

## PSEUDOPUBERTATEA PRECOCE – MANIFESTARE PARANEOPLAZICĂ RARĂ ÎN HEPATOBLASTOM

Dr. Ingrid Miron<sup>1</sup>, Dr. G. Aprodu<sup>1</sup>, Dr. Silvia Dumitraș<sup>1</sup>, Dr. L. Miron<sup>2</sup>,  
Dr. Ștefana Maria Moisă<sup>1</sup>, Dr. Doina Mihăilă<sup>1</sup>, Dr. E. Zbranca<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“, Iași

<sup>2</sup>Secție Hemato-Oncologie, Spitalul Clinic „Sfântul Spiridon“, Iași

### REZUMAT

Hepatoblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă hepatică la copil, reprezentând 1-2% din totalul cancerelor copilului. Prognosticul rămâne rezervat la pacienții cu reziduu tumoral postoperator inițial chiar în condițiile chimioterapiei intensificate. În hepatoblastom alfa fetoproteina (AFP) este un excelent marker pentru monitorizarea răspunsului la tratament, progresia sau recurența afecțiunii (deși foarte rar afecțiunea poate să recadă ca tumoră non-secretantă cu toate că inițial a fost secretantă). Studiile internaționale arată că atât nivelurile foarte mici, cât și cele foarte mari ale AFP sunt asociate cu prognosticul nefavorabil al afecțiunii. Hepatoblastomul se poate asocia cu o serie de manifestări non-metastatice (sindroame paraneoplazice), cum ar fi sinteza ectopică de gonadotrofină corionică umană (HCG). Prezentăm cazul unui copil de sex masculin, în vârstă de 3 ani, cu o formațiune tumorală gigantă la nivel hepatic (examinare CT). Determinarea AFP plasmatică a relevat valori foarte mari, peste 121000 ng/ml (N<7,0), stabilindu-se diagnosticul de Hepatoblastom stadiu III. În urma examenului endocrinologic, în condițiile unui hepatoblastom la un băiat cu semne pubertare precoce s-au determinat HCG plasmatic și testosteronul plasmatic cu valori mult peste limita normală; ecografia testiculară a descris testiculi cu volum crescut iar radiografia de pumn a constatat o dezvoltare osoasă corespunzătoare vârstei de 6 ani. Se obiectivează astfel una dintre cele mai rare manifestări paraneoplazice la copil, pseudopubertatea precoce izosexuală la un caz de hepatoblastom.

**Cuvinte cheie:** hepatoblastom, pseudopubertate precoce

### INTRODUCERE

Hepatoblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă hepatică la copil, reprezentând 1-2% din totalul cancerelor copilului (1). Tehnicile chirurgicale și chimioterapia au ameliorat mult prognosticul hepatoblastomului la copil. Rezechția chirurgicală completă a tumorii la momentul diagnosticului, urmată de chimioterapie adjuvantă, este asociată cu o rată a supraviețuirii de 100%. Prognosticul rămâne rezervat la pacienții cu reziduu tumoral postoperator inițial chiar în condițiile chimioterapiei intensificate (2). Cercetările actuale susțin importanța chimioterapiei preoperatorii pentru tumorile inoperabile (3, 4). Rolul transplantului hepatic este în creștere în cazul tumorilor inoperabile după chimioterapie sau ca terapie de salvare pentru pacienții la care chirurgia și chimioterapia au fost ineficiente (5, 6, 7, 8). Intervenția chirurgicală poate fi benefică în

cazul metastazelor pulmonare izolate (3, 9). Hepatoblastomul este mai frecvent la băieți (raport băieți/fete-1,7/1), la rasa albă (1,4 per milion la băieții albi față de 0,9 per milion la băieții negri) și la copiii mai mici de 3 ani (80% dintre cazuri), media vârstei de diagnostic fiind de 1 an (1). Afecțiunea este foarte rară la adolescenți și excepțională la adulți, la care, din punct de vedere anatomo-patologic, pot fi identificate, ocazional, și leziuni de carcinom hepatocelular în vecinătatea celor de hepatoblastom. În general, copiii mari, adolescenții și adulții au prognostic nefavorabil (2). În hepatoblastom AFP este un excelent marker pentru monitorizarea răspunsului la tratament, progresia sau recurența afecțiunii (deși, foarte rar afecțiunea poate să recadă ca tumoră non-secretantă cu toate că inițial a fost secretantă) (2, 10). Studiile internaționale arată că atât nivelurile foarte mici, cât și cele foarte mari ale AFP sunt asociate cu prognosticul

