

Pubertas precox hos jenter - en oppdatering

Dagfinn Aarskog¹, Pétur B. Júlíusson, Robert Bjerknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubnikken,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

I de 40 årene som er gått siden James M. Tanner utgav klassikeren "Growth at adolescence" i 1962 (1), har hans dokumentasjon og inndeling av de fem stadier av brystutvikling hos jenter og utviklingen av pubesbehåring både hos jenter og gutter vært standard referanse ved registrering av pubertetsutvikling. Det er alminnelig akseptert at begynnende brystutvikling er det mest pålitelige fysiske tegn på aktivering av hypofyse-gonadeaksen (gonadarche) hos jenter, mens begynnende pubesbehåring både hos gutter og jenter skyldes aktivering av androgensekresjon fra binyrene (adrenarche).

Hos jenter er tegn til brystutvikling til stadium 2 vanligvis det første tegn til pubertetsutvikling, og inntreffer etter Marshall og Tanner i alderen mellom 8 og 13 år hos 95 % av jenter med kaukasisk etnisk bakgrunn (2). Tilsvarende er aldersvariasjonen for begynnende pubesbehåring hos jenter 8-14 år. I likhet med de aller fleste sentra for pediatrik endokrinologi har vi for klinisk bruk definert begynnende brystutvikling og/eller pubesbehåring før 8 år som tegn på for tidlig pubertetsutvikling hos jenter av kaukasisk etnisk opprin-

nelse. Selv om denne grensen har en basis i statistikk, er den satt noe arbitrært ettersom den korresponderer med et sted mellom - 2.5 til - 3.0 SD under den normale gjennomsnittsalder, og ikke som vanlig en grense ved - 2.0 SD under gjennomsnitt.

I løpet av de siste fem år er det publisert to større studier fra USA som tyder på at pubertetsutviklingen hos normale jenter kan starte tidligere enn det som til nå har vært satt som grense for når det er indikasjon for en klinisk vurdering/utredning av for tidlig pubertet. Den første var en undersøkelse som ble publisert i 1997, av pubertetsutviklingen hos 17 000 jenter mellom 3 og 12 år som var undersøkt i 65 ulike private pediatrike forstadspraksiser rundt i USA i perioden 1992-1993 (3). Gruppen, som omtales som Pediatric Research in Office Settings (PROS) Network (3), fant indikasjon på at ved 8 års alder hadde bortimot 25 % av jenter med afro-amerikansk opprinnelse og 8 % hvite jenter tegn til brystutvikling. Den andre undersøkelsen inkluderte data fra National Health and Nutrition Examination Survey III som var innsamlet i perioden 1988-1994 og omfattet jenter fra 8 og ut 12 år (4). Denne viste litt lavere prevalens, men likevel en relativt høy andel av 8 år gamle jenter med tegn til brystutvikling (4).

Med bakgrunn i PROS-studien foretok The Drug and Therapeutics Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society en gjennomgang av PROS-prosjektet og resultatene, og konkluderte med en rekommendasjon om at utvikling av bryst og/eller pubesbehåring før 7 års alder hos hvite jenter og før 6 års alder

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubnikken
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975294
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

hos afro-amerikanske jenter skulle indikere grensen mot for tidlig pubertetsutvikling (5). Tilsvarende retningslinjer er brukt av Grumbach og Styne i Williams Textbook of Endocrinology i utgavene etter 1998.

Fordi en redefinisjon av kriteriene på pubertas precoc nødvendigvis vil få store konsekvenser for utredning og behandling, er det viktig å foreta en selvstendig gjennomgang av tilgjengelige kliniske data med henblikk på om det skulle være grunnlag for å endre vår tradisjonelle definisjon av for tidlig pubertet hos jenter som er tegn på brystutvikling og/eller pubesbehåring før 8 år, eller menarche før 9 år, og hvilke implikasjoner det i så fall vil få for praktisk pediatri. Pubertetens endokrinologi og kriterier vil bli tatt opp i en senere oversikt, sammen med grunnlaget og indikasjonene for behandling av pubertas precoc med GnRH analoger.

