

Idiopatisk pubertas praecox hos piger

Dorte Lydum Senning¹, Mariane Rix¹, Graziella Andersen² & Tina Lund Leunbach¹

STATUSARTIKEL

Børneafdelingen,
Aalborg Universitets-
hospital
Radiologisk Afdeling,
Aalborg Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2019;181:V02190130

Hos piger er definitionen på pubertas praecox (PP) brystudvikling før otteårsalderen [1]. PP er væsentligt hyppigere hos piger end hos drenge (8:1) [2]. I 2001 var prævalensen i Danmark 1:500 [3]. Flere studier har vist, at piger i dag er yngre ved pubertetens indtræden end tidligere [4-6]. Afroamerikanske og latinamerikanske piger går tidligere i pubertet end kaukaside piger, og internationalt adopterede piger har også en øget risiko for tidlig pubertetsudvikling [7]. Ud over associationen til etnicitet mener man, at bedre levestandard, ernæring og overvægt er medvirkende årsager til den øgede forekomst [4, 5, 8].

KLINIK

Det første tegn på pubertet hos piger er ofte øget væksthastighed [9]. Da brystudvikling er mere iøjnefaldende og bekymrende for forældre, er denne observation tit årsagen til henvendelse. Ud over brystudvikling medierer østrogen hypertrofi af labia majora og minora, afblegning af vaginalslimhinden og vaginalt udflåd. Svedproduktion og pubesbehåring hos piger skyldes

Hovedbudskaber

- ▶ Pubertas praecox hos piger er ofte idiopatisk.
- ▶ Øget væksthastighed er ofte det første tegn på pubertet hos piger.
- ▶ Blandt 7-8-årige kan man ved observation over en 3-6-månedersperiode identificere patienter, der har progressive tilfælde og bør tilbydes behandling.

derimod androgen produktion initialt fra binyrerne, og senere i puberteten bidrager også en tiltagende androgenproduktion i ovarierne [10].

Til klinisk vurdering af pubertetens udvikling anvendes Marshall-Tanner-skalaen [11], som beskriver puberteten i stadierne 1-5 for B (bryst) og P (pubesbehåring). Stadium 1 svarer til infantile forhold. Stadium 2 beskriver starten af puberteten med lige netop palpabelt kirtelvæv under areola, og begyndende pubesbehåring med terminale hår på labia majores. Stadium 5 svarer til fuld pubertetsudvikling [11]. Stadium 2-4 varer hvert normalt ca. seks måneder, og den samlede pubertetsudvikling for piger forløber således over 2-3 år [5]. De fleste har menarche i Tannerstadium B4 [12].

Ved PP begynder puberteten for tidligt. Ud over starttidspunkt er det vigtigt at differentiere, om kadencen af pubertetsudviklingen er normal eller hastigt progredierende [13]. Ved sidstnævnte kan Tannerstadijerne vare få uger til måneder, men menarche kan også forekomme uden forudgående pubertetstegn [2]. En patologisk årsag er hyppigst ved yngre alder og dysharmonisk pubertetsudvikling [14].

