

# Sentral pubertas precox hos jenter: Utredning og behandling

Pétur B. Júlíusson<sup>1</sup>, Dagfinn Aarskog, Robert Bjercknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklivnikken,  
Haukeland Universitetssykehus, Bergen

## Innledning

I forrige nummer av *Pediatrik Endokrinologi* omtalte vi den kliniske definisjonen av pubertas precox hos jenter (1). Selv om det er kommet studier de siste år som indikerer at man kanskje kunne flytte aldersgrensen noe nedover, er vi av den oppfatning av man inntil videre bør fastholde den klassiske definisjonen; dvs. brystutvikling til Tanner stadium B2 eller mer før 8 år eller menarche før 9 år.

I denne artikkelen vil vi følge opp med en oversikt over utredning og behandling av sentral pubertas precox hos jenter (SPP). For tidlig pubertetsutvikling har klare psykososiale og somatiske konsekvenser, og indikasjonen for pubertetsutsettende behandling er ofte udiskutabel. I en del tilfeller kan det likevel være nødvendig å følge pasienten over noe tid for å sikre at det dreier seg om reell pubertetsstart og dermed en potensielt behandlingstrengende tilstand. Behandling av SPP med gonadotrophin-releasing hormone-analog (GnRH-analog) ansees i dag for å være både trygg og effektiv.

## Den neurohypofysære-gonadale-aksen

Normal pubertetsutvikling involverer hypothalamus, hypofysen og gonadene som danner den neurohypofysære-gonadale-akse. Puberteten starter med økende pulserende sekresjon av GnRH fra hypothalamus, som igjen fører til frigjøring av LH- og FSH-pulser fra hypofysen til den perifere sirkulasjonen (2, 3). Hos jenter stimulerer FSH granulocellene til produksjon av østradiol. LH stimulerer thecacellene, som også deltar i produksjonen av østrogen. 17 $\beta$ -østradiol er det viktigste østroget. I barnealder er den neurohypofysære-gonadaleaksen supprimert inntil puberteten begynner. Denne suppresjonen er likevel ikke fullstendig, og i tråd med dette kan man med ultrasensitive metoder noen ganger påvise høyere verdier av østrogen hos jenter enn hos gutter i småbarnsalder (4). Det har også vært påvist at pulserende utskillelse av LH og FSH kan finnes helt ned til 5 års alder hos jenter (3).

Overgangen fra barnealder til voksenalder med mulighet for reproduksjon er i hovedsak styrt av hormonene i den neurohypofysære-gonadaleaksen. Likevel er den første målbare pubertetsrelaterte hormonelle endringen vanligvis en stigning i DHEAS fra binyrene (2). Etter hvert øker så LH- og FSH-sekresjonen, først med nattlige pulser og fra rundt 9 års alder også med gradvis økning av basalnivåene. De individuelle variasjonene er imidlertid store. Derfor blir tilfeldige prøver av LH og FSH, ofte lite informative i tidlige faser av puber-

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Overlege Pétur B. Júlíusson  
Barneklivnikken  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
Tlf. 55975200  
Fax. 55975147  
E-post: pjul@helse-bergen.no

