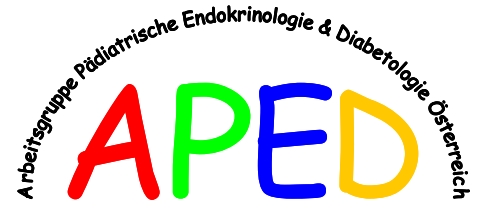




Arbeitsgruppe Pädiatrische  
Endokrinologie und Diabetologie  
der Österreichischen Gesellschaft  
für Kinder- und Jugendheilkunde



# Störungen der Pubertätsentwicklung

1. Version 2006: Elke Fröhlich-Reiterer, Martin Wustinger
2. Version 2017, aktualisiert 2019: Martin Wustinger, Elke Fröhlich-Reiterer, Dieter Furthner, Elena Gottardi-Butturini, Werner Schlegel, Ursula Kovacs

***Die Arbeitsgruppe pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreichs (APEDÖ) hat 2017 Ihre Empfehlungen zu Störungen der Pubertätsentwicklung auf Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien überarbeitet und aktualisiert. Es ist uns wichtig darauf hinzuweisen, dass der Ihnen hier vorliegende Leitfaden als Behandlungsempfehlung dient, keinesfalls jedoch individuelle Überlegungen oder Guidelines ersetzt.***

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Normale Pubertätsentwicklung .....	4
2.1. Zeitlicher Ablauf der Entwicklung wichtiger Pubertätsmerkmale.....	4
2.2. Hodenvolumen und Penislänge.....	5
2.3. Größe/Volumen von Uterus und Ovarien.....	5
2.4. Labormesswerte und Funktionstests .....	6
3. Pubertas praecox und prämatüre Teilentwicklungen .....	9
3.1. Ursachen und Differentialdiagnose.....	9
3.2. Prämatüre Teilentwicklungen.....	9
3.3. Diagnostik bei Pubertas praecox.....	10
3.4. Untersuchungsgang bei Pubertas praecox.....	11
3.5. Therapie bei Pubertas praecox .....	12
4. Pubertas tarda, ausbleibende Pubertätsentwicklung.....	13
4.1. Ursachen und Differentialdiagnose.....	13
4.2. Diagnostik bei Pubertas tarda .....	14
4.3. Untersuchungsgang bei Pubertas tarda .....	15
4.4. Therapie bei Pubertas tarda .....	15
5. Pubertätsgynäkomastie .....	16
5.1. Ursachen und Differentialdiagnose.....	16
5.2. Diagnostik bei Gynäkomastie .....	17
5.3. Untersuchungsgang bei Gynäkomastie.....	17
5.4. Therapie bei Pubertätsgynäkomastie .....	18
6. Literatur und Anmerkungen .....	19

# 1. Einleitung

**Pubertät** ist die körperliche Entwicklung vom Kind zum Erwachsenen mit den Hauptmerkmalen:

- × Reifung primärer Geschlechtsmerkmale und Erlangung der Reproduktionsfähigkeit
- × Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale
- × Wachstumsbeschleunigung

Aus physiologischer Sicht findet eine Änderung der neurohormonalen Steuerung mit Aktivierung der gonadotropen sowie der adrenalen Achse statt. Sie wird von endogenen (genetisch bedingten) sowie exogenen (Ernährung, körperliche Arbeit, Gesundheit, sowie hormonell-chemischen, sozialen und psychischen Faktoren) beeinflusst.

**Adoleszenz** ist mit diesem Prozess assoziiert und bezeichnet die psychischen und sozialen Veränderungen vom Kind zum Erwachsenen. Diese Entwicklung ist außerdem vom kulturellen Umfeld beeinflusst.

Die deskriptive Beurteilung der Entwicklung der Geschlechtsmerkmale erfolgt anhand der **Pubertätsstadien**:

Merkmal	Bezeichnung	Kurzbeschreibung	Skizze
PH pubic hair  Pubesbehaarung  ♀♂	PH1	kein Unterschied zur Umgebung	
	PH2	spärliche wenig pigmentierte Haare an Labia majora bzw um die Peniswurzel	
	PH3	dunkler, gekräuselt, aus Distanz erkennbar	
	PH4	wie Erwachsene, geringe Ausdehnung, noch nicht dreieckförmig	
	PH5	Erwachsene, horizontale Begrenzung oben, Übergang auf Oberschenkelinnenseite	
	PH6	Erwachsene, Ausbreitung entlang Linea alba	
B breast  Brust  ♀	B1	kein Drüsenkörper palpabel, nur Kontur der Mamille sichtbar	
	B2	Drüsenkörper ≤ Areola tastbar leichte Erhebung sichtbar	
	B3	Drüsenkörper > Areola, fließende Kontur zwischen Areola und Brustkörper	
	B4	Erwachsene, Kontur der Areola abgehoben	
	B5	Erwachsene, abgerundete Kontur	
G genital  Genitale  ♂  (in Skizze mit entsprechendem PH-Stadium)	G1	präpubertal, Hodenvolumen ≤ 3ml	
	G2	Testes etwas vergrößert, Skrotalhaut gefältelt	
	G3	Testes+Penis größer	
	G4	Penis größer, Kontur der Glans erkennbar	

*Anm: Tanner-Stadieneinteilung, adaptiert nach 10.)*

## 2. Normale Pubertätsentwicklung

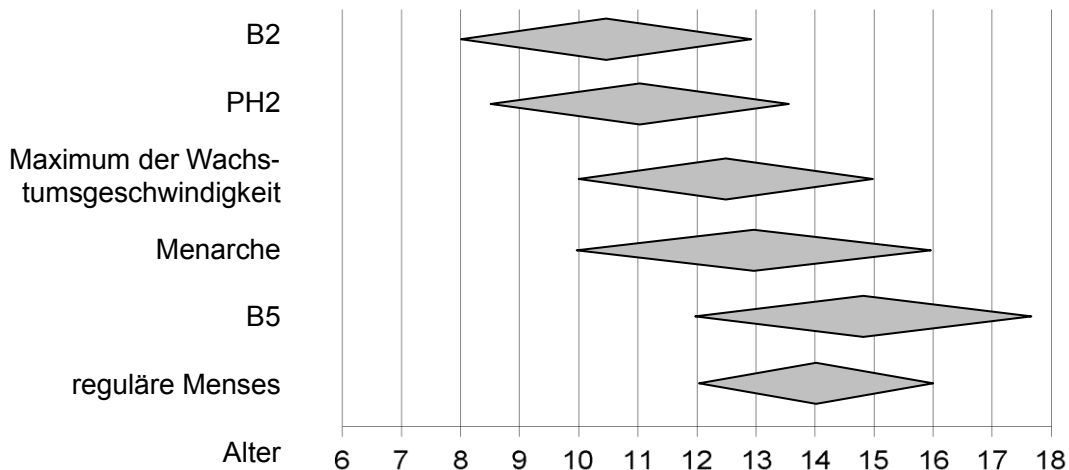
Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über den normalen zeitlichen Ablauf der Pubertätsentwicklung sowie über Normalbereiche für anthropometrische und Hormonserumspiegel.