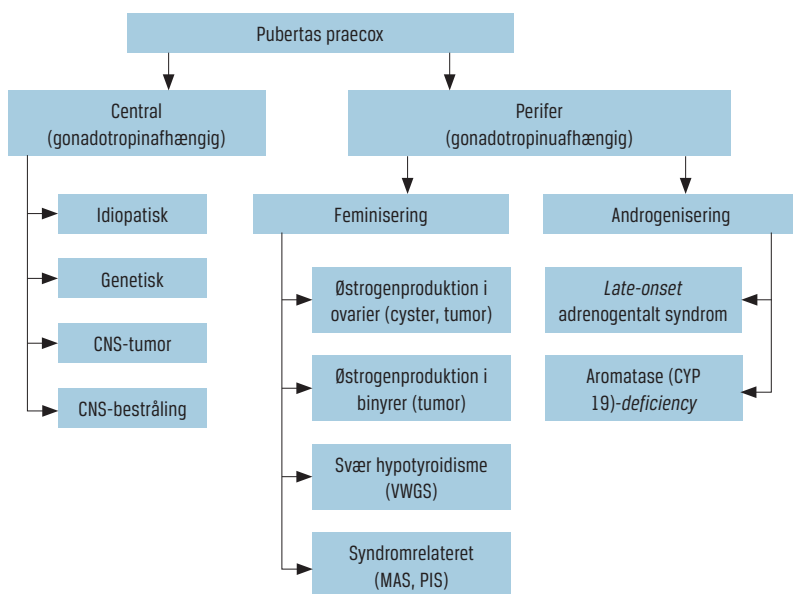
PATOFYSIOLOGI

Puberteten igangsættes, når pulsatil frigørelse af gonadotropinfrisættende hormon (GnRH) fra hypothalamus begynder [10]. Herved stimuleres hypofysen til dannelse af gonadotropiner. Under puberteten stiger niveauet af luteiniserende hormon (LH) langsomt, hvilket stimulerer ovariets granulosa-celler til produktion af androsten-dion og testosteron, der aromatiseres til østrogen [15]. Gonadotropinafhængig PP (central PP (CPP)) er kendetegnet ved for tidlig aktivering af denne ellers normale kaskade [1, 16].

Ved CPP er 90% af alle tilfælde idiopatiske (Figur 1) [16]. Hos piger < 4 år er hypothalamisk hamartom imidlertid den hyppigste årsag til CPP (Figur 2) [1, 16]. Det er en nonneoplastisk kongenit tumor, som kan

FIGUR 1

Pubertas praecox er hyppigst centralt udløst, og sjældnere er en perifer årsag udløsende. Perifer årsag kan give forskellige symptomer (feminisering/androgenisering), og ofte er udviklingen mere abnorm og pigerne yngre.



CNS = centralnervesystem; MAS = McCune Albrights syndrom; PIS = Peutz-Jeghers' syndrom; VWGS = van Wyk-Grumbachs syndrom

være associeret med gelastiske anfald og psykomotorisk forsinkelse [16, 17]. Andre tumorer i centralnervesystemet (CNS), anatomiske forandringer og inflammatoriske årsager kan også ses. Reaktivering af hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen sker ved pubertetens indtræden via et komplekst netværk af gener, neurotransmittorer og neuronale interaktioner i hypothalamus [2]. Der er på hypothalamisk niveau identificeret flere genetiske markører, som spiller en rolle [18-20]. Mutationer i kisspeptin og dennes receptor (KISS1 og KISS1R) kan medføre øget pulsativ frigivelse af GnRH i hypothalamus, hvilket er påvist i familiære tilfælde af PP [18].

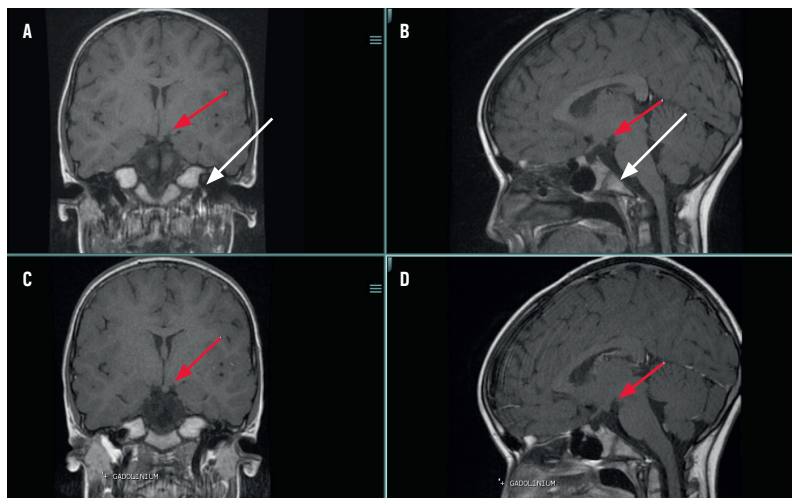
I flere studier har man beskrevet mutationer i makrorin-RING-fingerprotein 3 (*MKRN3*)-genet hos familier med ophobning af PP. *MKRN3* har inhiberende effekt på GnRH-sekretionen [20]. Mutationer i *MKRN3* nedarves autosomt dominant og er den hyppigst kendte årsag til idiopatisk CPP [19]. *Delta-like homolog 1 (DLK1)* er et paternelt nedarvet gen, som har betydning for proliferation og celledifferentiering i hypothalamus [21]. Der er også mistanke om, at mutationer i *DLK1* kan bidrage til CPP.

