

Tanja Kuiri-Hänninen ja Marja Ojaniemi

Tyttöjen normaali ja poikkeava murrosiän kehitys

Tytön normaali murrosiän kehitys käynnistyy aikaisintaan kahdeksan ja viimeistään 13 vuoden iässä, ja sen ensimmäisenä kliinisesti havaittavana merkinä on rintarauhasen kasvu. Murrosiän edetessä tytön keho muuttuu muutamassa vuodessa kasvupyrähdyksen ja sukupuoliominaisuuksien kehityksen myötä sukukypsäksi naisen kehoksi. Fyysisten muutosten ohella myös psykososiaalinen kehitys etenee, suhde vanhempiin ja ikätovereihin muuttuu ja käsitys omasta seksuaalisuudesta kypsyy. Murrosiän poikkeavan kehityksen taustalla voi olla vakava, hoitoa vaativa sairaus. Toisaalta hyvin varhainen tai myöhäinen kehitys voi haitata lapsen somaattista tai psykososiaalista kehitystä, vaikka vakavaa sairautta ei taustalla todettaisikaan. Normaalin ja murrosiän poikkeavan kehityksen tunteminen kuuluu jokaisen lasten ja nuorten parissa toimivan lääkärin perustaitoihin. Sovitut seulasäännöt auttavat tutkimusten ja hoidon porrastuksessa.

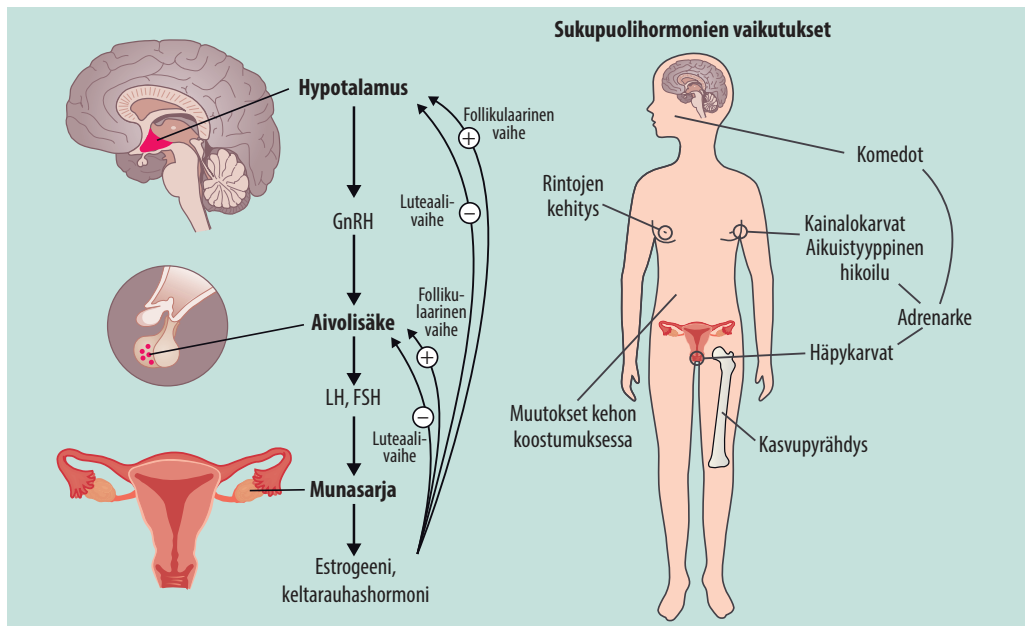
Murrosiän kehitys on viime vuosikymmeninä aikaistunut (1). Ilmiön taustatekijät ovat moninaiset ja liittyvät osin ylipainon ja lihavuuden yleistymiseen elinympäristömme ja elintapojemme muuttuessa (2). Perimä vaikuttaa vahvasti murrosiän aikatauluun, ja 50–80 % murrosiän ajoituksen vaihtelusta selittyy geneettisillä tekijöillä (3). Siinä missä murrosiän enneaikainen kehitys on yleisempää tytöillä, murrosiän kehityksen viivästyminen on heillä harvinaisempaa. Geneettisten tekijöiden lisäksi krooniset sairaudet kuten hypotyreoosi tai tulehduksellinen suolistosairaus tai huono ravitsemustila laihuushäiriön tai keliakian seurauksena voi myöhästyttää murrosiän kehitystä (4,5).

