

# Perifere årsaker til pubertas precox

Sven-Harald Anderssen<sup>1</sup>, Johan Ek<sup>2</sup>, Fridjar Hofstad<sup>3</sup>, Dag Veimo<sup>4</sup>, Per Vesterhus<sup>5</sup>,  
Truls Sanengen<sup>6</sup>, Ingebjørg Storm-Mathiesen<sup>6</sup>, Tom Monclair<sup>7</sup>, Jørgen Knudtzon<sup>6,8</sup>

*Barneavdelingene ved <sup>1</sup>Østfold Sentralsykehus, 1600 Fredrikstad, <sup>2</sup>Buskerud Sentralsykehus, 3004 Drammen, <sup>3</sup>Gjøvik Fylkessykehus, 2800 Gjøvik, <sup>4</sup>Nordland Sentralsykehus, 8017 Bodø, <sup>5</sup>Vest-Agder Sentralsykehus, 4604 Kristiansand og <sup>6</sup>Barneklubben og <sup>7</sup>Barnekirurgisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo*

Pubertas precox (for tidlig pubertet hos barn) har vært gjennomgått i et tidligere hefte av Pediatrisk Endokrinologi (1). Det er vanlig å angi 2,5 percentilen (ca. - 2 S.D.) for alder ved begynnende pubertet til omtrent 9.25 og 10.5 år for henholdsvis piker og gutter, slik det framgår av percentilkurvene. Nyere undersøkelser fra USA kan tyde på at puberteten hos barn idag starter bortimot 1 år tidligere i den hvite og enda tidligere i den svarte befolkningen (2). I klinikken definerer vi fortsatt pubertas precox som begynnende pubertetstegn ved 8 år for piker og 9 år for gutter som svarer til ca. - 3 S.D. i tidligere studier.

Årsakene til pubertas precox kan være sentrale eller perifere og er listet opp i tabell 1. De sentrale formene skyldes oftest hypotalamisk LHRH-stimulert pulsatil LH/FSH sekresjon, og forekommer oftere hos piker enn hos gutter. Denne tilstanden krever utredning med MR med spesialbilder av hypofyse/hypotalamus og corpus pineale områdene for å utelukke

\*Korrespondanse til:  
Bydelslege dr.med. Jørgen Knudtzon  
Sinsen Helsecenter  
Mailundveien 23  
0569 Oslo

**Tabell 1.** Inndeling av årsaker til pubertas precox

## Sentral pubertas precox

1. pulsatil LH/FSH sekresjon
  - idiopatisk (spesielt piker)
  - adoptivbarn
  - CNS bestråling
  - syndromer (f.eks. Russell-Silver syndrom)
  - sentralnervøse lidelser
    - . hydrocefalus
    - . tumores inkl. neurofibromatose
2. sentral gonadotropin sekresjon
  - . hamartom (LHRH, HCG produksjon)
  - . germinom, teratom (HCG produksjon)
  - . LH/FSH produserende hypofyse adenom

## Perifer pubertas precox

1. perifer gonadotropin sekresjon
  - . hamartom (LHRH, HCG produksjon)
  - . germinom, teratom, choriokarsinom (HCG produksjon)
  - . hepatoblastom (HCG produksjon)
  - . hypotyreose
2. økt primær kjønnshormon sekresjon
  - . tumor i ovarie
  - . tumor i testikkel
  - . tumor i binyre
  - . enzymsvikt (kongenitt binyrebark hyperplasi)
  - . eksogent tilførte hormoner
3. aktiverende mutasjoner
  - familiær testotoksikose (aktiverende LH-receptor mutasjon)
  - McCune-Albright syndrom (stimulerende G-protein)

## Isolerte pubertetstegn

1. prematur telarke
2. prematur pubarke
- (3. isolert menarke)

organisk patologi. De perifere formene for pubertas precoc skyldes ektopisk gonadotropin (HCG) sekresjon, økt kjønnshormon sekresjon eller aktiverende mutasjoner (tabell 1). I tillegg finnes tilstander med isolert brystutvikling (prematurotelarke) og pubesbehåring (prematuropubarke). Meget sjeldne tilfeller med isolert menarke er også beskrevet, men vaginalblødning uten tegn til annen østrogenpåvirkning som f.eks. manglende vekst av mamma bør lede tankene i retning av lokal patologi som skader eller tumores.