Zur Beurteilung reicht in der Regel die klinische Untersuchung (Tanner-Stadien) aus.

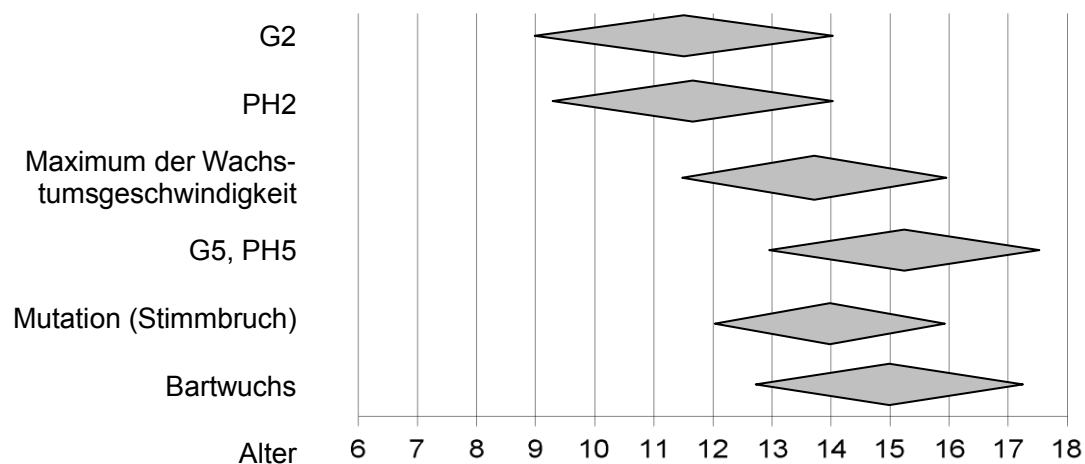
Gonadarche (Entwicklung der Gonaden durch Aktivierung der gonadotropen Achse) und Adrenarche (Steigerung der Produktion körpereigener Androgene in der Nebennierenrinde) erfolgen zeitlich ungefähr parallel, jedoch unabhängig und getrennt voneinander.

### 2.1. Zeitlicher Ablauf der Entwicklung wichtiger Pubertätsmerkmale

Bei **Mädchen** ist das erste Pubertätsmerkmal meist die **Thelarche**, gefolgt von der **Pubarche** innerhalb eines Jahres. Eine normale Variante ist die Pubarche als erstes Merkmal bei sonst normalem zeitlichen Ablauf. Das Alter bei Thelarche liegt **zwischen vollendetem 8. und 13. Lebensjahr**. Der Zeitraum bis zur **Menarche** beträgt 2-3 Jahre, bis zum Erreichen des Tannerstadiums 5 ungefähr 4 Jahre.



Bei **Buben** erfolgt als erstes wahrnehmbares Zeichen die **Genitalentwicklung** zum Stadium G2 (genauer wäre die Zunahme des Hodenvolumens über 3ml, was eine Messung mittels Orchidometer voraussetzt), kurz darauf gefolgt von der **Pubarche**, **zwischen vollendetem 9. und 14. Lebensjahr**. Der Zeitraum bis zum Erreichen des Tannerstadiums 5 beträgt ungefähr 3 Jahre.

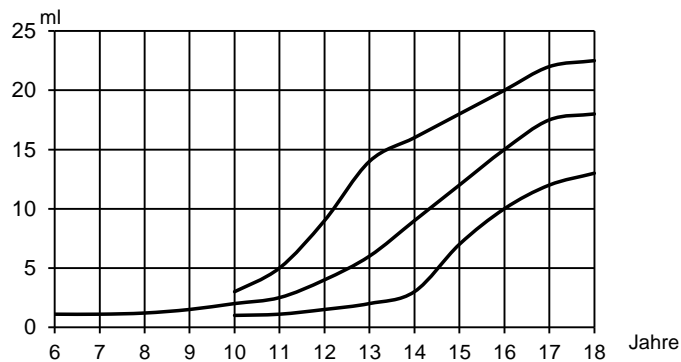


Anm.: obige Grafiken sind eine skizzierte Darstellung, adaptiert nach 1.)2.)4.)10.)11.)

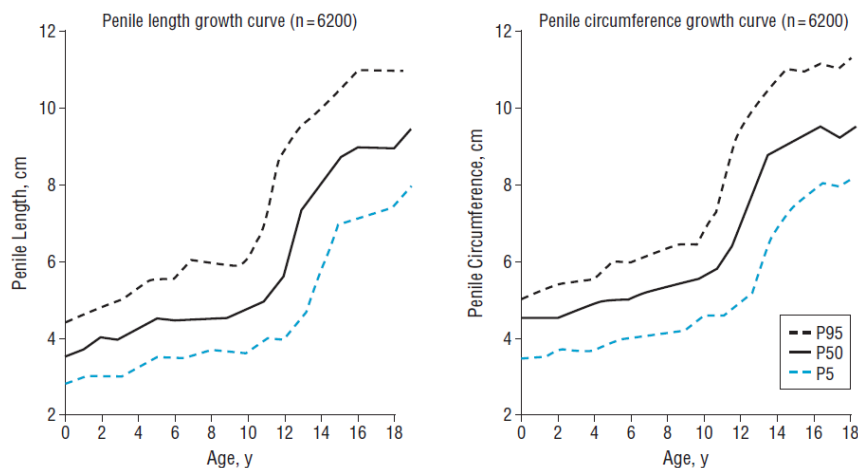
Es bestehen erhebliche geografische und ethnische, aber auch methodische Unterschiede, so ist in verschiedenen europäischen Ländern (in tendenziell auch länger zurückliegenden Studien) das Alter bei Pubertätsbeginn um bis zu 1 Jahr, bei Menarche um ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr höher angegeben, bei Kindern schwarzafrikanischer und südostasiatischer Abstammung der gesamte Ablauf um ca. 1 Jahr früher. Der im vorigen Jahrhundert beobachtete säkuläre Trend ist in Industrienationen nur noch in geringem Ausmaß vorhanden.

