

Pubertetsinduksjon hos gutter

Pétur B. Júlíusson¹, Robert Bjerknes, Dagfinn Aarskog

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklivnikken, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen

Innledning

Forsinket pubertet hos gutter defineres gjerne som ingen tegn til pubertet ved en alder to standarddeviasjoner over den gjennomsnittlige pubertetsdebut, og hos oss svarer dette til en alder på rundt 14,5 år (1). Tilsvarende defineres gjerne manglende pubertet som en tilstand der pubertet ikke vil utvikles spontant slik at medikamentell behandling blir nødvendig for å inducere kroppsmoðning med vekstspurt og utvikling av sekundære kjønnskarakteristika (1-3).

Hos de fleste gutter med forsinket pubertet dreier det seg om en konstitusjonell forsinkelse, men en lang rekke kroniske systemiske sykdommer og ubehandlede endokrine lidelser kan også lede til forsinket pubertetsstart (Tabell 1) (1-3). Tilstander som gir manglende pubertet er sjeldne og inndeles gjerne etter årsak inn i hypogonadotrop hypogonadisme (på grunn av hypotalamus- eller hypofysesvikt) og hypergonadotrop hypogonadisme (på grunn av primær testikkelsvikt) (1-3). De hyppigste årsakene til manglende pubertet er angitt i tabell 1.

Forsinket og manglende pubertet har tidligere vært utførlig omtalt i Pediatrisk Endokrinologi (1), og hensikten med denne artikkelen er å supplere med en kort oversikt over konkrete og praktiske behandlingsregimer som kan benyttes til å inducere pubertet hos gutter.

Forsinket pubertet

Konstitusjonelt forsinket pubertet er den vanligste årsak til forsinket pubertet hos gutter, og finnes oftest familiært. Tilstanden oppfattes som en normalvariant der puberteten, når den først kommer i gang, progredierer til full seksuell moðning, og der guttenes sluttlenge vil ligge innenfor det genetiske potensialet (1-3). Årsaken er ukjent, men overhyppigheten hos gutter antas å ha sammenheng med en relativ insensitivitet for GnRH i hypofysen hos gutter sammenlignet med jenter (3). Guttene henvises oftest til vurdering på grunn av kortvoksthet, men det kommer gjerne fram at den sene moðningen er et vel så stort problem (1). Disse guttene er ikke sjelden utsatt for mobbing, og de kan ha betydelige problemer med dårlig selvbilde, isolasjon og mistrivsel.

I mange tilfeller er det nok å forklare fenomenet, og å forsikre om at puberteten vil komme og at sluthøyden vil bli normal. I en del tilfeller kan det likevel bli aktuelt med medikamentell behandling på grunn av store psykososiale problemer. Lave doser androgener i en kort periode har vist seg å være en effektiv måte å stimulere vekst og pubertetsutvikling ("får ballen til å rulle") (1-3). For store doser og for tidlig behandlingsstart vil imidlertid kunne gi en uforholdsmessig rask skjelettmoðning og redusert sluthøyde (4). Androgenbehandling bør derfor ikke startes før ved skjelettalder på 12 år (2).

Syntetiske androgener er mest brukt (Tabell 2), og ved vår avdeling har vi mest erfaring med fluoksymesteron (Halotestin®). En praktisk måte å gjennomføre behandlingen på kan være å gi Halotestin® 2,5 mg p.o. daglig i 6 måneder. Dosen kan eventuelt økes til 5 mg daglig de siste måneder av denne perioden (1,5,6). Fluoksymesteron i disse dosene stimulerer veksten og

¹: Korrespondanse til:

Overlege Pétur B. Júlíusson
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklivnikken, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975147
E-post: pjul@haukeland.no

Tabell 1

Årsaker til forsinket og manglende pubertet

Forsinket pubertet

- Konstitusjonelt
- Kronisk sykdom
(astma, malabsorpsjon inkl. cøliaki, cystisk fibrose, nyre- og hjertesykdommer, o.a.)
- Ubehandlete eller ikke tilfredsstillende behandlede endokrine sykdommer
(hyperprolaktinemi, diabetes mellitus, hypothyreose, Cushing syndrom, o.a.)
- Underernæring
- Anorexia nervosa
- Alvorlig og langvarig psykososialt stress

Manglende pubertet

- Hypogonadotrop hypogonadisme
 - Medfødte defekter
 - Kallmann syndrom
 - Kongenitt adrenal hypoplasi
 - Septo-optisk dysplasi
 - Tumores; inkl. ettervirkninger etter kirurgi eller stråling
 - Granulomatøse sykdommer
 - Hemokromatose
 - Syndromer (Noonan, Prader-Willi, o.a.)
- Hypergonadotrop hypogonadisme
 - Anorki
 - Bilateral kryptorkisme
 - Senfølger av orkitt
 - Ettervirkninger av cytostatikabehandling eller stråling

pubertetsutviklingen uten at det tilkommer for rask skjelettmodning (5,6).

