

PM för omhändertagande av barn och ungdomar med sen pubertet

Framtaget av: Kjersti Kvernebo Sunnergren, Region Jönköping/Sahlgrenska akademien och Anton Holmgren, Region Halland/Sahlgrenska akademien.

Granskat av: Anna Nordenström Karolinska institutet/Astrid Lindgrens barnsjukhus och Hans Fors, Västra Götalandsregionen/Sahlgrenska akademien.

Publicerat: 2021-05-20

1. Bakgrund
2. Indelning
3. Anamnes och bedömning av tillväxt
4. Klinisk undersökning
5. Utredning
6. Behandling och uppföljning
7. Avstannad pubertetsutveckling
8. Diagnoskoder
9. Referenser

Detta PM är en vägledning till utredning och behandling av typfall. I det enskilda fallet kan diagnostiska överväganden och behandling behöva individualiseras.

1. Bakgrund

Sen eller misstänkt sen pubertet är en vanlig orsak för remiss från skolhälsovård och primärvård till barn- och ungdomsmedicinska mottagningar. I klinisk praxis dominerar pojkar med sen pubertet. Den vanligaste orsaken till sen pubertet är att individen representerar ytterligheten av den normala (och stora) variationen i när puberteten startar. Det är viktigt att identifiera de få patienter som har bakomliggande sjukdomar och stötta de ungdomar som mår dåligt av att ha sen pubertet.

Ungdomar med sen/utebliven pubertet kan må psykiskt dåligt, känna sig annorlunda med nedsatt självkänsla, ofta tycka att det är jobbigt att delta i idrott/ombyte i samband med idrott och riskerar att bli socialt isolerade. Det vanligaste skälet att behandla ungdomar med sen pubertet är den psykologiska stress som många av dessa ungdomar upplever.

2. Indelning

Sen pubertet kan antingen bero på bristande hypotalamus/hypofysfunktion (hypogonadotrop hypogonadism) eller bristande gonadfunktion (hypergonadotrop hypogonadism), se tabell. Hos pojkar är den vanligaste orsaken till sen pubertet, sen mognad (CDGP (constitutional delay of growth and puberty)), men diagnosen kan vara svår att ställa vid första besöket och en utredning behövs för att utesluta andra underliggande orsaker.

Tabell 1: Orsaker till sen pubertetsutveckling.

Hypogonadotrop hypogonadism	Hypergonadotrop hypogonadism
Övergående: Sen mognad (CDGP) – dominerande orsak ffa hos pojkar	Gonaddysgenesi: Turners syndrom (45X) Klinefelters syndrom (47 XXY) Mixed gonadal dysgenesis (46XY/45X) 46XX male
Permanent hypogonadotrop hypogonadism: CNS –trauma, -kirurgi, -strålning Hypofysnära tumörer Medellinjedefekt Kallmanns syndrom Kongenital hypogonadotrop hypogonadism	
Funktionell hypogonadotrop hypogonadism: Kronisk sjukdom* Hård fysisk träning** Undervikt (anorexi, malabsorption)	Sekundär gonadskada: Cytostatika (ffa alkylarerare) Strålbehandling mot gonaderna Orchit efter parotit Autoimmun ooforit Annan gonadskada ex efter kirurgi

* Kronisk sjukdom: Inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, njurinsufficiens, juvenil artrit, SLE, sickelcellanemi, talassemi, cystisk fibros, svår astma, tyroideasjukdom, annan svår sjukdom.

** Träning: Det vetenskapliga underlaget är inte starkt för att extensiv träning förklarar sen pubertet, men denna faktor kan hos vissa individer bidra till senare pubertetsutveckling, sannolikt i kombination med bristande näringsintag.

3. Anamnes och bedömning av tillväxt

Ärftlighet? Gener som styr pubertetsstarten tycks ha ett autosomt dominant ärftlighetsmönster. Fråga om förstagrads släktingar pubertetsstart: Menarche? Har de varit senare än sina jämnåriga?

Luktsinne: Kallmanns syndrom?

Tänk på Klinefelters och Turners syndrom vid inlärningssvårigheter?

Läkemedel: Alkylerande cytostatika är gonadtoxiskt. Strålning mot hypofys eller gonader?

Tecken på kronisk sjukdom? Anorexi? Extrem träning? Hypotalam hämning?

Galaktorré: prolaktinom?

Neurologiska symtom inkl. synrubbning? Tumör?

Retentio testis? Gonadskada?

