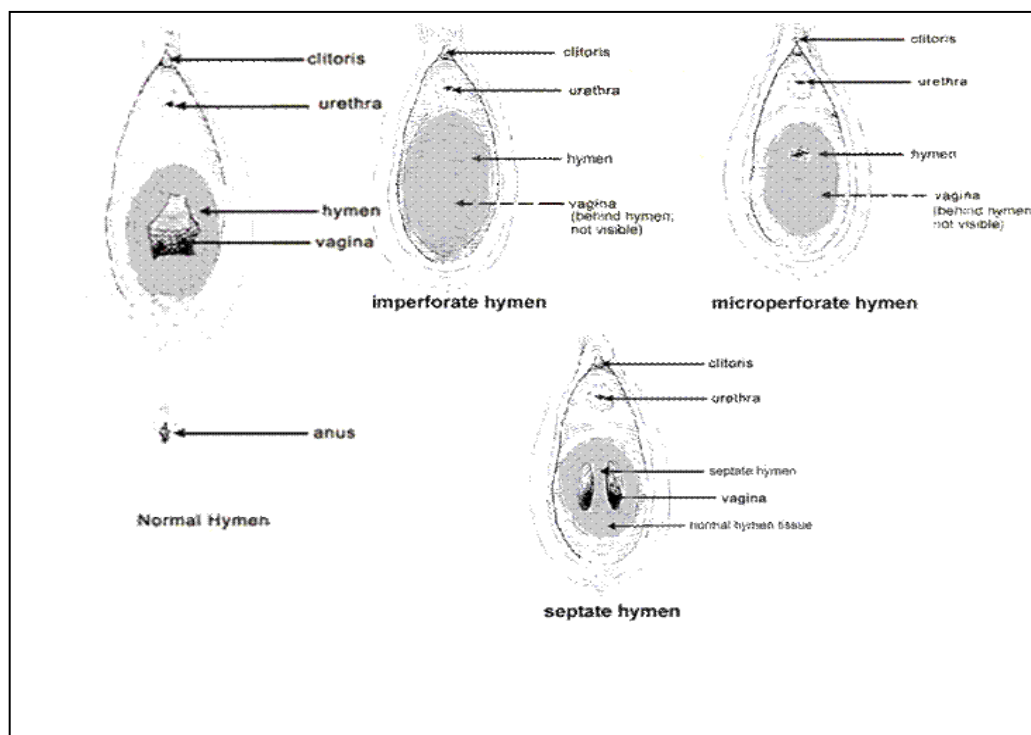
1. Εισαγωγή

Πρόκειται για την πιο συχνή αποφρακτική νόσο του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Η μεμβράνη του παρθενικού υμένα αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό, συνδεδεμένο με το τοίχωμα του κόλπου. Φυσιολογικά, το κεντρικό τμήμα του υμένος εκφυλίζεται κατά την ενδομήτριο ζωή. Η ατελής εκφύλιση αυτού, αποτελεί την αιτία για ανωμαλίες όπως ο άτρητος, ο μικροτρηματώδης, ο υμένος με διαφραγματίο καθώς και ο ηθμοειδής παρθενικός υμένος.

Η ατρησία του παρθενικού υμένα, κατά κανόνα, είναι συγγενής με

συχνότητα 0,1%. Ειδική αιτιολογία για την ατρησία δεν έχει βρεθεί. Πιθανολογείται ανεπάρκεια του μηχανισμού της κυτταρικής απόπτωσης είτε ως επίπτωση γενετικού αιτίου, είτε από κάποιο απρόσφορο ορμονικό ερέθισμα. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, έχει αναφερθεί οικογενής προδιάθεση και κληρονομικότητα και με επικρατώντα και με υπολειπόμενο τρόπο.

Επίσης, σποραδικές περιπτώσεις αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όπου η ατρησία του παρθενικού υμένα είναι επίκτητο φαινόμενο, οφειλόμενο σε τραύμα γεννητικών οργάνων από σεξουαλική κακοποίηση.



Εικόνα 1:

2. Παραλλαγές παρθενικού υμένα



Εικ. 2: Μικροτρηματώδης παρθενικός υμένας με μεγάλο πέταλο το οποίο καλύπτει χωρίς να αποφράσσει την είσοδο του κόλπου



Εικ. 3: Άτρητος παρθενικός υμένας. Φωτογραφία βρέφους με προέχον περίνεο λόγω υποκειμένου βλεννοκόλπου.

3. Κλινική εικόνα

Η ατρησία του παρθενικού υμένα μπορεί να διαγνωσθεί στα νεογέννητα, λόγω του ότι η οιστραδιόλη της μητέρας προκαλεί αυξημένες κολπικές εκκρίσεις στο έμβρυο και προέχει ο υμένας λόγω του υποκειμένου βλεννοκόλπου. Εάν η διάγνωση δεν γίνει στη νεογνική περίοδο, τότε οι κολπικές εκκρίσεις επανααρροφώνται και συνήθως το παιδί παραμένει ασυμπτωματικό και αδιάγνωστο μέχρι την εμμηναρχή.

Πολύ σπάνια, στη βρεφική και

παιδική ηλικία μπορεί να εκδηλωθεί με υδρόκολπο. Σε κάποιες περιπτώσεις, το παιδί παραμένει με υποκλινική συλλογή υγρού στον κόλπο η οποία γίνεται εμφανής σε περίπτωση λοίμωξης με τα κλινικά σημεία της φλεγμονής και τη μετατροπή της σε πυώδη συλλογή.

Η συνήθης εκδήλωση κατά την εφηβεία είναι ο κοιλιακός ή πυελικός πόνος ο οποίος αρχικά έχει περιοδικό χαρακτήρα. Το πιο σημαντικό στοιχείο από το ιστορικό για τη διάγνωση είναι η αμηνόρροια. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ατρησίας του παρθενικού υμένα σχετίζονται με την απόφραξη του κόλπου και περιλαμβάνουν αμηνόρροια, αιματόκολπο, αιματοκολπόμητρα. Ο σχηματιζόμενος αιματόκολπος μπορεί να προσδώσει στον προέχοντα υμένα κυανή απόχρωση, ενώ δύναται να εμφανισθεί περιοδικό κοιλιακό άλγος. Άλλα συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν επίσχεσηούρων, οσφυαλγία καθώς και δυσκοιλιότητα.



Εικ. 4: Εγκάρσια υπερηχογραφική τομή ενηλίκου με ατρησία του παρθενικού υμένα στην οποία φαίνεται ο διατεταμένος κόλπος έμπροσθεν της κύστεως.



Εικ. 5: Επιμήκης υπερηχογραφική τομή ενηλίκου με ατρησία του παρθενικού υμένα στην οποία φαίνεται ο διατεταμένος κόλπος και η μήτρα.

4. Διάγνωση

Και στη νεογνική αλλά και στην εφηβική ηλικία, η διάγνωση γίνεται συνήθως από την κλινική εξέταση. Στο νεογνό η τυπική εικόνα είναι η παρουσία διατεταμένης προέχουσας μεμβράνης στην είσοδο του κόλπου. Η μεμβράνη μπορεί να έχει λευκωπή απόχρωση εξ' αιτίας της διάτασής της από το εγκλωβισμένο βλεννώδες υλικό. Λόγω του ότι η νεογνική πύελος είναι αβαθής, επιτρέπει την ψηλάφηση της μήτρας ως κοιλιακή μάζα στη μέση γραμμή άνω της ηβικής συμφύσεως. Το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ατρησία του παρθενικού υμένα διαγιγνώσκονται στην εμμηναρχή, δηλώνει ότι η διάγνωση συχνά διαφεύγει στην εξέταση του νεογνού.

Η προγεννητική διάγνωση επίσης είναι εφικτή υπερηχογραφικά στο 2^ο τρίμηνο της κύησης. Συνήθως στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση τίθεται από συνοδά ευρήματα όπως όπως ασκίτης, απόφρακτική ουροπάθεια, και υδρονέφρωση.^{7,8}

Στην έφηβη, η αμφίχειρη εξέταση από το ορθό μπορεί να αποκαλύψει ψηλαφητή κοιλιακή ή πυελική μάζα, ενώ η παρουσία της διατεταμένης κυανόχρωης μεμβράνης στην είσοδο του κόλπου είναι παθολογική για τη νόσο. Με τη δοκιμασία Valsalva η διάταση επιτείνεται. Δεν πρέπει να επιχειρείται επιβεβαίωση της διάγνωσης με παρακέντηση του υμένα, γιατί ο κίνδυνος της λοίμωξης και της δημιουργίας πυοκόλπου είναι μεγάλος. Εάν ο άτρητος παρθενικός υμένας δεν είναι ορατός, τότε επιστρατεύονται ακτινολογικές μέθοδοι εξέτασης για να διαπιστωθεί το επίπεδο της αποφράξεως του κόλπου.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει ανωμαλίες διάπλασης του κόλπου όπως είναι το εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα, ή η πλήρης αγενεσία του κόλπου η οποία μπορεί να σχετίζεται και με άλλες συγγενείς ανωμαλίες (πχ. σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Koster-Hauser).

Σημειώνεται ότι περιοδικό κοιλιακό άλγος με αιματόκολπο αλλά μαζί με έμμηνο ρύση μπορεί να

υπάρχει και σε άλλες ανωμαλίες διάπλασης, όπως στην ετερόπλευρη απόφραξη του ημικόλπου σε αδυναμία συγχώνευσης των Μυλλερειανών πόρων.

Ακόμα και με τη διαπίστωση της ατρησίας του παρθενικού υμένα, η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να περιλαμβάνει και υπερηχογράφημα ελάσσονος πυέλου, διότι σπάνια συνυπάρχουν και άλλες ανωμαλίες διάπλασης των γεννητικών οργάνων (πχ εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα).⁹ Στην περίπτωση που υπάρχει η υποψία πολυπλοκότερης διαταραχής, η ανατομία της περιοχής οφείλει να αποσαφηνιστεί με MRI της περιοχής ή με διορθικό υπερηχογράφημα.

5. Θεραπεία

Ακόμα και στην περίπτωση όπου η ατρησία του παρθενικού υμένα έχει διαγνωσθεί στην παιδική ηλικία, συνιστάται η χειρουργική διόρθωσή της να καθυστερεί μέχρι την εφηβεία. Και αυτό γιατί οποιαδήποτε επέμβαση στον κόλπο ή στον υμένα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας όταν τα επίπεδα των ενδογενών οιστρογόνων είναι χαμηλά ενέχει αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας ουλών και ανάγκης για επανεγχείρηση. Συνεπώς η ιδανική χρονική στιγμή για τη χειρουργική διόρθωση της ατρησίας του παρθενικού υμένα είναι μετά την έναρξη της εφηβείας και προ της εμμηναρχής.

Η επέμβαση γίνεται είτε με γενική, είτε με τοπική αναισθησία, ανάλογα με το βαθμό συνεργασίας της ασθενούς. Εάν η ασθενής έχει συμπτώματα αποφρακτικής ουροπάθειας, τότε προ της επεμβάσεως τοποθετείται ουροκαθετήρας. Ακολουθεί τομή σχήματος X η οποία εκτείνεται διαγώνια και όχι προσθιοπίσθια και εγκάρσια, για να αποφευχθεί ο τραυματισμός της ουρήθρας. Για την τομή συνήθως χρησιμοποιείται νυστέρι ή διαθερμία, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και CO₂ λέιζερ.¹⁰ Την τομή ακολουθεί αυτόματη εκκένωση του περιεχομένου του κόλπου. Οι πιο παχύρρευστες εκκρίσεις μπορούν να αναρροφηθούν μέσω καθετήρα που εισάγεται από την αρχική τομή. Οι πλύσεις με φυσιολογικό ορό προκει-

μένου να εκκενωθεί πλήρως το περιεχόμενο του κόλπου, αν και είναι αποδεκτή πρακτική, θα πρέπει να γίνουν πολύ προσεκτικά ώστε να αποφευχθεί η παλινδρόμηση του περιεχομένου στην πύελο. Στη συνέχεια, αφαιρείται τμήμα ιστού από το κέντρο του υμένα, και τα τμήματα του υμένα κατηλώνονται με απορροφήσιμο ράμμα στα τοιχώματα του κόλπου (μαρσιποποίηση), ώστε να αποφευχθούν υποτροπές.

Τοπική μετεγχειρητική αναλγησία μπορεί να επιτευχθεί με είτε με την τοπική εφαρμογή αλοιφής λιδοκαΐνης, είτε με την διήθηση των τμημάτων του υμένα με αναισθητικό.

6. Μετεγχειρητική πορεία



Εικ. 6:

Μετεγχειρητικά μπορεί να δοθεί παρακεταμόλη ή κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες. Σημαντικό είναι να ενημερωθεί η ασθενής ότι είναι φυσιολογικό να παρατηρεί για μια εβδομάδα να συνεχίζεται η εκκροή περιεχομένου από τον κόλπο. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση θα συνεχιστεί για 6-8 εβδομάδες, έως ότου η ασθενής εγκαταστήσει φυσιολογική έμμηνο ρύση. Εάν δεν παρουσιαστεί έμμηνο ρύση σε αυτό το χρονικό διάστημα, η περαιτέρω διερεύνηση είναι αναγκαία.

Στις περιπτώσεις που υπάρχει αιματοκόλπος ορισμένοι συνιστούν λαπαροσκόπηση για την εκκένωση

πυελικού περιεχομένου που τυχόν έχει προέλθει από παλινδρομο έμμηνο ρύση. Η παλινδρόμηση ενδομητριακού ιστού μέσω των σαλπγγων (αιματοσάλπιγγα) μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή ενδομητρίωση. Οι περισσότεροι γυναικολόγοι αποφεύγουν αυτή τη διαδικασία, διότι δεν υπάρχουν σαφείς πληροφορίες ούτε για το πόσο συχνή είναι αυτή η επιπλοκή, καθώς και από το γεγονός, ότι σε αντίθεση με την ιδιοπαθή ενδομητρίωση, η δευτεροπαθής δεν θεωρείται γενικά παράγων που επηρεάζει τη γονιμότητα.

7. Επιπλοκές και πρόγνωση

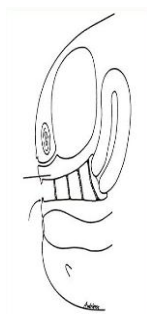
Η πρόγνωση της ατρησίας του παρθενικού υμένα είναι άριστη. Εάν δεν έχουν προκύψει από τον προεγχειρητικό έλεγχο άλλες ανωμαλίες διάπλασης του γεννητικού συστήματος, η ασθενής μπορεί να διαβεβαιωθεί ότι τα γεννητικά της όργανα είναι φυσιολογικά και ότι η πρόγνωση ως προς τη γονιμότητα είναι γενικά καλή.^{11,12}

Πιθανές επιπλοκές αποτελούν η ενδομητρίωση και οι λοιμώξεις (ενδομητρίτις, σαλπγγίτις, ή σαλπγγοωθητικό απόστημα) οι οποίες δύνανται να έχουν επιπτώσεις στη γονιμότητα. Η ατελής εκκένωση ή η αποτυχία μαρσιποποίησης του υμένα μπορούν να οδηγήσουν σε υποτροπή της απόφραξης του κόλπου και δυνητικά, σε ανιούσα πυελική φλεγμονή. Παραταύτα, η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών δεν ενδείκνυται.

8. Συμπεράσματα

Η ατρησία του παρθενικού υμένα είναι μια συγγενής ανωμαλία με καλή πρόγνωση. Η διόρθωσή της είναι μια απλή διαδικασία με σπάνιες επιπλοκές. Μεγάλη σημασία για την αποφυγή των πιθανών επιπτώσεων στη γονιμότητα έχει η αναγνώριση αυτής της κατάστασης στη νεογνική ηλικία, όπου συνήθως υποδιαγιγνώσκεται.

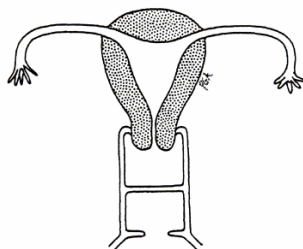
9. Εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα



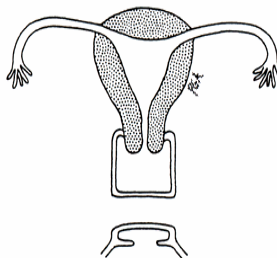
Εικ. 7: Σχηματική παράσταση των πιθανών θέσεων του εγκάρσιου κολπικού διαφράγματος.

Το εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα αποτελεί συγγενή ανωμαλία, προκύπτουσα στην περίπτωση όπου αποτυγχάνει η ένωση ή και η αυλοποίηση του ουρογεννητικού κόλπου με τους πόρους του Müller. Η συχνότητα κυμαίνεται από 1 στις 30.000 έως 1 στις 80.000 γυναίκες. Το εγκάρσιο διάφραγμα μπορεί να δημιουργηθεί σε διάφορα επίπεδα του κόλπου. Περίπου 46% ανευρίσκονται στο ανώτερο, 35-40% στο μέσο τμήμα και 15-20% στο κατώτερο τμήμα του κόλπου. Το πάχος του διαφράγματος συνήθως δεν υπερβαίνει το 1 εκατοστό, ενώ μπορεί να παρουσιάζει μικρό κεντρικό ή έκκεντρο τρήμα.

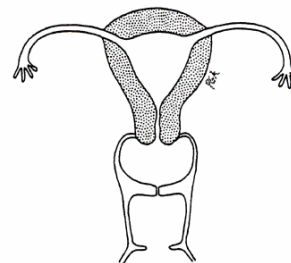
Η ύπαρξη του εγκάρσιου κολπικού διαφράγματος σχετίζεται σπάνια και με άλλες συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού, γαστρεντερικού, μυοσκελετικού συστήματος, καθώς και της καρδιάς, από τις οποίες άλλες είναι ήπιες (πχ ατρησία της σάλπιγγος) και άλλες είναι ασύμβατες με τη ζωή (πχ, πνευμονική υποπλασία).



Εικ. 8: Εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα



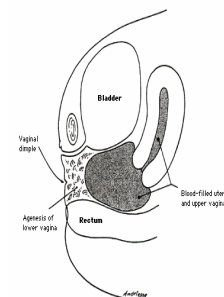
Εικ. 9: Αγενεσία (ατρησία) του κατωτέρου τμήματος του κόλπου ή παχύ εγκάρσιο



Εικ. 10: Εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα με μικρό τρήμα.

10. Κλινική εικόνα και διάγνωση

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα φαίνονται φυσιολογικά, αλλά εσωτερικά ο κόλπος έχει βραχυνθεί και καταλήγει σε τυφλό άκρο. Σε παιδιά δύναται να παρουσιαστεί βλεννόκολπος, ενώ στις έφηβες εμφανίζεται αιματόκολπος, ή πυοαιματοκόλπος σε περίπτωση ανιούσας λοίμωξης μέσω του τρήματος του διαφράγματος. Η συνήθης εκδήλωση είναι ο κοιλιακός ή πυελικός περιοδικός πόνος κατά την εμμηναρχή, ενώ κατά την αμφίχειρη εξέταση από το ορθό συχνά ψηλαφάται κοιλιακή μάζα.



