



**Endokrinologische
Therapien**

**Therapie der
GnRH-unabhängigen
Pubertas praecox**

von Berthold P. Hauffa

Herausgeber:
P. M. Holterhus

**Mit freundlicher Unterstützung von FERRING Arzneimittel GmbH.
Auf die Inhalte und Gestaltung dieses Buches hat die FERRING Arzneimittel GmbH keinen Einfluss und trägt dafür keine Verantwortung.**

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. P. M. Holterhus

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Gesamtherstellung: biomedpark Medien GmbH

Schneidmühlstr. 21, 69115 Heidelberg

Tel. 06221/13 747 0

www.biomedpark.de

Lektorat und Layout: Kirsten Külker, Berlin

ISBN: 978-3-9816544-8-6

1. Auflage, Heidelberg 2016

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Endokrinologische Therapien

**Therapie der
GnRH-unabhängigen
Pubertas praecox**

B.P. Hauffa

**Herausgeber:
P. M. Holterhus**

WICHTIGER HINWEIS:

Herausgeber und Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in diesem Werk gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Die Erkenntnisse in der Medizin unterliegen jedoch laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Autoren, Herausgeber und Verlag bitten daher um Verständnis dafür, dass sie keine Haftung für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben übernehmen können. Ferner ersetzen die Informationen dieses Werkes nicht die individuelle Beurteilung und Entscheidung des Arztes.

Vorwort zum 13. Band der Reihe „Endokrinologische Therapien“

Während die Pubertas praecox centralis durchaus zu den häufigeren Erkrankungsbildern in der kinderendokrinologischen Sprechstunde gezählt werden darf, sind die Formen der Pseudopubertas praecox weit seltener und zugleich pathophysiologisch vielfältiger. Das macht die Diagnostik und insbesondere Therapie der Pseudopubertas praecox oder besser der „gonadotropinunabhängigen Pubertas praecox“ (gonadotrophin independent precocious puberty, GIPP), zu einer besonderen Herausforderung in der kinderendokrinologischen Praxis.

Als Herausgeber bin ich sehr dankbar, dass Prof. Dr. Berthold Hauffa meiner Einladung gefolgt ist, sich der komplexen Thematik anzunehmen, und ein kompaktes Büchlein zur gonadotropinunabhängigen Pubertas praecox geschrieben hat. Prof. Hauffa darf mit Fug und Recht zu den „Urgesteinen“ der deutschen Kinderendokrinologie gezählt werden. Nach seinem Studium der Medizin in Münster und Essen in den 1970er Jahren hat er bereits über ein kinderendokrinologisches Thema zur Rolle der Gonadotropine bei Störungen der Pubertät promoviert. Später war er als wissenschaftlicher Fellow an der University of California San Francisco (UCSF) bei Prof. Dr. Melvin Grumbach tätig. 1996 habilitierte er sich für das Fach Kinderheilkunde über die spontane Wachstumshormonsekretion. Seit 1997 ist Berthold Hauffa Professor für Kinderheilkunde. Er ist Leiter der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Essen. Es ist nicht möglich, in einem kurzen Vorwort wie diesem die zahllosen beruflichen, fachlichen und insbesondere eh-

renamtlichen Funktionen von Berthold Hauffa aufzuzählen. Nicht ausgelassen werden darf jedoch eine seiner wichtigsten ehrenamtlichen Funktionen: Seit 2012 ist er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie – und Diabetologie (DGKED e.V.).

Wie in vorangegangenen Büchern findet sich auch dieses Mal nach einer kompakten Zusammenfassung von Ätiologie und Pathogenese eine strukturierte Darstellung der wichtigsten therapeutischen Prinzipien. Diese werden sorgfältig diskutiert vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur und beinhalten zudem – wie in dieser Buchreihe üblich – die langjährigen wertvollen klinischen Erfahrungen des Autors.

Paul Martin Holterhus

Vorwort

Die Endstrecke, auf die alle den physiologischen Pubertätsbeginn kontrollierenden Einflüsse konvergieren, beginnt mit den GnRH-ergen Neuronen des Hypothalamus (GnRH-Pulsgenerator) und setzt sich über die gonadotropinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens auf die Gonaden fort. Ein vorzeitiger Beginn der pulsatilen Abgabe von GnRH aus diesen Neuronen in den Portalkreislauf der Hypophyse mit vorzeitiger Aktivierung der nachgeordneten Systeme löst die Form der Pubertas praecox aus, die wir als zentrale Pubertas praecox (ZPP, Pubertas praecox vera) kennen. Der Therapie der ZPP ist ein Vorgängerband dieser Reihe „Endokrinologische Therapien“ gewidmet, auf sie wird hier nicht erneut eingegangen.

Den Formen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung, die nicht durch eine vorzeitige Aktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators verursacht sind und somit von der ZPP abgegrenzt werden müssen, liegt eine sehr heterogene Gruppe seltener Erkrankungen zugrunde. Sie finden sich in der Literatur unter unterschiedlichen, nicht immer gut gewählten Bezeichnungen wie „Pseudopubertas praecox“ oder „gonadotropinunabhängige Pubertas praecox“. Diese Bezeichnungen werden der diesen Erkrankungen eigenen, meist akut einsetzenden, schnell progredienten Pubertätsentwicklung nicht gerecht, die oft genug durch aus Tumoren stammende Choriongonadotropine ausgelöst wird. In der neueren Literatur wird stattdessen immer häufiger der Begriff „GnRH-unabhängige Pubertas praecox“ (GuPP) gebraucht, der die zentrale Rolle des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators respektiert. Dieser Band hat die Therapie der GuPP zum Thema. Hierbei müssen

neben medikamentös-endokrinologischen oft auch kinderchirurgische, radiologische und kideronkologische Verfahren berücksichtigt werden, über deren Einsatz in interdisziplinären Fallkonferenzen entschieden werden muss. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung, der geringen Erfahrung mit einzelnen Medikamenten, des Fehlens kontrollierter Studien und der erforderlichen Interdisziplinarität ist die Therapie der GuPP meist an großen Zentren angesiedelt. Dieser Band versteht sich nicht als Kompendium, er kann nur als Überblick über die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen dienen.

Prof. Dr. med. Berthold P. Hauffa

Inhaltsverzeichnis

1.	Die GnRH-unabhängige Pubertas praecox (GuPP) als Unterform der vorzeitigen Pubertätsentwicklung	8
1.1	Ätiologie und Pathogenese der GuPP	8
1.1.1	<i>Ätiologie und Pathogenese der GuPP bei Mädchen</i>	9
1.1.2	<i>Ätiologie und Pathogenese der GuPP bei Jungen</i>	12
1.2	Epidemiologie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox	15
2.	Diagnostik bei Verdacht auf GnRH-unabhängige Pubertas praecox	17
2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung bei GuPP	17
2.2	Bildgebende Verfahren	19
2.3	Hormonelle Diagnostik	21
2.4	Molekulargenetische Diagnostik	24
3.	Ziele der Therapie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox	25
3.1	Indikation für die Therapie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox	25
3.1.1	<i>Krankheitsspezifische medikamentöse Therapie</i>	25
3.1.2	<i>Medikamentöse Blockade der Sexualsteroid</i>	26
3.1.3	<i>Chirurgische Therapie</i>	30
3.1.4	<i>Chemo-/Radiotherapie</i>	31
4.	Schlussbemerkung	32
5.	Referenzen	33

1. Die GnRH-unabhängige Pubertas praecox (GuPP) als Unterform der vorzeitigen Pubertätsentwicklung

Treten Pubertätszeichen beim Mädchen (Brustentwicklung Stadium $\geq B2$ nach Tanner mit tastbarem Drüsenkörper und/oder Menarche) vor vollendetem achten Lebensjahr und beim Jungen (Genitalstadium $\geq G2$ meist mit Schambehaarung $\geq PH2$ und/oder Hodenvolumen $> 3,5$ ml) vor vollendetem neuntem Lebensjahr auf, liegt eine vorzeitige Pubertätsentwicklung vor. Die vorzeitige Pubertätsentwicklung ist ein Symptom, das der weiteren Abklärung bedarf.

Ist die vorzeitige Pubertätsentwicklung das Resultat einer pulsatilen Abgabe von GnRH aus den GnRH-ergen Neuronen des Hypothalamus (GnRH-Pulsgenerator) in den Portalkreislauf der Hypophyse mit pubertärer Aktivierung der nachgeordneten Systeme von Hypophysenvorderlappen und Gonaden, handelt es sich um eine zentrale Pubertas praecox (ZPP). Sie geht mit isosexueller Reifeentwicklung und einer pubertären Ausreifung aller Gonadenstrukturen (Leydig- und Granulosazellen, Follikel, Tubuli seminiferi und Keimzellen) einher.

