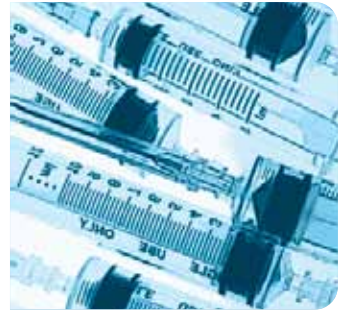




小兒性早熟的評估

蘇怡菁¹ 簡維隆²



前言

一位8歲大的女孩因急性上呼吸道感染由母親陪同到門診，詢問相關成長發展史，母親提到最近幫女兒洗澡時，發現兩側乳房變硬，且稍微突起，母親擔心是否太早熟。

父母總在不經意時驚覺「吾家有女初長成」，一般正常男女生的青春期發育，女孩8歲後先以胸部發育開始，男孩則9歲後以睪丸發育開始，若是女孩小於8歲，男孩小於9歲即出現第二性徵的發育，就要考慮性早熟的可能。性早熟可能因飲食習慣改變造成，但也可能是腦部、腎臟、生殖系統腫瘤的表現，所以面對性早熟，必須謹慎評估，期能找出病因，不致延誤病情。

定義

正常男女生的青春期發育(表一)，女孩8歲後先以胸部發育開始，接著陰毛出現，最後月經出血；男孩則9歲後以

睪丸發育開始，接著陰莖變長、變聲、陰毛出現。根據研究黃種人性發育的一些論文指出：若是女孩小於8歲，男孩小於9歲即出現第二性徵的發育，就要考慮性早熟的可能。然而，最近研究發現大多數國家的女孩子發育均有提早的現象，故乳房的發育開始在6~8歲之間，仍可能為正常。

性早熟可因青春期早熟程度分為：乳房早熟(premature thelarche)、陰毛早熟(premature adrenarche)及真正的性早熟(precocious puberty)；僅僅出現乳房早熟或陰毛早熟，未合併骨齡提前的孩童，多半隨著門診的追蹤，大部分會退回成未發育階段。真正的性早熟定義為：女孩合併胸部發育及陰毛發育甚至月經出血、男孩合併睪丸發育(直徑超過2.5公分或體積超過3 c.c.)及陰毛發育、陰莖變長、變聲、皮膚較油長痘痘，且須合併骨齡提前。性早熟常合併生長速率變快，骨骼系統因早熟產生的性荷爾蒙加速成長，使骨齡提前。

成因

性早熟可區分為：

一、合併骨齡提前：

1. gonadotropin dependent precocious

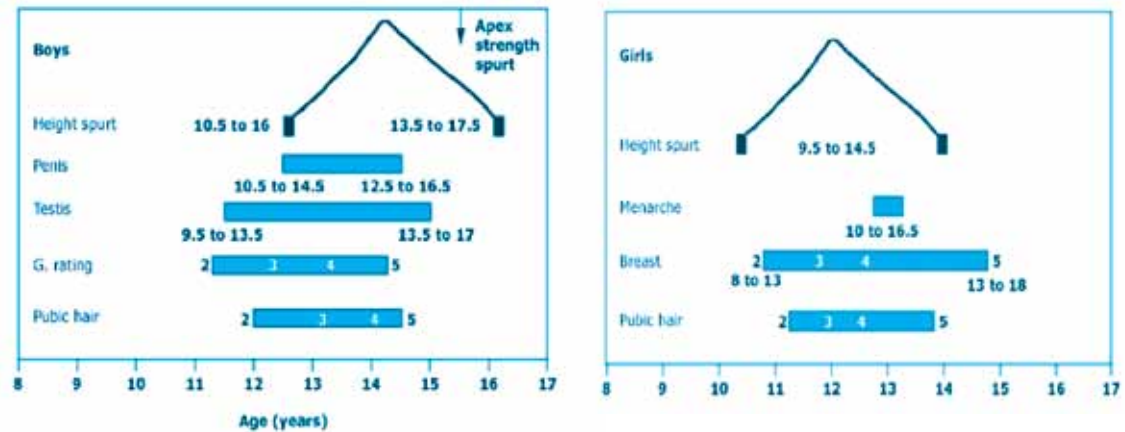
1 台北市立聯合醫院中興院區 家庭醫學科 住院醫師

2 台北市立聯合醫院中興院區 家庭醫學科 主治醫師

關鍵字：precocious puberty.