Εικ. 11: Διαγραμματική απεικόνιση της αγγεσίας του κατωτέρου κόλπου με φυσιολογική μήτρα και τράχηλο και το ανώτερο τμήμα του κόλπου γεμάτο με αίμα

Για τη διάγνωση είναι απαραίτητος ο έλεγχος με υπέρηχο ή μαγνητική τομογραφία, για τον καθορισμό της θέσης και του πάχους του διαφράγματος, καθώς και τη διαφορική διάγνωση ενός διαφράγματος σε υψηλή θέση με την αγγεσία του τραχήλου της μήτρας.

11. Θεραπεία



Εικ. 12: Αιματομητρόκολπος σε ασθενή με διδελφίδα μήτρα και εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα (βέλος)

Ένα λεπτό διάφραγμα μπορεί να εκταμεί και να ακολουθήσει τελικοτελική αναστόμωση του ανώτερου με τον κατώτερο κολπικό βλεννογόνο. Τα παχύτερα διαφράγματα είναι δυσκολότερο να διορθωθούν χειρουργικά.

Η αναστόμωση είναι ευκολότερη εάν το ανώτερο τμήμα του κόλπου έχει διαταθεί από τη συσσώρευση του υλικού που προέρχεται από την έμμηνο ρύση· η διάταση αυτή παρέχει περισσότερο ιστό διαθέσιμο για την επαναναστόμωση. Επιπλέον, την επέμβαση μπορεί να διευκολύνει η προεγχειρητική χρήση κολπικών διαστολέων η οποία μπορεί να προκαλέσει λείπυνση του διαφράγματος. Για την πρόληψη δημιουργίας κυκλοτερούς ουλής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί Ζ-πλαστική.

12. Πρόγνωση

Η πρόγνωση ως προς τη γονιμότητα, γενικά είναι καλή. Οι ασθενείς με εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα στη μεσότητα του κόλπου ή στο ανώτερό του τμήμα έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν προβλήματα γονιμότητας από αυτές που έχουν κατώτερο κολπικό διάφραγμα. Ο πιθανός μηχανισμός γι αυτό είναι η πρόκληση ενδομητρίωσης από την παλινδρόμηση ενδομητριακού ιστού μέσω των σαλπίνγων.

Το σύνδρομο πλήρους απευαισθητοποίησης στα ανδρογόνα (Complete Androgen Insensitivity Syndrome, CAIS)

Χαραλαμπούδης Πέτρος

Η πρωτεΐνη του υποδοχέα των ανδρογόνων (androgen receptor, AR) ρυθμίζει τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων. Συνήθως η δράση αυτή εξαρτάται από μια κεντρική DNA περιοχή που επιτρέπει τη πρόσδεση των συμπλόκων ανδρογόνου-AR σε ρυθμιστικές αλληλουχίες του DNA επί ή πλησίον γονιδίων-στόχων. Η AR επίσης περιέχει μια καρβοξυτελική περιοχή πρόσδεσης ανδρογόνων (androgen binding domain, ABD) και μια αμινοτελική τροποποιητική περιοχή. Οι περιοχές αυτές αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς και με άλλες ρυθμιστικές πρωτεΐνες ώστε να ελέγξουν το ρυθμό μεταγραφής σε ορισμένα γονίδια. Οι ακριβείς ρόλοι των πρωτεϊνών αυτών αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Σοβαρές μεταλλάξεις στο γονίδιο της AR που εδράζεται επί του χρωμοσώματος X προκαλούν πλήρη απευαισθητοποίηση στα ανδρογόνα (CAIS). Ηπιότερες μεταλλάξεις προκαλούν αρρενοποίηση με ή χωρίς υπογονιμότητα, ενώ μέτριες μεταλλάξεις οδηγούν σε ένα ευρύ φαινοτυπικό φάσμα που παρατηρείται σε διδύμους. Διαφορετική γονιδιακή έκφραση μπορεί να οδηγήσει σε ποικιλομορφία των πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με την AR. Το οικογενειακό ιστορικό συνήθως αποκαλύπτει ετερόζυγα XX θήλεα με αραιή, καθυστερημένη ή ασύμμετρη εμφάνιση τρίκωσης μασχάλης - εφηβαίου ή ακόμα καθυστερημένη ή απύσχα εμμηναρχή, και ύπαρξη υπογόνιμων XY μελών στην οικογένεια. Ο τύπος της μετάλλαξης καθώς και η πυκνότητά της ποικίλουν κατά μήκος του

AR γονιδίου. Μελλοντικά, η ανάλυση περιοχών ABD οι οποίες δεν επηρεάζουν την πρόσδεση των ανδρογόνων ή που την επηρεάζουν εκλεκτικά θα διαφωτίσουν τις εσωτερικές ιδιότητες του γονιδίου. Αναφορικά με τη μερική και την ήπια απευαισθητοποίηση στα ανδρογόνα, η φαρμακοθεραπεία με συγκεκριμένα ανδρογόνα ή άλλα στεροειδή μπορεί να καλύψει τη δυσλειτουργία ορισμένων μεταλλαγμένων AR γονιδίων. Παρόλα αυτά όμως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά.

Λέξεις-κλειδιά:

Απευαισθητοποίηση στα ανδρογόνα, υποδοχέας ανδρογόνων, γονιδιακές μεταλλάξεις, φαρμακοθεραπεία.

1. Εισαγωγή

Ο ενδοκυττάριος υποδοχέας των ανδρογόνων (androgen receptor, AR) κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα X. ο υποδοχέας αυτός είναι απαραίτητος για τη δράση της τεστοστερόνης (T) και της 5α-διυδροτεστοστερόνης (DHT). Οι T και DHT αποτελούν την ορμονική βάση της φυσιολογικής ανάπτυξης στο άρρεν έμβρυο καθώς και για την αρρενοποίηση κατά την ήβη. Επιπρόσθετα τα δύο αυτά ανδρογόνα εμπλέκονται στη διαδικασία της ενήβωσης και σεξουαλικής λειτουργίας στα θήλεα άτομα. Συνεπώς, τα ανδρογόνα αυτά συμμετέχουν στην φυσιολογική ανά-

πτυξη και των δύο φύλων, και τυχόν μεταλλάξεις στον υποδοχέα των ανδρογόνων σχετίζονται με ανωμαλίες της ανάπτυξης και στα δύο φύλα.

2. Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στα κλινικά ευρήματα, την ενδοκρινολογική εκτίμηση και όποτε αυτό καθίσταται δυνατό, στο οικογενειακό ιστορικό. Η γενετική ανάλυση του γονιδίου AR και η ανεύρεση της μετάλλαξης πραγματοποιείται μόνο σε ερευνητικό επίπεδο μέχρι στιγμής.

Το AIS διακρίνεται σε τρεις υποκατηγορίες: την πλήρη απευαισθητοποίηση (CAIS), τη μερική απευαισθητοποίηση (PAIS) και την ήπια απευαισθητοποίηση στα ανδρογόνα (MAIS). Για τη διάγνωση του CAIS συνήθως αρκούν τα κλινικά ευρήματα και ο εργαστηριακός έλεγχος. Η διάγνωση των MAIS και PAIS μπορεί να απαιτήσει επιπρόσθετα την ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για X φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.

Τα κλινικά στοιχεία που κατευθύνουν τη διάγνωση προς το AIS είναι τα ακόλουθα:

- απουσία ανωμαλίας από τα εξωτερικά γεννητικά όργανα
- απουσία ή ύπαρξη υποτυπωδών μήτρας, τραχήλου, ωοθηκών
- μικρό μήκος κόλπου
- υποαρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων στο νεογνό
- αναστολή της σπερματογένεσης ή / και σωματικής αρρενοποίησης στην ήβη.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο:

- καρυότυπος 46XY
- φυσιολογική ή αυξημένη σύνθεση T από τους όρχεις
- φυσιολογική μετατροπή T σε DHT
- φυσιολογική ή αυξημένη παραγωγή LH από την υπόφυση
- μειωμένη ανδρογόνου-εξαρτώμενη δραστηριότητα των ινοβλαστών στο δέρμα της γεννητικής περιοχής.

3. Ιδιαίτερα διαγνωστικά χαρακτηριστικά στο CAIS

Όταν στο γονίδιο AR επισυμβεί μια σοβαρή μετάλλαξη, το αποτέλεσμα είναι η πλήρης ανδρογονική απευαισθητοποίηση (CAIS). Τέτοιες μεταλλάξεις έχει υπολογιστεί ότι έχουν συχνότητα 2 - 5 στις 100.000 νεαρά άτομα στα οποία είναι θετικό το εύρημα όρχεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα άτομα αυτά δίνουν την εντύπωση θήλεος φαινοτύπου κατά τη γέννηση, επειδή η αρρενοποίηση που είναι DHT - ανεξάρτητη απουσιάζει τελείως. Η υποψία για CAIS τίθεται κατά την ήβη, όπου η ανάπτυξη των μαστών είναι φυσιολογική, όχι όμως και η τρίχωση εφηβαίου και μασχάλης που συνήθως υπολείπεται. Η εμμηνарχή, αρχικώς θεωρείται καθυστερημένη, τελικά όμως είναι πλήρως απύσασα. Υποστροφή του πόρου του Müller, όντας ανδρογόνου - ανεξάρτητη, είναι φυσιολογική. Όμως οι ασθενείς αυτές συνήθως έχουν παντελή έλλειψη σώματος και τραχήλου της μήτρας. Θεωρητικά στα άτομα αυτά θα περίμενε κανείς να υπάρχει και απουσία του κόλπου, παρόλα αυτά πολλές από αυτές τις πάσχουσες αναφέρουν σεξουαλικές επαφές χωρίς δυσπαρεύνια. Εφόσον η διαφοροποίηση του πόρου του Wolff εξαρτάται από την τεστοστερόνη, στα άτομα αυτά παρατηρείται απουσία επιδιδυμίδας, σπερματικού πόρου και εκσπερματιστικού πόρου. Παρόλα αυτά κάποιες φορές εντοπίζονται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο στοιχειώδεις δομές που αντιστοιχούν στον πόρο του Müller ή του Wolff.

Επειδή όλα τα άτομα με XY καρυότυπο και πλήρη ανδρογονική απευαισθητοποίηση είναι υπογόνιμα, το ένα τρίτο των μεταλλαγμένων τους αλληλίων θα παρουσιάσει νέες μεταλλάξεις. Έρευνα του Hort το 1998 έδειξε ότι το ποσοστό των de novo μεταλλάξεων αγγίζει το 30%. Κατά συνέπεια, δύο τρίτα των μητέρων ατόμων με πλήρη ανδρογονική απευαισθητοποίηση είναι φορείς ενός μεταλλαγμένου αλληλίου. Επιπροσθέτως, λόγω της τυχαίας ανενεργότητας του X χρωμοσώματος, τέτοιοι φορείς μπορεί να εκφράζουν ετερόζυγο προφίλ, κλινικά, με καθυστερημένη

ήβη και μειωμένη ή ασύμμετρη τριχοφυΐα μασχάλης και εφηβαίου καθώς και ανεσταλμένη εμμηναρχή. Το αίτιο που προκαλεί αναστολή της εμμηναρχής δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα πλήρως. Έχει πάντως διευκρινιστεί ότι τα θήλεα ομόζυγα για ανεπάρκεια 5α- ρεδοουκτάσης παρουσιάζουν καθυστερημένη εμμηναρχή. Εφόσον η 5α- ρεδοουκτάση τύπου 2 είναι υπεύθυνη για ένα σημαντικό κλάσμα της μετατροπής T σε DHT στον οργανισμό, εξάγεται ότι η ανεπάρκεια της DHT ή η περίσσεια της τεστοστερόνης μπορεί να συμβάλλουν στην αναστολή της εμμηναρχής. Επιπλέον, μέσω αρωματοποίησης, η αύξηση της T μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των οιστρογόνων. Η τελευταία αυτή κατάσταση μιμείται την αντίσταση στα ανδρογόνα. Συμπερασματικά, η ανεσταλμένη εμμηναρχή μπορεί να προέρχεται είτε από την αντίσταση στη DHT ή από τον αυξημένο λόγο οιστρογόνων / ανδρογόνων.

4. Προοπτικές θεραπείας

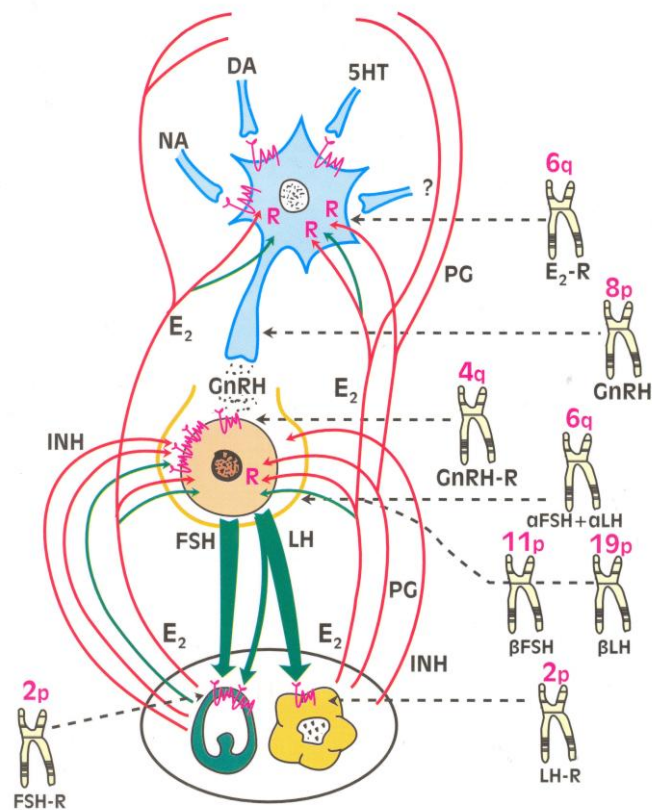
Δυστυχώς, αναφορικά με τη πλήρη ανδρογονική απευαισθητοποίηση δεν υπάρχει καμία αποτελεσματική θεραπεία. Τα άτομα αυτά πάσχουν από μη αναστρέψιμη στειρότητα, ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία. Όσον αφορά στις άλλες δύο, ηπιότερες μορφές του συνδρόμου, έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης. Οι κυριότεροι είναι:

- φαρμακευτική αντιμετώπιση του λειτουργικού ελλείμματος των υποδοχέων με τη χρήση ανδρογόνων ή άλλων στεροειδών
- αύξηση των υπολειμματικών αλλά γενετικά φυσιολογικών υποδοχέων
- ελάττωση της αποδόμησης των υποδοχέων αυτών

Βιβλιογραφία

1. Usta IM, Awwad JT, Usta JA, Makarem MM, Karam KS Imperforate hymen: report of an unusual familial occurrence. *Obstet Gynecol* 1993;82:655-656
2. Stelling JR et al, Dominant transmission of imperforate hymen. *Fertil Steril*. 2000 Dec;74(6):1241-4
3. Berkowitz CD et al, A simulated acquired imperforate hymen following the genital trauma of sexual abuse. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987 Jun;26(6):307-9
4. Botash A. et al, Imperforate Hymen: Congenital or Acquired From Sexual Abuse? *Pediatrics* Vol. 108 No. 3 September 2001, p. e53
5. L Antell Hydrocolpos in infancy and childhood *Pediatrics*, Sep 1952, 306-310, Vol 10, No. 3
6. Isenhour et al. Hematocolpometra Manifesting as Constipation in the Young Female *Acad Emerg Med*.1999; 6: 752-753
7. Winderl LM et al, Prenatal diagnosis of congenital imperforate hymen. *Obstet Gynecol*. 1995 May;85(5 Pt 2):857-60.
8. Ogunyemi D. Prenatal sonographic diagnosis of bladder outlet obstruction caused by a ureterocele associated with hydrocolpos and imperforate hymen. *Am J Perinatol*. 2001;18(1):15-21
9. Ahmed S, Morris LL, Atkinson E. Distal mucocolpos and proximal hematocolpos secondary to concurrent imperforate hymen and transverse vaginal septum *J Pediatr Surg*. 1999 Oct;34(10):1555-6.
10. M Friedman, D Gal, and BA Peretz Management of imperforate hymen with the carbon dioxide laser *Obstetrics & Gynecology* 1989;74:270-272
11. Liang CC, Chang SD, Soong YK. Long-term follow-up of women who underwent surgical correction for imperforate hymen. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Nov;269(1):5-8. Epub 2002 Oct 2.
12. Rock JA, Zacur HA, Dlugi AM, Jones HW Jr, TeLinde RW. Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol*. 1982 Apr;59(4):448-51.
13. Rock JA; Azziz R: Genital anomalies in childhood. *Clin Obstet Gynecol* 1987 Sep;30(3):682-96.
14. Suidan FG; Azoury RS: The transverse vaginal septum: a clinicopathologic evaluation. *Obstet Gynecol* 1979 Sep;54(3):278-83.
15. Liu WF, Borrego O, Weiss M, Sweet CR. Lethal pulmonary hypoplasia and hydrocolpos with transverse vaginal septum in a newborn: a case report and review of the literature. *J Perinatol*. 1999 Sep;19(6 Pt 1):454-9.
16. Polasek PM, Erickson LD, Stanhope CR. Transverse vaginal septum associated with tubal atresia. *Mayo Clin Proc*. 1995 Oct;70(10):965-8.
17. Deligeoroglou E, Makrakis E, Creatsas G: Obstruction of the Female Genital Tract Because of Vaginal Septum in Adolescence *Journal of Gynecologic Surgery* Jun 2001, Vol.17, No. 2: 49-56
18. “Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική” Γ. Κρεατσά
19. “Pediatric and Adolescent Gynecology” S. Jean Emans, Marc R. Laufer, Donald P. Goldstein
20. “Basic and Clinical Endocrinology” Francis S. Greenspan, Gordon J. Srewler: “Williams Textbook of Endocrinology” “Molecular Endocrinology, Genetic Analysis of Hormones and their Receptors” G. Rumsby, S. M. Farrow “Clinical Pediatric Endocrinology” Charles G. D. Brook: σ.263-268. Νοσολογία Cecil
25. Mullerian agenesis: an update. *Obstet Gynecol* 1997;90:307-312
- Mullerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:644-9
26. Congenital malformations of the genital track and their management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:19-40
27. Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When and by what technique should a vagina be created?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:441-4
28. Mucinous adenocarcinoma arising in a neovagina using the sigmoid colon thirty years after operation: a case report. *J Surg Oncol* 2001;77:61-4
29. Mullerian aplasia associated with ring chromosome 8p12q12 mosaicism. *Am J Med Genet A* 2003;30:290-4
30. Menstrual Dysfunction in Anorexia Nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:81-5
31. Sensitivity to stress-induced reproductive dysfunction linked to activity of the Serotonin system. *Fertil Steril* 2005;83:148-155
32. Altered hypothalamic-pituitary-ovarian axis function in young female athletes: implications and recommendations for management.

