

Utredning av hyperandrogenisme hos jenter etter nyfødtp perioden

R. Bjerknes^{1,2}, P.B. Júlíusson², A. Ernø³, D. Aarskog²

²Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubnikken, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen og ³Barneavdelingen, Østfold Sentralsykehus, 1603 Fredrikstad.

Innledning

Hyperandrogenisme hos jenter kan være assosiert med en rekke symptomer som tidlig pubes- og axillebe håring, akne, hirsutisme, menstruasjonsforstyrrelser og overvekt (1-5). Selv om lettere tegn på hyperandrogenisme ikke er uvanlig rundt puberteten, vil ofte tilstanden være til stor sjanse og bekymring for jentene og deres foreldrene.

Hyperandrogenisme kan være forårsaket av relativt ukompliserte tilstander som prematur adrenarke og adipositas, men det også viktig å overveie muligheten av mer alvorlige og behandlingskrevende tilstander som adrenogenitale syndromer og tumores i ovarier eller binyrer (1,3,5). Spesielt er dette viktig dersom tegn på hyperandrogenisme oppstår før puberteten, og dersom det dreier seg om rask utvikling av alvorlige symptomer som vekst av klitoris, dypere stemmeleie og hårfall av mannlig type.

Tegn på hyperandrogenisme hos jenter skal alltid utredes. I denne artikkelen gis en kort omtale av de viktigste årsakene til hyperandrogenisme etter nyfødtp perioden. Et forslag til utredningsprosedyre presenteres, og prinsippene for behandling omtales.

Normal fysiologi

Normalt begynner androgenproduksjonen i binyrene hos jenter i 6-8 års alderen (adrenar-

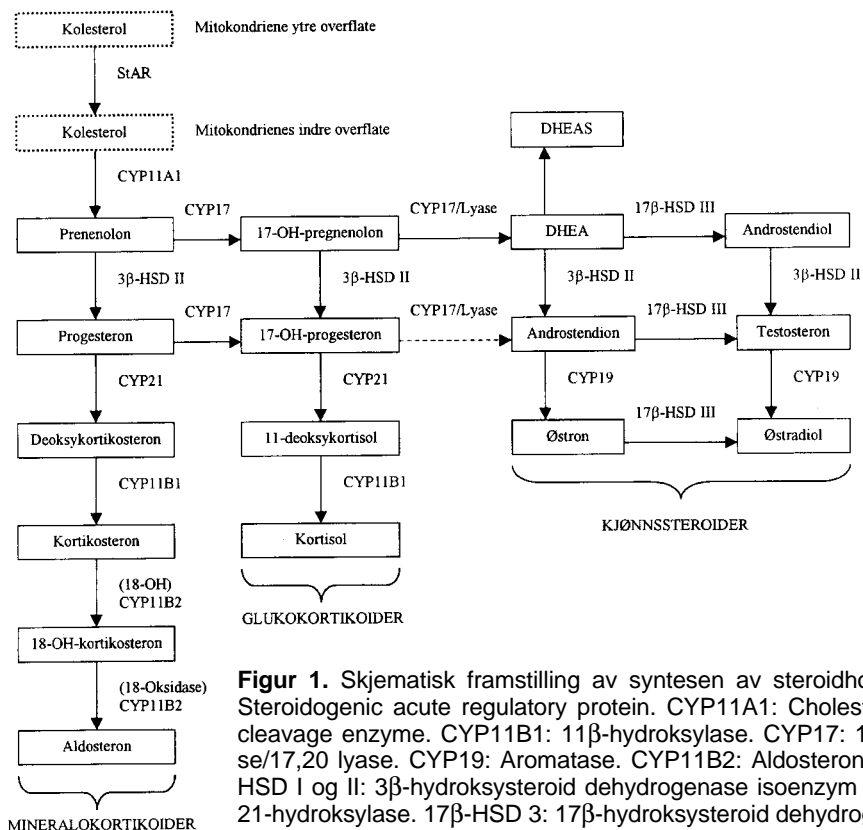
ken) (1,6). Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) er det dominerende binyrebarkandrogenet (Figur 1), og DHEAS i plasma øker gradvis utover i puberteten. Fra denne alder ses videre en betydelig kraftigere sekretorisk respons etter ACTH-stimulering, med klar økning av 17-OH-pregnenolon og DHEA (6,7).

Fra puberteten bidrar også ovariene med produksjon og utskillelse av androgener, særlig androstendion (Figur 2). LH stimulerer, sammen med insulin og insulin-lignende vekstfaktor-I (IGF-I) produksjon og sekresjon av androstendion i thecacellene (1,8). Dette androstendionet vil under påvirkning av FSH omdannes til østron og østradiol av aromatase i granulosa cellene (Figur 2). Utvikling av en dominant follikkel vil dermed være assosiert med økning av både androstendion og østradiol. Normalt vil mengden FSH være større enn LH, noe som favoriserer produksjon av østrogen over androgener. I atretiske follikler dannes derimot i hovedsak androgener (4,8).

Dette betyr at plasma DHEAS typisk indikerer androgenproduksjon i binyrebarken, mens nivåene av androstendion avspeiler både binyre- og ovarieproduksjonen. Hos kvinner produseres testosteron i noenlunde lik mengde i binyrer og ovarier, og sekresjonen fra disse kjertlene står for omtrent halvparten av mengden testosteron hos jenter (1). Resten kommer fra perifer omdannelse av utskilte prekursorhormoner (17- β ketosteroider) i fettvev og lever.

Testosteron er fysiologisk det viktigste og kraftigste androgenet. Over 96% av testosteron og de strukturelt beslektede 17 β -hydroxysteroidene er i plasma bundet til albumin og sexhormone binding globulin (SHBG) (9). På grunn av sin høye affinitet, vil SHBG konsentrasjonen være den viktigste determinator for