表一 正常男女生的青春期發育



參考資料: Pediatrics 1997 Apr;99:505-12

puberty (GDPP, 腦下垂體性腺促素依賴型)

- gonadotropin independent precocious puberty (GIPP, 腦下垂體性腺促素非依賴型)

二、骨齡未提前: incomplete precocious puberty (不完全性早熟)

合併真正性早熟和骨齡提前的小孩, 可作LHRH test (性釋素測驗), 來區分屬於LHRH依賴型 (即GDPP) 或LHRH非依賴型 (即GIPP); LHRH test 作法為靜脈注射性釋素 (LHRH), 在注射前及後30、60、90、120分鐘各抽血檢查FSH(濾泡刺激素)、LH(黃體素), 依FSH、LH變化情形區分為:

- FSH, LH上升稱LHRH依賴型 (GDPP): 又稱為中樞性早熟 (central precocious puberty), 因為下視丘-腦垂體-性腺系統 ((Hypothalamic-pituitary-gonadal axis) 提早被活化導致性腺促素 (FSH、LH) 會升高, 尤其在性釋

素測驗 (LHRH test) 中可看見FSH及LH會升高; 此時應考慮腦部方面的病變, 如下視丘缺陷瘤 (hypothalamic hamartoma)、星狀細胞瘤及其他腦瘤, 或腦部外傷、腦部感染如腦膜炎、腦炎或腦部化膿、或其他腦部問題皆有可能為原因。

- FSH, LH未上升稱LHRH非依賴型 (GIPP): 又稱為假性性早熟 (precocious pseudopuberty) 或周邊性早熟 (peripheral precocious puberty), 肇因於腦部以外的原因, 如先天性腎上腺增生症、腎上腺腫瘤、卵巢囊腫或腫瘤、睪丸腫瘤等能產生性荷爾蒙而促使性徵發育, 因此性腺促素 (FSH, LH) 被壓抑, 尤其在LHRH test中可看見FSH及LH很低。此時應安排腹部影像檢查 (包含卵巢的卵泡大小、子宮發育情形)、睪丸理學及超音波檢查等儘量查出原因。

大部分 (約85%) 的女孩性早熟是不知

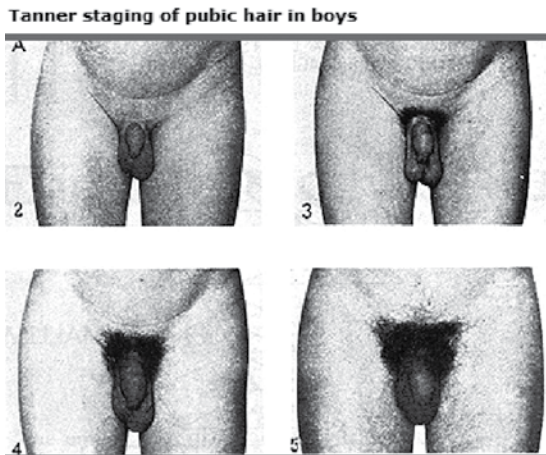


表二 Tanner Stage評估性徵發育

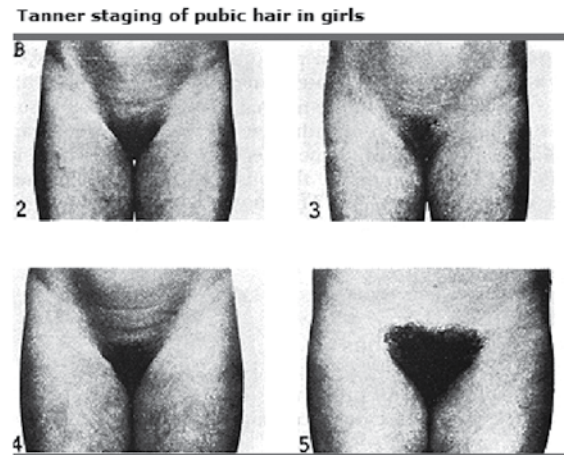
男性：外生殖器發育	
Stage 1	未發育
Stage 2	睪丸、陰囊變大，陰囊外部皮膚變紅、質地改變
Stage 3	陰莖變大 (由長度開始增長)，睪丸持續發育
Stage 4	陰莖寬度增加、腺體發育，睪丸、陰囊持續變大陰囊外部皮膚變黑
Stage 5	成人外生殖器型態
女性：乳房發育	
Stage 1	未發育
Stage 2	乳房、乳頭增高，乳暈變大，稱breast bud stage
Stage 3	乳房、乳暈持續變大，乳暈和乳房輪廓未清楚分明
Stage 4	乳暈、乳頭在乳房上形成另一小丘般突起
Stage 5	成熟乳房：僅乳頭突出，乳暈相對平坦或凹陷
陰毛發育	
Stage 1	未發育：可看到和肚子一樣的寒毛
Stage 2	稍微深色、直或捲區的陰毛，延著陰唇稀疏生長
Stage 3	陰毛顏色變深、變粗、變更捲，稀疏沿著恥骨接合
Stage 4	成人陰毛型態，區域較成人小，且未延伸至大腿內側
Stage 5	成人陰毛型態，若是女性已有水平分布的特徵