Alder ved begynnende pubertetsutvikling hos jenter

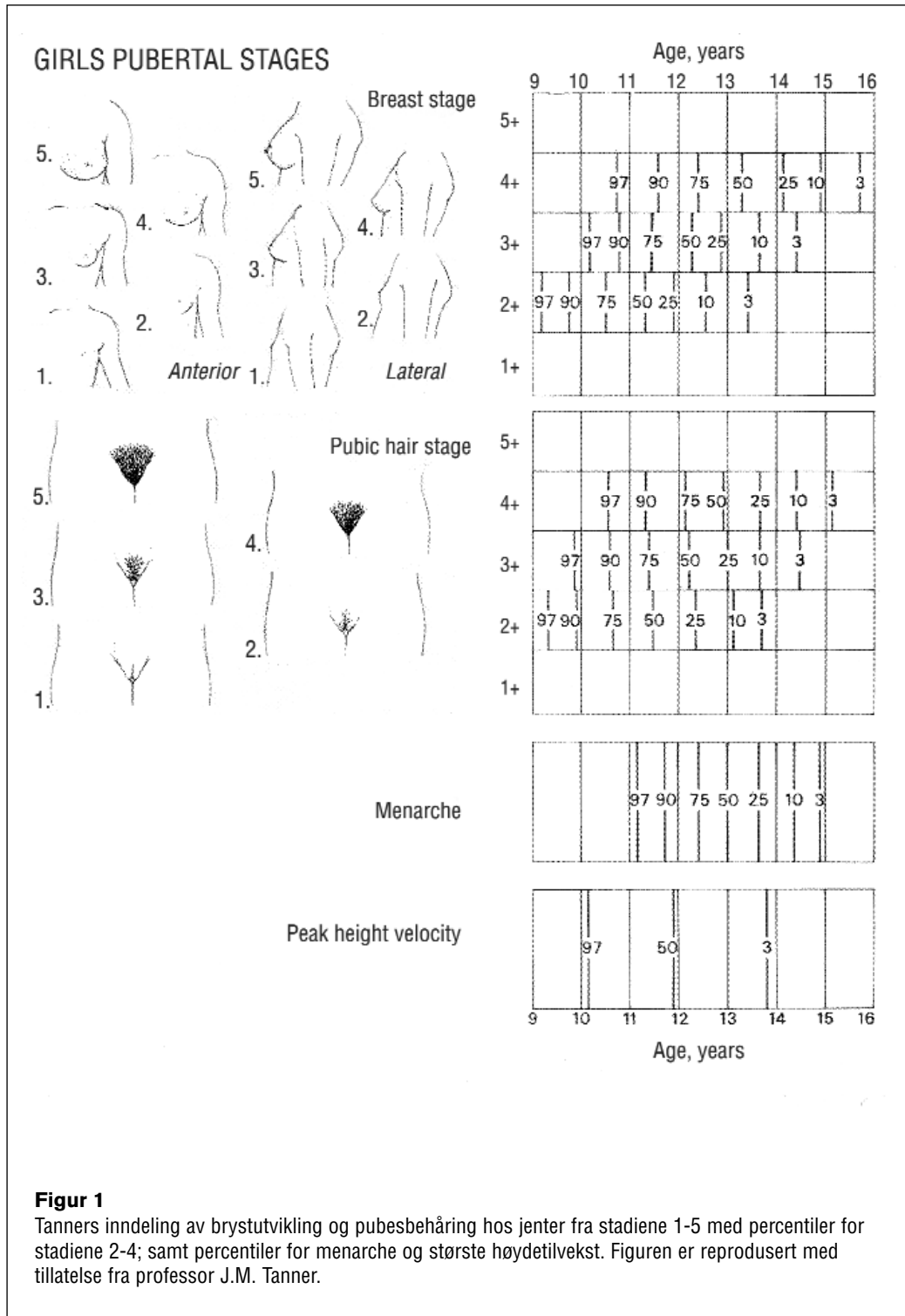
Som alt nevnt, har artikkelen av Marshall og Tanner fra 1969 vært utgangspunktet for standard kliniske definisjoner av alder ved begynnende utvikling av sekundære kjønnskarakter ved pubertet (2). Når det gjelder brystutvikling, var utgangspunktet en longitudinell studie av pubertetsutviklingen hos 192 britiske jenter som var fulgt opp med gjentatte undersøkelser med tre måneders intervall fra 8 til 18 års alder. Jentene var barnehjemsbarn og kom primært fra de lavere sosioøkonomiske lag, og de var således ikke representative for britisk populasjon. Dette kom bl.a. til uttrykk ved at gjennomsnitt alder ved menarche var 13.47 år, eller 4 måneder senere enn i Londonpopulasjonen. Jentene ble fotografert avkledd front og side ved hver undersøkelse og stadielinndelingen for brystutvikling og pubesbehåring ble gjort utelukkende ved bedømmelse av fotografiene etter Tanners gradering fra stadium 1 til 5 (Figur 1). Gjennomsnittsalder ved begynnende brystutvikling (stadium 2) var $11,15 \pm 1,1$ år og for stadium 2 pubesbehåring $11,69 \pm 1,21$ år.