Alle anderen Fälle, in denen die vorzeitige Pubertätsentwicklung unter Umgehung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators entsteht, werden als GnRH-unabhängige Pubertas praecox (GuPP) bezeichnet. Ein pubertäres pulsatile Sekretionsmuster der Gonadotropine fehlt. Die GuPP stellt eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen dar und weist neben der überwiegend isosexuellen Reifeentwicklung gelegentlich noch Zeichen des Einflusses kontrase sexueller Geschlechtshormone auf. Je nach dominierenden Hormonen und beteiligten Systemen kann die Reifeentwicklung inkomplett sein und einzelne klinische Merkmale aussparen (1). Ursache für die negativen Konsequenzen der GuPP auf den wachsenden Organismus ist die vorzeitige Exposition der Zielgewebe mit inadäquat hohen Konzentrationen gonadaler Steroide. Dies gilt es, therapeutisch zu verhindern. Dabei müssen die Quelle und der Mechanismus der Exposition berücksichtigt werden. Patienten mit GuPP sprechen primär auf die bei der ZPP üblichen Therapie mit GnRH-Agonisten nicht an.

1.1 Ätiologie und Pathogenese der GuPP

Versteht man die GuPP als eine Gruppe von Krankheitsbildern mit überwiegend isosexueller Reifeentwicklung, ist es sinnvoll, wegen der Beteili-

gung unterschiedlicher Sexualsteroiden bei der Betrachtung von Ätiologie und Pathogenese der GuPP nach Geschlechtern zu unterscheiden.

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese der GuPP bei Mädchen

Eine schwere, über längere Zeit unbehandelte primäre Hypothyreose (TSH meist > 100 mIU/l) führt bei Mädchen zu einer GuPP (**Grumbach-Van-Wyk-Syndrom**) mit Dominanz der FSH-Wirkung. Eine „hormonelle Überlappung“ bei der durch die erniedrigten Schilddrüsenhormone ausgelösten Feedbackregulation könnte dazu führen, dass TRH-vermittelt nicht nur TSH und Prolaktin, sondern auch FSH vermehrt ausgeschüttet wird (2). Eine direkte Wirkung des erhöhten TSH auf den FSH-Rezeptor bei struktureller Ähnlichkeit beider Glykopeptide ist nicht ausgeschlossen. Mutationen des FSH-Rezeptorgens oder allele Varianten konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Über die vermehrte FSH-Wirkung kommt es zu vorzeitiger Ausschüttung von Östradiol.

Isolierte autonome Follikelzysten des Ovars entstehen auf der Basis atretischer antraler Follikel. Enthält die Zystenwand aktive Granulosazellen, produzieren die Zysten Östradiol (3).

Östrogenproduzierende Tumoren treten bei Mädchen im Ovar oder in einem Keimdrüsenrest (z. B. Stranggonade bei weiblicher Gonadendysgenese mit Y-chromosomaler Zelllinie), in der Nebenniere oder in anderen Lokalisationen auf. Bei den ovariellen östrogenproduzierenden Tumoren muss zwischen Keimstrangstromatumoren (KSST, ausgehend von Zellen des ovariellen Stromas), Keimzelltumoren (KZT, ausgehend von totipotenten primordiales Keimzellen) und epithelialen Tumoren (ET; Adenome, Karzinome) unterschieden werden. Der häufigste östrogenproduzierende Ovariumtumor ist der juvenile Granulosazelltumor aus der Gruppe der KSST. Er enthält zur Östrogenbiosynthese befähigte Follikel. KSST sind gelegentlich mit hereditären Erkrankungen (multiple Enchondromatose, Peutz-Jeghers-Syndrom) assoziiert. Die anderen ovariellen Tumoren aus den Gruppen KSST, KZT und ET gehen selten und nur dann mit einer GuPP einher, wenn sie Aromataseaktivität oder funktionsfähige Follikel im Tumorgewebe aufweisen.* Ein seltener,

* Vom Konzept her ist es wichtig zu bedenken, dass bei Mädchen eine isolierte Überproduktion von hCG (KZT) oder LH (LH-produzierendes Hypophysenadenom) nicht ausreicht, um eine GuPP auszulösen. Das präpubertäre Ovar benötigt außer LH/hCG eine Stimulation mit FSH, um Östrogene zu produzieren. In den wenigen mit GuPP einhergehenden hCG-produzierenden Tumoren bei Mädchen ließ sich meist zusätzlich eine hCG-unabhängige tumor-eigene Aromataseaktivität nachweisen, die für das Entstehen der GuPP verantwortlich war.

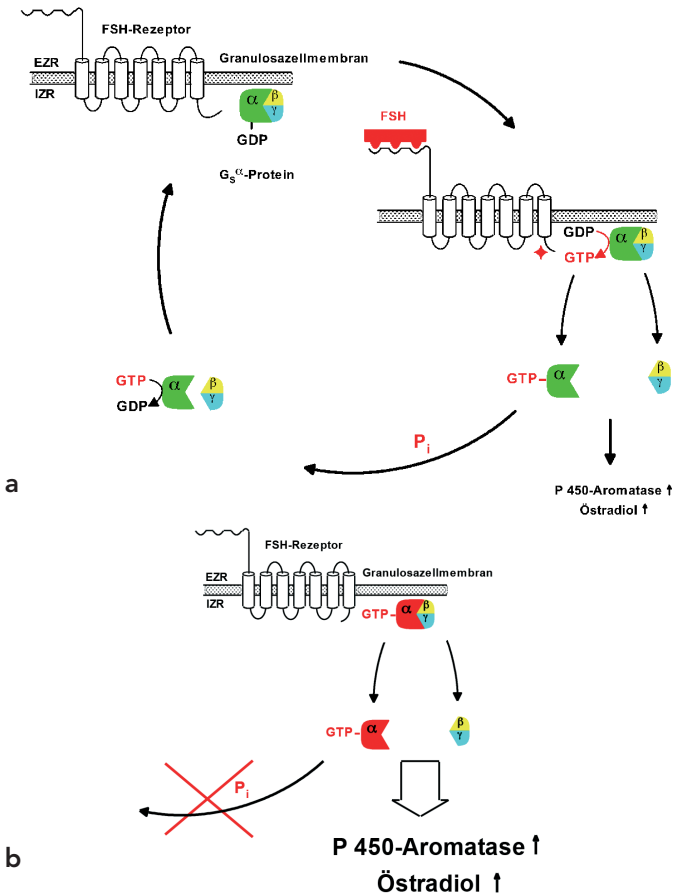


Abbildung 1:

a. Physiologische Regulation der Östrogenbiosynthese: Nach Andocken von FSH an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor der Granulosazelle wird G_sα phosphoryliert (GDP → GTP), das heterotrimer G-Protein zerfällt daraufhin in seine Bestandteile, die die intrazelluläre Aromataseaktivität und damit die Östrogenbiosynthese erhöhen. Durch Einwirkung einer Phosphatase (P) wird G_sα dephosphoryliert, das G-Protein aggregiert wieder zum inaktiven Heterotrimer und steht einem erneuten FSH-Signal als intrazellulärer Bote zur Verfügung.

b. Regulation der Östrogenbiosynthese beim McCune-Albright-Syndrom: Bei durch Aminosäureaustausch konstitutiv aktiviertem G_sα kommt es ohne FSH-Signal zu einem Zerfall des Heterotrimers und zur unphysiologischen Mehrproduktion von Östrogenen. Die intrinsische Phosphatase- (GTPase-) aktivität ist vermindert und reicht nicht aus, das entstandene G_sα zu deaktivieren.

Quelle: modifiziert nach (6)

von der Ontogenese schwer einzuordnender östrogenproduzierender Tumor des Ovars ist das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ, welches sich durch eine Hyperkalzämie in der Frühphase der Erkrankung auszeichnet (4). Aus der Nebenniere oder anderen Lokalisationen hervorgehende östrogenproduzierende Tumoren sind beim Mädchen selten.

Das **McCune-Albright-Syndrom** wird verursacht durch sporadisch auftretende heterozygote somatische Mutationen des Gens (*GNAS*) für die ubiquitär vorhandene α -Untereinheit des Guanin-Nukleotid-bindenden Proteins ($G_s\alpha$) auf Chromosom 20q13.2-13.3. Im Ovar wird das Gen hauptsächlich vom maternalen Allel transskribiert (Imprinting). Die Mutationen führen zu einem Austausch der Aminosäuren Arginin in Position 201 oder Glutamin in 227 mit anderen Aminosäuren und damit zu einem konstitutiv aktivierten $G_s\alpha$ mit hohen intrazellulären cAMP-Konzentrationen. Ist die Mutation im Ovar vorhanden, führt dies zu rekurrenden ovariellen Zysten mit erhöhter Aromataseaktivität und zyklischer E_2 -Mehrproduktion (Abbildungen 1 a, b). (5).

