

GRAŻYNA JARZĄBEK-BIELECKA<sup>1</sup>, RAFAŁ CZEPCZYŃSKI<sup>2</sup>, MAGDALENA PISARSKA-KRAWCZYK<sup>3,4</sup>, WITOLD KĘDZIA<sup>1</sup>, PAULINA WOJTYŁA-BUCIORA<sup>4,5</sup>

## Problem hypogonadyzmu ze szczególnym uwzględnieniem problemu u dziewcząt

The problem of hypogonadism with particular focus on hypogonadism in girls

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stefana Wojciechowskiego w Kaliszu

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### KEYWORDS

hypogonadism, genetic, delayed puberty

### SUMMARY

Hypogonadism is understood as a gonadal defect; it can occur in all periods of life – in embryos, pre-adolescent and post-adolescent children, as well as after menopause.

The initial cause of hypogonadism may lie in a pathology of gonads (primary, gonadal, hypergonadotropic hypogonadism) or of the hypothalamic-pituitary system (secondary hypogonadism, hypogonadotrophic hypogonadism). Hypogonadism should be discussed together with the problem of delayed puberty. In all children with delayed puberty, genetic testing with karyotype evaluation is advisable. It is also necessary to exclude pituitary hormone deficiency, especially in children having undergone radiotherapy and/or chemotherapy; it is also necessary to exclude chronic and autoimmune diseases, with special attention brought to the presence of dysmorphic features or anosmia.

Molecular studies are also of importance. Guidelines for management of hypogonadism in girls have been presented.

Hypogonadyzm, czyli defekt gonad, może powstać w różnym okresie życia – płodowym, przedpokwitaniowym, pokwitaniowym, a także w okresie przekwitania.

Przyczyna hypogonadyzmu może pierwotnie dotyczyć gonad (hypogonadyzm pierwotny, gonadalny, hypergonadotropowy) lub układu podwzgórze-przysadka (hypogonadyzm wtórny, podwzgórzowo-przysadkowy, hypogonadotropowy).

Hypogonadyzm hypogonadotropowy może być wrodzony (bez anosmii/zaburzeń węchu, zespół Kallmanna sprzężony z chromosomem X) lub być następstwem zmian w OUN: guzy/torbiele siodła tureckiego i/lub nadsiodłowe malformacje OUN, napromieniowanie czaszki.

Hypogonadyzm (niedorozwój gonad) współistnieje z zaburzeniami osi podwzgórze-przysadka-jajnik, co objawia się opóźnionym pokwitaniem.

Hypogonadyzm (hypo- i hypergonadotropowy) wiąże się z zagadnieniem opóźnionego pokwitania. Opóźnienie

rozwoju płciowego towarzyszy wielu chorobom przewlekłym, zarówno endokrynologicznym, jak i nieendokrynologicznym. Jest ono (jak wspomniano) podstawowym objawem zaburzeń na osi podwzgórze-przysadka-gonady, współistniejącym z hypogonadyzmem (1-6).

Dlatego też przy braku cech dojrzewania płciowego należy przeprowadzić obszerny wywiad i badanie przedmiotowe, mające na celu wykluczenie chorób przewlekłych (7-11).

Należy również zbadać, czy u podłoża dysfunkcji nie leżą zaburzenia natury endokrynologicznej (11-13).

Opóźnione pokwitanie to:

- brak pierwszych objawów dojrzewania płciowego:
  - u chłopców > 14. r.ż.,
  - u dziewczynek > 13. r.ż. (brak menarche > 15. r.ż.),
- zatrzymanie postępu rozwoju płciowego > 2 lat.

Przyczyny opóźnionego pokwitania:

1. Najczęstszą postacią opóźnionego pokwitania jest konstytucjonalne opóźnienie rozwoju (> 90%) w następstwie chorób przewlekłych (funkcjonalny problem bez związku z osią podwzgórze-przysadka-gonady).
2. Zależne od czynników zewnętrznych wtórne do chorób przewlekłych.
3. Intensywne ćwiczenia fizyczne, niedożywienie.
4. Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-gonady: hypogonadyzm hypergonadotropowy, hipogonadyzm hypogonadotropowy.

