

# Perifer pubertas præcox som bivirkning i forbindelse med østrogenbehandling af labial adhærens hos en syvårig pige

Line Cleemann & Kirsten Holm

Pubertas præcox (PP) hos piger er udvikling af sekundære køns karakterer før otteårsalderen. PP inddeles i central gonadotropinafhængig PP med præmatur aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen og perifer gonadotropinafhængig PP med perifer kønshormonproduktion eller eksogen østrogenpåvirkning. Central PP kan skyldes læsioner i centralnervesystemet. Ofte er tilstanden dog idiopatisk [1]. Labial adhærens er en erhvervet tilstand med sammenklistring af de små kønslæber.

Ætiologien er ukendt hos præpubertale piger, men tilstanden er sandsynligvis relateret til lavt østrogenniveau i kombination med lokal irritation. Symptomatiske tilfælde behandles kortvarigt med lokalt østrogen eller manuel separation [2]. Vi beskriver en sygehistorie, hvor behandling af labial adhærens med lokalt østrogen resulterede i perifer PP.

## SYGEHISTORIE

En syvårig pige fik vaginal kløe og sammenklistrede kønslæber. Hun blev via egen læge behandlet med østradiol 0,6 mg/ml lokalt en gang dagligt i fire uger. Symptomerne recidiverede efter kort tid og blev behandlet med østradiol i ukendt dosis to gange dagligt i seks uger. Under denne behandling fik pigen humørsvingninger, ømme brystvorter, pubesbehåring og blodigt vaginalt udflåd af en uges varighed.

På henvisningstidspunktet, hvilket var to uger efter ophør af behandlingen, var pigen normalvægtig og havde brystudvikling svarende til Tanner-stadium B3 og pubesbehåring svarende til stadium P3. Der var ingen aksilbehåring. Labia majora var adhærente og hyperpigmenterede, men kunne manuelt adskilles. Der var ingen klitoris hypertrofi. Vækstkurven var uden tegn på vækstspurt, og knoglealderen var ikke avanceret.

Blodprøver viste normale forhold (Tabel 1). En gonadotropin releasing hormone (GnRH)-test viste et præpubertalt respons (Tabel 1). En ultralydskanning viste en uteruslængde på 3,7 cm uden endometrie-ekko (referenceinterval:  $3,06 \pm 0,55$  cm [3]). Højre ovarium var uden cyster, venstre ovarium kunne ikke ses. MR-skanning af cerebrum viste et hypofysært mi-

kroadenom, der var 4,5 mm i diameter og uden klinisk betydning.

Da pigen var syv et halvt år regredierede pubertetsudviklingen til Tanner-stadium B1 og P2. Der var humørsvingninger, men ingen vaginalblødninger. En GnRH-test viste uændret præpubertalt respons (Tabel 1). Da pigen var otte år, var Tanner-stadiet B2 og P2-3. Pigen havde aksilsved, men ingen behåring. Der var fortsat ingen tegn til vækstspurt eller avanceret knoglealder. GnRH-test, synactentest og androgenstatus viste normale forhold (Tabel 1).

## DISKUSSION

Perifer PP hos denne patient blev formentligt udløst af systemisk absorption af eksogen appliceret østrogen. Dette understøttes af de parakliniske undersøgelser og regression af pubertetsudviklingen efter behandlingsophør. Pubesbehåring er derimod ikke en kendt bivirkning i forbindelse med østrogenbehandling.

Den skyldtes sandsynligvis præmatur adrenarache trods normal paraklinik. Ligeledes kunne forklaringen på den recidiverende brystudvikling i otteårsalderen, på trods af at prøverne viste præpubertalt stadium, være en begyndende, centralt udløst PP sekundær til ophør med eksogen østrogenbehandling.

Labial adhærens er et velkendt fænomen hos præpubertale piger. Lavt østrogenniveau og prædisposition for vulvovaginitis er betydende faktorer [4]. Labial adhærens er ofte asymptomatisk med spontan bedring i den tidlige pubertet. Sværere tilfælde med dysuri eller recidiverende vulvovaginitis kan behandles lokalt med østrogenholdig gel [2]. Konsensus om dosis og varighed findes ikke, men generelt anvendes der en minimal mængde østrogenholdig creme beregnet til lokal genital anvendelse 2-3 gange dagligt i to uger [5].

Risikoen for bivirkninger er derved lille. Dog ses der forbigående hyperpigmentering af kønslæberne, og det er velkendt, at også lokalt østrogen absorberes systemisk og ved længerevarende brug kan resultere i symptomer, der er forenelige med perifer PP [2].

## KASUISTIK

Børneafdelingen,  
Hillerød Hospital

TABEL 1

Pubertetsudvikling og kønshormoner.

