

# Normal och avvikande pubertet hos pojkar

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Pojkars pubertet är mer «svårstartad» än flickornas och den mest frekventa pubertetsavvikelsen hos pojkar är att vara försenad. Denna artikel är avsedd att ge en översikt över den normala manliga pubertetsutvecklingens fysiologi samt bakgrunden till vanliga störningar i denna.

**Material och metode.** Artikeln bygger på klinisk erfarenhet och relevanta publikationer.

**Resultat och fortolkning.** Liksom längdtillväxten är ålder för pubertet beroende av omgivningsfaktorer. Inom en viss population är dock genetiska faktorer dominerande för ålder för pubertetsstart. Bestämmande för testikelaktiviteten och därmed pubertetsutvecklingen är de hypotalamiska GnRH-neuronen som secernerar GnRH i intermittenta pulser till hypofysens gonadotroper som svarar med pulsatil LH och FSH produktion. GnRH-neuronen är under barndomen inaktiva på grund av hämning från flera olika typer av hypotalamiska neuron. Puberteten startar när denna hämning minskar och kisspeptinproducerande neuron stimulerar GnRH-neuronens aktivitet. Vid en testikelvolym av 4 mL har Leydigcellernas testosteronproduktion nått en sådan nivå att de kroppsliga pubertetsförändringarna börjar bli uppenbara. Försenad och ofullständig pubertet förekommer ibland vid vissa syndrom och hel avsaknad av pubertet kan också vara syndromrelaterat. Gonadysgenesis är regel vid Klinefelters syndrom och ger en primär gonadsvikt med gradvis debut efter puberteten. Cancerbehandling under barndomen kan ge hypogonadism och infertilitet och det kan vara väsentligt med noggrann uppföljning av gonadfunktionen för dessa patienter. Sammanfattningsvis bör varje läkare som behandlar barn kunna göra en bedömning av pubertetsutvecklingen.

**Lars Hagenäs**  
Barnendokrinologiska Enheten  
Astrid Lindgrens Barnklinik  
Karolinska Sjukhuset  
S-171 76 Stockholm

Den normala pubertetsmekanismer är fortfarande ofullständigt kända. På det perifera planet är gonadernas svar på de hypofysära gonadotropinpulserna det som bestämmer de pubertala händelserna: ökad könshormonproduktion med utveckling av sekundära könskaraktärer och uppnående av fertilitet samt omställning av metabolismen till ökad anabolism och därpå följande spurt av längdtillväxten. På det centrala planet styrs puberten av GnRH-(gonadotrophin releasing hormone) neuronens sekretoriska, hypofysstimulerande aktivitet. Förståelsen av styrningen av den GnRH-neuronala aktiviteten är därför nyckeln till pubertetsregleringen. Denna översikt berör den normala pubertetsmekanismer samt vanliga tillstånd med sen och ofullständig pubertetsutveckling vilka är de helt dominerande pubertetsavvikelserna hos mannen. För tidig pubertetsutveckling är däremot betydligt mer ovanligt och berörs enbart kortfattat.

## Material och metode

Artikeln bygger på klinisk erfarenhet och relevanta publikationer inom området pediatrik endokrinologi.

## Maskuliniseringen av pojkfostret

Organdifferentieringen av yttre genitalia sker tidigt under embryonalperioden under influens av placentärt hCG (humant choriogonadotropin) som stimulerar testosteronproduktionen i de fetala Leydigcellerna. Testosteron måste omvandlas till dihydrotestosteron av  $5\alpha$ -reduktas i målorganet för att organdifferentieringen skall äga rum. Avsaknad av sådan enzymaktivitet leder till normal feminin anatomi av yttre genitalia vid födelsen men under puberteten sker en «virilisering» av yttre genitalia då ett isoenzym till  $5\alpha$ -reduktas aktiveras. På motsvarande sätt leder homozygota inaktiverande mutationer av androgenreceptorn (androgenokänslighetssyndrom) till feminin anatomi av yttre genitalia trots närvaron av intraabdominella testiklar med hög testosteronproduktion. I dessa fall inducerar testikeln, genom antimüllerhormon från Sertolicellen, den normala maskulina regressen av de Müllerska gångarna dvs de som hos

flickfostret skall bilda uterus, tubor och övre delen av vagina.

