

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

ring). Dette misforhold understreger risikoen for hukommelsesbias ved kostinterviewundersøgelser.

Korrespondance: *Jeanette Schubert*, Kodrivervænget 45, DK-5250 Odense SV.
E-mail: *jeanette_schubert@yahoo.dk*

Antaget den 27. juni 2003.
Odense Universitetshospital, Børneafdeling H.

Litteratur

1. Devlin J, Stanton RHJ, David TJ. Calcium intake and cows' milk free diets. *Arch Dis Child* 1989;64:1183-93.
2. Henriksen C, Eggersbø M, Halvorsen R et al. Nutrient intake among two-year-old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89:272-8.
3. Andersen NL. Nyt fra levnedsmiddelstyrelsen om danskernes fødevarer. *LST NYT*, dec. 1996.
4. Isaksson B. Metodologiska problem vid kostvaneundersøkelser i analytiska studier. *Scand J Nutr/Näringsforsk* 1998;42:50-5.
5. Olsen J, Overvad K, Juul S. Analytisk epidemiologi – en introduktion. København: Munksgaard, 1994.
6. Juvonen P, Jakobsson I, Lindberg T. Macromolecular absorption and cows' milk allergy. *Arch Dis Child* 1990;65:300-3.
7. Joachim G. The influence of time on dietary data: differences in reported summer and winter food consumption. *Nutr Health* 1997;12:33-43.
8. Champe PC, Harvey RA. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. New Jersey: J.B. Lippincott Company, 1987.
9. Eastwood MA, Passmore R. *Human nutrition and dietetics*. 8. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
10. Engelmann MDM. Kødindtagets betydning for jernstatus i slutningen af barnets første leveår [ph.d.-afhandling]. Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, Forskningsinstitut for Human Ernæring, 1996.

Pubertas praecox som følge af juvenil hypotyrose

Grete Teilmann & Anders Juul

Pubertas praecox (abnormt tidlig pubertet) er en relativt sjælden forekommende tilstand med forskellig ætiologi. Ved spontant forløbende pubertas praecox reduceres sluthøjden [1], og dertil kommer de psykologiske problemer, der er knyttet til for tidlig pubertetsudvikling. Den normale pubertet starter efter otteårsalderen hos piger og efter niårsalderen hos drenge. Hvis et barn udvikler sekundære køns karakterer tidligere end dette, kan det dreje sig om behandlingskrævende pubertas praecox eller alternativt om varianterne præmatur adrenarche eller præmatur thelarche, der ikke er behandlingskrævende. For at skelne mellem disse tilstande er videre udredning nødvendig. Definitivt skelner man mellem: a) central, gonadotropinafhængig pubertas praecox med aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen og b) perifer, gonadotropinafhængig pubertas praecox med perifer kønshormonproduktion. Central pubertas praecox kan skyldes læsioner i centralnervesystemet (CNS), og betegnes da organisk pubertas praecox. I langt de fleste tilfælde finder man dog hverken perifer eller organisk pubertas praecox, og tilstanden benævnes da idiopatisk central pubertas praecox. Piger rammes hyppigere af idiopatisk pubertas praecox end drenge (23:1) [2].

Hypotyrose kan i sjældne tilfælde være årsag til udvikling af pubertas praecox [3]. Hashimotos thyroiditis er den hyppigste årsag til erhvervet hypotyrose hos børn, og incidensen kan være så høj som 1% blandt skolebørn. Denne autoimmune lidelse rammer piger 4-7 gange hyppigere end drenge, med den højeste forekomst omkring puberteten. Vi præsenterer en sygehistorie, hvor uerkendt hypotyrose sandsynligvis har ført til sekundær udvikling af central pubertas praecox, og gennemgår litteraturen på området.

