

6 Somatisk pubertetsutveckling

MARTIN RITZÉN

Människan har jämfört med däggdjuren en ovanligt lång period av nära nog stillastående könsmodnhet. Med undantag av en kort aktivtetsperiod vid två-tre månaders ålder, då testosteronnivåerna hos pojkar når nästan vuxnas värden, är gonaderna påfallande "tysta" hela vägen fram till puberteten. Under några få år mognar sedan barnet till den vuxna individen. Allt detta är i princip ett resultat av androgena hormoner hos pojkar, östrogener och androgener hos flickor.

De "tysta" gonaderna under barndomen är egentligen inte riktigt tysta. Hos pojkar kan man mäta betydligt högre testosteronnivåer i vena spermatica än i blodsystemet i övrigt, och man finner också klart högre koncentrationer av testosteron i det peritestikulära rummet. Detta tyder på att även om man vid konventionell mikroskopi inte kan identifiera aktiva Leydigceller i testikeln är de ändå aktiva i någon mån. Pojkar och flickor är *inte* endokrinologiskt neutrala ens under barndomen!

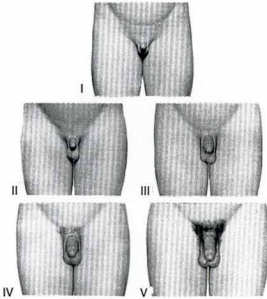
Pubertetsstadier

Grunden i en god klinisk beskrivning är att man har ett givet system där pubertetsutvecklingen kan beskrivas i objektiva termer så att andra förstår dem. För detta ändamål har en klassifikation av pubertetstecken som lanserades av James Tanner (1955) blivit ett rättesnöre. Varje pubertetstecken (hos pojkar genitalias utseende och pubesbehåring) kategoriseras i fem olika utvecklingssteg. Stadium I betyder

helt prepubertala förhållanden, stadium V helt adult utseende och stadium II, III och IV utvecklingssteg däremellan (figur 6.1). En sådan klassifikation innebär förstås ändå en förenkling; förloppet beskriver ju en kontinuerlig snarare än en stegvis förändring. Fotografier eller mätningar med en enkel måttstock kan därför också vara av värde. Ett vanligt sätt att ange sträckt penislängd är att mäta från os pubis till toppen av glans, medan tjockleken oftast beskrivs som diameter utan kompression (figur 6.2).

Andra pubertetstecken har ingen lika bra klassifikation eller stadiindelning. Dit hör de olika komponenterna av hudpuberteten; initialt märks kanske bara en viss oljighet av huden, enstaka pormaskar eller akne. Senare kommer pubesbehåring, följd av axillarbehåring. Skäggväxten är ett sent pubertetstecken, som inte är fullbordad förrän en bra bit upp i vuxen ålder. Den apokrina svettdoften är oftast ett tidigt pubertetstecken, som varierar från individ till individ. En helt prepubertal pojke "luktar aldrig illa"!

Medan pubertetsförvandlingens förändringar i hud, hår och muskulatur är en direkt följd av ökade testosteronkoncentrationer i blod, är testiklarnas tillväxt ett mått på den begynnande gonadotropa stimuleringen. Därför är bedömning av testikelstorleken ett absolut krav vid all undersökning av pojkar, oberoende av ålder. Det idag vanligaste hjälpmedlet är en s.k. orkidometer, dvs. ett radband med testikelattrapper i olika storlekar, från 1 mL till 25 mL (figur 6.3a, b). Användningen av detta instrument kräver emellertid övning. Det är van-

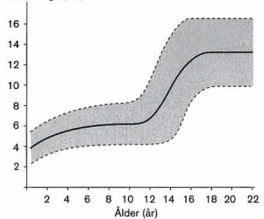


Figur 6.1. Olika utvecklingsstadier av manliga genitalia, stadium I–V enligt Tanner. Stadium I: Helt prepubertala genitalia. Stadium II: Tillväxt av testiklar och skrotum, penis fortfarande liten. Huden på skrotum något rodnad och tunnare än prepubertalt. Stadium III: Tillväxt av penis, initialt i längd. Ytterligare tillväxt av testiklar och skrotum. Stadium IV: Fortsatt penistillväxt, i längd och bredd. Storleksökning av glans. Ytterligare tillväxt av testiklar och skrotum, ökad pigmentering av skrotal huden. Stadium V: Vuxet utseende och vuxen storlek av genitalia.