33. Gottlieb, Pinsky, Beitel, Trifiro. Androgen insensitivity, Am J Med Gen 89:210-217 1999
34. Andrew, Goldberg, Hayden, 1997. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders. Hum Mol Genet 6:2005-2010
35. Boehmer, Brinkmann, Niermeijer, Bakker, Halley, Drop 1997. Germ line and somaticmosaicism in the androgen insensitivity syndrome: implications for genetic counselling. Am J Hum Genet 60:1003-1006



Μ Ε Ρ Ο Σ Ε

**ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΗΒΗ ΜΕ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

Καθυστερημένη ήβη*Χατζηγεωργίου Στέλιος*

Η εφηβεία ορίζεται ως η χρονική εκείνη περίοδος κατά την οποία αρχίζει η ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλλου, ενώ αποκτάται και η ικανότητα σεξουαλικής αναπαραγωγής. Οι αλλαγές του σώματος, οι οποίες συνοδεύουν την ανάπτυξη κατά την ήβη είναι άμεσο ή έμμεσο αποτέλεσμα της ωρίμανσης του υποθαλάμου, της διέγερσης των φυλετικών οργάνων και της έκκρισης των φυλετικών στεροειδών. πιο καθοριστικός παράγοντας που προσδιορίζει το χρόνο έναρξης της εφηβείας είναι χωρίς αμφιβολία γενετικός αλλά όμως αρκετοί άλλοι παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τόσο την ηλικία έναρξης όσο και την πρόοδο της εφηβικής ανάπτυξης. Ανάμεσα σε αυτούς συγκαταλέγονται η διαιτητική κατάσταση, η γενικότερη κατάσταση της υγείας, η γεωγραφική θέση, η έκθεση στο ηλιακό φως καθώς και η ψυχολογική κατάσταση της κάθε έφηβης.

Η συμφωνία της ηλικίας εμμηναρχής τόσο μεταξύ των μητέρων και των θήλεων τέκνων τους, όσο και μεταξύ θήλεων αδελφών σε αμιγείς εθνικούς πληθυσμούς απεικονίζει τη σημασία των γενετικών παραγόντων. Επιπλέον η εμμηναρχή επέρχεται νωρίτερα σε μετρίως παχύσαρκα κορίτσια, ενώ η καθυστερημένη εμμηναρχή είναι συνηθισμένη σε άτομα με σοβαρό υποσιτισμό. Τα κορίτσια που ζουν σε αστικές περιοχές πιο κοντά στον ισημερινό εισέρχονται στη φάση της ήβης νωρίτερα από αυτά που ζουν σε αγροτικές περιοχές μακριά από τον ισημερινό και σε μεγαλύτερα υψόμετρα. Στα τυφλά κορίτσια η εμμηναρχή εμφανίζεται νωρίτερα από τα κορίτσια που βλέπουν, υποδεικνύοντας κάποια επίδραση του φωτός. Στη δυτική Ευρώπη η ηλικία εμμηναρχής μειώθηκε

με ρυθμό 4 μήνες για κάθε δεκαετία μεταξύ των ετών 1850 και 1960. Φαίνεται όμως ότι αυτή η τάση δεν παρατηρείται πλέον. Πιθανώς οι αλλαγές αυτές αντιπροσωπεύουν τη βελτίωση των διαιτητικών συνηθειών όσο και των συνθηκών διαβίωσης.

Στο κορίτσι η έναρξη της ήβης χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη των μαστών, την έναρξη της τριχώσης στο εφηβαίο και τις μασχάλες και την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του σκελετού. Μετά από όλα αυτά εμφανίζεται και η έμμηνος ρύση. Η ηλικία κατά την οποία αρχίζουν να εμφανίζονται οι σωματικές αλλαγές ποικίλλει ευρύτατα. Στη Βόρεια Αμερική η πλειοψηφία των κοριτσιών εισέρχεται στην περίοδο της ήβης μεταξύ 8 και 13 ετών ενώ τα αγόρια παρουσιάζουν τις αντίστοιχες αλλαγές μεταξύ 9 και 14 ετών. Περίπου το 1-2% θα μπει στη φάση της ήβης σε ηλικία εκτός των ορίων και συνεπακόλουθα θα χρειαστεί να υποβληθεί σε ιατρική αξιολόγηση για πρόωμη ή καθυστερημένη ήβη. Με τον όρο καθυστέρηση της ήβης εννοούμε την απουσία στοιχείων της ήβης μετά το 14-15ο έτος της ηλικίας ενώ αν αυτά εξακολουθούν να απουσιάζουν έως και το 20ο έτος της ζωής τότε η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως μη εμφάνιση της ήβης. Επειδή η πρωτοπαθής αμηνόρροια είναι το κυριότερο σύμπτωμα στις περιπτώσεις αυτές από πρακτικής πλευράς οι 2 όροι θεωρούνται συνώνυμοι. Άλλες πιθανές διαταραχές που μπορεί να αφορούν την εξέλιξη της ήβης στα θήλεα είναι η εμφάνιση πρόωμης ήβης, η ασύγχρονη ήβη και η ετερόφυλη ήβη. Η καθυστέρηση ή διακοπή της ήβης μπορεί αδρά να οφείλεται σε διάφορες αιτίες που αναλύονται παρακάτω.

Κεφάλαιο 1

Αιτίες υπογοναδοτροφικού - υπογοναδισμού

*Στεργίου Δημήτριος
Ντακοβάνου Βασιλική
Μηναριτζόγλου Αλίκη
Χατζηϊωαννίδου Κυριακή*

Η καθυστέρηση της ήβης λόγω υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθηκε, από έλλειψη της έκκρισης των γοναδοτροπινών. Διάφορα αίτια μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Απ' την παθοφυσιολογική τους πλευρά τα αίτια αυτά μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το

ύψος της βλάβης που υφίσταται. Διακρίνουμε 2 βασικά σημεία – θέσεις όπου συνήθως λαμβάνει χώρα η διαταραχή στην έκκριση ή την έκφραση των γοναδοτροπινών, τον *υποθάλαμο* και την *υπόφυση*. Παρακάτω αναλύονται τα κυριότερα αίτια του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού:

1. Απ' τον υποθάλαμο:

- 1.1. Ιδιοπαθή αίτια
- 1.2. Σύνδρομο Kallmann
- 1.3. Όγκοι: κρανιοφαρυγγίωμα, γερμίνωμα,
- 1.4. Συγγενείς διαμαρτίες του ΚΝΣ: Κύστες του θυλάκου του Rathke, Όγκοι, Αμαρτώματα
- 1.5. Άλλα αίτια : Χειρουργικές επεμβάσεις, Χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, τραύματα, όγκοι, αιμορραγία, ανεύρυσμα, άλλες νόσοι, φλεγμονές, ψυχογενής (νευρογενής) ανορεξία, πρωταθλητισμός (εξεσημασμένη άσκηση), ελάττωση σωματικού βάρους, καταστάσεις εντόνου Stress

2. Απ' την υπόφυση:

- 2.1. Υποϋποφυσισμός : Ανεπάρκεια LH ή FSH, πανυποϋποφυσισμός, λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα
- 2.2. Συγγενείς ανωμαλίες του ΚΝΣ: Μεταλλάξεις των γοναδοτροπινών Ιστοκύττωση των κυττάρων Langerhans
- 2.3. Αδενώματα, προλακτινώματα
- 2.4. Γλοίωμα οπτικής οδού
- 2.5. Κενό τουρκικό εφίππιο
- 2.6. Άλλα αίτια: Χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, τραύματα, όγκοι, άλλες νόσοι, ψυχογενής ανορεξία, πρωταθλητισμός (εξεσημασμένη άσκηση), ελάττωση σωματικού βάρους, καταστάσεις εντόνου Stress

Κάποια από τα αίτια επειδή ενέχονται τόσο στις υποθαλαμικές

διαταραχές όσο και στις υποφυσιακές θα αναφερθούν μαζί παρακάτω.

1. Υποθαλαμινά αίτια

1.1. Ιδιοπαθή αίτια

Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φυλετικών στεροειδών και χαμηλή έκκριση γοναδοτροπινών. Τα ακτινολογικά ευρήματα απ' τον υποθάλαμο και την υπόφυση είναι φυσιολογικά και ο έλεγχος του υποθάλαμου-υποφυσιακού άξονα επίσης φυσιολογικός. Ο ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από κλινική και γενετική ετερογένεια, μεταβλητές καταστάσεις κληρονομικότητας και σχετίζεται με διάφορες ανωμαλίες¹.

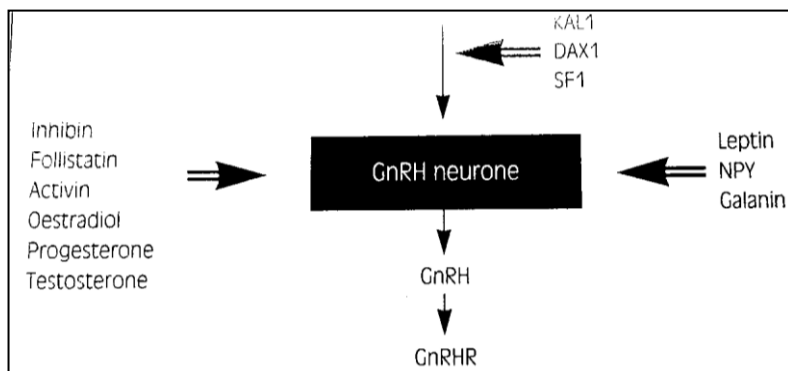
1.1.1. Γονιδιακές μεταλλάξεις

Η GnRH στην επιφάνεια των γοναδοτρόπων κυττάρων συνδέεται με τον υποδοχέα της οδηγώντας σε σύνθεση και έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Οι μεταλλαγμένοι υποδοχείς εκφράζονται φτωχά στην επιφάνεια των κυττάρων και έχουν μειωμένη ικανότητα μεταφοράς των υποθαλαμικών μηνυμάτων²².

Διάφορες μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια φαίνεται να προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό στον άνθρωπο. Μερικές από αυτές τις μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στο σύνδρομο **Kallmann**, στο σύνδρομο **DAXI**, σε πυρηνικούς υποδοχείς, στον στεροειδικό παράγοντα I, στη λεπτίνη και στην πρόδρομη μορφή **κονβερτάση I** (όπου

και μπορεί να επηρεάζουν την απελευθέρωση και επεξεργασία της GnRH), στον υποδοχέα της GnRH, στους υποφυσιακούς μεταγραφικούς παράγοντες **MESX-1**, **LMX3**, **PROP-1** καθώς και στην **FSH-LH**^{2,25}. Η παθοφυσιολογική βάση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στην πλειονότητα των μεμονωμένων περιπτώσεων παραμένει αδιευκρίνιστη ενώ και άλλα γονίδια μπορεί να εμπλέκονται. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει και ένα άλλο εμπλεκόμενο γονίδιο, το Kiss²¹ το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα που κωδικοποιεί το γονίδιο GRP54. Το πεπτίδιο αυτό βρέθηκε ότι δρα ρυθμιστικά στο αναπαραγωγικό σύστημα και ανωμαλίες ή μεταλλάξεις στο γονίδιο μπορεί να οδηγήσουν σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό¹⁰. Ωστόσο, χρειάζεται περισσότερη έρευνα όσον αφορά στα γονίδια Kiss και GRP54 ώστε να μπορούν να εξαχθούν με μεγαλύτερη βεβαιότητα ασφαλή και επιστημονικά τεκμηριωμένα συμπεράσματα²¹.

Είναι συχνά δύσκολο να γίνει η διάκριση μεταξύ ιδιοπαθούς καθυστέρησης ήβης και μη, ειδικά στα πρώιμα εφηβικά χρόνια. Η μέτρηση των γοναδοτροπινών είναι χρήσιμη στον αποκλεισμό της γοναδικής αποτυχίας. Στη διαφορική διάγνωση είναι χρήσιμος ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων απ' τον έλεγχο της GnRH και της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης³. Η χρήση ραδιοανοσολογικών μεθόδων βοηθά στον έλεγχο αυτό¹³.



Εικ. 1: Πως επιδρούν οι διάφορες ορμόνες και πεπτίδια στην υποθαλαμο-υποφυσιακή λειτουργία

1.2. Σύνδρομο Kallmann

Είναι η πιο συχνή μορφή αμιγούς υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού. Προκαλείται από τη μείωση της έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο και κληρονομείται είτε ως αυτοσωμικό επικρατούν σύνδρομο με σχετικό περιορισμό στους άρρενες ή με X φυλοσύνδετη υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομικότητα. Κατά την εμβρυική ανάπτυξη, οι νευρώνες που περιέχουν GnRH καθώς και οι οσφρητικοί νευρώνες δεν κατορθώνουν να μεταναστεύσουν στον υποθάλαμο και τον οσφρητικό βολβό αντίστοιχα. Ασθενείς με τη φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1 που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια γλυκο-πρωτεΐνη που βρίσκεται στην εξωκυττάρια ουσία, την ανοσμίνη και η οποία προάγει την νευρική ανάπτυξη και μετανάστευση. Το σύνδρομο παρατηρείται 4 φορές συχνότερα στα άρρενα άτομα απ' ό,τι στα θήλεα.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από πρωτοπαθή αμηνόρροια και παιδική φυλετική ανάπτυξη – τα οποία οφείλονται σε συγγενή απουσία ή ανεπαρκή έκκριση GnRH και κατά συνέπεια στα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών–καθώς και από ανοσμία ή υποσμία οφειλόμενη σε αγενεσία ή υποπλασία των οσφρητικών λοβών. Άλλα ευρήματα είναι το ψηλό ανάστημα, η κρυπορχία, (στους άρρενες) και η συγγενής κώφωση ή νευροαισθητήρια βαρυκοΐα. Σε ορισμένες περιπτώσεις το σύνδρομο αυτό συνδέεται και με ειδικές ανατομικές ανωμαλίες όπως δυσμορφίες στη μεσότητα του προσώπου (υπερωϊοσχιστία, λυκόστομα, λαγόχειλο) και ανώμαλη ανάπτυξη του ηθμοειδούς πετάλου. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί παρεγκεφαλιδική αταξία, ετερόπλευρη (σπάνια αμφοτερόπλευρη) και ιχθύωση³⁹. Ακόμα έχουν περιγραφεί ανωμαλίες από το ουροποιητικό (μονόπλευρη απλασία νεφρού), κολόβωμα της ίριδος και κινητική απραξία⁴⁰.

Ο βαθμός της γοναδοτροφικής έλλειψης στο σύνδρομο Kallmann ποικίλλει. Στην πλήρη μορφή του η FSH

και η LH είναι χαμηλές και δεν υπάρχει καμία ένδειξη ωρίμανσης του φύλου. Σε μερική μορφή υπάρχει μερική ανάπτυξη του φύλου και οι γοναδοτροπίνες εμφανίζονται με φυσιολογικά επίπεδα.

1.3. Κρανιοφαρυγγίωμα

Οι όγκοι αυτοί προέρχονται από επιμένοντα υπολείμματα πλακωτών επιθηλιακών κυττάρων, κατάλοιπων του θυλάκου του Rathke. Συνήθως είναι κυστικοί και περιλαμβάνουν ένα συμπαγές τμήμα.

Αναπτύσσονται σε κάθε ηλικία αλλά το 50 % εμφανίζεται στις 2 πρώτες δεκαετίες της ζωής. Κατά τη διάγνωση έχουν ποικίλο μέγεθος, συνήθως καταλαμβάνουν την υπερεφιπιακή περιοχή, τις καρωτίδες, τα οπτικά νεύρα ενώ μπορεί να εκτείνονται και προς τον υποθάλαμο και ενίοτε προς το στέλεχος⁴. Τα κρανιοφαρυγγιώματα απαντούν συχνότερα κατά την παιδική και προ-ηβική ηλικία και μπορούν να προκαλέσουν αναστολή της ανάπτυξης και της ήβης.

Οι όγκοι εμφανίζουν μικροασβεστώσεις οι οποίες γίνονται αντιληπτές με τις απεικονιστικές μεθόδους και έχουν συνήθως κυστική υφή, το περιεχόμενο της οποίας είναι πυκνότερο υγρό πλούσιο σε χοληστερίνη.

Η ανάπτυξη του όγκου είναι βραδεία, η επέκτασή του όμως στα γειτονικά μέρη και την υπόφυση, την οποία μπορεί εξ' ολοκλήρου να καταλάβει, προκαλεί ανάλογα κλινικά συμπτώματα όπως κεφαλαλγίες, διαταραχές της οπτικής οδού, άποιο διαβήτη και ανεπάρκεια της αδενόυπόφυσης.

Η βλάβη της υπόφυσης μπορεί να κυμαίνεται από απλή υπερπρολακτιναιμία λόγω πίεσης του μίσχου της υπόφυσης μέχρι πλήρους και καθολικής ανεπάρκειας της αδενόυπόφυσης που δεν είναι σπάνια και επιφέρει ανεπάρκεια των περιφερικών αδένων με εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού, υπογοναδισμού, ανεπάρκειας των επινεφριδίων και αναστολής της ανάπτυξης ή της ήβης.

Λόγω της βραδείας εξέλιξης των κρανιοφαρυγγιωμάτων η διάγνωσή τους

καθυστερεί ιδιαίτερα σε άτομα μετά την ήβη, η διαπίστωσή τους όμως είναι εύκολη με τις απεικονιστικές μεθόδους ακόμη και με τις απλές ακτινογραφίες από τις χαρακτηριστικές αποτιτανώσεις που περιέχουν.

Η θεραπεία των κρανιοφαρυγγιωμάτων που συνιστάται στην εγχείρηση (η οποία σπάνια μπορεί να είναι πλήρης) και την ακτινοβολία, είναι δύσκολη επειδή τα νεοπλασμάτα αυτά υποτροπιάζουν.



Εικ. 2: Κρανιοφαρυγγίωμα με ανομοιογενή υφή και κυστικό τμήμα στο κέντρο (MRI T1, Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη νευροχειρουργική, σελ 288)

1.4. Συγγενείς διαμαρτίες του ΚΝΣ

Κλινική και ακτινολογική εικόνα που μοιάζει με εκείνη των κρανιοφαρυγγιωμάτων εμφανίζουν οι κύστες προερχόμενες από υπολείμματα του θυλάκου του Rathke λόγω των αποτιτανώσεων που μπορεί να φέρουν. Οι κύστες αυτές εντοπίζονται κυρίως στην υπόφυση αλλά μπορούν να επεκταθούν στον υποθάλαμο και λόγω της θέσης τους προκαλούν κυρίως ανεπάρκεια της υπόφυσης. Σε αντίθεση με τα κρανιοφαρυγγιώματα δεν υποτροπιάζουν μετά την αφαίρεση.