Sygehistorie

En syv år gammel pige blev henvist med diagnosen pubertas praecox. Der havde været en ukompliceret graviditet, fødsel og neonatalperiode. Der var ingen anamnesticke holdepunkter for alvorlige CNS-infektioner eller hovedtraumer og ingen kendt eksponering for hormonholdig kosmetik, creme eller medicin. Der var ingen familiær disposition for pubertas praecox, hypotyrose eller autoimmune lidelser i øvrigt. Den begyndende brystudvikling blev første gang bemærket i femårsalderen. Tilstanden blev tolket som præmatur thelarche, og patienten blev derefter fulgt med årlige, kliniske kontroller. Patienten havde igennem flere år klaget over obstipation, som i perioder blev behandlet med laksantia. Forældrene havde bemærket let hukommelses- og koncentrationsbesvær hos patienten, men der var ingen klager over træthed, kuldsår, hæshed eller vægtøgning. På henvisningstidspunktet var patienten 7,7 år gammel, og hun blev drillet i skolen med den tydelige brystudvikling. Klinisk fremtrådte patienten eutyroid, uden struma. Mamma-udviklingen svarede til Tanner-stadie B4 og pubesbehåringen til stadie 2. Der var aksilsved, men ingen aksilbehåring. På vækstkurven sås vækstacceleration fra femårsalderen (**Fig. 1**). Den estimerede sluthøjde var 17 cm lavere end man kunne forvente ud fra forældrenes højde (153,0 cm (≤ 2 SD) vs. 170,3 cm (0,7 SD)). Radiologisk fandtes betydelig avanceret knoglealder (mellem 10 år og 12 år). En MR-skanning af cerebrum med kontrast viste normale forhold. En UL-skanning af genitalia interna viste bilateral follikeldannelse og synligt, proliferativt endometrieecko, hvilket var mere udviklet end normalt for alderen. Efter stimulation med *gonadotropin releasing hormone* (GnRH)-analog fandtes forhøjede gonadotropiner foreneligt med et pubertalt respons

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

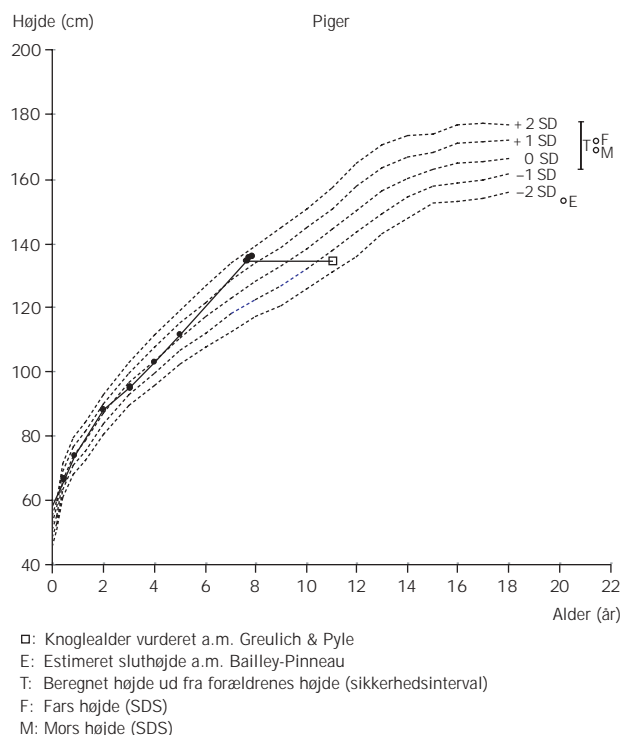


Fig. 1. Vækstkurve for patient med hypothyrose og pubertas praecox.

(i Tabel 1 ses laboratorieværdierne). Thyroideastimulerende hormon (TSH) var markant forhøjet, mens T_4 og frit T_4 begge var lave. Thyroglobulinantistofniveauer var forhøjet (130 U/ml (normal <60 U/ml)), men der fandtes negativ thyroideaperoxidaseantistof.

Med diagnoserne central pubertas praecox og Hashimotos thyroditis blev patienten sat i behandling med GnRH-analog (leuprorelin 3,75 mg) og levothyroxin. Ved en kontrol fire uger senere var brystspændingen aftaget, og afføringen var

Tabel 1. Pubertetsudvikling samt thyroideaparametre, gonadotropiner og østradiol hos en patient med hypothyrose og pubertas praecox.

| Alder (år) | 7,6 | 7,8 ^a | 7,9 | Referenceinterval |
|--|--------------------|------------------|---------------|-------------------|
| Pubertetsudvikling | B 4* PH 2* | B 4* PH 2* | B 4* PH 2* | B1 PH 1 |
| Thyroideastimulerende hormon | 48,6* | 5,48* | 2,92 | 0,80-3,48 µU/l |
| T_4 | 58* | 104 | 119 | 82,6-150,6 nmol/l |
| Frit T_4 | 8,1* | 13,7 | 17,1 | 12,9-24,5 pmol/l |
| T_3 | 1,8 | 2,3 | 2,3 | 1,9-3,5 nmol/l |
| Frit T_3 | 4,1 | 4,6 | 5,5 | 3,58-10,75 pmol/l |
| Luteiniserende hormon (LH)-basalværdi | 0,35* | 0,83* | 0,96* | <0,05 U/l |
| LH-peak ^b | 13,4* ^b | | | |
| Follikelstimulerende hormon (FSH)-basalværdi | 5,54 | 0,45 | 0,64 | 0,16-2,96 U/l |
| FSH-peak ^b | 13,2* ^b | | | |
| Østradiol | 58* | <18 | <18 | <20 pmol/l |

