



<b>Titel:</b>	Pubertas tarda
<b>Forfattergruppe:</b>	Peter Christiansen, <b>Line Cleemann</b> , Dorte Hansen, Jesper Johannesen, Niels Feilberg Jørgensen, Britta Krempe, Anders Schou
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Endokrinologi Udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Line Cleemann, line.cleemann@regionh.dk

## Pubertas tarda

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Undersøgelser	2
Behandling	2
Monitorering	3
Referencer	4
Interessekonflikter	4
DRG kode	4

### Resume

Vejledningen omhandler børn og unge, som henvises på mistanke om pubertas tarda (PT). Formålet med udredningen er at verificere diagnosen pubertas tarda, afdække mulig årsag herunder udelukke patologisk årsag, samt vurdere konsekvenserne af tilstanden (fysisk og psykosocialt) mhp. valg af evt. behandling.

### Baggrund

#### Definition:

- Piger med brystudvikling svarende til Tanner stadie B1 ved det fyldte 13. år
- Drengene med bilateralt testikelvolumen på mindre end 4 ml ved det fyldte 14. år

OBS! Beskeden pubertetsudvikling hos ældre teenagere også kan være tegn på pubertas tarda eller manglende progression, som kan være patologisk.

#### Primær (hypergonadotrop) hypogonadisme

Forhøjede værdier af LH og FSH og associeret til sygdomme i gonaderne.

- Kromosom-sygdomme (Turner syndrom – 45X, Klinefelters syndrom – 47XXY)
- Testisinsufficiens (f.eks. primær, testes aplasi, infektion)
- Gonadedysgenesi (f.eks. 45X/46XY, 46 XY kvinder)
- Senfølger efter tidligere kemoterapi eller fokal stråling mod gonader
- Primær ovarie-insufficiens
- Aflejrings sygdomme (f.eks. galaktosæmi)

#### Sekundær og tertiær (hypogonadotrop) hypogonadisme

Lave værdier af LH og FSH og associeret til sygdomme med nedsat sekretion og/eller virkning af GnRH fra hypothalamus.

- Konstitutionel (hyppigste årsag, oftest drenge)
- Kronisk sygdom (f.eks. astma, cøliaki, IBD, hypothyroidisme), overdreven motion, spiseforstyrrelse, stress
- Hypothalamus/hypofyse tumorer
- Kallmann's syndrom

- Syndromer associeret med mental retardering og adipositas (f.eks. Bardet-Biedl)
- Senfølger efter tidligere CNS-sygdom (strukturelle forandringer, hydrocephalus, infektion) eller kranial bestråling
- Aflejrings sygdomme (f.eks. hæmokromatose)

## Symptomer og objektive fund

### Anamnese:

- Tidligere pubertetsudvikling (tegn på spontan pubertet, stagnation)
- Tidligere vækstdata (højde, vægt)
- Familiær disposition (forældres sluthøjde og pubertetsudvikling)
- Tidligere og aktuelle sygdomstegn, kost, motion, medicin
- Associerede misdannelser (f.eks. kryptorkisme, læbe/gane/gumme spalte)
- Neurologiske symptomer (hovedpine, synsforstyrrelser, anosmi)

### Objektiv undersøgelse:

- Fuld objektiv og neurologisk undersøgelse inkl. kranienerver. Højde og vægt herunder vurdering af væksthastigheden
- Sekundære køns karakteristika vurderes efter Tanner stadier for piger og dreng. Hos piger vurderes brystudvikling, aksil- og pubesbehåring. Hos drenge vurderes testikelvolumen, genital udvikling, aksil- og pubesbehåring samt tilstedeværelse af evt. gynækomasti

## Undersøgelser

### Blodprøver:

- Hgb, leucocytter + diff, trombocytter, kreatinin, carbamid, elektrolytter, levertal
- FSH, LH, testosteron (dreng), østradiol (piger), SHBG, prolaktin, inhibin B, evt. AMH
- IGF1, IGFBP3, thyroidealt (TSH, frit T4, T3), cøliaki screening, spot kortisol
- Evt. karyotype inkl. mosaikscreening (obs. Turner syndrom, Klinefelters syndrom, gonadedysgenesi)
- Evt. calcium-ion, fosfat og PTH (mhp. Albright hereditære osteodystrofi)

### Andre:

- Knoglealder-bestemmelse
- Evt. GnRH test (ved sekundær hypogonadisme)
- Evt. UL (transabdominal) af genitalia interna (piger) mhp. uterus (volumen) og ovarier (størrelse, evt. follikler)
- MR-scanning af cerebrum ved mistanke om intrakranial patologi

## Behandling

### Generelt:

Hvis en tilgrundlæggende sygdom findes, skal denne behandles. Behandling af primær hypogonadisme er en ekspertopgave. Hos de fleste patienter er det imidlertid kun muligt at skelne mellem konstitutionel PT og patologisk PT ved regelmæssige undersøgelser over en periode. Ud fra en samlet vurdering af de subjektive og objektive fund kan den initiale tilgang derfor i begge tilfælde være:

- Afvente en spontan udvikling med beroligelse og støtte til patienten og dennes familie eller
- Behandling med kønshormoner (østrogen/testosteron)

### Konstitutionel PT:

- Formålet med behandlingen er at inducere pubertetsudvikling.
- Behandling bør individualiseres ud fra alder, bekymring hos patienten og familien samt knoglealder. Behandling gives hyppigst tilbydes drenge over 14 år og piger over 13 år uden tegn på pubertet.

