

# Verfrühte Pubertät

Sabine Heger

## Übersicht

Zentrale Pubertas praecox	107
Pseudopubertas praecox	111
Normvarianten	112

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung liegt vor, wenn beim Mädchen die Brustentwicklung – häufig in Kombination mit einer Pubesbehaarung – vor dem 8. Geburtstag auftritt oder wenn die Menarche vor dem 9. Lebensjahr einsetzt. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 15–30 Mädchen auf 100 000 auf.

Abzugrenzen sind die Normvarianten der frühen Pubertätsentwicklung wie prämatüre Pubarche und Thelarche.

Prinzipiell kann eine verfrühte Pubertätsentwicklung durch 2 Mechanismen hervorgerufen werden:

- Die Ursache liegt in einer vorzeitigen pulsatilen Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), der nachfolgenden Aktivierung der Gonadotropine LH und FSH und dadurch ausgelösten ovariellen Stimulation mit Bildung von weiblichen Sexualhormonen. Diese Form wird echte, zentrale oder GnRH-abhängige Pubertas praecox genannt.
- Erhöhte Sexualsteroiden, die aus unterschiedlichen Quellen stammen können, verursachen eine verfrühte Pubertätsentwicklung. GnRH und die Gonadotropine spielen ursächlich dabei keine Rolle. Diese Form wird periphere, Pseudo- oder GnRH-unabhängige Pubertas praecox genannt. Je nachdem, ob es sich bei den Sexualsteroiden um weibliche oder männliche Hormone handelt, spricht man zusätzlich von einer isosexuellen oder heterosexuellen peripheren Pubertas praecox. Die zentrale Pubertas praecox dagegen verläuft immer isosexuell.

**Differenzierung durch Laborwerte.** Um zwischen zentraler und peripherer Pubertas praecox unterscheiden zu können, werden die Sexualhormone sowie die basalen und stimulierten Gonadotropine im Blut gemessen. LH ist der wichtigste biochemische Parameter für die Diagnose der zentralen Pubertas praecox. Erhöhte basale LH-Werte im pubertären Bereich sprechen in der Regel für eine zentrale Pubertas praecox. Jedoch können Kinder mit zentraler Pubertas praecox auch basale LH-Werte im präpubertären Konzentrationsbereich aufweisen. Daher sollte normalerweise auch ein GnRH-Test zur differenzialdiagnostischen Klärung bei Verdacht auf zentrale Pubertas praecox durchgeführt werden. Liegt der stimulierte LH/FSH-Quotient über 1 oder zeigt sich ein LH-Anstieg von  $> 5$  IU/l, liegt eine zentrale Pubertas praecox vor. Kann eine zentrale Pubertas praecox ausgeschlossen werden, schließen sich je nach Verdachtsdiagnose weitere Untersuchungen und bildgebende Verfahren an.

## Zentrale Pubertas praecox

### ■ Ursachen

Der zentralen Pubertas praecox liegt eine vorzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zugrunde. Es lässt sich nur in ca. 10–15% der Fälle eine Ursache hierfür finden. Die meisten Fälle sind idiopathisch. Bestehende Ursachen können sein:

Tabelle 1

## Einteilung der Pubertas praecox (aus [1]).

Formen	Ätiologie	
Normvarianten	prämature Thelarche	
	prämature Pubarche	
zentrale Pubertas praecox	idiopathisch	
	genetisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mutationen im KISS1- und KISS1R-Gen</li> <li>■ Mutationen im MKRN3-Gen</li> </ul>
	ZNS-Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ hypothalamisches Hamartom</li> <li>■ Hydrozephalus</li> <li>■ Myelomeningozele</li> <li>■ Hirntumoren</li> <li>■ Neurofibromatose Typ I</li> <li>■ neonatale Enzephalopathie</li> <li>■ kongenitale Malformation</li> <li>■ ZNS-Bestrahlung nach Hirntumoren oder Leukämie</li> </ul>
	ohne Erkrankung des ZNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Abbruch einer chronischen Sexualsteroidexposition</li> <li>■ syndromal (z. B. Williams-Beuren-Syndrom)</li> </ul>
Pseudopubertas praecox	isosexuell	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ McCune-Albright-Syndrom</li> <li>■ Ovarialtumoren, Ovarialzyste</li> <li>■ andere Tumoren</li> <li>■ primäre unbehandelte Hypothyreose</li> <li>■ exogene akzidentelle Östrogenexposition</li> </ul>
	heterosexuell	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ adrenogenitales Syndrom</li> <li>■ Granulosazelltumor des Ovars oder androgenproduzierender Tumor</li> <li>■ Nebennierenrindenadenom oder -karzinom</li> <li>■ exogene akzidentelle Androgenexposition</li> </ul>