Gonadotrophinafhængig PP (perifer PP (PPP)) kendetegnes ved autonom kønshormonproduktion uden aktivering af hypothalamus-hypofyse-aksen (Figur 1) [14]. PPP forekommer sjældent (1:5.000-1:10.000) [22]. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet var i et studie 5,4 år [23]. Funktionelle ovariecyster (FOC) med ledsagende brysthævelse, med eller uden vaginalblødning, er den hyppigste årsag til PPP hos små piger [22, 23]. McCune-Albright's syndrom (MAS) (aktiverende *guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating*-mutation) kan have overlappende klinisk udtryk med FOC. Ikke alle piger med MAS har *café au lait*-pletter, fibrøs dysplasi eller anden endokrinopati, og derfor er det vigtigt at undersøge for tegn herpå [23]. Accidentiel eksogen østrogenpåvirkning oftest fra p-piller ses specielt hos småbørn [22]. Endogen østrogenproduktion fra en ovarietumor kan forårsage PPP. Ovarietumorer ses hyppigst efter tiårsalderen, og blandt 1.037 tilfælde forekom 28,2% hos 10-14-årige og 61,7% hos > 15-årige [24]. Blandt alle havde 80% germinalcelletumorer (neoplasmer opstået fra progenitorgerminalceller: seminomer inklusive dysgerminomer, blommesækstumorer, teratomer, embryonale karcinomer, koriokarcinomer og granulosaacelletumorer) [24, 25].

Virilisering kan være et tegn på PPP i tilfælde med androgenproduktion fra binyrerne [22]. Adrenokortikale tumorer er ekstremt sjældne hos børn [26]. I det store studie, hvor flest tilfælde sås blandt piger (syv af 102 piger), var diagnosealderen 3,4 år [23]. Alle havde virilisering, hårvækst og høje niveauer af dehydroepiandrosteronsulfat, androstendion, testosteron

FIGUR 2

MR-skanning af hypofysen og hypothalamus i sagittale og koronale snitretninger, uden (A + B) og efter (C + D) intravenøs gadoliniumindgift. Skanningen viser et 5 mm hypothalamisk hamartom til venstre for bunden af tredje ventrikel (rød pil) og bag hypofysestilk og chiasma opticum (hvid pil).



og 17-hydroxyprogesteron [23]. Ledsagende symptomer på Cushings syndrom kan være til stede [26]. Adrenogenitalt syndrom med excessiv androgensyntese på grund af defekt enzymfunktion i binyrebarken, kan medføre virilisering og hårvækst [27]. Langvarig eksponering for kønshormon i denne tilstand kan medføre aktivering af hypothalamus-hypofyse-aksen med udvikling af sekundær CPP [9, 27].

Hypothyroidisme med højt thyroideastimulerende hormon kan ved overlappende follikelstimulerende hormon (FSH)-receptorstimulation initiere puberteten [23]. Modsat øvrige former for PP ses der her forsinket knoglealder og lav væksthastighed.

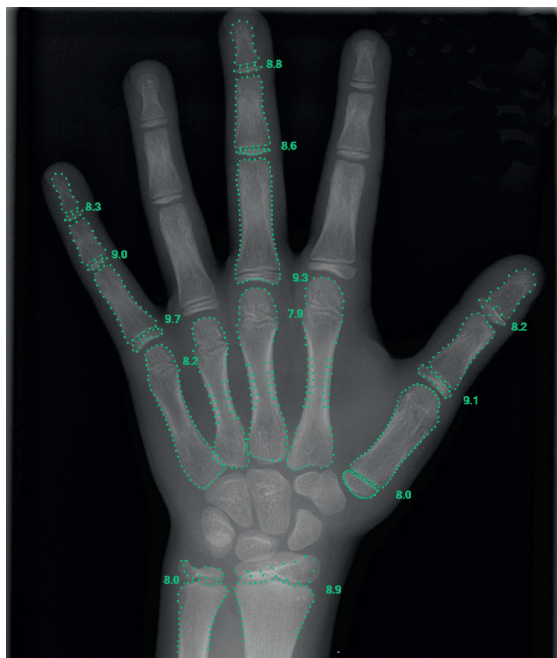
DIAGNOSTIK

En grundig anamnese, der afdækker fra hvilken alder og hvor hurtigt puberteten har udviklet sig, er essentiel. Familiære dispositioner og relevante ekspositioner (perinatal asfyksi, svære hovedtraumer, CNS-infektioner) og neurologiske symptomer (hovedpine, synsforstyrrelser og umotiverede latteranfald) samt mavesmerter belyses [16]. Auksologiske data optegnes med henblik på at identificere en vækstspurt. Hos overvægtige piger er udfordringen ikke at overvurdere brystudviklingen [10, 16]. Huden inspiceres for *café au lait*-pletter (ses ved neurofibromatose og MAS). Der måles blodtryk og puls, udføres neurologisk undersøgelse med synsfeltvurdering, og abdomen palperes for udfyldninger.