	Alder, år				Referenceinterval
	0	7	7,5	8	
Vægt, kg	–	29,7	–	33,6	–
Højde, cm	–	132,5	–	139,5	–
BMI, kg/m <sup>2</sup>	–	16,9	–	–	<17,9 <sup>a</sup>
Fødselsvægt, kg	4	–	–	–	–
Pubertetsudvikling	–	B3 <sup>b</sup>	B1	B2 <sup>b</sup>	B1
	–	P3 <sup>b</sup>	P2 <sup>b</sup>	P2-3 <sup>b</sup>	P1
<i>GnRH-test</i>					
LH-basalværdi, IE/l	–	<0,1	<0,1	<0,1	–
LH-peak <sup>c</sup> , IE/l	–	0,6	1,0	0,6	–
FSH-basalværdi, IE/l	–	<0,3	<0,3	<0,3	–
FSH-peak <sup>c</sup> , IE/l	–	2,5	5,3	7,4	–
<i>Synactentest</i>					
17-OH-progesteron-basalværdi, nmol/l	–	–	–	<1,5	–
17-OH-progesteron-peak <sup>d</sup> , nmol/l	–	–	–	5,0	≤35 <sup>a</sup>
Prolaktin, mIE/l	–	88	–	–	<560
Cortisol, nmol/l	–	183	–	–	138-635
Østradiol, pmol/l	–	<18	<18	<18	<20 <sup>a</sup>
Testosteron (total), nmol/l	–	0,3	–	0,38	0,11-1,1 <sup>a</sup>
Testosteron (frit), nmol/l	–	0,0025	–	0,0046	0,0008-0,013 <sup>a</sup>
SHBG, nmol/l	–	109	–	78	55-260 <sup>a</sup>
Androstendion, nmol/l	–	0,43 <sup>b</sup>	–	0,07 <sup>b</sup>	0,77-4,3 <sup>a</sup>
Dihydrotestosteron, nmol/l	–	0,19	–	0,32	0,10-0,89 <sup>a</sup>
DHEAS, nmol/l	–	490	–	830	270-3.000 <sup>a</sup>
<i>Prøver inden for referenceinterval</i>					
IGF	–	–	–	–	–
Humant choriongonadotropin	–	–	–	–	–
Inhibin B	–	–	–	–	–
Alfaføtoprotein	–	–	–	–	–
Bilirubin	–	–	–	–	–
ASAT	–	–	–	–	–
Basisk fosfatase	–	–	–	–	–
Thyrotropin	–	–	–	–	–
Thyroxin	–	–	–	–	–
T3-test	–	–	–	–	–
T4 (frit)	–	–	–	–	–

ACTH = adrenokortikotrop hormon; ASAT = aspartataminotransferase; BMI = *body mass index*; DHEAS = dehydroepiandrosteron; FSH = follikelstimulerende hormon; GnRH-test = *gonadotropin releasing hormone-test*. IE = internationale enheder; IGF = *insulin-like growth factor*; LH = luteiniserende hormon; SHBG = kønshormonbindende globulin.

a) Aldersafhængigt referenceinterval. b) Værdi uden for referenceinterval. c) Gonadotropiner målt 30 min efter indgift af relefact 100 mikrogram intravenøst. Pubertalt respons defineret som LH-peak > 6 IE/l og LH/FSH-ratio > 1. d) Målt 60 min efter indgift af 0,25 mg ACTH.

Grundig anamnese og differentialdiagnostiske overvejelser om tilstedeværelse af et fremmedlegeme eller seksuelt overgreb er vigtige i alle tilfælde.

## KONKLUSION

Labial adhærens ses hyppigt hos præpubertale piger og bedres ofte spontant i den tidlige pubertet. Pubertas praecox er en velkendt bivirkning i forbindelse med længerevarende behandling med østrogenholdig creme og bør kun anvendes til præpubertale piger efter grundig overvejelse og med stor forsigtighed.

**KORRESPONDANCE:** Line Cleemann, Børneafdelingen, Hillerød Hospital, 3400 Hillerød. E-mail: licle@noh.regionh.dk

**ANTAGET:** 5. oktober 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 15. november 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

- Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-93.
- Omar HA. Management of labial adhesions in prepubertal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000;13:183-5.
- Herter LD, Golendziner E, Flores JAM et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-46.
- Joishy M, Ashtekar CS, Jain A et al. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? *BMJ* 2005;330:186-8.
- Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:241-4.

Den medicinske behandling af labial adhærens har varierende succes. Undertiden er manuel separation indiceret, hvilket bør udføres med stor forsigtighed [5]. Behandlingsindikation og metode hos præpubertale piger bør overvejes nøje. I asymptomatiske og lettere tilfælde kan almene råd være sufficente.