- Tumorgeschehen
- hypothalamisches Hamartom
- erworbene ZNS-Erkrankung
- angeborene Fehlbildungen (Tab. 1)

Nahm man bisher an, dass dies vornehmlich jüngere Patientinnen unter 6 Jahre betrifft [2], berichten neuere Studien von strukturellen ZNS-Auffälligkeiten bei 6- bis 8-jährigen Mädchen mit einer Häufigkeit von

6–7%, sodass eine MRT-Untersuchung des ZNS bei allen Patientinnen mit zentraler Pubertas praecox indiziert ist [3].

■ Bei der Diagnostik der zentralen Pubertas praecox muss ein MRT des ZNS durchgeführt werden.

**Hamartome.** Die häufigste strukturelle Ursache für eine zentrale Pubertas praecox sind Hamartome, bei denen es sich um eine gutartige embryonale Fehlentwicklung des Keimgewebes ohne Wachstumstendenz handelt. In der Regel verlangt diese anatomische Aberration keine operative Intervention. In seltenen Fällen kann sie neben einer zentralen Pubertas praecox jedoch auch zu gelastischen Anfällen („Lachanfalle“) führen. Sind diese pharmakoresistent und treten extrem häufig (bis mehrere 100-Mal pro Tag) auf, kann eine operative Entfernung des Hamartoms erwogen werden [4]. Bei Untersuchungen des Expressionsmusters von Genen aus Hamartomgewebe wurde eine vermehrte Expression von Genen gefunden, die an allgemeinen zellregulatorischen Prozessen wie Steuerung der Transkription und Zellkommunikation beteiligt sind [5].

**Mutationen.** Obwohl zahlreiche Kandidatengene für die Regulation der GnRH-neuronalen Funktion entdeckt wurden, sind bisher quasi kaum Mutationen bei Patienten mit zentraler Pubertas praecox gefunden worden. Lediglich in sporadischen einzelnen Fällen konnten funktionelle Mutationen im KISS1R- und KISS1-Gen beschrieben werden [6, 7]. Bei familiär auftretender zentraler Pubertas praecox sollte hingegen an die kürzlich identifizierten Mutationen im MKRN3-Gen gedacht werden. MKRN3, das auf Chromosom 15q11–q13 liegt, kodiert für das Makorin RING-Finger Protein 3 und wird paternal exprimiert, d. h. die betroffenen Personen erben die Mutation vom Vater [8, 9].

#### ■ Klinik

Aufgrund der erhöhten Östrogenspiegel kommt es wie bei der regelrechten Pubertät zu den klinischen Zeichen Brustwachstum, Schambehaarung und in einigen Fällen auch zur Regelblutung. Ferner finden eine erhebliche Akzeleration des Knochenalters und ein beschleunigtes Längenwachstum statt. Die Mädchen sind für ihr Alter zu groß und erreichen ohne Therapie, insbesondere bei einem Pubertätsbeginn vor dem 6. Geburtstag, nur eine Endgröße unterhalb ihres genetischen Zielgrößenbereichs (Abb. 1) [10].