Opóźnione pokwitanie występuje u 3% populacji. Dotyczy częściej chłopców niż dziewcząt i w większości przypadków jest konstytucjonalnym opóźnieniem wzrostu i pokwitania – nie wymaga skomplikowanych badań, a leczenie zwykle nie jest konieczne (2, 13).

Hypogonadyzm hypergonadotropowy (pierwotny, gonadalny) – to obustronna dysfunkcja gonad z przyczyn genetycznych, a także z powodu chorób autoimmunologicznych, po radio- i chemoterapii, wskutek galaktozemii. Należą tu:

1. Pierwotne uszkodzenie gonady, agenezja, dysgeneza gonad:
  - z. Turnera 1:200,
  - zespół Klinefeltera 47XXY (80%) 1:500,
  - zespół Noonan 1:1000-1:2500, dziedziczony autosomalnie dominująco, charakteryzujący się niskorosłością, wadami rozwojowymi twarzoczaszki i serca, nieprawidłowościami hematologicznymi, wnetrostwem u chłopców i niekiedy upośledzeniem umysłowym.
2. Zaburzenia rozwoju płciowego z całkowitym brakiem wrażliwości na androgeny i czystej dysgenezy gonad.
3. U chłopców kastracja, uraz, skręt, aplazja, hipoplazja kom. Leydiga.

Hypogonadotropowy hypogonadyzm (wtórny) – cechuje się obniżonym poziomem hormonów przysadki mózgowej LH i FSH – wrodzony izolowany HH jest trudny do różnicowania z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrostu i pokwitania (ang. *constitutional delay in growth and puberty* – CDGP). Pamiętać należy, że istotna jest tu analiza procesu wzrastania – we wrodzonym izolowanym hypogonadyzmie jest on opóźniony do wieku chronologicznego, ale adekwatny do wieku kostnego.

W różnicowaniu istotny jest też wywiad rodzinny dotyczący występowania opóźnionego pokwitania. Konstytucjonalne opóźnienie przebiegu wzrostu i dojrzewania (CDGP) dotyczy zarówno dziewcząt, jak i chłopców.

Niektóre dziewczęta, u których występuje opóźnione dojrzewanie, na ogół w połączeniu z opóźnionym i niskim wzrostem (-2 odchylenia standardowego średniej wartości dla wysokości dla danego wieku) nie cierpią na tę chorobę, ale występuje u nich wariacja czasu rozwoju. W tym przypadku kolejne badania wykazują spontaniczny początek rozwoju drugorzędnych cech płciowych oraz przyspieszenie tempa wzrostu.

Niekiedy początkowo trudno jest rozróżnić CDGP od prawdziwego IHH, mimo że niektóre objawy mogą pomóc w doborze właściwego leczenia. W tym przypadku konieczne są ocena i kolejne badania, a głównym celem badań klinicznych, biologicznych i radiologicznych jest eliminacja choroby organicznej. Po pierwsze, należy wyeliminować prawdziwy niedobór hormonu somatotropowego. W CDGP niski wzrost i wolne tempo wzrostu są dobrze skorelowane z wiekiem kostnym, co odzwierciedla opóźnione dojrzewanie, a nie wiek chronologiczny. Wydzielanie hormonu wzrostu może być niskie na poziomie podstawowym, podczas gdy testy stymulacyjne dają pozytywne wyniki na suboptymalnym poziomie, co w rzeczywistości odpowiada okresowi przedpokwitaniowemu. Nie występują różnice hormonalne, co potwierdzają testy połączonej funkcji przysadki, a systematyczne badania radiologiczne, takie jak rezonans magnetyczny, nie wykazują rozwoju nowotworu lub nacieków. Wywiad nie ujawnia tu występowania chorób przewlekłych. Celiakię eliminuje się poprzez stwierdzenie braku przeciwciał specyficznych. Należy również wyeliminować opóźnione dojrzewanie płciowe z negatywnym bilansem energetycznym poprzez analizę informacji na temat diety, czynników psychologicznych i uprawianych sportów (2, 3, 5, 7, 13).

