



<b>Titel:</b>	Pubertas præcox
<b>Forfattergruppe:</b>	<b>Jesper Johannesen</b> , Dorte Hansen, Peter Christiansen, Line Cleemann, Niels Feilberg Jørgensen, Kurt Kristiansen, Anders Schou, Britta Kremke
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg: Tovholders navn og e-mail</b>	Endokrinologi udvalget Jesper Johannesen. jesper.johannesen@regionh.dk

## Pubertas præcox: Udredning og behandling

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	4
Referencer	5
Interessekonflikter	5

### Resume

Vejledningen omhandler børn og unge, der henvises på mistanke om tidlig pubertet. Udredning, behandling og opfølgning beskrives.

Formålet med udredningen er at identificere børn med pubertas præcox, identificere mulig patologisk årsag hertil, samt vurdere konsekvenserne af tilstanden (lille sluthøjde eller psykosociale konsekvenser) mhp valg af evt behandling.

### Baggrund

Definition: Piger med kliniske pubertetstegn inden 8 års alderen og drenge med kliniske pubertetstegn inden 9 års alderen.

Pubertets tegnene kan deles i

- Kønshormon medieret (østrogen/testosteron ved f.eks. central pubertas præcox)
  - Avanceret knoglealder
  - Piger: brystudvikling, vækstspurt, samt humørsvingninger og senere ændret kropssammensætning
  - Drenge: vækst af gonader (testesvolumen  $\geq 4$  ml), vækstspurt (ses typisk ved testesvolumen 10-12 ml) og humørsvingninger samt ændringer i stemme og kropssammensætning
- Binyrebark hormon medieret (binyrebark androgener ved adrenarache):
  - pubes- og axilbehåring, svedlugt, fedtet hud/hår (hudpubertet)

Central pubertas præcox (CPP) (gonadotropin afhængig, dvs. høj LH og FSH)

Skyldes præmatur aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade akslen. CPP kan være sekundær til strukturelle intrakranielle forandringer (tumor, hydrocephalus, traume eller meningit sequelae). Der

ses en øget hyppighed af pubertas præcox hos genetisk disponerede, i bestemte etniske grupper, hos overvægtige børn og blandt adopterede børn.

CPP forekommer langt hyppigst hos piger og er oftest idiopatisk (90%). Hos drenge er tilstanden ofte patologisk.

Perifer pubertas præcox (PPP) (gonadotropin-uafhængig, dvs. lav LH og FSH)

Langt sjældnere end CPP. Kan skyldes endogen hormonproduktion f.eks. ved enzymdefekt i binyrerne (f.eks. late onset AGS), tumor (binyre/ovarier), McCune-Allbright syndrom, eksogen tilførsel af kønshormoner eller hormonlignende stoffer, primær hypothyroidisme m.v.

### **OBS! Vær særlig opmærksom på mulig patologi ved følgende præsentationer**

Børn, der udvikler CPP i meget ung alder, patologisk hurtigt progression, drenge med CPP samt PPP i almindelighed.

### Øvrige kliniske begreber:

#### Præmatur adrenarche

Forårsages af tidlig modning af binyrerne med produktion af svage androgener.

Omfatter pubes- og axilbehåring, svedlugt, fedtet hud/hår (hudpubertet) og evt. let vækstacceleration og avanceret knoglemodning.

#### Præmatur thelarche

Omfatter isoleret brystudvikling (ofte ensidig) hos piger. Ses typisk i to perioder; omkring 2 års alderen (kan være tilstede fra fødslen) og i 6-8 års alderen. Klinisk ses ingen avanceret knoglealder, vækstspurt eller pubesbehåring. Lav LH og østradiol. Undertiden høj FSH.

#### Præmatur menarche

Omfatter isoleret menarche hos piger uden øvrige pubertets tegn. Som regel fredelig tilstand. Hyppigste årsag er isoleret ovarie cyste-follikelmodning, oftest enkeltstående lille blødning. Differentialdiagnoserne tumor, fremmedlegeme og seksuelt overgreb skal overvejes.