參考資料 (1) UpToDate (2) Marshall WA; Tanner JM, Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

圖一 Tanner Stage評估男性陰毛發育



圖二 Tanner Stage評估女性陰毛發育



- Stage 1 未發育：可看到和肚子一樣的寒毛
- Stage 2 稍微深色、直或捲曲的陰毛，延著陰唇稀疏生長
- Stage 3 陰毛顏色變深、變粗、變更捲，稀疏沿著恥骨接合
- Stage 4 成人陰毛型態，區域較成人小，且未延伸至大腿內側
- Stage 5 成人陰毛型態，若是女性已有水平分布的特徵



原因的，一般在6歲之前開始的性早熟約有20%的女童有中樞神經的病變，但在6~8歲開始的性早熟只有2%的女童有中樞神經的問題，亦即所有檢查包括腦部影像檢查皆正常，我們稱為特發性性早熟 (Idiopathic precocious puberty)；但大部分（約64%）的男孩性早熟來自腦部方面的病變，所以需要進一步作腦部方面的影像檢查。

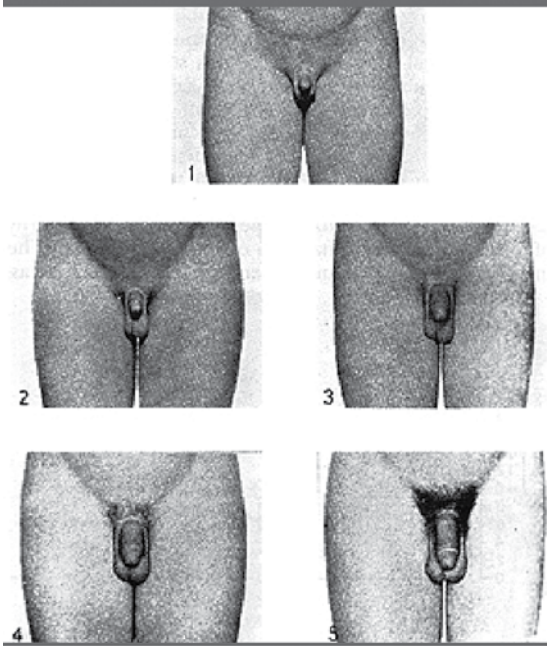
門診評估

門診遇到父母擔心太早發育的小孩，評估性徵發育可依 Tanner Stage (表二，圖一至四)，若有一項以上性徵發育，如乳房早熟合併陰毛發育、甚至於陰道出血，須：

1. 觀察是否有長高速率變快，量身高並劃在生長曲線圖上，和一般同齡小孩比較是否較高。

圖三 Tanner Stage評估男性外生殖器發育

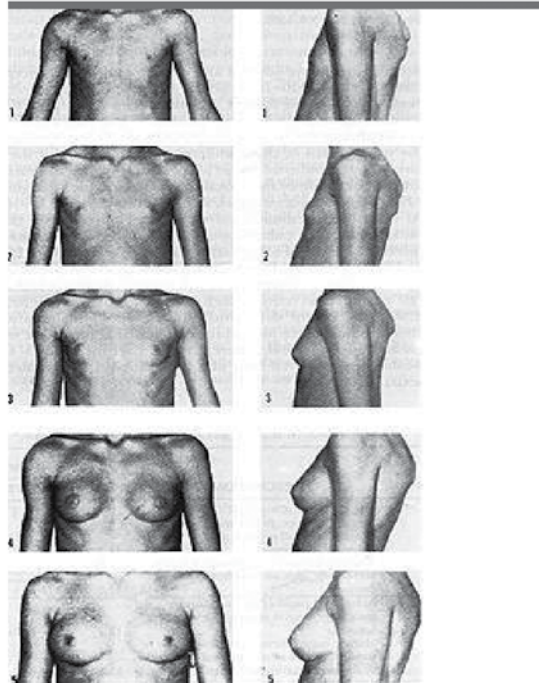
Tanner rating of genital changes in boys