Hypogonadotropowy hypogonadyzm (wtórny) wynika z uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego. Może mu towarzyszyć niedobór GH i T4. Do hypogonadyzmu wtórnego mogą prowadzić guzy uciskające w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (np. czaskogardlak *craniopharyngioma*, *optic glioma*, *astrocytoma*, *prolactinoma*, *germinoma*, *pituitary adenoma*). Może też dojść do niego wskutek uszkodzenia przysadki autoagresyjnego, zapalnego, urazowego, pooperacyjnego, po napromieniowaniu.

Istnieją też genetyczne uwarunkowania niskiego poziomu LH/FSH (geny: *PROP1*, *LHX3*, *HESX1*, *SOX2*, *SOX3*) prowadzące do hypogonadyzmu wtórnego oraz warianty przedniej/tylnej niewydolności przysadkowej.

Przyczynami hypogonadyzmu są takie szczególne przypadki, jak:

- dysplazja przegrodowo-oczna (zespół de Morsiera, zespół Hoyta-Kaplana-Grumbacha) – zespół wad wrodzonych, na który składają się: hipoplazja nerwów wzrokowych, niedoczynność przysadki oraz agenezja przegrody przezroczystej. W najcięższej postaci objawia się wielohormonalną niedoczynnością przysadki, ślepotą i opóźnieniem umysłowym,
- brak przegrody przezroczystej,
- defekty linii środkowej, np. rozszczep podniebienia,
- wrodzony niedobór gonadotropin,
- zespół Kallmanna (hypo- lub anosmia): KAL1, FGF8, FGFR1, PROK2, PROKR2,
- idiopatyczny izolowany niedobór gonadotropin: GNRHR, GNRH1, TAC3, TACR3, FGFR1,
- zespół Pradera-Williego: zespół wad wrodzonych spowodowany aberracją chromosomalną,