I andre land har man brukt oxandrolon 1,25-2,5 mg p.o. daglig i 3-6 måneder med god effekt, særlig på tilveksten (3,7-9). Per oralt testosteron (testosteron undecanoat) har også vært brukt (20-40 mg daglig i 3-6 måneder) (9,10), men verken oxandrolon eller testosteron undecanoat er registrert i Norge. Testosteroninjeksjoner (testosteron enanthat) kan også benyttes til å indusere pubertet ved konstitusjonell forsinkelse. Et praktisk regime som ikke medfører redusert sluthøyde er å gi 50-100 mg Primoteston Depot® i.m. hver 4. uke i 3-6 måneder (2,11).

Doseringen av alle medikamentene må ses i sammenheng med guttens alder, høyde, gene-

tiske vekstpotensiale, skjelettalder og pubertetsstadium. Dette betyr at det for eksempel ved innslag av genetisk kortvoksthet vil være naturlig å bruke lavere dose og kortere behandlingstid enn når beregnet midtforeldrehøyde er stor. Testosteron har sterkere viriliserende effekt enn fluoksymesteron og oxandrolon, og dersom det ført og fremst er kortvoksthet som er problemet anbefales det at fluoksymesteron eller oxandrolon benyttes til pubertetsinduksjon (3). I valget mellom disse to har fluoksymesteron større viriliserende effekt enn oxandrolon. Dersom manglende sekundære kjønnskarakteristika er et like stort problem som veksten og gutten aksepterer injeksjoner, kan det være en fordel å benytte testosteron intramuskulært (3).

Tabell 2

Behandling av forsinket og manglende pubertet

Forsinket pubertet

Fluoksymesteron (Halotestin®)	2,5-5 mg daglig p.o. i 3-6 mnd
Oxandrolon ¹	1,25-2,5 mg daglig p.o. i 3-6 mnd
Testosteron undecanoat ¹	20-40 mg daglig p.o. i 3-6 mnd
Testosteron enanthat (Primoteston Depot®)	50-100 mg i.m. hver 4. uke i 3-6 mnd

Manglende pubertet

Testosteron enanthat (Primoteston Depot®)	50 mg i.m. hver 4. uke i 6-12 mnd; deretter gradvis opptrapping over 3-4 år til voksen vedlikeholdsdose som er 200-250 mg i.m. hver 2.-3. uke
Transdermalt testosteron (Atmos® plaster)	1 plaster (2,5 mg) over natten (i ca. 9 timer) annen hver dag i 9-12 mnd; deretter 1 plaster over natten (i ca. 9 timer) hver dag i 9-12 mnd; deretter 1 plaster hver kveld (i 24 timer) i 9-12 mnd, voksen vedlikeholdsdose 2 plaster hver kveld (i 24 timer)

¹: Ikke registrert i Norge.

Hvis spontan pubertet med økning av serumkonsentrasjonen av gonadotropiner og testosteron ikke inntreffer etter androgenbehandling i 3-6 måneder, kan behandlingen gjentas (1-3). Før ny behandling igangsettes er det viktig at skjelettalderen bestemmes, og at det tas med i vurderingen at effekten av androgenene på skjelettmodningen i en del tilfeller kan vare i hele 6-12 måneder etter seponering (4). Ved manglende effekt av behandlingen skal også gutten revurderes med tanke på ikke erkjent underliggende sykdom.

Veksthormon har ingen plass i behandlingen

av konstitusjonell forsinket pubertet. Disse guttene har ikke veksthormonmangel, og i tillegg er det studier som tyder på at veksthormon er mindre effektivt enn androgener i lav dose til å indusere vekstspurt (12).

Ved andre former av forsinket pubertet, forårsaket av for eksempel kronisk sykdom, endokrin lidelse, underernæring eller anorexi nervosa, rettes behandlingen primært mot den underliggende årsak. Det kan likevel bli aktuelt å kombinere dette med pubertetsinduksjon med androgener.