Eventuell androgenpåverkan: Svettdoft? Behåring? Oljigt hår/hy?

Eventuell start och duration av östrogenpåverkan: Tillväxt? Bröst? Flytning?

Bedömning av tillväxtkurvan: Fortsatt prepubertal längdtillväxt? Längdkanaltapp över tid?

BMI? Sitthöjd? Avvikelse från medelföräldralängden?

4. Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ska fullständigt status genomföras.

Mät båda föräldrar om möjligt.

Längd, vikt, sitthöjd.

Syndromstigmata?

Neurologiskt status och synfält enligt Donders.

Finns androgena tecken, behåring, fet hy/akne?

Hos pojkar bedöms puberteten enligt testikelvolym och Tanner stadium.

Har testiklarna normalt läge och konsistens?

Hos flickor bedöms puberteten enligt Tanner stadium där bröstutvecklingen speglar östrogenpåverkan.

5. Utredning

Riktas efter anamnes och status.

Basala prover:

Morgonprover: FSH, LH, testosteron, östradiol med känslig teknik/t (känslig RIA eller masspektrometri), SHBG, prolaktin, TSH, fT4, IGF-I, IGFBP3, kortisol, transglutaminas-ak, Hb, CRP, orosomukoid, kreatinin, ALAT, U-sticka, F-kalprotektin.

Radiologi:

Skelettmognadsbedömning.

Utvidgad utredning:

Nedanstående provtagning/utredning är oftast inte aktuellt vid den första bedömningen men kan kompletteras vid behov.

GnRH test kan utföras men har inte tydligt högre sensitivitet/specificitet än analys av basala morgonnivåer av LH/FSH.

Kromosomer: Turner? Klinefelter? MGD

Överväg AMH och InhibinB.

MR hjärna/hypofysvid misstanke om central bakomliggande orsak (tumör, Kallmann mm)
Ultraljud/MR av ovarier/uterus övervägs vid misstanke om gonadsvikt hos flickor.

Övrig riktad genetisk provtagning för ovanliga diagnoser. Det är sällan aktuellt och endast efter diskussion med genetiker/erfaren barnendokrinolog.

Microarray: deletioner, duplikationer (ex 46XX male)

Monogena mutationer: GnRH1, GnRHR, Kiss1R, Kiss1, TAC3 neurokinin B, TACR3.

Gonaddysgenesi

Kallmanns syndrom: KAL1, FGF8, FGR1, PROK2, PROK2.

Kongenital adrenal hypoplasi (vanligen tidig/normal pubertetsstart), om sen: DAX-1.

Multipel hypofyshormon svikt: HESX1, PROP1, SOX2, SOX3, LHX3, LHX4.

Genetiska syndrom: Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl.

6. Behandling och uppföljning

Behandling och uppföljning: pojkar med sen mognad

För pojkar kan puberteten oftast induceras efter 14 års ålder om pojken önskar. Tidig pubertetsinduktion kan tänkaspåverka slutlängden. Även om det vetenskapliga stödet är svagt, rekommenderar en del kliniker att pubertetsinduktion inte startas förrän längden är >140 cm och skelettålder är >12år. Utredningen/behandlingen bör stämmas av med barnendokrint kompetent läkare och behandlingen kan med fördel ges av barnendokrinsjuksköterska.

Pojkar med testikelvolym på 4-6 ml med lågt LH, lågt testosteron och fortsatt prepubertal tillväxt (konstitutionellt sena) är definitionsmässigt i pubertet även om de inte alltid själva upplever det så. Då puberteten hos pojkar initialt har ett långsamt förlopp kan man då

erbjuda behandling av psykologiska skäl (samma regim som vid avsaknad av pubertetstecken enligt ovan), för att påskynda pubertetsutvecklingen.

Injektionsbehandling med Testoviron® Depot har använts mest i Sverige. Testoviron® Depot är ett licensläkemedel där enskild licens måste sökas för varje patient.

Dosering;

Injektion Testoviron depot 250 mg/mL, 0,3 mL = 75 mg ges intramuskulärt var 4:e vecka, totalt 6 injektioner.

För pojkar som behandlats skall läkarbesök ske vid 3-6* månader efter avslutad behandling. Vid tveksam fortsatt pubertetsutveckling, kontroll av FSH, LH, SHBG och testosteron (ev. GnRH-test) och fortsatt klinisk uppföljning.

* Olika kliniker har olika traditioner.