I denne oversikten presenterer vi eksempler på perifere årsaker til pubertas precoc. Disse tilstandene utgjør ingen fysiologisk pubertet og burde kanskje heller vært kalt pseudo-pubertas precoc.

## Utredning

Diagnosen pubertas precoc er basert på påvisning av pubertetstegn, hovedsakelig brystutvikling hos piker og pubesbehåring hos piker og gutter. Vi vil minne om Tanner stadie inndeling av puberteten (se f.eks. *Pediatrisk Endokrinologi* 1988;2:6-7) hvor prepubertalt stadium anføres som B1 (brystutvikling) og P1 (pubesutvikling), mens pubertetsutviklingen graderes fra B2-B5 og P2-P5. Andre tegn på økt kjønnshormonpåvirkning er økt høydertilvekst, avansert skjeletalder (unntak: Russell-Silver syndrom, hypotyreose) og tegn til hudpubertet i form av fet nesehud, akne og svette lukt.

Helt sentralt, bokstavelig talt, i den videre utredningen er om det kan påvises tegn til gonadotropin sekresjon, med andre ord om det foreligger en sentral pubertet. Det som kjenne-tegner sentral pubertet er at begge gonadene er stimulert av gonadotropiner: hos gutter vekst av begge testikler (testisvolum 4 ml eller høyere) bedømt med Prader orkidometer og hos piker stimulerte ovarier bedømt ved ultralyd. Basale verdier av gonadotropiner er ofte lave i starten (under 2-3 E/l), og en LHRH test vil kunne avklare om det foreligger en pubertal LH respons. Vi mangler et norsk referansema-teriale, men som veiledende tommelfingerregel kan LH verdier over 15 E/l anføres som sikker pubertal respons 60 minutter etter 100 ug LHRH i.v., og med «gråsoner»verdier fra 5-15 E/l. Det er dog store variasjoner i responsen, og resultatene bør sammenholdes med publiserte

referanseverdier for alder og pubertetsstadium (3). Alternativt kan man måle spontan LH og FSH sekresjon hver 30. minutt i løpet av en natt for å påvise pulsatil gonadotropin sekresjon. Økt prolaktin kan være tegn på en sentral hypotalamisk prosess. Forhøyede HCG verdier indikerer en HCG-produserende tumor (se nedenfor).

Rutineutredning med måling av testosteron, SHBG og østradiol, binyrebarkhormonene DHEAS og androstendion og forstadiene 17-OH-progesteron og 11-deoksykortisol kan påvise binyrebark patologi. Ved binyrebarktumores foreligger ofte en økning av slike forstadi-er. Måling av tumormarkører som alfa-føto-protein er viktig ved perifere tumores. Perifer eller sentral HCG produksjon kan avsløres ved påvisning av forhøyet HCG i spinalvæske og/eller blod.

Visualisering av endokrine organer må samholdes med de hormonelle funnene. Det er ikke uvanlig å se tilfeldige binyretumores (incidentalomer) eller asymmetrier i hypofysen som normalfenomener, og for å kunne legge vekt på de anatomiske funnene er det viktig å ha et hormonelt korrelat.

Forandringer i huden kan ha diagnostisk verdi, som hyperpigmentering ved McCune-Albright syndrom, hudpigmenteringer og neurofibromer ved neurofibromatose og depigmenteringer ved tilstanden hypomelanositis Ito.

En idiopatisk sentral pubertet er klinisk karakterisert ved vekst av begge gonader og biokjemisk ved pubertale LH og FSH verdier basalt eller etter en LHRH test. Foreligger ikke disse kriteriene, må det letes etter en perifer årsak.

## Behandling

Behandlingen av perifer pubertas precoc er å fjerne årsaken. Våre pasienter er alle unntatt en pike med McCune-Albright syndrom radikal operert, men litteraturen er mindre optimistisk med tanke på residivfare ved binyre og gonade tumores.

