

Gäller för: Verksamhet Medicin barn

Giltig från: 2024-10-25

Innehållsansvar: Hans Fors, (hanfo1), Överläkare

Giltig till: 2026-10-24

Granskad av: Annika Reims, (annre8), Överläkare

Godkänd av: Joanna Pestalozzi, (joape14), Verksamhetschef

# Central pubertas precoc hos flickor och pojkar

## Förändringar sedan föregående version

Ersätter tidigare rutin 2024-10-21, version 7.0.

## Bakgrund och syfte

Central pubertas precoc (CPP) hos flickor före 8 års ålder och pojkar före 9 års ålder har ofta behandlats med GnRh agonister. Det saknas dock studier med stark evidens vilken nytta man åstadkommer med denna behandling. De vanligaste indikationerna har varit risk för kortvuxenhet i vuxen ålder, oförmåga att anpassa sig till menarche och psykosociala svårigheter med tidig pubertet.

De flesta evidens rörande slutlängd (predikterad jmf med adult slutlängd) och ålder vid behandlingsstart är studier utan randomisation. Bayley-Pinneau baserad prediktion verkar vara något bättre än andra metoder men i vissa fall sker en överprediktion. Störst ”vinst” har observerats hos flickor med pubertetsstart < 6 års ålder med en ökad slutlängd i medeltal på 9-10 cm (varierar stort mellan olika studier). Flickor mellan 6-8 år är en heterogen grupp med liten nytta längdmässigt av behandling. För pojkar finns ej tillräcklig data för att relatera kronologisk ålder vid start och slutlängd.

Data gällande psykosociala effekter av obehandlad eller behandlad CPP är inkonklusiv. Data saknas om man med försening av puberteten med GnRH agonist förbättrar social funktion. Tidig menarche är associerat med ett risktagande beteende men om det kan generaliseras på CPP patienter är ej klart. Hos flickor med utvecklingsstörning kan menarche innebära praktiska och psykosociala problem men är målet att hämma menstruationen finns andra behandlingsmetoder b.l.a. progesteron.

Adopterade flickor och pojkar har en ökad risk för CPP även om data för pojkar är begränsad. Effekten av GnRH agonister hos adopterade är jämförbar med icke adopterade. Adopterade barn löper större risk för emotionell och livsstilsproblem men det finns ingen data som visar att GnRHagonist behandling förbättrar deras psykologiska välbefinnande. Adopterade barn bör därför ej behandlas annorlunda än icke adopterade med CPP.

Indikation för behandling av CPP har p.g.a. ovan consensus på senare år skärpts varför diskussion med regionendokrinolog bör göras innan beslut om behandling.

Flickor under 3 års ålder har oftast en prematur thelarche och omfattas inte i detta PM.

## Utförande

### Definition av CPP:

Flickor < 8 år, pojkar < 9

**Kliniska kriterier:** Progressiv pubertetsutveckling (palpabel bröstkörtel, testisvolym > 3ml), accelererad tillväxt (> 0,3 SD på 6 månader) och avancerad skelettmognad.

Många barn med CPP har en långsamt progredierande eller avstannande pubertetsutveckling och uppnår target height utan behandling.

Progressiv pubertetsutveckling och tillväxtacceleration skall dokumenteras under 3-6 månader innan beslut tas om GnRH behandling. Undantag är om flickor har uppnått pubertetsstadium III (bröst) speciellt med avancerad skelettålder.

**Hormonella kriterier:** Internationellt används framför allt LH som biokemisk markör.

Högekänsligt östradiol som har kommit på senare år anser vi är ett starkt komplement. Prepubertalt är LH < 0.1 IU/L. Med en assay som detekterar 0.1 IU/L visar en studie att LH nivåer på 0.2 IU/L eller mer skiljer prepubertala från pubertala pojkar med 100 % sensitivitet och specificitet men 50 % av flickor med bröstutveckling Tanner II har prepubertala nivåer. LH kan också mätas efter stimulering med GnRH (singel serum prov 30-40-60 min) Peak LH visar dock överlappning mellan prepubertala och tidiga pubertetsnivåer. Inga säkra cut-off gränser finns publicerade. Förslag finns på prepubertal gräns för LH peak är mellan

3.3- 5.0 IU/L. FSH ger liten information men stimulerad LH/FSH kvot verkar bättre skilja progressiv CPP från icke progressiv. LH/FSH kvot  $>0,66-1$  används vid olika center som pubertal nivå.