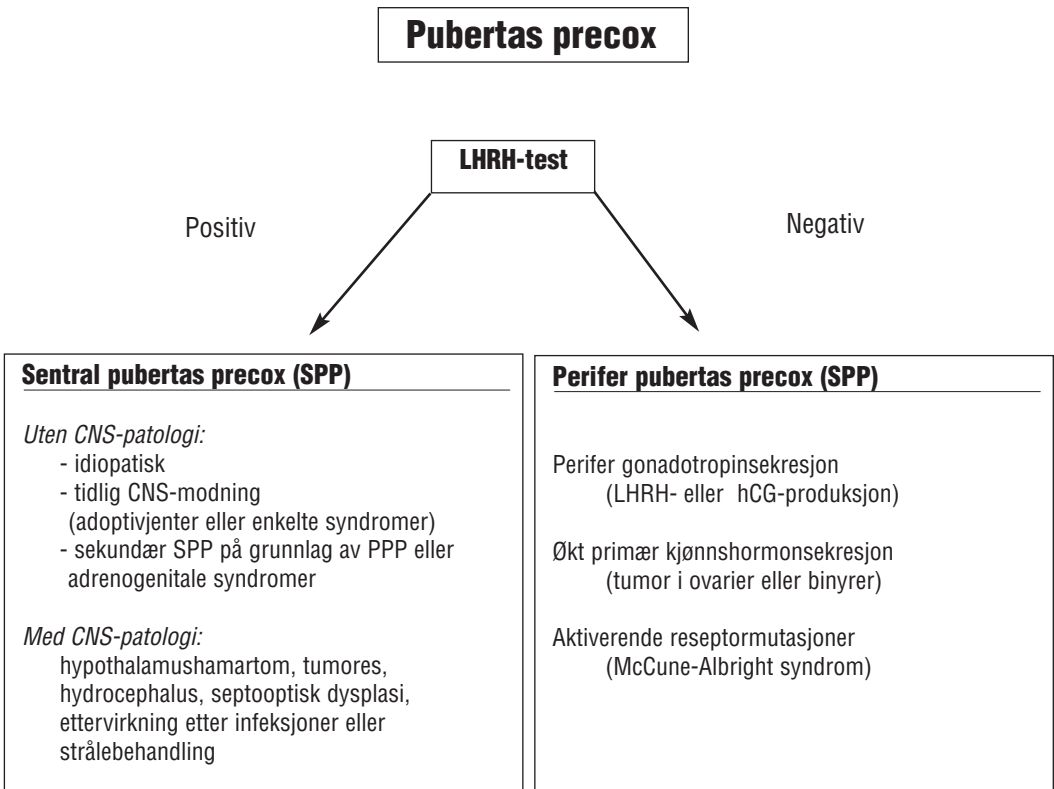
teten, og uansett blir det viktig å relatere serumnivå til klinisk pubertetsstadium.

Brystutvikling er vanligvis det første kliniske tegnet til aktivering av den nevrohypofysærgonadale-aksen, men omtrent 10 % av jentene får likevel pubesbehåring før brystutvikling. Gjennomsnittlig kommer menarche to år etter begynt pubertet. På de norske vekstkurvene er percentilene vedrørende pubertetsutviklingen hentet fra Tanners undersøkelser på 1960-tallet (5). Der korresponderer -2,0 SD til ca 9,25 års alder. Definisjonen av pubertas precoc hos jenter er begynnende brystutvikling før 8 års alder eller menarche før 9 års alder (1). Denne definisjonen er arbitrær og korresponderer med - 2,5 til - 3,0 SD.

## Årsaker og differensialdiagnoser

Hensikten med utredningen av pubertas precoc er å avklare eventuelle underliggende påvisbare årsaker. Det vil alltid være vesentlig å avgjøre om det foreligger en sentral eller perifer årsak til pubertetsutviklingen. En algoritme for denne problemstillingen er skissert i figur 1.

SPP er en relativt sjelden tilstand, med forekomst på mellom 1:5.000-1:10.000 (6). Tilstanden forekommer klart oftere hos jenter enn hos gutter (kjønnsratio (jenter:gutter) varierer fra 3:1 til 23:1 (6)). Hos 70-90 % av jenter med SPP er tilstanden idiopatisk, dvs uten påvisbar årsak.



**Figur 1**  
Årsaker til pubertas precoc hos jenter.

(7). Idiopatisk SPP er vanligvis sporadisk, men det er også beskrevet arvelige former. Barn med hypothalamus-hamartom, hydrocephalus, neurofibromatose type 1, meningomyelocele, CNS-tumores, visse syndromer (f. eks. Williams syndrom) og barn som har vært behandlet med CNS-stråling har alle økt forekomst av SPP (6). Jenter adoptert fra enkelte område i verden er også disponert for å utvikle for tidlig pubertet (1, 8, 9).

## Diagnostikk

Anamnesen er svært viktig i utredningen og den bør avklare tidspunkt for første pubertetstegn og hvordan tempoet i pubertetsutviklingen har vært. Det er ellers av betydning å avklare om det er andre i familien som har hatt tidlig pubertetsutvikling. Den kliniske undersøkelsen skal omfatte pubertetsvurdering a.m. Tanner (5). Det er videre viktig med nøyaktig høydemåling, der man vurderer nøye veksthastigheten og sammenligner med tidligere målinger.