## 2.2. Hodenvolumen und Penislänge

Die Bestimmung des Hodenvolumens erfolgt üblicherweise mit dem Orchidometer nach Prader, womit auch die folgenden Normalbereiche ermittelt wurden. Präpubertär beträgt es  $\leq 3\text{ml}$ .



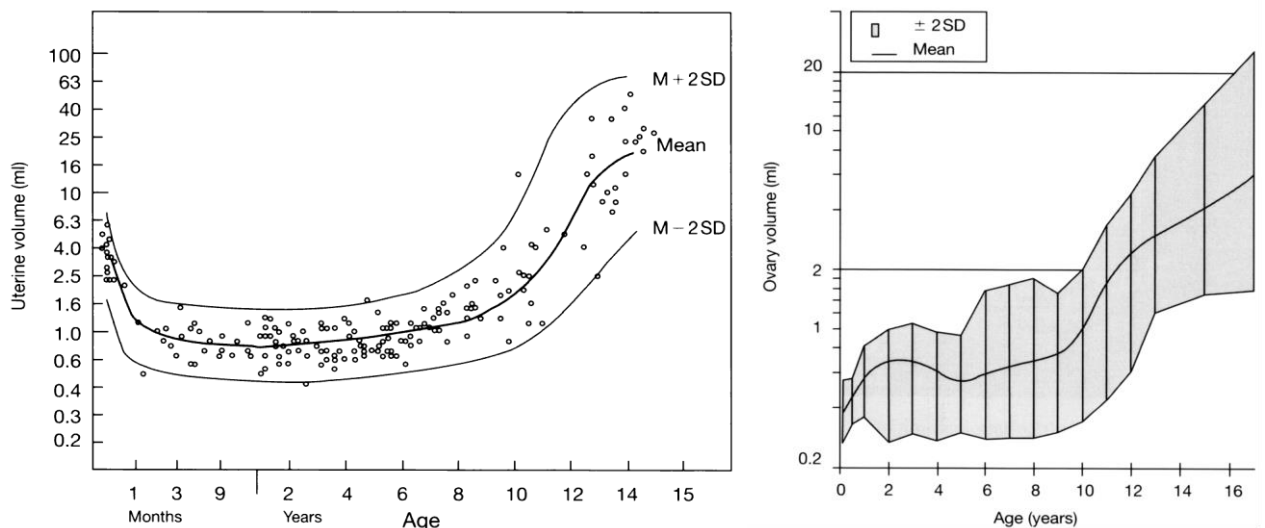
Die gestreckte Penislänge wird mittels eines Richtung Symphyse gedrückten Meßstocks unter gleichzeitigem Zug am Penis/Präputium bestimmt. Sie nimmt bereits während der Kindheit kontinuierlich zu.



Grafik aus Tomova et al, Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;164(12):1152-1157

## 2.3. Größe/Volumen von Uterus und Ovarien

Bestimmung durch sonografische Messung der 3 Organhauptachsen und Volumsberechnung nach der Ellipsoidformel  $0,5xaxbxc$ .



Grafiken aus Neu/Haber: Sonographic Measurement of Endocrine Tissue, adaptiert nach 8.)

Anmerkung: Einzelne oder mehrere kleine ( $<10\text{mm}$ ) Follikelzysten können in jedem Alter gefunden werden.

## 2.4. Labormesswerte und Funktionstests

Mit Einsetzen bzw. Zunahme der pulsatilen hypothalamischen GnRH-Sekretion kommt es zum Ansteigen der basalen und besonders der stimulierbaren Gonadotropinspiegel und konsekutiv der gonadal produzierten Sexualsteroiden, unter deren Einfluß die klinische Pubertätsentwicklung steht.

Östrogene sind vorwiegend für Brustentwicklung, Knochenreifung und Menarche verantwortlich, Testosteron für die Reifung des männlichen Genitale und Pubarche sowie anderer androgenabhängiger Veränderungen (Seborrhoe, Akne, Stimmbruch, Bartwuchs). Testosteron-Östrogenkonversion durch Aromatase findet in verschiedenen Organen (Mamma) in unterschiedlichem Ausmaß statt.

Die Sekretion adrenaler Androgene steigt im Zeitraum der Pubertätsentwicklung unabhängig von obigen zentralen Mechanismen an (Adrenarche, nur bei Mensch und einigen anderen höheren Primaten) und ist vor allem bei Mädchen der wichtigste Stimulus für Pubarche und Hautveränderungen.

**Östrogene** sind bei Geburt hoch (mütterlicher Herkunft) und fallen innerhalb von 1 Woche auf präpubertale Werte. Im 2. Lebensmonat kann bei beiden Geschlechtern ein Anstieg auf Werte im obersten Bereich des Tannerstadium 1 erfolgen, neuerliches Absinken auf präpubertale Werte bis zum Ende des 1. Lebensjahres. Anstieg im Rahmen der Pubertät bei Mädchen ausgeprägter mit starken zyklusabhängigen Schwankungen.

**Testosteron** (wie auch andere Androgene) sind bei Geburt hoch (mütterlicher Herkunft) und fallen innerhalb von 1 Woche auf präpubertale Werte. Nur bei Buben erfolgt im 2. Lebensmonat ein Anstieg auf Werte im Bereich des Tannerstadiums 3, Absinken auf präpubertale Werte bis zum Ende des 6. Lebensmonats. Anstieg im Rahmen der Pubertät bei Buben deutlich ausgeprägter.

**Dihydrotestosteron (DHT)** - Serumspiegel verhalten sich analog im Verhältnis  $T_{ges}/DHT \approx 10:1$

**Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)** ist bei Geburt hoch (mütterlicher Herkunft) innerhalb von 1 Woche auf präpubertale Werte. Anstieg im Rahmen der Adrenarche oft schon vor Beginn des Tannerstadiums 2.