Bilden kan från stadium II också illustrera olika grader av pubesbehåring. Stadium II har mycket gles behåring med relativt långa hårstrån, stadium III med mörkare, grövre och lockigare hår. Utbredning ovanför penisroten. I stadium IV påminner pubesbehåringen om den vuxne mannens men täcker en mindre yta. Ingen hårväxt på lårens insida. Stadium V, slutligen, innebär en ytterligare spridning av pubesbehåringen, något ut på lårens insida och i medellinjen mot naveln. (Bilderna har ställts till förfogande av professor James Tanner.)

ligt att två olika ovana undersökare kommer till klart avvikande resultat – även om man utesluter storleksvariationer på grund av hydrocele testis. Epididymis kan alltid särskiljas med noggrann palpation. En alternativ metod att beskriva testikelstorleken är att helt enkelt mä-

Penis längd (cm)

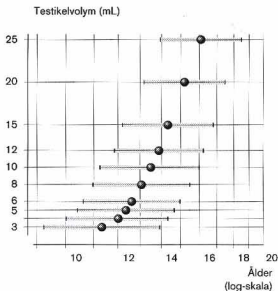


Figur 6.2. Tillväxtdiagram för penis. Penis längd är mätt sträckt från os pubis till toppen av glans. Penistillväxten är mycket måttlig fram till begynnande pubertet, då penislängden i stort sett fördubblas. (Från Schonfeld and Deebe, 1942.)

ta den längsta och den kortaste diametern, inklusive skrotalhud. Denna metod har emellertid också en stor individuell variation i mät-noggrannhet.

Slutligen beskriver tillväxtdiagrammet puberteten på ett utmärkt sätt. Eftersom praktiskt taget alla barn som gått i svensk skola också har ett tillväxtdiagram inom skolhälsovården, kan man genom att identifiera åldern för begynnande eller maximal längdtillväxtpurt på ett mycket tillförlitligt sätt bedöma en pojkes pubertetskronologi (figur 6.4). Hos pojkar inträffar den maximala tillväxtpurten i allmänhet omkring 14 års ålder, dvs. ungefär två år senare än hos flickor. Detta avspeglar inte enbart den fysiologiska skillnaden i mognadstakt mellan pojkar och flickor; tillväxtdiagrammet visar också hur den accelererade tillväxten under puberteten är ett relativt sett tidigare fenomen i den totala pubertetsutvecklingen hos flickor än hos pojkar.

Det inbördes förhållandet mellan pubertets-tecknens uppträdande illustreras i figur 6.5.



Figur 6.3 a. Genomsnittlig testikelvolym hos svenska pojkar. Observera att spridningen (± 2 SD) är mycket stor och att kurvan för testikel-tillväxt för en enskild individ kan vara betydligt brantare (bilden har ställts till förfogande av John Taranger).

Faktaruta 6.1

- ☐ Tillväxt av testiklarna avspeglar gonadotrop stimulering, dvs. begynnande aktivisering av hypothalamus–hypofys–gonad-axeln.
- ☐ De övriga manliga pubertetstecknen avspeglar ökande testosteronnivåer i blod.
- ☐ Pubertetsstatus innebär gradering av pubertetstecknen enligt Tanner och skall anges för alla pojkar i sjuk- och hälsovård!
- ☐ Tillväxtpurten är ett bra objektivt retrospektivt mått på pubertetsanmnesen.

Hormonell reglering av den manliga pubertetsutvecklingen

Under puberteten ökar koncentrationen av testosteron i blod på ett dramatiskt sätt: från mindre än 0,1 nmol/L till 10–30 nmol/L, dvs.