Manglende pubertet

Det kan være vanskelig å skille mellom gutter med konstitusjonelt forsinket pubertet og hypogonadotrop hypogonadisme, spesielt om det foreligger isolert gonadotropinmangel (1-3). Den første utredningen kan av og til ikke avklare sikkert hvilken tilstand som foreligger, og i slike tilfeller blir det oppfølgingen som til sist vil avgjøre om det foreligger en permanent gonadotropinmangel eller ikke (1-3). Det kan derfor bli aktuelt å starte symptomatisk behandling for å hjelpe på de psykososiale problemene, og for å unngå et svært sen eksposisjon av skjelettet for androgener skal resultere i eunukoide kroppsproporsjoner, osteopeni og senere utvikling av osteoporose (2,13). I slike tilfeller må androgenene ses på som en prøvebehandling som skal seponeres etter 6 måneder, før gutten reevalueres 2-3 måneder senere. En gutt med hypogonadotrop hypogonadisme får da gjerne stans eller regress av sin pubertetsutvikling, mens en med konstitusjonell forsinkelse går i spontan pubertet. Det tidligste kliniske tegn på at puberteten er i gang er sikker vekst av testiklene (1).

Om ikke spontan pubertet inntreffer etter første behandlingsperiode, kan behandlingen eventuelt gjentas. Dersom det ikke er endokrine eller kliniske tegn til aktivering av hypofyse-testisaksen hos en gutt med skjelettalder på 14 år eller mer, er det ikke sannsynlig at han utvikler spontan pubertet selv om det finnes unntak fra denne regelen (2).

Ved etablert hypo- eller hypergonadotrop hypogonadisme kan pubertet induseres med testosteron. Behandlingen vil gi full utvikling av sekundære kjønnskarakteristika og normal seksualfunksjon. Testiklene forblir imidlertid små. Ved manglende pubertet har vi primært brukt testosteron enanthat (Primoteston Depot®) i gradvis økende doser (Tabell 2). Dosene kan variere noe etter pasientens alder og skjelettalder ved diagnose, og med hvor fort man ønsker at pubertetsutviklingen skal gå. Startdosen er vanligvis 50 mg i.m. hver 4. uke. Deretter trappe doser gradvis opp hvert halvår over 2-4 år til voksen vedlikeholdsdose som er 200-250 mg i.m. hver 2.-3. uke (2,3,14) (Tabell 2). Opptrappingen av dosen bør ses i sammenheng med den kliniske respons. Behandlingen bør helst settes i gang på et tidspunkt som sikrer at guttene går i

pubertet mest mulig parallelt med sine jevnaldrende. Det viktig å forberede gutten på at med denne doseringen skjer ikke pubertetsutviklingen over natten, og at det vil ta måneder før han merker de første tegn til pubertet. Smarter og lokal reaksjon på injeksjonsstedet kan forekomme (11).

Injeksjonsbehandling fører til høye, ikke-fysiologiske plasmakonsentrasjoner av testosteron de første 7-10 dagene etter injeksjonen (15). I tillegg vil injeksjoner sjeldnere enn hver 3. uke medføre svært lave testosteronkonsentrasjoner den siste uken før ny dose (15). Under fysiologisk pubertet blir testosteron hovedsakelig utskilt om natten, og denne normale døgnvariasjon kan ikke etterlignes med injeksjonsbehandling (2,14). Med transdermal administrasjon av testosteron om kvelden kan imidlertid dette oppnås (16-20). I tillegg gir denne behandlingen mer normale konsentrasjoner av testosteron og en normal testosteron-dihydrotestosteron ratio (20).

Erfaringene med transdermalt administrert testosteron til induksjon av pubertet er ennå sparsomme, men i en nylig publisert studie presenteres data fra fire prepubertale gutter med β -thalassemie som fikk induert pubertet med testosteron-plaster i gradvis økende doser (18). Vi har det siste året startet pubertetsinduksjon med Atmos® plaster hos to gutter med manglende pubertet og som vegrer seg for å ta sprøyter. Vi har da valgt å benytte en startdosering på ett plaster (2,5 mg) som legges på ved sengetid og som tas av neste morgen (appliseringstid rundt 9 timer) annen hver dag (Tabell 2), det vil si en dose som er noe lavere enn det som ble benyttet hos guttene med β -thalassemie (18). Dette ut fra en betraktning om at voksen substitusjonsdose er to plaster (5 mg) hver kveld, og at induksjon av pubertet normalt bør gå over 2-4 år for å etterligne progresjonen hos friske gutter (Tabell 2). Selv om erfaringene for våre to pasienter så langt er gode, skal de presiseres at det er nødvendig med kontrollerte, sammenlignende studier for sikkert å dokumentere et bedre resultat av transdermalt testosteron til pubertetsinduksjon.

Hudreaksjoner er vanlige ved bruk av testosteron-plaster (17-20). Hos voksne er lokalt erythem observert hos rundt halvparten av pasientene, mens opptil 10% har hatt mer hissig, irritative hudreaksjoner med blemmer (18,20).