Beim autosomal-dominant vererbten **Aromatase-Exzess-Syndrom** konnten in der Promoterregion angesiedelte Gain-of-Function-Mutationen oder Rearrangements des *CYP19*-(Aromatase-)Gens mit erhöhter extraovarieller Konversion von Vorläufersteroiden (Androstendion, andere) zu aktiven Östrogenen nachgewiesen werden (7, 8).

Die **exogene Östrogenexposition** konnte in einigen Fällen auf Kontamination von Nahrung oder Grundwasser mit Östrogenen oder östrogen aktiven Substanzen zurückgeführt werden. Unbeabsichtigte Ingestion von oralen oder Exposition mit topischen Östrogenpräparaten kommt vor (1).

Tabelle 1: Ätiologie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox bei Mädchen

- GuPP bei schwerer primärer Hypothyreose (Grumbach-Van-Wyk-Syndrom)
- autonome Follikelzysten des Ovars
- östrogenproduzierende Tumoren (Ovar, Nebennierenrinde, andere Lokalisation)
- McCune-Albright-Syndrom (aktivierende Mutationen des *GNAS*-Gens)
- Aromatase-Exzess-Syndrom (Gain-of-Function-Mutationen des *CYP19*-Gens)
- exogene Östrogenexposition

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der GuPP bei Jungen

Im Gegensatz zu Mädchen führt die Dominanz der FSH-Wirkung bei Jungen mit **Grumbach-Van-Wyk-Syndrom*** lediglich zu einer pubertären Hodenvergrößerung, aber nicht zu einer Stimulation der Leydigzellen mit Mehrproduktion von Testosteron. Eine Virilisierung fehlt.

LH-produzierende Adenome des Hypophysenvorderlappens sind in wenigen Fällen als Ursache einer GuPP beschrieben (9). LH stimuliert die Leydigzellen des Hodens zur verfrühten Testosteronproduktion.

HCG-produzierende Tumore** sind meist aus primordialen Keimzellen entstandene maligne Tumore (KZT), die sich einer somatischen trophoblastischen Differenzierung unterzogen haben (Chorionkarzinome). Aber auch andere Keimzelltumore (histologisch reine Germinome, intrakraniell, im Hoden oder Ovar gelegen, Dottersacktumore, Teratome (10) und Hepatoblastome) sezernieren gelegentlich hCG aus im Tumor verstreuten synzytiotrophoblastischen Riesenzellen. HCG wirkt wie LH an den LHCG-Rezeptoren der Leydigzellen des Hodens und führt zur Mehrproduktion von Testosteron. Wegen des Fehlens von FSH-Aktivität erreichen die Hoden meist kein pubertäres Volumen. Die hCG-Produktion aus Tumoren kann im Verlauf der Tumorerkrankung variieren, schubweise verlaufen und sogar mit vorübergehender Normalisierung der hCG-Serumkonzentration einhergehen (11).

Aktivierende Mutationen des LHCG-Rezeptorgens (typischerweise Exon 11; hot spot: Transmembrandomäne 6 des LHCG-Rezeptors) führen in den Leydigzellen über vermehrte Bereitstellung von intrazellulärem cAMP zu einer LH/hCG-unabhängigen Aktivierung der Testosteronbiosynthese (Abbildung 2). Das Krankheitsbild (Testotoxikose, familial male sexual precocity) zeigt einen autosomal-dominanten Erbgang (12). Somatische aktivierende Mutationen können zu einer fokalen Leydigzellhyperplasie führen, sie wurden auch in Leydigzelladenomen nachgewiesen (13).

* Das Grumbach-Van-Wyk-Syndrom und die hCG-produzierenden Tumore sind Beispiele für die geschlechtsspezifische Auswirkung bei identischer Ätiologie und für die Unvollständigkeit der Pubertätsentwicklung bei der GuPP.

** Bei einzelnen Patienten mit extrem hohen hCG-Konzentrationen wurde zusätzlich eine TSH-Rezeptor-Auto-Ak-negative Hyperthyreose beobachtet. Man erklärt sich diese Symptomatik durch eine Kreuzreaktivität von hCG am TSH-Rezeptor, bedingt durch strukturelle Ähnlichkeit von hCG und TSH (45 Prozent Homologie).

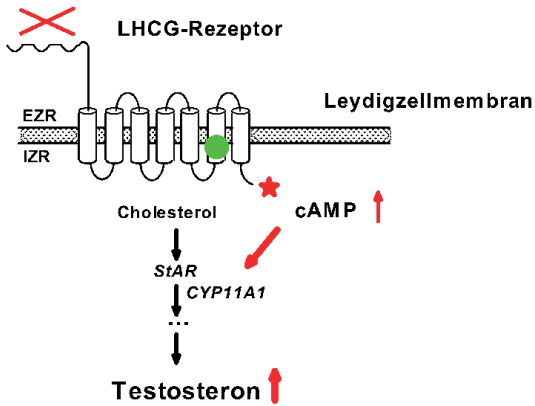


Abbildung 2:

Eine aktivierende Mutation des LHCGR-Rezeptors in der Transmembrandomäne 6 (grüner Punkt) führt über eine vermehrte Bereitstellung von cAMP zu einer Aktivierung des steroid acute regulatory protein (StAR) und des seitenkettenabspaltenden Enzyms CYP11A1 mit vermehrter Umwandlung von Cholesterin in Testosteron.

Der GuPP beim **McCune-Albright-Syndrom** des Jungen liegt der gleiche Mechanismus zugrunde wie beim Mädchen. Die aktivierenden Mutationen des *GNAS*-Gens betreffen das $G_s\alpha$ -Protein in den Leydigzellen des Hodens, selten der Sertolizellen. Die Störung liegt also stromabwärts vom LHCGR-Rezeptor. Auch beim McCune-Albright-Syndrom sind Leydigzellhyperplasien beschrieben (14).

Androgenproduzierende Tumore entstehen bei Jungen in Hoden und Nebennierenrinde. **Leydigzelltumore** des Hodens gehören zur Gruppe der Keimstrangstromatumoren und sind im pädiatrischen Altersbereich meist gutartig (15). In der Mehrzahl der Tumore kann eine somatische Mutation des LH-Rezeptors (Asp578His) nachgewiesen werden (16). **Nebennierenrindentumore** fallen durch klinische Zeichen der isolierten Androgenmehrproduktion oder durch ein Mischbild von Virilisierung und Cushingzeichen auf (17). Die Steroidbiosynthese im Tumorgewebe ist gestört, oft im Sinn eines kombinierten 3β -ol-Dehydrogenase-/11-Hydroxylasemangels (17, 18). Dies führt zur Überflutung des Organismus mit den schwachwirksamen Androgenen und Androgenvorstufen 11-Desoxycortisol, DHEA und ihren Abkömmlingen. Eine direkte Testosteronproduktion ist möglich.

Zu den **adrenalen Enzymdefekten mit Virilisierung** zählen der 21-Hydroxylasemangel, der 11-Hydroxylasemangel und der P450-Oxidoreduktasemangel, verursacht durch gestörte Funktion der Gene *CYP21A2*, *CYP11B1* und *POR* mit Mehrproduktion androgen wirksamer Steroide. Cortisolinsensitivität der peripheren Gewebe führt beim **Cortisol-Resistenz-Syndrom** zu kompensatorischer ACTH-Mehrsekretion mit Stimulation der adrenalen Cortisolbiosynthese und Einstellung eines neuen Gleichgewichts mit erhöhtem Serumcortisol und damit adäquater Versorgung der resistenten Peripherie. Dabei werden auch adrenale Androgene und mineralokortikoide Vorstufen vermehrt gebildet. Verschiedene Defekte des Glukokortikoidrezeptorgens sind beschrieben (19). Eine exogene **Androgenexposition** kann Folge einer unbeabsichtigten Kontamination sein, z. B. wenn männliche Familienmitglieder transdermale Androgenpräparate anwenden (20). Iatrogene Expositionen mit hohen hCG-Dosen sind beschrieben.

Tabelle 2: Ätiologie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox bei Jungen

<ul style="list-style-type: none"> • GuPP bei schwerer primärer Hypothyreose (Grumbach-Van-Wyk-Syndrom)
<ul style="list-style-type: none"> • LH-produzierendes Hypophysenadenom
<ul style="list-style-type: none"> • hCG-produzierende Tumoren (Teratom, Germinom, Hepatom)
<ul style="list-style-type: none"> • aktivierende Mutationen des LH-Rezeptorgens (Testotoxikose)
<ul style="list-style-type: none"> • McCune-Albright-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> • androgenproduzierende Tumoren (Hoden, Nebennierenrinde)
<ul style="list-style-type: none"> • adrenale Enzymdefekte mit Virilisierung (adrenogenitales Syndrom)
<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol-Resistenz-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> • exogene Androgen-/hCG-Exposition

1.2 Epidemiologie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox

Bei 2,5–3 Prozent aller Kinder treten die körperlichen Merkmale, die zur Definition des Pubertätsbeginns herangezogen werden, zu früh ein (B2 < vollendetes achttes Lebensjahr beim Mädchen, G2 < vollendetes neuntes Lebensjahr beim Jungen) (21). Die gemeinsame Prävalenz aller Formen der Pubertas praecox liegt aber nur bei etwa 20–200/100 000 Mädchen und 2,5/100 000 Jungen (22, 23). Eine Pubertas praecox wird bei Mädchen demnach acht- bis 80-mal häufiger festgestellt als bei Jungen.