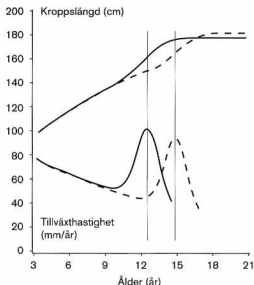


Figur 6.3 b. En s.k. orkidometer. Testikelliknande attrapper i olika storlek med angiven volym. Testikelvolymen bedöms genom att testikeln palperas med ena handen; med den andra noteras den attrapp som bäst passar till testikelvolymen. Om en pojke har nått 4 mL, har i allmänhet puberteten kommit igång. Hos vuxna varierar testikelvolymen från 15 mL och uppåt.

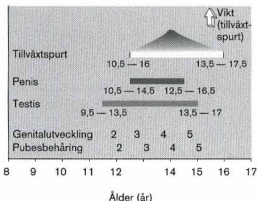
100–300 gångers ökning! Detta är endast slutsteget i den kedja av händelser som börjar i nucleus arcuatus i hypothalamus och fortplantas via hypofys och testiklar till målorganen (kapitel 3).

Även hos prepubertala barn sker gonadotropininsöndring från hypofysen i små diskreta pulser med låg amplitud. Under begynnande pubertetsutveckling kommer varje frisättningspuls att förstärkas, så att amplituden snarare än frekvensen ökar. I början av puberteten sker detta huvudsakligen på natten, medan LH-sekretionen under dagen är sparsam. Detta avspeglas också i testosteronnivåer i blod; det första laboratoriebeviset för begynnande pubertet är att testosteronnivåerna på morgonen är högre än på kvällen. Senare under puberteten och hos vuxna har skillnaderna mellan dag- och nattsekretionen av LH i huvudsak utjämnats. FSH-nivåerna visar inte samma dramatiska stegring under pubertetsförloppet.

Mekanismerna för initiering av pubertet hos människa är fortfarande oklara. Många teorier har framförts. Det faktum att små och magra individer som grupp har en senare pubertet än



Figur 6.4. Tillväxt av svenska pojkar före och under puberteten. Två exempel ges: En pojke med tidig pubertet (snabbaste tillväxten vid 12,6 års ålder) och en pojke med sen pubertet (snabbaste tillväxten vid 14,9 års ålder). Den övre delen av bilden beskriver kroppslängd vid olika måttillfällen, den undre delen tillväxthastighet uttryckt i mm per år. Den genomsnittlige pojken ligger ungefär mitt emellan (maximal tillväxthastighet vid 14 år). (Från Karlberg 1987.)



Figur 6.5. En schematisk bild av pubertetstecknens kronologi hos pojkar. Siffrorna för "genitalutveckling" och "pubesbehåring" (enligt Tanner, figur 6.1) anger den genomsnittliga åldern när de olika pubertetsstadierna inträder. För testiklar respektive penistillväxt anges den normala spridningen för begynnande respektive avslutad tillväxt. Längdtillväxten är hos de flesta som snabbast vid 14 års ålder, men början respektive slutet på tillväxtspurten kan variera inom vida gränser. (Från Marshall 1977.)

övertviktiga har använts som argument för att kroppsmassan i sig driver puberteten framåt. Det har också hävdats att den successiva ökningen av s.k. binjurebarksandrogener (i huvudsak DHEA) får hypothalamus att mogna till ett vuxet frisättningsmönster av GnRH. Äter andra forskare har hävdat att en sänkning av melatoninsekretionen från corpus pineale tidigt under puberteten skulle initiera ökad LH-frisättning. Ingen av teorierna kan anses bevisad.

Hormonell reglering av testikelfunktion

Något förenklat kan man säga att en ökande testikelvolym under puberteten betyder att spermatogenesis har aktiverats. Eftersom Leydigcellerna utgör endast ett par procent av den totala testikelvolymen hos en vuxen man, avspeglar testiklarnas storlek på ett dåligt sätt Leydigcellernas funktion.