Adresa de corespondență:

Dr. Ingrid Miron, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“, Str. Vasile Lupu, Nr. 62, Iași

nefavorabil al afecțiunii (11, 12, 13). Hepatoblastomul se poate asocia cu o serie de manifestări non-metastatice (sindroame paraneoplazice) (14). Uneori, tumora hepatică poate produce gonadotropină corionică umană (HCG), această sinteză ectopică fiind o cauză foarte rară de pseudopubertate precoce izosexuală la băieți.

## PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui copil de sex masculin, în vârstă de 3 ani, admis în Secția de Hemato-Oncoologie în noiembrie 2007, pentru investigarea unei formațiuni abdominale care determină deformarea acestuia. La examenul clinic al copilului s-a constatat o greutate de 25 de kg (+11DS sau +4DS raportat la talie), o talie de 112 cm (+5 DS), perimetrul cranian cu +2,5DS, suprafața corporală 0,88m<sup>2</sup>. Patologic: voce groasă (tonalitate joasă), abdomen mărit în volum, bombat în regiunea epigastrică, cu tegumente supraiacente normal colorate; palparea abdomenului a relevat, la nivelul hipocondrului drept, prezența unei formațiuni bine delimitate având consistența crescută și sensibilă la palpare, care coboară la aproximativ 10 cm sub rebordul costal, depășind linia mediană și ocupând tot epigastrul până în hipocondrul stâng; inspecția organelor genitale externe a obiectivat macropenis-8cm (lungime și grosime sporite) și testiculi de volum crescut (G3-Tanner), velus pubian (P1-Tanner); dezvoltarea psihomotorie corespunzătoare vârstei cu dificultăți de relaționare și timiditate. Restul organelor și sistemelor – în limite normale. Investigațiile paraclinice au relevat: ecografia abdominală-formațiune tumorală gigantă, care ocupă parțial lobul hepatic drept și în totalitate lobul caudat și lobul hepatic stâng; examinarea CT-formațiune gigantă, cu structură neomogenă, cu priză de contrast care evidențiază zone afixatoare (necrotice) în masă, cu topografie de lob hepatic stâng, extinsă caudal anterior și lateral drept sub-hepatic, de-a lungul flancului drept al abdomenului, dezorganizând topografia organelor abdominale, cu deplasare a pancreasului către hilul splenic, exercitând și fenomen de compresiune asupra lobului hepatic drept, cu ischemie cronică secundară a parenchimului hepatic; microcalcificări prezente în masa tumorală; splină de volum sporit, cu încărcare neomogenă a substanței de contrast, chiar și pe timpii tardivi; vena portă, căi biliare intrahepatice, căi biliare posthepatice comprimate; ambii rinichi greu de identificat, cu încărcare asimetrică a substanței de contrast, mai lentă în stânga, cu stază pie-localiceală dreaptă; absența lichidului liber în

cavitatea abdominală; absența adenopatiilor; absența modificărilor osoase de tip metastatic.

Hemoleucograma: globule albe=12000/mm<sup>3</sup>, PMN=51%, L=40%, M=5%, E=4%, Hb=7,4g/dl, Ht=25,1%, VEM=51fL, HEM=15,1pg, CHEM = 28,6g/dl, anizocitoză, anizocromie (anemie hipocromă microcitară), trombocite=786000/mm<sup>3</sup>; VSH=30 mm/h; Fg=2,91g‰; TGP=68UI/l; Bilirubina totală=0,7mg%; proteine totale=74,2g/l (albumină=45 g/l, alfa 1=2,5 g/l, alfa 2=6,8 g/l, beta=8,5 g/l, gama=11,4 g/l); TS=1'25", TC=4'30"; uree=0,27g‰, creatinină=0,75mg%, ac.uric = 6,1mg%, LDH=903U/L.