Hypotalamus-aivolisäke-munasarjakselin hormonitasojen muutokset

Murrosiän käynnistymistä, kuten muitakin lisääntymistoimintoja, säätelee hypotalamuksen monimutkainen hermosoluverkosto (6). Tarkat mekanismit murrosiän käynnistymisen taustalla ovat edelleen epäselviä. Hypotala-

muksen pulssittaisen gonadoliberiini (GnRH) -erityksen lisääntyessä aivolisäkkeen etulohkon tuottamien luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuudet verenkierrossa kasvavat. LH ja FSH sitoutuvat spesifisiin reseptoreihinsa munasarjoissa, mikä johtaa munarakkuloiden kasvuun ja estradiolitasojen suurentumiseen verenkierrossa. Munasarjojen erittämät estradioli, kelta-ruuhashormoni ja inhibiini B säätelevät aivolisäkkeen LH- ja FSH-eritystä palautevaikutuksen kautta (**KUVA 1**).

Jo sikiöaikana ja hetkellisesti syntymän jälkeen LH- ja FSH-pitoisuudet ovat suurentuneita ja munasarjoissa voidaan nähdä munarakkuloiden kasvua, mutta noin vuoden ikään mennessä tämä minipuberteetiksi kutsuttu ilmiö sammuu ja LH- ja FSH-pitoisuudet pienevät (7). Vauvaiän jälkeen, ennen murrosiän käynnistymistä erityisesti LH:n pitoisuus on mittaamattoman pieni (alle 0,3 IU/l) ja sen pitoisuuden suureneminen (vähintään 0,3 IU/l aamunäytteessä) on selvin merkki sentraalisen murrosiän käynnistymisestä (8). Sen sijaan FSH voi olla tytöillä mitattavissa läpi lapsuus-



KUVA 1. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli, estrogeenien ja androgeenien vaikutukset (21). GnRH = gonadoliberiini, FSH = follikkeleita stimuloiva hormoni, LH = luteinisoiva hormoni.

iän (9). Vauvaiän jälkeen seerumin estradiolitaso on pieni (alle 0,04 nmol/l) ja suurenee vasta murrosiän käynnistyttyä. Tarvittaessa sentraalisen murrosiän käynnistymistä voidaan perustason LH- ja FSH-mittausten lisäksi selvittää GnRH-stimulaatiokokeella, jossa pubertaalisena vasteena pidetään yleensä seerumin LH-pitoisuuden suurenemista yli tason 5 IU/l (10).

Murrosiän fyysiset muutokset

Murrosiän ulkoisten sukupuolimerkkien arvioimisessa käytetään Tannerin jo vuonna 1962 luomaa asteikkoa, jossa arvioidaan rintarauhasen (M) ja häpykarvoituksen (P) kehitystasetta (KUVA 2, TAULUKKO) (11,12). Tyypillisesti murrosiän käynnistymisen ensimmäinen merkki on rintarauhasen koon kasvu (nuppuaste, M2), jonka voi todeta palpoimalla. Pubertaalinen rintarauhasen kehitys käynnistyy normaalisti 8–13 vuoden iässä, ja kehitys etenee asteittain, kunnes aikuisen rinnan koko ja muoto on saavutettu (M5). Palpoituvaa rintarauhaskudosta voi esiintyä tyttövuoroilla 6–12 kuukauden ikään saakka minipuberteettiin liittyen, mut-