Spermatogenesis, dvs. tubuli seminiferis funktion, styrs huvudsakligen av FSH och testosteron, på samma sätt som Leydigcellernas huvudsakliga regulator är LH. I total avsaknad av androgener eller vid total androgenökänslighet blir spermatogenesis mycket ofullständig; den hejdas i regel vid primära eller sekundära spermatoocyter. Medan en initiering av spermatogenes i puberteten kräver både FSH och testosteron, kan spermieproduktionen underhållas hjälpligt hos hypofysektomerade försöksdjur som får mycket stora doser testosteron som ersättningsbehandling. Detta är emellertid en artificiell situation som knappast inträffar hos människa. Tvärtom kommer tillförsel av testosteron till en man att via negativ feedback på hypothalamus och hypofys hämma gonadotropinfrisättningen så mycket att den egna testikelaktiviteten minskar, vad gäller såväl testosteron- som spermieproduktion. Koncentrationen av testosteron omkring tubuli är normalt 20–100 gånger högre än i perifert blod.

FSH verkar på tubuli seminiferi genom receptorer på Sertolicellerna. Medan Sertolicellerna också är målorgan för androgena hormoner (testosteron och dihydrotestosteron), förefaller könscellerna sakna receptorer för både androgener och gonadotropiner.

Under senare år har det blivit alltmer klart att de aktiva cellerna i testikeln (Leydigceller, peritubulära celler, Sertoliceller och olika mognadsstadier av könsceller) kommunicerar med varandra genom lokalt verkande parakrina faktorer. Tubuli seminiferi har visat sig producera både Leydigcellsstimulerande och -hämmande faktorer, olika i olika delar av tubuli beroende på vilken del av könscellsspektrum som finns i just detta segment. Sertolicellerna har en mycket livlig proteinsyntes och sekretion. Till de specifika produkterna hör flera tillväxtfaktorer, vilka sannolikt är av stor betydelse för normal spermatogenes och normal Leydigcellsfunktion. Det har emellertid också visat sig att spermatoocyter och spermatiser innehåller höga koncentrationer av olika peptidhormoner och tillväxtfaktorer. Detta kan ses som naturens sätt att säkerställa den manliga kroppens livligaste cellproliferation: spermatogenesisen.

Reglering av Leydigcellernas hormonproduktion

Under graviditetens första trimester stimuleras de fetala Leydigcellerna huvudsakligen av placentärt choriongonadotropin (hCG). Huvuddelen av hCG-produktionen i placenta riktar mot modern. Tillräckligt mycket kommer dock in i fostrets cirkulation för att stimulera produktionen av testosteron från Leydigcellerna, från graviditetsvecka 5–6. När hCG-produktionen faller vid vecka 10–12, övertar fostrets egen hypofysära gonadotropinsekretion ansvaret.

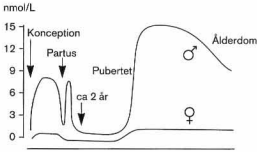
Testosteronproduktionen är maximal i graviditetsvecka 12–14 och sjunker därefter långsamt fram till förlossningen. Omedelbart postnalt har ändå testiklarna en påtaglig aktivitet, vilken emellertid snabbt sjunker till ett mi-

nimum vid någon eller några veckors ålder. Därefter stiger testosteronnivåerna i pojkmans blod igen för att nå ett maximum vid ca 2 månaders ålder. Den totala koncentrationen av testosteron i blod kan då nå värden som kommer in i det normala referensområdet för vuxna män (figur 6.6)! Trots detta märker man relativt litet av androgenerna på pojken. Detta kan delvis förklaras av en relativt hög halt av steroidbindande globulin (SHBG). Denna tidiga testosterontopp motsvaras av förhållandevis höga koncentrationer av LH och FSH, vilka sedan sjunker för att vara mycket låga fram till puberteten. Med moderna, känsliga bestämningsmetoder kan emellertid de låga nivåerna ändå mätas även hos prepubertala pojkar.