Der laves røntgenoptagelse af venstre hånd for knoglealderbestemmelse (BA) (Figur 3). Ved PP er BA typisk avanceret i forhold til den kronologiske alder


FIGUR 3

Røntgenbillede af venstre hånd og håndled, der viser en accelereret knoglealder på 8,6 år hos en 7,7-årig pige med pubertas praecox pga. et tuber cinerum hamartom (vurdering ved applikation af BoneXpert).



pga. epifysernes følsomhed for østrogen [9]. Der tages blodprøver (Tabel 1). Ved mistanke om CPP udføres der en stimulationstest med GnRH-test [2, 16]. Små piger < 3 år har højere stimulerede LH-værdier helt op til 9,2 IE/l end større piger pga. minipuberteten [28]. LH-FSH-ratio er derimod ikke aldersafhængig. Ultralydskanning af genitalia interna er brugbar som led i udredningen, da vækst af uterus og ovarier sker forud for udviklingen af sekundære køns karakteristika [12]. Hvis undersøgelserne bekræfter CPP, skal der udføres MR-skanning af cerebrum med fokus på hypothalamus


TABEL 1
Blodprøvepanel.

Ved pubertas praecox hos piger

Luteniserende hormon

Follikelstimulerende hormon

Østradiol

Thyroideastimulerende hormon

Alfaføtoprotein

Humant choriongonadotropin

Inhibin B

I tilfælde af androgenisering^a

Dehydroepiandrosteronsulfat

Androstendion

Testosteron

17-hydroxyprogesteron

a) Belyser binyrens funktion.

og hypofyselejet [10]. I et dansk studie med 208 piger med tidlig pubertet eller CPP uden CNS-symptomer sås der abnorme fund på MR-skanning af cerebrum hos 33 (15,9%) [29]. Hos 13 vurderedes MR-skanningsforandringerne at være den udløsende årsag, hvorimod forandringerne i 20 tilfælde blev betragtet som tilfældige fund. Derfor er undersøgelse altid nødvendig.

Er der højt østrogenniveau med lav LH-niveau, må der udredes for en perifer udløsende årsag [16]. Er billedet domineret af adrenarचे med virilisering og behåring samt høje androgener, bør man have mistanke om patologi i binyrerne [16]. Synactentest kan belyse en mulig enzymdefekt [27].

BEHANDLING OG MONITORERING

PP kan medføre psykosociale problemer i forhold til jævnaldrende og risiko for lav sluthøjde [9]. Depotbehandling med GnRH-agonister (GnRHa) har været anvendt i en årrække ved CPP. Behandlingen stimulerer hypofysens gonadotropiner vedvarende og medfører desensibilisering og dermed hæmning af LH-udskillelsen [1]. Formålet med interventionsbehandlingen er at stoppe pubertetsudviklingen og udsætte menstruationen. Behandlingen medfører opbremsning i brystudviklingen, mens udvikling af pubesbehåringen ikke helt kan hindres [30]. Samtidig vil knoglemodningen og væksthastigheden aftage [9].

Studier har vist positiv effekt på sluthøjden ved interventionsbehandling inden seksårsalderen hos piger med CPP [5, 9, 30]. Piger i 7-8-årsalderen er en heterogen gruppe, hvor behov for behandling må individualiseres [30]. Derfor kan observation af pubertetsudvikling og væksthastighed over en 3-6-månedersperiode være nødvendig for at identificere progressive tilfælde, der bør tilbydes behandling med GnRHa [30]. Hvis pubertetsudviklingen allerede svarer til B3, eller pigen er født *small for gestational age*, hvilket er associeret med hurtig pubertetsudvikling [2], er interventionsbehandling oftere indiceret, når udredningen er gennemført [30].

Hvis psykosociale bekymringer om menstruation er dominerende, må dette drøftes med den enkelte familie [5]. Den naturlige varighed fra thelarche til menarche er 2,4-3 år.

Der findes ingen enkeltmarkør for, hvornår behandlingen med GnRHa bedst afbrydes [30]. Der må tages hensyn til den kronologiske alder, knoglealder, behandlingens varighed, højde, *target*-højde, væksthastighed og psykosociale forhold. Behandlingen afbrydes gerne i 10-11-årsalderen, og sigtet er at matche puberteten med jævnaldrendes pubertet [5, 16]. Menarche indtræder 0,7-2,4 år (gennemsnitligt 1,4 år) efter ophør med behandlingen [5]. Behandlingen ser ikke ud til at påvirke senere fertilitet [30]. Under behandlingen med GnRHa sikres det ved ambulante kon-

troller med 3-6 måneders interval, at puberteten er stationær eller regredieret [30]. Brystudvikling og/eller vækstacceleration indikerer, at behandlingen er insuffi- cient, eller giver mistanke om anden ikke-CPP [30]. Fornyet GnRH-test kan være nødvendig i vurderingen af, om hormonerne er tilstrækkeligt undertrykt under behandlingen. PPP behandles ud fra den grundlig- gende lidelse [1].