## **Symptomer og objektive fund**

### Anamnese

Gestations alder, fødselsvægt og -længde.

Familiære dispositioner: forældres højde, tidspunkt for pubertet hos far og mor (menarche).

Etnicitet, adoptivbarn, tidligere CNS traume/infektion?

Hvornår debuterede barnets symptomer? Brystudvikling, pubes- og axil behåring, svedtendens, vaginalt udflåd, humørsvingninger.

Husk at vækstacceleration ofte er første pubertetstegn hos piger, mens vækstspurten hos drenge først ses i anden halvdel af puberteten ved et testisvolumen på 10-12 ml.

Indhent vækstdata og indtegn vækstkurve. Er der vækstacceleration?

Beregn det gennemsnitlige genetiske højde potentiale ( $1/2 \times (\text{mors højde} + \text{fars højde}) \pm 6,5 \text{ cm}$  for hhv. drenge og piger) og sammenlign med den aktuelle estimerede sluthøjde.

Fuld objektiv klinisk undersøgelse

Højde, vægt, BMI (anfør SDS værdi), neurologisk us, specielt kranienerver og synsfelt.  
Psykomotorisk alderssvarende, syndromsuspekt?

Pubertetsvurdering iht Tanner: Mammaudvikling: B1-5, Pubesbehåring: PH1-5, G1-5 samt Axilbehåring: A0-2, +/- svedtendens/svedlugt.

Øvrige adrenarचे tegn.

Brystudvikling hos piger og testesvolumen over 4 ml hos drenge er kliniske tegn på CPP.

Hud: pigmentering, café au lait pletter, behåring.

**Undersøgelser**(i) Pubertas præcox:Blodprøver:

Østradiol/testosteron, FSH, LH (ofte målt ved GnRH-stimulationstest, da ustimulerede gonadotropiner kan være lave eller umålelige i tidlig pubertet)

Inhibin B (piger: follikelfase markør, drenge: sertolicelle markør), testosteron, androstendion, DHEAS, 17-hydroxyprogesteron, IGF-1 og IGF-BP3, TSH

PS: Det anbefales at benytte et assay med sufficient følsomhed, hvor nedre detektionsgrænse kendes samt at kende alderskorrigerede referenceværdier.

Knoglealder bestemmelse

Evt. UL af genitalia interna (kun ved diagnostisk uafklarede tilfælde, f.eks. skellen mellem thelarche og CPP)

MR cerebrum (alle piger under 8 år og alle drenge under 9 år med verificeret central pubertas præcox)

Ved mistanke om PPP suppleres med:

Urin-steroidmetabolitter og visualisering (UL/CT/MR) af binyrer og gonader

Tumormarkører: alfa-føtoprotein, beta-hCG (germinalcelle tumor), AMH og Inhibin B (granulosacelle tumor)

(ii) Præmatur adrenarचे:Blodprøver:

Se ovenfor, særlig fokus på Testosteron, androstendion, DHEAS, 17-OH progesteron

Knoglealder bestemmelse

Ved mistanke om late onset AGS suppleres med Synacthentest med måling af 17-OH progesteron samt evt urin steroidmetabolitter

BT

Tolkning af paraklinik

GnRH stim test: Peak LH > 5 IU/l tyder på central pubertas procox. Såfremt LH stiger til 4-5, kan der være tale om central pubertas præcox i tidlig fase. Bør følges klinisk hver 3.-4 måned og ny GnRH test må overvejes løbende.

Ved forhøjede kønshormoner med lave gonadotropiner (specielt FSH) mistænkes PPP. Konferer med pædiatrisk endokrinolog.

UL af genitalia interna: follikel størrelse > 8 mm og uterin volumen > 8,1 ml tyder på igangværende pubertet.