- przeważnie częściową utratą (delecją) długiego ramienia chromosomu 15 pochodzącego od ojca. Na obraz kliniczny choroby składają się: niski wzrost, upośledzenie umysłowe, niedorozwój narządów płciowych (hipogonadyzm) oraz otyłość spowodowana mniejszym niż u zdrowych ludzi zapotrzebowaniem energetycznym przy jednoczesnym ciągłym niepoohamowanym uczuciu głodu. Uważa się, że zespół Pradera-Williego jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną otyłości (u chłopców: *microphallus*, niezstąpienie jąder do moszny),
- zespół Bardeta-Biedla (ang. *Bardet-Biedl syndrome* – BBS) – uwarunkowany genetycznie zespół wad wrodzonych, charakteryzujący się: otyłością, retinopatią barwnikową, polidaktylią, opóźnieniem umysłowym, hypogonadyzmem i niekiedy niewydolnością nerek. Nazwa zespołu upamiętnia Georges'a Bardeta i Arthura Biedla. Niegdyś opisywano zespół Laurence'a-Moona-Bardeta-Biedla; obecnie zespół Laurence'a-Moona oraz BBS traktowane są jako odrębne jednostki chorobowe,
  - wnętrostwo (ang. *syndromic cryptorchidism*) u chłopców,
  - mutacja leptyny Ob lub genu Ob-R – stanowi ona wyjątek. Cechy kliniczne obejmują chorobliwą otyłość z zaburzeniem zachowań żywieniowych, obniżone podstawowe tempo przemian metabolicznych i IHH. Dojrzewanie płciowe można wywołać za pomocą rekombinowanej leptyny w przypadkach mutacji genu Ob,
  - mutacja genu konwertazy prohormonów 1 (PCI) – istnieją doniesienia na temat mutacji genu ludzkiej konwertazy prohormonów 1 (PCI) towarzyszącej otyłości, IHH, hipokortyzolizmowi oraz zaburzeniom homeostazy glukozy, wynikającym z bardzo niskiego poziomu insuliny i wysokiego poziomu proinsuliny,
  - mutacja genu receptora gonadoliberyny – pod nieobecność odpowiedzi na test stymulacji gonadoliberyną i pulsacyjne podanie gonadoliberyny, można wziąć pod uwagę mutację genu receptora gonadoliberyny na chromosomie 4. Istnieją doniesienia na temat kilku autosomalnych recesywnych form izolowanego IHH z takimi mutacjami. Jednak fenotyp ten zdaje się występować w różnych formach – od częściowych do pełnych, a ta sama wada molekularna może wykazywać różny stopień hypogonadyzmu (1-5, 7, 12-14),
  - mutacja dezaktywująca podjednostkę FSH  $\beta$  – stwierdzono jedynie niewielką liczbę mutacji dezaktywujących genu *FSH  $\beta$* , mieszczącego się na Xp21 u kobiet: jedną z częściowo rozwiniętymi drugorzędnymi cechami płciowymi i dwie z pierwotnym brakiem miesiączki,
  - mutacja genu *DAX1* – gen wywołujący wrodzoną hipoplazję nadnerczy w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X. *DAX1* jest czynnikiem transkrypcyjnym rodziny tzw. sierocych receptorów jądrowych uczestniczących w procesie różnicowania się płci i rozwoju nadnerczy, podwzgórza, przysadki mózgowej i gonad. Mutacje tego genu związanego z chromosomem X u mężczyzn prowadzą do wrodzonej hipoplazji z niewydolnością nadnerczy w okresie noworodkowym i opóźnionym IHH ujawniającym się w okresie dorastania. Istnieją jednak doniesienia na temat przypadków izolowanego IHH u kobiet, które mogą odpowiadać łagodnej formie męskiego HH związanego z wrodzoną hipoplazją nadnerczy,
  - anosmia – skojarzenie anosmii z IHH (idiopatycznym IHH) nazywa się zespołem Kallmanna. U chłopców może to być związane ze zmutowanym genem *Kal* w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X,
  - izolowany idiopatyczny IHH – zakłócenia pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny. Rolę w rozwoju choroby odgrywają dwa inne geny autosomalne, niedawno opisane w kontekście zespołu Kallmanna niepowiązanego ze zmutowanym genem *Kal* w przypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X (1, 2). U tych pacjentów istnieje możliwość częściowej migracji neuronowej gonadoliberyny, co prowadzi do częściowego pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny i częściowego dojrzewania z pierwotnym brakiem miesiączki (tab. 1).
- Celem diagnostyki hypogonadyzmu w kontekście opóźnionego pokwitania jest diagnostyka służąca ocenie stopnia dojrzałości (stadium pokwitania, określenie wieku kośćca) i wyjaśnieniu przyczyn opóźnionego rozwoju płciowego.
- Metody diagnostyczne:
- Rtg dłoni, sonografia gonad i macicy, rezonans magnetyczny,
  - morfologia krwi, opad krwi, GOT (ang. *glutamat-oxalacetat-transaminase*, transaminaza glutaminowo-oksaloctanowa), GPT (transaminaza glutaminowo-pirogronowa),  $\gamma$ GT ( $\gamma$ -glutamyl-transferaza), AP (ang. *alkalische phosphatase*, fosfataza zasadowa), Aktionspotential – bodźcowanie elektryczne, kreatynina, białko całkowite, IgA, parametry laboratoryjne celiakii, badanie moczu,
  - TSH, FT4,
  - LH (lutropina), FSH, estradiol/testosteron, prolaktyna, analiza chromosomów,
  - test na antagonistę GnRH (antagonistę gonadoliberyny), u chłopców test hCG (gonadotropina kosmówkowa) z profilem steroidowym,
  - szczególne miejsce zajmują badania molekularno-genetyczne. U wszystkich dzieci z opóźnionym pokwitaniem należy rozważyć wykonanie kariotypu. Konieczna jest ocena niedoboru hormonów przysadkowych – zawsze u dzieci po przebytej radioterapii i/lub chemioterapii istnieje konieczność wykluczenia chorób przewlekłych, cech dysmorfii,

Tab. 1. Uwarunkowania genetyczne zespołów związanych z hypogonadyzmem wg (2)