I Göteborg analyserar vi morgon östradiol med högkänslig extraktions RIA som detekterar nivåer ned till 4pmol/L och vid jämförelse är likvärdig med tandem mass spectrometri. Flickor med B2 och morgonvärde mellan 10-20pmol/L kan vara en tidig pubertet. Morgonvärde  $>20$ pmol/L med nytt värde efter 3 månader som stiger till  $>25$ pmol/L talar för att puberteten kommit igång. Vid värden över 50pmol/L är puberteten progressiv men även vid lägre värden om B3 hunnit utvecklas.

Hos pojkar analyseras morgon testosteron med högkänslig modifierad direkt RIA som är lika känslig som tandem mass spektrometri. Nivåer  $>1$  pmol/L diskriminerar pre från pubertala nivåer

### **Radiologiska kriterier:**

Flickor med CPP har ökad ovarie och uterusstorlek jmf med prepubertala kontroller. För CPP är uterusstorleken  $> 3,4- 4,0$  cm. Närvaro av endometrie eko är mycket specifikt (100 %) men har sämre sensitivitet (42-87 %) Pubertala ovarier har gränsvärde på mellan 2-3mL (volym= längd x bredd x höjd x 0.5233). U-ljud kräver van undersökare varför det sällan används hos oss, men kan enligt litteraturen vara till en hjälp att diff. mellan CPP och premature thelarce i vissa situationer.

CPP kan vara ett symptom på intrakraniell patologi.

Patologiska förändringar rapporteras hos 8 % av flickor och 40 % hos pojkar utan andra neurologiska fynd eller neurofibromatos. Öväntade förändringar minskar med ökad ålder. 2-7 % av flickor mellan 6-8 år har en patologisk förändring och endast 1 % har en tumör. Faktorer som minskar risken ytterligare för organisk orsak kan vara etniskt ursprung, ärftlighet för CPP och adoption.

Alla flickor  $< 7$ år och alla pojkar  $< 9$ år skall undersökas med MR. Flickor mellan 7-8 år är en relativ indikation men där de flesta centra fortfarande utför en MR.

Differentialdiagnoser och tillstånd att tänka på vid pubertas precox är perifer pubertet inkl. McCune Albright syndrom, obesitas, SGA, adrenarke, shuntbehandling, neurofibromatos, CAH, hamartom och andra tumörer, CNS strålning, långvarig primär hypothyreos, exponering av könssteroider, prematur thelarke.

## Behandling:

Alla tillgängliga GnRH agonister är effektiva med skillnad på administrationsätt och duration. Depot preparat är att föredra pga ökad compliance. Inga jämförande studier är gjorda.

Preparat godkända för behandling av CPP enligt FASS är Suprefact depot 6,3 mg var 8:e vecka, Pamorelin 3,75 mg var 4:e vecka, Gonapeptyl Depot 3,75 mg var 4:e vecka, Procren 3,75 mg var 4: vecka och Procren 11,25 mg var 12:e vecka. Suprefact depot 9,75 mg var 12 vecka används också men är ej registrerade för CPP enligt FASS.

## Biverkningar:

En genombrottsblödning är vanlig vid initiering av behandlingen. Huvudvärk illamående, kräkning, buksmärtor, muskelsmärtor, lokala reaktioner, tromboflebit har rapporterats. Psykisk påverkan såsom mardrömmar och nedstämdhet har vi noterat. Gonadfunktion påverkas ej av GnRHa behandling men tillgänglig data är begränsad varför långtidsdata behövs. Ökat BMI är ofta förekommande hos flickor med CPP även före behandling. Långvarig GnRHa behandling ökar inte övervikten mätt med BMI enligt tillgänglig data som dock är begränsad. Studier på kroppssammansättning och fettdistribution saknas men behövs. Bentäthet med DXA visar att behandlade patienter utvecklar BMD (bonemineral density) inom åldersmatchad referens. Risk för polycystiskt ovarie syndrom (PCOS) har diskuterats men det finns inga evidens för detta. Uppföljning av behandlade och icke behandlade flickor med CPP fram till efter puberteten visar att utvecklingen av PCOS ej skiljer sig från övriga populationen. Longitudinell data behövs dock.

## Avslutning av behandling:

Ingen evidens finns för att någon enskild klinisk variabel ss kronologisk ålder, behandlingsduration, skelettålder, längd, target height, tillväxthastighet (för att) avgör när behandlingen ska avslutas. En studie visar att behandling längre än till skelettålder 12 år kan innebära förkortad slutlängd. Därför är det rimligt att överväga kliniska parametrar med målsättningen att flickan får sin menarche i anslutning till sina jämnåriga. Menstruation kommer igång 2-61 månader efter avslutad behandling, medel 16 månader.

## Praktisk handläggning

### Utredning:

Anamnes med hereditet för tidig pubertet. Ju yngre patienten är desto större risk för central genes! Adoptionsanamnes.

Huvudtrauma, shuntbehandling, huvudvärk? Prematuritet-hjärnblödning?