Die GnRH-unabhängige Pubertas praecox hat daran nur einen sehr kleinen Anteil. Die häufigste Ursache einer GuPP beim Jungen sind virilisierende adrenale Enzymdefekte, die im Neugeborenen-Screening nicht erkannt wurden. Ihre Prävalenz lässt sich anhand der Falsch-Negativ-Rate des Screenings (24) auf etwa 0,33/100 000 Jungen schätzen. Als häufigste Ursache einer GuPP bei Mädchen werden autonome Follikelpozyten des Ovars angesehen. An zweiter Stelle folgt bei den Mädchen und möglicherweise auch bei den Jungen das McCune-Albright-Syndrom mit einer Prävalenz von 0,1–1/100 000 Kinder, einem Geschlechterverhältnis von 1:1,4 (m:f) und einer Beteiligung im Sinne einer GuPP von 85 Prozent (Mädchen) und 10–15 Prozent (Jungen) (25–27). Die geschlechtsbezogenen Prävalenzen anderer Ursachen der GuPP sind nicht genau bekannt, sie können allenfalls auf einer gleitenden Skala abgeschätzt und dadurch in eine gewisse Reihenfolge gebracht werden (Abbildung 3). Eine GuPP durch ein LH-produzierendes Hypophysenadenom oder ein Cortisol-Resistenz-Syndrom (Jungen) und ein Aromatase-Exzess-Syndrom (Mädchen) ist bei jeweils weniger als fünf Patienten beschrieben.

Geht man von einer Prävalenz aller Ursachen der GuPP bei Mädchen von maximal 1/100 000 und bei Jungen von 0,4/100 000 aus, kommt eine GuPP bei Mädchen absolut gesehen etwa 2,5-mal häufiger vor als bei Jungen. Unter 20 bis 220 Mädchen mit Pubertas praecox befindet sich aber nur ein Mädchen mit GuPP, von acht Jungen mit Pubertas praecox hat ein Junge eine GuPP.

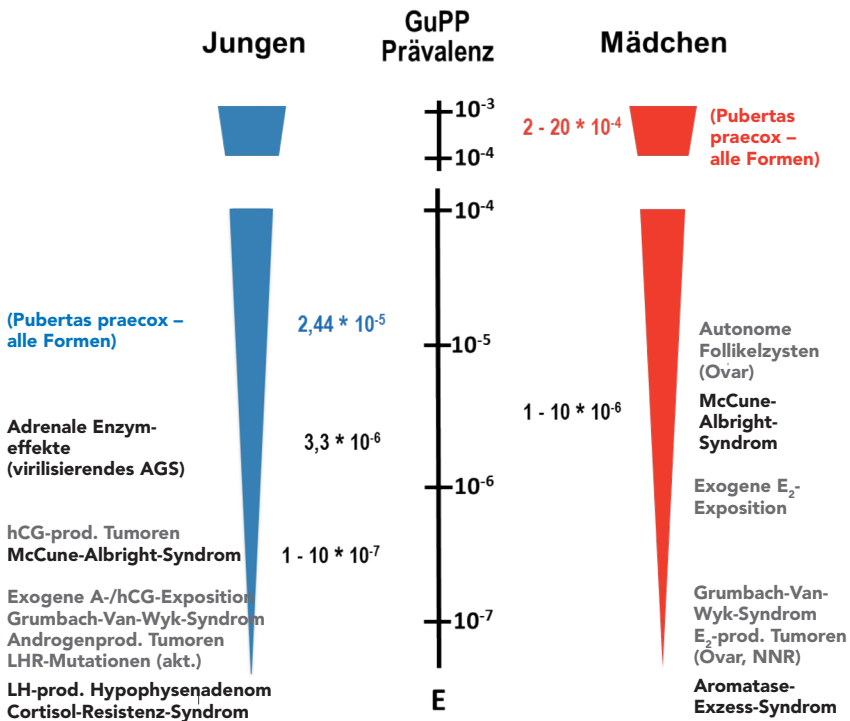


Abbildung 3:

Geschlechterspezifische Prävalenz von Formen der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox (E= Einzelfälle, weniger als fünf Patienten beschrieben)

2. Diagnostik bei Verdacht auf GnRH-unabhängige Pubertas praecox

Zielsetzung der Diagnostik ist die Abgrenzung von Normvarianten der Reifeentwicklung, Identifikation der Pubertas praecox als GnRH-unabhängig und die Ermittlung der Ursache der GuPP.

Dabei sind früher Beginn (vor dem vierten Lebensjahr), sehr schnell progrediente Pubertätsentwicklung, männliches Geschlecht, Diskrepanz der Pubertätsmerkmale mit inkomplettem Durchlaufen einzelner Pubertätsstadien (z.B. G5, PH5 bei kleinen Hodenvolumina), das Auftreten eines klinischen Mischeffekts verschiedener Steroidklassen sowie tastbare oder sichtbare Tumoren Indizien für eine GuPP.

Entscheidend für die Klassifizierung einer vorzeitigen Pubertät als GuPP ist die Suppression basaler und GnRH-stimulierter Serumgonadotropine in Kombination mit pubertär hohen oder massiv erhöhten Serumkonzentrationen gonadaler Steroide (Tabelle 3, Seite 23).

2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung bei GuPP

Von wenigen Ausnahmen abgesehen führt eine GuPP zu beschleunigtem Längenwachstum (erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit, nach oben perzentilenschneidende Wachstumskurve).

Zu diesen Ausnahmen zählt das **Grumbach-Van-Wyk-Syndrom**, bei dem das Wachstum nicht beschleunigt und das Knochenalter nicht akzeleriert ist. Die GuPP tritt hier im Zusammenhang mit einer erworbenen schweren Hypothyreose auf, deren klinische Zeichen im Vordergrund stehen. Bei den Mädchen findet sich eine typische Kombination von vorzeitiger Thelarche und Menarche, oft begleitet von einer Galaktorrhö, ohne Scham- oder Achselbehaarung. Bei den Jungen sind nur die Hoden vergrößert, Zeichen der Virilisierung fehlen (2, 28).

Beim **McCune-Albright-Syndrom** (MAS) tritt die GuPP im Rahmen der typischen Trias mit polyostotischer fibröser Dysplasie der Knochen und unregelmäßig begrenzten, die Mittellinie respektierenden Café-au-lait-Flecken der Haut auf. Die Trias muss nicht bereits bei Diagnosestellung vorliegen. Oft sind hartnäckig rezidivierende, hormonell aktive Ovarialzysten über Jahre das einzige Zeichen. Eine eintretende vaginale Blutung ist in jungem Alter als Östrogenentzugsblutung bei zugrunde gegangener Zyste zu werten. Innerhalb der folgenden Wochen baut

sich dann erneut eine Zyste auf. Bei Jungen kann eine Aktivierung der Leydigzellen (Virilisierung, geringes Hodenwachstum) oder der Sertolizellen (Makrorchie mit Mikrolithiasis ohne Virilisierung) vorherrschen. Die Knochenbeteiligung, meist das Keilbein (Gesichtsasymmetrie mit schmerzloser Vorwölbung, Einengung des Canalis opticus) und den proximalen Femur (Knochenschmerzen bei Spontanfrakturen, „Hirtenstabdeformität“) betreffend, wird oft erst später im Verlauf manifest. 90 Prozent aller Knochenläsionen sind aber bis zum 15. Lebensjahr eingetreten (29). Verlust an Körperhöhe durch Knochenverkrümmungen kann die typische Wachstumsbeschleunigung konterkarieren. Überfunktionszustände anderer endokriner Drüsen und Funktionsstörungen anderer Organe (hypophosphatämische Rachitis) können hinzukommen (30).

Östrogenproduzierende Ovarialtumoren und **androgenproduzierende Hodentumoren** geben sich meist durch eine GuPP zu erkennen, bevor Symptome wie Druckgefühl, Schmerzen oder eine meist unilateral tastbare Raumforderung auftreten. Heftiger abdomineller Schmerz ist ein Hinweis auf die Torsion eines Ovar-Tumor-Konglomerats oder die Ruptur einer Ovarzyste. Beim seltenen kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ ist die GuPP assoziiert mit klinischen Zeichen der Hyperkalzämie. **Hormonproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde** weisen oft zusätzlich zur isosexuellen Symptomatik der GuPP ein Mischbild auf mit Brustentwicklung bei Jungen, Virilisierungszeichen bei Mädchen, cushingoiden Zeichen oder Hypertonus. Nur selten stehen Symptome der abdominellen Raumforderung im Vordergrund (31).