Zespół	Gen	Chromosom	
Niedobór hormonu przysadki	Kilka niedoborów endokrynych	PROP-1	19
Otyłość Pradera-Williego	Wady rozwojowe	Autosomalny recesywny	15
Laurence'a-Moona-Biedla	Wady rozwojowe + upośledzenie umysłowe	Ob	
Niedobór leptyny	Polifagia, obniżone podstawowe tempo przemian metabolicznych	Ob-R	7 1
Niedobór 1 prokonwertazy	Hipokortyzolizm nieprawidłowa homeostaza gruczołów	PCI	
Hipoplazja nadnerczy	Niewydolność nadnerczy	Dax 1	X
Anosmia (zespół Kallmanna)		Autosomalny recesywny Autosomalny dominujący	
Izolowany receptor GnRH FSH		GnRH-R FSH-β Podjednostka	
PHH niezwiązany z chromosomem X		Autosomalny recesywny Autosomalny dominujący	

anosmii (ginekomastii czy kryptorchizmu u chłopców) (2, 3, 7, 11, 13),

- test z analogiem GnRH – z Relefactem LH-RH.

Sposób przeprowadzenia testu z Relefactem LH-RH: należy pobrać krew do oznaczenia FSH, LH i estradiolu. Następnie podać Relefact LH-RH dożylnie w dawce 0,075 mg/1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała (nie więcej niż 1 amp. 0,1 mg) rozcieńczony w 10 ml 0,9% NaCl. Dla obliczenia pola powierzchni ciała stosuje się wzór Mostellera:

$$S = \sqrt{\frac{L \times M}{3600}}$$

gdzie: S – powierzchnia ciała m<sup>2</sup>; L – wzrost cm; M – masa ciała (kg). Po 30, 60 i 120 min od podania Relefactu LH-RH należy pobrać krew do oznaczenia FSH i LH.

### ZNACZENIE TESTU Z ANALOGIEM GnRH

Test pozwala na ocenę wydolności układu podwzgórze-przysadka, karłowatości przysadkowej z opóźnionym pokwitaniem, rezerwy przysadkowej w przypadkach guzów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej przed leczeniem chirurgicznym lub naświetlaniach i po ich zakończeniu, ocenę stopnia zaburzeń czynności gonadotropowej w jądrówstręciu psychicznym.

Badanie opiera się na podstawie oznaczenia maksymalnego wzrostu i wydzielania i rezerwy wydzielniczej w zakresie obu gonadotropin.

Prawidłowo maksymalny wzrost LH (8-10-krotny) pojawia się między 20.-30. min testu; wzrost stężenia FSH jest wolniejszy – maksymalnie (3-4-krotny) w 60. min testu.