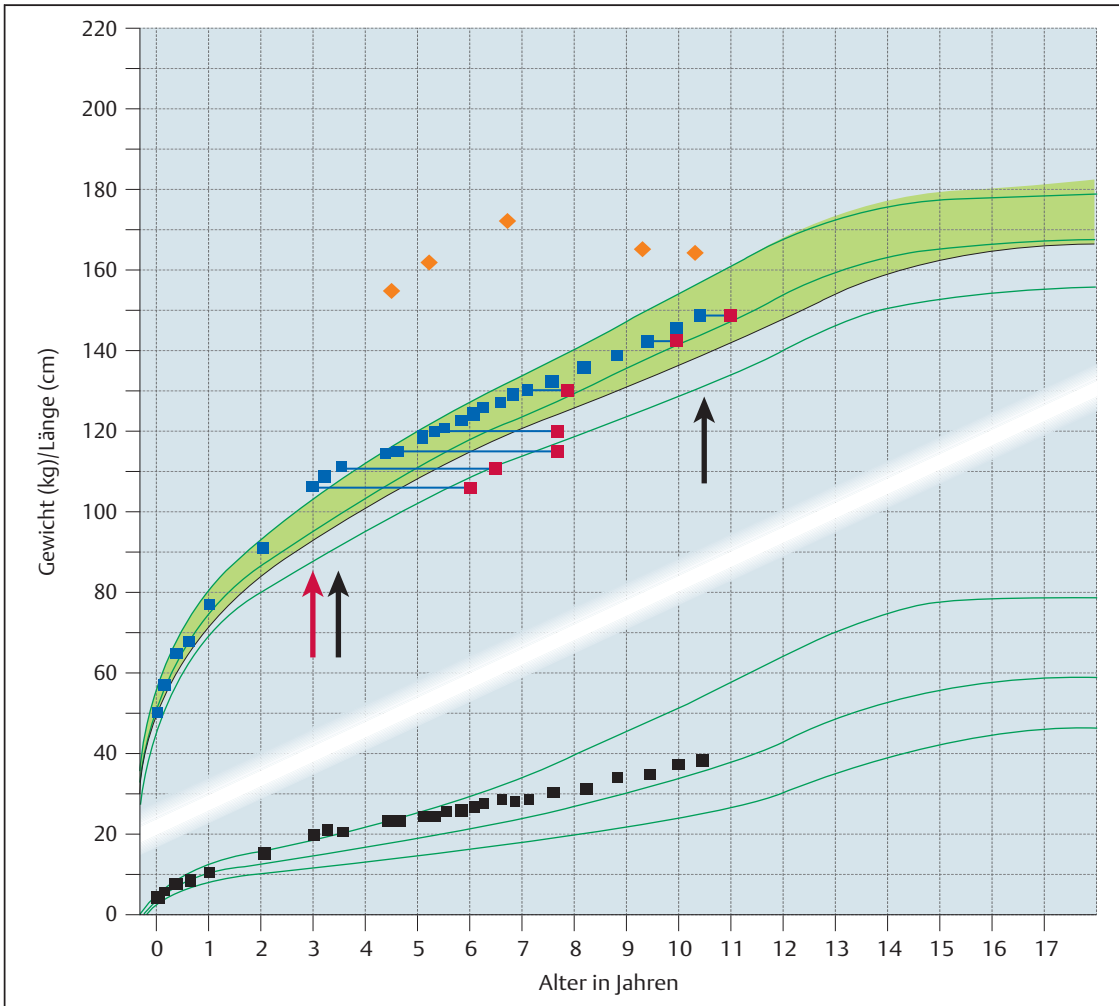


Abb. 1 Längen- und Gewichtsverlauf einer Patientin mit zentraler Pubertas praecox (blaues Viereck: Körperlänge; gelbe Raute: prospektive Endlänge; schwarzes Viereck: Gewicht; rotes Viereck: Knochenalter; grüner Bereich: elternbezogene Längenerwartung; roter Pfeil: Diagnosestellung; schwarze Pfeile: Beginn und Ende der Therapie mit GnRH-Agonist; Normwerte: [11]) (aus [1]).

### Kasuistik zum fallorientierten Lernen

Vorstellung wird ein 3-jähriges, bisher gesundes Mädchen mit seit 3 Monaten bestehender beidseitiger Brustdrüsenanschwellung und vermehrtem Schweißgeruch. Den Eltern war zudem eine vermehrte Größenzunahme aufgefallen.

#### Diagnostik

Die klinische Untersuchung ergibt ein Tanner-Stadium B3, P2, keine Menarche. Körperlänge + 2,7 SDS (Standard Deviation Score), Knochenalter 6 Jahre (Abb. 1).

Aufgrund der Elterngröße ergibt sich eine mittlere Zielgröße von 178 cm. Laborchemisch lässt sich eindeutig eine zentrale Pubertas praecox mit pubertären Serumwerten für Östrogen und LH basal nachweisen. Der stimulierte LH/FSH-Quotient ist  $> 1$ . Im MRT kommt ein hypothalamisches Hamartom zur Darstellung.

#### Therapie

Es wird die Therapie mit einem Depot-GnRH-Agonisten begonnen. Unter Therapie kommt es zur Normalisie-

rung der Wachstumsrate und zu einem Angleichen des Knochenalters an das chronologische Alter. Nach 8-jähriger Behandlung wird die Therapie mit knapp 11 Jahren beendet. Bei Therapieende ist das Knochenalter altersentsprechend, die prospektive Endgröße liegt mit 165 cm jedoch unterhalb des Elternzielgrößenbereichs.