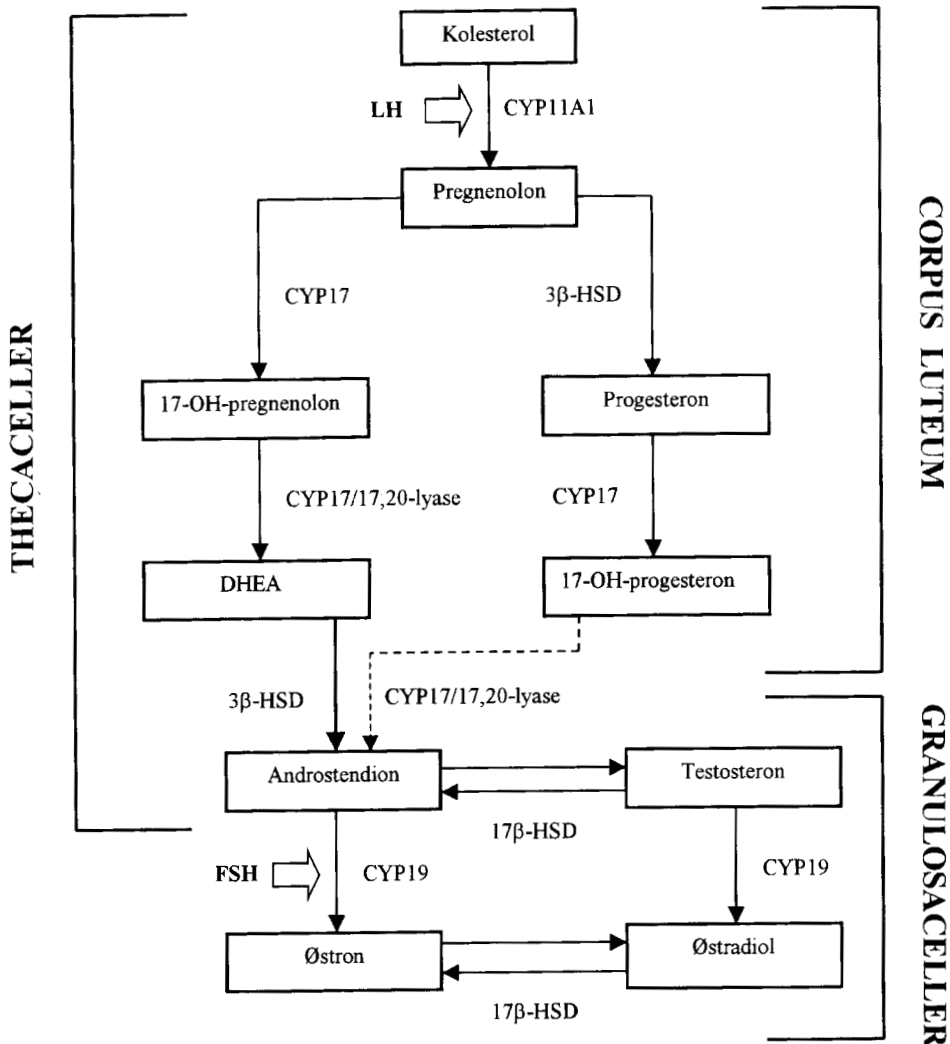
¹: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubnikken, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975159
E-post: bjer@haukeland.no



Figur 1. Skjematisk framstilling av syntesen av steroidhormoner. StAR: Steroidogenic acute regulatory protein. CYP11A1: Cholesterol side-chain cleavage enzyme. CYP11B1: 11β-hydroksylase. CYP17: 17α-hydroksylase/17,20 lyase. CYP19: Aromatase. CYP11B2: Aldosteron syntetase. 3β-HSD I og II: 3β-hydroksysteroid dehydrogenase isoenzym I og II. CYP21: 21-hydroksylase. 17β-HSD 3: 17β-hydroksysteroid dehydrogenase type 3.

Tabell 1

Årsaker til hyperandrogenisme hos jenter	
Binyrene	<ul style="list-style-type: none"> Prematur adrenarke (± prematur pubarke) Forsterket ("exaggerated") adrenarke Enzymdefekter i steroidhormonsyntesen (sent debuterende adrenogenitale syndromer) Cushing syndrom Glukokortikoidresistens Økt metabolisme av glukokortikoider Tumores
Ovariene	<ul style="list-style-type: none"> Funksjonell ovariell hyperandrogenisme (FOH) Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) Enzymdefekter i steroidhormonsyntesen Tumores
Andre	<ul style="list-style-type: none"> Adipositas Hyperprolaktinemi Veksthormonoverskudd / akromegali Syndromer med primær insulinresistens Eksogent tilførte androgener (for eksempel ved doping) Sjeldne intersex-tilstander



Figur 2. Skjematisk framstilling av syntesen av steroidhormoner i ovariene. Selv om alle celledypene i ovariene inneholder alle enzymene som er nødvendige for dannelsen av østradiol fra kolesterol, vil mengden av de ulike enzymene variere og medføre at mengden av ulike hormoner også vil variere fra celletype til celletype. I tråd med dette produserer thecacellene hovedsakelig androgener, granulocellene hovedsakelig østrogener og corpus luteum hovedsakelig progesteron og 17-OH-progesteron. CYP11A1: Kolesterol side-chain cleavage enzyme. CYP17: 17β-hydroksylase/17,20 lyase. 3β-HSD: 3β-hydroksysteroid dehydrogenase. 17β-HSD: 17β-hydroksysteroid dehydrogenase. CYP19: Aromatase.

totalmengden testosteron i plasma. Det er imidlertid den frie fraksjonen som utgjør den biologisk aktive delen av androgenene. En rekke fysiologiske og patologiske tilstander påvirker mengden SHBG. Typisk vil thyroideahormoner og østrogener øke mengden SHBG, mens androgener, glukokortikoider, veksthormon og insulin vil redusere mengden SHBG (1,2).

Den biologiske aktiviteten av testosteron på endeorganene er mediert av dihydrotestosteron som dannes fra testosteron ved hjelp av 5α-reduktase i lever, så vel som i endeorganet selv (2). I huden er dihydrotestosteron nødvendig for utviklingen av seksualhår og talgkjertler.

Årsaker til hyperandrogenisme

Tabell 1 gir en oversikt over de viktigste årsakene til hyperandrogenisme hos jenter. Hos de fleste skyldes overskuddet av androgener tilstander i binyrer eller ovarier, men også perifer produksjon av androgener medvirker i en del tilfeller.

Sykdommer i binyrene

Prematur adrenarke: Isolert utvikling av pubesbehåring (prematur pubarke) skyldes vanligvis prematur adrenarke og defineres gjerne som utvikling av pubesbehåring før åtte og et halvt års alder hos jenter (10). Dette er en tilstand som tradisjonelt oppfattes som en godartet tidlig modning av binyrebarkens androgenproduksjon, men som også kan skyldes økt sensitivitet for normale mengder binyrebarkandrogenener i kjønnsårfoliklene (2). Klinisk vil jentene gjerne i tillegg til begynnende pubesbehåring ha voksen svette- og kroppslukt, samt spredte mikrokomedoner (2,10). Jentene har normal tilvekst, og det er kun minimal akseletrasjon av benkjerneutviklingen. Tegn på virilisering som vekst av klitoris, vekstspurt og kraftig avansert skjelettalder tyder på patologisk økt produksjon av androgener og er ikke forenlig med prematur adrenarke/pubarke.

Den beste endokrinologiske markør for prematur adrenarke er lett forhøyede verdier av DHEAS, mens testosteronverdiene også i noen tilfeller kan stige til midtpubertetsverdier (1,6,7). Normal DHEAS utelukker imidlertid ikke tilstanden. Dersom det utføres ACTH-stimulasjonstest, kommer det ingen patologisk økt stigning av binyrebark-prekursorhormoner (6,7). Det vil si at hormonverdiene i over 90% av tilfellene maksimalt stiger til verdier som ligger mellom prepubertale og voksne verdier (7,11).

Forsterket ("exaggerated") adrenarke: Hos en del jenter som gjerne også debuterer med prematur pubarke og voksen svettelukt kan man finne DHEAS-verdier som er høyere enn normale pubertetsverdier (12). Dersom det gjøres ACTH-test vil man kunne påvise en noe kraftigere respons enn det som normalt ses i adrenarken. Tilstanden har vært oppfattet som en funksjonell adrenal hyperandrogenisme der ACTH-test imidlertid ikke medfører opphop-

ning av prekursorhormoner i samme grad som det man ser ved sent debuterende adrenogenitale syndromer (se under).

Klinisk kan man ikke skille disse jentene fra de som har prematur adrenarke. Som gruppe har de imidlertid gjerne noe mer avansert skjelettalder (12) og noe mer plager med akne og hirsutisme (13). Postpubertale jenter med isolert forsterket adrenarke har i motsetning til jenter med funksjonell ovarieell hyperandrogenisme (se senere) oftest ingen menstruasjonsforstyrrelser (1).