Οι λοιποί όγκοι του υποθαλάμου (γοναδιώματα *germinomas*, τερατώματα,

μηνιγγιώματα) προκαλούν ανάλογα με την εντόπιση, μέγεθος και επέκταση αντίστοιχα συμπτώματα και βλάβες της υπόφυσης οι οποίες είναι πάντοτε της μορφής της υπολειτουργίας. Εξαιρέση αποτελούν τα χοριοκαρκινώματα που προέρχονται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και παράγουν τη χοριακή γοναδοτροφίνη *hCG* προκαλώντας πρώιμη ήβη λόγω διέγερσης της έκκρισης τεστοστερόνης από τους όρχεις.

Τα αμαρτώματα παριστούν προεξοχές νευρικού ιστού στον υποθάλαμο. Το ενδιαφέρον αυτών των πολύ σπάνιων ανατομικών μορφωμάτων έγκειται στο ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμαρτωμάτων τα οποία παράγουν *GnRH* προκαλώντας πρώιμη ήβη ή *GHRH* εκδηλώνοντας κλινικά στοιχεία μεγαλακρίας και *CRH* δημιουργώντας υπερπλασία των κορτικοτρόφων κυττάρων της αδenoϋπόφυσης.

Συγγενείς ανατομικές διαμαρτίες της περιοχής του υποθαλάμου μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές της έκκρισης των υποθαλαμικών ορμονών. Η συνηθέστερη συγγενής διαμαρτία που αφορά στον υποθάλαμο είναι οι ανωμαλίες της διάπλωσης των μορίων της μέσης γραμμής.

Η κλινική εκδήλωση των διαμαρτιών αυτών εξαρτάται από την έκτασή τους και ποικίλλει από την ύπαρξη ενός λαγόχειλου ή σχιστίας της υπερώας μέχρι την αγενεσία της υπόφυσης. Ανάλογες είναι και οι ενδοκρινικές και άλλες εκδηλώσεις της ανατομικής ανωμαλίας. Αλλά και κλινικά εμφανείς ανωμαλίες που θεωρούνται ελαφρές, όπως το λαγόχειλο, συνοδεύονται συχνά από ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών, όπως η αυξητική.

Η συμμετοχή των διαμαρτιών αυτής της φύσης στη δημιουργία υποθαλαμοϋποφυσιακών κλινικών συνδρόμων καταφαίνεται από το γεγονός ότι σε περιπτώσεις υποφυσιακού νανισμού (που χαρακτηρίζονται ως οφειλόμενες σε ιδιοπαθή ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης) ανευρίσκονται συχνά με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους υποπλασία του μίσχου (*infundibulum*) και μετατόπιση της νευροϋπόφυσης προς τη μέση προεξοχή (*median eminence*).

Εγκεφαλοκήλες μπορεί επίσης να είναι αιτίες διαταραχής της υποθαλαμο-υποφυσιακής λειτουργίας.

Ειδική συγγενής διαμαρτία που αφορά στα νευροεκκριτικά κύτταρα του υποθαλάμιου τα οποία παράγουν την GnRH απαντά στο σύνδρομο Kallman που χαρακτηρίζεται από υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και ανοσμία ή υποσμία.

Τα νευροεκκριτικά αυτά κύτταρα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη μεταναστεύουν από την περιοχή του οσφρητικού λοβού στον υποθάλαμο με τη βοήθεια πρωτεΐνης. Στο σύνδρομο Kallman η πρωτεΐνη αυτή είναι μεταλλαγμένη και υπάρχουν και άλλες ανωμαλίες της εμβρυογένεσης με αποτέλεσμα πλημμελής ή ανύπαρκτη έκκριση GnRH και άλλες νευρολογικές βλάβες.

Η υπόφυση δεν θίγεται και μπορεί να λειτουργήσει με τη χορήγηση της GnRH ή ομολόγου της υπό ασυνεχή παλμική μορφή⁶.

1.5. Άλλα αίτια

1.5.1. Φλεγμονές

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του υποθαλάμιου είναι σπάνιες και οφείλονται κυρίως στη σαρκοείδωση και το εωσινόφιλο κοκκίωμα (ιστιοκύτωση X) οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια της αδενούπόφυσης και άποιο διαβήτη. Η εντόπιση άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων (φυματίωσης, αποστήματος) στην περιοχή του υποθαλάμιου είναι εξαιρετικά σπάνιες⁶.

1.5.2. Αγγειακές παθήσεις

Οι βλάβες του υποθαλάμιου και της υπόφυσης από αιμορραγία σε περιπτώσεις τραύματος της κεφαλής δεν είναι σπάνιες. Σε νεκροτομικό υλικό σε άτομα που πέθαναν από κεφαλική κάκωση βρέθηκε υποθαλαμική αιμορραγία ή έμφρακτο σε ποσοστό 42 % και ανάλογες βλάβες στην αδενούπόφυση και

νευροϋπόφυση σε ποσοστό 16 % και 34 % αντιστοίχως.

Αγγειακά ανευρύσματα μπορούν να θίξουν υποθαλαμικές περιοχές και να προκαλέσουν υποθαλαμοϋποφυσιακά συμπτώματα. Η παρουσία αγγειακού ανευρύσματος πρέπει με μεγάλη προσοχή να αποκλεισθεί πριν από τη χειρουργική επέμβαση για ενδεχόμενο όγκο στην περιοχή⁶.

1.5.3. Τραυματισμοί

Πλήγμα στην κεφαλή, ιδιαίτερα στο μέτωπο, προκαλεί μετατόπιση του εγκεφάλου κατά τη φορά του πλήγματος ενώ η υπόφυση εγκλωβισμένη εντός του τουρκικού εφιππίου δεν μπορεί να μετατοπισθεί με αποτέλεσμα διάταση και βλάβη μέχρι διατομής του στελέχους ή καταστροφή του πυλαίου αγγειακού συστήματος. Αποτέλεσμα της υποθαλαμοϋποφυσιακής βλάβης κατά τον τραυματισμό είναι η υποφυσιακή ανεπάρκεια η οποία μπορεί να είναι και καθολική. Σε ελαφρές περιπτώσεις μπορεί να σημειωθεί μόνο υπερπρολακτιναιμία που υποδηλεί ότι η βλάβη περιορίζεται στον υποθάλαμο ή το στέλεχος⁶.

2. Υποφυσιακά αίτια

2.1. Υποϋποφυσισμός- Πανυποϋποφυσισμός

Ο υποϋποφυσισμός και ο πανυποϋποφυσισμός προκύπτει από αδυναμία έκκρισης ορμονών από την αδενούπόφυση. Όταν η ανεπάρκεια εμφανίζεται με τη μορφή της έλλειψης μιας ή περισσότερων υποφυσιακών ορμονών αναφερόμαστε σε υποϋποφυσισμό ενώ όταν πρόκειται για καθολική ανεπάρκεια της υποφύσεως αναφερόμαστε σε πανυποϋποφυσισμό. Αρχικά εκδηλώνεται με ασαφή συμπτώματα, απώλεια δυνάμεων, αδικαιολόγητη κόπωση, μυϊκή αδυναμία και ανορεξία ενώ προοδευτικά εγκαθίσταται φυσική και διανοητική νω-

θρόνητα, προτίμηση για θερμό περιβάλλον, επεισόδια σύγχυσης και υπνηλίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο πανυποϋποφυσισμός έχει αιφνίδια έναρξη (όπως π.χ. σε έμφρακτο της υπόφυσης ή σε τραυματισμό). Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν δυο οξείες, επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις, που αποτελούν συνέπεια της ανεπάρκειας ACTH και βαζοπρεσίνης

Ανεπάρκεια έκκρισης γοναδοτροπινών προ της εφηβείας προκαλεί καθυστέρηση ανάπτυξης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, αμηνόρροια καθώς και απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας και ανεπάρκεια τριχοφυΐας εφηβαίου και μασχάλης στα δυο φύλα.

Η κατάσταση αυτή υποκρύπτει τον κίνδυνο για σοβαρές επείγουσες επιπλοκές όπως:

- ενδοκρινολογική κρίση και
- αποπληξία της υπόφυσης .

Επί σοβαρής υποφυσιακής ανεπάρκειας μια ενδοκρινολογική κρίση μπορεί να πυροδοτηθεί ως αποτέλεσμα διαλείπουσας λοίμωξης.

Η αποπληξία της υπόφυσης μπορεί να προκύψει από αυτόματη αιμορραγία μέσα στον υποφυσιακό όγκο. Διάφορες καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε υποφυσιακή ανεπάρκεια όπως οι κύστες του τουρκικού εφιππίου (χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, φυματίωση, σύφιλη, σαρκοείδωση), διηθητικά νοσήματα (αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, βλεννοπολυσακχαριδώσεις), νεοπλασμάτα (μη λειτουργικά αδενώματα, κραιοφαρυγγίωμα, υπερεφιπιακό χόρδωμα, ιστιοκυττάρωση X), τραυματισμός του κρανίου καθώς και αγγειοπάθεια, συχνά σχετιζόμενη με το σακχαρώδη διαβήτη^{4,5,6}.

2.1.1. Μεμονωμένη ανεπάρκεια γοναδοτροφινών

Η μεμονωμένη ανεπάρκεια γοναδοτροφινών θα δημιουργήσει υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό.

Ιδιαίτερη μορφή του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού είναι η μεμονωμένη έλλειψη της LH.

2.1.2. Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα

Αποτελεί σπάνια αλλά συγχρόνως ενδιαφέρουσα αιτία υποφυσιακής ανεπάρκειας. Η αιτιολογία της λεμφοκυτταρικής υποφυσίτιδας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αλλά ο συχνός συνδυασμός της με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αυτόάνοση ανεπάρκεια των επινεφριδίων και κακοήγη αναιμία καθιστά την αυτοάνοση φύση της νόσου πιθανή.

Η επίπτωση στη λειτουργία της υπόφυσης επέρχεται βραδέως και όταν λείπουν τα πιεστικά φαινόμενα μπορεί να γίνει αντιληπτή λόγω της προοδευτικής εγκατάστασης που δυνατόν να φτάσει σε καθολική ανεπάρκεια.

Η συνηθέστερη και πρωϊμότερη ανεπάρκεια είναι αυτή της ACTH και της TSH σε αντίθεση με τη σειρά της ανεπάρκειας που παρατηρείται στα υποφυσιακά αδενώματα. Η διαταραχή της ACTH πιθανώς ασκεί αρνητική ρύθμιση στην έκκριση των γοναδοτροπινών μέσω της CRH που έχει βρεθεί ότι ασκεί αρνητική δράση στην έκκριση της GnRH

Με το πέρασμα του χρόνου η υπόφυση μπορεί να συρρικνωθεί λόγω ανάπτυξης ινώδους ιστού⁶.

2.2. Συγγενείς ανωμαλίες από το ΚΝΣ

Μια σειρά από μη λειτουργικούς όγκους και υποθαλαμικές βλάβες, όπως τραυματισμοί, αιματώματα και φλεγμονές, μπορούν να προκαλέσουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Οι όγκοι, όπως κραιοφαρυγγίωμα, γερίνωμα και γλοίωμα, φυματίωση και δερμοειδείς κύστες προκαλούν πιεστικά φαινόμενα και καταστροφή του υποθαλάμου με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή της GnRH και κατά συνέπεια των γοναδοτροπινών. Σε ακραίες περιπτώσεις με καταστροφή ολόκληρου του υποθαλάμου ελαχιστοποιούνται όλοι οι εκλυτικοί παράγοντες με εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού και επινεφριδιακής ανεπάρκειας⁴.

2.2.1. Μεταλλάξεις των γοναδοτροπινών

Τόσο η LH όσο και η FSH μοιράζονται την ίδια υπομονάδα - α. Το γονίδιο για την α υπομονάδα έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 6 ενώ εκείνο για την LH-β στο χρωμόσωμα 19 και αυτό της FSH- β στο χρωμόσωμα 11. Στη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί φυσικές μεταλλάξεις του γονιδίου της υπομονάδας α. Αντίθετα, έχουν περιγραφεί 5 περιπτώσεις γυναικών με μετάλλαξη στο γονίδιο της LH - β. Οι γυναίκες αυτές χαρακτηρίζονταν από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή στείριότητα, διαταραχές του κύκλου, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλές τιμές ανοσοδραστικής LH αλλά χαμηλές τιμές βιοενεργούς LH. Στην ετερόζυγο μορφή οι γυναίκες είχαν κανονικό κύκλο και ήταν γόνιμες. Μια περίπτωση με μετάλλαξη στο FSH - β γονίδιο έχει αναφερθεί σε ομόζυγο ασθενή με πρωτοπαθή αμηνόρροια, στείριότητα, χαμηλές τιμές FSH και υψηλές LH⁷.

2.2.2. Ιστιοκύττωση των κυττάρων LANGERHANS

Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από κλωνικό πολλαπλασιασμό ανώμαλων δενδριτικών ιστοκυττάρων. Η νόσος αυτή συχνά προκαλεί άποιο διαβήτη (50%). Ωστόσο, σπανιότερα, μπορεί να εμφανιστεί ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ανεπάρκεια γοναδοτροπινών και υποθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής)^{8,9}.

2.3. Αδενώματα

Τα αδενώματα της υπόφυσης αποτελούν το 8% - 10% των ενδοκράνιων όγκων. Αναπτύσσονται στον πρόσθιο λοβό του αδένα της υπόφυσης. Ο πρόσθιος λοβός δημιουργείται από την κύστη του Rathke, ένα εξωδερμικό εκκόλπιωμα, στην οροφή της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας, αμέσως μπροστά από τη στοματοφαρυγγική μεμβράνη.

Τα αδενώματα ταξινομούνται σε δυο κατηγορίες:

- Μη λειτουργικά - μη ορμονοεκκριτικά αδενώματα.
- Λειτουργικά ορμονοεκκριτικά αδενώματα.

Ανάλογα με το μέγεθος διακρίνονται σε μικροαδενώματα (<1 cm) και μακροαδενώματα (>1cm).

Τα μη εκκριτικά αδενώματα πιέζουν τον αδένα προκαλώντας έκπτωση των λειτουργιών του, ενώ τα εκκριτικά αδενώματα έχουν επιδράσεις λόγω έκκρισης ορμονών.

Τα συμπτώματα μπορούν να διακριθούν σε δυο κατηγορίες:

- Τα οφειλόμενα σε τοπική πίεση γειτονικών ιστών.
- Τα οφειλόμενα σε υπερέκκριση ορμονών.

Τα αδενώματα όταν λάβουν ικανές διαστάσεις προκαλούν διαταραχές όρασης, κεφαλαλγία, προσβολές των κρανιακών νεύρων, υπολειτουργία της υπόφυσης ή και νέκρωση του αδένα.



Εικ. 3: Ευμέγεθες αδένωμα υποφύσεως που καταλαμβάνει το βόθρο της υποφύσεως και επεκτείνεται στον υπερεφίπιακό χώρο (MRI T1, Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη νευροχειρουργική, σελ 284).

Αρχικά ο όγκος αναπτύσσεται μέσα στο τουρκικό εφίππιο. Προοδευτικά προκαλεί διάβρωση και μετασχηματισμό του εδάφους του εφίππιου και των οπισθίων κλινοειδών αποφύσεων. Στη συνέχεια, επεκτείνεται στις υπερεφίπ-πιακές δεξαμενές και προκαλεί συμπίεση του οπτικού χιάσματος, του υποθαλάμιου και της 3^{ης} κοιλίας και υδροκέφαλο. Αν αναπτυχθεί πλάγιως, έξω από το εφίππιο, μπορεί να προκαλέσει βλάβη των εγκεφαλικών συζυγιών που γειτνιάζουν¹².

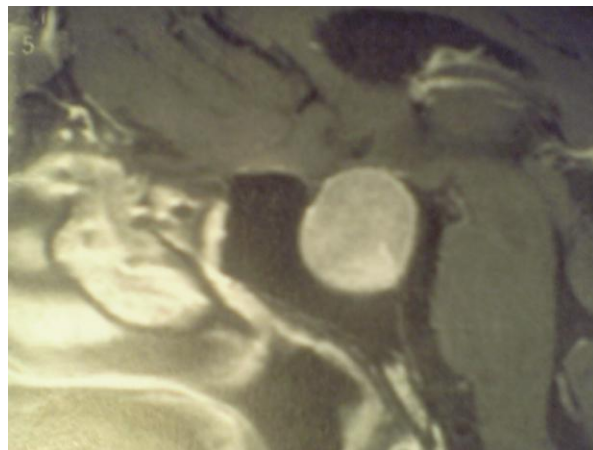


Εικ. 4: Αδένωμα υποφύσεως που περιβάλλει την δεξιά καρωτίδα (βέλος) (MRI T1, Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική, σελ. 282)

Η πίεση επίσης στον υποθάλαμο και το στέλεχος μπορεί να διακόψει τη μεταφορά των υποθαλαμικών ορμονών στην υπόφυση με αποτέλεσμα υποφυσιακή ανεπάρκεια υποθαλαμικής αιτιολογίας και την έκκριση προλακτίνης λόγω αναστολής του PIF. Μ' αυτό το μηχανισμό μη ορμονοεκκριτικά αδενώματα εμφανίζουν συχνά μέτρια αύξηση της προλακτίνης στο αίμα και ενίοτε και γαλακτόρροια χωρίς τα ίδια να παράγουν προλακτίνη^{5,6}.

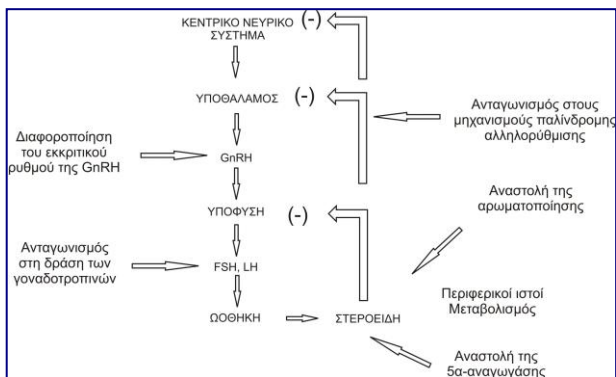
2.3.1. Προλακτινώματα

Τα αδενώματα αυτά αποτελούν το 50% του συνόλου και προκαλούν αμηνόρροια και γαλακτόρροια. Στο πλείστο των περιπτώσεων το αδένωμα έχει μικρές διαστάσεις, 3–5 mm. Μικρότερα αδενώματα δεν διακρίνονται εύκολα με τις απεικονιστικές μεθόδους και μπορεί να προκαλούν υπερπρολακτιναιμία η οποία θα χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθής.