Antalet Sertoliceller i testikeln bestämmer mängden könsceller genom att varje klon könsceller utgående från ett spermatozonium behöver en Sertolicell som nutritivt och regulatoriskt stöd. Därigenom bestämmer också antalet Sertoliceller indirekt den vuxnes testikelvolym. Den viktigaste Sertolicellsproliferationen sker prenatalt men en viss proliferation sker antagligen ända fram till puberteten (fig 1) (1).

Hypofysens gonadotropinproduktion startar först senare under fosterutvecklingen och är således inte ansvarig för den maskulina differentieringen. Placentas hCG-produktion minskar efter 20:e gestationsveckan då den avlöses av den fetala hypofysens gonadotropinproduktion som inte tycks vara utsatt för feed-back i någon större utsträckning trots placentas mycket intensiva östrogenproduktion. Substratet för placentaaromatas och östrogenproduktionen utgörs av den fetala binjurebarkzonens profusa androgeninsöndring. En hypofysär gonadotropinbrist påverkar således inte differentieringen av yttre i maskulin riktning men kan, speciellt i samband med samtidig fetal GH-(growth hormone) brist, ge bristande tillväxt av penis – mikropenis.

## Hypofysaxeln-gonadaxeln under de första levnadsmånaderna

Partus innebär också förlusten av placentaaromatasaktivitet med en drastisk sänkning av östrogenexponeringen för den nyfödde. Möjligen är denna förändring av betydelse för GnRH-hypofys-gonadaxelns postnatala aktivering. Pojkar har under de första levnadsmånaderna klart ökade och ibland nära pubertala nivåer av testosteron vilka långsamt avklingar till helt låga nivåer vid sex

## Hovedbudskap

- Ålder för pubertet är beroende av omgivningsfaktorer, men inom en viss population är dock genetiska faktorer dominerande för pubertetsstart
- Försenad, ofullständig pubertet och avsaknad av pubertet förekommer ibland vid vissa syndrom
- Varje läkare som behandlar barn bör kunna göra en bedömning av pubertetsutvecklingen

månaders ålder. Vid tre månaders ålder rapporteras ett medelvärde på 3,3 nmol/L med normalområdet 0,6–7,6 nmol/L (2,5–97,5:e centilerna; n = 598) (2). Trots de substansiella androgennivåerna ser man föga androgetecken i status. Hypotetiskt kan man tänka sig att denna «minipubertet» kan vara viktig för prägling av t.ex. CNS-funktioner.