ta tämä fysiologinen rintarauhaskudos häviää tyypillisesti 1,5–2 vuoden ikään mennessä. Häpykarvoitus ilmaantuu yleensä hieman myöhemmin, mutta voi joskus ilmaantua jo ennen rintarauhasen kehityksen käynnistymistä. Häpykarvoitus kuvataan Tannerin asteikolla P1–P5 (KUVA 2). Murrosiän kehitysaikataulussa on suuri yksilöllinen variaatio, minkä vuoksi seulontataulukkoa tulee käyttää apuna tilannearviota tehtäessä (TAULUKKO). Tulkinnessa on huomioitava, että vanhemman murrosiän aika-aulun poikkeaminen vähintään vuoden väestön keskiarvosta (menarke 13 vuoden tai pojan nopeimman kasvun vaihe 13–14 vuoden iässä) sallii lapselle vuoden lisäpoikkeaman samaan suuntaan.

Kohdun koko kasvaa ja muoto muuttuu päärynämäiseksi murrosiän edetessä. Myös kohdun limakalvo paksuuntuu. Jo murrosiän alkuvaiheessa voi esiintyä valkovuotoa, joka on varhainen merkki lisääntyneestä estrogeenivaikutuksesta. Menarke sen sijaan on murrosiän myöhäinen tapahtuma ja osuu tyypillisesti puberteettikehityksen M3–4 vaiheeseen (9). Suomalaisien tyttöjen keskimääräinen menarke-ikä on 13,3 vuotta (13).

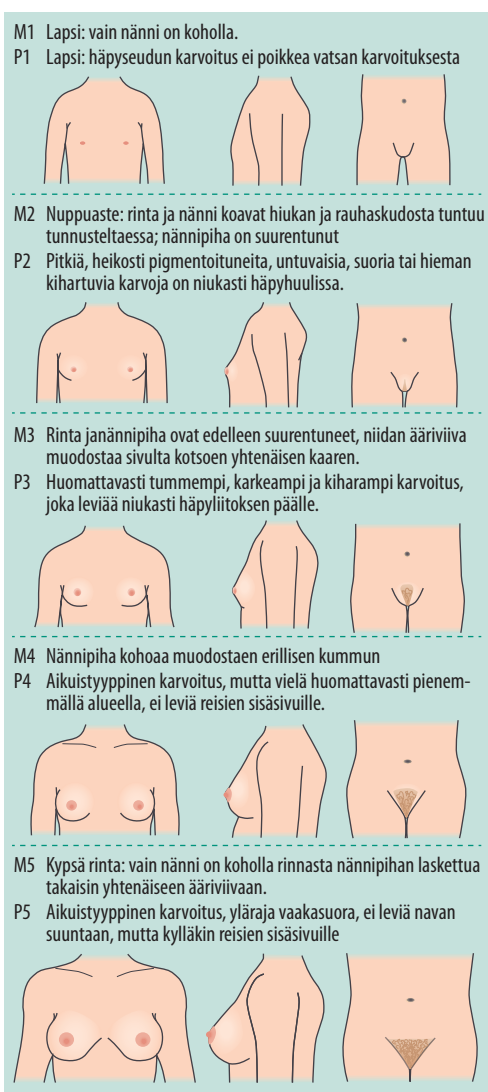
Rintarauhasen ja kohdun kasvu, kohdun limakalvon paksuuntuminen sekä pituuskasvun kiihtyminen ja lopulta kasvun päättyminen ovat seurausta munasarjojen estradiolituotannon lisääntymisestä. Ihon ja hiuspohjan rasvoittuminen, aikuistyyppinen hikoilu sekä kainalo- ja häpykarvoituksen lisääntyminen sen sijaan johtuvat androgeenipitoisuuksien suurentumisesta (KUVA 1). Ennen munasarjojen hormonituotannon käynnistymistä androgeeneja voi erittyä lisämunuaisen kuorikerroksesta, mutta androgeenivaikutuksen merkit tytöllä ennen kahdeksan vuoden ikää vaativat myös lääkärin arviota (14). Tämä ennenaikainen adrenerake on huomattavasti yleisempi ilmiö kuin ennenaikainen murrosikä. Tyttöillä ennenaikainen adrenerake on usein yhteydessä hieman keskimääräistä varhaisempaan murrosiän kehitykseen (14).