Εικ. 5: Μετρίου μεγέθους προλακτινώμα που επεκτείνεται μέσα στο σφηνοειδή κόλπο ((MRI T1, Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη νευροχειρουργική, σελ 282)

Η στάθμη της προλακτίνης στο πλάσμα και το χρονικό διάστημα επίδρασής της δημιουργούν ένα φάσμα δυσλειτουργιών που εκτείνονται από την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου και την ανωθυλακιορρηξία, ως την αμηνόρροια και το σύνδρομο αμηνόρροιας-γαλακτόρροιας. Παρά το γεγονός ότι με χαμηλή στάθμη PRL στο πλάσμα μπορεί να συνυπάρχει προλακτινώμα (ίσως οφειόμενο σε μερική ιστική νέκρωση) συνήθως η υποψία για προλακτινοπαραγωγό όγκο της υπόφυσης τίθεται όταν η στάθμη της PRL είναι υψηλή (>150ng/ml).



Εικ. 6: Μηχανισμοί με τους οποίους η υψηλή υπερπρολακτιναιμία μπορεί να δημιουργήσει υπογοναδισμό (σύνδρομο αμηνόρροιας – γαλακτόρροιας)

Ο υποοιστρογονισμός και η αμηνόρροια που συνοδεύουν την υψηλή υπερπρολακτιναιμία οφείλονται κυρίως στην αναστολή της ωστικής έκκρισης της GnRH προφανώς μέσω της αυξημένης δραστηριότητας των οπιοειδών (β-ενδορφίνη). Τόσο η υπόφυση όσο και οι ωθήκες είναι φυσιολογικές με εξαίρεση τις περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμίας λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις αυτές συνυπάρχει και υποφυσιακή δυσλειτουργία.

Ανάλογα με το μέγεθος διακρίνονται σε μικρο- και μακροαδενώματα. Τα μεγαλαδενώματα προκαλούν διεύρυνση των οστικών τοιχωμάτων του τουρκικού εφιππίου ενώ επεκτείνονται διηθητικά και προς τα έξω. Η διόγκωση αυτή προκαλεί πιεστικά φαινόμενα με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (πονοκέφαλοι, βραδυκαρδία, τάση προς έμετο) καθώς και διαταραχές της όρασης λόγω πίεσας στο οπτικό χίασμα (πρέπει να γίνεται έλεγχος των οπτικών πεδίων)^{5,6,11}.

2.4. Γλοιώμα οπτικής οδού

Αποτελεί το 3-6% των όγκων της παιδικής ηλικίας. Το 50 % αυτών των

όγκων παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο του Recklinhausen. Εξορμώνται από το οπτικό νεύρο ή οπτικό χίασμα. Από το χίασμα μπορούν να επεκταθούν προς τα άνω και να πιέζουν το έδαφος της 3^{ης} κοιλίας. Διαφέρουν πολύ ως προς την ταχύτητα ανάπτυξης. Άλλοι αναπτύσσονται ταχέως και άλλοι παραμένουν στάσιμοι για περισσότερο από 20 χρόνια. Ανάλογα με την εντόπιση διακρίνονται σε γλοιώματα των οπτικών νεύρων, γλοιώματα του οπτικού χιάσματος και γλοιώματα του οπτικού χιάσματος με επέκταση στην 3^η κοιλία. Οι τελευταίοι όγκοι εκδηλώνονται με υδροκέφαλο, ενδοκρινικές διαταραχές και διαταραχές από την οπτική οδό⁴.

2.5. Κενό τουρκικό εφιππίο

Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι (CT, MRI) αποκάλυψαν ότι ορισμένος αριθμός ατόμων με προηβική ή μετεφηβική ανεπάρκεια της αδενόυπόφυσης ή απλή υπερπρολακτιναιμία εμφανίζει εικόνα κενού ή μερικώς κενού τουρκικού εφιππίου¹².

Η παθογένεια του κενού εφιππίου αποδίδεται είτε σε πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού της υπόφυσης και δημιουργία μιας κήλης είτε στην ύπαρξη υποφυσιακού αδενώματος το οποίο κατά-στράφηκε έπειτα από αποπληξία και δημιούργησε ένα κενό. Συγγενής ανωμαλία του διαφράγματος της υπόφυσης μπορεί να διευκολύνει την επέκταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού εντός του τουρκικού εφιππίου.

Το κενό τουρκικό εφιππίο συνοδεύεται συχνά από διεύρυνση ή σημεία βλάβης του εφιππίου, όπως η λέπτυνση του τοιχώματός του.

Τα συμπτώματα είναι ένα μίγμα συμπτωμάτων υποφυσιακού αδενώματος και υποφυσιακής ανεπάρκειας και εμφανίζουν ποικιλία εκδηλώσεων.

Πολλές περιπτώσεις είναι τελείως ασυμπτωματικές⁴.



Εικ. 7: Αξονική τομογραφία κενού τουρκικού επιππίου. Στη θέση της υπόφυσης απεικονίζεται μια υπόπυκνη περιοχή (CT, Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη νευροχειρουργική, σελ 134)

2.6. Άλλα αίτια

2.6.1. Χημειοθεραπεία

Οι βλάβες στις γονάδες μετά από χημειοθεραπεία είναι καλά τεκμηριωμένες στους ενήλικες. Οι ωοθήκες πριν και κατά την ήβη είναι περισσότερο ανθεκτικές στην κυκλοφωσφαμίδη σε σχέση με τις ωοθήκες κατά την ενήλικη ζωή και γενικά είναι περισσότερο ανθεκτικές απ' τους όρχεις¹⁶. Η βλάβη που προκαλείται απ' την κυκλοφωσφαμίδη είναι δόσοεξαρτώμενη και ίσως αναστρέψιμη¹⁴. Η προσθήκη ουσιών όπως η βουσουλφάνη φαίνεται να προκαλεί μόνιμη βλάβη¹⁵. Επίσης, έχει βρεθεί ότι συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη καθυστέρηση της ήβης απ' ότι η χημειοθεραπεία μόνη της¹⁷.

2.6.2. Ακτινοθεραπεία

Γοναδική δυσλειτουργία μπορεί να προέλθει είτε από άμεση ακτινοβολή των γονάδων, είτε, λιγότερο συχνά, από ακτινοβολή του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα. Παιδιά που έχουν λάβει ακτινοβολία για θεραπεία όγκων του εγκεφάλου και τραχήλου καθώς και αυτά που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία για προφύλαξη του ΚΝΣ σε οξεία λευχαιμία κινδυνεύουν να εμφανίσουν είτε πρώιμες είτε όψιμες εκδηλώσεις. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της ηλικίας της διάγνωσης, ηλικίας έναρξης της ήβης, δόσης της ακτινοβολίας, διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων, συνεδριών ακτινοβολήσης (κατακερματισμός δόσης) και καθυστέρησης ήβης.

Καθυστερημένη ήβη έχει αναφερθεί σε κορίτσια που έλαβαν ολόσωμη ακτινοβολή σε αντίθεση με ασθενείς που πριν την ακτινοβολή έδωσαν μέρος του μυελού των οστών τους και μετά τον πήραν πίσω, οι οποίες και εμφάνισαν φυσιολογική ήβη²⁷. Πρώιμη ή και φυσιολογική ήβη έχει αναφερθεί ύστερα από ακτινοβολή (κρανιακή) μέχρι τη δόση των 18Gy¹⁸. Σε αντίθεση με δόσεις μεγαλύτερες των 40Gy που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία συμπαγών όγκων κοντά στον υποθάλαμο¹⁹. Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι παιδιά που ακτινοβολήθηκαν μέχρι τη δόση των 25Gy για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε ηλικία μικρότερη των 7 ετών είχαν φυσιολογική ανάπτυξη της ήβης. Αντίθετα, παιδιά που ακτινοβολήθηκαν αργότερα εμφάνισαν καθυστέρησης ήβη²⁸.

2.6.3. Φάρμακα

Η λήψη φαρμάκων με κατασταλτική δράση επί της GnRH(π.χ. αντισυλληπτικά) μπορεί, σπάνια, να οδηγήσει σε αμηνόρροια. Ωστόσο, νεότερα στοιχεία φαίνεται να αντικρούουν αυτή τη θεωρία¹¹.

2.6.4. Νευρογενής ανορεξία

Ένα από τα πλέον περίπλοκα στοιχεία που χαρακτηρίζει τις ασθενείς με υποθαλαμική αμηνόρροια είναι το ευρύ φάσμα των βιοχημικών διαταραχών στις γοναδοτροπίνες και τις ορμόνες του φύλου που μπορεί να παρατηρηθεί. Αν υπάρχει πλήρης ανεπάρκεια στην ενδογενή ανεπάρκεια LHRH, όπως συχνά συμβαίνει στις βαριές περιπτώσεις νευρογενούς ανορεξίας, η συγκέντρωση LH, FSH σε τυχαίο δείγμα αίματος είναι πολύ χαμηλή και συχνά αυτή της LH, για άγνωστους λόγους, σημαντικά χαμηλότερη της FSH.

Επειδή μια τέτοια πλήρης έλλειψη, εξαρτώμενης από την LHRH, έκκρισης γοναδοτροπινών συνοδεύεται από σημαντική οιστρογονική ανεπάρκεια, μια πιθανή εξήγηση για τη σχετική διατήρηση έκκρισης FSH στις ασθενείς αυτές είναι η απουσία αρνητικού ανατροφοδοτικού μηχανισμού στην έκκριση της από τα οιστρογόνα. Άλλη εξήγηση θα μπορούσε να στηριχθεί στην πιθανότητα να υπάρχει δεύτερος, ξεχωριστός για την FSH παράγοντας του οποίου η έκκριση δεν επηρεάζεται τόσο όσο της LHRH στην υποθαλαμική αμηνόρροια. Ανεξάρτητα από τον μηχανισμό, ο συνδυασμός χαμηλής LH με φυσιολογικά επίπεδα ωοθυλακικής φάσης FSH είναι συχνός στον τύπο αυτό της υποθαλαμικής αμηνόρροιας.

Αν και τα κλινικά και βιοχημικά αυτά ευρήματα στοιχειοθετούν το πλαίσιο της ολικής ανεπάρκειας LHRH, συχνότερα οι ασθενείς αυτές έχουν μερική διαταραχή στην ενδογενή έκκριση LHRH, έτσι ώστε τα περιφερικά επίπεδα γοναδοτροπινών να ποικίλουν εξαρτώμενα από τη συγκεκριμένη περίοδο που γίνεται η τυχαία αιμοληψία. Οι ορμονικές μεταβολές που εμφανίζονται στη νευρογενή ανορεξία φαίνεται να οφείλονται στην απώλεια βάρους και δεν υπάρχουν ενδείξεις για πρωτοπαθή υποθαλαμική βλάβη στο σύνδρομο αυτό.

Η υποθαλαμική αμηνόρροια πρέπει να ναι πάντα μια διάγνωση συσχετισμού και αποκλεισμού. Γι' αυτό πρέπει πρώτα να αποκλειστούν βάσει ιστορικού, ανατομικές διαταραχές του

άξονα υποθάλαμος -υπόφυση και όγκοι που εκκρίνουν προλακτίνη.

2.6.5. Πρωταθλητισμός (εξεσημασμένη άσκηση) – Ελάττωση σωματικού βάρους

Το σωματικό βάρος σε σχέση με το ύψος και ιδιαίτερα η ποσότητα του σωματικού λίπους φαίνεται να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για την κυκλικότητα της έμμηνης ρύσης. Ακραίες διαφοροποιήσεις του σωματικού βάρους (λίπους), παχυσαρκία ή απίστευτη, καταλήγουν τελικά σε αμηνόρροια διατρέχοντας όλο το φάσμα των διαταραχών του άξονα ΥΥΩ (υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες), που συμπεριλαμβάνει την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου (συχνο-μηνόρροια), ανωοθυλακιόρρηξη (αραιο-μηνόρροια) και δευτεροπαθή αμηνόρροια.

Πιθανολογείται ότι η συνολική ποσότητα του λιπώδους ιστού μπορεί να εκφραστεί σε επίπεδα που είναι κρίσιμα τόσο για την εμμηναρχή, όσο και για τη διατήρηση της κυκλικότητας της έμμηνης ρύσης. Στην ηλικία των 13 ετών το κρίσιμο επίπεδο του σωματικού λίπους στη σχέση βάρος / ύψος για την εμμηναρχή είναι 17%, ενώ, την ηλικία των 16 ετών το αντίστοιχο κρίσιμο επίπεδο για τη διατήρηση της έμμηνης ρύσης είναι 22%. Απώλεια του σωματικού βάρους σε ποσοστό 10 – 15 % αντιστοιχεί στο 1/3 του σωματικού λίπους, και έχει ως αποτέλεσμα την πτώση κάτω από το όριο του 17% με καθυστέρηση της εμμηναρχής ή την πτώση κάτω του 22 % με διαταραχές της έμμηνης ρύσης.

Η αναπαραγωγική λειτουργία επηρεάζεται γενικώς από την ποσότητα του λίπους του σώματος. Το τελευταίο αποτελεί τόπο αφ' ενός παραγωγής ορμονών, π.χ. οιστρογόνων από ανδρογόνα και αφ' ετέρου μεταβολισμού και αποθήκευσης στεροειδών ορμονών. Τα τελευταία χρόνια η ανακάλυψη της λεπτίνης έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η ουσία αυτή αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ του περιφερικού λίπους και του ΚΝΣ, παρέχοντας έτσι την πληροφορία στους νευρώνες της GnRH

σχετικά με την επάρκεια ενέργειας, ώστε να μπορέσει το άτομο να ανταποκριθεί στη διαδικασία της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος.

Μια τέτοια πληροφορία μπορεί να αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη της δραστηριοποίησης του υποθαλάμου και την έκκριση της GnRH, αν και έχει αμφισβητηθεί κατά πόσον η λεπτίνη αυξάνει στο περιφερικό αίμα πριν την έναρξη της ήβης. Στην θεωρία με τη λεπτίνη εμπλέκεται το νευροπεπτίδιο Y. Αυτός ο νευροδιαβιβαστής πιθανώς προάγει την αναζήτηση τροφής ενώ αντίθετα η μείωση των επιπέδων του επάγει το αίσθημα του κορεσμού. Η λεπτίνη συνδέεται με υποδοχείς στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου προκαλώντας μείωση του νευροπεπτιδίου Y, επάγοντας έτσι το αίσθημα του κορεσμού^{5,22}.

Οι καταστάσεις που οδηγούν σε μεγάλη απώλεια βάρους είναι η εφαρμογή αυστηρής διαίτας είτε οικειοθελώς για λόγους αισθητικής ή επαγγελματικούς λόγους, είτε παθολογικά (ψυχογενής ανορεξία). Στην περίπτωση των αθλητών μπορεί να γίνει λανθασμένη εκτίμηση, διότι στον υπολογισμό η απώλεια του λιπώδους ιστού μπορεί να αντικαθίσταται από το βάρος της αναπτυγμένης μυϊκής μάζας με αποτέλεσμα το σωματικό βάρος να παραμένει αναλλοίωτο.

Η φυσική άσκηση εκπροσωπεί μια κατάσταση φυσικού στρες που διαταράσσει την ομοιόσταση του οργανισμού. Στον στρεσογόνο παράγοντα της φυσικής άσκησης το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) αντιδρούν παίρνοντας μέρος στην προσπάθεια διατήρησης της ομοιόστασης και της φυσιολογικής κατάστασης του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Η φυσιολογική ωστόσο ανταπόκριση του οργανισμού στην άσκηση είναι η καταστολή του άξονα ωοθηκών – επινεφριδίων.

Ιδιαίτερα στον πρωταθλητισμό (υπέρμετρος σωματικός κάματος), στη διαίτα, που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ορισμένου σωματικού βάρους και που οδηγεί στη μείωση του συνολικού

σωματικού λίπους, προστίθενται και τα επακόλουθα του stress που συνυπάρχει. Το πόσο σημαντικό ρόλο παίζει το stress φαίνεται από το γεγονός ότι σε αμηνorroϊκές χορεύτριες ή αθλήτριες επανεμφανίσθηκε η εμμηνορρυσία σε διαλείμματα άσκησης παρότι το σωματικό βάρος παρέμεινε το ίδιο.

Η ενδοκρινική εικόνα που κυριαρχεί στην υπέρμετρη σωματική άσκηση εμφανίζεται με μείωση των γοναδοτροπινών, αύξηση της αυξητικής ορμόνης, PRL, T και των ενδορφινών. Η υπερπρολακτιναιμία είναι παροδικής μορφής και έτσι δεν ενοχοποιείται για την υποθαλαμική καταπίεση. Αντίθετα, η αύξηση της στάθμης της μελατονίνης φαίνεται να δρα ανασταλτικά στην ωστική έκκριση της GnRH. Τέλος, στις αμηνorroϊκές αθλήτριες παρατηρείται παράλληλα αναστολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς με μείωση της στάθμης της TSH, T₃ και T₄ στο πλάσμα. Σ' αυτή την ενδοκρινική κατάσταση προστίθενται και οι επιδράσεις που απορρέουν από το stress και που είναι η αύξηση της ACTH, της κορτιζόλης, των κορτικοστεροειδών, της β-ενδορφίνης κ.λ.π.

Η συνισταμένη όλων αυτών των ορμονικών διαφοροποιήσεων επικεντρώνεται στην αναστολή της συχνότητας και του εύρους των ωστικών ώσεων της GnRH, που ανάλογα με το βαθμό αναστολής κλιμακώνεται από την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου σε ανωθυλακιορρηξία, για να καταλήξει σε αμηνόρροια³¹.

Η συνεχής διαίτα για αισθητικούς ή επαγγελματικούς λόγους αναδύει με την πάροδο του χρόνου μια νευρωτική προσήλωση, που εκφράζεται ως ανορεκτική αντίδραση και που αποτελεί το αρχέγονο στάδιο της ψυχογενούς ανορεξίας²⁰.

Σε μερικές γυναίκες η άσκηση προκαλεί απώλεια του λίπους του σώματος που δεν ελέγχεται με τη μέτρηση του ολικού σωματικού βάρους και έτσι δεν είναι σαφές αν ο υπογοναδισμός οφείλεται άμεσα σε απώλεια του λίπους του σώματος ή στην άσκηση αυτή καθ' αυτή. Μελέτη της κατά ώσεις έκκρισης των γοναδοτροπινών δείχνει απουσία ώσεων. Η απάντηση των γοναδοτροπινών στην εξωγενή χορήγηση GnRH συνήθως

είναι φυσιολογική. Ανάκτηση του σωματικού βάρους και διακοπή της άσκησης έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της φυσιολογικής γοναδικής λειτουργίας²⁶.

Πίνακας 1: Η ορμονική κατάσταση στην εγκατεστημένη ψυχογενή ανορεξία και στον πρωταθλητισμό (-μείωση, +αύξηση, 0 φυσιολογική)

Παράμετροι	Ψυχογενής Ανορεξία	Πρωταθλητισμός
Σωματικό βάρος	- -	-,0
FSH - LH	-	-
ACTH	+	+
Κορτιζόλη	+	+
Κορτικοστεροειδή	+	+
Αυξητική ορμόνη	0	+
TSH	0	-
T ₄	0	-
T ₃	-	-
E ₂	-	-
T	+	+
Μελατονίνη	0	+
PRL	0	+,0
β- ενδορφίνη	+	+

2.6.6. Άλλα

Διάφοροι άλλοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν είτε άμεσα είτε, συνηθέστερα, μέσω ποικίλων μηχανισμών σε καθυστερημένη ήβη. Ανάμεσα στα άλλα αίτια που προκαλούν υποφυσιακή ανεπάρκεια είναι η αιμοχρωμάτωση. Η αιμοχρωμάτωση μπορεί να συνοδεύεται από υποφυσιακή ανεπάρκεια λόγω της διήθησης της αδενοϋπόφυσης από σίδηρο.