Pubertetsutvikling kan ha et bredt klinisk spekter, der kroppsendringene går fra prematur thelarche, som gjerne oppfattes som normalvariant med senere normal pubertetsutvikling, til et bilde med svært rask progresjon av alle pubertetstegn, der det er klar indikasjon for behandling. Mellom disse finnes kliniske former som har fått forskjellige betegnelser, som «unsustained central sexual precocity», «slowly progressive precocious puberty», «thelarche variant» og «exaggerated thelarche»(10). Det er også beskrevet forbigående former. Det er grunn til å merke seg at veksthastigheten og skjelettmodningen pleier å være normal ved prematur thelarche. Hos jenter med "thelarche variant" kan en derimot se veksthastighetsøkning og brystutvikling, men med klart lavere tempo enn det som vanligvis ses i puberteten. Den endokrinologiske utredningen viser også hormonverdier som ligger i mellom de som finnes i prepubertet og SPP. Ved prematur thelarche er det hovedsakelig FSH som blir produsert, mens det ved SPP er kraftigst LH-sekresjon (11).

Initial utredning vil utenom anamnese og klinisk undersøkelse omfatte målinger av LH, FSH, østradiol, bestemmelse av skjelettalder, ultralyd av genitalia interna og LHRH-test (6). Som tidligere nevnt er tilfeldige serumprøver av LH og

FSH ofte av liten verdi om problemstillingen er å avklare om pubertet har startet eller ikke. Det skal likevel nevnes at det er publisert normalmaterialer for slike prøver relatert til pubertetsstadier (12).

LHRH-testen er viktig for å skille mellom sentral og perifer pubertas precocx. Prinsippet testen baseres på er at i puberteten stiger LH og FSH etter LHRH-infusjon eller -injeksjon (Se prosedyre i tabell 1). I tolkningen av testen er det først og fremst stigningen av LH som vektlegges. I tillegg anføres det også som karakteristisk at FSH/LH-ratio endres hos pubertale barn. En LH-topp over 6,9 IE/L målt med AutoDelphia assay, et immunofluorometrisk assay, er i en studie angitt til å ha 92,2 % sensitivitet for diagnosen SPP (13). Det er imidlertid grunn til å minne om at det er en ikke ubetydelig grad av overlap mellom den LH-stigning som kan ses hos prepubertale jenter og jenter med SPP. Det er ellers viktig at en kjenner til den metode som er i bruk på det laboratorium som en anvender slik at man kan vurdere testen ut fra de riktige cut-off verdier. Pasienter med verdier i grenselandet bør følges opp klinisk og eventuelt med ny testing etter 3-6 måneder. Men det er også viktig å understreke at diagnosen SPP ikke bare hviler på de hormonelle målinger.

Ultralyd av genitalia interna er et meget viktig hjelpemiddel i diagnostikken av SPP hos jenter. Vekst av uterus er en meget sensitiv parameter på reell østrogenpåvirkning. Vi har tidligere publisert referanseverdier for dette i *Pediatrik Endokrinologi* (14).

MR-undersøkelse av sentralnervesystemet, med spesielle snitt gjennom hypofysen og hypothalamus bør utføres hos alle jenter med begynnende pubertetsutvikling før 7 års alder. I alderen mellom 7 og 8 år bør behovet for en slik undersøkelse også vurderes nøye i det enkelte tilfelle (se referanser i ref. 1).

## Behandlingsstrategi

Standardbehandlingen av SPP har de siste 20 årene vært LHRH-agonist (15). Virkningsmekanismen er knyttet til desensitivisering og nedregulering av GnRH-reseptorene i hypofysen. Frigjøring av LH og FSH blir hemmet etter en kort periode med stimulering («flare-up»). Det har vært forsøkt med forskjellige administrasjonsformer, men subkutane injeksjoner har vist seg å være

mest nyttige. Depotpreparater av leuprorelin og triptorelin er mer effektive enn korttidsvirkende preparater og er å anbefale (16). I Norge anvendes i dag først og fremst leuprorelin, og dosen er vanligvis 3,75 mg gitt s.c. hver 3.-4. uke. Nylig har det vært publisert erfaringer med ennå mer langtidsvirkende depotpreparater (17), og det er mulig at regimer med injeksjon så sjelden som hver 3. måned kan bli aktuelt i framtiden.