Murrosiän kasvu

Pituuskasvu kiihtyy tyttöillä jo murrosiän varhaisessa vaiheessa ja saavuttaa huippunopeuden tavallisimmin noin 12 vuoden iässä. Pituuskasvun kiihtyminen ennen yhdeksän vuoden ikää vaatii selvittelyä. Kasvuspurtti kestää noin kahden vuoden ajan, jonka jälkeen kasvu hidastuu ja päättyy kasvulevyjen sulkeuduttua. Menarke osuu yleensä hidastuvan kasvun vaiheeseen, ja sen jälkeen pituuskasvua on vielä odotettavissa noin 2–11 cm (15). Murrosiän varhainen kehitys johtaa siis alkuvaiheessa ikätovereita nopeampaan kasvuun, mutta toisaalta kasvu myös päättyy poikkeavan varhain, jolloin aikuispituus voi jäädä merkittävästi odotuspituutta lyhyemmäksi. Kasvupotentiaalia ja aikuispituuden ennustetta voidaan arvioida luustoiän röntgenkuvauksella, jonka tulkintaan on saatavilla tietokoneohjelma (16).

Poikkeavan murrosiän selvittelyt

Mikäli lapsella tai nuorella todetaan murrosiän poikkeava kehitys, tulee selvittää lähiomaisten kasvun ja kypsymisen aikataulu sekä selvittää, onko suvussa tai nuorella itsellään viitteitä mahdollisesti murrosiän kehitykseen vaikuttavasta sairaudesta. Alkusevittelyssä murrosiän



KUVA 2. Murrosiän asteet Tannerin luokituksen mukaisesti (M rintarauhasen, P häpykarvoitus) (12).

asteen arvioiminen, kasvuanalyysi ja perusteellinen kliininen tutkimus ovat keskeisiä. Viivästyneen murrosiän yhteydessä myös liikunta- ja ruokailutottumukset kannattaa kartoittaa (17).

Mikäli sentraalisen murrosiän todetaan käynnistyneen ennenaikaisesti, suljetaan pois hypotalamus-aivolisäkealueen kasvain pään magneettikuvauksella. Sentraalista murrosikää voidaan jarruttaa GnRH-analogihoidolla, joka yleensä annetaan pistoksina 1–6 kuukauden välein valmisteen mukaan. Joskus murrosiälle tyypillisiä kehon muutoksia ja seerumin suurentuneita estradiolipitoisuuksia voidaan nähdä

TAULUKKO. Murrosiän seulontasäännöt.