Initiativet til PROS-undersøkelsen ble tatt fordi der var en åpenbar mangel på oppdaterte data på den normale pubertetsutviklingen. Studien omfattet som alt nevnt, et "cross-sectional"-materiale på 17 000 jenter mellom 3-12 år som var rekruttert

fra 65 private pediatrike praksiser i forsteder rundt om i USA (3). I likhet med Marshall og Tanners studie ligger der i utgangspunktet et element av seleksjonsbias, men nå i retning av en populasjon fra de midlere sosioøkonomiske lag. Jentene var undersøkt i forbindelse med en rutine "well child visits" av til sammen 225 forskjellige pediatere. Bedømmelsen av brystutvikling og pubesbehåring foregikk etter Tanners metode med stadielinndeling fra 1-5 med referanse til Tanners standard fotografier. Fastsettelsen av brystutviklingen ble altså foretatt utelukkende ved inspeksjon uten palpasjon (3).

Gjennomsnittsalder ved Tanner 2 brystutvikling var $9,96 \pm 1,82$ år hos hvite jenter; dvs. ca. 1 år tidligere enn i eldre undersøkelser og $8,87 \pm 1,93$ år hos afro-amerikanske jenter; dvs. ca. 2 år tidligere (3). Gjennomsnittsalder ved utvikling av pubesbehåring stadium 2 var $10,51 \pm 1,67$ år hos hvite jenter og $8,78 \pm 2,0$ år hos afro-amerikanske, hvilket også var signifikant tidligere enn oppgitt i tidligere undersøkelser. Av prevalensdata fremgikk det at hos jenter som ble undersøkt i alderen mellom 7 og 8 år hadde 5 % hvite og 15,4 % afro-amerikanske nådd stadium 2 eller høyere i bryst utvikling. Tilsvarende hadde 2,8 % hvite og 17,7 % av de afro-amerikanske jenter nådd stadium 2 eller høyere i utvikling av pubesbehåring.

En nærliggende innvending mot PROS-studien er at stadielinndelingen av brystutviklingen ble fastsatt utelukkende ved inspeksjon, og altså uten bruk av palpasjon. Klinisk erfaring viser at det kan være vanskelig å fastslå begynnende brystutvikling spesielt hos overvektige jenter fordi det da ikke alltid er lett å skjelne en liten brystkjertel fra fettvev selv ved palpasjon. Lokal akkumulering av fett under brystvortene hos overvektige piker er vanlig og har gitt opphavet til begrepet pseudo-mammae. I løpet av de siste par tiår har det skjedd en sterk økning av overvektige jenter i USA og spesielt hos jenter av afro-amerikansk etnisk opprinnelse. Det er derfor nærliggende å anta at fastsettelsen stadium 2 i brystutvikling kan ha vært overdiagnostisert. Ettersom det var en "cross-sectional"-studie kunne en slik eventuell overdiagnostisering ikke bli korrigert ved oppfølgende undersøkelser. The Drug and Therapeutic and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society fikk stillet data fra PROS-studien til disposisjon for å undersøke



nærmere for denne mulighet, og overraskende nok konkluderer de med at der ikke foreligger indikasjoner på at den høye prosent andel jenter med brystutvikling i stadium 2 før 8 års alder kan forklares ved at fettvev ble forvekslet med brystvev. De mener derfor at funnene ved en visuell inspeksjon reflekterer en trend til tidligere pubertetsutvikling hos jentene. De får også støtte for dette i resultatene fra The National Health and Nutrition Examination Survey, selv om støtten har en begrensning i at jenter under 8 år ikke var inkludert i denne studien (4).

Kumulative data fra "cross-sectional"-studier av pubertetsutviklingen hos gutter og jenter i England, Nederland, Sveits og Sverige gir ikke støtte for at det er noen trend til tidligere pubertetsutvikling gjennom de senere tiår (6). I en nylig konsensuspublikasjon med forfattere fra 10 europeiske sentra for pediatrik endokrinologi opprettholdes den hevdvunne nedre aldersgrenser for normal pubertetsutvikling på 8 år for jenter og 9 år for gutter. Samtidig blir det anbefalt at det blir gjort flere studier i store europeiske populasjoner før disse grenser eventuelt blir revidert (7).