Etter oppstart av behandling bør pasienten følges klinisk med undersøkelser av pubertets-tegn og tilvekst. I tillegg bør undersøkelse av skjelettalder utføres to ganger i året og ultralyd av genitalia interna en gang årlig. Vanligvis går bryst-utviklingen tilbake i løpet av noen måneder etter oppstart av behandlingen, tilveksthastigheten går

ned, benkjernemodningen bremses opp og uterus får mer prepubertal størrelse og utseende. Når det gjelder den endokrine oppfølging har det vanligvis vært ansett som tilstrekkelig med måling av LH, FSH og østradiol umiddelbart før neste injeksjon av leuprorelin for å sikre at verdiene er prepubertale. Dersom pasienten likevel har progresjon av sin pubertetsutvikling, må det gjøres ny LHRH-test (18). Konsekvensen ved positiv test vil være å korte ned på intervallet mellom injeksjonene evt. å øke dosen. I langtidsoppfølgingen vil også ultralyd av genitalia interna kunne være av stor nytte. Bæk Jensen og medarbeidere har vist godt samsvar mellom resultater av LHRH-test og ultralydfunn, før, under og etter behandling med GnRH-analog (19).

**Tabell 1**  
LHRH-test

<b>Forberedelse:</b>	Pasienten trenger ikke å være fastende.
<b>Beredskap:</b>	Ingen
<b>Utførelse:</b>	LHRH (Relefact-LHRH® eller Lutrefact® (Hoechst)) gis i.v. i støt. Dose: 2,5 µg/kg, inntil maksimalt 100 mg i.v.

**Blodprøver:**

Tid (min.)	Medikament	FSH	LH	Østradiol
Umiddelbart før testen		*	*	*
0	LHRH-injeksjon	*	*	
20		*	*	
60		*	*	
90		*	*	*

**Komplikasjoner:** Ingen utover minimale smerter knyttet til det å ha innlagt venflon.

**Tolking:** *LH-respons:* En LH stigning til >15 IE/L (Målt med Immulite 2000 (Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus)) i en av prøvene anses som sikker pubertal respons. En verdi i området 7-14 IE/L anses å ligge i grenseområdet og må vurderes opp mot klinikk og funn f. eks. ved ultralyd av genitalia interna. En maksimalverdi av LH < 6 IE/L anses som en sikker prepubertal respons.

*FSH-respons:* FSH vil stige etter pubertet. FSH alene vil imidlertid være av liten hjelp for å avklare om pubertet har begynt. En FSH-stigning som er lavere enn LH-stigningen (dvs endret FSH/LH-ratio etter stimulering) blir av noen også tolket som indikasjon på pubertal respons.

Behandling med GnRH-analog har vist seg å være trygg og effektiv. Bivirkninger som er sjeldne og vanligvis lite problematiske, kan være lokalt erythem eller mindre infiltrater på innstikkstedet. En av våre pasienter fikk imidlertid repeterte sterile abscesser som var så plagsomme at behandlingen måtte avsluttes. Dette er også beskrevet hos andre pasienter. Kvalme, hodeverk og hetetokter har også vært rapportert (20).

Etter seponering av den pubertetsutsettende behandlingen normaliseres aktiviteten i den nevrohypofysære-gonadale-aksen seg i løpet av få måneder. Første menstruasjon etter avsluttet behandling kommer gjennomsnittlig etter 1 år (21). Fertiliteten er også normal etter behandling (6). Bentetthet hos jenter som har gjennomgått behandling med GnRH-analog og nådd slutt-høyde er lik den hos jenter som ikke har fått slik behandling (22, 23).

## Effekt av behandling

Det finnes to hovedindikasjoner for å behandle SPP: 1) Unngå kort slutt-høyde, og 2) Sikre best mulig psykososial tilpasning. Det finnes likevel ingen entydig konsensus om behandlings-indikasjon (6).

## Vekst

Selv om svært tidlig pubertet kan gi kortere slutt-høyde, har det blitt klart i de senere år at ikke alle jenter med tidlig pubertetsutvikling trenger pubertetsutsettende behandling med tanke på å oppnå tilfredsstillende slutt-høyde (10, 24). De aller fleste jenter med premature thelarche eller kliniske bilder som ligger mellom prematur thelarche og SPP har god prognose for slutt-høyde og trenger av den grunn ikke behandling (25, 26, 27). Det er likevel godt kjent at enkelte pasienter med disse «normalvariantene» kan utvikle behandlings-krevende SPP, og derfor må jenter med disse kliniske bildene følges opp minst til fylte 9 år (27).