Hos den vuxne mannen är hypofysärt LH avgörande för normal testosteronproduktion från Leydigcellerna. Detta är emellertid inte helt tillräckligt. Vid olika patologiska tillstånd, där tubuli seminiferis funktion är kraftigt hämmad, ser man ofta en påtagligt nedsatt förmåga att producera testosteron, trots höga nivåer av såväl LH som FSH, och trots en många gånger påtaglig hyperplasi av Leydigcellerna. Detta är fallet såväl vid kryptorkism och androgenokänslighetssyndrom som vid könskromosomavvikelse (47,XXY = Klinefelters syndrom, 48,XXXY, eller 49,XXXXY) och beror sannolikt på att parakrin stimulans från tubuli seminiferi saknas. En av dessa faktorer har identifierats som IGF-1, producerad i Sertolicellerna. I djurexperimentella system potentierar IGF-1 LH-effekten på Leydigceller genom att öka LH-receptormängden på cellytan.

Reglering av spermatogenes

De huvudsakliga regulatorerna av Sertolicellernas aktivitet är FSH och testosteron. FSH-receptorer har bara identifierats på Sertolicellerna. Som nämnts ovan krävs FSH framför allt för initiering av spermatogenesisen, medan testosteron i höga koncentrationer är nödvändigt särskilt för den postmeiotiska spermiogenesisen. Testosteron från Leydigcellerna verkar



Figur 6.6. En schematisk framställning av testosteronnivåer i blod under fosterperiod, barnomsfas, pubertet och vuxenliv. Efter födelsen sker en kortvarig stegring av testosteronkoncentrationerna med maximum vid ca 2–3 månaders ålder. Därefter är nivån av testosteron i blod låg fram till begynnande pubertet. Testosteron finns påvisbart även hos flickor men i betydligt lägre nivåer.

dels direkt på Sertoliceller, dels genom ett intermediärt peptidhormon (PMOD-S) som produceras av de peritubulära cellerna under inverkan av testosteron. Även om de flesta testosteroeffekterna på Sertolicellerna innebär ökad aktivitet, finns också exempel på motsatsen; vid hypofysectomi eller farmakologisk utslagning av Leydigcellerna stiger Sertolicellernas halt av receptorer för NGF ("nerve growth factor") kraftigt och sjunker igen efter tillförsel av testosteron. Detta är sannolikt ett lokalt feedbacksystem för att säkerställa Sertolicellfunktionen även när testosterontillgången är knapp.

Sertolicellerna kan betraktas som de postmeiotiska könscellernas "amma". Genom den utomordentligt täta kopplingen mellan angränsande Sertoliceller kommer den intratubulära miljön att vara helt skild från det interstitiella rummet. Könscellerna blir beroende av att Sertolicellerna befinner sig i god kondition när det gäller såväl basal nutrition (laktat och pyruvat) som specifika tillväxtfaktorer (IGF-1, aktivin, inhibin, kanske även interleukin-1 m.fl.). Samspelet mellan Sertoliceller och könsceller förefaller vara bilateralt; könscellerna har visat sig producera en rad peptider, av vilka några (t.ex. NGF) har sina receptorer på Sertoliceller.

Utveckling av spermatogenes hos människa

Tillväxt av testiklarna (figur 6.2) betyder begynnande spermatogenes. De första mogna spermatozoerna som kan identifieras i urinsediment från friska pojkar ("spermarche") dyker upp vid en testikelvolym av 8–10 mL. Detta sker vid en genomsnittlig ålder av 13,3 år, således tidigt i pubertetsutvecklingen. Tillväxten går sedan snabbt och testiklarna når vuxenstorlek (mer än 15 mL) vid 16–18 års ålder (figur 6.3). I enstaka fall ser man en påtaglig testikeltillväxt upp till 10–12 mL trots mycket sparsamma tecken på hudpubertet (dvs. testosteronproduktion). Orsaken till denna diskrepans mellan funktionen hos tubuli och Leydigceller är oklar. En fullgod maskulinisering i form av tillväxt av genitalia, ökad muskelkraft samt hudpubertetstecken utan föregående testikeltillväxt är däremot mycket ovanlig, och talar närmast för att spermatogenesen är skadad. Den vanligaste orsaken torde vara Klinefelters syndrom (47,XXY), då testikelfunktionen tidigt i puberteten kan vara ganska god, för att därefter successivt avta.