Sent debuterende adrenogenitale syndromer: Adrenogenitale syndromer skyldes medfødte defekter i enzymer som er nødvendige for syntesen av steroidhormoner i binyrebarken (14,15). Avhengig av hvilken genetisk defekt som ligger til grunn, kan enzymaktiviteten variere fra å være alvorlig redusert til å være minimalt påvirket. Den vanligste formen av adrenogenitalt syndrom skyldes defekter i 21-hydroksylasen (CYP21) (14-16) (Figur 1). I sin klassiske form debuterer tilstanden i nyfødtp perioden med virilisering av genitalia og salttapende kriser. De sent debuterende formene med partiell enzymsvikt kan debutere som prematur pubarke eller pubertas precox, men også senere med peri- eller postpubertal debut av akne, hirsutisme, menstruasjonsforstyrrelser og utvikling av polycystisk ovarie syndrom (1,5,15,16). Jenter med sent debuterende 21-hydroksylasesvikt kan ha normale eller moderat forhøyede basalverdier av 17-OH-progesteron. En ACTH-stimulasjonstest vil kunne bekrefte diagnosen, og 17-OH-progesteron stiger i slike tilfeller gjerne til verdier > 45 nmol/l (15-17). Diagnosen bør, som ved de andre adrenogenitale syndromer, om mulig også bekreftes med genetisk analyse. Det er foreløpig uavklart hvorvidt jenter som er heterozygote for 21-hydroksylasesvikt har økt frekvens av kliniske symptomer på hyperandrogenisme (15,16).

Defekter i 11 β -hydroksylasen (CYP11B1) skal særlig mistenkes dersom tegn på hyperandrogenisme opptrer samtidig med hypertensjon (14-16). Opphopning av 11-deoksykortisol i basalsituasjonen eller etter ACTH-test vil indikere denne tilstanden (Figur 1). Sent debuterende 11 β -hydroksylasesvikt er imidlertid meget sjelden (15,16,18).

Defekter i 3 β -hydroksysteroid-dehydrogenasen (3 β -HSD) er også sjeldne (5,15,16). I til-

legg til den alvorlige formen karakterisert av binyrebarksvikt, genitale misdannelser og salttap, kan 3 β -HSD-defekt gi en ikke-salttapende, moderat, senere debuterende form som i småbarnsalder kan starte med akne, for tidlig pubesbehåring, vekstakselerasjon og vekst av klitoris (15,16). Hos eldre jenter og voksne kvinner kan tilstanden gi hirsutisme, menstruasjonsforstyrrelser og polycystisk ovarie syndrom (15). Etter ACTH-stimulering vil økningen av 17-OH-pregnenolon og DHEA ligge betydelig over mean-verdiene for alder og pubertetsstadium, med stimulerde 17-OH-pregnenolon-verdier gjerne over 2500-3500 nmol/l (11,15,16)

Det siste tiåret har det også vært hevdet at fra 1,5-13% av barn med prematur pubarke og 3-60% av kvinner med pubertal eller postpubertal debut av hirsutisme og menstruasjonsforstyrrelser kunne ha av en såkalt mild, sent debuterende 3 β -HSD-defekt (se oversikter i (5,15,16)). Basis for dette var en påvist stigning av 17-OH-pregnenolon, 17-OH-pregnenolon/17-OH-progesteron eller DHEA/androstendion etter ACTH som var >2SD over det normale for alder og pubertetsstadium (5,15). Det er foreløpig uklart hva denne moderate økningen i binyrebarkandrogener etter ACTH-stimulering skyldes, men genetiske analyser har i alle fall avkreftet at det dreier seg om mutasjoner i genet for 3 β -HSD (5,15).

Andre tilstander i binyrebarken: Viriliserende binyrebarktumores er sjeldne og oftest assosiert med Cushing syndrom (1,19,20). Klinikken kan være dominert av rask utvikling av symptomer på hyperandrogenisme, men ved hyperkortisolisme kan adipositas være betydelig og vekstspurt mangle (1,19,21).

Kortisolresistens er en sjelden årsak til prematur pubarke og sent debuterende hirsutisme (22,23). Kompensatorisk økning i utskillelsen av ACTH ved denne tilstanden gir overproduksjon av så vel kortisol som ikke-glukokortikoid steroidhormoner. Dermed vil klinikken kunne inkludere tegn på hyperandrogenisme, hypertensjon og hypokalemi. Økt omsetning av glukokortikoider er en annen sjelden årsak til hyperandrogenisme (24).

Sykdommer i ovariene

Funksjonell ovarieell hyperandrogenisme (FOH): FOH er den vanligste årsaken til hyperandrogenisme fra ovariene (1,3,4,8). Til-

standen er, på samme måte som begrepet forsterket ("exaggerated") adrenarke, først og fremst knyttet til responsen på endokrine stimulasjonstester. FOH er karakterisert ved en kraftig stigning av 17-OH-progesteron etter stimulering med GnRH-analogene nafareline og leuprolideacetat, og tilstanden inngår som en viktig komponent i polycystisk ovarie syndrom (1,3,4,8,26). Jenter med isolert FOH kan debutere med prematur pubarke, men også andre symptomer på moderat hyperandrogenisme kan opptre (1,2,25).

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS): PCOS er den vanligste årsak til hyperandrogenisme hos jenter, med en insidens på rundt 3% både hos ungdom og voksne kvinner i enkelte populasjoner (1,3). PCOS må ses på som et syndrom mer enn en sykdom. Fullt utviklet er PCOS karakterisert av menstruasjonsforstyrrelser, hirsutisme, overvekt, hyperandrogenisme, høye plasmakonsentrasjoner av LH, økt LH/FSH ratio, insulinresistens, forandringer i veksthormon-IGF-IGFBP-aksen, samt polycystiske ovarier (4,8,26-28). Det er fortsatt mye diskusjon omkring de diagnostiske kriterier for PCOS, men ofte brukes betegnelsen om en tilstand med hyperandrogenisme og anovulasjon som debuterer rundt menarke og der andre årsaker som sent debuterende adrenogenitale syndromer er spesifikt ekskludert (3). Dette betyr at påvisning av polycystiske ovarier ved ultralyd ikke er obligat for å stille diagnosen.

De til grunnliggende patogenetiske mekanismene for PCOS er ennå ikke avklart. PCOS er en heterogen tilstand, og det lite sannsynlig at den er forårsaket av forandringer i ett enkelt gen (4,8,29). Selv om X-bundet arv har vært diskutert, tyder flere familiestudier på autosomalt dominant arvegang med redusert penetrans hos menn og med prematur skallethet som en mulig mannlig fenotype (3,29,30). Flere av genene som koder for enzymer i steroidhormonsyntesen, samt VNTR lokus på insulingenet synes å være involvert i patogenesen (29,31). Flere undersøkelser tyder videre på at det i sykdomsutviklingen er et samspill mellom bl.a. disse genene og miljøfaktorer, for eksempel knyttet til ernæringsmessige forhold (29,32).

Ovarienes rolle i hyperandrogenismen kan demonstreres ved hjelp av to ulike tester: Den

første er manglende suppresjon av fritt testosteron etter dexametason (4,11,26). Den andre er påvisning av en kraftig stigning av 17-OH-progesteron etter stimulering av ovariene med GnRH-analog (via LH) eller hCG, tydende på dysregulering og økt aktivitet i 17-hydroksylase/17,20-lyase enzymkomplekset (4,11,26,33-35) (se Figur 2). Det er imidlertid ikke avklart om den endrede aktiviteten av dette enzymet er årsaken til eller et resultat av hyperandrogenismen. Både kjønnssteroider, inhibin, insulin og IGF-I kan nemlig modulere effektiviteten av 17-hydroksylase/17,20-lyase (4).