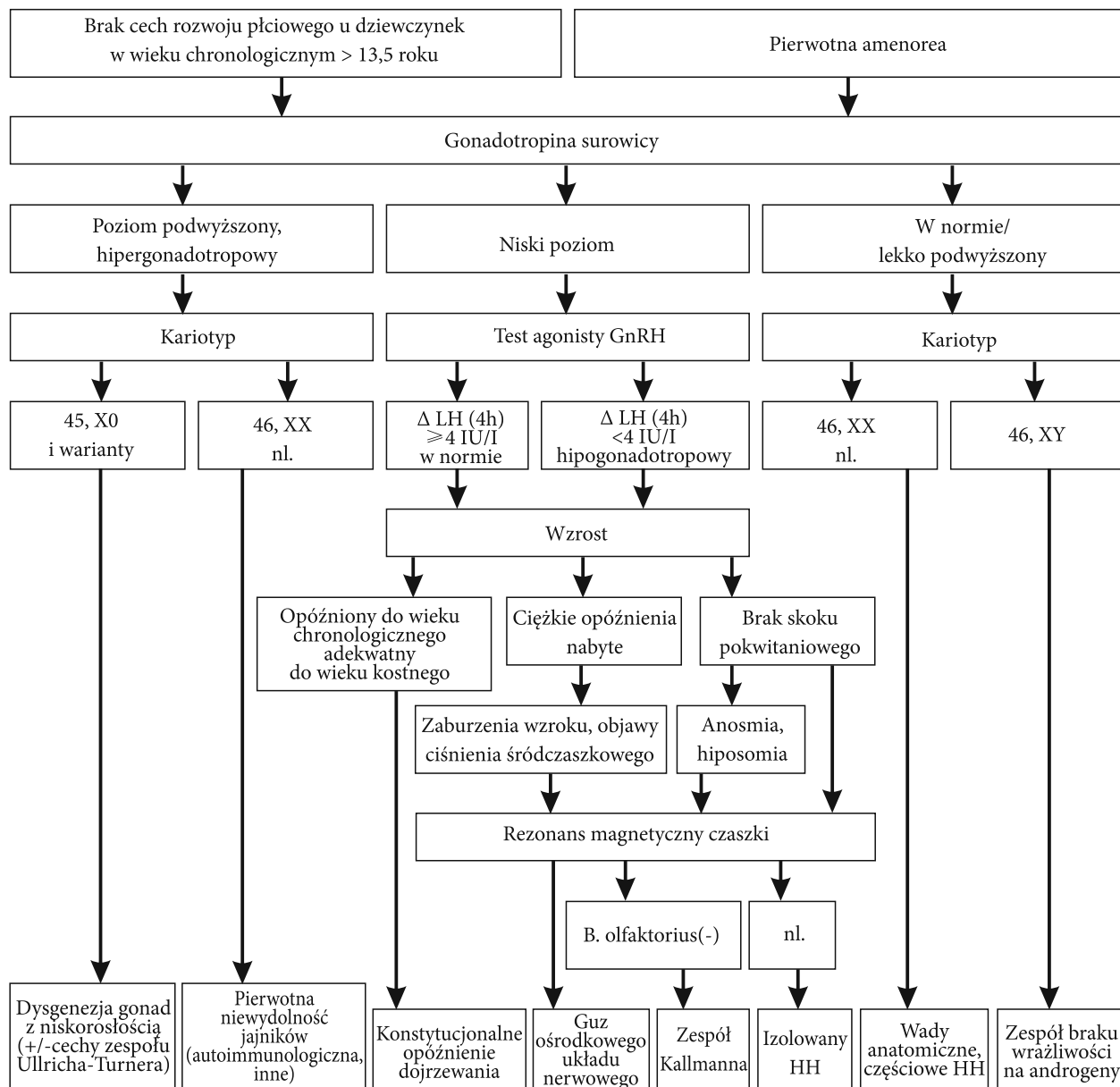
### INTERPRETACJA TESTU Z GnRH

1. Brak odpowiedzi – stwierdzany w karłowatości przysadkowej oraz po organicznym zniszczeniu przysadki.
2. Odpowiedź osłabiona i/lub opóźniona ze zmniejszeniem rezerwy przysadkowej – obserwowana w czynnościowej niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej, w guzach przysadki, po leczeniu chirurgicznym i naświetlaniach.
3. Odpowiedź prawidłowa – u osób zdrowych oraz przy niewielkich tzw. regulacyjnych zaburzeniach podwzgórzowo-przysadkowych.
4. Odpowiedź nadmierna – w pierwotnej niewydolności jajników (fizjologicznie w okresie owulacji i postmenopauzalnym) (2, 4-7).

Również w aspekcie diagnostyki hypogonadyzmu wykorzystywane są algorytmy jako skończone ciągi jasno zdefiniowanych czynności, koniecznych do wykonania pewnego rodzaju zadań lekarskich. Algorytm jest z założenia precyzyjnym opisem sposobu rozwiązywania problemu diagnozowania dziewcząt z tym istotnym w ginekologii i seksuologii wieku rozwojowego problemem (ryc. 1) (12).