AFP plasmatică a relevat valori foarte mari, >121000 ng/ml (N<7,0). S-a stabilit diagnosticul final: Hepatoblastom stadiu III, conform clasificării Intergroup Staging System for Hepatoblastoma (PRETEX III A2 pentru lobul stâng); HCG plasmatic 106,4mUI/ml (N<1,1), testosteronul plasmatic 1,5ng/ml (N<0,1). Ecografia testiculară: testiculi de volum crescut. Radiografia de pumn: o dezvoltare osoasă corespunzătoare vârstei de 6 ani. Se obiectivează astfel una dintre cele mai rare manifestări paraneoplazice la copil, pseudopubertatea precoce izosexuală la un băiat de 3 ani cu hepatoblastom.

S-a inițiat chimioterapia preoperatorie, întrucât tumora inițială era inoperabilă, conform protocolului SIOPEL-3. Intervenția chirurgicală a fost efectuată în mai 2008 după 10 cure de chimioterapie. S-a practicat biopsie, tumora menținându-se inoperabilă. Anatomopatologic s-a obiectivat hepatoblastom epitelial, subtipul compus embrionar și fetal, cu embolii vasculare și focare telangiectazice; ganglion limfatic fără metastaze. S-a reintervenit chirurgical în august 2008. Intraoperator s-au evidențiat metastaze în lobul hepatic drept, obiectivate anatomopatologic și observate de asemenea la examinarea CT efectuată anterior celei de-a doua intervenții chirurgicale. În mod constant, reevaluările AFP, HCG și testosteronului plasmatic au relevat valori crescute. S-a inițiat chimioterapia de linia a II-a. În condițiile unei astfel de evoluții, transplantul hepatic este o opțiune care trebuie avută în vedere. Tratamentul pseudopubertății precoce cu antiandrogeni și agenți inhibitori ai steroidosintezei nu s-a putut efectua din cauza hepatotoxicității acestora.

## DISCUȚII

Pubertatea reprezintă instalarea maturării sexuale, respectiv a caracterelor sexuale primare, secundare și terțiare-comportamentale, hormonogeneza și

capacitatea de reproducere (gametogeneza matură). Dezvoltarea pubertară normală este dependentă de maturarea funcției gonadale (gonadarha) și de creșterea secreției adrenale (adrenarha). Fiziologic, acestea se realizează prin declanșarea funcției hipotalamohipofizogonadice la vârsta de 9-14 ani la băieți și 8-13 ani la fete (15). Debutul pubertății este semnalizat de secreția pulsatilă de gonadotrofin releasing hormone (GnRH), în copilărie aceasta fiind inhibată de variate mecanisme supresive (prin feedback hormonal sau mecanisme nervoase centrale). Funcția hipotalamohipofizogonadică este prezentă în perioada fetală astfel încât imediat după naștere concentrațiile serice ale hormonilor sexuali și gonadotrofinelor (hormonul luteinizant LH, hormonul foliculostimulant FSH) sunt aproape aceleași ca la adult. Aceste concentrații se reduc în primele luni, pentru ca la pubertate secrețiile pulsatile ale GnRH să crească din nou în frecvență și intensitate. Odată cu instalarea pubertății, secrețiile pulsatile ocazionale ale GnRH devin secreții nocturne apoi zilnice continue (16). Este cunoscut că startul pubertar este dat de către centrii nervoși superiori dar sub o importantă influență genetică individuală (17, 18). Pubertatea precoce reprezintă declanșarea maturării sexuale mai devreme cu cel puțin 2 deviații standard (sub 9 ani la băieți și sub 8 ani la fete) față de vârsta normală (15). Pubertatea precoce centrală, completă, este izosexuală, GnRH-dependentă și se datorează declanșării precoce a axului hipotalamohipofizogonadic (test diagnostic: stimularea cu GnRH induce răspuns pubertal al LH și FSH: la fete,