Selv om PCOS vanligvis er en form for FOH (1,3,26), vil rundt 50% av pasientene ha økte sirkulerende nivåer av DHEA og DHEAS (4,36). En del av disse pasientene vil også ha en økt aktivitet i binyrebarkens 17-hydroksylase/17,20-lyase demonstrert med økning i så vel 17-OH-progesteron, androstendion, 17-OH-pregnenolon og DHEA etter stimulering med ACTH (1,36-38). DHEAS fra binyrene vil også kunne forsterke den ovarielle hyperandrogenismen ved at DHEAS er substrat for testosterosyntese i ovariene. Primær enzymsvikt i binyrebarken som ved sent debuterende adrenogenitalt syndrom kan også utvikle seg til et PCOS lignende bilde (4,26,36).

Minst 70% av pasientene med PCOS har økt sirkulerende mengde og endret utskillelses-mønster av LH (4,39). FSH er oftest i nedre del av normalområdet, noe som også bidrar til at LH/FSH ratio øker (4,39). Trolig er dette sekundære fenomener, der hypersekresjonen av LH delvis kan være en konsekvens av økt hypofysær sensitivitet for GnRH og av asyklisk østrogenproduksjon (39). Anovulasjonen hos PCOS-pasienter skyldes trolig asyklisk østrogenproduksjon og økte mengder inhibin fra multiple små follikler som hemmer/forstyrer FSH-utskillelsen i stor nok grad til å hemme utvelgelsen av en dominant follikkel (40).

De fleste pasienter med PCOS har insulinresistens (4,27). Delvis er nok dette sekundært til hyperandrogenisme og adipositas, men trolig er insulinresistensen i seg selv også knyttet til utviklingen av tilstanden (4,27,41). For eksempel kan de høye nivåene av insulin gi synergieffekter med LH og stimulere androgenproduksjon i thecacellene i ovariene (8,27).

Enzymdefekter i steroidsyntesen: Som gruppe er ovarielle enzymdefekter meget sjeld-

ne. Dysregulering av 17-hydroksylase/17,20-lyase og defekter i 3 β -HSD kan som omtalt over gi økt ovarieell produksjon av androgener. Det foreligger videre noen få kasuistiske rapporter om ovarieell 17-ketosteroid-reduktase-mangel (42) og aromatase-mangel (43).

Tumores: Androgenproduserende ovarietumores er sjeldne. Typisk for tilstanden er raskt progredierende symptomer, samt mer alvorlige symptomer (vekst av klitoris, håravfall av mannlig type og dypere stemmeleie) enn det som ses ved PCOS. Mange ovarietumores produserer store mengder androstendion, med relativt kraftigere økning av plasmakonsentrasjonen av androstendion enn testosteron (3,44,45).

Andre tilstander assosiert med hyperandrogenisme

Det har vært anslått at rundt 10% av tilfellene med hyperandrogenisme hos jenter så vel som hos voksne kvinner er forårsaket av forhold utenfor binyrene og ovariene (3).

Adipositas er assosiert med økt perifer produksjon av androgener, og i noen tilfeller kan vektreduksjon være nok til å korrigere menstruasjonsforstyrrelser (4,46). Omdannelsen av androstendion til testosteron øker ved overvekt. Videre er SHBG lav, noe som øker den frie fraksjonen av testosteron og andre androgener. I tillegg er fettvev det viktigste stedet hvor for aromatisering av androgener til østrogener (4). Adipositas vil dermed bidra til økt asyklisk produksjon av østrogener som igjen hemmer ovulasjon og forsterker tendensen til hyperandrogenisme (4). Adipositas er videre assosiert med insulinresistens som kan forverre hyperandrogenismen (se over).

Hyperprolaktinemi vil i litt under halvparten av tilfellene være assosiert med hyperandrogenisme, og rundt 20% av kvinner med PCOS har moderat hyperprolaktinemi (8). De store mengdene veksthormon ved **akromegali** vil gi høye verdier av IGF-I og insulinresistens som sammen bidrar til hyperandrogenisme (1,8).

En egen gruppe lidelser med alvorlig primær insulinresistens, hyperandrogenisme og acanthosis nigricans betegnes gjerne **HAIR-AN syndromer** (4,8,27). Det har vært påvist mutasjoner i genet for insulinreseptor, antireseptor-antistoffer, så vel som post-reseptordefekter ved disse tilstandene (27).

Tabell 2

Undersøkelser som kan være aktuelle hos jenter som viser tegn til hyperandrogenisme	
Klinikk	Høyde, vekt (vekstkurve!) Pubertetstegn Akne, fet hud, kroppslukt, axillebehåring, hirsutisme, håravfall med mannlig mønster, klitorisstørrelse, Cushingoide trekk, stemmeleie Blodtrykk
Laboratorieundersøkelser	<i>Skreening på hyperandrogenisme:</i> Fritt testosteron (testosteron / SHBG), androstendion og DHEAS. <i>Andre:</i> LH, FSH, østradiol, prolaktin, ACTH, kortisol, 17-OH-progesteron, 11-deoksykortisol, 17-OH-pregnenolon, DHEA, veksthormon, IGF-I, IGFBP1, IGFBP3, insulin, hCG, tumormarkører (CEA, AFP, andre), kromosomanalyse, DNA-analyser (genene for 21-hydroksylase og 3 β -HSD, PCO-gener, andre)
Urinprøver	Fritt kortisol i døgurnurin Urin til steroidprofil (spesialanalyse)
Suppresjons- og stimulasjons-tester	Dexamethason-suppresjonstest ved hyperandrogenisme (Se test Tabell 5) Dexamethason suppresjonstester og CRH-41 test ved mistanke om Cushing syndrom (Se referanse 21) ACTH-test hCG-test eller GnRH-test Per oral glukosebelastning
Billeddiagnostikk	Rtg. venstre hånd (skjelettalder) CT (MR) av binyrer Ultralyd av genitalia interna (grad av modning? polycystiske ovarier? ovarietumor?) MR hypofyse og hypothalamus