Hirndruckzeichen und Hirnnervenausfälle (Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Paresen) weisen auf einen intrakraniellen Tumor als Ursache der vorzeitigen Pubertätsentwicklung hin. In Frage kommen jedoch nicht nur **hCG-produzierende ZNS-Tumore** (Auslöser einer GuPP bei Jungen), sondern auch ZNS-Tumore, die durch Druck pubertätsinhibitorische Strukturen zerstören (Auslöser einer GnRH-abhängigen zentralen Pubertas praecox bei beiden Geschlechtern). Die diagnostische Unterscheidung ist wichtig, da sich unterschiedliche Konsequenzen für die endokrinologische und die onkologische Therapie ergeben. In der Pinealisregion liegende Germinome erzeugen die Kombination von GuPP und Symptomen des Diabetes insipidus. Bei extrakranieller Lokalisation (Leber, Keimdrüsen, Coccygealregion) fallen hCG-produzie-

rende Tumoren mit Größenzunahme und abnormem Tastbefund auf. Auf die Assoziation eines hCG-produzierenden mediastinalen Keimzelltumors mit dem Klinefelter-Syndrom – 60 bis 70-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Referenzpopulation (32) – sei hingewiesen.

Normaler Ausfall des Neugeborenen Screenings schließt das Vorliegen eines **adrenogenitalen Syndroms** nicht aus. Leichte Formen können dem Screening entgehen und bei Jungen erst durch die GuPP zur Diagnose kommen.

Positive Familienanamnese (betroffene Väter), sehr früher Beginn (vor dem vierten Lebensjahr) und bilaterale Hodenvergrößerung, welche jedoch hinter dem Peniswachstum zurückbleibt und für das Pubertätsstadium zu gering ausfällt, lassen an **aktivierende Mutationen des LH-Rezeptorgens** (Testotoxikose) denken.

Bei Jungen mit GuPP und Hypertonie könnte ein **adrenogenitales Syndrom vom Typ des 11-Hydroxylasemangels** oder das sehr seltene **Cortisol-Resistenz-Syndrom** vorliegen. Vorzeitige Thelarche mit Übergang in eine Makromastie kann ein Hinweis auf das seltene **Aromatase-Exzess-Syndrom** sein.

Nach der Möglichkeit einer **Exposition mit Östrogenen, Androgenen und hCG** muss gezielt gefragt werden (Vorhandensein hormonhaltiger Gele oder oraler Präparate im Haushalt, iatrogene Exposition). Absichtliche Verabreichung nicht ärztlich verordneten Testosterongels an einen vorpubertären Jungen durch den Vater ist beschrieben (33). Lokale Häufung von leichten Formen einer GuPP ist ein Hinweis auf die Kontamination von Nahrungsmitteln oder der Umgebung mit hormonell wirksamen Substanzen (gonadale Steroide, endocrine disruptors).

2.2 Bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf GuPP dienen bildgebende Verfahren **1)** der Dokumentation der krankheitsbedingten Reifungsbeschleunigung (Röntgenuntersuchung der linken Hand: Bestimmung des Knochenalters; Sonografie der Keimdrüsen/des Uterus: Volumetrie, Beschreibung von Konfiguration und Binnenstruktur) und ihrem Fortschreiten (**=Basisdiagnostik**) und **2)** dem Aufdecken der Ätiologie (Nachweis von Tumoren, Zysten oder pathognomonische Veränderungen **=erweiterte Diagnostik**).

Beim **Grumbach-Van-Wyk-Syndrom** lassen sich an der Schilddrüse die der schweren primären Hypothyreose zugrunde liegenden sonografischen Befunde erheben: das typische Erscheinungsbild einer Autoimmunthyreoiditis, alternativ eine Fehlanlage der Schilddrüse oder eine Athyreose. Der Uterus erscheint matur, die Ovarien sind zystisch vergrößert mit untypischer Binnenstruktur (erhöhte Echodichte bei Myxödem des Stromas). Es lassen sich Pleura-/Perikardergüsse oder Aszites nachweisen. Das sonografische Bild des Ovars kann manchmal von einer malignen Situation nicht unterschieden werden. **Cave:** Vor weiterem diagnostischen Eingriff erst TSH messen (34)!

Autonome Follikelzysten des Ovars imponieren als einzelne, in der Regel einfache, glattwandige nicht septierte Zysten.

Östrogenproduzierende Tumore des Ovars haben ein komplexes sonografisches Erscheinungsbild (zystische, hämorrhagische und solide Anteile, Kalzifizierungen). Insbesondere bei nekrotisch-hämorrhagischem Erscheinungsbild kann sonografisch nicht gut zwischen einer eingbluteten Zyste, einem eingbluteten Tumor oder einer Ovartorsion unterschieden werden. Dann ist, auch zur besseren Darstellung der anatomischen Beziehung zu benachbarten Organen, eine kernspintomografische Untersuchung (MRT) des kleinen Beckens angezeigt.

Tumore der Nebennierenrinde können der sonografischen Untersuchung entgehen, lassen sich aber im MRT gut darstellen.

Sonografisches Kennzeichen des **McCune-Albright-Syndroms** bei Mädchen sind multiple, größere, unkomplizierte Zysten beider Ovarien mit Rezidivneigung. Etwa 80 Prozent aller männlichen Patienten mit MAS weisen eine sonografisch nachweisbare, in drei Viertel aller Fälle bilaterale Hodenbeteiligung auf. 44 Prozent aller Patienten hatten eine Makroorchidie. Ansonsten fanden sich hypo- und hyperechogene Läsionen, Mikrolithiasis und fokale Kalzifizierungen, häufig nebeneinander nachweisbar. Aber nur 21 Prozent der MAS-Jungen hatten eine GuPP. Histologisch liegt bei sonografisch abgrenzbaren Läsionen meist eine Leydigzellhyperplasie vor, bei Makroorchidie eine Sertolizellhyperplasie. Die Gefahr des Übergangs in maligne Tumore des Hodens ist gering. Nur palpable, schnell wachsende Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden (35). Eine Tc-99m-Knochenszintigrafie oder ein Ganzkörper-MRT sollten zum Nachweis einer Knochenbeteiligung durchgeführt werden (36, 37). Zur Beurteilung der Nervenaustrittskanäle der Schädelbasis (**Cave:** Stenose bei fibrösem Knochen) eignet sich das MRT.

Androgenproduzierende **Tumore des Hodens** (z. B. Leydigzelladenom, noduläre Leydigzellhyperplasie, andere) sind wie die meisten Hodentumoren einer Ultraschalluntersuchung gut zugänglich (38). Eine disseminierte Leydigzellhyperplasie ist mit US schlecht zu entdecken und erfordert invasive Techniken (Kap. 2.3) (39).

HCG-produzierende Tumore lassen sich mit herkömmlichen bildgebenden Verfahren gut lokalisieren. In den seltenen Fällen, in denen bei hCG-Erhöhung (Tumormarker) so kein Tumor zu lokalisieren ist, können invasive Techniken (Kap. 2.3) oder 11C-Methionin- oder 18F-FDG-PET gelegentlich weiterhelfen (40).

2.3 Hormonelle Diagnostik

Kernstück der hormonellen Diagnostik ist der Nachweis einer über das präpubertäre Maß hinaus erhöhten Sexualsteroidkonzentration im Serum angesichts einer Suppression der gonadotropen Hypothalamus-Hypophysen-Achse (erniedrigte Serumgonadotropine). Nicht immer ist der Nachweis anhand einer basalen Blutentnahme möglich, weil es große Überlappungen insbesondere der basalen Gonadotropine zwischen präpubertär gesunden Kindern, Kindern mit cPP und GuPP gibt. Sicherer gelingt die Abgrenzung mittels GnRH-Test (Tabelle 3, Seite 23). Bei typischer Konstellation (insbesondere bei männlichem Geschlecht) muss hCG gemessen werden (Serum, Liquor bei v. a. intrakraniell Tumor). Fallstricke bei der LH-/hCG-Messung sind: a) Vortäuschen einer cPP durch falsch hohes LH bei Verwendung von LH-Assays mit hoher hCG-Kreuzreaktivität in Gegenwart hCG-produzierender Tumoren (hier steigt das falsch hohe LH nach GnRH nicht an; anderen LH-Assay verwenden) b) Übersehen eines hCG-produzierenden Tumors durch falsch normalen hCG-Wert bei Blockade von Trennantikörpern im Immunoassay bei exzessiv hohen hCG-Konzentrationen (high dose hook effect; Verdünnungsreihe ansetzen) c) falsch niedrige hCG-Werte bei Immunoassays mit sehr selektiven hCG-Antikörpern (ein Großteil der im Tumor produzierten hCG-Varianten wird nicht erkannt; anderes Assay benutzen, kein „Schwangerschaftsassay“) (41) d) variables Sekretionsverhalten des Tumors mit transients Normalisierung der hCG-Werte, eine Spontanregression des Tumors vortäuschend (11). 25 Prozent aller kindlichen Keimzelltumoren enthalten mehr als einen Gewebstyp, sodass gelegentlich α -Fetoprotein als Tumormarker kosezerniert wird.