Murrosiän ilmiö	Selitys	Aikaisintaan	Viimeistään	Tutkimusten ja hoidon porrastus seularajojen rikkoutuessa
M2 eli rinnan nappuaste (havaitaan palpoiden)	Merkki estrogeenipitoisuuksien suurenemisesta ja munasarjojen toiminnan käynnistymisestä	8 v	13 v	Lähete erikoissairaanhoidon Perusterveydenhuollossa voi seurata alle 1,5–2-vuotiaan tytön telarkea, jos kasvu ei ole kiihtyvää eikä muita murrosiän merkkejä esiinny
Pubarke, häpykarvoituksen ilmaantuminen (pitkiä, hieman pigmentoituja karvoja häpyhuulten alueella)	Merkki seerumin androgeenipitoisuuksien suurenemisesta. Munasarjan lisäksi androgeeneja erittyy lisämunuaiskuo- relta, näiden säätely on toisistaan erillistä.	8 v	13 v	Lähete erikoissairaanhoidon
Kasvun nopeutuminen	Pubertaalinen kasvunopeus tytöillä yleensä \geq 5–6 cm/v	9 v	13 v	Lähete erikoissairaanhoidon
Menarke, ensimmäinen kuukautisvuoto		10,5 v	15,5 v	Lähete erikoissairaanhoidon
Ennenaikainen adrenarke eli androgeenivai- kutuksen merkit tytöllä ennen 8 v ikää	Lievät ja hieman ennenaikaiset merkit: Aikuis- tyyppinen hienhaju, ihon ja hiusten rasvoittuminen, komedot, lievä kasvun kiihtyminen Varhaiset tai voimakkaat merkit: Akne Häpykarvoitus (P2) Seularajat rikkova kasvun kiihtyminen			Selvittelyt perusterveydenhuollossa (14) Murrosiän poissulkemiseksi kliininen tutkimus Laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia ei tarvita Vanhempien ja lapsen informointi tilan hyvän- laatuudesta Tarvittaessa lihavuuden hoito ja elintapaohjaus Ei erityisseurantaa Lähete erikoissairaanhoidon

ilman aivolisäkkeen LH- ja FSH-tasojen suure- nemistä. Tällöin kyseessä oleva perifeerinen murrosiän kehitys voi johtua munasarjan auto- nomisesta estradiolituotannosta (harvinainen McCune–Albrightin oireyhtymä), kasvaimen tuottamasta estrogeenistä tai kehon ulkopuo- lelta tulevasta estrogeenivaikutuksesta. Muna- sarjojen ja lisämunuaisten kaikukuvauksella voidaan selvittää poikkeavaa munarakkula- muodostusta ja etsiä kasvainta. Anamnestinen selvittely mahdollisesta altistumisesta estro- geenivalmisteille on tärkeää (18). Yleislääkä- ri voi seurata alle 1,5–2-vuotiaan fysiologista telarkea, mutta lapsuusiällä tätä myöhemmin ilmaantuva rintarauhasen kehitys vaatii erikois- sairaanhoidon arviota. Vaikka osalla voidaan-

kin tutkimusten jälkeen todeta hyvälaatuinen niin sanottu erillinen varhainen telarke, tulee muut syyt sulkea pois ja tilannetta seurata.

Viivästyneen tai pysähtyneen murrosiän kehityksen yhteydessä mitatut pienet LH- ja FSH-pitoisuudet viittaavat joko perimään liit- tyvään hitaaseen kypsyymiseen tai taustalla ole- vaan murrosiän käynnistymistä jarruttavaan tilaan (4,5). Toisaalta hyvin suuret LH- ja FSH- pitoisuudet viittaavat negatiivisen palautevaiku- tuksen puuttumiseen ja munasarjavaurioon tai niiden dysgenesiaan. Taustalta voi löytyä esi- merkiksi Turnerin oireyhtymä (toisen X-kro- mosomin puuttuminen kokonaan tai osittain) (19) tai suomalaiseseen tautiperimään kuuluva FSH-reseptorin mutaatio. Viivästyneen mur-

rosiän etiologiaa ja hoitoa käsitellään Rönön ja Hyvösen kirjoituksessa tässä numerossa. Poikkeavan murrosiän tarkemmat etiologiset selvittelyt vaativat usein moniammatillisen lähestymistavan ja kuuluvat erikoissairaanhoidon (20,21).

Lopuksi

Puberteetin häiriöillä voi hoitamattomana olla merkittäviä vaikutuksia yksilön koko loppuelämään (aikuispituus, psykososiaalinen hyvinvointi), ja ne on tunnistettava ja hoidettava ajoissa. Murrosiän poikkeavan kehityksen taustalla on useimmiten perimään liittyvä normaalivariaatio. Toisaalta hyvin varhainen tai myöhäinen kehitys voi haitata lapsen somaattista tai psykososiaalista kehitystä, vaikka vakavaa sairautta ei taustalla todettaisikaan. Tällöin murrosiän kulun muuttaminen lääkehoidolla voi olla perusteltua. Varhaisen murrosiän selvittely ja hoito kuuluvat aina lastenendokrinologille. Mikäli murrosikä ei käynnisty