Επιπλέον τραύματα του κρανίου (ιδίως της βάσεως) μπορούν να προκαλέσουν καταστροφή της υπόφυσης λόγω διακοπής της αιμάτωσης, ανευρύσματα της έσω καρωτίδας, αμαρτώματα, νεοπλασματικές μεταστάσεις, φλεγμονές ειδικές και μη ειδικές αν και αποτελούν εξαιρετικά σπάνιες αιτίες υποφυσιακής βλάβης.

Συχνή αιτία, ή ορθότερο, επιδείνωση μιας υπάρχουσας υποφυσιακής ανεπάρκειας είναι εκείνη που παρατηρείται ύστερα από αφαίρεση ενός υποφυσιακού αδενώματος, κυρίως όταν

είναι ογκώδες ή όταν η εγχείρηση έγινε από τη διαμετωπιαία οδό. Οι χειρισμοί για την αφαίρεση του αδενώματος και οι αναπόφευκτες αγγειακές βλάβες συνεπάγονται, συνήθως, μεγαλύτερη έκπτωση της λειτουργίας της υπόφυσης από εκείνη που προϋπήρχε⁶.

Επιπλέον μια σειρά από άλλες καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές της γοναδικής έκκρισης. Από διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι ενδοκρινικές διαταραχές όπως π.χ. ο υπό - και ο υπερθυρεοειδισμός μπορούν να διαταράξουν την ομαλή λειτουργία του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα²⁹. Ακόμα, χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η νόσος Crohn μπορεί να σχετίζονται με την καθυστερημένη ήβη. Δυο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι η χρόνια υποθρεψία και οι άμεσες επιδράσεις των φλεγμονωδών παραγόντων που εκκρίνονται από το φλεγμένον έντερο και οι οποίοι δρουν σε πολλαπλά επίπεδα της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Ως και αλλαγές περιβάλλοντος (ταξίδια, αλλαγή τόπου διαμονής κλπ) μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές της έκκρισης των γοναδοτροπινών και καθυστέρηση της ήβης, ειδικά αν η αλλαγή περιβάλλοντος δε συμβαδίζει με την επιθυμία του ατόμου ή για διάφορους λόγους επισυμβαίνει τακτικά⁴¹.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι ιντερλευκίνες 1 και 6 μπορούν να εμποδίσουν την στεροειδογένεση στις ωοθήκες καθώς και την έκκριση της GnRH ενεργοποιώντας νευροενδοκρινικά κυκλώματα που περιέχουν τον εκλυτικό παράγοντα της κορτικοτροπίνης και βαζοπρεσίνη^{23,24}. Τέλος έχει ενοχοποιηθεί και το άσθμα στην καθυστέρηση της ήβης, κυρίως λόγω της φαρμακευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή³⁰.

2.6.7. Καταστάσεις έντονου stress

Σε κατάσταση στρες, ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (HPA) ασκεί μια ανασταλτική δράση στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας.

Η κορτικοτροπίνη που απελευθερώνεται στο στρες αναστέλλει την έκκριση του εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών (GnRH) στον υποθάλαμο, τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση καθώς και την έκκριση των ωοθηκικών οιστρογόνων και της προγε-στερόνης. Αυτές οι δράσεις ευθύνονται για την εκδήλωση της υποθαλαμικής αμηνόρροιας του στρες, που παρατηρείται σε καταστάσεις άγχους και κατάθλιψης, σε πολυτόκους, σε γυναίκες με διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες, έπειτα από μακροχρόνια εξαντλητική άσκηση, καθώς και στον υπογοναδισμό τον οφειλόμενο στο σύνδρομο Cushing.

Επιπλέον ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτρόπου ορμόνης (CRH) καθώς και οι υποδοχείς της έχουν απομονωθεί στην πλειοψηφία των ιστών του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως στη μήτρα, τις ωοθήκες και τον πλακούντα. Ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης έχει βρεθεί επίσης σε περιφερικές φλεγμονώδεις εστίες όπου και προωθεί την φλεγμονώδη διεργασία.

Ο πλακουντιακός εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (CRH) συμμετέχει επίσης στη φυσιολογία της εγκυμοσύνης και στη διαδικασία του τοκετού. Ειδικότερα, τα κυκλοφορούντα επίπεδα του πλακουντιακού παράγοντα CRH είναι υπεύθυνα για τη φυσιολογική αύξηση της κορτιζόλης στο τελευταίο μισό της εγκυμοσύνης. Αυτή η αύξηση της κορτιζόλης συνοδεύεται από καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση κυανώσεων, καταστολής και κατάθλιψης καθώς και την αυξημένη εκδήλωση αυτοάνοσων φαινομένων στο τελευταίο μισό της κύησης^{32,33,34,35,36,37,38}.

Κλινική εικόνα πρωτοπαθούς αμηνόρροιας

*Μηναρατζόγλου Αλίκη
Χατζηϊωαννίδου Κυριακή
Χατζηκόκκινου Παρασκευή*

Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια, η οποία διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Σαν πρωτοπαθή αμηνόρροια ορίζεται η μη αυτόματη εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως μέχρι το 15ο έτος της ηλικίας ή μέσα σε τρία έτη μετά από την πλήρη ανάπτυξη των μαστών. Μπορεί να οφείλεται σε γενικά αίτια (πχ νόσους) ή παθήσεις του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες – μήτρα. Στην πρώτη περίπτωση το αίτιο αποτελεί μια σοβαρή χρόνια πάθηση όπως για παράδειγμα συγγενής καρδιοπάθεια, αιμολυτική αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, νόσος Cushing και ο υποθυρεοειδισμός. Οι καταστάσεις αυτές αναγνωρίζονται εύκολα από την ειδική συμπτωματολογία τους που είναι έκδηλη και χαρακτηριστική. Συνήθως στις περιπτώσεις αυτές συνυπάρχει αναστολή του αναστήματος.

Στη δεύτερη περίπτωση, δηλαδή σε παθήσεις του άξονα υποθάλαμος–υπόφυση–ωοθήκες–μήτρα διακρίνουμε δυο κατηγορίες:^{47,76,77}

1. Περιπτώσεις χωρίς ανάπτυξη μαστών
2. Περιπτώσεις με κανονική ανάπτυξη μαστών (πίνακας 1)

Πίνακας 1: Ταξινόμηση αμηνόρροιών

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΩΝ

1. πρωτοπαθής αμηνόρροια με έλλειψη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
 - α) υποθαλαμική ανεπάρκεια απότοκος ανώμαλης έκλυσης GnRH
 - β) μεμονωμένη γοναδοτροπική ανεπάρκεια
 - γ) γοναδική βλάβη λόγω γενετικής ανωμαλίας
2. πρωτοπαθής αμηνόρροια με κανονική ανάπτυξη μαστών και χωρίς μήτρα
 - α) Θηλεοποιητικός όγκος
 - β) συγγενής απλασία μήτρας
3. πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια με δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου
 - α) υποθάλαμο – υποφυσιακά αίτια
 - β) ωοθηκικά αίτια
 - γ) αίτια από τη μήτρα

Συγκεκριμένα στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμηνόρροιας χωρίς ανάπτυξη μαστών η έλλειψη ανάπτυξης του μαζικού αδένος, ο οποίος είναι ευαίσθητος στην οιστρογονική δράση, σημαίνει ότι οι ωοθήκες δεν λειτούργησαν ποτέ. Τα σύνδρομα, συνεπώς, που ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία χαρακτηρίζονται από πλήρη έλλειψη της λειτουργίας των ωοθηκών που παρατηρείται σε δύο περιπτώσεις:

- α) όταν υπάρχει ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών είτε συγγενής είτε επίκτητη, λόγω βλάβης του υποθάλαμο – υποφυσιακού άξονα ή κατόπιν δράσης ανασταλτικών ουσιών στην έκκριση τους
- β) όταν υπάρχει έλλειψη ωοθηκών ή του λειτουργικού τμήματος των ωοθηκών, όπως στις δυσγενετικές ωοθήκες των χρωματοσωμικών ανωμαλιών (πίνακας 2) ή καταστροφή του ωοθηκικού ιστού ή αδυναμία ανταπόκρισης στη διέγερση των γοναδοτροφινών.^{48,78,79}

Σε όλες τις περιπτώσεις η έλλειψη αυτόματης ανάπτυξης των μαστών αποτελεί σημαντικό κλινικό σημείο για τον προσανατολισμό της διάγνωσης και για τον αποκλεισμό των άλλων μορφών πρωτοπαθούς αμηνόρροιας με ανάπτυξη μαστών. Οι περιπτώσεις χωρίς ανάπτυξη μαστών έχουν και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν το διαχωρισμό μεταξύ τους. Ένα από αυτά είναι το ανόστημα.

Πίνακας 2. Πρωτοπαθής αμηνόρροια λόγω γοναδικής βλάβης

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ ΛΟΓΩ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ
1. Σύνδρομο Turner (45xo) 2. Ανωμαλία κατασκευής του χρωμοσώματος X 3. Μωσαϊκό 4. Αμιγής γοναδική δυσγενεσία(46xx) με ταινιοειδείς γονάδες

Σύμφωνα με το μορφολογικό κριτήριο του αναστήματος οι ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια χωρίς μαστούς διαιρούνται σε τρεις υποομάδες: στους ασθενείς με κανονικό, χαμηλό ή μέτριο ανάστημα (πίνακας 3).^{76,78,80}

Πίνακας 3: Χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κλινική εικόνα

ΝΟΣΟΣ	ΑΝΑΣΤΗΜΑ/ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	FSH	LH	ΟΙΣΤΡΟΓ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER (45XO)	- Χαμηλό ανάστημα - Σεξουαλικός παιδισμός - Ταινιοειδείς ωθήκες - Συγγενείς ανωμαλίες	↑	↑	↓	Οιστρογονοθεραπεία - ανάπτυξη μαστών -αποφυγή οστεοπόρωσης
ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ X	- Χαμηλό ανάστημα (εάν λείπει το κοντό σκέλος του X) - Κανονικό ανάστημα (εάν λείπει το μακρύ σκέλος του X) - Ταινιοειδείς ωθήκες - Σεξουαλικός παιδισμός	↑	↑	↓	Οιστρογονοθεραπεία - ανάπτυξη μαστών -αποφυγή οστεοπόρωσης
ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ (46XX)ΜΕ ΤΑΙΝΙΟΕΙΔΕΙΣ ΓΟΝΑΔΕΣ	- Κανονικό ανάστημα - Σεξουαλικός παιδισμός	↑	↑	↓	Οιστρογονοθεραπεία - ανάπτυξη μαστών -αποφυγή οστεοπόρωσης
ΜΩΣΑΪΚΟ X/XX X/XXX	- Μεγάλη ποικιλία στο φαινότυπο - Γενικά υψηλότερα του μέσου όρου	↑	↑	↓	Οιστρογονοθεραπεία - ανάπτυξη μαστών -αποφυγή οστεοπόρωσης
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: 0,6 mg έως 2,5mg την ημέρα και την τελευταία εβδομάδα του κύκλου ένα προγεσταγόνο 10mg → αποφυγή νεοπλασίας ενδομητρίου.					

1.1. Ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια χωρίς μαστούς και με κανονικό ανάστημα

Στην ομάδα αυτή ανήκει το μεγαλύτερο ποσοστό των πρωτοπαθών αμηνόρροιών. Μορφολογικά, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από το φυσιολογικό ύψος, την τάση για μακροσκελία και την ελλειπή ή αραιή τρίχωση του εφηβαίου. Η αμηνόρροια μπορεί να οφείλεται σε συγγενή έλλειψη γοναδοτροφινών οπότε καλείται υπογοναδοτροφική αμηνόρροια ή σε ωθητική ανωμαλία οπότε ονομάζεται υπεργοναδοτροφική αμηνόρροια, διότι στην περίπτωση αυτή οι γοναδοτροφίνες εκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες λόγω έλλειψης των ωθητικών ορμονών.

Η στάθμη των γοναδοτροφινών στο αίμα και η απάντηση τους στη διέγερση με GnRH αποτελεί σημαντικό διαχωριστικό κριτήριο. Η διάκριση των δύο μορφών της αμηνόρροιας έχει μεγάλη προγνωστική σημασία, γιατί στην περίπτωση της υπογοναδοτροφικής αμηνόρροιας είναι δυνατή η πρόκληση ωορρηξίας με τη χορήγηση γοναδοτροφινών και η τεκνοποίηση.

Η υπογοναδοτροφική πρωτοπαθής αμηνόρροια είναι η πιο συχνή μορφή πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Η πάθηση είναι συγγενής και πιστεύεται ότι οφείλεται σε μη μετανάστευση των νευροεκκριτικών κυττάρων που παράγουν την GnRH από τον οσφρητικό λοβό στον υποθάλαμο ή ακόμα σε απλασία τους, η οποία προκαλεί ανα-

στολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών.

Η βασική έκκριση των γοναδοτροφινών είναι μικρότερη από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Η διέγερση με GnRH προκαλεί ελάχιστη ή καθόλου απάντηση και αυτό αποτελεί το βασικό διαγνωστικό στοιχείο της υπογοναδοτροφικής αμηνόρροιας που μαζί με τη διάγνωση της πάθησης ενέχει και την ευνοϊκή πρόγνωση για τη μελλοντική τεκνοποίηση. Επανειλημμένη διέγερση όμως με GnRH προκαλεί διέγερση των γοναδοτροφινών, γεγονός που αποδεικνύει τη λειτουργική ακεραιότητα των γοναδοτρόπων κυττάρων και τη δευτεροπαθή του υπολειμματική που οφείλεται σε υποθαλαμική ανωμαλία.

Οι ασθενείς αυτοί ενηλικιώνονται και ζουν τα υπόλοιπα χρόνια της ζωής τους χωρίς καμία άλλη εκδήλωση υποθαλαμικής ανωμαλίας. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει και βλάβη της οσφυρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με ανοσμία. Το σύνδρομο αυτό (Kallmann) είναι συχνότερο στους άνδρες.^{42,49,76,77,79} Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι τυπική ενός ατόμου με κανονικό ανάστημα ενήλικα, αλλά χωρίς ανάπτυξη μαστών και χωρίς ή με ελάχιστα στοιχεία ήβης. Το ύψος είναι κανονικό και ορισμένες φορές υπάρχει τάση για μακροσκελία. Οι μαστοί δεν έχουν αναπτυχθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις η πτυχή που δημιουργεί το λίπος του θώρακα δίνει την εντύπωση μαστών, αλλά η ψηλάφηση αποκαλύπτει την έλλειψη του μαζικού αδένου. Η τριχοφυΐα στη μασχάλη ή το εφήβαιο λείπει ή είναι λίγη και αραιή (Εικόνα 1).



Εικ. 1: Υπογοναδοτροφική πρωτοπαθή αμηνόρροια. Κανονικό ύψος, έλλειψη μαστών (πτυχή λίπους δίνει την εντύπωση μαστών), έλλειψη τριχώσης εφηβαίου.

1.2. Ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια χωρίς μαστούς και χαμηλό ανάστημα.

Στην ομάδα αυτή ανήκουν δυο νόσοι:

- 1) ο υποφυσιακός νανισμός και
- 2) Η τυπική μορφή του συνδρόμου της γοναδικής δυσγενεσίας (σύνδρομο Turner) που διαχωρίζονται εύκολα κλινικά και εργαστηριακά.^{48,79,80}

Ο υποφυσιακός νανισμός διακρίνεται εύκολα από τη μεγάλη καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, τη χαρακτηριστική μορφολογία, την παντελή έλλειψη στοιχείων της ήβης, την ανεπάρκεια των άλλων ενδοκρινών αδένων που συνήθως συνυπάρχει και από τις χαμηλές γοναδοτροφίνες. Το σύνδρομο Turner εκτός από το βραχύ ανάστημα, εμφανίζει τις χαρακτηριστικές σωματικές ανωμαλίες από τις οποίες αναγνωρίζεται εύκολα με την κλινική εξέταση και από τις υψηλές γοναδοτροφίνες

1.3. Ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια χωρίς μαστούς, με υπερτρίκωση και μέτριο ανάστημα

Η ασθενής η οποία έχει έλλειψη ανάπτυξης μαστών και πρωτοπαθή αμηνόρροια και συγχρόνως εμφανίζει υπερτρίκωση και μέτριο ανάστημα, διαμόρφωσε την κλινική αυτή εικόνα επειδή δέχτηκε για μακρύ χρονικό διάστημα πριν από την ήβη την επίδραση μεγάλων ποσών ανδρογόνων.



Εικ. 2: Ασθενής με πρωτοπαθή αμηνόρροια χωρίς μαστούς, με υπερτρίκωση και μέτριο ανάστημα.

Αυτό συμβαίνει στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων η οποία μπορεί να μείνει αδιάγνωστη μέχρι την εποχή της ήβης ή να εμφανιστεί με ελαφριά μορφή σαν πρόιμη ήβη που συνεχίζεται μετά την ηλικία της ήβης σαν πρωτοπαθής αμηνόρροια. Η

διάγνωση δεν παρουσιάζει δυσκολίες. Υπάρχει το ιστορικό της πρόιμης ήβης και η υπερτροφία της κλειτορίδας και συχνά η ελαφριά μορφή της ανωμαλίας του ουρογεννητικού κόλπου (Πίνακας 4 & 5).

Πίνακας 4:

Υπερτρίκωση:	υπερβολική ανάπτυξη τριχοφυΐας ή παρουσία τριχοφυΐας σε περιοχές του σώματος της γυναίκας, που κανονικά δε θα έπρεπε να υπάρχει.
Αρρενοποίηση:	ανάπτυξη ανδρικών δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε γυναίκες (υπερτρίκωση, ακμή, βράγχος φωνής, αύξηση μυών, αύξηση της libido)
Αποθηλεοποίηση:	ολιγομηνόρροια, αμηνόρροια, ατροφία μαστών, ελάττωση παραγωγής τραχηλικής βλέννης – κολλικού υγρού)
Αμηνόρροια με υπερτρίκωση → συμπτώματα αρρενοποίησης, αποθηλεοποίηση	

Πίνακας 5: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

1. ΙΔΙΟΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ:
 - α) ΙΔΙΟΠΑΘΗ
 - β) ΟΙΚΟΓΕΝΗ
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ
3. ΩΟΘΗΚΙΚΑ ΑΙΤΙΑ:
 - α) ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ
 - β) ΥΠΕΡΘΗΚΩΣΗ ΩΟΘΗΚΗΣ
 - γ) ΟΓΚΟΙ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΟΙ
 - δ) ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΕΩΣ
4. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ:
 - α) ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ
 - β) ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ
5. ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING
6. ΙΑΤΡΟΓΕΝΗ ΑΙΤΙΑ
7. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ :
 - α) ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ
 - β) ΑΤΕΛΗ ΜΟΡΦΗ ΘΗΛΕΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΟΡΧΙ
8. ΔΙΑΦΟΡΑ :
 - α) ΑΚΡΟΜΕΓΑΛΙΑ
 - β) ΠΟΡΦΥΡΙΑ

α) σε ανωμαλία του τελικού οργάνου από το οποίο θα εμφανιστεί η αιμορραγία (μήτρα).