### ■ Therapie

Die Ziele der Therapie sind das Aufhalten der Pubertätsentwicklung und Akzeleration der Knochenreifung, um einerseits einen Kleinwuchs aufgrund eines vorzeitigen Verschlusses der Wachstumsfugen zu verhindern und andererseits mögliche psychische Probleme zu vermeiden, die sich aus der Diskrepanz zwischen körperlicher und psychosozialer Entwicklung ergeben.

**Für die Indikation zur Therapie gilt es zunächst, zwischen progressiver und nicht progressiver zentraler Pubertas praecox zu unterscheiden.**

Einige Patienten weisen ein nur sehr langsames oder gar kein Fortschreiten der Pubertät auf und erreichen auch ohne medikamentöse Intervention eine Endgröße innerhalb des elterlichen Zielgrößenbereichs [12]. Von Carel und Leger wurden einige Kriterien zur Differenzierung zwischen progressiver und nicht progressiver zentraler Pubertas praecox zusammengetragen, die als mögliche Entscheidungshilfen für oder gegen eine Therapie zurate gezogen werden können (Tab. 2) [13]. Ein weiterer wichtiger Punkt für eine Therapieentscheidung ist die Feststellung der prospektiven Endgröße (Röntgenaufnahme der linken Hand).

**Vor dem 8. Geburtstag.** Von einer Therapie in Bezug auf die Endgröße profitieren insbesondere die Kinder, bei denen sowohl der Beginn der vorzeitigen Pubertät als

auch der Therapiebeginn vor dem 6. Geburtstag liegen. Etwa 90% der behandelten Mädchen erreichen dann eine Endgröße in ihrem Zielgrößenbereich [10]. Internationale Studien berichten von einem Endlängenzugewinn von 9–10 cm für diese Gruppe [12]. Liegt der Pubertäts- und Behandlungsbeginn zwischen dem 6. und 8. Geburtstag, wird durch die Therapie ein Effekt für die Endlänge von 4–7 cm erzielt [12].

**Nach dem 8. Geburtstag.** Mädchen mit frühnormalem Pubertätsbeginn, also Auftreten erster Pubertätszeichen um den 8. Geburtstag herum, haben keinen Nutzen von einer GnRH-Agonisten-Therapie in Bezug auf ihre Endgröße [13]. Dies ist ein wichtiger Aspekt, der den Eltern in Erwartung auf die Möglichkeiten und Grenzen der Therapie mitgeteilt werden sollte. In diesen Fällen ist zusammen mit der Familie zu erwägen, ob aus psychosozialen Aspekten eine Therapie begonnen werden sollte, da die Diskrepanz zwischen körperlicher und psychosozialer Entwicklung zu Problemen führen kann. Hierzu gibt es zwar keine Untersuchungen an unbehandelten Patientinnen mit zentraler Pubertas praecox, jedoch ist bemerkenswert, dass sexualwissenschaftliche und sexualpädagogische Studien, durchgeführt an der generellen Bevölkerung, von einer Assoziation berichten zwischen einer frühen sexuellen Reife und einem vermehrten Risikoverhalten. Dies wirkt sich aus in einem Anstieg der Lebendgeburtenrate und vermehrten Schwangerschaftsabbrüchen bei unter 15-jährigen Mädchen [15].

**Tabelle 2**

**Kriterien zur Differenzierung zwischen progressiver und nicht progressiver zentraler Pubertas praecox (Quelle [13]).**

Kriterium	progressive zentrale Pubertas praecox	nicht progressive zentrale Pubertas praecox
Erreichen der Tanner-Stadien	Erreichen des nächsten Tanner-Stadiums nach 3–6 Monaten	Stabilisierung oder Regression der Pubertätszeichen
Wachstumsgeschwindigkeit	akzeleriert für das Alter	normal für das Alter
Knochenalter	akzeleriert für das Alter (> 1 Jahr)	normal für das Alter
prospektive Endlängen	prospektive Endlänge liegt unterhalb des elterlichen Zielgrößenbereichs oder verschlechtert sich bei wiederholten Vorhersagen	prospektive Endlänge liegt innerhalb des Elternzielgrößenbereichs
Ultraschall von Uterus und Ovarien	Uterusvolumen > 2 ml oder Länge > 34 mm, birnenförmig, Endometriumreflex	präpubertäre Uterusgröße und -form
Sexualsteroid	Östradiolwerte im pubertären Bereich	Östradiol präpubertär niedrig
GnRH-Stimulationstest	stimulierter LH/FSH-Quotient > 1 oder LH-Anstieg in den pubertären Bereich	stimulierter LH/FSH-Quotient bzw. LH präpubertär

Auch psychosoziale Aspekte spielen bei der Therapie eine Rolle.