Tabell 3. Kliniske tegn ved hyperandrogenisme hos jenter

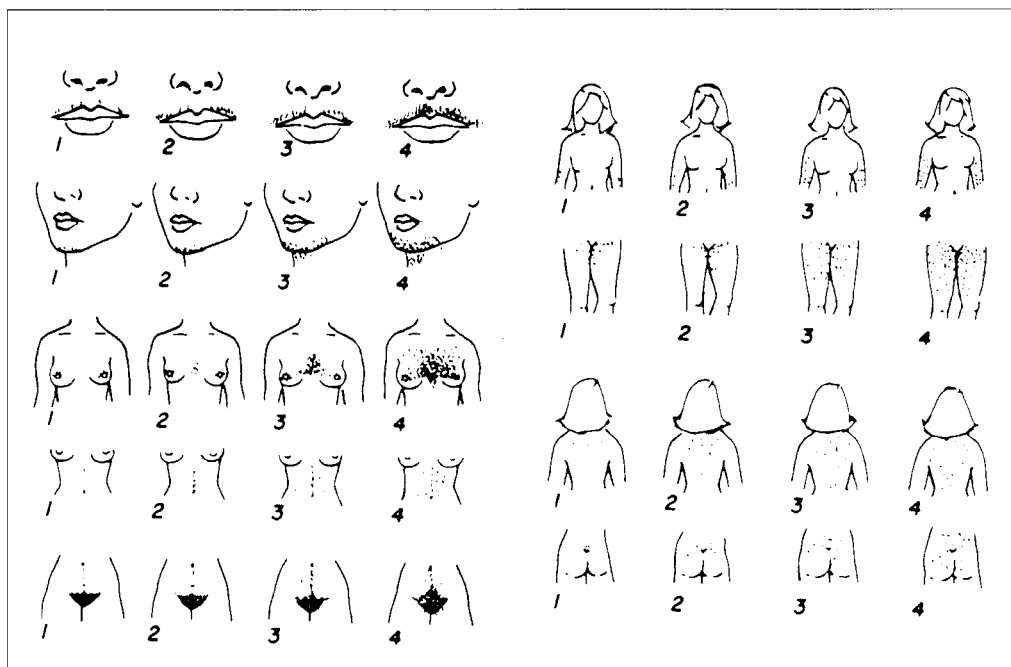
Prematur pubesbehåring
Prematur axillebehåring
Fet hud
Akne
Voksen svette- og kroppslukt
Vekstakselerasjon
Vekst av klitoris
Hirsutisme (Illustrert i Figur 3)
Menstruasjonsforstyrrelser
Overvekt
Cushingoide trekk
Dypere stemmeleie
Atrofi av brystene
Håravfall av mannlig type
Tap av kvinnelige kroppsproporsjoner

Utredning

Ved mistanke om hyperandrogenisme vil en rekke undersøkelser være aktuelle (Tabell 2) (1,3,11,21,31,47). Undersøkelsene har til hensikt å bekrefte om det foreligger reell hyperandrogenisme og hva som er årsaken.

Kliniske funn som drar i retning av hyperandrogenisme er summert i Tabell 3. Alder og klinikk kan i mange tilfeller gi en viktig pekepinn om årsaken. For eksempel vil rask utvikling av fet hud med akne, pubesbehåring, økt tilvekst, samt vekst av klitoris hos en 5 år gammel jente tale for tumor, mens akne, hirsutisme og menstruasjonsforstyrrelser hos en overvektig 15 åring typisk vil tale for PCOS.

Når det gjelder graden av økt behåring kan



Figur 3. System for gradering av hirsutisme etter Ferriman og Gallwey (48). De ni kroppsområdene inneholder androgen-sensitive hårsekker, svette- og talgkjertler. Behåring graderes fra 0 (ingen terminale hår) til 4 (full mannlig behåring). Gjengitt med tillatelse.

det være nyttig å bruke et scoringssystem som for eksempel beskrevet av Ferriman og Gallwey (48) (Figur 3). Bedømmelse av vekst av klitoris blir ofte mer skjønnsmessig, selv om det er beskrevet standardiserte prosedyrer også for denne undersøkelsen (49).

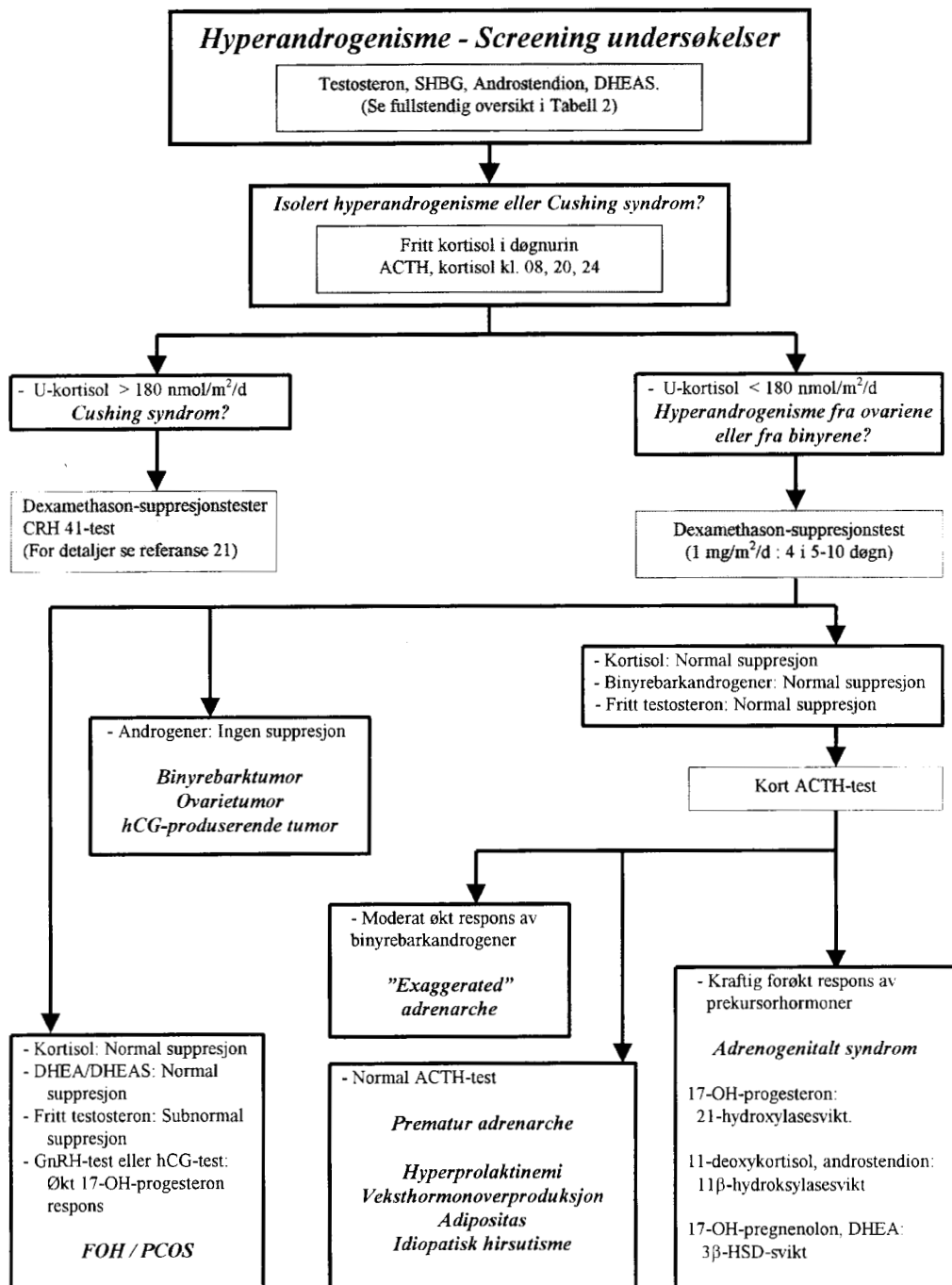
Endokrin utredning og billeddiagnostikk:

Er det reell hyperandrogenisme? Fritt testosteron, androstendion og DHEAS brukes til skreemning på hyperandrogenisme (Tabell 2) (1,11,47). Normalverdier i prepubertet, adrenarke og voksen alder for noen androgener og deres prekur-

Tabell 4

Typiske normalverdier for plasma androgener og deres prekursorhormoner (nmol/l) ¹				
	Prepubertet (2-8 år)	Prematur adrenarke	Voksne kvinner	Voksne menn
17-OH-progesteron	<0,75-2	<0,75-2	1-4	2-5
11-deoxykortisol	<0,7-4,5	<0,7-4,5	1-7	1-7
17-OH-pregnenolon	<0,75-7	<0,75-10	1,2-11	1,8-7,5
DHEA	<0,8-4	3,5-15	10-25	12-30
DHEAS	70-570	1000-2500	2250-6000	3500-9000
Androstendion	<0,75-1,5	1-2,5	2-7	2,5-6
Testosteron	<0,5	0,3-1,5	0,7-2,3	10-29
Kortisol	135-650	135-650	135-650	135-650

¹: Tabellen som er modifisert fra (11) illustrerer nivåer og innbyrdes mengdeforhold. Absoluttverdiene kan variere en del mellom laboratorier avhengig av hvilken analyseteknikk som benyttes. Se også (7).