- Stage 1 未發育
 Stage 2 睪丸、陰囊變大，陰囊外部皮膚變紅、質地改變
 Stage 3 陰莖變大（由長度開始增長），睪丸持續發育
 Stage 4 陰莖寬度增加、腺體發育，睪丸、陰囊持續變大陰囊外部皮膚變黑
 Stage 5 成人外生殖器型態

圖四 Tanner Stage評估女性乳房發育

Tanner staging of breast development in girls



- Stage 1 未發育
 Stage 2 乳房、乳頭增高，乳暈變大，稱breast bud stage
 Stage 3 乳房、乳暈持續變大，乳暈和乳房輪廓未清楚分明
 Stage 4 乳暈、乳頭在乳房上形成另一小丘般突起
 Stage 5 成熟乳房：僅乳頭突出，乳暈相對平坦或凹陷



2. 照骨齡：照左手X-光，由放射科醫師依照腕骨生長板的發育情形決定骨齡。
3. 腹部超音波：卵巢的卵泡大小、子宮發育情形、及有否腎上腺腫瘤和其他腹部腫瘤。
4. 性荷爾蒙的抽血檢查。

門診檢查

在門診遇到懷疑性早熟的小孩，可依性早熟流程圖（圖五）給予正確觀念並建議轉介至小兒內分泌科；若性早熟合併骨齡提前的情形，應進一步作性釋素測驗（LHRH test），靜脈注射性釋素，在注射前及後30、60、90、120分鐘各抽血作檢查。依注射性釋素後LH是否升高區分性早熟為中樞性（腦下垂體性腺促素依賴型）、或周邊性（腦下垂體性腺促素非依賴型）：

1. 中樞性：中華民國兒童生長協會撰寫的小兒中樞性早熟患者手冊內建議：經LHRH test，若LH上升最高值 $\geq 10\text{mIU/mL}$ 且合併第二性徵，判定是中樞性早熟，應藉由詳細的核磁共振掃描檢查是否為腦部中樞神經病變；小兒中樞性早熟患者手冊內提到：約六成四以上男孩的性早熟，是可以找出病理原因的如腦部有病變：腦瘤、腦部感染或先天性腎上腺增值症所導致，需謹慎安排核磁共振掃描檢查；另外也要看是否有影響到其它荷爾蒙，須測甲狀腺功能和生長激素。
2. 周邊性：若性釋素測驗後看見LH未改

變或LH值很低時，安排腹部影像檢查（包含卵巢的卵泡大小、子宮發育情形）、睪丸理學及超音波檢查。

性早熟治療

若性早熟並未合併骨齡提前的情形，不需要治療，只需每隔3至6個月回門診追蹤檢查，以確定並無進一步青春期的發育即可；若是周邊性（LHRH非依賴型性早熟），則需找出病因予以治療。