**Luteinisierendes Hormon (LH)** steigt 2 Wochen postpartal bis zum 3. Lebensmonat auf Werte bis 7 U/l (dem Tannerstadium 2-3 entsprechend) an, danach bis zum Ende des 1. Lebensjahres Absinken auf präpubertale Werte  $< 0,2$  U/l.

**Follikelstimulierendes Hormon (FSH)** Serumspiegel können im 1. Lebensjahr bei Mädchen dem Tannerstadium 3 entsprechend höher sein und sinken bis zum Ende des 2. Lebensjahrs auf präpubertale Werte. Bei Buben ist die Erhöhung weniger ausgeprägt und endet zum Ende des 1. Lebensjahres. Bei prämaternen Teilentwicklungen oft erhöht, deshalb weniger gut geeignet als LH zu Differenzierung einer zentralen Pubertas.

### Funktionstests:

LH und FSH nach 100µg **Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)** (Messung nach 15, 30, 45, 60, 120 min), die Maximalwerte werden nach 30-60 Minuten erreicht. Den präpubertären Zustand charakterisiert meistens ein insbesondere im Vergleich zum FSH niedrigerer LH-Anstieg ( $LH:FSH < 1$ ) auf unter 5 U/l. Cave: in seltenen Ausnahmefällen kann aber auch bei einem LH/FSH-Quotienten  $< 1$  eine zentrale Pubertas praecox vorliegen !

Testosteron nach Stimulation mit **Human Chorion Gonadotropin (HCG)** steigt bei Buben jenseits des Kleinkindesalters um das 5-10 fache vom Ausgangswert an. Kurztest mit 5000IU und Testosteronbestimmung nach 24h, bei fehlendem Anstieg prolongierter Test mit 2500IU 2x/Woche für 2 Wochen, Testosteronbestimmung 24h nach letzter Injektion. Alternativ zur Beurteilung der Leydigzellfunktion **Anti Müller Hormon (AMH)**, Sertolizellfunktion **Inhibin B** Serumspiegel.

### Anmerkungen:

*Es ist zu beachten, daß Hormonserumspiegel wegen laborspezifischer unterschiedlicher Analysemethoden nur als Richtwerte zu verstehen sind und ausser von Alter und Pubertätsstadium auch von ernährungs-, krankheits-, umwelt- und genetisch bedingten Faktoren abhängig sind.*

*Weiterführende Untersuchungen siehe jeweilige Kapitel „Diagnostik“ 3.3., 4.2. und 5.2.*

### 3. Pubertas praecox und prämatüre Teilentwicklungen

Auftreten der Brustentwicklung vor dem vollendeten **8. Lebensjahr bei Mädchen** bzw. des Hodenwachstums vor dem vollendeten **9. Lebensjahr bei Buben** (siehe 2. Normale Pubertätsentwicklung). Als erstes Pubertätsmerkmal kann die Pubesbehaarung auftreten, wobei diese auch unabhängig von der Gonadotropin-Gonadenachse durch adrenale Androgene gesteuert sein kann.

Vor diesem Alter hat die Pubertätsentwicklung bei etwa 2-5% aller Kinder begonnen. Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung betrifft Mädchen (besonders idiopathische echte Pubertas praecox) häufiger als Knaben.

Bei grenzwertig zu früher Entwicklung ohne familienanamnestische Übereinstimmung ist zumindest eine engmaschige klinische Kontrolle der Progression erforderlich, bei Abweichung jedenfalls genaue Abklärung.

Die vorzeitige Pubertät kann für die betroffenen Kinder oft eine schwere psychische Belastung darstellen und führt zu sozialen Problemen.

Die **Endgröße** ist aufgrund des vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses mehr oder weniger stark reduziert, was zu Kleinwuchs im Erwachsenenalter führt.

#### 3.1. Ursachen und Differentialdiagnose

Man unterscheidet die **durch hypothalamische GnRH-Sekretion induzierte (zentrale) Pubertas praecox vera**, welche einer vorzeitigen Aktivierung der physiologischen hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse entspricht, von einer **Pseudopubertas praecox durch GnRH-unabhängige Produktion von Sexualsteroiden**.

Normvarianten sind das isolierte Auftreten eines Pubertätsmerkmals als prämatüre Teilentwicklung **isolierte prämatüre Thelarche, Pubarche** (siehe 3.2.).

##### 3.1.1. GnRH-abhängige (zentrale, echte) Pubertas praecox vera:

###### A) idiopathisch

- sporadisch oder familiär (bei Mädchen mit ~90% häufigste Ursache)

###### B) sekundär

- kongenitale Anomalien
- ZNS Neoplasien (Harmartome, Nervus Opticus Gliome,)
- Z.n. ZNS-Erkrankungen (Trauma, Inflammation, Radiatio)
- Neurofibromatose
- durch Sexualsteroiden induziert

##### 3.1.2. GnRH-unabhängige (periphere) Pseudopubertas praecox:

###### Temporäre Ursachen:

- Ovarialzysten
- primäre Hypothyreose
- exogener Einfluss von Sexualsteroiden, Gonadotropinen

###### Permanente Störungen:

###### A) Angeborene / genetisch Erkrankungen:

- Adrenogenitales Syndrom
- McCune-Albright Syndrom
- LH-Rezeptor aktivierende Mutationen, DAX1 Mutationen

###### B) Tumore:

- Adrenale Steroidproduktion durch Nebennierenadenome, -karzinome
- Gonadotropinproduktion durch Dysgerminome, Teratome, Chorion- und hepatozelluläre Tumore
- Ovarialtumore
- Testikulärer Leydigzell-Tumor

## 3.2. Prämatüre Normvarianten

### 3.2.1. Isolierte prämatüre Thelarche:

Auftreten typischerweise **in den ersten beiden Lebensjahren**, Tanner B2-B3, häufig asymmetrisch, keine Wachstumsbeschleunigung, keine Knochenalterakzeleration, keine weiteren Pubertätszeichen. Meist spontane (teilweise) Rückbildung.

Als Ursache wird eine transiente partielle Aktivierung der gonadotropen Achse oder auch autonome ovarielle Östrogensekretion angenommen. Es finden sich häufig isoliert erhöhte FSH-Spiegel sowie kleine Follikelzysten, die übrigen Befunde sind normal (Ausschlußdiagnose).