Avvikande pubertetsutveckling

En alltför tidig aktivering av hypothalamus–hypofys–gonadaxeln (pubertas praecox) är ovanligare hos pojkar än hos flickor. På motsatt sätt är en försenad pubertet (pubertas tarda) förhållandevis vanligare hos pojkar än hos flickor. Det är också vanligare att man finner en distinkt patologisk orsak till pubertas praecox hos pojkar, mer sällan vid pubertas tarda. Det är emellertid viktigt att man kan känna igen de relativt sällsynta fall där rubbningen kan ha en allvarlig bakomliggande orsak (tabell 6.1).

Tabell 6.1. Tidig och sen könsmognad hos pojkar.

Pubertas praecox

<i>Central genes</i>
Idiopatisk
Tumor cerebri
Annan CNS-patologi
<i>Perifer genes</i>
Adrenogenitalt syndrom
Binjuretumör
Gonadtumör
Ektopisk gonadotropinsekretion
Autonom aktivering av testiklar

Pubertas tarda

<i>Hypogonadotrop hypogonadism (sekundär hypogonadism)</i>
Idiopatisk
Hereditär
Isolerad hypogonadotrop hypogonadism
Panhypopituitarism
Psykogen hypogonadism
Hypofystumör
Kallmanns syndrom
Annan CNS-patologi
Kronisk sjukdom
Nutritionsrubbningar
Hård fysisk träning
<i>Hypergonadotrop hypogonadism (primär hypogonadism)</i>
Könskromosomrubbningar
Atrophia testis
Bilateral retentio testis (ibland)
Strålbehandling, cytostatika

Pubertas praecox

Så kallad central pubertas praecox innebär att hela hypothalamus–hypofys–gonadaxeln är aktiverad i motsats till perifer pubertas praecox, där androgenproduktionen sker autonomt från testiklar eller (vanligare) från binjurebark utan gonadotrop stimulering. De båda formerna identifieras vanligen lätt genom en enkel fysikalisk undersökning: testikelstillväxt är ett tidigt tecken på gonadotrop stimulering, medan maskulinisering utan testikelstillväxt i allmänhet pekar på binjurebarken som källa för androgenproduktionen.

Herediteten är påfallande vid både tidig och sen pubertet. En noggrann familjeanamnes är därför ett måste vid utredning av pubertetsrubbningar. Vid central pubertas praecox bör också en centralnervös patologi uteslutas; hypotalamiska hamartom utlöser ofta pubertetsutveckling, liksom hypothalamusnära tumörer (optikusgliom, ibland araknoidalcytor) och ett ökat intrakraniellt tryck (hydrocefalus). Det senare behöver inte vara så uttalat att det har diagnostiserats tidigare under barndomen. Dysgerminom i hypothalamustrakten kan stimulera till ökad GnRH-produktion, men dessa tumörer producerar ofta själva choriogonadotropin, som stimulerar Leydigcellerna till produktion av testosteron.

I sällsynta fall kan Leydigcellerna aktiveras autonomt utan påvisbar gonadotrop stimulering. Tillståndet, som ofta benämns testotoksikos, förefaller bero på en autonom aktivering av stimulatoriskt G-protein i Leydigcellerna på grund av en punktmutation i LH-receptorgen. Tillståndet är dominant ärftligt. Liknande mekanismer föreligger vid McCune–Albrightsyndrom (pubertas praecox, cystiska förändringar i skelettet, samt utbredda hudpigmenteringar i fläckar med oregelbunden kant). I uttalade fall kan en rad andra organsystem vara engagerade: binjurebark, hypofys, lever, Langerhans öar och tyreoidea. Den varierande utbredningen av symtom vid detta syndrom beror på att en mutation som skadar en av generna för stimulatoriskt G-protein har drabbat en somatisk cell i embryot. Om detta inträffar sent under embryogenesen blir organutbredningen måttlig, medan en tidig mutation kan ge en överproduktion av cykliskt AMP i en rad olika organ. Detta senare syndrom är således aldrig ärftligt.