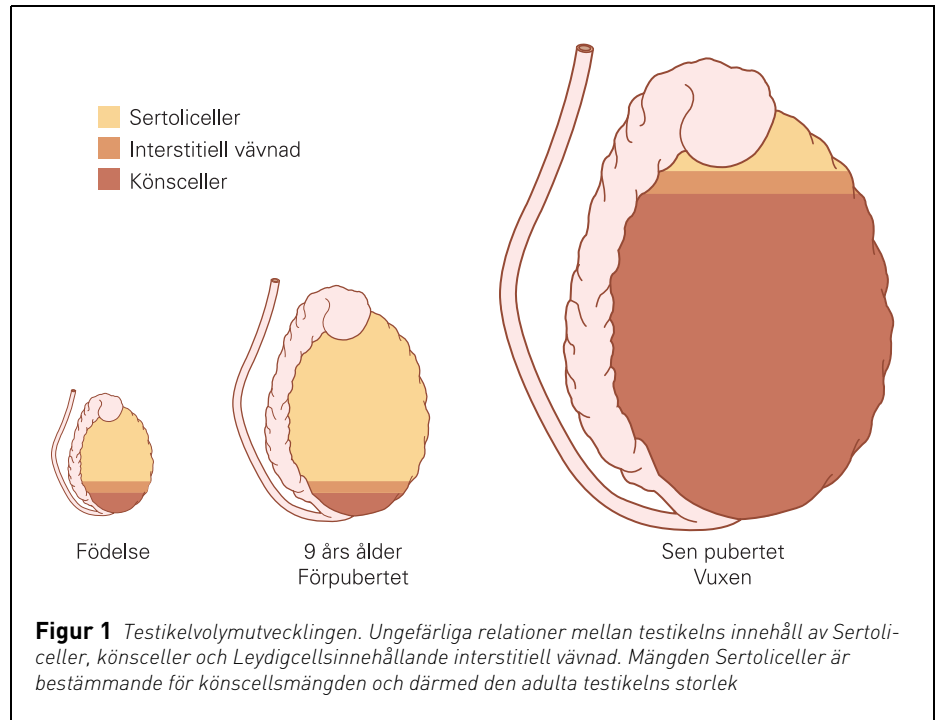
### Adrenarke – förpubertet

Binjurebarken börjar, för båda könen, vid 7–8 års ålder åter att producera androgener i form av DHEA (dehydroepiandrosteron), DHEAS (dehydroepiandrosteronsulfat) samt androstendion. Från denna tidpunkt, som kan kallas adrenarke, ökar binjurebarken sin androgenproduktion långsamt kontinuerligt ända upp i vuxen ålder. Regleringen av denna androgenproduktion är inte känd, men tycks inte vara sammankopplad med gonadpubertetsmekanismer. Strikt sett är binjurebarkandrogenerna endast prohormoner eftersom de saknar egna nukleära receptorer och måste omvandlas till androgena eller östrogena hormoner för att vara verksamma. Adrenarke innebär således att ett visst könshormonstatus etableras hos den prepubertala individen och ger en mer eller mindre tydlig «hudpubertet» med stimulation av androgenberoende apokrina svettkörtlar, och talgkörtlar samt ibland även axillär och/eller pubesbehandling. Mer uttalade adrenarketecken kan motivera utredning, speciellt om de kommer tidigare i åldrarna – prematur adrenarke. Normalt brukar man inte se någon längdtillväxt- eller skelettåldersacceleration vid adrenarke. Någon gång orsakas en hudpubertet, speciellt om den utvecklas snabbt och intensivt, av en hormonproducerande binjuretumör eller av en sent debuterande steroidsyntesdefekt med androgenproduktion (congenital adrenal hyperplasi – CAH).

### Pubertetsstart – bromsen släpper

Till skillnad från de flesta andra arter har människan en unikt utdragen barndom – kanske för att hinna utveckla sociala och kulturella färdigheter innan «hormonerna slår till» och tillvaron inriktas på fortplantning. Gonadotropinaxeln som är aktiv hos fostret samt under den initiala spädbarnsperioden, är därför hämmad under den långa barndomsperioden. Hämmningen finns på hypotalamisk nivå och förmedlas bland annat av opiaterga och gabaerga neuron.

Pubertetsstarten sker då de hämmande impulserna till de hypotalamiska GnRH-neuronerna minskar och de stimulatoriska impulserna tar över (3, 4). Dessa förmedlas av glutamatneuron men också av gliproducerade faktorer som inte verkar transsynaptiskt. Under senaste tid har man upptäckt att stimulering av kisspeptinreceptorn GPR54 på GnRH-neuronen är nödvändig för pubertetsstart (5, 6). Individer med homozygota inaktiverade mutationer av denna receptor startar inte sin pubertetsutveckling. Kisspeptinproducerande neuron finns lokalisera-



**Figur 1** Testikelvolymutvecklingen. Ungefärliga relationer mellan testikelns innehåll av Sertoliceller, könsceller och Leydigcellsinnehållande interstitiell vävnad. Mängden Sertoliceller är bestämmande för könscellsmängden och därmed den adulta testikelns storlek

de till nucleus arcuatus och hypotalamus preoptiska area.

Genomsnittlig startålder för pojkarnas pubertet, dvs testikelstorlek 4 mL, är cirka 11,5 år (7). Om pojken fyllt 14 år och testiklarna fortfarande inte är 4 mL är puberteten försenad – pubertas tarda. För tidig pubertet – pubertas praecox räknas hos en pojke som start av gonadpubertet före nio års ålder. Under de senaste decennierna har, i europeiska länder, inte någon sekulär trend med tidigare läggning av pubertetsåldrarna kunnat registreras hos pojkar.

Sett ur populationssynpunkt är pubertetsstarten åldersmässigt förhållandevis uniform inom populationen med en standarddeviation på cirka ett år. Medianstartåldern är tydligt beroende av populationens socioekonomiska status vilket då inkluderar nutrition, kroppslig sjukdom samt fysisk och psykisk stress.