### PODSUMOWANIE

Przeprowadzona analiza problemu dotyczącego hypogonadyzmu skłania się także do ściśle z nim związanego problemu opóźnionego pokwitania. Opóźnione dojrzewanie płciowe posiada definicję statystyczną opartą na badaniach epidemiologicznych. Początek rozwoju, obejmujący wzrost ściśle powiązany z dojrzewaniem, następuje w różnym czasie i jest uzależniony od czynników genetycznych



Ryc. 1. Algorytm postępowania w przypadku hypogonadyzmu hypo- i hypergonadotropowego u dziewcząt (12)

i środowiskowych. Wielu autorów podkreśla znaczenie wpływu stanu odżywienia i zwyczajów żywieniowych na stężenie estradiolu i przebieg pokwitania.

Warte ponownego podkreślenia w świetle przeprowadzonej analizy jest to, że u wszystkich dzieci z opóźnionym pokwitaniem należy rozważyć wykonanie badań genetycznych z oceną kariotypu. Konieczna jest ocena niedoboru hormonów przysadkowych – zawsze u dzieci po przebytej radioterapii i/lub chemioterapii; istnieje konieczność

wykluczenia chorób przewlekłych, autoimmunologicznych, cech dysmorfii, anosmii.

Szczególne znaczenie odgrywają też badania molekularne (2, 6, 7).

Należy podkreślić, że hypogonadyzm hypogonadotropowy i związane z nim opóźnione pokwitanie, tak jak inne zaburzenia rozwoju płciowego, mocno rzutują na stan psychiczny i funkcjonowanie w sferze psychoseksualnej (2, 8, 13).

**KONFLIKT INTERESÓW**  
**CONFLICT OF INTEREST**

Brak konfliktu interesów  
None

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

Grażyna Jarząbek-Bielecka  
Klinika Ginekologii  
Katedra Perinatologii i Ginekologii  
Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Polna 33, 60-535 Poznań  
tel.: +48 618-419-278  
grajarz@o2.pl

nadesłano: 1.02.2018  
zaakceptowano do druku: 22.02.2018

**PIŚMIENNICTWO**

1. Kaplowitz K: Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2010; 31: 189-195.
2. Fenichel P: Delayed puberty. [In:] Sultan C (ed.): *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Karger-Basel 2004: 106-129.
3. Pisarska-Krawczyk M, Jarząbek-Bielecka G: *Zagadnienia interdyscyplinarne w ginekologii praktycznej*. Wydawnictwo PWSZ, Kalisz 2013.
4. Vaaralahti K, Wehkalampi K, Tommiska J et al.: The role of gene defects underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2756-2758.
5. Silveira LF, Latronico AC: Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 1781-1788.
6. Fathi AK, Hu S, Fu X et al.: Molecular defects of the GnRH-receptor gene in Chinese patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and the severity of hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(7-8): 659-668.
7. Entrala-Bernal C, Montes-Castillo C, Alvarez-Cubero MJ et al.: Genetic diagnosis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a new point mutation in the KAL2 gene. *Hormones (Athens)* 2014; 13(2): 280.
8. Pisarski T, Jarząbek-Bielecka G, Pisarska-Krawczyk M: *Zagadnienia rozwoju płciowego w ginekologii praktycznej*. PWSZ, Kalisz 2011.
9. Jarząbek-Bielecka G, Pisarska-Krawczyk M, Opala T: Opóźnione dojrzewanie płciowe jako problem w ginekologii dziecięcej. [W:] Jarząbek-Bielecka G, Pisarska-Krawczyk M (red.): *Zagadnienia interdyscyplinarne w ginekologii praktycznej*. Wydawnictwo PWSZ, Kalisz 2014: 69-93.
10. Wolfenden H: Delayed puberty Fiona Ryan. *Paediatrics and Child Health* 2014; 24(3).
11. Jarząbek-Bielecka G, Sowińska-Przepiera E, Szafińska-Dolata A et al.: Girls delayed puberty. *Endokr Pediat* 2014; 13(3): 65-69.
12. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Pubertas tarda und Hypogonadismus 2011.
13. Jarząbek-Bielecka G, Sowińska-Przepiera E, Szafińska-Dolata A et al.: Hipogonadyzm hipogonadotropowy jako przyczyna opóźnionego pokwitania dziewcząt. *Endokr Pediat* 2014; 13(4): 41-45.