Vid perifer pubertas praecox är testiklarna små i förhållande till graden av testosteronproduktion. Orsaken återfinns oftast i binjurebarken i form av en enzymbrist (s.k. adrenogenitalt syndrom), vanligen beroende på brist av 21-hydroxylas, ibland av 11 β -hydroxylas och i ännu mer sällsynta fall andra steroidsyntetiserande enzymer. Det är emellertid viktigt att utesluta att orsaken är en binjurebarkstumör, vilken i barndomen oftast är malign.

Laboratoriediagnostiken vid pubertas praecox syftar främst till att avgöra om maskuliniseringen beror på förhöjd insöndring av gonadotropin eller ej. Eftersom LH-nivåerna varierar kraftigt hos en frisk individ, ges ofta en bolusdos av GnRH, varefter ökningen av LH-koncentrationen i blod studeras. Om hypothalamus-hypofysaxeln är helt ostimulerad har hypofysen låg beredskap att frisätta LH vid GnRH-tillförseln och vice versa. En autonomt ökad testosteronproduktion i binjurebark eller testiklar medför i allmänhet en negativ feedback på hypofysen och således en mycket låg LH-sekretion vid akut GnRH-stimulering. Detta gäller också vid ektopisk hCG-produktion från vissa lever- och lungtumörer.

Diagnostiken av de adrenogenitala syndromen grundar sig på en ökad koncentration i blod av de prekursorer som ligger omedelbart före enzymblocket. I den vanligaste formen (21-hydroxylasbrist) kommer således koncentrationen av 17-hydroxiprogesteron och i någon mån av progesteron att vara kraftigt ökad. 17-hydroxiprogesteron metaboliseras och utsöndras i urinen som pregnantriol. En binjurebarkstumör insöndrar i allmänhet stora mängder DHEA (dehydroepiandrosteron), som i blodbanan återfinns konjugerat med sulfat (DHEAS). Säkrare är emellertid att undersöka hela urinsteroïdprofilen med hjälp av gaskromatografi och efterföljande masspektrometri. Vid 21-hydroxylasbrist kan den specifika mutationen identifieras med moderna molekylärgenetiska metoder. Mer än femton olika mutationer i 21-hydroxylasgenen har identifierats. Sjukdomen visar en mycket stor klinisk variation, från livshotande salt- och kortisolbrist i nyföddhetsperioden, till måttligt tidigarelagd pubertetstecken. Eftersom det är en mycket god korrelation mellan typ av mutation och klinisk bild är molekylärgenetisk mutationsdiagnostik mycket värdefull, särskilt när diagnosen ställs genom neonatal screening innan symptom har hunnit utvecklas hos en nyfödd pojke.

Vid en autonom testikelaktivering vid testotokikos eller McCune-Albrights syndrom finner man förhöjda testosteronnivåer men inga patologiska prekursorer. LH-nivåerna är häm-

made. I enstaka fall kan den autonoma testikelaktiviteten bero på en Leydigcellstumör.

Central pubertas praecox behandlas mycket effektivt med långtidsverkande GnRH-agonister, gärna givna i depåform en gång per månad eller varannan månad. I de fall då en binjurebarkscancer inte kan opereras radikalt eller vid testotokikos eller McCune-Albrights syndrom måste man tillgripa androgenantagonister, t.ex. cyproteronacetat i kombination med steroidsynteshämmare (ketokonazol eller opDDD). Det senare används på grund av sina biverkningar endast vid metastaserande binjurebarkscancer, då effektiv cytostatikaterapi saknas.