Klinische, auxologische und gegebenenfalls sonografische Verlaufsbeobachtung alle 3-6 Monate wegen der seltenen Progredienz in eine fortschreitende Pubertas praecox (insbesondere bei Auftreten im Alter über 2 Jahren).

### 3.2.2. Isolierte prämatüre Pubarche:

Auftreten typischerweise **ab dem 6. Lebensjahr**. Zusätzlich zur Pubarche Akne, Axillarbehaarung, Körpergeruch, Seborrhoe. Geringe Wachstumsbeschleunigung und Knochenalterakzeleration möglich. Langsames Fortschreiten der Entwicklung.

Meist Ausdruck einer prämatüren Adrenarche mit Erhöhung adrenaler Androgene dem Tannerstadium 2-3 entsprechend (DHEAS 0,3-1,3µg/ml; Testosteron bis 0,3ng/ml; in der Harn-Multisteroidanalyse 2-3 fache Erhöhung der C19-Metaboliten).

Diagnose nach Ausschluß einer Pseudopubertas praecox.

### 3.2.3. Isolierte prämatüre Menarche:

Auftreten von zyklischen Blutungen (bestätigt durch Endometriumecho im US) ohne andere Pubertätszeichen.

## 3.3. Diagnostik bei Pubertas praecox

### Ziele:

- Frühzeitige diagnostische Unterscheidung zwischen isolierter Teilentwicklung und fortschreitender Pubertät
- Diagnose ursächlichen Erkrankungen
- normale Erwachsenengröße, normale Fertilität
- Behebung psychischer Symptome der vorzeitigen Pubertätsentwicklung
- Aufklärung und Beratung von Patienten und ihren Eltern

### Anamnese:

- Wachstumsverlauf:  
Wachstumskurve, Ziellänge, Wachstumsgeschwindigkeit, Zeitpunkt Pubertätseintritt, Progredienz
- Vorerkrankungen: Perinatalperiode (SGA), chronische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen (Epilepsie), Zn Trauma, Zn Chemotherapie, Zn Radiatio
- Medikamente, auch Externa
- Ernährung: Phytoöstrogene
- Familie: Pubertätsbeginn von Eltern und Geschwistern
- soziale Aspekte / Verhalten

### Klinische Untersuchung:

- Größe, Gewicht
- Blutdruck
- Klinischer Status inklusive Neurostatus
- Pubertätsstadium nach Tanner
- Dysmorphiezeichen
- Hautveränderungen (Pigmentierung)



## Laboruntersuchungen:

### Basisuntersuchung:

- LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin, 17-OHP, DHEAS, Androstendion
- TSH, freies T4, freies T3

### Weiterführende Untersuchungen:

- GnRH (LHRH) Test
- ACTH Test
- $\beta$ -HCG,  $\alpha$ -Fetoprotein
- Multisteroidanalyse (Harn)
- molekulargenetische Diagnostik

## Radiologische Diagnostik:

### Basisuntersuchung:

- Knochenalter
- Sonographie des inneren Genitales bei Mädchen, der Hoden bei Buben
- Sonografie der Nebennierenregion/Abdomen