nivelul estradiolului plasmatic este la nivel pubertal iar ecografic se observă mărirea uterului și ovarelor cu glande suprarenale normale; la băieți, nivelul testosteronului plasmatic este la nivel pubertal, HCG plasmatic negativ iar ecografic se constată mărirea simetrică a ambilor testiculi; răspuns la superagoniști GnRH) (19). Pubertatea precoce periferică, incompletă este GnRH-independentă. Aceasta poate fi izosexuală sau contrasexuală și se caracterizează prin apariția a cel puțin două modificări pubertare conforme sexului genetic și/sau fenotipic neînsoțită de pulsațiile de tip pubertar ale gonadotropilor (LH, FSH) plasmatice la nivel prepubertar și hormoni sexuali plasmatici la nivel pubertar; test diagnostic cu GnRH negativ; absența răspunsului la superagoniști GnRH) (19). În pubertatea precoce completă controlul central al procesului de maturare sexuală este intact, spre deosebire de pubertatea precoce periferică, la care acest proces este deteriorat (20). La cazul prezentat, ca manifestare paraneoplazică, sexualizarea precoce în hepatoblastomul secretant se încadrează în categoria pseudopubertății precoce izosexuale. Sub influența  $\beta$ HCG-ului secretat de celulele tumorale hepatice, care are efecte asemănătoare LH-ului, sunt stimulate celulele Leydig inducând-se secreția de testosteron. Caracteristicile pseudopubertății precoce izosexuale sunt: apare totdeauna la băieți din cauza secreției de HCG, testiculi normali sau ușor măriți, hiperplazia celulelor Leydig fără spermatogeneză, instalarea rapidă a semnelor pubertare (21).

## ***Precocious puberty – uncommon paraneoplastic syndrome in the course of childhood hepatoblastoma***

**Ingrid Miron<sup>1</sup>, G. Aprodu<sup>1</sup>, Silvia Dumitras<sup>1</sup>, L. Miron<sup>2</sup>,  
Stefana Maria Moisa<sup>1</sup>, Doina Mihaila<sup>1</sup>, E. Zbranca<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*“St. Mary” Emergency Children Hospital, Iassy*

<sup>2</sup>*Haematology- Oncology Clinic, “St. Spiridon” Emergency Hospital, Iassy*

### **ABSTRACT**

Hepatoblastoma is the most frequent malignant liver tumor, representing 1-2% of the total cancer cases of children. The outcome remains reserved in patients with post-surgery tumor residue, despite intensified chemotherapy. In hepatoblastoma, alphafetoprotein (AFP) is an excellent marker for the supervision of the response to the treatment, progression or relapse of the disease. International studies have shown that both very low and very high levels of AFP are associated with the unfavorable outcome of the disease. Hepatoblastoma can be associated with a series of non-metastatic symptoms (paraneoplastic syndromes), like ectopic synthesis of human corionic gonadotrophin (HCG). We present a case of a male child, 3 years of age, with a giant liver tumor (revealed by a CT scan). Plasmatic AFP determination revealed very high values, over 121000 ng/ml (normal value <7.0), thus establishing the diagnose of Hepatoblastoma stage III, according to the Intergroup's Staging System for Hepatoblastoma classification(PRETEX III A2 for the left lobe). Endocrinological examination, in the context of a male patient with hepatoblastoma and signs of precocious puberty, indicated plasma HCG determination (plasma HCG level was very high, 106.4 mIU/ml, normal value <1,14 mIU/ml) and testosterone level determination (also increased, 1.5 ng/ml, compared to a normal value of <0,1 ng/ml); testicular ecography revealed enlarged testis and the fist radiography showed bone structure suitable for a 6-year-old child. Thus, clinical and paraclinical data led to the diagnose of one of the rarest paraneoplastic manifestations of childhood, precocious izosexual pseudopuberty in a 3-year-old male hepatoblastoma patient.