Figur 4. Flytskjema for utredning av hyperandrogenisme hos jenter. Modifisert fra (1,11).

sorhormoner er gitt i Tabell 4. Verdiene må sammenholdes med analysemetodene som benyttes på det enkelte hormonlaboratorium.

Den alt overveiende del av testosteron som sirkulerer i blodet er som nevnt over bundet til SHBG. For å få et mål på fritt testosteron bestemmes vanligvis testosteron og SHBG. Ratio av testosteron/SHBG gir et indirekte mål på fritt testosteron som kan gi en pekepinn for klinikeren, mens hormonlaboratoriene også kan regne ut konsentrasjonen fritt testosteron i prøven på forespørsel dersom total testosteron og SHBG er målt.

Ved første konsultasjon er det fornuftig også å ta prøver til bestemmelse av FSH, LH, østradiol, ACTH, kortisol, 17-OH-progesteron og prolaktin, samt å vurdere om det er indikasjon for noen av de andre blodprøvene som er satt opp i Tabell 2.

Hva er årsaken til hyperandrogenismen? I

Figur 4 er det satt opp et flytskjema som beskriver et forslag til videre endokrin utredning ved påvist hyperandrogenisme. Det må først avklares om høye androgenverdier er ledd i et Cushing syndrom eller ikke. De beste skreningprøver for å påvise hyperkortisolisme er i tillegg til klinikk og vekstvurdering utskillelse av fritt kortisol i minst tre døgnuriner, samt målinger av ACTH og kortisol for å bestemme nivåer og døgnvariasjon (21). Detaljene omkring utredning ved mistanke om Cushing syndrom er nylig beskrevet i *Pediatriisk Endokrinologi* (21).

Dersom det ikke foreligger Cushing syndrom må det avklares om hyperandrogenismen stammer fra binyrene eller fra ovariene (Figur 4). Det benyttes da i første omgang en dexamethason-suppresjonstest (1,11,47) (Tabell 5). I litteraturen er det anbefalt noe varierende doser for denne testen, men vi og andre har god

Tabell 5

Dexamethason-suppresjonstest til utredning av hyperandrogenisme	
Indikasjon:	Utredning av hyperandrogenisme hos jenter for å skille mellom tilstander der årsaken sitter i binyrene og i ovariene.
Forberedelse:	Informere barn og foreldre om testen.
Beredskap:	Ingen spesiell.
Utførelse:	Det gis dexamethason 1 mg/m ² p.o. i 5 dager. Døgndosen deles i fire like deler som gis kl. 08.00, 14.00, 20.00 og 02.00. <i>NB!</i> Ved sterk overvekt eller relativt høye verdier av DHEAS forlenges testen slik at dexamethason gis i 6-10 dager.
Blodprøver:	Det tas blodprøver dag 1 kl. 08.00 (før dexamethason) og dag 6-11 kl 08.00 til bestemmelse av testosteron, SHBG, DHEAS, DHEA, androsten-dion og kortisol.
Komplikasjoner:	Ingen forventede.
Tolkning:	Subnormal suppresjon av fritt testosteron sammen med normal suppresjon av kortisol og DHEAS indikerer ovarieell årsak til hyperandrogenismen og kan følges opp med LHRH-test eller hCG-stimulasjonstest. Normal suppresjon av kortisol, DHEAS og fritt testosteron taler mot ovarieell årsak til hyperandrogenismen og bør følges opp med ACTH-stimulasjonstest. Manglende suppresjon av androgener taler for viriliserende binyrebark-tumor, ovarietumor eller hCG-produserende tumor, mens manglende suppresjon av kortisol indikerer Cushing syndrom eller non-compliance.

erfaring med å bruke 1 mg/m²/døgn fordelt på fire doser og gitt i til sammen 5 døgn. Testen bør forlenges i inntil 10 dager ved sterk overvekt eller høye verdier av DHEAS (1).

Tolkning av dexamethason-suppresjonstesten:

- Subnormal suppresjon av fritt testosteron sammen med normal suppresjon av kortisol og DHEAS indikerer ovarieell årsak til hyperandrogenismen (1,11,47) og kan følges opp med GnRH-test eller hCG-stimulasjonstest (34-36). En påvisning av kraftig stigning av 17-OH-progesteron etter stimulering av ovariene med GnRH-analog (via LH) (34,35) eller hCG (36) bekrefter ovarieell hyperandrogenisme. Samtidig forhøyet LH og/eller polycystiske ovarier på ultralyd er forenlig med PCOS. Suppresjon av fritt testosteron etter et terapeutisk forsøk med østrogen-progestagen bekrefter også diagnosen (1,8).

- Manglende suppresjon av androgener taler for viriliserende binyrebarktumor, ovarietumor eller hCG-produserende tumor (1,11,47). Et slikt funn skal følges opp med CT-undersøkelse av binyrene og MR- eller ultralydundersøkelse av lille bekken (gjerne med rektalprobe (50)) for å se etter ovarietumor.

- Manglende suppresjon av kortisol indikerer Cushing syndrom eller non-compliance og skal utredes videre (21).

- Normal suppresjon av kortisol, DHEAS og fritt testosteron taler for at hyperandrogenismen kommer fra binyrene og må følges opp med ACTH-stimulasjonstest for å avklare om det foreligger et sent debuterende adrenogenitalt syndrom (1,11,47).

Ved ACTH-testen gis 250 µg cosyntropin (Synacthen®) intravenøst. Det tas prøver til bestemmelse av kortisol, 17-OH-progesteron, 11-deokykortisol, androstendion, DHEA og 17-OH-pregnenolon før injeksjon og etter 60 minutter.

Tolkning av ACTH-testen:

- En kraftig opphopning av prekursorhormoner indikerer enzymsvikt og dermed et adrenogenitalt syndrom. En stigning av 17-OH-progesteron over normal respons (Tabell 6) til verdier over 45 nmol/l er typisk for sent debuterende 21-hydroksylasesvikt (11,15,17) (Figur 5). Til sammenligning stiger gjerne 17-OH-progesteron til verdier som er 10 ganger høyere enn dette ved alvorlig 21-hydroksylasesvikt (15,17) (Figur 5). Sent debuterende adrenogenitalt syndrom med partiell svikt i 11-hydroksylasen eller 3β-HSD er sjeldne årsaker hyperandrogenisme. Ved disse tilstandene forventes en økning henholdsvis av 11-deoksykortisol og androstendion og av DHEA og 17-OH-pregnenolon klart over det som er normalt for alder og pubertetsstadium (Tabell 6) (11,15).