**GnRH-Agonisten.** Die Therapie der zentralen Pubertas praecox besteht in der Gabe von GnRH-Agonisten (GnRH<sub>a</sub>), die in Depotform alle 3–4 Wochen s. c. verabreicht werden. In Deutschland sind 2 Präparate zugelassen: 1. Leuprorelinacetat Depot 3,75 mg (Enantone® Monats-Depot); Dosis: Körpergewicht < 20 kg: 1,88 mg (½ Dosis); Körpergewicht > 20 kg: 3,75 mg (gesamte Dosis). 2. Triptorelinacetat Depot 3,75 mg (Decapeptyl N®); Dosis: Körpergewicht < 20 kg: 1,88 mg (½ Dosis); Körpergewicht 20–30 kg: 2,5 mg (⅔ Dosis); Körpergewicht > 20 kg: 3,75 mg (gesamte Dosis). Der Wirkmechanismus basiert auf einer dauerhaften Stimulation der hypophysären Gonadotropine, was zu einer Desensibilisierung mit nachfolgendem Abfall von LH, FSH und Östradiol führt. Nach der 1. Injektion mit einem GnRH<sub>a</sub> kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Einige Kinder klagen kurzzeitig über Kopfschmerzen oder Hitzewallungen. Als lokale Nebenwirkungen sind sterile Abszesse beschrieben worden; in diesen Fällen sollte ggf. das Präparat ge-

wechselt werden. Selten hingegen sind anaphylaktische Reaktionen.

**Ende der Therapie.** In Ermangelung an klaren auxologischen Daten erfolgt die Beendigung der Therapie meist in einem Alter von 11 Jahren und bei einem Knochenalter von ca. 12–13 Jahren [12]. Es wird davon ausgegangen, dass das Menarchealter ähnlich dem der Altersgenossinnen sein sollte. Jedoch sind neben dem chronologischen Alter auch die Dauer der Therapie, das Knochenalter, die Zielgröße und die Wachstumsgeschwindigkeit Parameter, die in die Entscheidung miteinbezogen werden sollten.

## Pseudopubertas praecox

Bei der peripheren oder Pseudopubertas praecox liegt eine autonome Überproduktion von Sexualhormonen vor. Diese führt zur Ausbildung von sekundären Geschlechtsmerkmalen. Mögliche Ursachen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Abb. 2 Klinische Befunde bei McCune-Albright-Syndrom (MAS). a Café-au-lait-Fleck. b Der Pfeil markiert die fibröse Dysplasie an der Fibula. c Die Pfeile kennzeichnen die fibröse Dysplasie am Femur. d Intraoperativer Befund von Ovarialzysten beidseits (aus [1]).

Grundsätzlich lassen sich 2 Formen unterscheiden:

- isosexuelle Pseudopubertas praecox
- heterosexuelle Pseudopubertas praecox

**Isosexuelle Pseudopubertas praecox.** Bei der isosexuellen Pseudopubertas praecox kommt es durch eine Erhöhung von Östrogenen zur vorzeitigen Ausprägung von weiblichen Pubertätsmerkmalen. Ein Beispiel ist das McCune-Albright-Syndrom (MAS). Die klassische Trias besteht neben einer Pseudopubertas praecox aus Café-au-lait-Flecken und einer fibrösen Osteopathie (Abb. 2). Jedoch kann es auch zu anderen funktionellen Endokrinopathien (Schilddrüsenüberfunktion, Wachstumshormonexzess, Cushing-Syndrom etc.) und weiteren Organerkrankungen (Herz- und Lebererkrankungen, intestinale Polypen) kommen. Dem MAS liegt eine aktivierende Mutation des GNAS-Gens zugrunde. Hierdurch kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) mit nachfolgender Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade. Die vorzeitige Pubertätsentwicklung wird beim MAS durch östrogenproduzierende ovarielle Zysten verursacht. Therapeutisch kommen Östrogenrezeptor-Antagonisten zum Einsatz. In einigen Fällen müssen die Zysten operativ entfernt werden (weiterführend bei [16]).

Eine schwere primäre Hypothyreose führt ebenfalls zur Pseudopubertas praecox [17]. Der genaue zugrunde liegende Mechanismus hierfür ist unklar. Man nimmt jedoch an, dass es aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der Glykoproteinrezeptoren für FSH und TSH, die aus derselben  $\alpha$ -Untereinheit bestehen, zu einer Bindung von Thyreotropin (TSH) an den FSH-Rezeptor kommt [18]. Dies führt zu erhöhten Östradiolspiegeln. Neuere Studien legen nahe, dass ca. 10–25% der Patienten mit Pseudopubertas praecox an einer schweren primären Hypothyreose leiden. Bei diesen Mädchen ist das Wachstum meist verzögert und im Ultraschall finden sich stark vergrößerte zystische Ovarien [17].