**Key words:** hepatoblastoma, precocious pseudopuberty

### **INTRODUCTION**

Hepatoblastoma is the most frequent malignant liver tumor, representing 1-2% out of the total cancer cases of children (1). During the last decades, anatomopathological variants have been identified and diagnostic techniques have been improved. Surgical techniques and chemotherapy have much improved the prognosis of hepatoblastoma in children. Complete tumor surgical resection at the time of the diagnose, followed by adjuvant chemotherapy is associated with 100% survival rate. The prognosis remains reserved in patients with postoperative tumor residue, despite intensive chemotherapy (2). Recent research highlights the importance of preoperative chemotherapy for tumors that cannot be completely resected (3,4). The role of the liver transplant becomes increasingly important for inoperable tumors after chemotherapy or as salvage therapy for the cases where surgery and chemotherapy proved ineffective (5,6,7). Surgical intervention can be indicated for isolated lung metastasis (3,9). Hepatoblastoma is more frequent in boys (boy/girl ratio = 1.7/1), in the

white race (1.4 per million white boys compared to 0.9 per million in black boys) and in children under the age of 3 (80% of cases), medium diagnostic age being 1 year old (1). This condition is very rare in adolescents and exceptional in adults, where, anatomopathologically, sometimes can be identified hepatocellular carcinoma lesions in the proximity of hepatoblastoma lesions. Generally, older children, adolescents and adults have a reserved prognosis (2). In hepatoblastoma cases, AFP is an excellent marker for treatment response supervision, for disease progression or relapse (although, rarely, the disease may relapse as a non-secretory tumor, despite the fact that initially the tumor was secretory) (2,10). International studies show that very low and very high levels of AFP are associated with poor prognosis (11,12,13). Hepatoblastoma may be associated with several non-metastasis manifestations (paraneoplastic syndromes) (14). Sometimes, the liver tumor can produce human corionic gonadotrofin (HCG), this ectopic synthesis being a very rare cause of precocious izosexual puberty in boys.

## CASE PRESENTATION

We present the case of a male child, 3 years of age, admitted to Hemato-Oncology Ward in November 2007 for the investigation of an abdominal tumor that caused abdominal deformation. Clinical examination showed: weight=25 kg (+11 SD or +4SD for height), height = 112 cm (+5SD), cranial perimeter +2.5 SD, body surface= 0.88 m<sup>2</sup>. Other pathological findings included deep voice, enlarged abdomen, cambered in the epigastric area, covered by normal skin; abdominal palpation revealed the presence of a well delimited, high consistency, sensitive tumor in the right hypocondrium, that extended 10 cm under the rib cage, that surpassed the medial abdominal line and occupied the entire epigastric region up to the left hypocondrium. External genital organ inspection revealed a macropenis – 8 cm (increased length and thickness) and enlarged testis (Tanner 3<sup>rd</sup> degree), pubial velus (P1 – Tanner); psychic and motor development were normal for the age, with relationship difficulties and shyness. Paraclinical examinations revealed additional information: abdominal echography – giant tumor that partially occupied the right hepatic lobe and completely occupied the caudate and left hepatic lobes. Abdominal CT scan revealed the presence of a giant tumor, with inhomogeneous structure, that captured contrast agents in a non-uniform manner, with areas of necrosis. The tumor was located in the left hepatic lobe and was extended anterior and to the right (subhepatic region), and also towards the left abdominal flank, perturbing the topography of abdominal organs. The pancreas was pushed towards the splenic hilum and compressed the right hepatic lobe, causing chronic secondary ischemia of this area. The tumor included microcalcification areas. Spleen volume was increased and contrast capture was inhomogeneous; portal vein, intrahepatic biliary ducts, posthepatic biliary ducts were compressed. Both kidneys were hard to identify, had asymmetrical contrast capture, slower for the left kidney; right pielocaliceal stasis was identified. No free liquid in the peritoneal cavity was identified. No adenopathy and no metastatic bone lesions were observed.