PROS-studien har også møtt innvendinger fra en rekke ledende amerikanske pediatrike endokrinologiske miljøer som finner at det er for tidlig å konkludere med at denne ene studien gir nok grunnlag for å senke grensen for normal pubertetsutvikling hos jenter (8). Pediatrike endokrinologer har også uttrykt bekymring for at en senkning av den normale aldersgrensen kan medføre at begynnende patologisk pubertetsutvikling kan bli oversett hos jenter mellom 6 og 8 år (9,10).

Alder ved menarache

Det er godt dokumentert, ikke minst fra Norge, at alder ved menarache i europeiske land har vist et kontinuerlig jevnt fall fra 1840 og frem til 1960-70-årene, og at denne sekulære trenden senere synes å ha stabilisert seg (1,6,11,12). En oppdatering av norske data fra 1980-85 viste således at den gjennomsnittlige alder ved menarache i Oslo var 13,34 år og praktisk talt uforandret fra 1950 da gjennomsnittsalderen var 13,4 år (12). Det er en alminnelig oppfatning at den sekulære trend til synkende menarachealder som var særlig uttalt

frem til slutten av 2. verdenskrig, skyldes forbedret hygiene, ernæring og helse.

Gjennomsnittsalderen ved menarache i PROS-studien var 12,88 år for hvite jenter og 12,16 hos afro-amerikanske, og det var på det nærmeste uforandret fra det som var funnet i USA 25 år tidligere. Dette er blitt tatt som en indikasjon på at konklusjonen om at puberteten starter 1 år tidligere enn før hos hvite og 2 år tidligere hos afro-amerikanske jenter kanskje ikke er holdbar (8). Dette kan imidlertid være en feilslutning fordi nyere undersøkelser tyder på at jenter med tidlig pubertet har nedsatt tempo i pubertetsutviklingen og følgelig har en økt gjennomsnittlig tid fra begynnende brystutvikling til menarache. I klassiske longitudinelle studier ble det funnet at tiden fra begynnende brystutvikling hos jenter og til menarache varierte mellom 2,0 og 2,3 år (2,13). I en nyere longitudinell studie fra Spania ble pubertetsutviklingen fulgt hos 290 jenter som ble inndelt i 5 subgrupper etter alder ved begynnende pubertet mellom 9 - 13 år (14). Det gjennomsnittlige tidsrom for hele studiepopulasjonen fra begynnende brystutvikling og til menarache var 1,96 år. Hos jentene som viste brystutvikling ved 9 års alder, gikk det 2,77 år. I de andre gruppene var det en jevn avkortning av tiden til 1,44 år hos de som hadde begynnende brystutvikling ved 12 år og videre til 0,65 hos de som var 13 år (14).

Dette forhold er av stor praktisk betydning for vurderingen av sluthøyde hos jenter med tidlig pubertetsutvikling, fordi jenter med tidlig pubertet får en lengre periode med pubertetsvekstspurt som kan kompensere for fremskyndet skjelettmodning. I en undersøkelse ble det funnet at den gjennomsnittlige økning i høyde etter menarache var ≈ 7.4 cm, men at gjennomsnittet var høyere hos de som viste tidlig menarache (≈ 10 cm) sammenlignet med de med sen menarache (≈ 5 cm) (15). Det er for øvrig en gammel observasjon fra 1960-årene at mange ubehandlede jenter med tidlig pubertetsutvikling oppnår voksen høyde godt innenfor normalområdet, og at de som bare er et par år for tidlig ute har best prognose (16). En nyere etterundersøkelse av 20 ubehandlede pasienter med idiopatisk pubertas precox, ble det vist at voksen høyde var > 3 percentilen hos 90 % av kvinnene, og at gjennomsnittshøyden var $161,4 \text{ cm} \pm 7,7 \text{ cm}$, hvilket var ≈ 2 cm under normalt gjennomsnitt (17). Bekymringen for at jenter som viser noe tidlig

alder kan bli kortvoksne kvinner uten behandling, blir ofte overvurdert fordi de aller fleste oppnår en voksen høyde innenfor normal området. Disse utgjør en avgjort majoritet av jenter som blir henvisst til en pediatrik endokrinologisk utredning på grunn av tidlig pubertetsutvikling.