Det er viktig å understreke betydningen av korrekt diagnostikk, idet behandling med LHRH-analog ikke har effekt på perifere former av pubertas precoc. Ved isolert autonomt fungerende ovarier, McCune-Albright syndrom og testotoksikose, kan pubertetsutvikling-

**Tabell 2.** Medikamenter som har vært brukt ved perifer pubertas precox

Medikament	Virkningsmekanisme
Cyproterone acetat	hemmer androgen-receptor, progesteron effekt og hemmer delvis gonadotropinsekresjon
Ketokonazol	hemmer cytokrom P450 enzymer og derved generelt steroid syntese
Medroxyprogesteron-acetat	progesteron effekt, hemmer gonadotropinsekresjon
Spirolakton	anti-androgen effekt
Tamoxifen	hemmer østradiol receptorer
Testolaktone	aromatasehemmer

en dempes ved forskjellige former for anti-androgener. Tabell 2 gir en oversikt over aktuelle medikamenter. Medikamentene kan gi forskjellige bivirkninger, og flere av dem gir binyrebarksuppresjon som ved stress kan utløse en binyrebark krise.

## Perifer pubertas precox hos piker

I de følgende pasienteksempler vil vi illustrere tilfeller av en isolert hormonproduserende ovarialcyste, autonomt fungerende ovarier hos piker med og uten McCune Albright syndrom, hormonproduserende ovarial tumor, viriliserende binyrebark tumor og minne om ikke-klassiske former av kongenitt binyrebark hyperplasi.

### Ovarialcyster

Ovarialcyster som er mindre enn 4 mm finnes hos 2-5% av friske prepubertale piker og regnes for å være uttrykk for en normal follikel aktivitet (4).

Store ovarialcyster (> 2 cm) kan påvises intrauterint og kan sees hos spebarn som uttrykk for stimulering av maternelt HCG eller spebarnets økte gonadotropin aktivitet. Store cyster kan gi økt bukromfang, presentere seg som en palpabel oppfylning eller med komplikasjoner som intestinal obstruksjon eller ovarial torkevring (4).

Etter 2 års alder er større ovarialcyster sjeldne. De kan være isolerte og gi opphav til tidlige pubertetstegn (5,6). Cyster i begge ovarier reiser mistanken om stimulering av gonadotropiner (LH, HCG) eller autonomt fungerende ova-

rier som ved McCune-Albright syndrom.

Ved en påvist ovarialcyste må man alltid ha muligheten åpen for en malign tumor. Det viktigste er å observere om cysten går tilbake i løpet av få uker til måneder, hvilket man vil forvente at de fleste cystene som er mindre enn 3 cm gjør. Diagnostisk og terapeutisk punksjon av cysten kan være et alternativ dersom cysten ikke går tilbake. Ved mistanke om malignitet vil operativ behandling være foretrukket.

### Isolert hormonproduserende ovarialcyste

En pike fikk i 3 års alder en vaginal blødning. Moren hadde observert «hovne bryster» i forveien. Barnet hadde kliniske tegn på marmavekst (stadium B2-3) uten pubesbehåring (stadium P1). Det forelå en kort sykehistorie uten tegn til økt vekst. Serum østradiol var forhøyet til 0.17 nmol/l, LH og FSH var ikke målbare (< 0.5 IU/l). Normale alfa-føtoprotein, HCG og NSE verdier. Ingen målbart testosteron og lett forhøyet androstendion (1.1 nmol/l). Ultralyd viste en stor høyresidig ovarialcyste 4x2x3cm med opptil 1 cm satelittcyster i fimbriearrapparatet. For å utelukke malignitet ble høyre ovarium fjernet med histologisk svar: follikelcyster. Ved senere oppfølging var det ikke tegn til endokrinopati eller McCune-Albright syndrom. Hun hadde en lett avansert skjelettalter muligens som følge av en lettgradig overvekt.

### Autonomt fungerende ovarier

En pike fikk sporadisk utflod fra 6 måneders alder, og fra 1 års alder observerte foreldrene perioder med vekst av mamma og svulne kjønnslepper. Fra 3 til 7,5 års alder hadde hun 5 vaginalblødninger. Hun har gradvis vokst oppover i percentilkurven med avansering av skjelettalter. Ved 2 og 4 års alder var det ingen målbare gonadotropiner, mens østradiol ble målt til henholdsvis 0.15 og 0.05 nmol/l. Ved 6 års alder ble det ved ultralyd påvist en høyresidig ovarialcyste på 2,5x2x3 cm. Cysten ble klemt i stykker ultralydveiledet i narkose. Det forelå en prepubertal respons på en LHRH test (LH 0.6-0.8 IU/l, FSH 1-8.9 IU/l). Det ble gitt forsøksvis behandling med