Inom en population har dock omgivningsfaktorer underordnad betydelse för variationer av pubertetsstart och genetiska faktorer är istället helt dominerande vilket tvillingstudier visar. I vissa familjer är det således naturligt med t.ex. mycket sen pubertet och i andra mycket tidig pubertet. Generna som styr tidpunkt för pubertet tycks vara autosomalt dominant men ännu inte karakteriserade. Uppmärksamhet har tidigare riktats mot leptinsignaleringen eftersom homozygota inaktiverande mutationer av leptingen ger försenad pubertet. Gonadotropinsekretionen och pubertetsutvecklingen startar också vid tillförsel av leptin hos dessa individer. Leptinsignaleringen tycks dock normalt inte vara avgörande för pubertetsstarten även om det finns ett statistiskt samband mellan mängden (leptinproducerande) fettväv och pubertetsstart.

Den hypotalama regleringen av pubertets-

bromsen har också en tydlig sexuell dimorfism på så sätt att flickors pubertet är betydligt mer «lätstartad» än pojkarnas. Det betyder att det är vanligt att flickor söker sjukvården för förtidig pubertetsutveckling medan detta är ovanligt hos pojkar som istället söker för försenad utveckling.

### Testikeltillväxten

Testiklarna har en volym av 1–2 mL fram till pubertetsaktiveringen då nattliga sekretionspulser av LH orsakar testikeltillväxt (7). Vid 4 mL testikelstorlek vilket genomsnittligt inträffar vid 11,5 års ålder har androgenproduktionen nått sådana nivåer att genitaltillväxten börjar. Uppnåendet av denna volym brukar också definieras som klinisk pubertetsstart. Testosteronnivåerna är då initialt stegrade enbart nattetid med en topp tidig morgon och dagnivåer är låga. Ett morgonvärde av testosteron över 1 nmol/L indikerar att gonadotropinaxeln är aktiv och att pubertetsutvecklingen kommer att sätta fart under det närmaste året (8). Starten av tillväxtpurten brukar sammanfalla med en testikelstorlek av 6–7 mL. «Spermarke», dvs fyndet av spermier i morgonurin inträffar vid cirka 10–12 mL samtidigt med maximal pubertetsspurts och sådana nivåer av östrogena hormoner att gynekomasti uppträder hos 30–50% av alla pojkar. Vuxen testikelstorlek är 17–25 mL. Fynd av testisvolym mindre än 10 mL hos en vuxen man indikerar defekt germinalepitel. Ofta är då FSH-nivåerna över 10 IU/L som ett «kvitto» på gonadskada/gonaddysgenes.

### Prader-Willis syndrom och Noonans syndrom

Ofullständig eller försenad pubertetsutveckling förekommer vid t.ex. Prader-Willis syn-



**Figur 2** Orkidometer. Bestämning av testikelvolymer görs enklast med hjälp av en orkidometer. Den lilla pojkens testikelvolymer är ofta 1 mL ända upp till skolåren. Den ökande gonadotropinsekretionen i förpuberteten medför en långsam testikeltillväxt och vid 3 mL brukar en nattlig ökning av perifera testosteronnivåer kunna registreras. Ökande tillväxthastighet brukar sammanfalla med en volym av 6–7 mL och den maximala tillväxtpurten vid cirka 10–12 mL. Observera att ultraljudsbestämning av testikelstorleken ger påtagligt mindre volymer och inte jämförbara med volym bestämd med manuell palpation och jämförelse med orkidometer [14, 15]

drom (PWS) och vid Noonans syndrom. Prader Willis syndrom med en incidens på 1 per 15–30.000 beror på förlust (mikrodeletion) av det paternella bidraget av ett präglat genavsnitt på kromosom 15q11–13 vilket ger en rad hypotalamiska störningar inkluderande avsaknad av mättnadskänsla, nedsatt smärtuppfattning, tillväxthormonbrist samt partiell gonadotropinbrist. Det är vanligt med retentio testis vid PWS men aktiviteten av gonadaxeln under de första levnadsåren har beskrivits som normal med normal ökade perifera LH- och testosteronnivåer. Pubertetsstarten kan ske vid normal tid men utvecklingen stannar ofta av mitt under puberteten med avstannad testikeltillväxt och ofullständig maskulinisering. Terapi med hCG eller testosteroninjektioner är som regel påkallat. Vid Noonans syndrom som förekommer med en incidens på 1 per 2000–2.500 och beror på olika dominanta mutationer av komponenter i den intracellulära RAS/MAPK (ras/mitogen activated protein kinase) signaleringen är det vanligt med försenad pubertet främst hos pojkarna. I vuxen ålder är det sannolikt vanligt med nedsatt fertilitet hos männen. Kryptorkism är ett vanligt fynd vid Noonans syndrom vilket kan bidra till senare fertilitetsproblematik. Kvinnor med Noonans syndrom tycks däremot inte ha nedsatt fertilitet.