β) σε ανεπαρκή έκκριση οιστρογόνων, η οποία προκάλεσε στην αρχή της ήβης την ανάπτυξη των μαστών, λόγω της ευαισθησίας τους, αλλά δεν ήταν/είναι αρκετή για να δημιουργήσει τις απαραίτητες μεταβολές στο ενδομήτριο που θα οδηγήσουν στην εμφάνιση της εμμηνορρυσίας.^{50,78}

Μπορεί να παρατηρηθεί σε πέντε καταστάσεις:

1. τις υποθαλαμοϋποφυσιακές παθήσεις
2. το σύνδρομο των πολυμικροθυλακικών ωοθηκών
3. την όψιμη μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων
4. τις υπεργοναδοτροφικές καταστάσεις
5. την απλή καθυστέρηση της ήβης.

Οι υποθαλαμοϋποφυσιακές παθήσεις, στις σπάνιες περιπτώσεις που εκδηλώνονται κατά την εποχή της ήβης, μπορούν να προκαλέσουν πρωτοπαθή αμηνόρροια.

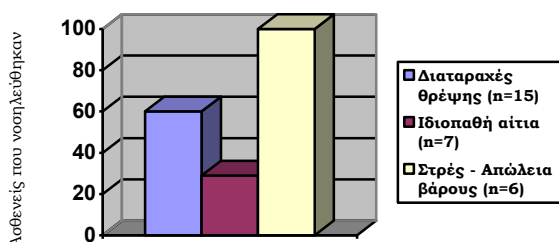
Το αδένωμα της υπόφυσης είναι σπάνιο σ' αυτή την ηλικία, ενώ το κρανιοφαρυγγίωμα που είναι νεόπλασμα της νεαρής ηλικίας διαπιστώνεται όχι πολύ συχνά. Άλλες αιτίες μπορεί να οφείλονται σε ένα σημαντικό γεγονός

2. Πρωτοπαθής αμηνόρροια με κανονικούς μαστούς

Η ανάπτυξη των μαστών στην κατηγορία αυτή των ασθενών φανερώνει ότι στον οργανισμό του υπάρχει ή υπήρξε κάποτε πηγή οιστρογόνων. Η έλλειψη συνεπώς εμμηνορρυσίας μπορεί να οφείλεται σε δύο καταστάσεις:

που είχε σοβαρό ψυχολογικό αντίκτυπο ή σε μια νόσο ή σε απώλεια βάρους και σε περιπτώσεις κακής διατροφής είτε ακόμα ιδιοπαθούς αιτιολογίας, με αποτέλεσμα την αναστολή της λειτουργίας των ωθηκών (μέσω του υποθαλάμου) πριν την ολοκλήρωση της πρώτης εμμηνορρυσίας. Η ψυχογενής ανορεξία αποτελεί συχνό αίτιο υποθαλαμικής πρωτοπαθούς αμηνόρροιας.^{51,76,77}

Αίτια πρωτοπαθούς αμηνόρροιας



2.1. Δευτεροπαθής αμηνόρροια

Δευτεροπαθής αμηνόρροια καλείται η μη εμφάνιση της εμμήνου ρύσης για διάστημα 3 μηνών, όταν ο κύκλος είναι κανονικός ή 6 μηνών όταν προϋπήρχε αραιομηνόρροια.^{50,76,78,79,80}

Για την κατανόηση του μηχανισμού της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και του τρόπου διερεύνησης και αντιμετώπισης της, πρέπει να ληφθούν υπόψη τρεις παράμετροι:

α) **η δευτεροπαθής αμηνόρροια δεν είναι σύμπτωμα** (όπως πχ η κεφαλαλγία), ενδεικτικό μιας νόσου ή κατάστασης. Σε κάθε περίπτωση συνεπώς, πρέπει να αναζητείται η αιτία, που μπορεί να είναι σοβαρή και να μη γίνεται άκριτη συμπτωματική θεραπεία.

β) **εφόσον υπάρχει υγιές ενδομήτριο θα αιμορραγεί** κάθε φορά που θα δέχεται την επίδραση ενδογενών ή εξωγενών οιστρογόνων για ορισμένο χρονικό διάστημα και ότι η αιμορραγία θα εμφανίζεται λίγες μέρες μετά τη διακοπή της ορμονικής επίδρασης.

γ) **η εμφάνιση κανονικής εμμήνου ρύσεως** προϋποθέτει την ακεραιότητα και αρμονική λειτουργία :

1. του υποθαλάμου, όπου εκλύονται τα αρχικά ερεθίσματα, 2. της υπόφυσης η

οποία εκκρίνει τις γοναδο-τροφίνες 3. των ωθηκών, οι οποίες εκκρίνουν τις ωθηκικές ορμόνες και 4. του ενδομητρίου, το οποίο θα δεχθεί τις ωθηκικές ορμόνες και θα υποστεί τις κυκλικές μεταβολές, που θα καταλήξουν στην εμμηνορρυσία.

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια, συνεπώς μπορεί να οφείλεται σε:

- I. Υποθαλαμικές διαταραχές
- II. Υποφυσιακή βλάβη
- III. Ωθηκική βλάβη
- IV. Βλάβη του ενδομητρίου.

2.2. Υποθαλαμικές διαταραχές

Η πιο συχνή αιτία της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας είναι η διαταραχή της λειτουργίας του υποθαλάμου.^{47,76,77}

Η μεγάλη συχνότητα της υποθαλαμικής δευτεροπαθούς αμηνόρροιας εξηγείται από το γεγονός ότι ο υποθάλαμος, λόγω της στρατηγικής θέσης και των πολλαπλών συνδέσεων του, είναι λίαν ευπαθής στις επιδράσεις του φλοιού και των άλλων περιοχών του κεντρικού νευρικού συστήματος και της περιφέρειας. Ο υποθάλαμος είναι δέκτης πολλών ερεθισμάτων και είναι φυσικό όταν οι διεγέρσεις είναι έντονες ή ασυνήθιστες να διαταράσσεται η ομαλή ορμονική έκκριση του υποθαλάμου.

Οι υποθαλαμικές αμηνόρροιες χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι η ωθηκική λειτουργία δεν καταστέλλεται τελείως και ότι η αμηνόρροια αποκαθίσταται συνήθως εύκολα και πολλές φορές αυτόματα, όταν απομακρυνθεί το αίτιο που προκάλεσε την υποθαλαμική διαταραχή.

Η τυπική μορφή της υποθαλαμικής αμηνόρροιας είναι η παρατηρούμενη στις αγχώδεις καταστάσεις και στις περιόδους ψυχικής αναταραχής. Ισχυρά ψυχικά τραύματα μπορεί να προκαλέσουν υποθαλαμική αμηνόρροια. Σε ευαίσθητα άτομα υποθαλαμική αμηνόρροια είναι δυνατόν να εμφανιστεί και ύστερα από ελαφρότερες ψυχικές αναστατώσεις.^{78,79}

Μόνιμες ή παρατεταμένες αγχώδεις καταστάσεις ή στρεσογόνες συνθήκες διαβίωσης, τόσο συνηθισμένες στο

σύγχρονο άνθρωπο, οδηγούν σε δευτεροπαθή υποθαλαμική αμηνόρροια.^{51,52} Οι αμηνόρροιες που παρατηρούνται στα ταξίδια ή στις αλλαγές του περιβάλλοντος, έχουν τον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό.

Η απότομη απώλεια βάρους, ύστερα από απισχναντική διαίτα, συνοδεύεται συχνά από δευτεροπαθή αμηνόρροια, που έχει υποθαλαμική συμμετοχή, αλλά είναι συνηθώς επίμονη.

Η ψυχογενής ανορεξία συνοδεύεται από δευτεροπαθή αμηνόρροια η οποία οφείλεται στη χρόνια ασιτία. Εμφανίζει επίσης διαταραχές στο μεταβολισμό των επινεφριδικών και των θυρεοειδικών ορμονών. Η κορτιζόλη του αίματος είναι αυξημένη, λόγω αύξησης του χρόνου ημίσειας ζωής και η T3 είναι χαμηλή, δημιουργώντας μια υπομεταβολική κατάσταση.^{76,77}

Ψυχοφάρμακα επίσης μπορούν να προκαλέσουν αμηνόρροια υποθαλαμικής αιτιολογίας.

2.3. Υποφυσιακή βλάβη

Η συχνότερη βλάβη της υποφυσιακής λειτουργίας που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση δευτεροπαθούς αμηνόρροιας προέρχεται από την ανάπτυξη υποφυσιακού αδενώματος.⁴⁷

Στα μη ορμονοεκκριτικά αδενώματα το σύμπτωμα της αμηνόρροιας είναι μεγάλης διαγνωστικής σημασίας, γιατί ορισμένες φορές αποτελεί τη μόνη κλινική εκδήλωση ή εμφανίζεται νωρίς στην ανάπτυξη του αδενώματος.

Στα ορμονοεκκριτικά αδενώματα η αμηνόρροια είναι ένα από τα πολλά κλινικά συμπτώματα τα οποία είναι χαρακτηριστικά για κάθε είδος αδενώματος και από τα οποία αναγνωρίζεται.

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού

*Χασάν Σαλή
Χατζηγεωργίου Στέλιος*

1. Διαγνωστική προσέγγιση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Η ωοθυλακιορρηξία συνιστά την κατάληξη μιας προσδευτικής διαδικασίας ωρίμανσης, η οποία επισυμβαίνει στον υποθαλαμο-υποφυσιο-ωθηκικό άξονα και υπόκειται στον συντονισμό ενός ευαίσθητου καταρράκτη νευρο-ενδοκρινικών αντιδράσεων, με τη συμμετοχή του υποθαλαμικού παράγοντα (κατά ώσεις έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών, GnRH), του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (θυλακιότροπος ορμόνη, FSH – ωχρινότροπος ορμόνη, LH) και τελικό όργανο-στόχο τις ωοθήκες. Διατάραξη της λεπτής ισορροπίας αυτού του συστήματος συνεπάγεται έκπτωση της ωθηκικής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται με προεξάρχον σύμπτωμα ανωοθυλακιορρηξία, και κατ' επέκταση αμηνόρροια⁵³⁻⁵⁵.

Ο Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός εντάσσεται στον Τύπο I Ανωοθυλακιορρηξίας με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τον αιτιολογικό ορισμό της συγκεκριμένης οντότητας⁵⁶. Η διάγνωση του τεκμηριώνεται με την ανεύρεση χαμηλών ή φυσιολογικών επιπέδων γοναδοτροπινών (FSH – LH) στον ορό παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης κυκλοφορούντων οιστογόνων και αποδεδειγμένης ανατομικής ακε-

ραιότητας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος⁵⁷⁻⁵⁹.

Αναμφισβήτητα, η αρχική θεμελίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται στα πλαίσια διερεύνησης της ασθενούς που προσέρχεται για αμηνόρροια. Κατά συνέπεια, η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ατομικού, γυναικολογικού και οικογενειακού ιστορικού, την επιτέλεση ευρύτερης αλλά και εστιασμένης φυσικής εξέτασης, και τη διεξαγωγή παρακλινικού ελέγχου, ορμονολογικού και απεικονιστικού⁶⁹. Τα αποτελέσματα αυτής της διερεύνησης όχι μόνο συμβάλλουν καθοριστικά στη διαφοροδιάγνωση της αμηνόρροιας, αλλά προσδιορίζουν σε σημαντικό βαθμό και τη φύση της βλάβης που οδήγησε στην εκδήλωση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, εφόσον έχει τεθεί η σφραγίδα αυτής της διάγνωσης.

1.1. Ιστορικό

Ήδη κατά την πρόσκτηση του ιστορικού, ιδιαίτερα σημεία ενδιαφέροντος τα οποία στρέφουν την προσοχή του κλινικού ιατρού προς αυτή την κατεύθυνση, αποτελούν η διευκρίνιση του πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς χαρακτήρα της αμηνόρροιας καθώς και του τρόπου ζωής της ασθενούς^{60,61,62}. Διαιτητικές συνήθειες, οι οποίες οδηγούν σε απώλεια σωματικού βάρους άνω του 40% του αναμενόμενου με βάση την ηλικία και το ύψος του

ατόμου⁶² ή ελάττωση του σωματικού λίπους σε ποσοστό κάτω του 22% του συνολικού βάρους σώματος (Frisch, 1974), διαταράσσουν την κυκλικότητα της εμμηνορυσίας^{53,59} και συντελούν στην καθυστέρηση της εμμηναρχής μετά την προβλεπόμενη ηλικία των 13-14 ετών ή σε αδυναμία διατήρησης της εμμήνου ρύσεως μετά την εμφάνισή της.

Πρόσφατα, συσχετίστηκαν οι διατροφικές διαταραχές αυτού του τύπου με τα επίπεδα στον ορό της λεπτίνης, ορμόνης που εκκρίνεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, και φαίνεται να ενέχεται στην παθογένεια των μεταβολών του βάρους και της εμμήνου ρύσεως^{53,72}. Συνθήκες παρατεταμένης έντονης συναισθηματικής φόρτισης, σοβαρού άγχους όπως και ανταγωνιστικής σωματικής άσκησης σε επίπεδο πρωταθλητισμού, θα πρέπει επίσης να στρέφουν τη διαγνωστική σκέψη προς την κατεύθυνση της υποθαλαμικής δυσλειτουργίας^{53,59,61-64}.

1.2. Φυσική Εξέταση

Ως περαιτέρω τεκμηρίωση μιας τέτοιας διαπίστωσης, η φυσική εξέταση μπορεί να καταδείξει καχεξία, υπόταση, υποθερμία, καρδιακή αρρυθμία, ως σημεία νευρογενούς ανορεξίας^{60,62}. Στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, σωματικό βάρος, ύψος και ανάπτυξη μαστών τα οποία υπολείπονται των αναμενόμενων φυσιολογικών ενισχύουν την πιθανή διάγνωση μιας διαταραχής νευροενδοκρινικής αιτιολογίας στο επίπεδο του υποθαλαμιο-υποφυσιακού άξονα^{53,60,61}. Οποσδήποτε από μια τέτοια υποψία απομακρύνει η παρουσία υπερτρίχωσης, ακμής, παχυσαρκίας ή δυσπλασίας των έξω γεννητικών οργάνων, καταστάσεις στις οποίες η διαγνωστική σκέψη στρέφεται προς άλλες αιτίες αμηνόρροιας⁵⁹⁻⁶².

Ένα ζήτημα διαφορικής διάγνωσης φαίνεται ότι ανακύπτει σε περιπτώσεις αμηνόρροιας που εμφανίζεται σε έδαφος καθυστέρησης της ανάπτυξης. Ανάμεσα στις τρεις κατηγορίες αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση της φυλετικής ωρίμανσης και παράταση του χρόνου μέχρι την εκδήλωση της εφηβείας, η πρωτογενής γοναδική δυσγενεσία ή υπεργονα-

δοτροπικός υπογοναδισμός εύκολα αποκλείεται, εφόσον η γοναδική δυσπλασία συνυπάρχει με υψηλές τιμές FSH, LH^{59,65}. Από την άλλη πλευρά, αποτυχία ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου στην αναμενόμενη ηλικία, χωρίς διαταραχή των έξω γεννητικών οργάνων συνιστά αφ' εαυτού κλινική οντότητα που αναφέρεται ως Καθυστέρηση της Ανάπτυξης⁵⁷.

Η διάκριση μεταξύ της συμπτωματικής καθυστέρησης, την οποία αργά ή γρήγορα θα διαδεχθεί η φυσιολογική εξέλιξη, και της καθυστέρησης που οφείλεται σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό λόγω εγγενούς GnRH ανεπάρκειας, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα με ασφάλεια. Οι δύο κατηγορίες νεαρών ατόμων παρουσιάζουν παρόμοια χαμηλά επίπεδα LH, FSH και οιστρογόνων^{65,66}, ενώ ο καρυότυπος αποδεικνύεται φυσιολογικός⁶⁵. Εξαιρέση αποτελεί ενδεχομένως το τυπικό σύνδρομο Kallman, στο οποίο η χαρακτηριστική υποσμία ή ανοσμία δεν επιτρέπει περιθώρια σύγχυσης^{57,70,79}. Σε μια προσπάθεια προσδιορισμού της ισχύουσας μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων, έχει αναφερθεί η μέτρηση των τιμών των γοναδοτροπινών κατόπιν bolus χορήγησης LHRH, οπότε στην περίπτωση της συμπτωματικής καθυστέρησης της ανάπτυξης επιτεύχθηκε αιχμή τόσο στην LH όσο και στη FSH, ενώ στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό η FSH δεν μεταβλήθηκε⁶⁶⁻⁶⁸.

1.3. Εργαστηριακή Διερεύνηση

Σε κάθε περίπτωση, η σφραγίδα της διάγνωσης μεταξύ των ενδεχόμενων αιτιών της αμηνόρροιας θα τοποθετηθεί από τα αποτελέσματα των ορμονικών δοκιμασιών που οφείλουν να επιτελούνται σε όλες τις περιπτώσεις εμφάνισης του συγκεκριμένου συμπτώματος. Με δεδομένη την απουσία εμφανών ανατομικών ανωμαλιών, ένα test κυήσεως (είτε ούρων είτε, σε περιπτώσεις αμβιβολίας, μέτρησης β-HCG του ορού) πρέπει να προηγείται οποιουδήποτε εργαστηριακού ελέγχου, σε κάθε σεξουαλικά ενεργό ασθενή που προσέρχεται για δευτεροπαθή αμηνόρροια^{59,61,62,69}. Το θετικό αποτέλεσμα αυτού αποτελεί αντένδειξη για την επι-

τέλεση της δοκιμασίας προγεστερόνης⁶².

Μετά τον αποκλεισμό της πιθανότητας κύησης, η δοκιμασία προγεστερόνης, η μέτρηση της PRL και της TSH του πλάσματος θα προσφέρουν μια πρώτη προσέγγιση του ορμονικού προφίλ της γυναίκας. Η δοκιμασία προγεστερόνης επιτελείται συνήθως με τη χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης σε δόση 10mg ημερησίως επί 7 ως 10 μέρες. Η εμφάνιση αιμόρροιας 2 ως 7 μέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης καταδεικνύει τόσο την ανατομική ακεραιότητα του αναπαραγωγικού συστήματος όσο και την αποτελεσματική ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων^{59,61,62,73}. Στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό η δοκιμασία αυτή προφανώς αποβαίνει αρνητική.