testolakton, men behandlingen ble seponert pga voldsom økning av serum testosteron til 32.6 nmol/l, økende pubesbehåring og litt grovere røst. Under behandlingen falt østradiol verdiene fra 0.42 til 0.09 nmol/l. I 9 års alder var hun i en full normal sentral pubertetsutvikling med god prognose for sluttøyde. Utover de autonomt fungerende ovariene viste barnet ingen andre kliniske tegn på McCune-Albright syndrom, men det kan tenkes at det har foreligget aktiverende mutasjoner i G-proteinet i ovarieceller (se neste avsnitt).

### **McCune-Albright syndrom**

McCune-Albright syndrom er en mosaikk-tilstand hvor deler av kroppens celler har en aktiverende mutasjon i G-proteinet (G-alfa subunit) (7). Dette forklarer den store variabilitet i klinisk ekspressivitet, avhengig av hvor mange og hvilke celler som er affisert. Syndromet består i sin klassiske form av café-au-lait flekker, polyostotisk dyplasi og tegn på tidlig pubertet. Det er betydelig variasjon i klinisk presentasjon fra nærmest friske piker også uten café-au-lait flekker til alvorlige, invalidiserende former (8,9). I tillegg til overproduksjon av østrogener fra autonome ovarialcyster kan det forekomme hypofysære adenomer som gir gigantisme, hyperthyreose, Cushings sykdom og/eller hyperprolaktinemi (7,9). Til syndromet er det også beskrevet primær hyperparathyroidisme (10), multippel endokrin neoplasi (MEN) type 1 (11), hepatobiliær sykdom, hjertesykdom og misdannelser (12).

Ved utredning foreligger det en klassisk perifer pubertas precox med høye serum østradiol og lave LH og FSH verdier, som ikke lar seg stimulere av LHRH (13). Det er vanlig at ovariene produserer hormoner i 2-3 måneder, mens symptomfrie intervaller ofte er betydelig lengre (14-16).

Årsaken til ovarialcystene ved McCune-Albright syndrom er ikke helt klarlagt. De har vært satt i sammenheng med autonom overproduksjon av steroider fra binyrene (14,17). De østrogenproduserende ovarialcyster synes ofte å ha en spontan regresjonstendens, men viser også tendens til å residivere. Konservativ behandling for å bevare ovariene er anbefalt (4,17), og hormonell behandling med cyproteronacetat eller testolakton (13) har vært forsøkt.

Den aktiverende mutasjonen i G-proteinet kan påvises i affiserte celler, men gjenfinnes sjelden i vanlige fibroblastkulturer eller blod-

prøver.

### **Ovarialcyster ved McCune-Albright syndrom**

Pasienten fikk utfloed og forbigående vekst av mamma ved 2 års alder. Østradiol var forhøyet (0.17 nmol/l) mens LH og FSH verdiene ikke var målbare og uten respons på en LHRH test. Ultralyd påviste en ovarialcyste på venstre side med diameter 38 mm. I løpet av noen uker ble brystene mindre, østradiol i serum ble normal (<0.05 nmol/l) og cysten forsvant. Tre måneder senere tilkom det igjen vekst av mamma, og barnet fikk en kortvarig vaginal blødning. Ultralyd viste igjen en økende ovarialcyste til 40 mm i diameter og østradiol steg til 0.78 nmol/l. Etter 14 uker var forholdene igjen normalisert. Pasienten hadde til da vokset jevnt 1-2 cm over men parallelt med 97,5 percentilen, men etter perioden med hormonell aktivitet var høyden kommet 5 cm over 97,5 percentilen. Skjelettalderen var ikke vesentlig avansert. Pasienten hadde noen uregelmessig pigmenterte flekker over venstre klavikul og venstre underarm, og røntgen totalskjelett viste proksimalt i venstre humerus og distalt i venstre femur forandringer forenlige med polyostotisk dysplasi, slik at tilstanden passer med McCune-Albright syndrom. Siden symptomene ikke var psykologisk sjennerende, og prognosen for sluttøyden god, ble barnet ikke behandlet.