### Primär gonadotropinsvikt – ofta Kallmanns syndrom

Kallmanns syndrom betecknar vissa former av hypogonadotrop hypogonadism som är kopplat med defekt luktsinne. Incidensen har beräknats till omkring 1 per 8.000 pojkar. Fyra varianter av Kallmanns syndrom med olika genetisk bakgrund har definierats KAL1–4. Den första KAL1 har X-bundet nedärvningsmönster och ibland medellinjedefekter inkluderande läpp-käk-gomspalt samt ibland unilateral njuragenesi. Genen KAL1 finns på X-kromosomen och kodar för ett protein, anosmin-1; som är ett extracellulärt matrixprotein viktigt för normal embryonal migration av olfaktoriska och GnRH-neuron från olfaktoriska plakoden till hypotalamus. Kliniska symtom är som regel mest uttalade hos män som i de flesta fall har hypogonadotrop hypogonadism och defekt luktsinne. Andra genetiskt klarlagda former av Kallmanns syndrom är autosomala: KAL2 beror på inaktiverande mutationer av FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) och har en mer variabel fenotyp med eller utan anosmi. Dessutom finns KAL3 och -4 som beror på inaktiverande mutationer i respektive PROKR2 och PROKR2 (prokineticin-2 och dess receptor). KAL1 tillsammans med KAL2 utgör cirka 20% av alla fall medan KAL3 och -4 finns hos cirka 10%. Hos majoriteten av fall med Kallmanns syndrom är således den genetiska bakgrunden oklar.

Mutationer i hypofysära differentieringsfaktorer är en annan, sannolikt inte ovanlig, orsak till primär gonadotropinbrist. Oftast finner man samtidiga defekter i andra hypofysära hormonaxlar. Vissa av dessa ger också medellinjedefekter; till exempel vid septooptisk dysplasi (varierande grad av agenesi av septum pellucidum och corpus callosum kombinerat med opticushypoplasi). Mutationer av t.ex. HESX1; och PRO1 har således rapporterats vid multipel hypofysär hormonbrist inkluderande LH och FSH.

### Klinefelters syndrom

Förekomsten av en eller flera extra X-kromosomer utöver en hos en XY-individ, kallas Klinefelters syndrom och förekommer hos en av cirka 600 pojkar och män. De flesta med detta syndrom (cirka 90%) har karyotypen 47,XXY i alla celler medan resten antingen har en mosaicism för denna karyotyp eller fler än en extra X-kromosom.

Extra X-kromosomer medför regelmässigt en gonaddysgenesi med degeneration av germinalepitelet under puberteten samt så småningom också sviktande Leydigcells-funktion. Andra kroppsliga och kognitiva drag som beskrivs vara associerade med syndromet inkluderar viss långvuxenhet; cirka 10 cm över familjelängden, disproportionellt långa ben och armar (eunuchoida kroppsproportioner), språkliga svårigheter samt svårigheter i social kommunikation. Ytterligare problem är dålig bindvävskom-

ponent med överrepresentation av mitralisprolaps, varicer och osteopeni. Till osteopenin bidrar långvarig brist på både manligt och kvinnligt könshormon hos den vuxne mannen med Klinefelters syndrom. De somatiska och mentala symtomen blir mer uttalade ju fler extra X-kromosomer som finns i karyotypen.

Beskrivningen av Klinefelters syndrom fenotypen i läroböckerna bygger oftast på individer som sökt för olika utvecklingsmässiga symtom. Populationsstudier där man följt neonatal screeningupptäckta fall rapporterar genomsnittligt betydligt mindre kroppslig och kognitiv påverkan. Eftersom de kroppsliga och utvecklingsmässiga dragen oftast är diskreta förekommer en betydande underdiagnostik; cirka 25% av det förväntade antalet individer med detta syndrom diagnosticeras och av dessa enbart en minoritet före puberteten.