- Korttidsbehandling med kønshormoner har ingen kendte alvorlige bivirkninger. Behandlingen kan potentielt påvirke knoglemodning, hvilket igen teoretisk kan resultere i en beskedne reduktion i sluthøjden, hvilket dog i praksis ikke ses (1). Omvendt kan sluthøjden også blive reduceret ved en ekstremt sen pubertetsspurt.
- Efter opstart af behandlingen ses en kortvarig suppression af endogen FSH og LH, som hos de fleste er reversibel. Derudover er ingen evidens for bivirkninger af behandlingen i forhold til fremtidig helbred eller reproduktionsevne.

### Drenge:

- Tabl. Testosteron-undecanoat kan anvendes til peroral behandling. Startdosis 40 mg x 1 dagligt indtaget til måltider (højt fedtindhold øger optagelsen). Øges gradvist (f.eks. 40 mg x 2 dagligt) afhængigt af alder, højde og pubertetsudvikling.
- Tostran gel 2% (testosteron) kan anvendes til transdermal behandling. Gelen appliceres på ren, tør hud på skuldre, arme eller mave. Ét tryk på beholderens stempel giver 0,5 g gel og indeholder 10 mg testosteron. Dosis 1 tryk x 1 dagligt (eller mindre f.eks. 1 tryk hver 2. dag). Kan øges (f.eks. 2 tryk x 1 dagligt) afhængigt af alder, højde og pubertetsudvikling. Patienten skal vaske hænder efter påføring for ikke at påføre andre utilsigtet testosteron. Anbefales at sove med T-shirt, hvis det påsmøres inden sovetid etc.
- Inj. Testoviron bør undgås p.gr.a. langvarig suppression af gonadotropinerne.

### Piger:

- Depotplaster Vivelle Dot (østradiol) kan anvendes til transdermal behandling. Transdermal behandling har visse fordele i forhold til peroral behandling bl.a. i forhold til stimulering af IGF1 og derved vækst og i forhold til at undgå firstpass metabolisme i leveren. Startdosis og optrappingshastighed vurderes individuelt afhængigt af patientens alder, højde dvs. vækstprognosen og evt. ønske om hurtig fysisk udvikling.
- Følgende dosering er vejledende:  
Vivelle Dot plaster 25 µg/24 timer klippes i 4 dele - 1/4 plaster påsættes ved sengetid og fjernes om morgenen. Plasteret sættes på et hårfrit, tørt hudområde f.eks. nedadtil på ryggen, maven eller over glutealregionen. Må ikke sættes på mammae. Efter 4-6 måneder øges evt. til 1/4 plaster hele døgnet, der skiftes 2 gange om ugen.
- Tabl. Østradiol kan anvendes til peroral behandling og forefindes i styrkerne 2 mg og 1 mg (uden delekærv), samt 0,5 mg (generel udleveringstilladelse). Startdosis og optrappingshastighed vurderes individuelt afhængigt af patientens alder, højde dvs. vækstprognosen og evt. ønske om hurtig fysisk udvikling.
- Følgende dosering er vejledende:  
0,5 mg x 1 dagligt med klinisk vurdering efter 4-6 mdr. med evt. øgning til 1 mg x 1 dagligt frem til Tanner stadie B3.

### Patologisk PT:

- Formålet med behandlingen er udvikling af sekundære køns karakteristika, vækstspurt samt optimeret knoglemineral-tæthed (bone mineral density).
- Behandlingsindikation, modalitet og start- tidspunkt og dosis vurderes individuelt i samråd med pædiatrisk endokrinolog, da behandlingen forventes at være livslang.

## **Monitorering**

### Konstitutionel PT:

Behandling fortsætter i 4-6 mdr., hvorefter den pauseres i én uge. Herefter kontrolleres blodprøver i form af testosteron/østradiol, LH og FSH, og der gøres klinisk kontrol i form af højde, vægt og pubertetstegn (se normogrammer i ref. 1). Pubertale blodprøveværdier indikerer begyndende spontan pubertet. Behandlingen

kan fortsættes i yderligere 4-6 mdr., såfremt værdierne skønnes for lave til at inducere en normal pubertetsudvikling og vækstspurt.

Patologisk PT:

Behandlingen øges gradvist uden pauser. Klinisk kontrol (højde, vægt, pubertetstegn) hver 4.-6. måned mhp. at sikre kontinuerlig udvikling i sekundære køns karakteristika og vækst (se normogrammer i ref. 1). Konfereres løbende med pædiatrisk endokrinolog.

### Referencer

1. Lawaets JG, Hagen CP, Mieritz MG, et al. J Clin Endocrinol Metab 100: 1376-1385, 2015
2. Rosenfield RL. Clinical Review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:559
3. Kaplowitz PB. Delayed puberty. Pediatr Rev 2010; 31:189
4. Wohlfahrt-Veje C. J Clin Endocrinol Metab 101(7): 2267-74, 2016
5. Brock C, Clayton P, Borwn R. Brook´s Clinical Pediatric Endocrinology. 6<sup>th</sup> Edition. Page 245-248
6. Marshall Wa, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291
7. Marshall Wa, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970;45:13
8. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. Triangle. 1966;7(6):240-3
9. Arrigo T, Cisternino M, Luca De F, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone treated boys with constitutionel delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 1996;9:511
10. Holm, K., Laursen, E.M., Brocks, V. et al. (1995) Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 6, 175–181.

### Interessekonflikter

Ingen

### DRG kode

DE300 Konstitutionel forsinket pubertet