**Heterosexuelle Pseudopubertas praecox.** Bei der heterosexuellen Pseudopubertas praecox liegen erhöhte Androgene vor, sodass das betroffene Mädchen Virilisierungsscheinungen zeigt. Die häufigste Ursache ist eine Störung der adrenalen Steroidbiosynthese, z. B. ein adrenogenitales Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylasemangel. Aber auch androgenproduzierende Tumoren des Ovars oder der Nebenniere kommen differenzialdiagnostisch in Betracht. Die Therapie besteht in der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung.

## Normvarianten

### ■ Prämatüre Pubarche

Als prämatüre Pubarche wird das isolierte vorzeitige Auftreten von Schambehaarung und/oder Achselbehaarung ohne weitere Pubertätszeichen bezeichnet. Genau genommen liegt eine vorzeitige Reifung der Zona reticularis der Nebenniere (prämatüre Adrenarche) zugrunde, deren biochemische Markersteroid Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) altersbezogen erhöht sind. Beide werden zunächst von der fetalen Nebenniere gebildet und sind nach deren Rückbildung zunächst nicht mehr nachweisbar.

Bei der prämatüreren Pubarche treten bis auf eine vorzeitige Scham- und Achselbehaarung meist im Alter zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr bei Mädchen keine weiteren Pubertätszeichen auf. Weitere Zeichen der Androgenisierung wie Akne und Klitorishypertrophie fehlen ebenfalls. Nur selten kommt es zusätzlich zu dermatologischen Veränderungen wie Mikrokomedonen, vermehrtem Schweißgeruch oder fettigen Haaren. Eine Akzeleration des Knochenalters ist allenfalls sehr milde und beeinträchtigt nicht den Pubertätsbeginn oder die Endgröße.

Laborchemisch finden sich normale Gonadotropine und Östrogenspiegel. Die adrenalen Androgene sind leicht erhöht.

■ Eine Pseudopubertas praecox aufgrund eines nicht klassischen AGS oder eines androgenproduzierenden Tumors muss ausgeschlossen werden.

### Tipp für die Praxis

Die prämatüre Pubarche ist nicht behandlungsbedürftig. Regelmäßige Kontrollen sollten jedoch erfolgen, um den Übergang in eine zentrale Pubertas praecox oder Pseudopubertas praecox rechtzeitig zu erfassen.

### ■ Prämatüre Thelarche

Das isolierte vorzeitige Auftreten der Brustentwicklung wird als prämatüre Thelarche bezeichnet. Man nimmt an, dass passagere ovarielle Follikelzysten ausreichend Östrogen produzieren, um eine Brustentwicklung hervorzurufen. Diese kann vorübergehend sein und tritt meist bei Mädchen in den ersten beiden Lebensjahren auf. Weitere klinische Pubertätszeichen oder eine Wachstumsbeschleunigung bestehen nicht. Tritt die prämatüre Thelarche erst nach dem 4. Lebensjahr auf, ist sie dagegen meist mit einer leichten Akzeleration von Wachstum und Skelettentwicklung assoziiert. Sie stellt wahrscheinlich die benigne, nicht behandlungsbedürftige Variante im gesamten Spektrum der vorzeitigen Pubertätsentwicklung dar.

**Regelmäßige Kontrollen sollen den Übergang in eine behandlungsbedürftige zentrale Pubertas praecox rechtzeitig erfassen.**

### ■ Prämatüre Menarche

Die prämatüre Menarche ist extrem selten und bezeichnet das isolierte Auftreten zyklischer vaginaler Blutungen ohne andere Zeichen einer weiteren Pubertätsentwicklung. Sie ist eine Ausschlussdiagnose nach Ausschluss einer Blutung durch Fremdkörper, Tumoren, Infektionen oder des sexuellen Missbrauchs.

Man vermutet, dass es durch passager auftretende ovarielle Follikelzysten intermittierend zu suffizienten Östrogenspiegeln kommt, die ausreichen, damit ein Endometrium aufgebaut werden kann. Nach Rückbildung der Zyste folgt dann eine Abbruchblutung. Auch hier sind regelmäßige Verlaufskontrollen indiziert.