## Behandling

### Central pubertas præcox (idiopatisk):

Kan behandles med regelmæssige injektioner af langtidsvirkende GnRH-analog.

Behandlingsindikationen vurderes individuelt i samråd med forældrene. Piger under 8 år og drenge under 9 år anbefales behandling. Piger i alderen 8-9 år og drenge 9-10 år befinder sig i en gråzone, hvor man kan vælge at opstarte behandling med baggrund i eks. psykosociale forhold eller meget lavt sluthøjdeestimat, men effekten heraf er tvivlsom og bør konfereres med pædiatrisk endokrinolog.

### Præparat:

Prostrap Depot (Leuprorelin) 11,25 mg injiceres subkutan hver 12. uge. Opstartes med injektion dag 0, 28, 84 og herefter hver 12. uge. Ved manglende pubertets suppression øges injektionshyppigheden til hver 8.-10. uge. Ved mistanke om manglende suppression kan GnRH testen gentages (biokemisk suppression: LH peak < 2 IU/l).

Alternativ: Prostrap Depot (Leuprorelin) 3,75mg injiceres subkutan hver 28. dag. Opstartes med injektion dag 0, 14 og 28 og herefter hver 28. dag (dvs. 5 injektioner de første 3 måneder).

Alternativt præparat: Decapeptyl Depot (Triptorelin) 3,75mg subkutan hver 3.-4. uge.

Bivirkninger: steril absces, allergisk reaktion sv.t. indstiksstedet, anafylaktisk reaktion (sjældent). Forbigående menstruationsblødning kan ses, hvis behandlingen opstartes sent i pubertets forløbet.

Hvis pubertas præcox er **sekundær** behandles tillige den tilgrundliggende lidelse.

### Præmatur adrenarche:

Ingen behandling, revurderes klinisk efter 4-6 mdr. Yderligere opfølgning kan overvejes, da der er risiko for udvikling af central pubertas præcox.

**Præmatur thelarche:** Ingen behandling, bør følges op.

## Monitorering ved behandling

Følges klinisk med registrering af væksthastighed, der bør falde til præpubertalt niveau (kan tage mange måneder) samt pubertetstegn. Hvis der er kliniske fund, der giver mistanke om mangelfuld suppression gentages knoglealderbestemmelse samt tages blodprøver mhp. FSH, LH, østradiol/testosteron, Inhibin B, IGF-1 og i uafklarede tilfælde udføres GnRH test.

Alle blodprøver og tests skal udføres umiddelbart før injektion af Prostrap.

Følges ambulant minimum hver 6. måned.

### Ophør af behandling

Tidspunktet er individuelt, bl.a. afhængigt af hvor fremskreden puberteten var ved behandlingsstart. Kan synkroniseres med tidspunktet for klassekammeraternes pubertetsdebut ca. 11-12 års alder eller en knoglealder sv.t. ca. 12 år.

### Opfølgning efter endt behandling

I langt de fleste tilfælde kan patienten afsluttes med besked om at kontakte afdelingen, hvis ikke puberteten udvikler sig normalt, eller der ikke optræder menarche (piger) indenfor ca. 18 måneder. Kan alternativt følges til menarchens indtræden. Individuelle opfølgingsforløb planlægges i samarbejde med pædiatrisk endokrinolog.

## **Referencer**

Consensus statement on the use of Gonadotropin-releasing Hormone Analogs in Children. J-C Carel et al. Pediatrics 2009;123 e752-762.

Precocious Puberty. J-C Carel. N Engl J Med 2008; 2366-2377.

Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. V. Mericq et al. Clin. Endocrin. 2009; 71, 686-690.

Pubertal maturation of the internal genitalier: An ultrasound evaluation of 166 healthy girls. K.Holm et al. Ultrasound Obstet Gynecol (1995) 175-81.

UpToDate

## **Interessekonflikter**

Ingen