Faktruta 6.2

- Pubertas praecox hos pojkar har ofta en påvisbar organisk orsak.
- Vid central pubertas praecox (växande testiklar!) är hela hypothalamus-hypofysgonadaxeln aktiverad.
- Vid perifer pubertas praecox (små testiklar!) finns orsaken oftast i en enzymbrist i binjurebarken (adrenogenitalt syndrom). Binjurebarks- och Leydigcellstumörer bör uteslutas.
- Central pubertas praecox behandlas mycket effektivt med långverkande GnRH-analoger.

Pubertas tarda

I allmänhet finner man sen pubertet hos någon av föräldrarna eller hos något syskon, när en pojke söker för försenad pubertetsutveckling. Inte sällan har testikeltillväxten redan börjat när patienten söker för sen pubertet. En praktisk demonstration av testikeltillväxten med hjälp av "radbandet" (orkidometern) räcker kanske för att lugna pojken. En centralt betingad pubertas tarda (låg LH-insöndring) kan dock också bero på en hypofystumör (kraniofaryngiom eller prolaktinom) eller s.k. Kallmanns syndrom (hypogonadotrop hypogonadism tillsammans med anosmi eller hyposmi). Det är emellertid viktigt att komma

fört testosteron. En sådan iatrogen induktion av pubertetstecken bör inte påbörjas före 14 års ålder, om man inte tidigare känner till en specifik orsak och därför kan förutse att den spontana pubertetsutvecklingen kommer att utebli. Om testosteronmedikationen begränsas till låga doser och kort tid (75 mg testosteron per månad under sex månaders tid) finns ingen risk för att slutlängden komprometteras. Detta skall ses i kontrast till den behandling med mycket höga doser testosteron (ca 250 mg per vecka intramuskulärt) som används för att bromsa tillväxten hos extremt långvuxna pojkar. Det är således viktigt att behandlande läkare är förtrogen med behandlingen. Det finns för närvarande inga bevis för att en initial behandling med gonadotropiner eller GnRH snarare än testosteron skulle ge en bättre framtida fertilitet.

Laboratoriediagnostik vid pubertetsavvikelser hos pojkar

Allmänt kan sägas att 90% av diagnostiken bygger på anamnes och ett noggrant status. Det finns ingen anledning att mäta testosteronkoncentrationer i blod hos en helt prepubertal pojke – avsaknaden av pubertetstecken bevisar låga nivåer! Om första undersökningen görs i redan påbörjad pubertet kan testosteronbestämning vara av visst värde för att få ett "kvantitativt mått" på puberteten, men oftast är det onödigt.

LH- och FSH-bestämningar i blod kan däremot vara av värde för att skilja på primär hypogonadism (felet sitter i testiklarna, LH och

FSH är förhöjda för åldern) och sekundär hypogonadism (på grund av bristande gonadotropinsekretion). Ofta görs ett GnRH-stimuleringsstest, vilket är ett bättre sätt att bedöma aktiviteten i hypothalamus-hypofys än enstaka LH- och FSH-bestämningar.

Leydigcellernas funktion kan mätas även hos prepubertala pojkar genom att testosteron bestäms efter en föregående stimulering med hCG.

Fakrurta 6.3

- Pubertas tarda är oftast konstitutionell och hereditär, men hypotalamisk sjukdom, könskromosomavvikelser och iatrogena testikelskador bör uteslutas.
- Vid primär hypogonadism i pubertetsåren är LH- och FSH-nivåerna i blod förhöjda, vid sekundär hypogonadism (och vid pubertas tarda) är de låga för åldern.
- Pubertas tarda beror på testosteronbrist, oavsett orsak. Detta tillstånd kan med fördel behandlas med testosterontillförsel.

Litteratur

- KARLBERG, J.: *Modelling of Human Growth*, Göteborg, 1987. ISBN 91-7900-265-X.
- MARSHALL, W.A.: *Human Growth and its Disorders*. Academic Press, London, 1977.
- SCHONFELD, W.A., DEEBE, G.W.: Normal growth and variation of the male genitalia from birth to maturity. *J. Urol.* 48:759-77, 1942.
- TANNER, J.M.: *Growth at Adolescence*. Blackwell, Oxford, 1955.