Den fetala maskulina differentieringen är som regel normal och den tidiga androgenproduktionen under de de första levnadsåren är normal eller möjligen lätt ökad. En studie på tio pojkar med syndromet visade en genomsnittlig serumkoncentration testosteron vid tre månaders ålder av 5 nmol/L (2,5–97,5:e percentilområdet 2,2–11,2 nmol/L) jämfört med 613 normala lika gamla pojkar som hade ett medianvärde på 3,4 nmol/L (0,7–8,3 nmol/L). Gonadotropinnivåerna var likaledes marginellt men signifikant ökade med ett median LH på 3,3 IU/L (1,3–4,6) jämfört med kontrollernas 1,7 (0,6–4,3). FSH var 1,7 (1,1–4,1) för Klinefelters syndrom och 1,2 (0,4–3,0) för kontrollerna (9).

Pubertetsstarten sker i normal tid och utvecklingen förlöper oftast normalt med undantag av avsaknad av normal testikeltillväxt. Testiklarna ökar under tidig pubertet till kanske 4–5 mL men går sedan i regress och den vuxne mannen med Klinefelters syndrom har testiklar som är mindre än 4 mL. Gonadotropinerna, framför allt FSH, ökar från och med pubertetsstarten och antar kastrationsvärden. Samtidigt sjunker inhibin B nivåerna till mycket låga värden. Testosteronproduktionen är ofta tillräcklig för att driva en normal pubertal maskulinisering men minskar långsamt till värden i det lägre normalområdet i ung vuxen ålder. Klinisk erfarenhet talar dessutom för att det kan finnas en viss androgenresistens vid syndromet Androgenreceptorgenet på X-kromosomen innehåller repetitiva CAG-sekvenser av variabel längd och receptorns effektivitet att överföra androgenresponsen är negativt korrelerad till antalet CAG-repetitioner. En djäv hypotes som skulle ge en förklaring till nedsatt androgenkänslighet vid Klinefelters syndrom har nyligen lanserats. Den skulle kunna bero på selektiv (dvs non-random) inaktivering av den X-kromosom som innehåller androgenreceptorn med minst CAG-upprepningar, dvs mest effektiva receptorn. Denna studie påvisar dessutom en positiv

korrelation mellan CAG-uppreningarnas längd och graden av fenotyp hos vuxna män med detta syndrom (10).

#### 46,XX karyotyp

Denna karyotyp beräknas förekomma hos en av 20.000 födda pojkar. Den beror oftast på att *SRY*-genen som kodar för utvecklingen av den primitiva gonaden till en testikel råkat hamna på den paternella X-kromosomen vid den meiotiska rekombinationen mellan X- och Y-kromosomerna. Alternativt finns en translokation av *SRY*-genen till en autosom. En tiondel av fallen är dock *SRY*-negativa och av oklar genes. En stor andel har normalt manlig differentiering men bristande maskulinisering med olika grader av hypospadi förekommer. När det gäller endokrinologiskt och kliniskt andrologiskt status visar sparsamma data likartad situation som för männen med Klinefelters syndrom (11). Testosteronnivåerna är inom normalområdet under pubertetsåldrarna och ung vuxen ålder men gonadotropiner likartat förhöjda som vid Klinefelters syndrom. Östradiolnivåerna är normala men kvoten östradiol/testosteron är något ökad. Testiklarna är i vuxen ålder små, 2–3 mL. Prostatavolymen mätt med ultraljudsteknik är, liksom hos Klinefelters syndrom-männen, normal. Kroppslängden är kvinnlig, sannolikt beroende på avsaknad av en hypotetisk Y-kromosomspecifik längdgen som antas ligga på den långa armen av Y. Liksom för Klinefelters syndrom-männen finns en skev, icke slumpmässig X-inaktivering men som är ännu mer uttalad. Dock verkar det inte finnas någon koppling mellan androgenreceptor CAG-längdvariant och inaktivering.

#### Testisatrofi

Hos en pojke med normal maskulin differentiering och där testiklar inte kan återfinnas postnatalet måste en bilateral testisatrofi postuleras. Denna kan ske intrauterint eller postnatalet. Orsaken är okänd och puberteten måste induceras med testosteronbehandling. Vid primär testikelaplasti hos XY-individ sker ingen maskulinisering och barnet föds med normal feminin yttre anatomi (Swyers syndrom).