Die seltenen **LH-produzierenden Hypophysenadenome** können eine überproportionale Produktion der Glykoprotein- α -Untereinheit (allen hypophysären Glykoprotein-hormonen gemeinsame Untereinheit) aufweisen, die Serumkonzentration der α -Untereinheit ist dann erhöht (42). Besteht der Verdacht auf eine **Nebennierenerkrankung (Nebennierenrindentumor, Enzymdefekte)**, sollte 17-OH-Progesteron im Serum gemessen und eine Harnsteroidanalyse (Gaschromatografie/Massenspektrometrie) veranlasst werden. Das Muster der Harnsteroiden stellt einen metabolischen Fingerabdruck dar, anhand dessen der zugrunde liegende Stoffwechseldefekt identifiziert werden kann. Manchmal gibt sich ein Steroidstoffwechseldefekt erst nach ACTH-Stimulation zu erkennen (Messung im Serum vor und 30 Minuten nach i.v.-Gabe von 250 μ g ACTH). Für die Bestimmung von Serumsteroiden initial und im Verlauf unter medikamentöser Therapie ist spezifischen Messmethoden (Tandemmassenspektrometrie) der Vorzug zu geben.

Gelegentlich kann die Quelle von hCG oder Sexualsteroiden mit bildgebenden Verfahren (**siehe 2.2**) nicht lokalisiert werden oder ist unsicher. In diesen Fällen kann ein Stufenkatheter des venösen Systems (11) oder eine organspezifische Venenkatheterisierung mit Blutentnahme (z. B. Vv. spermaticae) (39) und Hormonmessung die Tumorsuche eingrenzen. Material aus Zystenflüssigkeit (Ovar, andere Raumforderungen) kann zur Messung von Sexualsteroidkonzentrationen, Tumormarkern, zytologischen und molekularbiologischen Untersuchungen herangezogen werden.

Kennzeichen des **Cortisol-Resistenz-Syndroms** sind hohe ACTH- und Cortisolwerte bei erhöhtem Urincortisol. Die Tagesrhythmik beider Hormone ist auf hohem Niveau erhalten. Die adrenalen Androgene (z. B. Androstendion, DHEA-S) sind unspezifisch erhöht (19).

Bei Verdacht auf **Grumbach-Van-Wyk-Syndrom** liegt die laborchemische Konstellation einer Hypothyreose vor (TSH erhöht, fT4 erniedrigt, gelegentlich SD-Autoantikörper erhöht). Auch das Prolaktin kann erhöht sein. Beim **McCune-Albright-Syndrom** sollte eine subklinische Beteiligung anderer Gewebe überprüft werden (Transaminasen, Phosphat im Serum, Urin, TSH, fT4, IGF-1, Prl, Cortisol bei Neugeborenen) (30).

Tabelle 3: Typischer Ausfall des GnRH-Tests in der Diagnostik von Pubertätsstörungen¹ eigene Daten² nach (43); angegeben ist der Bereich

GnRH-Test (25–100 µg/m ² KO i. v.)		Normalbefund präpubertär (Alter 2–12 Jahre) ¹		GnRH-unabhängige PP ¹	
Geschlecht	Hormon (Einheit)	basal	stimuliert	basal	stimuliert
♀	LH (IU/l)	<0,3–0,5	1,6–5,3	<0,3	<0,3–0,5
	FSH (IU/l)	<0,5–3,2	6,8–16,2	<0,5	<0,5–0,9
	E ₂ (pg/ml)	<12		20,0–>500,0	
♂	LH (IU/l)	<0,3–2,5	1,3–3,8	<0,3	<0,3–0,5
	FSH (IU/l)	<0,5–2,2	2,6–6,3	<0,5	<0,5–1,0
	T (nmol/l)	<0,85		3,5–120,0	
LH/FSH- Quotient (stimuliert)			<1,0		

GnRH-Test (25–100 µg/m ² KO i. v.)		Zentrale PP (progrediente Pubertätsentwicklung, präpubertäres Alter) ²	
Geschlecht	Hormon (Einheit)	basal	stimuliert
♀	LH (IU/l)	<0,6–8,5	3,8–141,5
	FSH (IU/l)	<1,0–7,0	3,5–42,7
	E ₂ (pg/ml)	<13,6–47,0	
♂	LH (IU/l)	<0,6–4,3	9,9–77,3
	FSH (IU/l)	<1,0–7,8	2,3–22,3
	T (nmol/l)	1,2–9,5	
LH/FSH- Quotient (stimuliert)			>1,0

2.4 Molekulargenetische Diagnostik

Bezüglich der molekulargenetischen Diagnostik bei einigen der hier erwähnten Erkrankungen sei auf einen Band der gleichen Reihe verwiesen (Molekulare Diagnostik in der Endokrinologie, 2013).

Neue praxisrelevante Aspekte betreffen das McCune-Albright-Syndrom und das kleinzellige Ovarialkarzinom.

Kombiniert man modifizierte Primer (Peptid-Nukleinsäuren-Methode) (44) mit Next-Generation-Sequencing-Techniken (45), kann beim McCune-Albright-Syndrom die typische Arg201-Variante in praktisch allen betroffenen Geweben (100 Prozent aller Patienten) und in Leukozyten (75 Prozent aller Patienten) nachgewiesen werden.

In einem signifikanten Anteil von Patientinnen mit einem kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ können Keimbahnmutationen im SMARCA4-Gen nachgewiesen werden (46).

3. Ziele der Therapie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox

Therapieziel ist das Anhalten der vorzeitigen Pubertätsentwicklung und der Knochenreifung bis zum Erreichen des normalen Pubertätsalters und die Rückbildung der bestehenden sekundären Geschlechtsmerkmale. Hierdurch sollen ein Kleinwuchs aufgrund des zu frühen Verschlusses der Wachstumsfugen verhindert und mögliche psychische Probleme, die sich aus der Diskrepanz zwischen körperlicher und psychosozialer Entwicklung ergeben, vermieden werden. Vor allem gilt: Grunderkrankungen und Begleitmanifestationen müssen erkannt und therapiert werden (Hypothyreose, Tumorerkrankung, Knochenmanifestation, andere) (1).

3.1 Indikation für die Therapie der GnRH-unabhängigen Pubertas praecox

Die Therapie der GuPP ist komplexer als die der zentralen Pubertas praecox. Der Therapieerfolg ist weniger vorhersehbar. Sämtliche Medikamente, die in den folgenden Abschnitten besprochen werden, sind bei Kindern für die Indikation GuPP nicht zugelassen. Dennoch sollte immer ein Therapieversuch in Betracht gezogen werden.

3.1.1 Krankheitsspezifische medikamentöse Therapie

Im Falle des **Grumbach-Van-Wyk-Syndroms** führt eine suffiziente Therapie der Hypothyreose mit L-Thyroxin zu völliger Rückbildung der GuPP. Bei Jungen mit **adrenogenitalem Syndrom** (21-Hydroxylasemangel, 11-Hydroxylasemangel, P450-Oxidoreduktasemangel) und GuPP führt eine ACTH-suppressive Therapie mit Hydrocortison (12–18 mg/m²/Tag, individualisiert anpassen) zur Normalisierung der erhöhten Androgene (s. Band AGS dieser Reihe). Bei Salzverlust muss zusätzlich 9 α -Fluorocortisol (Fludrocortisol) gegeben werden. Beim **Cortisol-Resistenz-Syndrom** kommt ebenfalls eine ACTH-suppressive Therapie mit Glukokortikoiden in Frage. Erfahrungen mit dieser Therapie bei Jungen mit GuPP sind nicht publiziert.

Für eine Exposition mit **hCG, Androgenen und östrogen wirksamen Substanzen** gilt: Die Quelle der Exposition muss ausgemacht und die

Exposition unterbrochen werden. Dies kann sich im Fall umweltbedingter Exposition als schwierig erweisen.

3.1.2 *Medikamentöse Blockade der Sexualsteroid*

Für die medikamentöse Blockade der Sexualsteroid und ihrer Wirkung stehen Medikamente aus den Substanzklassen der Testosteronbiosynthesehemmer, der Antiandrogene, der Aromatasehemmer und der Antiöstrogene zur Verfügung (Abbildung 4). Sie werden zur Symptomkontrolle eingesetzt, wenn eine kausale Therapie der zugrunde liegenden Störung unmöglich ist.