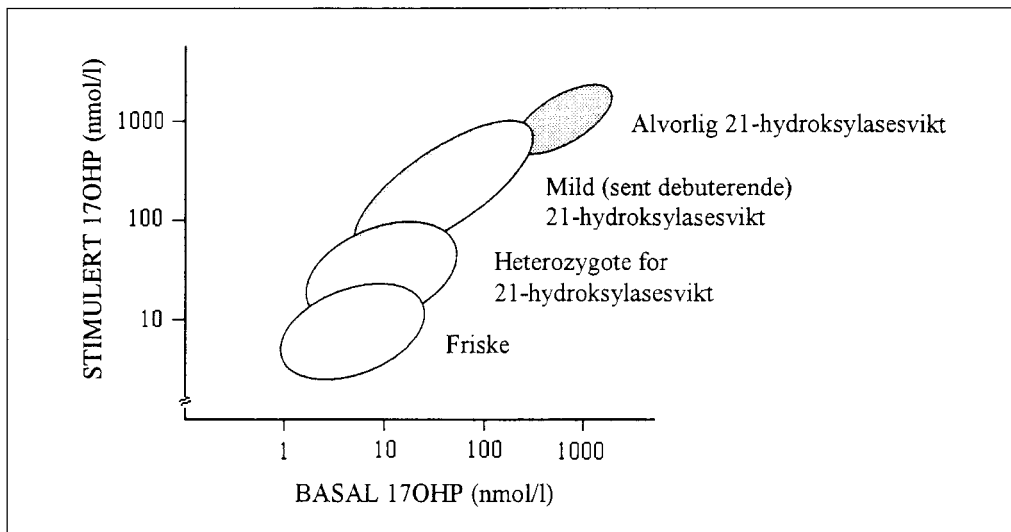
Tabell 6

Typiske verdier for plasma androgener og deres prekursorhormoner (nmol/l) 30-60 min etter ACTH-stimulering ¹				
	Prepubertet (2-8 år)	Prematur adrenarke	Voksne kvinner	Voksne menn
17-OH-progesteron	2-5	2-6	1,5-8 ²	3-9
11-dexykortisol	<0,7-10	1,5-10	7-25	7-25
17-OH-pregnenolon	4-10	7-25	4-40	5-30
DHEA ³	<0,8-4	3,5-15	10-25	12-30
Androstendion	0,8-2,5	2-5	2-8	4-9
Kortisol	350-650	350-850	450-1200	450-1200

¹: Tabellen som er modifisert fra (11) illustrerer nivåer og innbyrdes mengdeforhold. Absoluttverdiene kan variere en del mellom laboratorier avhengig av hvilken analyseteknikk som benyttes. Se også (7).

²: Kan stige til verdier rett over 12 nmol/l i lutealfasen.

³: DHEAS endres ikke signifikant i løpet av en kort ACTH-test.



Figur 5. Nomogram som angir sammenhengen mellom 17-OH-progesteron (17OHP) i plasma før (BASAL) og 60 minutter etter (STIMULERT) intravenøs injeksjon av 250 µg ACTH (Synacthen®) hos friske, heterozygote og pasienter med mild (sent debuterende) og alvorlig (debuterende i nyfødtp perioden) 21-hydroksylasesvikt. Modifisert fra (17) og fra M.Ritzén: Vårdprogram for adrenogenitalt syndrom orsakat av 21-hydroksylasbrist (<http://www.svls.se/seksjoner/blf/endo-diab/vprogags.htm>).

- Normal ACTH-test er forenlig med premaratur adrenarke, men hyperprolaktinemi og veksthormonoverskudd må utelukkes (Figur 4). Androgenoverskuddet kan også komme fra perifer produksjon for eksempel ved kraftig adipositas, og i så fall vil den være supprimerbar med dexametason så vel som med østrogen-progestagen (2). Bare dersom jenten har hirsutisme uten påvisbar hyperandrogenisme kan diagnosen idiopatisk hirsutisme stilles.

Prinsipper for behandling

Hyperandrogenisme hos jenter behandles om mulig kausalt. Dette betyr blant annet at binyrebark- og ovarietumores skal fjernes kirurgisk (19,20,44,45), at hyperprolaktinemi behandles med bromokriptin (8) og at eksogent tilførte androgener (for eksempel tatt som ledd i doping) fjernes. Det er også helt vesentlig at adipositas reduseres og at det stimuleres til fysisk aktivitet (3,46). I mange tilfeller kan imidlertid ikke årsaken korrigeres, og da benyttes medisinsk behandling for å redusere hyperandrogenismen eller blokkere for den androgene virkningen. Oftest må behandlingen suppleres med kosmetiske tiltak som hårfjerning

og aknebehandling (2). Denne behandlingen kan med fordel skje i samråd med dermatolog.

Hyperandrogenisme fra binyrene kan behandles med glukokortikoider (1-3,5,15). Slik behandling er effektiv for å dempe hyperandrogenismen ved sent debuterende adrenogenitalt syndrom (5,15). Hos barn benyttes hydrokortison, mens en hos unge voksne med fordel kan benytte en enkelt kveldsdose med prednison (2,15). Det er viktig at jentene ikke overdoseres, og at de følges tett med jevnlig kliniske og endokrinologiske kontroller. Glukokortikoider kan av og til også være indisert hos jenter med funksjonell adrenal hyperandrogenisme eller ved dexametason-supprimerbar idiopatisk hyperandrogenisme (1,2,5). Prematur adrenarke skal derimot ikke behandles, men oppfattes som en normalvariant.

Behandlingen av hyperandrogenisme ved FOH og PCOS er først og fremst å hemme gonadotropinutskillelsen. Progestinbehandling alene, dvs. den behandling som vanligvis brukes ved menstruasjonsforstyrrelser uten hirsutisme og akne hos ungdom, er ikke tilstrekkelig til å dempe androgenoverskuddet (1,8). Derimot er kombinasjonsbehandling med lavdose østrogen-progestagen effektivt (8,51,52). Ved

denne behandlingen øker SHBG-produksjonen, fritt testosteron supprimeres og nivåene av DHEAS reduseres (8, 51,52). Behandlingen, som normaliserer menstruasjonen, hindrer endometriell hyperplasi, reduserer akne-plagene og samtidig gir sikker prevensjon, bør brukes ved ovarieell eller kombinert ovarieell og adrenal hyperandrogenisme (1,8). Pasientene må imidlertid informeres om at behandlingen ikke fjerner hår som allerede er kommet, og at behandlingsmålet er å hindre videre utvikling av hirsutisme (2). Behandlingen er i prinsippet livslang, og det kan gå 6-12 måneder før hårveksten blir synlig redusert (2). Mekanisk fjernelse av hår ved elektrolyse og barbering må til for å fjerne hår som allerede er kommet. Det er derfor viktig å komme i gang med behandlingen så tidlig som mulig.

Antiandrogener kan brukes for å blokkere effekten av hyperandrogenismen (1,3,8). Denne gruppen inneholder medikamenter som blokkerer syntesen av androgener (for eksempel ketokonazole), hemmer 5 α -reduktase og dannelsen av dihydrotestosteron (for eksempel finasteride) eller konkurrerer om binding til androgenreseptor (for eksempel cyproteronacetate, spironolactone og flutamide). Cyproteronacetat finnes også i kombinasjonspreparater med østrogen. Slike kombinasjonspreparater har god effekt på økt hårvekst, og anses av mange som førstevalg ved hirsutisme (3,8). Pasienten får ved denne behandlingen samtidig en sikker prevensjonsmetode (3,8).