### **Hormonproduserende ovarial tumor**

Det finnes forskjellige hormonproduserende tumores som kan opptre i overiene hos piker. Sex-cord tumores kan forekomme med eller uten tegn på Peutz-Jegher syndrom (pigmentering i leppe munnhule og polyposer) og med eller uten malignitet. I enkelte tumores har den økte hormonelle aktiviteten vært tillagt en mutasjon i aromatase enzymet. Videre kan man bl.a. se ovariale teratomer og germinalcelle tumores, som også kan forekomme bilateralt.

### **Sex-cord tumor**

Pasienten hadde siden fødsel hatt lett forstørret mammae, oppfattet som prematur telarke. Ved 3 års alder var det betydelig vekst av mammae med østradiol verdier på 0.4 nmol/l og suppresserte LH og FSH verdier. Det var normal MR av hypofyse og ultralyd undersøkelse av abdomen. Til tross for manglende dokumentert sentral pubertas precox ble det gjort et behandlingsforsøk med LHRH analog. Da puberteten likevel gikk fremover, og det tilkom en vaginalblødning ble det utført MR av abdomen som viste en 2-3 cm stor solid ovarialtumor. Barnet hadde avansert pubertetsutvikling stadium B4 og P3 og 3 år avansert skjelettalder. Tumor ble fjernet. Histologien viste benign sex-cord tumor. Hun har vært residivfri siden, og det er ingen kliniske tegn til Peutz-Jegher syndrom.

### **Binyrebark tumores**

Binyrebarktumores hos barn kan vise varierende grad av hormonell aktivitet. Noen kan debutere med et bilde av Cushing syndrom,

andre gir overveiende virilisering, mens de fleste viser økt produksjon av både kortisol, mannlige og kvinnelige kjønnshormon. De største tumores er gjerne maligne, især de med rask vekst og hvor det ikke foreligger frie reseksjonsrender ved operasjon.

#### Viriliserende binyrebark tumor

En pike fikk fra 1,5 års alder økende pubesbehåring, kviser, fett hår og hårvekst under armene. Vekstkurven steg fra 50 til 97,5 percentilen. Ved undersøkelse forelå også clitoris hypertrofi (Figur 1). Pasienten hadde svært forhøyet testosteron (28.5 nmol/l) og DHEAS (12.7 umol/l) verdier i blod, mens kortisolverdiene var normale i serum og urin. Det var meget høye verdier av androgenmetabolitter i urin. Alfa-føtoprotein og HCG var normal. CT påviste en 2x3 cm stor tumor i venstre binyre. Tumor ble fjernet under profylaktisk steroidbehandling som ble trappet ned i løpet av en uke. Histologisk undersøkelse av tumor viste adenom med frie reseksjonsrender.



**Figur 1.** Genitalia til en 2 år gammel pike med et viriliserende binyrebark adenom ((bemerkt clitorishypertrofi).

#### **Ikke-klassisk former for kongenitt binyrebark hyperplasi**

Disse tilstandene er tidligere omtalt i *Pediatrik Endokrinologi* (1989;3). Mistanken reises ved tegn til virilisering eller for tidlig begynnende pubertet, og fører til økende tilvekst og avansering av skjelettalder. Diagnostikken baserer seg på måling av forstadiene til binyrebarkhormonene basalt og etter en ACTH test. De fleste diagnosen kan idag bekreftes med DNA diagnostikk.

## **Perifer pubertas precox hos gutter**

I pasienteksemplene vil vi minne om hormonproduserende testis tumores og kongenitt binyrebark hyperplasi, og illustrere tilfeller av hormonproduserende binyrebark tumores, HCG produserende hepatoblastom, antatt testotoksikose og hypotyreose.

#### **Hormonproduserende testis tumores**

Hormonproduserende testis tumores forekommer sjelden i prepubertal alder. De diagnostiseres ved palpasjon, ultralyd og biopsi. Differensialdiagnostisk kan man tenke på en sjelden tilstand med ubehandlet kongenitt binyrebark hyperplasi med virilisering, hvor det også foreligger abberant binyreev i testiklene som hypertrofierer og illuderer en testistumor. Maligne testis tumores er oftest ikke hormonproduserende.