### Kernaussagen

Der regelrechte Pubertätsbeginn hängt von ethnischen, genetischen und sozioökonomischen Faktoren ab. Als vorzeitiger Pubertätsbeginn wird das Auftreten von Thelarche und Pubarche vor dem 8. Geburtstag und/oder Menarche vor dem 9. Geburtstag bezeichnet. Grundsätzlich werden 2 Pathomechanismen unterschieden:

1. Die echte, zentrale oder GnRH-abhängige Pubertas praecox (ZPP) ist Folge einer vorzeitigen pulsatilen Sekretion von GnRH mit nachfolgender Aktivierung der Gonadotropine LH und FSH.
2. Die periphere, Pseudo- oder GnRH-unabhängige Pubertas praecox (PPP) wird durch erhöhte Sexualsteroidproduktion unterschiedlicher Ursache verursacht. GnRH und die Gonadotropine spielen dabei keine Rolle.

Therapeutische Interventionen bei der verfrühten Pubertät haben das Ziel, die vorzeitige körperliche Entwicklung und akzelerierte Knochenreifung aufzuhalten. Dies geschieht bei der GnRH-abhängigen Form mit GnRH-Agonisten oder bei der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox mit einer für die zugrunde liegende Ursache spezifischen Therapie.

## Über die Autorin

### Sabine Heger



Prof. Dr. med. Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel. Facharztausbildung und Spezialisierung für Pädiatrische Endokrinologie in der Arbeitsgruppe von Prof. Wolfgang Sippell an der Universitätskinderklinik Kiel. Nach 3-jährigem Forschungsaufenthalt in der Division of Neuroscience bei Prof. Sergio Ojeda in Oregon, USA, erfolgte 2006 die Habilitation zum Thema „Neuroendokrine Regulation der GnRH-Neuronenfunktion“. Seit 2006 Oberärztin für Pädiatrie und Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie im Kinderkrankenhaus Auf der Bult und Leiterin der Forschungsgruppe Pädiatrische Endokrinologie an der Medizinischen Hochschule Hannover (Institut für Klinische Biochemie). Wissenschaftliche Schwerpunkte: Erforschung neuroendokriner Regulationsmechanismen des Pubertätsbeginns, epigenetische Mechanismen und Umweltfaktoren.

### Interessenkonflikt

Es besteht seitens der Autorin kein Interessenkonflikt.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Sabine Heger  
Allg. Kinderheilkunde Pädiatrie III  
Endokrinologie, Diabetologie, klinische Forschung  
Auf der Bult  
Kinder- und Jugendkrankenhaus  
Janusz-Korczak-Allee 12  
30173 Hannover  
E-Mail: Heger@hka.de

## Literatur

- Heger S. Verfrühte Pubertät. In: Oppelt P, Dörr H-G, Hrsg. Kinder- und Jugendgynäkologie. Stuttgart: Thieme; 2014
- Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003; 143: 445–450
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS ONE* 2012; 7: e29829
- Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP et al. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4590–4595
- Parent AS, Matagne V, Westphal M et al. Gene expression profiling of hypothalamic hamartomas: A search for genes associated with central precocious puberty. *Horm Res* 2007; 69: 114–123
- Bianco SD, Vandepas L, Correa-Medina M et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology* 2011; 152: 1616–1626
- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2276–2280
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467–2475
- Settas N, Dacou-Voutetakis C, Karantza M et al. Central precocious puberty in a girl and early puberty in her brother caused by a novel mutation in the MKRN3 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E647–E651
- Heger S, Partsch CJ, Sippell 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: 4583–4590
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807–818
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752–e762
- Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366–2377
- Cassio A, Cacciari E, Balsamo A et al. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81: 329–332
- Kluge N. Frühschwangerschaften. Ungeschützter Geschlechtsverkehr im frühen Jugendalter (2007). Im Internet: [http://www.uni-landau.de/kluge/Beitraege\\_zur\\_S.u.S/Ungeschuetzter\\_Geschlechtsverkehr\\_JU.pdf](http://www.uni-landau.de/kluge/Beitraege_zur_S.u.S/Ungeschuetzter_Geschlechtsverkehr_JU.pdf); Stand: 08.03.2014
- Tessitore P, Guana R, Mussa A et al. When to operate on ovarian cysts in children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 427–433
- Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr* 2013; 162: 637–639
- 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: 416–435



## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

# CME-Fragen

**1 Was unterscheidet die zentrale Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox wesentlich voneinander?**

- A Die Pseudopubertas praecox wird durch Tumoren hervorgerufen.
- B Bei der zentralen Pubertas praecox sind die Östradiolspiegel erhöht.
- C Bei der Pseudopubertas praecox sind die hypothalamischen Hormone LH und FSH im GnRH-Test nicht stimulierbar.
- D Bei der zentralen Pubertas praecox liegt eine Wachstumsbeschleunigung vor.
- E Die zentrale Pubertas praecox geht in der Regel mit einer Menarche einher.