Pubertetsutvikling hos adopterte fra utviklingsland

Adopsjon av barn fra utviklingsland har vist en markert økning i mange Vest-Europeiske land gjennom de siste par tiår. Fra tidlig på 90-tallet har det kommet en rekke rapporter om hyppigere forekomst av idiopatisk pubertas precox hos slike adopsjonsbarn enn tilsvarende forekomst i de land de var adoptert fra. Det kan være mange årsaker til dette, men de mest nærliggende er bedring av ernæring etter tidligere prenatal, perinatal eller postnatal underernæring og feilernæring. Ofte mangler slike opplysninger, like- som eksakt fødselsdato, fødselsvekt og tidlige oppvekstvilkår. Ved adopsjonen er barna ofte både undervektige og vekstretarderte.

Insidensen av idiopatisk pubertes precox synes være relativt lav hos adopterte gutter, og oppmerksomheten omkring denne problemstillingen har derfor vært fokusert på jenter. Ved vurderingen av pubertetsutviklingen hos disse jentene er det viktig å være oppmerksom på at mens alderen ved menarche i vestlige europeiske land har stabilisert seg ved ca. 13 år, er den betydelig høyere i populasjoner med lav sosioøkonomisk status i utviklingsland f. eks. 14,6 år i Hyderabad, India; 16,1 år i Senegal; 16,2 år i Nepal og 18 år på New Guinea.

I et materiale på 145 barn med idiopatisk pubertas precox fra Belgia var 27 % adoptert fra utviklingsland (18). Insidensen hos belgisk fødte barn ble anslått til 0,01 %, mens den var hele 0,8 % i populasjonen av adopterte barn. Tilsvarende funn er rapportert fra Italia (19) og Frankrike (20). En tidlig undersøkelse fra Sverige som var publisert i 1991, vakte betydelig oppmerksomhet (21). Det ble funnet at medianalderen ved menarche hos adopterte jenter fra India var 11,6 år, hvilket var 1-1,5 år tidligere enn hos sosioøkonomisk privilegerte jenter i India, og 2-3 år tidligere enn hos mindre privilegerte jenter (21). I

den tidligere refererte undersøkelsen fra Frankrike hadde 22 adopterte jenter tidlig menarche; tre før 10 års alder og ni mellom 10 og 11 år (20).

Fra de første rapporter fra begynnelsen av 1990-årene har det vært kjent at mange vekstretarderte barn viste betydelig innhentningsvekst etter adopsjon. I den svenske studien av adopterte indiske barn hadde 66 barn en gjennomsnittshøyde på -2,8 SDS ved adopsjonen. Gjennomsnittshøyden økte til -0,8 SDS innen 2 år, før maksimum veksthastighet i forbindelse med puberteten (22). Men som alt referert til, var menarchealderen betydelig tidligere enn hos jenter i India. Alt ved diagnosen av pubertas precox var benkjernealderen avansert slik at predikert voksen høyde ofte lå under 3 percentilen for indiske jenter, og gjennomsnittet for endelig voksen høyde ble -1,8 SDS. Det ble konkludert med at vekstretardasjon og lav vekt ved adopsjonen var forbundet med mer uttalt innhentningsvekst, og at sen adopsjon var forbundet med tidligere menarche, noe som igjen var forbundet med redusert endelig voksen høyde (23). Det ble også funnet at endelig voksen høyde var mindre hos barn med fødselsvekt < 2 kg enn de med fødselsvekt > 2 kg, noe som peker på betydningen av intrauterin nutrisjon og vekst.

Betydningen av overvekt og fedme for pubertetsutvikling hos jenter

Konklusjonen i PROS-studien om at brystutvikling og pubesbehåringen starter \approx 1 år tidligere enn antatt hos hvite jenter i USA og \approx 2 år tidligere hos jenter med afro-amerikansk bakgrunn, har naturlig nok ført til spekulasjoner over mulige årsaksforhold. Når dette inntreffer samtidig med at en verdensomspennende, nærmest epidemisk utvikling av fedme og overvekt hos barn og unge ikke minst i USA, er det naturlig at disse utviklingstrekk blir sett på i sammenheng (26,27). PROS-studien inneholdt data for høyde og vekt, og de er senere brukt til å undersøke om der var noen relasjon mellom body mass index (BMI) og tidlig pubertetsutvikling. Det ble funnet at BMI var markert høyere hos hvite jenter med begynnende brystutvikling, eller pubesbehåring uten brystutvikling, enn hos 9-12 år gamle prepuberale jenter.