#### **Kongenitt binyrebark hyperplasi**

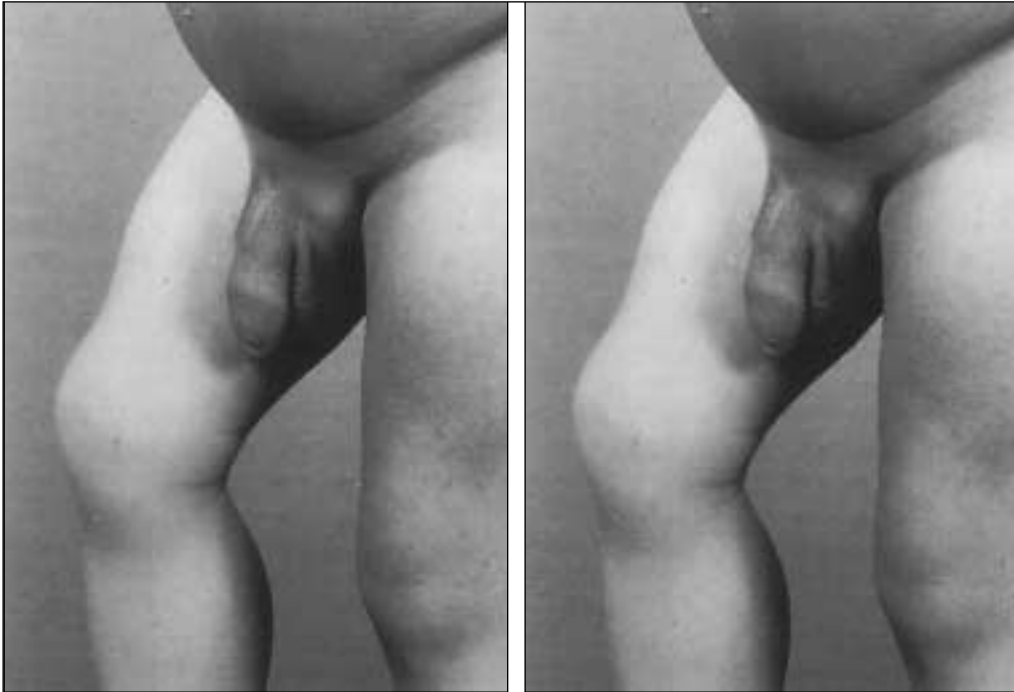
Både de klassiske formene uten salttap og de ikke-klassiske formene debuterer gjerne etter 1 års alder med økende høydetilvekst, avansering av skjelettalder, vekst av genitalia og begynnende pubesbehåring. Som for piker stilles diagnosen ved påvisning av forhøyeede basalverdier av forstadier av binyrebarkhormoner og etter en ACTH test, og kan bekreftes ved DNA diagnostikk. Et viktig diagnostisk tegn, som ved andre former for perifer pubertas precox uten gonadotropin sekresjon, er at testiklene viser en prepubertal størrelse (< 4 ml) (Se f.eks. figur i *Pediatrik Endokrinologi* 1989;3:48).

#### **Hormonproduserende binyrebark tumor**

Binyrebark tumores kan også hos gutter være årsak til pubertas precox.

#### Binyrebarkkarsinom

En gutt viste fra spebarnsalder betydelig vekst av penis (8,5 cm), med beskjeden pubesbehåring, testikler på 3 ml (Figur 2) suppresserte LH og FSH verdier, forhøyeede androgener (testosteron 21.8 nmol/l, androstendion 16.8 nmol/l, DHEA 35.5 nmol/l, DHEAS > 26 umol/l), lett forhøyeede forstadier av binyrebarkhormonene (17-hydroksyprogesteron 10 nmol/l og 11-deoxykortisol 12.4 nmol/l) og forhøyeede tumormarkører (alfa-føtoprotein 24 kU/l, NSE 84 ug/l). Serum HCG var < 5 IU/l. CT avslørte en høyresidig binyretumor som målte 10x5x8 cm. Tumor med vekt 419 g ble fjernet, og histologi viste



**Figur 2.** Genitalia hos en 18 mnd gammel gutt med et binyrekarsinom (til venstre) og en 1 år gammel gutt med HCG-produserende hepatoblastom (til høyre).

et sannsynlig binyrebarkkarsinom med delvis vekst inn, men ikke igjennom kapselen. Pasienten har vært residivfri etter operasjon.