I en del studier er det rapportert slutt-høyde etter gjennomgått behandling med GnRH-agonist, men dessverre mangler randomiserte og kontrollerte studier. Carel et al. behandlet 58 jenter med gjennomsnittsalder  $7,5 \pm 1,3$  år med GnRH-agonist i  $3,7 \pm 1,5$  år (28). De fant at slutt-høyden økte med  $4,8 \pm 5,8$  cm i forhold til predikert høyde

før oppstart av behandling. I forhold til historiske pasienter økte slutt-høyden med 8,3 cm. Videre ble det konkludert med at behandling utover 11 års alder ikke var indisert, og at behandling så langt opp i alder muligens kunne medføre redusert slutt-høyde (28). Heger et al. behandlet 50 jenter med gjennomsnittsalder  $5,2 \pm 2,1$  år med GnRH-agonist i  $4,4 \pm 2,1$  år (21). Predikert slutt-høyde ved oppstart av behandlingen var  $154 \pm 9,6$  cm, mens slutt-høyde til jentene ble gjennomsnittlig  $160,6 \pm 8,0$  cm. Klein et al. beskrev 80 jenter med gjennomsnittsalder  $5,4 \pm 1,9$  år (29). Behandlingen med GnRH-agonist varte i  $5,7 \pm 2,1$  år, og slutt-høyden ble  $159,8 \pm 7,6$  cm. Dette var klart høyere enn predikert slutt-høyde ( $149,3 \pm 9,6$  cm), men likevel under midtforeldrehøyden ( $163,7 \pm 5,6$  cm). Effekten av behandlingen var størst ved behandlingsstart før 6 års alder. Slutt-høyden ble også større etter hvert som behandlingstiden ble lengre og til mindre forsinkelse det var i oppstart av behandlingen etter første pubertetstegn.

Det har vært påpekt at predikert slutt-høyde beregnet ut i fra Gruelich-Pyles metode, som er basert på jenter med gjennomsnittlig pubertetsutvikling, kan være upålitelig for høydeberegninger hos jenter med SPP (10). Dette gjør at det totalt sett er vanskelig å være trygg på at effekten er så pass god som vist i forrige avsnitt, også for de yngste jentene. Dette i seg selv skulle være godt nok argument for at det burde vært gjennomført kontrollerte studier (10). Rundt 75 % av jenter behandlet med GnRH-analog for pubertas precox oppnår slutt-høyde som er innen genetiske targethøyden, og > 90 % vil få slutt-høyde over 150 cm (6). Det har vært hevdet at dette er bedre enn hos ubehandlede pasienter (6), men sammenholdt med to større studier av ubehandlede jenter (30, 31), er det god grunn til å hevde at bekymringen for at jenter med tidlig pubertet får en lav slutt-lengde er overdrevet (10, 1).

Kombinasjonsbehandling med GnRH-agonist og veksthormon for å bedre tilvekst og øke slutt-høyde ved pubertas precox har tidligere vært diskutert i Pediatrik Endokrinologi (32). Foreløpig har tilleggsbehandling med veksthormon ikke noen plass om det samtidig ikke foreligger veksthormonmangel.

Selv om behandling av SPP med GnRH er effektiv med hensyn til å forbedre slutt-høyden, er tilveksthastigheten ofte redusert under behandling (33). Det har vært postulert at grunnen

til dette kunne være at med behandling ble serum østradiol supprimert under vanlige prepubertale verdier. En pilotstudie har vist at samtidig tilskudd av lavdose østradiol (8 µg daglig) kan forbedre veksthastigheten uten å gi akselerasjon av skjelettmodningen (34). Flere studier er imidlertid nødvendige før en kan anbefale tilleggsbehandling med lavdose østrogener i klinisk praksis.

Det betyr at slik status er i dag har behandling med GnRH-analog hos jenter med pubertetsstart etter 8 års alder ingen plass om hensikten er at man ønsker å øke slutthøyden. Hos jenter mellom 7 og 8 år er effekten usikker, mens hos yngre jenter er det trolig at behandling med GnRH-agonist vil føre til at de i større grad enn uten behandling vil kunne ta ut sitt genetiske vekstpotensiale. Det er viktig å være ærlig omkring dette i informasjonen til foreldrene, slik at det ikke skapes urealistiske forventninger til hva behandlingen kan utrette.