### Weiterführende Untersuchung:

- MRT Sella/Hypophyse/Hypothalamus
- MRT Abdomen

## Weitere Untersuchungen:

- Psychologische Abklärung

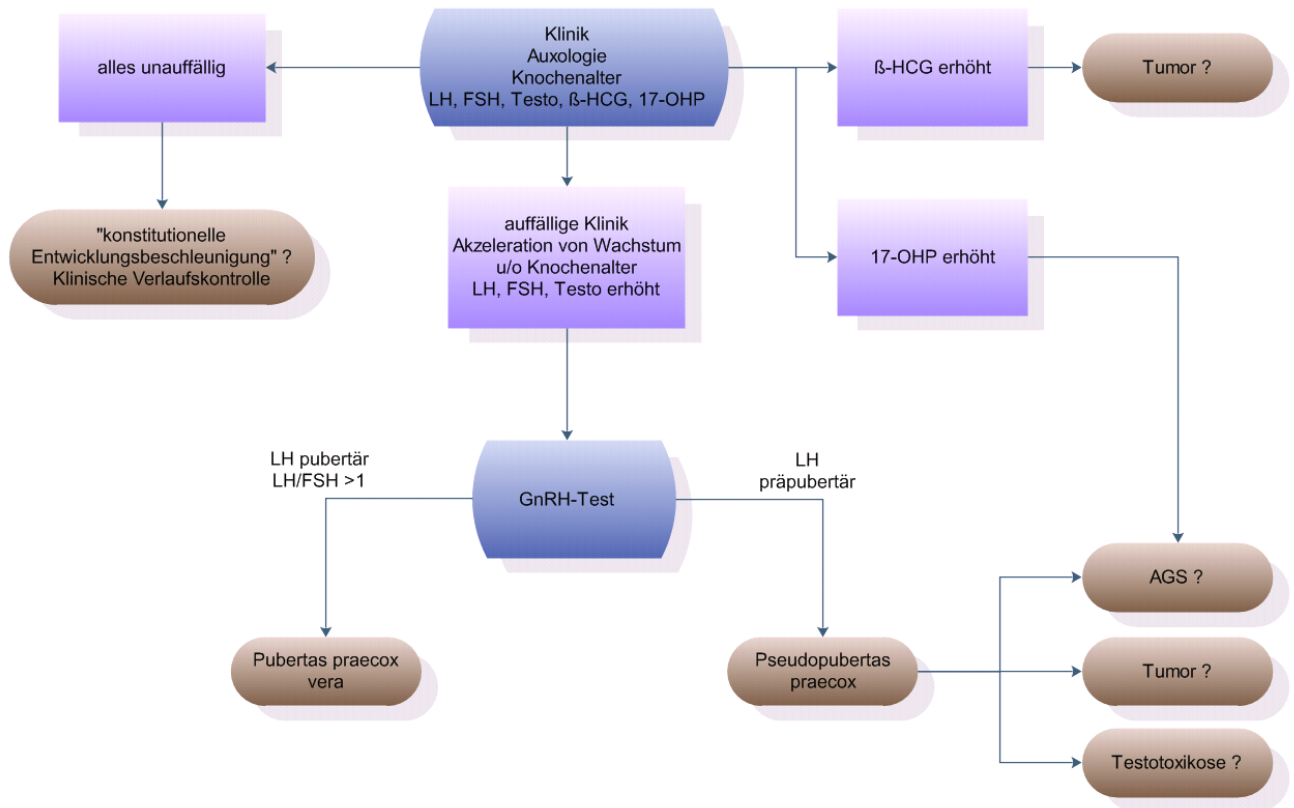
## Kontrollen

je nach Verdachtsdiagnose

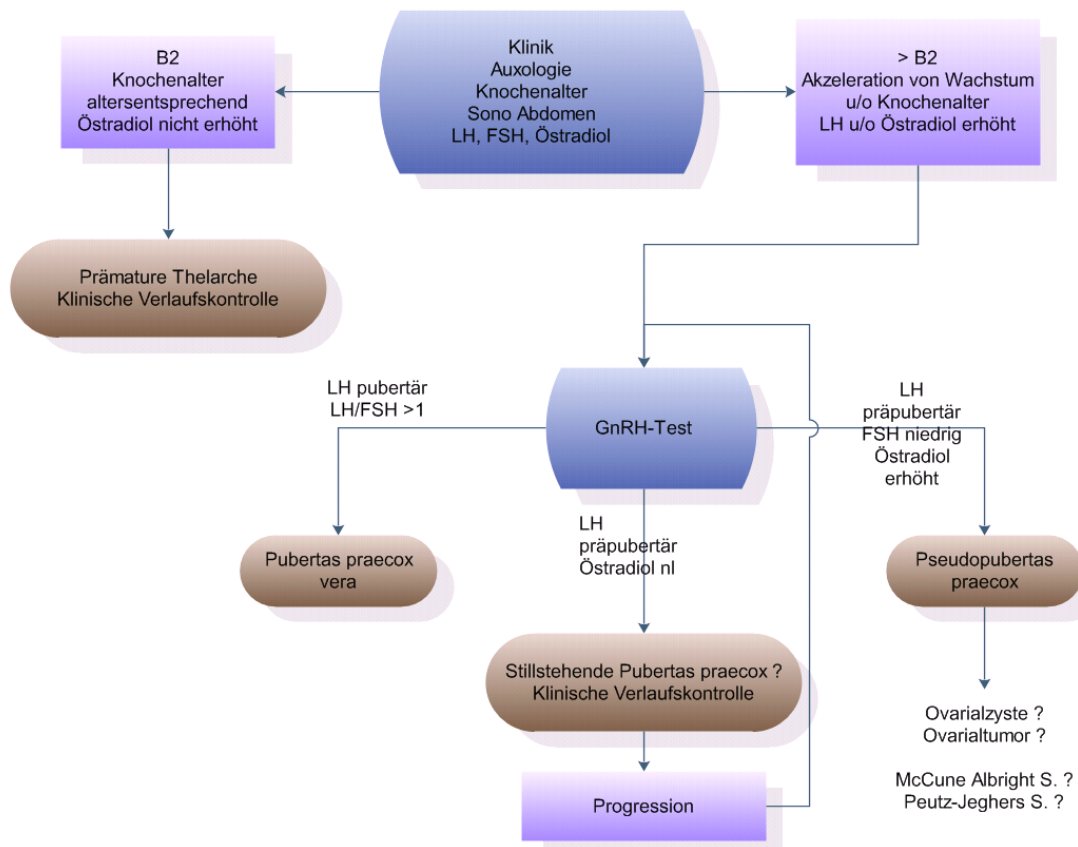
- nach 3 - 6 Monaten bei Teilentwicklungen
- unmittelbare Abklärung bei zentraler und peripherer Pubertas praecox

### 3.4. Untersuchungsgang bei Pubertas praecox

Buben, Pubarche bei Mädchen:



Mädchen:



## 3.5. Therapie bei Pubertas praecox

### Pubertas praecox vera:

Nur bei Indikationsstellung in Absprache mit einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie und nach genauer Aufklärung des/der Patienten/Patientin und der Eltern. Individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung von Endgrößenprognose, Alter und psychischer Belastung.

Die Behandlung erfolgt mit GnRH-Agonisten

- als Depotpräparat:

Leuprolide 3,75mg (Enantone Monats - Depot - Zweikammerspritze<sup>®</sup>)

>20 kg 1 Ampulle s.c. alle 4 Wochen

<20 kg ½ Ampulle s.c. alle 4 Wochen

Triptorelinacetat 3,75mg (Decapeptyl Depot Einmalspritzen<sup>®</sup>)

>20 kg 1 Ampulle i.m. alle 4 Wochen

<20kg ½ Ampulle i.m. alle 4 Wochen

Leuprolide 11,25mg (Trenantone Zweikammerspritze<sup>®</sup>)

>20 kg 1 Ampulle s.c. alle 3 Monate

<20 kg ½ Ampulle s.c. alle 3 Monate

- alternativ als 2. Wahl bei lokaler Unverträglichkeit (off label):

Buserelinacetat (Suprecur 0,15 mg - nasale Sprühloesung<sup>®</sup>) 2 Sprühstoß 3xtgl.

### **Kontrollen** unter Therapie:

- Engmaschige klinische Kontrollen alle 3-6 Monate (Wachstumsgeschwindigkeit, Pubertätsmerkmale)
- LH, FSH, Östradiol bzw. Testosteron nach 3-6 Monaten, danach jährlich
- Kontroll-Sonografie bei ♀ und fortschreitender Pubertät unter Therapie bzw. unvollständiger Supression
- LHRH-Test bei weiter fortschreitender Pubertät unter Therapie bzw. unvollständiger Supression
- Knochenalterbestimmung alle 12 Monate
- evtl. MRT-Kontrollen (bei Auffälligkeiten)

Die Beendigung der Suppressionsbehandlung erfolgt ebenfalls nach individuellen klinisch-auxologischen und psychosozialen Kriterien.

### **Kontrollen** nach Therapieende:

- Klinisch-auxologische Nachuntersuchungen jährlich bis zum Erreichen der Erwachsenengröße

### Pseudopubertas praecox:

Die Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung steht im Vordergrund.

## 4. Pubertas tarda, ausbleibende Pubertätsentwicklung

Fehlen jeglicher Brustentwicklung bis zum Alter von **13 Jahren bei Mädchen** und Ausbleiben des Hodenwachstums bis zum Alter von **14 Jahren bei Buben** (siehe 2. Normale Pubertätsentwicklung).