Et alternativt behandlingsprinsipp ved ovarieell hyperandrogenisme er å benytte GnRH-agonister (8). Det er imidlertid da nødvendig å supplere med østrogentilskudd for å hindre avkalking av skjelettet og menopausale symptomer.

Referanser

1. Rosenfield R. Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1333-58.
2. Rosenfield R, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:507-32.
3. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1997;11:369-96.

Oppsummering

Hyperandrogenisme må overveies hos alle jenter med for tidlig eller svært kraftig utvikling av kroppsbeholdning, akne, vekstakselerasjon, menstruasjonsforstyrrelser eller overvekt. Disse symptomene oppfattes ofte som svært sjenerende for jentene og deres foreldre, og skal alltid utredes. Hyperandrogenisme kan være forårsaket av relativt uskyldige tilstander som prematur adrenarke og adipositas, men det er viktig å avklare om jenten kan ha en behandlingsskrevende tilstand som adrenogenitalt syndrom, PCOS eller en tumores i ovarier eller binyrer.

Hyperandrogenisme hos jenter behandles om mulig kausalt, for eksempel med kirurgisk fjernelse av androgenproduserende tumores. I de tilfeller der årsaken ikke kan korrigeres benyttes medisinsk behandling for å redusere produksjonen eller blokkere virkningen av androgenene. Spesielt hos ungdom og voksne kvinner er det viktig å supplere behandlingen med kosmetiske tiltak. Ved samtidig adipositas anbefales alltid vektreduksjon.

Selv om prematur adrenarke tradisjonelt blir sett på som en benign og selvbegrensende tilstand, tyder flere studier fra det siste tiåret på at det blant jenter med prematur pubarke er en klar overhyppighet av senere utvikling av hirsutisme og PCOS (25,53). Det er derfor god grunn til å følge disse jentene til voksen alder slik at behandling kan settes inn tidlig hos de som trenger det.

4. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:893-912.
5. Miller WL. Pathophysiology, genetics, and treatment of hyperandrogenism. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:375-95.
6. Honour J. The adrenal cortex. I: CGD Brook, red. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 1995:434-52.
7. Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, et al. Normative

- data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: Age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:674-86.
8. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. I: JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, P Reed Larsen, red. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:751-817.
 9. Ekins R. Measurements of free hormones in blood. *Endocr Rev* 1990;11:5-46.
 10. Knudtzon J, Aarskog D. For tidlige pubertets-tegn. *Pediatrik Endokrinologi* 1988;2:11-8.
 11. Forest MG. Adrenal functions tests. I: MB Ranke, red. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Heidelberg: JA Barth Verlag, 1996:370-413.
 12. Likitmaskul S, Cowell CT, Donaghue K, Kreutzmann DJ, Howard NJ, Blades B, et al. "Exaggerated" adrenarche in children presenting with premature adrenarche. *Clin Endocrinol* 1995;42:265-72.
 13. Lucky AW, Rosenfield RL, McCuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyper-responsiveness to ACTH in women with acne/or hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:840-8.
 14. Knudtzon J, Aarskog D. Adrenogenital syndrom. *Pediatrik Endokrinologi*, 1989;3:44-6.
 15. Pang S. Congenital Adrenal hyperplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:281-306.
 16. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: A reappraisal. *J Endocrinol Invest* 1998;21:707-20.
 17. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-6.
 18. Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak EM, Azziz R, Wollmann HA, Schmitt K, et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 1997;6:1829-34.
 19. Lee PDK, Winter RJ, Green OC. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: Eight cases and review of the literature. *Pediatrics* 1985;76:437-44.
 20. Teinturier C, Pauchard MS, Brugieres L, Landais P, Chaussain JL, Bougneres PF. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:106-11.
 21. Bjerknes R, Kittang OB, Njølstad PR, Bland JD, Knudtzon J. Utredning ved mistanke om Cushing syndrom. *Pediatrik Endokrinologi* 1998;12:67-78.
 22. Malchoff CD, Javier EC, Malchoff DM, Martin T, Rogol A, Brandon D, et al. Primary cortisol resistance presenting as isosexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:503-7.
 23. Witchel SF, Smith PR. Glucocorticoid resistance in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Mol Genet Metab* 1999;66:137-41.
 24. Phillipov G, Palermo M, Shackleton CH. Apparent cortisone reductase deficiency: A unique form of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3855-60.
 25. Ibanez L, Potau N, Virids R, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: Increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599-1603.
 26. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
 27. Dunaif A. Insulinresistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
 28. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:877-902.
 29. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:123-8.
 30. Govind A, Obhrai, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
 31. Barnes RB. Pathophysiology of ovarian

- steroid secretion in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:159-68.
32. Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: Thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998;21:589-601.
 33. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:559-65.
 34. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, Saenger P, et al. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1778-84.
 35. Witchel SF, Lee PA. Human chorionic gonadotropin stimulation to assess for ovarian hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11:73-8.
 36. Carmina E, Lobo RA. Adrenal hyperandrogenism in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1998;21:580-8.
 37. Gonzales F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:137-57.
 38. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: Sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-23.
 39. Hall JE, Taylor AE, Haynes FJ, Crowley Jr WF. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1998;21:602-11.
 40. Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: Lessons from ovarian stimulation studies. *J Endocrinol Invest* 1998;21:567-79.
 41. Mauras N, Welch S, Rini A, Haymond MW. Ovarian hyperandrogenism is associated with insulin resistance to both peripheral carbohydrate and whole-body protein metabolism in postpubertal young females: A metabolic study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1900-5.
 42. Pang S, Softness B, Sweeney WJ, New MI. Hirsutism, polycystic ovarian disease, and ovarian 17-ketosteroid reductase deficiency. *N Engl J Med* 1987;316:1295-1301.
 43. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1287-82.
 44. Lazar EL, Stolar CJ. Evaluation and management of pediatric solid ovarian tumors. *Semin Pediatr Surg* 1998;7:29-34.
 45. Lovorn 3rd HN, Tucci LA, Stafford PW. Ovarian masses in the pediatric patient. *AORN J* 1998;67:568-76.
 46. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Bockmann A, Benz R, Mayer H, Teller W. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3469-75.
 47. Street ME, Weber A, Camacho-Hübner C, Perry LA, Brain CE, Cotterill, AM, et al. Girls with virilisation in childhood: A diagnostic protocol for investigation. *J Clin Pathol* 1997;50:379-83.
 48. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
 49. Sane K, Pescovitz OH. The clitoral index: A determination of clitoral size in normal girls and in girls with abnormal sexual development. *J Pediatr* 1992;120:264-6.
 50. Bjerknes R, Rosendahl K, Gjelland K, Njølstad PR, Aarskog D. Ultralydundersøkelse av genitalia interna hos jenter med pubertas precox. *Pediatrisk Endokrinologi* 1998;12:20-8.
 51. Talbert LM, Sloan C. The effect of low-dose oral contraceptive on serum testosterone levels in polycystic ovary disease. *Obstet Gynecol* 1979;53:694-7.
 52. Klove KL, Roy S, Lobo RA. The effect of different contraceptive treatments on the serum concentration of dehydroepiandrosterone. *Contraception* 1984;29:319-24.
 53. Toscano V, Balducci R, Mangiantini A, Falasca P, Sciarra F. Hyperandrogenism in the adolescent female. *Steroids* 1998;63:308-13.