Tillväxtkurva med bedömning av tillväxtacceleration.

Status med pub bedömning Bröstkörtel (palpation med mätning av körteldiameter) för flickor och Genitalstadium, Pubesbe håring och testikelvolym för pojkar. Försök att bedöma pubertetstempo (har puberteten accelererat snabbt?)

Skelett ålder, accelererad skelettålder talar för pubertet.

Flickor: LH, FSH, Östradiol (högekänslig metod före 11:00)

Pojkar: LH, FSH, Testosteron (högekänslig metod före 9:00)

### Flickor:

Om B2 (palpabel körtel), tillväxtacceleration, östradiol  $>20$  pmol, och mätbart LH  $>0,2$  IU/L är puberteten sannolikt igång men om det är en långsamt, eller snabbt progredierande pubertet vet vi ej och därför krävs uppföljning 3-6 månader. Vid B3 och mer uttalad biokemi krävs snabbare utredning och ställningstagande till behandling.

### Pojkar:

Om G2, testikelvolym  $>3$  ml, testosteron  $>1$  nmol/L, mätbart LH  $>0,2$  IU/L sannolik pubertetsdebut. Tillväxtacceleration ses sällan i tidig pubertet hos pojkar. Om uttalad hereditet och inga övriga symtom planeras uppföljning efter 3-6 månader annars tidigarelagd utredning med MR och ställningstagande till behandling.

### Återbesök 3-6 mån:

Längd, vikt med bedömning av tillväxtacceleration.

Pubertetsstatus (har det skett en progress?)

LH, FSH, Östradiol/testosteron, TSH, fT4.

Vid otydliga fynd eller misstanke om perifer pubertet överväg LHRH belastning.

**Flickor:**

Vid pubertetsprogress (ökad bröstkörtel, tillväxtacceleration), 2 östradiolvärden >20pmol/L, progress av LH, FSH finns indikation för behandling efter diskussion med barnet och föräldrar.

**Pojkar:**

Vid pubertetsprogress (testikelvolym, genitalstadium, pubesbehåring, tillväxtacceleration) testosteronvärde >1nmol/L, mätbart LH > 0,2 IU/L finns indikation för behandling.

Fortsatt utredning:

MR hypofys/hypothalamus inom 3 mån enligt ovan.

Vid långsam icke progressiv CPP följ flickorna var 6:e månad fram till 8 år.

**Uppföljning:**

Längd, vikt, pubertetsstatus 3-6mån efter behandlingsstart och sedan var 6:e månad under behandlingstiden. Ny skelettålder beroende på vilken skelettålder som förelåg vid behandlingsstart.

Östradiol/testosteron, LH, FSH vid misstanke om utebliven effekt vilket är ovanligt.

Även återbesök 1 år efter avslutad behandling för att se att puberteten kommit igång.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Verksamhetschef ansvarar för uppföljning och utvärdering av innehållet i rutinen. Innehållsansvarig ansvarar för revision av rutinen. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

## Källförteckning

Diagnosnr E30.1

Referenser:

Pediatrics 2009;123:e 752-762;

Concensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues in Children

ANKARBERG-LINDGREN C, NORJAVAARA E Estradiol in pediatric endocrinology.

Am J Clin Pathol. 2009 Dec;132(6):978-80. ANKARBERG-LINDGREN C,

NORJAVAARA E . A purification step prior to commercial sensitive immunoassay is necessary to achieve clinical usefulness when quantifying serum 17C-oestradiol in prepubertal children. European Journal of Endocrinology 2008;158; 117-124

ANKARBERG-LINDGREN C, NORJAVAARA E. Are estradiol results determined by the tandem mass spectrometry assay clinically useful for children? Am J Clin Pathol. 2009 May;131(5):746-7

ANKARBERG-LINDGREN C, NORJAVAARA E.

Changes of diurnal rhythm and levels in total and free testosterone secretion from pre- to late puberty in boys: testis 3 mL is a transition stage to puberty European Journal of Endocrinology 2004;151; 747-757

NORJAVAARA E, ANKARBERG-LINDGREN C. Modified Spectria Testosterone RIA detects same testosterone levels in prepubertal and pubertal children as liquid chromatography tandem mass spectrometry. 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. Glasgow, September 25-28. 2011. Horm Res. Paediatr; 76(suppl 2) Abstract P2-d1-750

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Rutin

**Gäller för:** Verksamhet Medicin barn

**Innehållsansvar:** Hans Fors, (hanfo1), Överläkare

**Granskad av:** Annika Reims, (annre8), Överläkare

**Godkänd av:** Joanna Pestalozzi, (joape14), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-476

**Version:** 8.0

**Giltig från:** 2024-10-25

**Giltig till:** 2026-10-24