Værdier uden for normalområdet er mærket med *.

a) 4 uger efter start af leuprorelin- og levothyroxinbehandling.

b) Gonadotropiner målt 30 min efter indgift af relefact 100 µg i.v.

normaliseret. To måneder efter behandlingsstart var TSH og frit T_4 i normalområdet. Forældrene havde observeret, at patientens hukommelse og koncentrationsevne var væsentlig bedre end før behandlingsstarten.

Diskussion

Juvenil hypothyrose ledsages ofte af nedsat vækst og forsinket pubertetsudvikling. Den tilsyneladende paradoksale udvikling af pubertas praecox blev beskrevet første gang i 1905 hos en pige med kongenit hypothyrose, der udviklede pubertas praecox i forbindelse med midlertidigt ophør af thyroideahormonsubstitution [4]. Der er siden blevet publiceret flere kasuistiske meddelelser og meddelelser om enkelte serier af patienter med hypothyrose og pubertas praecox [5, 6].

Gennemgående har man fundet nedsat højdevækst og retarderet knoglealder hos patienterne [5]. Hos piger ses almindeligvis isoleret brystudvikling ofte ledsaget af galaktorré. Tilstanden kan også debutere med vaginalblødning (isoleret præmatur menarche) [7], og i flere tilfælde er der fundet multiple ovariecyster [8], mens den androgenafhængige pubesbehåring ofte er sparsom [6]. Substitution med L-thyroxin har i størstedelen af de tidligere beskrevne tilfælde resulteret i ophør af vaginalblødninger og spontan regression af sekundære køns-karakteristika [3, 4, 6, 8]. Man kender endnu ikke den patofysiologiske mekanisme bag kombinationen af høj TSH og sekundær udvikling af pubertas praecox. TSH, follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) er alle glykoproteiner med en fælles α -subunit og specifikke β -subunits. Det er foreslået, at overlap i syntesen af glykoproteinerne i forbindelse med øget hypotalamisk thyreotropin releasing hormone (TRH)-sekretion kunne føre til øget sekretion af gonadotropiner [3]. En alternativ teori er, at TSH direkte kan binde til FSH-receptorer i ovarierne og dermed stimulere østradiolsekretion. I in vitro-studier har man således vist, at TSH kan binde sig til FSH-receptoren, og dermed kan store mængder cirkulerende TSH teoretisk udøve sufficient FSH-lignende aktivitet hos præpubertale børn med lave FSH-koncentrationer [9].

Det er bemærkelsesværdigt, at der hos vores patient har været accelererende højdevækst og øget knoglemodning under samtidig hypothyrose. Efter gennemgang af litteraturen har vi kun fundet ét lignende tilfælde, beskrevet hos en pige med kongenit, tilsyneladende velreguleret hypothyrose, der fik central pubertas praecox [10]. På baggrund af den fremskredne pubertetsudvikling, den avancerede knoglealder og de forhøjede gonadotropiner opfyldte patienten de diagnostiske kriterier for GnRH-afhængig central pubertas praecox. Det er teoretisk muligt, at der ikke er nogen relation mellem patientens hypothyrose og pubertas praecox. Det er på den anden side også muligt, at L-thyroxin substitution alene kunne have standset den tidlige pubertetsudvikling. Imidlertid var knoglekernemodningen så avanceret, at vi ikke fandt det forsvarligt at forsøge dette behandlingsregime primært af hensyn til ud-sigterne til lav sluthøjde.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Konklusion

Juvenil hypothyrose forekommer hos op til 1% af alle børn og rammer oftest piger. I sjældne tilfælde ledsages tilstanden af pubertas præcox, der oftest viser sig ved præmatur brystudvikling. Hos børn med pubertas præcox bør mulig hypothyrose derfor have in mente.