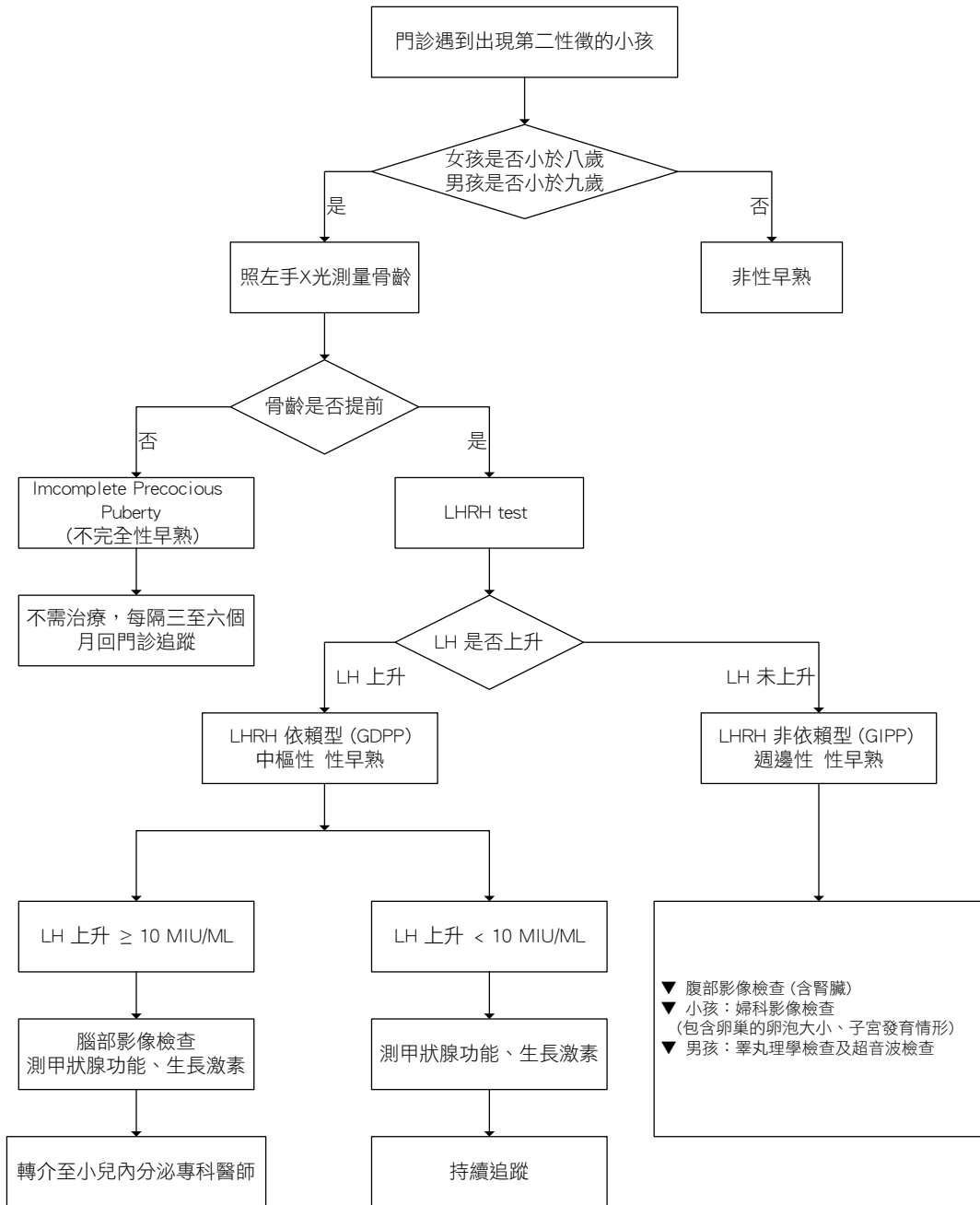
若是中樞性性早熟（LHRH依賴型性早熟），可考慮轉介至小兒內分泌專科進一步治療，以GnRH analogue治療。目前依據健保局規定有使用依據為：中樞性性早熟的診斷為性釋素檢查（LHRH測驗）呈LH反應最高值 $\geq 10\text{MIU/ML}$ 且合併第二性徵；治療條件為：

1. 年齡：開始發育年齡，女孩 ≤ 7 歲，男孩 ≤ 8 歲。
2. 骨齡加速：較年齡至少超前2年。
3. 預估成人身高須兼具下列3條件：
 - a. 女 ≤ 153 公分，男孩 ≤ 165 公分
 - b. 病人身高 \leq 標的身高(target height, TH)：
標的身高算法為： $\text{TH} = [\text{父親身高} + \text{母親身高} + 11(\text{男}) - 11(\text{女})] \div 2$
 - c. 在追蹤6至12個月期間，骨齡增加與年齡增加比率 ≥ 2.0 ，且預估身高(PAH)減少至少5公分。
4. 若合併中樞神經疾病者不受2. 3. 的限制。

此藥的副作用很少，只有少數人有



圖五 性早熟評估流程圖



※ 給予正確觀念並轉介至小兒內分泌科

資料來源：(1) UpToDate

(2) Nelson Textbook of Pediatrics, 14th Edition, By Behrman, Richard E, Stanford, California P.1408 ~ P.1410



局部過敏及無菌性化膿 (sterile abscess)。
一般來說，停用此藥後50%的病人在一、兩年後月經會來，90%的病人在月經來後2年後卵巢會排卵。以 GnRH analogue 治療對診斷為中樞性早熟的小孩日後身高有益處，且越早發現、越早介入、效果越好。

結語

由於現在孩童飲食習慣西化，第二性徵的成熟年齡可能較以往提前，身為基層醫療第一線的醫師，不可忽略性早熟可能因腦部、腎臟、生殖系統腫瘤引起，應謹慎評估，以期早期發現早期治療；在基層醫療遇到懷疑性早熟的小孩，除謹慎評估外，並應向父母作妥善解釋。

參考資料

1. Herman-Giddens ME; Slora EJ; Wasserman RC et al: Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
2. Houk CP; Kunselman AR; Lee PA: The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:1113-8.
3. Carel JC; Leger J: Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008 29;358: 2366-77.
4. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG: Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994;70:116-8.
5. 作者: 文章名稱. In 編輯群. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th Edition, By Behrman, Richard E, Stanford, California: 出版社, 年份: 1408-10.
6. 小兒中樞性早熟患者手冊, 中華民國兒童生長協會。年份