### Gonadotropinproduserende tumores

LHRH produksjon i et sentralt hamartom har tidligere vært publisert i *Pediatrisk Endokrinologi* (19). Gonadotropinproduserende adenomer i hypofysen er ekstremt sjeldne hos barn. HCG produserende tumores sees derimot oftere som germinalcelle tumores i corpus pineale, teratomer eller hepatoblastomer slik pasienteksempelet illustrerer. I motsetning til en sentral pubertet, viser tilfeller med HCG-indusert pubertet sjelden uttalt vekst av testiklene (20). Dette kan ha sammenheng med at HCG har overveiende LH og lite FSH aktivitet.

### HCG produserende hepatoblastom

En gutt viste ved 1 års alder begynnende pubesbehåring og vekst av genitalia, mens testikkelvolumet var 3 ml (Figur 2). Han viste økende tilvekst med avansering av skjelettalder. Testosteron var 2.2 nmol/l, forøvrig var det normale verdier av binyrebark hormoner og suppresserte gonadotropinverdier i blodet. CT viste en stor intrahepatisk tumor. Alfa-føtoprotein var sterkt forhøyet (897300 kU/l) mens HCG viste verdier rundt 10 IU/l, som steg til

28 under cytostatikabehandling. Etter totalt fire cytostatika kurer ble tumor i venstre leverlapp fjernet. Det forelå frie reseksjonrender, og alfa-føtoprotein og HCG verdiene normaliserte seg postoperativt. Testisvolumet gikk tilbake til 2 ml.

### Testotoksikose

Denne sjeldne tilstanden, som arves autosomalt dominant, skyldes en aktiverende mutasjon i LH receptoren. Den gir ingen kliniske manifestasjoner hos piker, siden hormonell aktivisering hos piker krever aktiv FSH stimulering. Hos gutter øker testikkelstørrelsen og genitalia stimuleres fra 2-3 års alder. Som typisk for perifer pubertas precox er testosteron verdiene forhøyet, mens gonadotropin verdiene er prepubertale. Testiklene vokser gjerne til 6 ml, som er mindre enn den veksten av penis skulle tilsi. Hvis pubertetstegnene er psykologisk generende kan tilstanden behandles med f.eks. ketoconazol eller spironolaktone og testolaktone (21,22).

### Perifer hypothyreose

Ved en perifer hypothyreose kan barn utvikle lette pubertetstegn som følge av samtidig stig-

ning av FSH og prolaktin. Hos piker sees begynnende brystutvikling og noen ganger galaktorre og hos gutter vekst av testikler (23,24). Pubesbehåring forekommer i regelen ikke (23,24). Thyreoideastatus bør alltid inkluderes i utredningen av pubertas precox.

### Hypothyreose

En 8 år gammel gutt med leversvikt og veksthemming utviklet en lett hypothyreose med fT4 9.4 mmol/l og TSH 20.4 mU/l som ble påvist under en rutineutredning for vekstretardasjon. Han hadde bløte testikler med volum 3.5 ml som ble oppfattet som prepubertale. Overraskende nok var testosteron verdiene i blodet forhøyet 3.0 nmol/l, mens gonadotropinverdiene var lave (LH 2.9 mU/l og FSH 4.8 mU/l). Etter start av thyroksin behandling falt testosteronverdiene til 1.1 nmol/l, og tilfellet ble oppfattet som en testikulær stimulering med bakgrunn i pasientens hypothyreose.

### **McCune-Albright syndrom**

McCune-Albright syndromet hos piker er nærmere omtalt ovenfor. Syndromet kan også gi endokrine manifestasjoner hos gutter som perifer pubertas precox (25) og cerebral gigantisme (26).

## **Avsluttende bemerkninger**

Vi har i denne artikkelen belyst betydningen av en adekvat endokrinologisk utredning ved tidli-

ge pubertetstegn hos barn for å kartlegge en mulig perifer pubertas precox og årsaken til denne.

Husk at behandling med LHRH-agonist kun er aktuelt ved en sentral pubertas precox, og krever pubertale basale og/eller LHRH-stimulerte LH og FSH verdier. Alle former for perifer pubertas precox kan føre til en tidligere start av normal pubertet, og først da vil behandling med LHRH analoger kunne være aktuelt.

Husk videre at det kreves en omfattende kartlegging før en tilstand blir rubrisert som idiopatisk.