Bis zu diesem Alter hat die Pubertätsentwicklung bei etwa 95% aller Jugendlichen begonnen. Eine verzögerte oder ausbleibende Pubertätsentwicklung betrifft Mädchen und Knaben mit derselben Häufigkeit.

Bei der **primären Amenorrhoe** ist im Alter von 15 Jahren noch keine Menarche aufgetreten (ein Ausbleiben der Menstruation über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach vorherigem normalen Verlauf des Menstruationszyklus wird als **sekundäre Amenorrhoe** bezeichnet).

Zusätzlich kann die Pubesbehaarung fehlen, wobei diese auch unabhängig von der Gonadotropin-Gonadenachse durch adrenale Androgene gesteuert vorhanden sein kann.

Im überwiegenden Teil der Fälle handelt es sich um eine Normvariante der Entwicklung. Diese Normvariante wird als **konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)** - auch **konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertätsentwicklung** - bezeichnet.

Die verzögerte Pubertät kann für die betroffenen Kinder oft eine schwere psychische Belastung darstellen und führt zu sozialen Problemen.

**Pubertätsstillstand** liegt vor, wenn keine Progression der schon begonnenen Pubertätsentwicklung innerhalb von 2 Jahren stattfindet.

### 4.1. Ursachen und Differentialdiagnose

Die Pubertas tarda kann ihre Störungen in der Gonadenfunktion (primärer Hypogonadismus) oder in der Störungen der Hypophysen bzw Hypothalamusachse (sekundärer bzw tertiärer Hypogonadismus) haben.

Weiters unterscheidet man zwischen permanenten und transienten Formen des Hypogonadismus.

#### **Primärer Hypogonadismus = hypergonadotroper Hypogonadismus:**

Die Keimdrüsen (Ovarien, Hoden) können nicht die erforderliche Menge an Sexualhormonen (Östrogene, Testosteron) bilden, es kommt zu einer überschießenden Gonadotropinsekretion.

- Konnatal:
- Chromosomale Anomalien (Klinefelter Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom und Mosaik, gemischte Gonadendysgenese)
  - Störungen der Gonadenentwicklung (Ovarialhypoplasie)
  - Anorchie, Leydigzellagenese oder- hypoplasie
  - Inaktivierende LH- oder FSH Rezeptormutationen, DAX1 Mutationen
  - Störungen der Hormonbiosynthese und Rezeptoren (Testosteronbiosynthesedefekt, 5-Alpha-Reduktasedefekt, Androgenresistenz)
- Erworben:
- Chirurgische oder traumatische Kastrationen
  - Beidseitige Orchitis
  - Zytotoxische Chemotherapie oder Radiatio

#### **Sekundärer/tertiärer Hypogonadismus = hypogonadotroper Hypogonadismus:**

Hypophyse/Hypothalamus kann die entsprechende Menge von Gonadotropinen (LH, FSH) / gonadotropem Releasinghormon (GnRH) nicht bilden.

##### **Temporäre Ursachen:**

- konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- chronische Erkrankungen (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie; Niereninsuffizienz, zystische Fibrose)
- Ernährungsstörungen (Fehlernährung, Malabsorption, Anorexie)
- Hochleistungssportler
- hormonelle Störungen (Hypothyreose, Glukokortikoidexzeß)

##### **Permanente Störungen:**

- Konnatal:
- Isolierte Gonadotropindefizienz, Panhypopituitarismus
  - Syndrome (Kallmann, Prader-Willi, septooptische Dysplasie)
  - Fehlbildungen
- Erworben:
- Supraselläre Tumore (Kraniopharyngeome)
  - Hypophysenerkrankungen (Adenome, Zn Trauma oder OP)
  - Tumoröse und systemische ZNS - Erkrankungen und Infektionen
  - Z.n. cranialer Radiatio

## 4.2. Diagnostik bei Pubertas tarda

### **Ziele:**

- Frühzeitige diagnostische Unterscheidung zwischen KEV und pathologischer verzögerter Pubertätsentwicklung
- normale Erwachsenengröße, normale Fertilität
- Behebung psychischer Symptome der verzögerten Pubertätsentwicklung
- Aufklärung und Beratung von Patienten und ihren Eltern

### **Anamnese:**

- Wachstumsverlauf:
  - Wachstumskurve, Ziellänge, Wachstumsgeschwindigkeit, Zeitpunkt Pubertätseintritt, Progredienz
- Vorerkrankungen: Orchidopexie, chronische Erkrankungen, Zn Trauma, Zn Chemotherapie, Zn Radiatio
- Medikamente (Steroide)
- Familie: Pubertätsbeginn von Eltern und Geschwistern
- Riechvermögen
- soziale Aspekte

### **Klinische Untersuchung:**

- Größe, Gewicht, Blutdruck
- Klinischer Status inkl. Neurostatus
- Pubertätsstadium nach Tanner
- Dysmorphiezeichen

### **Laboruntersuchungen:**

#### **Basisuntersuchung**

- LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin
- TSH, freies T4, freies T3
- Routinelabor mit Entzündungsparametern (Ausschluß chronischer Erkrankungen, Nierenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zöliakie)
- Chromosomenuntersuchung/Karyogramm (insbesondere Mädchen)

#### **Weiterführende Untersuchungen:**

- GnRH(LHRH) Test  
(keine sichere Differenzierung zwischen KEV und tertiärem Hypogonadismus)
- $\beta$ -HCG Test (bei Buben)
- Inhibin B, AMH
- molekulargenetische Diagnostik