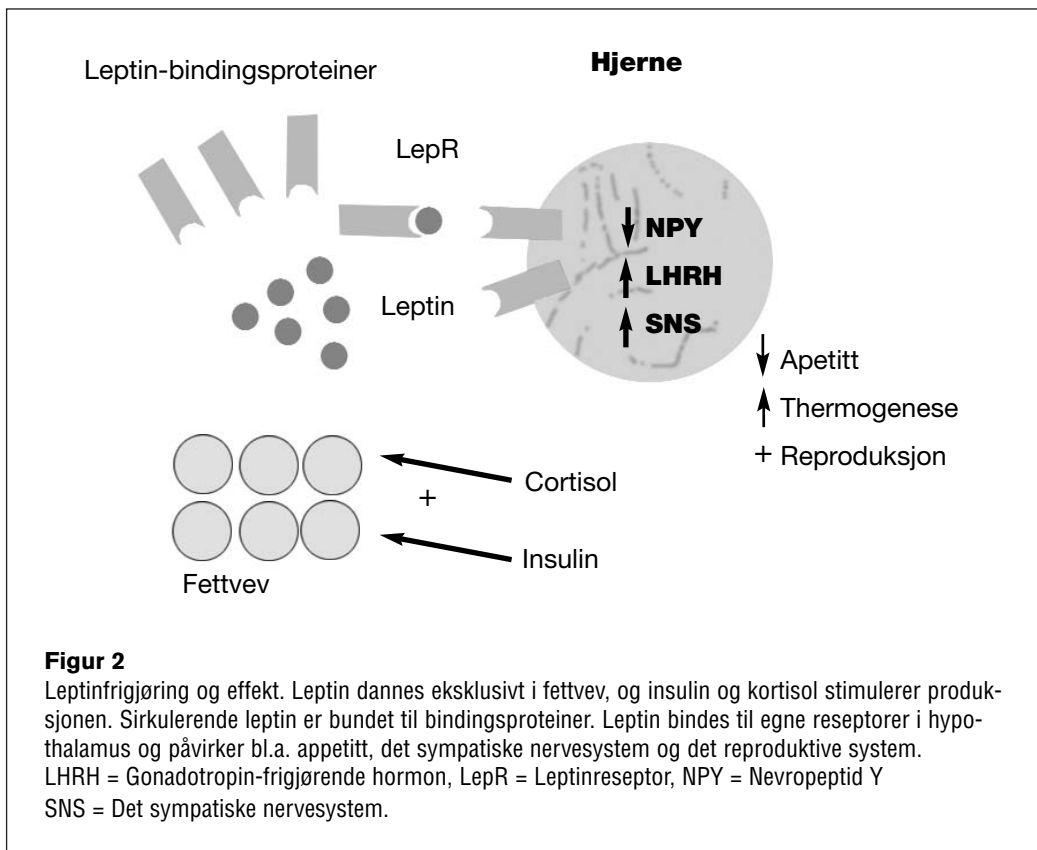
Hos jenter med afro-amerikansk bakgrunn var forskjellen i BMI mindre. Det ble konkludert med at adipositas er en viktig medvirkende faktor til tidlig pubertetsutvikling hos jenter, men at andre faktorer som genetiske og/eller miljømessige blir nødvendig for å forklare den høyere prevalens av tidlig pubertetsutvikling hos afro-amerikanske jenter enn hvite (26,27).

Data fra 1 500 jenter og 1 520 gutter som inngikk i National Health and Nutritional Examination Survey (1988-1994) er også blitt etterundersøkt med samme problemstilling. Det ble funnet at tidlig pubertetsutvikling var positivt assosiert med adipositas hos jenter, mens det motsatte var tilfelle hos gutter (28). Omfanget av prevalensen av overvekt og fedme hos jenter i USA, og dernest betydningen for utvikling av tidlig pubertet, reflekteres i en studie av 223 jenter som var henvist til en pediatrik endokrinologisk utredning for tidlig pubertet. Hele 95 av jentene, eller 45

%, hadde adipositas definert som BMI > 95 percentilen (10).

Sammenhengen mellom fedme og tidlig menarche er en velkjent observasjon, og var utgangspunktet for hypotesen til Frisch og McArthur om en kritisk kroppsvekt eller mengde kroppsfett som er nødvendig for å utløse menstruasjonssykluser (29). Senere undersøkelser har ikke kunnet bekrefte denne sammenhengen, og oppfatningen heller i retning av at modningen i puberteten har en viktigere effekt på utvikling av mengde kroppsfett enn fett har på menarche alder (28).

Serumnivået av fettvevshormonet leptin, som er en viktig regulator av kroppsvekt, viser sterk korrelasjon til både BMI og massen av kroppsfett (30), og det har vært spekulert i at leptin gjennom en effekt på neuropeptid Y kan være en medvirkende faktor i sekresjonen av LHRH og initiering av pubertetsutvikling (Figur 2).