Cell blood count revealed: WBC = 12000/mm<sup>3</sup> (leucocytosis), differential count: PMN = 51% (increased neutrophile count for the child's age), L=40%, M=5%, E=4%, RBC=4.92 mil/mm<sup>3</sup>, Hb=7.4g/dl, Ht=25.1%, MCV=51fL, MCH=15.1pg, MCHC=28,6g/dl, anisocytosis, anizocromia (hipocrome microcitary anemia), PLT=786000/

mm<sup>3</sup> (thrombocytosis); ESR=30 mm/h; Fg=2.91g%; AST=68UI/l; total bilirubine = 0.7mg%, direct bilirubine = 0.1mg%, indirect bilirubine = 0,6mg%; total protein =74.2g/l (albumine=45 g/l, alpha 1=2.5 g/l, alpha 2 = 6.8 g/l, beta = 8.5 g/l, gama = 11.4 g/l); BT=1'25", CT=4'30"; urea=0.27g%, creatinine = 0.75mg%, uric acid = 6.1mg%, LDH=903U/L.

AFP concentration was extremely high, over 121000 ng/ml (normal value<7,0). The diagnose was therefore certain: IIIrd stage hepatoblastoma, according to Intergroup Staging System for Hepatoblastoma Classification ( left lobe PRETEX III A2). Plasma HCG level was very high, 106.4 mUI/ml, (normal value <1.14 mUI/ml) and testosterone level determination (also increased, 1.5 ng/ml, compared to a normal value of <0.1 ng/ml). Testis echography revealed testicular enlargement. Fist radiography described bone density corresponding to the chronological age of 6 years old. Thus, clinical and paraclinical data led to the diagnose of one of the rarest paraneoplazical manifestations of childhood, precocious izosexual pseudopuberty in a 3- year- old male hepatoblastoma patient.

Preoperative chemotherapy was initiated (tumor being inoperable), according to SIOPEL-3 protocol. Surgical intervention was performed in May 2008, after 10 chemotherapy cycles. Tumor biopsy was performed, because the tumor was still inoperable. Anatomopathological examination established the diagnose of epithelial hepatoblastoma, composed embrionary and fetal subtypes, with vascular emboli and telangiectasy foci; lymph node without metastasis. Chemotherapy was continued, and surgery was attempted again in August 2008. During surgery, right hepatic lobe metastasis were encountered; they were confirmed by the anatomopathological examination and they were also observed during a second CT examination performed before the second surgical attempt. AFP, HCG and plasma testosterone levels were constantly elevated. Second line chemotherapy was initiated. Under these circumstances, liver transplant must be considered. Precocious pseudopuberty treatment with antian-drogens and steroid synthesis inhibitors could not be performed due to their hepatotoxicity.

## DISCUSSIONS

Puberty represents the beginning of sexual maturation (primary, secondary and tertiary – compartmental sexual characteristics), hormonogenesis and reproductive ability – mature gametogenesis. Normal puberty depends on gonadal development

and on the increase of adrenal secretion. Normally, this event occurs at the age of 9-14 in boys and 8-13 in girls. (15) The debut of puberty is signaled by the pulsatile secretion of gonadotrophin releasing hormone (GnRH), which during childhood is inhibited by various suppressing mechanisms (hormonal feedback or central nervous mechanisms). Hypothalamo-hypophysis – gonadal function is present during the neonatal period, thus right after birth sexual and gonadotrophin (luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone) levels are similar to those of adults. These concentrations decrease during the first months of life and during puberty occasional pulsatile secretion becomes increasingly frequent and intense. Once puberty begins, occasional pulsatile secretion of GnRH becomes nocturnal and then continuous during the day (16). Puberty start is controlled by the central nervous system, but individual genetic features also intercede (17,18). Precocious puberty represents the occurrence of sexual maturation (pubertary sexualisation chronology being appreciated according to the Taner scale), at least 2 SD sooner (under the age of 9 for boys and 8 for girls) compared to the normal age (15). Complete central precocious puberty is izosexual, GnRH-dependent and caused by hypothalamo-hypophysis- gonadal precocious function (diagnostic test: GnRH stimulation induces a puberty-like response of LH and FSH: in girls, plasma estradiol reaches a puberty level and echo-