#### Hypogonadism efter cancerbehandling

I Sverige insjuknar mellan 250 och 300 barn årligen i malign tumörsjukdom varav en tredjedel är hjärntumörer och en tredjedel leukemier. Numera överlever omkring 80 % av barnen och man beräknar att 1–2 av 1000 unga vuxna kommer att ha genomgått kemoterapi med eller utan strålbehandling. Vid kranial bestrålning som omfattar hypotalamusdoser över 35 Gy får man som regel en hypotalamiskt orsakad GH-brist inom ett eller två år (12). Övriga hypotalamus-hypofysaxlar inklusive GnRH-axeln drabbas antagligen på lång sikt med resulterande hypogonadism först i vuxen ålder. Den

omedelbara effekten på GnRH-axeln är ofta tidigare pubertetsstart, sannolikt på grund av att «pubertetsbromsen» blir svagare. Effekten brukar dock vara relativt marginell och det är inte vanligt med en reell pubertas praecox.

Vid strålbehandling över gonaderna slås germinalpitelet snabbt ut. Spermatogensen är mycket strålkänslig med hög risk för permanent utslagning redan efter 4 Gy. Leydigcellerna och därmed testosteronproduktionen är betydligt mer resistent mot strålning vilket innebär att en normal somatisk pubertetsutveckling i många fall kan erhållas trots de små testiklarna som saknar germinallepitel. Vid doser > 20 Gy skadas Leydigcellerna permanent med resulterande androgeninsufficiens.

Cytostatika ger ofta enbart en temporär germinalcellsskada; ibland kan det dock ta flera år innan en restitution sker. Behandling med alkylarer som busulfan, prokarbacin och cyklofosamid kan dock ge permanent infertilitet. Ett känsligt tecken på störd germinalcellsfunktion är upprepaede FSH över 10 IU/L. Stegningen sker först i och med aktiveringen av GnRH-neuronen som sker i hypotalamus vid tidpunkten för pubertetsstarten.

#### Somatotropa axeln och pubertetsutvecklingen

Fullständig avsaknad av tillväxthormonaktivitet beroende på homozygota inaktiverande GH-receptormutationer (Larons syndrom) är förenat med minskad intrauterin penistillväxt. Pubertetsutvecklingen är några år försenad men full pubertetsutveckling och fertilitet rapporteras (13). Måttlig grad av GH-brist påverkar pubertetsutvecklingen enbart i ringa grad. Genomsnittliga startåldrar för puberteten för barn som behandlas med GH är, enligt Svenska Nationella GH-registret, för diagnosen GH-brist: pojkar 12,8 år och flickor 11,6 år. För diagnosen idiopatisk kortvuxenhet är pubertetsåldrarna likartade; dvs 12,7 respektive 11,7 år för pojkar och flickor. Dessa data antyder att den GH-behandlade populationen generellt är försenad i sitt somatiska mognadstempo inklusive cirka ett års försening i pubertetsstarten och att en måttlig GH-brist inte har någon inverkan på pubertetsstarten. GH-behandlade barn med diagnosen CNS-tumör har startålder av 11,5 år respektive 10,1 år för pojkar och flickor; dvs normal startålder för pojkar och något tidig för flickor med denna diagnos som ofta omfattar hypotalamisk bestrålning och hypotalamusnära tumör; bägge faktorer som ökar risken för tidig pubertetsstart.

#### För tidig pubertetsutveckling

I motsats till hos flickor är central, idiopatisk, gonadotropinberoende pubertas praecox mycket ovanligt hos pojkar. En centralt utlöst pubertet kan dock förekomma som sekvelae till kraniala tumörer inklusive hypotalamusnära hamartom, arachnoidalcystr

eller andra förändringar som orsakar ökat intrakraniellt tryck. Någon gång kan kraniofaryngeom ge en tidig pubertetsutveckling. Oftast ger dock denna tumör istället försenad pubertet.