Det mangler likevel nok kliniske data til å underbygge en slik hypotese. Imidlertid er det av interesse at pasienter med genetisk leptinmangel eller leptinresistens har vist tegn på sentral hypogonadisme (30). Det er også nylig rapportert at en 10 år gammel jente med benkjernealder på 13,4 år og kongenitt leptinmangel viste et pubertalt mønster av gonadotropinsekresjon etter 12 måneders substitusjonsbehandling med rekombinant leptin (31). Det er mye som tyder på at leptin har en slags "banende" rolle i pubertetsutviklingen, men at det ikke er en utløsende faktor.

Kliniske implikasjoner

Vanlig praksis i utredning av idiopatisk pubertas precox har vært å utføre MRI av sentralnervesystemet for å utelukke tumor (oftest gliom eller astrocytom), hamartom eller subarachnoidal cyste som årsak til tidlig pubertetsutvikling. På grunn av den relativt lave insidens av pubertas precox hos gutter, og den relativt høye insidens av patologiske funn, er det stor samstemmighet om at MR eller CT av sentralnervesystemet er indisert i utredningen av gutter under 9 år med tegn til pubertas precox (33).

Når det kommer til jenter, er situasjonen mer uklar. Mange anbefaler for "sikkerhets skyld" en form for hjernescanning hos alle jenter som fyller de gamle kriterier med tegn til pubertas precox før 8 års alder, enda de aller fleste vil vise normale funn (32). Andre er mer reserverte til en slik undersøkelse dersom det ikke er andre tegn til intrakraniell patologi som f. eks. hodepine eller krampeanfall (33). Når det gjelder 7-8 år gamle jenter med begynnende brystutvikling uten symptomer fra CNS, er der ingen konsensus vedrørende behovet for hjernescanning. I praksis vil derfor den enkelte pediater vurdere det enkelte tilfelle ut i fra egen erfaring og kanskje intuisjon.

Dersom det så er riktig at en normal tidlig pubertetsutvikling hos jenter inntreffer 1 år tidligere enn for antatt, kommer dette i et nytt perspektiv. Prevalensberegninger fra PROS-undersøkelsen tilsier at $\approx 4\%$ hvite jenter har brystutvikling ved 7 års alder og $\approx 2\%$ tegn til pubesbehåring. Etter anbefalingen fra Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society trenger de fleste av disse ikke videre utredning for påvisning av eventuell patolo-

gisk etiologi dersom de ikke viser tegn eller symptomer på at sentralnervesystemet er involvert (5). Som alt nevnt, har dette møtt motbør fra mange fremtredende pediater i USA (8, 9) og i en konsensusrapport fra Europa (7). Det er uttrykt uro for at en slik holdning kan føre til at alvorlig patologi kan ble oversett hos jenter mellom 7 og 8 år (9,10).

En nylig rapport fra Paris om en etterundersøkelse av 197 jenter diagnostisert i årene 1982-1998 for tegn til pubertet før 8 års alder, kaster lys over denne problemstillingen (34). Det viste seg at 11 av jentene (6 %) hadde CNS patologi, men bare tre av disse jentene var over seks år ved diagnose og bare en over 7 år. Hos 42 jenter som var under 6 år ved første undersøkelse hadde seks (19 %) CNS-patologi, mens det hos 155 jenter som var over 6 år var det bare 2 % som hadde unormale funn ved CNS-scanning. Grovt regnet var altså risikoen for et unormalt funn 1 på 5 jenter under 6 år, og falt til 1 på 50 hos jenter over 6 år. I en annen helt fersk undersøkelse fra USA av 212 av jenter som viste pubertetsutvikling mellom 6 og 8 år, hadde 12,3 % en bakenforliggende endokrinologisk årsak til pubertetsutviklingen som: Kongenitt binyrebark hyperplasi, McCune-Albright syndrom, hypothyreose, hypofyseadenom, hyperinsulinisme og neurofibromatose (10). Forfatterne konkluderer med at jenter som både viser brystutvikling og tegn på pubesbehåring før 8 år, bør henvises til en pediatrik endokrinologisk vurdering, og at tilleggsundersøkelse av jenter som bare viser brystutvikling som et minimum bør inkludere vurdering av skjelettalder (10).