Korrespondance: Grete Teilmann, Afdeling for Vækst og Reproduktion, GR 5064, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: gteilmann@rh.dk

Antaget den 24. juli 2003.
H:S Rigshospitalet, Afdeling for Vækst og Reproduktion.

Litteratur

1. Thamdrup E. Precocious sexual development. København: Munksgaard, 1961.
2. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC et al. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Arch Dis Child 1994;70:116-8.
3. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J Pediatr 1960;57:416-35.
4. Kendle FW. Case of precocious puberty in a female cretin. BMJ 1905;246.
5. Costin G, Kershner AK, Kogut MD et al. Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty. Pediatrics 1972;50:881-9.
6. Barnes ND, Hayles AB, Ryan RJ. Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1973;48:849-56.
7. Dhanwal D, Tandon N. Isolated menarche and multicystic ovaries in a 7½ year girl with hypothyroidism. Indian Pediatr 2001;38:432-3.
8. Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh P et al. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1988;28:479-86.
9. Anast JN, Flack MR, Froehlich J et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:276-9.
10. Asami T, Kikuchi T, Kamimura T et al. Precocious puberty in a girl with congenital hypothyroidism receiving continuous L-thyroxine-replacement therapy. Pediatr Int 2001;43:87-90.

Mastoiditis forårsaget af *Fusobacterium necrophorum*

Marianne Søndergård-Petersen & Kjell Tvetervås

Akut mastoiditis er i de seneste årtier blevet en sjælden komplikation til otitis media hos børn. Årsagen til dette er ukendt, men faktorer som lavere bakterievirulens, ændringer af bakteriesammensætning ved akut otitis media (AOM), udbredt anvendelse af antibiotika og bedre socioøkonomiske forhold har været diskuteret. Bakteriemønsteret afviger fra det, man sædvanligvis ser ved AOM, og de hyppigst forekommende bakterier er *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negative* og *Haemophilus influenza*. Anaerobe bakterier udgør mindre end 1% [1].

Selv om anaerobe bakterier ofte forekommer isoleret ved kronisk otitis media ses de sjældent isoleret ved AOM [2].

Vi beskriver to patienter med akut mastoiditis forårsaget af den anaerobe bakterie, *Fusobacterium necrophorum* (FN).

Sygehistorier

I. En toårig, tidligere fuldstændig rask pige blev indlagt med venstresidig mastoiditis. En uge forud for indlæggelsen havde hun haft flåd fra venstre øre og var subfebril i to dage. I tre døgn forud for indlæggelsen var øret blevet tiltagende strittende og hævet med udtalt periorbital hævelse.

Der fandtes udtalt fluktuation bag øret, barnet var højfebrilt og lettere akut medtaget. Der blev foretaget akut kortikal mastoidektomi med udtømmning af en stor subperiostale absces og trommehindetubulation med udtømmelse af *glue*. Initialt påbegyndtes der behandling med penicillin intrave-

nøst (i.v.), postoperativt ændredes antibiotika til Anhyphen (ampicillin) i.v.

Podning fra abscessen viste mange kolonier af FN, der var følsomme for penicillin og metronidazol. Efter podesvar skiftedes til penicillinbehandling i alt i tre uger. Den periorbitale hævelse svandt spontant efter to døgn, hvor barnet ligeledes var relativt upåvirket. Der var sekretion fra drænet retroaurikulært i en uge og persisterende flåd fra drænet i mellemøret i en måned. Barnet kontrolleredes afsluttende en måned postoperativt.

II. En 14 måneder gammel, tidligere rask pige blev indlagt med venstresidig mastoiditis. Barnet havde i seks dage forud for indlæggelsen været højfebril, 40,6°C og tiltagende alment påvirket. Fire dage forud for indlæggelsen påbegyndtes der behandling med penicillin pga. bilateral akut otitis media med spontan perforation og flåd fra venstre øre. Fire dage forud for indlæggelsen var øret tiltagende strittende.

Man fandt fluktuation bag øret, og barnet var slapt og højfebrilt. Der blev foretaget akut kortikal mastoidektomi, hvor der blev udtømt en stor absces. Podning derfra viste FN, hvorfor behandlingen suppleredes med metronidazol i.v. Efter ti dage blev der givet penicillin peroralt som monoterapi i yderligere en måned.

I forløbet gendannedes abscessen retroaurikulært flere gange. Der var pussekretion fra den granulerende kavitet i tre uger. Barnet var alment påvirket to uger postoperativt og ind-