Στο επόμενο διαγνωστικό επίπεδο, προσδιορίζονται τα επίπεδα FSH και LH του ορού. Στην κατάσταση της φυσιολογικής παλινδρομής αλληλορύθμισης μεταξύ ωθηκών – υπόφυσης, οι τιμές της θυλακιοτρόπου ορμόνης κυμαίνονται μεταξύ 2 και 8mIU/ml. Απουσία φυσιολογικής ωθηκικής λειτουργίας και παρουσία υγιούς υποθάλαμο-υποφυσιακού πυλαίου άξονα, οι τιμές αυξάνονται σε 80-150mIU/ml 21. Στην περίπτωση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού τα επίπεδα των γοναδοτροπινών εμφανίζονται φυσιολογικά ως ελαττωμένα^{59,73}. Στη φάση αυτή, τα επίπεδα TSH – Free T₃, T₄ και PRL του ορού θα καταδείξουν ενδεχομένως την συνύπαρξη άλλων ενδοκρινικών διαταραχών που μπορεί να ευθύνονται άμεσα ή έμμεσα για την μελετώμενη κατάσταση^{59,60,64,73,74}.

Εφόσον τα επίπεδα των γοναδοτροπινών αποδείχθηκαν μη αυξημένα, ακολουθεί η προσπάθεια καθορισμού του επιπέδου της βλάβης στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωθηκικών-μήτρας. Για το σκοπό αυτό, η δοκιμασία οιστρογόνων – προγεσταγόνων, συνήθως υπό τη μορφή χορήγησης αντισυλληπτικών για ένα κύκλο, θα αποβεί θετική στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, υποδηλώνοντας ότι το πρόβλημα εντοπίζεται πλέον στον υποθάλαμο-υποφυσιακό πυλαίο άξονα^{59,73}.

Τέλος, αν η δοκιμασία με GnRH αποβεί θετική (χορήγηση LHRH επιφέρει αιφνίδια αύξηση LH/FSH),

τότε η υποφυσιακή λειτουργία είναι φυσιολογική και η βλάβη αφορά πλέον το χώρο του υποθαλάμου⁶⁶. Σε κάθε περίπτωση, εφόσον η διαγνωστική διερεύνηση έχει φθάσει σ' αυτό το επίπεδο, ο απεικονιστικός έλεγχος του κεντρικού νευρικού συστήματος, με CT και MRI εγκεφάλου, επιβάλλεται για να αποκλείσει ή να αποκαλύψει πιθανές χωροκατακτητικές εξεργασίες ή άλλες βλάβες του υποθαλάμου ή της υπόφυσης (προλακτινώμα, κρανιοφαρυγγίωμα, επιλόχεια νέκρωση της υπόφυσης – σύνδρομο Sheehan, διήθηση των ιστών σε καταστάσεις ιστιοκύτωσης X ή αιμοχρωμάτωσης κ.α.)⁶⁰⁻⁷².

2. Θεραπευτική υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Οι βλάβες του συστήματος υποθαλάμου – υπόφυσης που οδηγούν στην εμφάνιση υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού συνιστούν περισσότερες της μιας νοσολογικές οντότητες. Συνεπώς, η θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς με αμηνόρροια οφειλόμενη σε δευτερογενή (υποφυσιογενή) υπογοναδισμό δεν μπορεί παρά να είναι κατά βάση αιτιολογική. Έτσι, η συμβολή ενός νευροχειρουργού θεωρείται επιβεβλημένη για την αντιμετώπιση ενδοκράνιων όγκων^{53,59}, για παράδειγμα ενός προλακτινώματος που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή με βρωμοκρυπτίνη⁵³.

Εφόσον διαπιστώθηκε ότι το αίτιο της αμηνόρροιας και της καθυστέρησης στη φυλετική ανάπτυξη αφορά τις διαιτητικές συνήθειες ή την ανεξέλεγκτη αθλητική δραστηριότητα, η θεραπευτική παρέμβαση οφείλει να κατευθυνθεί πρωτίστως προς την μεταβολή του τρόπου ζωής εν γένει⁷⁵. Η βελτίωση της διατροφής, ιδίως σε άτομα με νευρογενή ανορεξία, με τη συνδρομή ψυχιάτρων/ψυχολόγων και διαιτολόγων⁵³, είναι δυνατόν να επιφέρει βελτίωση του οιστρογονικού προφίλ και να επάγει την εξέλιξη της ήβης σε άτομα με πρωτοπαθή αμηνόρροια. Ομοίως, στις περιπτώσεις πρωταθλητισμού, θα πρέπει να παρακολουθούνται αυστηρά το βάρος, το ύψος και το υπολογιζόμενο ποσοστό του σωματικού λίπους της αθλήτριας⁵³, σε μια

προσπάθεια να κερδίσει μόνη της την αποκατάσταση των οιστρογονικών επιπέδων εντός των φυσιολογικών ορίων⁷⁵.

Κάποιοι ερευνητές προτείνουν την παράταση της προσπάθειας αυτής επί 6 ως 12 μήνες, προτού προσφερθεί η θεραπεία υποκατάστασης. Κατ' άλλους, δεν επιτρέπεται η χορήγηση ορμονοθεραπείας εντός 3 ετών από την εμμηναρχή ή πριν την ηλικία των 16 ετών⁷⁵. Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση για την εφαρμογή ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να σταθμίζει αφενός την ανάγκη της ασθενούς για μια αποδεκτή ποιότητα ζωής και αφετέρου τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ενός ορμονικού θεραπευτικού σχήματος για μακρό χρονικό διάστημα ή και σε μόνιμη βάση⁷⁵. Εξακολουθούν να υπάρχουν μελέτες, οι οποίες συσχετίζουν τη χορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, εγκεφαλικών, πνευμονικής εμβολής, επιθετικού καρκίνου του μαστού⁶⁴. Από την άλλη πλευρά, η καθυστέρηση της εμμηναρχής, και γενικότερα τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων του ορού, συσχετίζονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπενίας και εμφάνισης αυτόματων καταγμάτων ή καταγμάτων τάσης ιδίως σε αθλήτριες που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία⁷⁵. Η χορήγηση σκευασμάτων Ca σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστά την ορμονική χορήγηση⁷⁵.

Στο έφηβο κορίτσι, με ακέραια μήτρα και λειτουργικές ωοθήκες, η θεραπεία υποκατάστασης αποβλέπει στην επαγωγή της ανάπτυξης των μαστών, στην επίτευξη φυσιολογικού έμμηνου κύκλου, στην εγκατάσταση αποτελεσματικής επιμετάλλωσης των οστών και στη διατήρηση μικροπρόθεσμα των οιστρογόνων σε ένα φυσιολογικό επίπεδο^{53,75,76}. Για το σκοπό αυτό, χορηγείται σε πρώτη φάση, κατά κανόνα, εθινυλική οιστραδιόλη σε δοσολογία 5μg ημερησίως για 4-6 μήνες, ή έως ότου επιτευχθεί η εμμηναρχή. Ακολουθεί η εφαρμογή διαφόρων σχημάτων κυκλικής χορήγησης αντισυλληπτικών: Οιστρογόνων για τις πρώτες 21 μέρες του μήνα και Προγεσταγόνου (π.χ. μεδροξυπρογεστερόνης, 5mg, ημερησίως) από τη 12^η ως την 21^η μέρα του μήνα^{53,64,75,76}.

Επισημαίνεται ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν επαρκεί για τη διασφάλιση της γονιμότητας. Η κατά ώσεις παροχή GnRH, συχνά υπό μορφή φορητής αντλίας, σε συνδυασμό με τη χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης – παράγοντα που επάγει την ωοθυλακιορρηξία⁷⁴ –, φαίνεται ότι επιτρέπει την επίτευξη καταλλήλων επιπέδων οιστρογόνων, τα οποία καθιστούν θεωρητικά εφικτή την πραγματοποίηση σύλληψης^{53,56,66,75}. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση γοναδοτροπινών^{57,75}.

Βιβλιογραφία

1. Quinton R, Duke VM, Robertson A et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 163-174.
2. Achermann JC & Jameson JL. Advances in the molecular genetics of hypogonadotrophic hypogonadism *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001; 14:3-15
3. Dunkel L, Perheentupa J, Virtanen M & Maenpaa J. Gonadotropin – releasing hormone test and human chorionic gonadotropin test in the diagnosis of gonadotropin deficiency in prepubertal boys. *Journal of Pediatrics* 1985; 107: 388-392
4. Δ.Σ.Σακάς, Εισαγωγή στη νευροχειρουργική, σελ 134,282-285,288,294
5. Χαράλαμπος Μουτσόπουλος, παθολογική φυσιολογία, ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, σελ 692,701 -702
6. Μπατρίνος Μ. Σύγχρονη ενδοκρινολογία, Ιατρικές εκδ Π.Χ. Πασχαλίδης 1999 σελ.100-102,109,111 -112,
7. Jameson JL. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Molecular and cellular Endocrinology* 1996; 125: 143-149
8. Nanduri VR, BAireille P, Pritchard J & Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell hystiocytosis. *Clinical Endocrinology* 2000; 53:509-515
9. Rami B, Schneider U, Wandl – Vergesslich K et al.Primary Hypothyroidism, central diabetes insipidus and growth hormone deficiency in multisystem Langerhans cell hystiocytosis: a case report. *Acto Paediatrica* 1998; 87:112-114.
10. Murphy K.G. *J Neuroendocrinology*, 2005 Aug; 17(8):519-25
11. Γ.Κρεατσάς, Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική, εκδ Π.Χ.Πασχαλίδης, σελ 102-103,105-106,
12. Argyropoulou MI, Kiortsis D, *Pediatric Radiology* 2005 Jun 1
13. Beas F. *Rev Med Chil.* 1995 Feb;123(2):233-40
14. Kumar R, Biggart JD, McEvoy J & Mcgeown MG. Cyclophosphamide and reproductive function. *Lancet* 1972; 1: 1212-1214.
15. Sanders JE. The Seattle Marrow Transplant team. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Seminars in Hematology* 1991; 28:244-249
16. Huges Ia, Napier A & Thompson EN. Pituitary- gonadal function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1980; 691-692.
17. Siimes MA, Lie SO, Andersen O et al. Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in Childhood. *Medical And Pediatric Oncology* 1993; 21:117-121
18. Brauner R & Rappaport R. Precocious puberty secondary to cranial irradiation for tumours distant from the hypothalamo-pituitary area. *Hormone Research* 1985; 22: 78-82.
19. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1982; 54: 1164-1168
20. Γ.Κρεατσάς, Γυναικολογία και μαιευτική της νεαρής ηλικίας ,εκδ. Π.Χ.Πασχαλίδης σελ 122, 222
21. Kottler ML, Hamel A, Malville E, Richard N. *J Soc Biol.* 2004;198(1):80-7
22. Cohen DP. *Semin Reprod Med.* 2000;18(1):11-6.
23. Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1998; 14:788-791
24. Rechlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl Journal of Medicine* 1993;329:1246-1253
25. Layman LC. *Mol Genet Metab.* 1999 Oct;68(2):191-9.
26. Gordon N.Gill από Cecil Νοσολογία, Ιατρικές εκδ Π.Χ.Πασχαλίδης, 2002, σελ 1741
27. Locatelli F, Giorgiani G, Pession A & Bozzola M. Late effects in children after bone marrow transplantation: a review. *Haematologica* 1993; 78: 319-328.
28. Hokken-Koelega AC, van Doorn JW, Hahlen K et al. long term effects of treatment for acute lymphoblastic leukaemia with or without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatric Research* 1993; 33:577-582.
29. Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D et al. Menstrual characteristics of women suffering from insulin dependent diabetes mellitus. *International Journal Of fertility and Menopausal Studies* 1995; 40:269-273.

30. Stanhope R, Albanese A & Shalet S. Delayed puberty. *British Medical Journal* 1992;305:790.
31. Warren MP & Shantha S. The female athlete. *Baillieres's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;14:37-53.
32. Division of Endocrinology, Royal Free Hospital School of Medicine, University College London, UK, Review 2004 Jun.
33. Division of Endocrinology, University of California School of Medicine, Los Angeles, California, USA, Review 2003 Mar- Apr.
34. Occurrence of pituitary dysfunction – Department of Biomedical Sciences and Advanced Therapies _ Section of Endocrinology, University of Ferrara, Ferrara, Italy, Review 2005 Feb.
35. Hypogonadism – Department of Health and Human Services, Salt Lake City, USA, Review 2005 Nov.
36. Hyperprolactinemia – Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Review 1999 Jan.
37. The diagnosis of stress – induced anovulation, Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University Atlanta, Review 2005 Feb.
38. Diabet and hypogonadism, Department of Cell Biology, University of Alabama at Birmingham, Case Reports, 2003 Nov.
39. MAdan R, Sawlani V, Gupta S, Phadke RV, *Neurology India* 2004 Dec; 52(4):501-3
40. Dissaneevate P, Warne GL, Zacharin MR, *J pediatrics Endocrinology Metab*, 1998 Sep-Oct;11(5):631-8
41. Πανίτσα-Φαφλιά Χρ, από Επίτομη μαιευτική και γυναικολογία του Μιχαλά Σ.Π, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. 2000 σελ 387
42. Best practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002 “Delayed puberty” Cristina Traggiai MP.
43. William text book of endocrinology 9th Edition 1998 “Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiologic and disorders” Endocrinology third Edition Edict by Lesue J. Degrest “Sexual differentiation and Puberty”
45. Aida T, Inoue Y, Matsumoto K, Shakudo M, Hashimoto K, Yamane H, “Magnetic resonance imaging for diagnosis of congenital anosmia
46. Quinton R, Duke VM, Robertson a, Kirk JM, Matfin G, de Zoysa PA, Azcona c, MacColl GS, Jacobs HS, Conway GS, BEsser M, Stanhope RG, Bouloux PM. “Idiopathic gonadotropin deficiency: genetic questionw addressed through phenotypic characterization” *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Aug; 55(2):163 – 74
47. Batrinow ML and Panitsa – Fafila Ch. *Annals NY Acad Sc*. 1997 p:235-240
48. Alves St, Gallicchio Ct, Guimaraes MM, Santos M. “Gonadotropin levels in Turner’s syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy” *Gynecol Endocrinol*. 2003 Aug; 17(4):295–301
49. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998 “Clinical evaluation in isolated hypogonadotropic Hypogonadism (Kallmann syndrome) Sep-Oct; 11 (5): 631- 8.
50. ASRM Fertility and sterility July 2004 “Current evaluation of amenorrhea)
51. Rebecca B. Perkins, Janet E. Hall and Kathryn A. Martin “Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro – endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea” *Human Reproduction Vol. 16, No pp. 2198 – 2205, 2001*
52. *Ippf MED BULL*. 1983 OCT; 17[5];2-4 Weight reduction, fertility and contraception Van der spuy, Jacobs HS.
53. Armando E Hernandez-Rey. Anovulation. September 22, 2005. <http://www.emedicine.com/med/to pic146.htm>
54. Stephanie B. Seminara, Frances J. Hayes and William F. Crowley, Jr. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann’s Syndrome): Pathophysiological and Genetic Considerations. *Endocrine Reviews* 19 (5): 521-539
55. Vladimir Bakalov. Ovarian Failure. May 23, 2005. <http://www.emedicine.com/Med/to pic1700.htm>
56. Introduction for Luveris presentation. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3985B2_02_Introduction.pdf
57. Marcelo Spector. Kallmann’s Syndrome. <http://www.medstudents.com.br/endoc/endoc1.htm>
58. Menstrual Disorders. New Treatments, January 22, 2005.

- https://www.medical-library.org/journals2a/menstrual_p_ed.htm
59. Γεωργίου Κ. Κρεατσά. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 1998. σελ.. 91-107.
 60. Kenneth M Bielak. Amenorrhea. May 17, 2005.
<http://www.emedicine.com/ped/top/ic2779.htm>
 61. Merc Medicus; Best Practice Medicine: Amenorrhea
http://merck.micromedex.com/index.asp?page=bpm_brief&article_id=BP M01EN09
 62. Merc Medicus; Best Practice Medicine: Amenorrhea
http://merck.micromedex.com/index.asp?page=bpm_report&article_id=BPM01EN09
 63. Stephen Kemp. Hypogonadism. May 23, 2005.
<http://www.emedicine.com/ped/top/ic1118.htm>
 64. Serge A Jabbour. Follicle-Stimulating Hormone Abnormalities. August 11, 2005.
<http://www.emedicine.com/med/topic803.htm>
 65. Diagnosis of Delayed Puberty and Sexual Infantilism.
<http://www.cgmh.org.tw/chldhos/int/c4a60/tools%20of%20diagnosis%20of%20delayed%20puberty%20and%20sexual%20infantilism.htm>
 66. Henriette A Delemarre. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism – diagnostic and therapeutic aspects. European Journal of Endocrinology (2004) 151 U89-U94.
 67. MedlinePlus; Medical Encyclopedia: LH response to GnRH.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003709.htm>
 68. MC Snoep, WE de Lange, WJ Sluiter and H Doorenbos. Differential response of serum LH in hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty to LH-RH stimulation before and after clomiphene citrate administration Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol 44, 603-606.
 69. Guideline for the Appropriate Use of FSH, LH, and Prolactin in Women
<http://www.oaml.com/PDF/CLP021.pdf>
 70. William F. Crowley, JR., and J. Larry Jameson. Clinical Counterpoint: Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency: Perspectives from Clinical Investigation*. Endocrine Reviews, Vol 13, 635-640.
<http://edrv.endojournals.org/cgi/content/abstract/13/4/635>
 71. CONGENITAL MALFORMATIONS/SYNDROMES–SUPRATENTORIAL:
Case W16.
<http://www.thieme.com/SID2255760072185/products/subpages/samples/wcases/wcase16.pdf>
 72. GLENN D. BRAUNSTEIN, ELIZABETH MORRISON. Analyzing Amenorrhea. 2001.
<http://www.hosppractic.com/issues/1998/07/dmmbrau.htm>
 73. A Basic Guide to Evaluating Amenorrhea
http://www.obgyn.net/femalepatient/default.asp?page=penzias_tfp
 74. Α. Καλογερόπουλος. Γυναικολογία.
 75. Williams, Obstetrics and Gynecology. pp 195-205.
 76. Δ.Αραβαντινός, Παθολογία της Γυναίκας.
 77. Αθ. Χρυσικόπουλος, «Υπογονιμότητα, Στείρωση- Προβλήματα Αναπαραγωγής» Αθήνα 2000.
 78. Novak's, Gynecology, 2002.
 79. Lange, "Care of woman, diagnosis and treatment", 2004.
 80. Parson, Sommers, Sanders, Gynecology.