Som alt nevnt, er der en rekke nyere rapporter som viser at jenter med tidlige tegn på pubertet har et langsommere tempo i pubertetsutviklingen. De aller fleste av disse jentene vil være i aldersgruppen fra 7-8 år, har en god prognose for endelig voksen høyde og trenger ikke behandling med GnRH-analoger for å oppnå større slutt-høyde. Særlig gjelder dette jenter som har mindre en 1,5-2 års avansert benkjernealder og ikke viser uvanlig hurtig progresjon i pubertetsutviklingen (5,10,35).

Anbefaling

- Inntil videre bør vi fastholde grensen for pubertetas precox hos jenter til utvikling av bryster til stadium 2 og/eller påvist økt uterinolum ved ultralyd, eller begynnende pubesbehåring før 8 år; eller menarche før 9 år.
- Alle jenter med begynnende pubertetsutvikling før 8 år bør henvises til en pediatrik endokrinologisk vurdering og oppfølging.
- Alle jenter som viser tegn til pubertetsutvikling før 7 år, bør undersøkes med MR av sentralnervesystemet. I alderen mellom 7 og 8 år må behovet for slik undersøkelse vurderes nøye i det enkelte tilfelle.
- Benkjernealder må bestemmes hos alle jenter med pubertetsutvikling før 8 år og gjentas i den kliniske oppfølging.

Referanser

1. Tanner J M. Growth at adolescence. 2. utgave. Blackwell Sci Publ, Oxford, 1962.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:29 - 303.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bapkar MV, Koch GG et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practise: a study from the pediatric research in office setting network. Pediatrics 1997;99:505-12.
4. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. Pediatrics 2001;107:505-12.
5. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Pediatrics 1999;104:936-41.
6. De Muinck-Keizer-Schrama SMP, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. Hum Reprod Update 2001;7:287.
7. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14 (Suppl 2): 985-95.
8. Rosenfield RL, Bachrah LK, Chernauek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS et al. Current age of onset of puberty. Pediatrics 2000;106:622-3.
9. Pathomvanich A, Merke DP, Chrousos GP. Early puberty: a cautionary tale. Pediatrics 2000;105:115-6.
10. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics 2003;111:47-51.
11. Olesen AW, Jeune B, Boldsen JL. A continuous decline in menarchal age in Denmark. Ann Hum Biol 2000;27:377-86.
12. Liestøl K, Rosenberg M. Height, weight and menarchal age of schoolgirls in Oslo - an update. Ann Hum Biol 1995;22:199-205.
13. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta 1983;38:229-43.
14. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of onset. J Pediatr 1997;131:618-21.
15. Roche AF. The final phase of growth. Growth Genet Horm 1989;5:4-6.
16. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. Am J Dis Child 1968;115:309-21.
17. Bar A, Lindner B, Sobel EH, Sanger P, Artino-Nadir J. Bayley Pinnau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. J Pediatr 1995;126:955-58.
18. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M. Secual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Hum Reprod 2001;16:1020-6.
19. Virdis R, Street ME, Zampolli M. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. Arch Dis Child 1998;78:152-4.
20. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays entrangers. Arhc Pédiatr 2000;7:809-16.

21. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth patterns of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr* 1991;80:852-8.
22. Proos LA, Karlberg J, Hofvander Y. Pubertal linear growth of Indian girls adopted in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:641-4.
23. Proos LA. Anthropometry in adolescence - secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Horm Res* 1993;39(Suppl 3):18-24.
24. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. *Pediatrics* 1998;101(Suppl):497-504.
25. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
26. Jaruratanasirikul S, Mo swan L, Lebel L. Growth pattern and age at menarche of obese girls: relation to increase in body mass index and race. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;10:487-90.
27. Adir LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Publ Health* 2001;91:642-4.
28. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? a comparison of the association in american boys versus girls. *Pediatrics* 2002; 110:903-10.
29. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as determinant of minimum weight for height necessary for their maintainance and onset. *Science* 1974;185:949-51.
30. Aarskog D, Bjerknes R. Leptin: fettvevets hormon. *Pediatrisk Endokrinologi* 1998;12:7-11.
31. Farooqi IS, Jebb SA, Langmac G. Effects of recombinant leptin therapy in child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
32. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brooks CGD. Sexual precocity: sex incidence and etiology. *Arch Dis Child* 1994;70:116-8.
33. Root AW. Precocious puberty *Pediatric Rev* 2000; 21:10-9.
34. Léger J, Raynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropi-releasing-hormone treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-25.
35. Bjerknes R, Júlíusson PB, Aarskog D. Kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog: Hva vet vi i dag om effekt på sluttlengthe? *Pediatrisk Endokrinologi* 2001;15:36-41.