Behandling och uppföljning: Hypogonadotrop/hypergonadotrop hypogonadism

I de fall man redan före 13/14 års ålder har diagnostiserat hypogonadotrop eller hypergonadotrop hypogonadism bör behandling övervägas vid normal ålder för pubertetsstart i samråd med barnet/vårdnadshavarna. Dessa patienter skall ha fast läkarkontakt med barnendokrinolog och barnendokrinsjuksköterska.

Pojkar

Behandlingen bör skötas av erfaren barnendokrinolog. Vid tidig diagnos kan behandlingen trappas upp från 25mg intramuskulärt testosteron var 4:e vecka tills slutdoser på 250mg, enligt;

25-50 mg var 4:e vecka i 6-9 månader

75 mg var 4:e vecka i 6-9 månader

125 mg var 4:e vecka i 12 månader

250 mg var 3-4:e vecka

Vid hypogonadotrop hypogonadism kan hCG (humant koriongonadotropin) användas för induktion av puberteten som monoterapi eller i kombination med rekombinant FSH (rFSH) i samråd med erfaren barnendokrinolog. Behandlingen kan ge testikeltillväxt och kan möjligen vara positiv för potentiell fertilitet jämfört med testosteron som monoterapi.

Testosteronnivåer, Hb-värden, bentäthet, sexuell funktion och patientens önskemål är parametrar som kan påverka när substitutionsterapi påbörjas.

Flickor

Om slutlängdsprognosen inte är för kort kan man använda schemat för Turners syndrom för pubertetsinduktion. Patientens önskemål vägs in. Dessa patienter skall ha fast läkarkontakt med barnendokrinolog och barnendokrinsjuksköterska.

Flickor över 14 år kan induceras i raskare tempo än rekommendationen enligt Turner vårdprogrammet då de sociala aspekterna ofta är viktigare än att få en maximal slutlängd.

https://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/02/VP_Turner_-2013-10-26-final.pdf

7. Avstannad pubertetsutveckling (Pubertal arrest)

Avstannad pubertet definieras som avsaknad av pubertetsprogress i >2 år efter normal pubertetsstart. Tecken på avstannad pubertet är avvikande längdtillväxt. Flickor kan presentera med utebliven brösttillväxt, avsaknad av menarche efter 16 års ålder eller sekundär amenorré. Hos pojkar ses bristande virilisering och testikelvolym ≤ 15 mL mer än 5

år efter testikelvolym på 4 mL. Avstannad pubertetsutveckling innebär risk för underliggande patologi och skall utredas.

8. Diagnoskoder

Pubertas tarda E30.0

Turners syndrom (45,X) Q 96.0

Turner (46,X iso Xq) Q96.1

Turner, mosaicism (t.ex 45X/46XX eller 45X/46XY) Q96.3

Turner, ospec Q96.9

Klinefelters syndrom (47, XXY) Q 98.0

Hypofysinsufficiens E 23.0

Kallmanns syndrom E 23.0

Ovarial svikt efter medicinsk behandling, kirurgi eller strålbehandling E 89.4

Testikelsvikt efter medicinsk behandling, kirurgi eller strålbehandling E 89.5

Ovarial dysfunktion, ospec, ej Turner E28.9

Androgenresistens E34.5

Testikelatrofi N50.0

9. Referenser

1. Marshall WA, Tanner, JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of disease in childhood. 1969;44(235):291-303.
2. Marshall WA, Tanner, JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of disease in childhood. 1970;45(239):13-23.
3. Holmgren A. Human growth patterns -with focus on pubertal growth and secular changes. Doktorsavhandling (2018), Göteborgs universitet, ISBN 978-91-7833-209-0, <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/58087>.
4. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. Ann Clin Biochem (2017) 54:20-32. Epub 2016/08/25. doi: 10.1177/0004563216668378.
5. Malina RM, Baxter-Jones AD, Armstrong N, Beunen GP, Caine D, Daly RM, et al. Role of intensive training in the growth and maturation of artistic gymnasts. Sports Med (2013) 43:783-802. Epub 2013/06/08. doi: 10.1007/s40279-013-0058-5.
6. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. Indian J Endocrinol Metab (2012) 16:698-705. Epub 2012/10/23. doi: 10.4103/2230-8210.100650.
7. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab (2002) 87:1613-20. Epub 2002/04/05. doi: 10.1210/jcem.87.4.8395.
8. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2018) 48:62-89. Epub 2018/02/10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
9. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. Eur J Endocrinol (2014) 170:R229-39. Epub 2014/05/20. doi: 10.1530/eje-13-0894.