KONKLUSION

PP hos piger forekommer hyppigt og er som oftest idio- patisk. Kendskab til pubertets normale forløb er vig- tigt, for at identificere piger med abnorm og hastigt progredierende pubertetsudvikling. Dysharmoni i pu- bertets udvikling tyder i højere grad på en bagvedlig- gende patologisk årsag, som i sjældne tilfælde kan være gonadotropinuaafhængig. For piger, hvor idiopatisk CPP begynder tæt på otteårsalderen, kan man efter udred- ning observere i 3-6 måneder og, afhængigt af klinisk progression, beslutte om intervention med GnRHa er berettiget.

SUMMARY

Dorte Lydum Senning, Mariane Rix, Graziella Andersen & Tina Lund Leunbach:

Idiopathic precocious puberty is common in girls
Ugeskr Læger 2019;181:Vo2190130

Precocious puberty (PP) in girls is common and mostly idiopathic due to precocious activation of the gonadotropic axis. In this review, we find it important to distinguish the normal variant of slightly early puberty from rapidly progressive cases. Abnormal harmony of puberty more likely warrants a pathological condition. In girls aged about eight years with confirmed idiopathic PP, observation for 3-6 months is reasonable in order to identify clinically progressive cases, who will benefit from intervention with an gonadotropin-releasing hormone agonist.

KORRESPONDANCE: Dorte Lydum Senning. E-mail: drdurden@senning.dk

ANTAGET: 15. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. juli 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgæn- gelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-77.
- Sultan C, Gaspari L, Maimoun L et al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:62-89.
- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-8.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA et al. Examination of US pu- berty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel find- ings. *Pediatrics* 2008;121(suppl 3):S172-S191.
- Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward more targeted and cost-effective gonadotropin-releasing hormone analog treatment in girls with central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2018;90:1-7.
- Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precoci- ous puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77:137-45.
- Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE et al. Increased risk of precoci- ous puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pedia- trics* 2006;118:e391-9.
- Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pe- diatrics* 2010;126:e583-90.
- Carel J-C, Lahlou N, Roger M et al. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10:135-47.
- Brown DB, Loomba-Albrecht LA, Bremer AA. Sexual precocity and its treatment. *World J Pediatr* 2013;9:103-11.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Holm K, Laursen EM, Brocks V et al. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:175-81.
- Fleming NA, de Nanassy J, Lawrence S et al. Juvenile granulosa and theca cell tumor of the ovary as a rare cause of precocious puberty: case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:e127-31.
- Kang E, Cho JH, Choi JH et al. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pe- diatr Endocrinol Metab* 2016;21:136-42.
- Ranke MB. Diagnostics of endocrine function in children and adole- scents. 3. ed. S. Karger, 2003:XVI, 548.
- Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265- 74.
- Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent pre- cocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:184502.
- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276-80.
- Kansakoski J, Raivio T, Juul A et al. A missense mutation in MKRN3 in a Danish girl with central precocious puberty and her brother with early puberty. *Pediatr Res* 2015;78:709-11.
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB et al. Central precocious puberty cau- sed by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-75.
- Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin En- docrinol Metab* 2017;102:1557-67.
- Zou CC, Liang L, Dong GP et al. Peripheral precocious puberty: a retro- spective study for six years in Hangzhou, China. *J Paediatr Child He- alth* 2008;44:415-8.
- Atay Z, Yesilkaya E, Erdevi SS et al. The etiology and clinical features of non-CAH gonadotropin-independent precocious puberty: a multi- center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1980-8.
- Brookfield KF, Cheung MC, Koniaris LG et al. A population-based analy- sis of 1037 malignant ovarian tumors in the pediatric population. *J Surg Res* 2009;156:45-9.
- Pommert L, Bradley W. Pediatric gynecologic cancers. *Curr Oncol Rep* 2017;19:44.
- Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tu- mors. *Front Endocrinol* 2015;6:23.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJP et al. Update on the etiology, diag- nosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras En- docrinol Metabol* 2008;52:18-31.
- Vestergaard ET, Schjorring ME, Kamperis K et al. The follicle-stimula- ting hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) response to a gona- dotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J Endocrinol* 2017;176:747-53.
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al. Pathological and inci- dental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecu- tive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012;7:e29829.
- Carel J-C, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62.