## Psykologiske og psykososiale aspekter

Det er meget lett å forstå de store praktiske og psykologiske utfordringer en svært tidlig pubertet kan ha for en jente. På tross av dette foreligger det få studier som har tatt for seg de psykososiale konsekvensene av tidlig pubertet (6). Det er imidlertid rapportert at flere jenter kan få problemer i skolesituasjonen, både fordi jentenes adferd endres og fordi de ser klart eldre ut enn både den kronologiske alder og den psykologiske modning tilsier (35). Svært tidlig menarche byr også på praktiske problemer (35). Jenter med SPP debuterer tidligere seksuelt (36). Ellers antas det å være en klar økt risiko for seksuelle overgrep, all den tid det her dreier seg om jenter som kan være kommet langt i kroppsmodning, samtidig som de fortsatt vil kunne være umodne og naive.

De psykososiale aspekter må derfor tillegges vesentlig vekt når det skal avgjøres om pubertetsutsettende behandling skal iverksettes eller ikke. Det er viktig å vurdere dette individuelt og i dialog med foreldrene, samt at relevante tilleggshandikap som forsinket utvikling tillegges nødvendig vekt.

## Oppsummering

Pubertas precox hos jenter defineres som begynnende pubertetsutvikling før 8 års alder eller menarche før 9 års alder. De fleste tilfeller av SPP er idiopatiske, men det er likevel viktig å gjennomføre en systematisk, grundig utredning for å utelukke eventuelle behandlingskrevende underliggende årsaker. Hensikten med pubertetsutsettende behandling er å unngå lav slutthøyde og sikre god psykososial tilpasning.

Pubertetsstart etter 8 års alder fører ikke til reduksjon av slutthøyden, mens pubertetsutvikling hos yngre jenter øker risikoen for kortvoksthet. Dersom det foreligger rask pubertetsprogresjon og samtidig meget avansert skjelettmodning øker sjansen for redusert slutthøyde. Langsomt utviklende former av pubertas precox («thelarche variant») kompromitterer ikke slutthøyden og trenger ikke behandling. Ved vurdering av evt. behandling for SPP må psykologiske og psykososiale aspekter tillegges stor vekt.

## Referanser

1. Aarskog D, Juliusson PB, Bjerknes R. Pubertas precox hos jenter - en oppdatering. *Pediatric Endokrinologi* 2003;17:6-14.
2. Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders I: MA Sperling, red. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2002. S.455-518.
3. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1074-80.
4. Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB. Estrogen levels in childhood determined by a ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994;94:2475-80.

5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
6. Partsch C-J, Heger S, Sippel WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48
7. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and etiology. *Arch Dis Child* 1994;70:116-8.
8. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzalez ML, Fawe L, Franchimont P. Effect of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Hormone Research* 1992;38(suppl 1):97-105.
9. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in adopted children. *Hormone Res* 2002;57:1-9.
10. Kelnar CJH, Stanhope R. Height prognosis in girls with central precocious puberty treated with GnRH analogues. *Clin Endocrinol* 2002;56:295-6.
11. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-9.
12. Sehested A, Juul A, Andersson AM, Petersen JH, Muller J, Skakkebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal and adolescent girls and adult women: Relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, FSH, LH and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1634-40.
13. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3539-44.
14. 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.
15. Comite F, Cutler GB Jr, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. A preliminary report. *New Engl J Med* 1981;305:1546-50.
16. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca F, Tato L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13(suppl.1):771-80.
17. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4111-6.
18. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:369-76.
19. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105-8.
20. Tonini G, Lazzarini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13:795-803.
21. Heger S, Partsch C-J, Sippel WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
22. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tato L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1096-1101.
23. Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SLS, Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:506-12.
24. Hagenäs L. Människans pubertetstillväxt - kan den påverkas? *Pediatrisk Endokrinologi* 2003;17:15-25.
25. Stanhope R, Brook CD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinologica* 1990;123:481-6.
26. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: Initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
27. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-25.
28. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for cen-

- tral precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1973-8.
29. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4711-6.
  30. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. *Am J Dis Child* 1968;115:309-21.
  31. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J, Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126:955-8.
  32. Bjerknes R, Júlíusson PB, Aarskog D. Kommentar: Kombinasjonsbehandling med veksthormon og GnRH-analog: Hva vet vi i dag om effekt på sluttlengde? *Pediatrik Endokrinologi* 2001;15:36-41.
  33. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G, Battini R. Growth velocity and serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Acta Paediatr* 1993;82:261-6.
  34. Lampit M, Golander A, Guttman H, Hochberg Z. Estrogen min-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:687-90.
  35. Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Klein RP. Behavioural problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J Pediatr* 1985;106:156-60.
  36. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Idiopathic precocious puberty in girls: long-term effects on adolescent behaviour. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;279:247-53.