Studien, denen man Erkenntnisse über die Wirksamkeit oder das Risiko von Nebenwirkungen einer solchen Therapie entnehmen kann, sind selten. Es handelt sich meist um Beobachtungsstudien mit kleinen Patientenzahlen, heterogenem Krankheitsverlauf und kurzer Behandlungsdauer, die robuste Endpunkte (Erwachsenengröße, Fertilität, Langzeitnebenwirkungen) nicht enthalten.

Bei Jungen mit Testotoxikose hat sich die Kombination eines Antiandrogens mit einem Aromatasehemmer bewährt. Eine Monotherapie mit Cyproteronacetat (CPA), einem Antiandrogen der ersten Generation, hatte bei Jungen trotz initial guter Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit und des Verschlusses der Wachstumsfugen nur einen begrenzten Einfluss im Sinne der Verbesserung der Endgröße (47). Eine Monotherapie mit Ketokonazol ergab unterschiedliche Resultate. In einer Studie mit einer Dosis von 10 mg/kg/Tag war der Effekt ähnlich begrenzt wie bei einer Monotherapie mit CPA (47). Eine Studie mit Ketokonazol in höherer Dosis (16,2 mg/kg/Tag) führte zu einer Endlänge im Streubereich der Norm. Nebenwirkungen bestanden in einigen Fällen in einer Suppression der Cortisolbiosynthese und einem Anstieg der Leberenzyme (48).

Wegen des Risikos eines Leberversagens bei oraler Gabe von Ketokonazol in höheren Dosen wurde die Zulassung des Ketokonazols für die Behandlung von Pilzinfektionen von der EMA im Jahr 2013 suspendiert. Mittlerweile steht wieder ein Präparat für die Behandlung endokriner Überfunktionszustände mit Glukokortikoid-/Androgenexzess bei Erwachsenen zur Verfügung.

Günstige Ergebnisse im Sinne einer kontinuierlichen Verbesserung der Endgrößenvorhersage (predicted adult height) wurden von einer Kom-

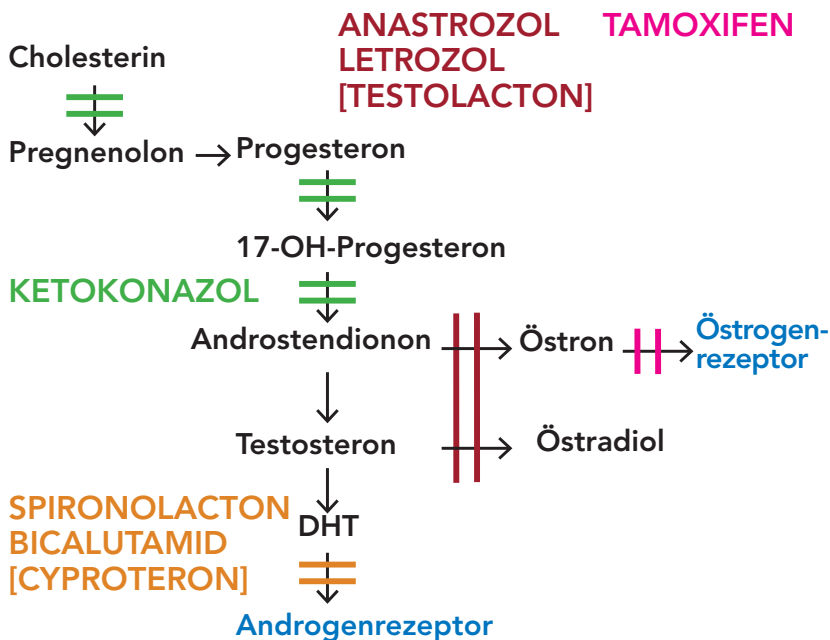


Abbildung 4:

Wirkort und Wirkweise der in der medikamentösen Therapie der GuPP verwendeten Substanzgruppen

Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Testosteronbiosynthesehemmer, Antiandrogene;

[] = Medikamente der 1. Generation; II = Hemmung

bination von Testolacton, einem Aromatasehemmer der ersten Generation, mit Spironolacton berichtet (49). Heute würde man Spironolacton eher mit dem Aromatasehemmer Anastrozol kombinieren (Dosierung siehe Tabelle 4).

Erste positive Berichte kommen auch von Studien mit einer Kombinationstherapie mit Bicalutamid, einem Androgenrezeptorantagonisten, mit Anastrozol (50, 51). Nebenwirkungen bestanden in schmerzhafter Brustdrüsenanschwellung bei bis zu 50 Prozent der behandelten Jungen. Langzeitergebnisse wurden noch nicht publiziert.

Erfahrungen mit einer Behandlung einer GuPP bei Jungen mit McCune-Albright-Syndrom gehen über Einzelfallberichte nicht hinaus. Gemeinhin wird davon ausgegangen, dass man die bei Testotoxikose eingesetzten Kombinationen auch bei Jungen mit MAS einsetzen könnte (52).

Mehrere Substanzen haben sich in der Behandlung der GuPP bei Mädchen mit MAS als wirkungsarm erwiesen, darunter überraschenderweise der Aromatasehemmer Anastrozol (53). Hier sollte dem Aromatasehemmer Letrozol der Vorzug gegeben werden (54). Der Östrogenrezeptorantagonist Tamoxifen hatte guten Einfluss auf die Auswirkungen des Östrogenexzesses bei Mädchen mit MAS (55). Beste Ergebnisse sollten mit einer Kombination von Letrozol mit Tamoxifen zu erreichen sein. Langzeitergebnisse liegen hier noch nicht vor. Das Antiöstrogen Fulvestrant wies in einer Studie (56) eine gewisse Wirksamkeit auf, es muss nur einmal im Monat i.m. verabreicht werden.

Bei Mädchen mit Aromataseexzess müssten obige Kombinationen ebenfalls wirksam sein können. Über eine Kurzzeittherapie mit Testolacton (57) und Anastrozol (58) bei Aromataseexzess wurde berichtet. Alle Formen der medikamentösen Therapie des Östrogen- oder Androgenexzesses haben gemeinsam, dass bei erfolgreicher Suppression der Sexualsteroiden angesichts einer vorgereiften „pubertären“ Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch Wegfall der Inhibition auf Hypothalamus und Hypophyse nun eine zentrale Pubertas praecox (cPP) einsetzen kann, die oft überlappend in üblicher Dosierung mit GnRH-Agonisten behandelt werden muss, um den Effekt auf die Endlänge nicht zu gefährden (52).

Tabelle 4: In der Therapie der GuPP heute gebräuchliche Substanzen: Wirkmechanismus und Dosierung

Indikation	Substanz	Wirkmechanismus	Tages-/ Monatsdosis	Einnahmeintervall/ -route
Jungen mit MAS oder FMPP	Ketoconazol	Hemmung von P450-Enzymen	10–20 mg/kg/Tag	8 stdl. p.o.
	Cyproteron (-acetat)	steroidales Antiandrogen mit progestagener und antiöstrogener Wirkung	70 (-150) mg/m ² /Tag	8 stdl. p.o.
	Spiro-lacton	schwaches Antiandrogen	2–5.7 mg/kg/Tag	12 stdl. p.o.
	Bicalutamid	potentes nicht steroidales Antiandrogen	2 mg/kg/Tag	24 stdl. p.o.
	Anastrozol	Aromataseinhibitor (3. Generation)	1 mg/Tag	24 stdl. p.o.
	Letrozol	Aromataseinhibitor (3. Generation)	2,5 mg/Tag	24 stdl. p.o.
Mädchen mit MAS oder Aromataseexzess	Letrozol	Aromataseinhibitor (3. Generation)	2,5 mg/Tag	24 stdl. p.o.
	Tamoxifen	Antiöstrogen (SERM)	20 mg/Tag	24 stdl. p.o.
	Fulvestrant	Antiöstrogen	4 mg/kg/ Monat	1 x/ Monat i.m.

3.1.3 Chirurgische Therapie

Kinderchirurgisch/-urologische und kindergynäkologische operative Verfahren ergänzen den therapeutischen Katalog, stellen im Falle von Tumoren eine definitive Therapie dar oder sind Teil der Behandlungsprotokolle der pädiatrischen Onkologie.

Ein operatives Vorgehen im Fall von Ovarzysten beim **Grumbach-Van-Wyk-Syndrom** muss unbedingt vermieden werden (Ausnahme: Ovar-torsion), da sich alle Veränderungen unter einer L-Thyroxin-Therapie komplett zurückbilden.