Allergisk kontaktdermatitt er sjelden, og hudirritasjonen behandles enkelt ved å skifte applikasjonssted og evt. å bruke hydrokortison krem på det affiserte området.

Pubertet kan også induseres ved bruk av langtidsvirkende testosteron implantater (21). Disse plasseres subkutant etter lokalbedøvelse hver 6. måned, og selv om erfaringen så langt er liten, synes de å ha god effekt. Ulempene blir de samme som for injeksjon av langtidsvirkende testosteron (se over). Perorale testosteron-preparater kan benyttes i den initiale fasen av pubertetsinduksjonen, men på grunn av svært svingende testosteron-konsentrasjoner i plasma, manglende suppresjon av gonadotropinene ved hypergonadotrop hypogonadisme, samt faren for kolestase, hepatitt og adenomer og karsinomer i lever ved langtidsbruk, har disse preparatene ingen plass som vedlikeholdsbehandling ved manglende pubertet (20,22).

GnRH kan brukes til å inducere pubertet ved hypogonadotropin hypogonadisme (23,24). GnRH gis da i pulser med pumpe over natten for å simulere de naturlige gonadotropinprofilene. Denne behandlingen induserer også fertilitet. Den er imidlertid lite praktisk og egner seg ikke for rutinebruk. Pubertetsinduksjon med hCG og FSH har videre vist seg å være effektiv, men slik behandling krever hyppige injeksjoner (25).

Referanser

1. Knudtzon J, Aarskog D. Forsinket og manglende pubertet. *Pediatrisk Endokrinologi* 1989;3:29-35.
2. Lee PA, O'Dea LSL. Primary and secondary testicular insufficiency. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1359-87.
3. Bridges DA, Brook CGD. Disorders of puberty. I: CGD Brook, red. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 1995;253-73.
4. Kelnar CJH. Treatment of the short, sexually immature adolescent boy. *Arch Dis Child* 1994;71:285-7.
5. Stanhope R, Bommen M, Brook CG. Constitutional delay of growth and puberty in boys: the effect of a short course of treatment with fluoxymesterone. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:390-3.
6. Strickland AL. Long-term results of treat-

ment with low-dose fluoxymesterone in constitutional delay of growth and puberty and in genetic short stature. *Pediatrics* 1993;91:716-20.

7. Stanhope R, Brook CGD. Oxandrolone in low dose for constitutional delay of growth and puberty in boys. *Arch Dis Child* 1985;60:379-81.
8. Stanhope R, Buchanan CR, Fenn GC, Preece MA. Double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child* 1988;63:501-5.
9. Albanese A, Kewley GD, Long A, Pearl KN, Robins DG, Stanhope R. Oral treatment for constitutional delay of growth and puberty in boys: a randomised trial of an anabolic steroid or testosterone undecanoate. *Arch Dis Child* 1994;71:315-7.
10. Butler GE, Sellar RE, Walker RF, Hendry M, Kelnar CJH, Wu FCW. Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:37-44.
11. Richman RA, Kirsch LR. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med* 1988; 319:1563-8.
12. Buyukgebiz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone. *Arch Dis Child* 1990;65:448-52.
13. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600-4.
14. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988;9:467-88.
15. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1335-9.
16. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Lakshiminyan R, Sanders SW et al. Long-term efficacy and safety of permeation-enhanced testosterone transdermal sys-

- tem in hypogonadal men. *Clin Endocrinology* 1997; 47:727-37.
17. McCellan KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. *Drugs* 1998;55:253-8.
 18. De Sanctis V, Vullo C, Urso L, Rigolin F, Caracallini K, Daugherty C et al. Clinical experience using the Androderm testosterone transdermal system in hypogonadal adolescents and young men with beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(suppl 3):891-900.
 19. Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1999;50:57-62.
 20. Winters SJ. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med* 1999;8:257-63.
 21. Zacharin MR, Warne GL. Treatment of hypogonadal adolescent boys with long acting subcutaneous testosterone pellets. *Arch Dis Child* 1997;76:495-9.
 22. Plymate S, Leonard J, Paulsen C, Fariss B, Karpas A. Sex hormone binding changes with androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:645-8.
 23. Stanhope R, Brook CGD, Pringle PJ, Adams J, Jacobs HS. Induction of puberty by pulsatile GnRH. *Lancet* 1987;2:552-5.
 24. Delemarre-Van de Waal HA, Odink RJ. Pulsatile GnRH treatment in boys and girls with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 1993;(suppl 2):180-3.
 25. Barrio R, de Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1999;71:244-8.