Ydinasiat

- ▶ Murrosikä käynnistyy tytöllä normaalisti aikaisintaan kahdeksan vuoden ja viimeistään 13 vuoden iässä.
- ▶ Rintarauhasen nuppuaste on ensimmäinen fyysinen merkki murrosiästä ja munasarjojen estrogeenituotannon käynnistymisestä.
- ▶ Poikkeavan murrosiän selvittelyt kuuluvat erikoissairaanhoidon.

tai sen eteneminen pysähtyy, mikäli todetaan jokin murrosikään vaikuttava sairaus tai liitännäisoire tai jos murrosiän poikkeavuudesta on psykososiaalista haittaa, tulee nuori ohjata jatkoselvittelyihin lastenendokrinologille. Mikäli murrosiän kehitys ja pituuskasvu ovat edenneet jo pitkälle, mutta kuukautiset eivät ala, selvittelyt voidaan aloittaa gynekologin vastaanotolla. ■

TANJA KUIRI-HÄNNINEN, LT, lastenendokrinologi

KYS, Lasten ja nuorten klinikka ja Itä-Suomen yliopisto

MARJA OJANIEMI, dosentti

OYS, Lasten ja nuorten palveluyksikkö sekä Oulun yliopisto, MRC Oulu, PEDEGO Tutkimusyksikkö

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Elina Holopainen

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Tanja Kuiri-Hänninen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Coronaria), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Pfizer, Nordic Infucare), luottamustoimet (Suomen endokrinologiyhdistys)

Marja Ojaniemi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), luottamustoimet (Lasten ja nuorten gynekologiyhdistys)

KIRJALLISUUTTA

1. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, ym. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020;174:e195881.
2. Cheng TS, Ong KK, Biro FM. Trends toward earlier puberty timing in girls and its likely mechanisms. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35:527–31.
3. Mancini A, Magnotto JC, Abreu AP. Genetics of pubertal timing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36:101618.
4. Trotman GE. Delayed puberty in the female patient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:366–72.
5. Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty-phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. *Endocr Rev* 2019;40:1285–317.
6. Naulé L, Maione L, Kaiser UB. Puberty, a sensitive window of hypothalamic development and plasticity. *Endocrinology* 2021;162:bqaa209.
7. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014;8273–80.
8. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, ym. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1393–401.
9. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, ym. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen puberty study. *Pediatrics* 2009;123:e932–9.
10. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, ym. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr* 2019;91:357–72.
11. Tanner J. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1962.
12. Vuori-Holopainen E, Laine T. Tytön viivästynyt puberteetti. *Suom Lääkäril* 2015;70:1896–902.
13. Rimpelä A, Rimpelä M. Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age of menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr* 1993;82:87–90.
14. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, ym.

- Ennenaikainen adrenarke: yleinen, moni-ilmeinen ja hyväennusteinen kehitysvaihtoehto. *Duodecim* 2020;136:1419–45.
15. Dunkel L. Normaali kasvu. Kirjassa: Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. *Lastentaudit*. Helsinki: Duodecim 2016, s. 34–52.
 16. Martin DD, Calder AD, Ranke MB, ym. Accuracy and self-validation of automated bone age determination. *Sci Rep* 2022;12:6388.
 17. Jääskeläinen J, Dunkel L. Murrosiän aikataulun poikkeavuudet. Kirjassa: Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. *Lastentaudit*. Helsinki: Duodecim 2016, s. 339–48.
 18. Eugster EA. Update on precocious puberty in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32:455–9.
 19. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, ym. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:601–14.
 20. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101316.
 21. Seppä S, Kuirri-Hänninen T, Holopainen E, ym. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *Eur J Endocrinol* 2021;184:R225–42.