Sonografisch unkomplizierte, isolierte, östrogenproduzierende Ovarzysten sind im Prinzip einer operativen Therapie zugänglich. Bei allen Erwägungen in Bezug auf eine solche Therapie muss jedoch immer der Erhaltung gesunden Ovargewebes die höchste Priorität eingeräumt werden, die chirurgische Therapie hat so konservativ wie möglich zu erfolgen. Im Fall großer Zysten bei sehr jungen Mädchen ist das Ovar papierdünn ausgezogen und in die Zystenwand miteinbezogen, laparoskopisch ergibt sich dann der Aspekt einer „Keimscheibe auf dem Hühneridotter“. Eine Zystektomie geht mit der Gefahr des Verlusts von Ovargewebe und dem Risiko postoperativer Verklebungen (spätere Eileiterschwangerschaft) und somit einer möglichen Beeinträchtigung der Fertilität einher. Eine mikrochirurgische Vorgehensweise ist zwingend.

Bei der großen Tendenz zur Spontanregression kann auch bei östrogenproduzierenden Zysten zunächst der Verlauf abgewartet werden. Das abwartende Verhalten ist durch die Größe der Zyste und ihre hormonelle Aktivität begrenzt. Zysten mit einem Durchmesser > 6 cm werden wegen des erhöhten Risikos einer Torsion häufig operativ angegangen. Hat sich nach drei Monaten eine Zyste nicht zurückgebildet und schreitet die Pubertät unaufhaltsam fort, wird man sich auch hier für ein operatives Vorgehen entscheiden. Bei sonografisch geführter bzw. laparoskopischer Punktion oder Zystektomie muss an die Gewinnung von Material für molekulargenetische, zytologische, Tumormarker- und Hormonuntersuchungen gedacht werden.

Problematisch ist ein operatives Vorgehen bei Verdacht auf rezidivierende Ovarzysten (rekurrierende kleine vaginale Blutungen mit oder ohne assoziierten sonografischen oder hormonellen Nachweis eines Zystenuntergangs; weitere klinische Zeichen des McCune-Albright-Syndroms). Rezidivierende östrogenproduzierende Ovarzysten können

eine oligosymptomatische Variante eines McCune-Albright-Syndroms (MAS) darstellen. Bei allen Formen des MAS kann die Hormonproduktion durch chirurgische Eingriffe nicht dauerhaft kontrolliert werden. Die Notwendigkeit wiederholter Eingriffe lässt das Risiko für einen Gewebsverlust und spätere Infertilität ansteigen. Bei rekurrenden Ovarzysten kann also in Analogie zum MAS eine medikamentöse Therapie (s. 3.1.2) angezeigt sein (3, 59).

Bei einem gesicherten LH-produzierenden Hypophysenadenom (**Cave:** kleines hormoninaktives Inzidentalom ohne Wachstumstendenz in Kombination mit einer konstitutionellen Entwicklungsbeschleunigung; abwartendes Verhalten) müsste eine transsphenoidale Entfernung die Symptome der GuPP beseitigen können. Berichte bei Kindern liegen dazu nicht vor.

3.1.4 Chemo-/Radiotherapie

Bei malignen Tumoren als Ursache einer GuPP muss, abhängig von Tumorausbreitung und -histologie, eine Chemo-/Radiotherapie nach den kideronkologischen Behandlungsprotokollen durchgeführt werden (kooperative prospektive Therapiestudien im Kindesalter für intrakranielle Keimzelltumoren: SIOP CNS GCT 96; für extrakranielle, nicht testikuläre, bösartige Keimzelltumoren: MAKEI 05; für maligne Hodentumoren im Kindesalter: MAHO 98; für maligne endokrine Tumoren: GPOH-MET 97).

4. Schlussbemerkung

Wegen der zu erwartenden Komplexität im Management sollten Diagnostik und Therapie bei GuPP nur in großen kinderendokrिनologischen Zentren erfolgen, die eine enge Kooperation mit einer pädiatrisch-onkologischen Abteilung, mit erfahrenen Kinderradiologen, einer nuklearmedizinischen Abteilung und erfahrenen onkologischen Chirurgen auf dem Gebiet der Neurochirurgie, Gynäkologie, Endokrinchirurgie und Urologie nachweisen können.

5. Referenzen

1. Hauffa BP. Störungen der Geschlechtsreife. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (eds). Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. (283-310) Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2010.
2. 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.
3. Pienkowski C et al. Ovarian cysts in prepubertal girls. *Endocr Dev.* 2012;22:101-111.
4. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT. Prospective trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with extracranial germ cell tumors including sex cord stromal tumors and small cell ovarian carcinoma, hypercalcemic type (Part B/MAKEI 05). 2005;1-147. Berlin, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).
5. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386:85-91.
6. Weinstein LS et al. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004;145:5459-5464.
7. Shozu M et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1855-1865.
8. Tiulpakov A et al. A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4184-4190.
9. Faggiano M et al. Sexual precocity in a boy due to hypersecretion of LH and prolactin by a pituitary adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;102:167-172.
10. Kremens B, Hauffa BP, Metz K. HCG-produzierendes malignes Teratom des Hodens: Eine seltene Ursache der vorzeitigen isosexuellen Geschlechtsentwicklung beim Jungen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1990;138:684-688.
11. Schwabe J et al. Sexual precocity and recurrent beta-human chorionic gonadotropin upsurges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. *Ann Oncol.* 2002;13:975-977.
12. Shenker A et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature.* 1993;365:652-654.

13. Richter-Unruh A et al. Male LH-independent sexual precocity in a 3.5-year-old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1052-1056.
14. Weinstein LS et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:1688-1695.
15. Olivier P et al. Leydig cell tumors in children: contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls. *J Pediatr.* 2012;161:1147-1152.
16. Liu G et al. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1999;341:1731-1736.
17. Michalkiewicz E et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22:838-845.
18. Dörr HG et al. Evidence of 11 beta-hydroxylase deficiency in childhood adrenocortical tumors. The plasma corticosterone/11-deoxycorticosterone ratio as a possible marker for malignancy. *Cancer.* 1987;60:1625-1629.
19. Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Endocrinol.* 2001;169:437-445.
20. Martinez-Pajares JD et al. Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:1007-1012.
21. Mul D et al. Pubertal development in the Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;50:479-486.
22. Schweizer R et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr.* 2010;222:67-72.
23. Teilmann G et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116:1323-1328.
24. Votava F et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:869-874.
25. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12.

26. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare. Dis.* 2012;7(1):S4.
27. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: Pagon RA (eds) et al. *GeneReviews*® [Internet]. (1-19) Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2015.
28. Baranowski E, Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:537-542.
29. Hart ES et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1468-1474.
30. Albers N et al. McCune-Albright syndrome – the German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(3):897-901.
31. Ribeiro RC et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1225-1234.
32. Hasle H et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995;71:416-420.
33. Goldyn A, Lee PA. Intentional use of testosterone by a father to stimulate penis growth in an infant. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52:269-270.
34. Browne LP et al. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre- and postpubertal girls. *Pediatr Radiol.* 2008;38:538-542.
35. Boyce AM et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1782-E1790.
36. Bousson V et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* 2014;83:1828-1842.
37. Ferreira EC et al. Whole-body MR imaging for the evaluation of McCune-Albright syndrome. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:706-710.
38. Tallen G et al. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. *Klin Padiatr.* 2011;223:131-137.

39. Richter-Unruh A et al. Venous sampling can be crucial in identifying the testicular origin of idiopathic male luteinising hormone-independent sexual precocity. *Eur J Pediatr*. 2002;161:668-671.
40. Okochi Y et al. Clinical use of (11)C-methionine and (18)F-FDG-PET for germinoma in central nervous system. *Ann Nucl Med*. 2014;28:94-102.
41. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta*. 2011;412:2216-2222.
42. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev*. 1985;6:552-563.
43. Brito VN et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3539-3544.
44. Bianco P et al. Mutations of the *GNAS1* gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res*. 2000;15:120-128.
45. Narumi S et al. Quantitative and sensitive detection of *GNAS* mutations causing mccune-albright syndrome with next generation sequencing. *PLoS One*. 2013;8:e60525.
46. Moes-Sosnowska J et al. Germline *SMARCA4* mutations in patients with ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:32.
47. Almeida MQ et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:93-98.
48. Soriano-Guillen L et al. Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:147-151.
49. Leschek EW et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:175-178.
50. Lenz AM et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics*. 2010;126: e728-e733.
51. Reiter EO et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:999-1009.

52. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:230-239.
53. Mieszczyk J et al. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2751-2754.
54. Feuillan P et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2100-2106.
55. Eugster EA et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr.* 2003;143:60-66.
56. Sims EK. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012:26.
57. Stratakis CA et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1348-1357.
58. Martin RM et al. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3027-3034.
59. Tessitore P et al. When to operate on ovarian cysts in children? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;25:427-433.

Prof. Dr. med. Berthold Hauffa
Leiter pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Essen
Kinderklinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel.: +49 (0) 201 723 3371
E-Mail: berthold.hauffa@uk-essen.de

A large, abstract graphic on the left side of the page, consisting of several overlapping, curved shapes in shades of teal and blue, resembling a stylized letter 'C' or a partial circle.

biomedpark Medien GmbH, Heidelberg • ISBN 978-3-9816544-8-6