Ved tumores bør man sikre seg adekvate blodprøver til hormonomålinger og analyse av tumormarkører (for eksempel alfa-føtoprotein, NSE og HCG).

Under og etter operasjon av binyretumores med økt kortisol sekresjon er det viktig at barnet dekkes med steroider, som trappes ned i løpet av måneder. Det kan ta opptil 1 år før barnets gjenværene binyrevev kan svare adekvat ved stress situasjoner, og profylaktisk behandling med steroider kan være aktuelt ved feber og stress.

---

## **Referanser**

1. Knudtzon J, Aarskog D. For tidlige pubertetstegn. *Pediatrik Endokrinologi* 1988;2:11-8.
2. Harman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
3. Roger M, Lahlou N, Lindner D, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. I: Ranke MB. *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*. Mannheim: J&J Verlag 1992:234-5.
4. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. *Obstet Gynecol* 1993;81:434-8.
5. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994;70:116-8.
6. Liapi C, Evain-Brion D. Diagnosis of ovarian follicular cysts from birth to puberty: a report of twenty cases. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:91-6.
7. Gessl A, Feissmuth M, Czech T, Matula C, Hainfellner JA, Buchfelder M, Vierhapper H. Growth hormone-prolactin-thyrotropin-secreting pituitary adenoma in atypical

- McCune-Albright syndrome with functionally normal Gs alpha protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1128-34.
8. Grant DB, Martinez L. The McCune-Albright syndrome without typical skin pigmentation. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:477-8.
  9. Knudtzon J, Aarskog D. McCune-Albright syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1988;2:19-22.
  10. Cavanah SF, Dons RF. McCune-Albright syndrome: how many endocrinopathies can one patient have? *Southern Med J* 1993;86:364-7.
  11. O'Halloran DJ, Shalet SM. A family pedigree exhibiting features of both multiple endocrine neoplasia type 1 and McCune-Albright syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:523-5.
  12. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993;123:509-18.
  13. Feuillan PP, Jones J, Oerter Ke, Manasco PK, Cutler GB. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-independent precocious puberty unresponsive to LHRH agonist therapy in two girls lacking features of the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1370-3.
  14. Chasalow FI, Granoff AB, Tse TF, Blethen SL. Adrenal steroid secretion in girls with pseudoprecocious puberty due to autonomous ovarian cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:828-34.
  15. Comite F, Shawker TH, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler GB. Cyclical ovarian function resistant to treatment with an analogue of luteinizing hormone releasing hormone in McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1984;16:1032-6.
  16. Lyon AJ, De bruyn R, Grant DB. Transient sexual precocity and ovarian cysts. *Arch Dis Child* 1985;60:819-22.
  17. Andler W. Autonome ovarialzysten und pseudopubertas praecox. *Monatschr Kinderheilkd* 1991;139:220-3.
  18. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:647-51.
  19. Marhaug G. Iseksuell pubertas praecox på grunn av GnRH produserende hamartom i hypotalamus. *Pediatrisk Endokrinologi* 1994;8:40-2.
  20. Englund AT, Geffner ME, Nagel RA, Lippe BM, Braunstein GD. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. *Am J Dis Child* 1991;145:1294-7.
  21. Kawate N, Kletter GB, Wilson BE, Netzloff ML, Menon KMJ. Identification of constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in a family with male limited gonadotrophin independent precocious puberty (testotoxicosis). *J Med Genet* 1995;32:553-4.
  22. Kraaij R, Post M, Kremer H, Milgrom E, Epping W, Brunner HG, Grootegoed A, Themmen APN. A missense mutation in the second transmembrane segment of the luteinizing hormone receptor causes familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3168-72.
  23. Buchanan C, Stanhope R, Jones J, Grant DB, Preece MA. Gonadotrophin, GH and prolactin secretion in children with primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:427-36.
  24. Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh PC, Brook CGD. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:479-86.
  25. Anonymous. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 7-1993. A six-year-old boy with multiple bone lesions, repeated fractures, and sexual precocity. *N Engl J Med* 1993;328:496-502.
  26. Dotsch J, Kiess W, Hanze J, Repp R, Ludecke D, Blum WF, Rascher W. Gs alpha mutation at codon 201 in pituitary adenoma causing gigantism in a 6-year-old boy with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3839-42.