**2 Welche Aussage ist richtig? Die gonadotropinabhängige Pubertas praecox ...**

- A wird durch eine vorzeitige pulsatile Ausschüttung von GnRH ausgelöst.
- B ist durch nicht stimulierbare LH- und FSH-Werte gekennzeichnet.
- C kommt nach einer Pseudopubertas praecox nicht vor.
- D führt zu einer heterosexuellen Pubertätsentwicklung.
- E wird in der Mehrzahl der Fälle durch Hamartome verursacht.

**3 Welche Pubertätszeichen kennzeichnen in der Regel den normalen Pubertätsbeginn beim Mädchen?**

- A Schweißgeruch
- B Brustentwicklung
- C Wachstumsbeschleunigung
- D Schambehaarung
- E Menarche

**4 Welche Aussage ist falsch?**

- A Das McCune-Albright-Syndrom ist eine Form der Pseudopubertas praecox.
- B Die Pseudopubertas praecox kann sowohl isosexuell als auch heterosexuell erfolgen.
- C Wenn Ovarialzysten zu einer Pubertas praecox führen, müssen sie operativ entfernt werden.
- D Mutationen im KISS1-/KISS1R-Gen können zur Pubertas praecox führen.
- E GnRH stimuliert die pulsatile Ausschüttung von LH.

**5 Welche Aussage ist richtig? Die Behandlung mit GnRH-Agonisten ...**

- A kann initial zu einer Abbruchblutung führen.
- B ist die Therapie der Wahl beim McCune-Albright-Syndrom.
- C ist kontraindiziert bei Hamartomen.
- D hemmt die Wirkung von LH und FSH am Ovar.
- E stimuliert die pulsatile Ausschüttung von LH.

**6 Welche Aussage trifft *nicht* zu?**

- A Hamartome sind die häufigste strukturelle Ursache für eine zentrale Pubertas praecox.
- B Hamartome sind benigne Gewebeveränderungen und stammen aus Keimgewebe.
- C In Hamartomen sind Gene der Zellregulation und -kommunikation überexprimiert.
- D Hamartome müssen immer operativ entfernt werden.
- E Neben der verfrühten Pubertät können Hamartome in seltenen Fällen auch „Lachanfälle“ hervorrufen.

**7 In wie viel Prozent der Fälle kann die Ursache einer zentralen Pubertas praecox ermittelt werden?**

- A 1–5%
- B 10–15%
- C 20–25%
- D 30–40%
- E über 50%

**8 Wann soll eine Therapie der zentralen Pubertas praecox in der Regel beendet werden?**

- A nach maximal 5 Jahren Behandlung
- B bei einer Körperendgröße wie der der Mutter
- C meist mit etwa 11 Jahren und einem Knochenalter von 12–13 Jahren
- D spätestens nach 1 Jahr Behandlung
- E bei einem Knochenalter von 10 Jahren

**9 Welche Aussage bez. der isosexuellen Pseudopubertas praecox trifft *nicht* zu?**

- A Eine Erhöhung von Östrogenen führt zur vorzeitigen Ausprägung weiblicher Merkmale.
- B Ursache kann eine schwere primäre Hypothyreose sein.
- C Betroffene Mädchen zeigen Virilisierungsserscheinungen.
- D Ovarielle Zysten mit Östrogenproduktion können eine Ursache sein.
- E Das McCune-Albright-Syndrom zeigt folgende Hauptsymptome: Pseudopubertas praecox, Café-au-lait-Flecken und fibröse Osteopathie.

**10 Welche Aussage zu den Normvarianten der vorzeitigen Pubertät trifft zu?**

- A Passagere ovarielle Follikelzysten können in den ersten beiden Lebensjahren eine Brustentwicklung hervorrufen.
- B Eine prämatüre Menarche tritt relativ häufig auf.
- C Passagere ovarielle Follikelzysten können eine vorzeitige Pubarche auslösen.
- D Die prämatüre Pubarche ist behandlungsbedürftig.
- E Die prämatüre Menarche zieht die weitere Pubertätsentwicklung zwingend nach sich.