#### GnRH-oberoende pubertetsaktivering

Mycket ovanliga orsaker till förtidig pubertet hos pojkar utgörs av aktiverande LH-receptormutationer (familial male-limited precocious puberty, «testotoxicos»), primär gonadaktivering vid McCune Albrights syndrom och ektopisk hCG-produktion från choriocarcinom, teratom eller hepatoblastom. Tillstånd med «ektopisk» androgenproduktion är vanligen orsakade av binjurebarktumörer som hos barn ofta är maligna. Dessa ger som regel en blandsekretion av androgener och cortisol med en Cushingbild kliniskt. Även vid hypofysär Cushing ser man typiskt en samtidig signifikant adrenal androgenproduktion med pubertetstecken utan testikeltillväxt. Leydigcellstumörer förekommer någon enstaka gång under barndomen och kan ge en gonadotropin-oberoende pubertetsutveckling utan testikeltillväxt.

#### Kongenital binjurehyperplasi

Barn med kongenital binjurehyperplasi (CAH) är trots adekvat behandling med glucoc- och mineralocorticoid som regel exponerade för ökad könshormontonus under uppväxten och får därför accelererad skelettålder och genomsnittligt en reduktion av vuxenlängden med cirka 10 cm. Trots skelettmognadsaccelerationen startar båda könen puberteten i normal tid; menarche sker också i normal tid. Storleken av pubertetstillväxten är dock minskad. Män med CAH tycks förvänaande ofta ha nedsatt fertilitet; sannolikt beroende på intratestikulära adenala resttumörer som stimuleras av kroniskt ökade ACTH-nivåer. Dessa uppträder redan under barndomen och kan upptäckas palpatoriskt eller, prepubertalt, med ultraljudsundersökning.

#### Utredning

Försenad pubertet kan definieras som avsaknad av gonadpubertetstecken med testikelvolym mindre än 4 mL vid fyllda 14 år. En klinisk utredning bör minst innehålla pubertetsanamnes för övriga familjemedlemmar; bedömning av tillväxtkurvan; genitalbedömning med mätning av testikelvolym (fig 2) (14, 15); finns anosmi-hyposmi?; basalprover för DHEAS, LH, FSH samt testosteronvärde som tidigt morgonprov och ställningstagande till neuroendokrinologisk utredning för att utesluta tumor. Värdering av utredningsresultat samt ställningstagande till behandling bör göras av pediater med erfarenhet av området. Induktion av puberteten görs med lågdos testosteronbehandling.

Förtidig pubertet hos pojkar definieras som gonadpubertet före 9 års ålder. Puber-

tetstecken med genitalitillväxt (men utan testikeltillväxt) och längdtillväxtstimulation kan också orsakas av patologisk binjurebarksaktivitet. Utredningen bör omfatta: bedömning av tillväxtmönster; genitalia-bedömning med bestämning av testikelvolym, basalprover för LH,FSH, hCG, testosteron; 17-OH-progesteron; DHEAS; androstendion; ställningstagande till steroidprofil i dygns mängd urin för att utesluta binjurebarktumör och CAH; neuroradiologi bör alltid göras vid centralt utlöst pubertet hos pojkar. Värdering av utredningsresultaten skall göras i samråd med erfaren barnendokrinolog. Behandling av centralt utlöst pubertet hos pojkar görs med GnRH-agonist som depotinjektion.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

#### Litteratur

- Petersen C, Soder O. The sertoli cell – a hormonal target and «super» nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res* 2006; 66: 153–61.
- Mau Kai C, Main KM, Andersen AN et al. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2598–603.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C et al. Mini-review: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147: 1166–74.
- Banerjee I, Clayton P. The genetic basis for the timing of human puberty. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 831–8.
- Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D et al. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 11–20.
- Cerrato F, Seminara SB. Human genetics of GPR54. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 47–55.
- Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H et al. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 595–600.
- Wu FC, Brown DC, Butler GE et al. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 26–31.
- Aksela L, Petersen JH, Main KM et al. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 345–50.
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J et al. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6208–17.
- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3458–65.
- Jahnukainen K, Hagenäs L. Uppföljning av gonadfunktion efter cancerbehandling under barn- och ungdomen. *Pediatrisk Endokrinologi* 2004; 18: 66–77.
- Laron Z. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 347–55.
- Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y et al. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology* 2007; 69: 158–62.
- Karaman MI, Kaya C, Caskurlu T et al. Measurement of pediatric testicular volume with Prader orchidometer: comparison of different hands. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 517–20.

*Manuskriptet ble mottatt 21.1. 2008 og godkjent 17.4. 2008. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.*