graphic examination reveals uterus and ovary enlargement, with normal suprarenal glands; in boys, plasma testosterone reaches puberty levels, plasma HCG is negative and echographic examination reveals symmetrical enlargement of both testis; present GnRH superagonist response) (19). Peripheral precocious puberty is incomplete and is GnRH-independent. It can be izosexual or contrasexual and is characterized by the appearance of at least two pubertal modifications (according to genetic and/or phenotypic sex), which is not accompanied by pubertal gonadotrope pulsations (plasma LH, FSH remain at a prepubertal level, while plasma sexual hormones reach a pubertal level; GnRH diagnostic test is negative; absent GnRH superagonist response) (19). In complete precocious puberty the central control of the sexual maturation process is intact, unlike in peripheral precocious puberty, where it is deteriorated (20). As a paraneoplastic manifestation in the presented case, precocious sexualization in secretive hepatoblastoma falls under izosexual precocious pseudopuberty category. Under the influence of hepatic tumor cells secreted  $\beta$ HCG, which has LH-like effects, Leydig cells are stimulated and testosterone secretion is caused. Izosexual precocious pseudopuberty characteristics are: always appears in boys due to HCG secretion, testicles are normal or slightly enlarged, Leydig cells hyperplasia occurs, no spermatogenesis occurs, puberty signs rapidly appear (21).

## REFERENCES

1. **Lanzkowski Ph** – Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Elsevier Academic Press, 2005.
2. **Willert JR, Dahl G.** **Hepatoblastoma** <http://emedicine.medscape.com/article/986802-overview>.
3. **Ang JP, Heath JA, Donath S, Khurana S, Auldlist A** – Treatment outcomes for hepatoblastoma: an institution's experience over two decades. *Pediatr Surg Int.* Feb 2007;23(2):103-9.
4. **Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al** – Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol.* Feb 20 2005;23(6):1245-52.
5. **Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al** – Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer.* Jan 2004;42(1):74-83.
6. **Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R** – Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant.* Oct 2005;9(5):557-65.
7. **Beaunoyer M, Vanatta JM, Ogiyama M, et al** – Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr Transplant.* Sep 2007;11(6):655-60.
8. **Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R** – Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant.* Oct 2005;9(5):557-65.
9. **Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al** – Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* Jun 15 2002;20(12):2798-804.
10. **Figarola MS, McQuiston SA, Wilson F, Powell R** – Recurrent hepatoblastoma with localization by PET-CT. *Pediatr Radiol.* Dec 2005;35(12):1254-8.
11. **Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al** – Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol.* Jul 2000;18(14):2665-75.
12. **Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al** – Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer.* Jul 1 2002;95(1):172-82.
13. **von Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von-Arndt G, Harms D** – Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. *Int J Cancer.* Dec 19 1997;74(6):593-9.
14. **Wang JD, Chang TK, Chen HC, et al** – Pediatric liver tumors: initial presentation, image finding and outcome. *Pediatr Int.* Aug 2007;49(4):491-6.

15. **Coculescu M, Gheorghiu M, Ioachimescu A** – Patologia endocrina a copilului. In Ciofu EP, Ciofu C, eds. *Pediatria tratat*. Bucuresti:Editura Medicala, 2001:1209-1226.
16. **Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al** – The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* Oct 2003;24(5):668-93.
17. **Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al** – Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics.* Aug 2001;108(2):347-53.
18. **Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, et al** – Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: new approaches, new concepts.; *Int J Androl.* Feb 2006;29(1):256-63; discussion 286-90.
19. **Lee PA** – Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:369-76.
20. **Kappy MS, Ganong CS** – Advances in the treatment of precocious puberty. *Adv Pediatr.* 1994;41:223-61.
21. **Klein KO** – Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Endocrinol Metab.* 1999;84:411-4.