### **Radiologische Diagnostik**

#### **Basisuntersuchung:**

- Knochenalter
- Sonographie des inneren Genitales bei Mädchen

#### **Weiterführende Untersuchung:**

- MRT Sella/Hypophyse

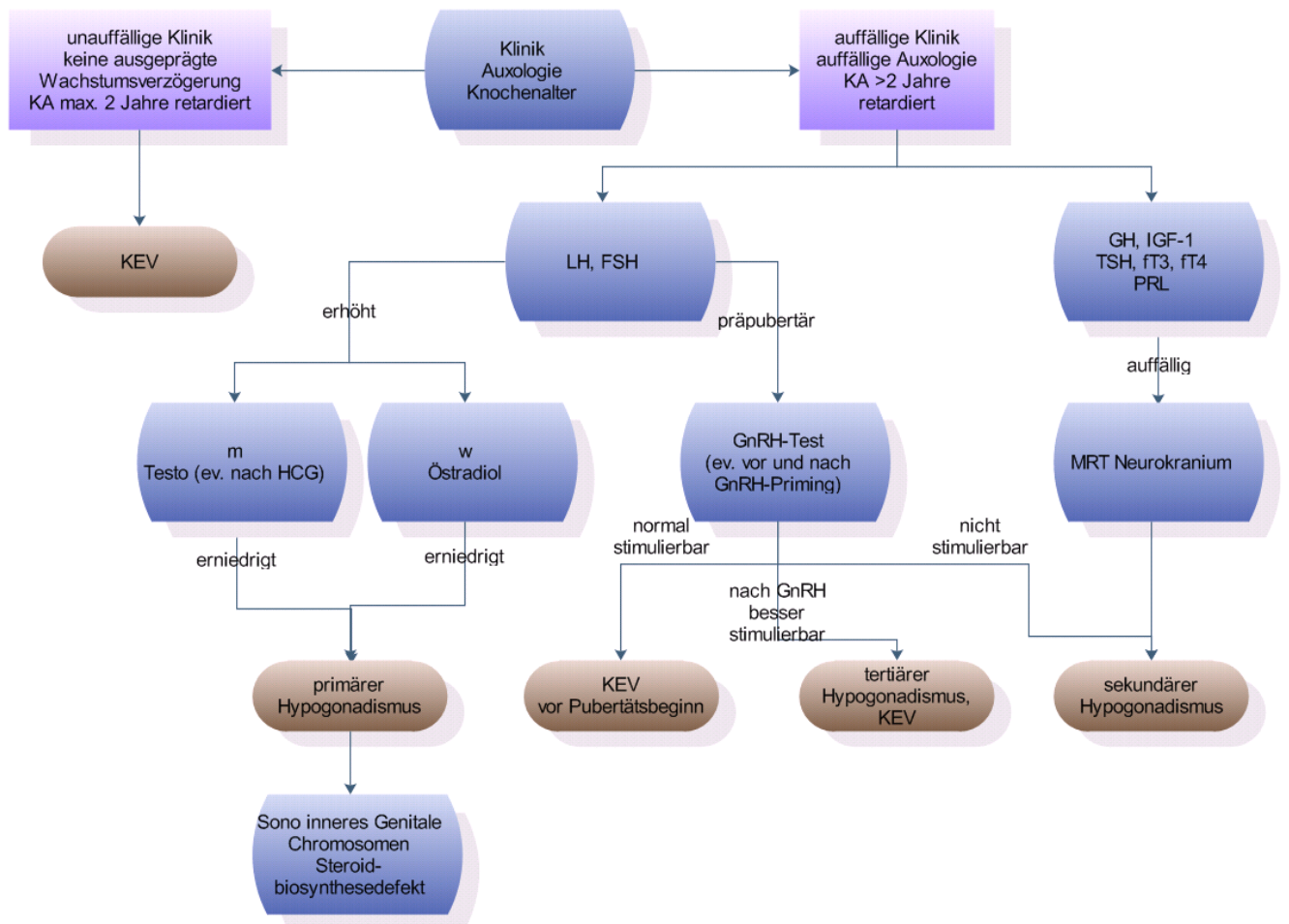
### **Weiterführende Untersuchungen**

- Riechprüfung
- Psychologische Abklärung

### **Kontrollen**

- je nach (Verdachts-/diagnose) nach 6 – 12 Monaten

### 4.3. Untersuchungsgang bei Pubertas tarda



## 4.4. Therapie bei Pubertas tarda

Nur bei strenger Indikationsstellung nach Absprache mit einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie und nach genauer Aufklärung des/der Patienten/Patientin und der Eltern. **Kontrollen** unter Therapie alle 3-6 Monate.

### Sexualhormonsubstitution bei Mädchen:

Beginn ab dem 15. Lebensjahr bzw abhängig von der individuellen Situation.

#### Einleitung

bis 6.Monat: Östradiol 0,2mg

6.-12.Monat:

1.-21. Tag Östradiol 0,5mg tgl  
vom 12.-21. Tag zusätzlich Progesteron 10mg tgl  
22.-28.Tag keine Tabletteneinnahme

#### Fortführung

2.Jahr:

1.-21. Tag: Östradiol 1-2mg tgl  
12.-21. Tag zusätzlich Progesteron 10mg tgl

ab 3.Jahr:

Östradiol 2mg tgl oder Gestageneinnahme wie im 2.Jahr  
alternativ Übergang auf orales Kontrazeptivum

*Anmerkung: Östradiolvalerat oder Östradiolhemihydrat magistraliter rezeptierbar*

Bei KEV und Leidensdruck Therapie zur Pubertätsinduktion in der Dosierung wie zur Einleitung für 3-6 Monate.

### Testosteronsubstitution bei Buben:

Beginn ab dem 16. Lebensjahr bzw abhängig von der individuellen Situation

#### Einleitung

1.-6.Monat

Testosteron als Depotpräparat 50mg (62,5mg) 1x /Monat i.m.

6.-12.Monat

Dosissteigerung auf 100mg (125mg)/ Monat

#### Fortführung

2.Jahr

Testosteron Depot 100-200 mg alle 2-4 Wochen i.m.

ab 3.Jahr

Testosteron Depot 250 mg alle 3 Wochen i.m.

*Anmerkungen: Testoviron® Amp 125mg und 250mg über internationale Apotheke zu beziehen*

*fakultativ alternativ zur i.m. Injektion auch bukkale und transdermale Applikation*

Bei KEV und Leidensdruck Therapie zur Pubertätsinduktion in der Dosierung wie zur Einleitung für 3-6 Monate.

Alternativ kann die Induktion der Pubertät auch mit Beta-HCG eingeleitet werden. Dazu werden 2-3 x wöchentlich 500 IE Beta HCG subkutan bzw. intramuskulär verabreicht. Wenn es im Rahmen dieser Therapie nach mehreren Wochen zu einer Erhöhung von LH sowie einer Zunahme des Hodenvolumens kommt, ist von einer KEV auszugehen. Die Therapie kann pausiert werden, eine Re-evaluierung des Fortschrittes der Pubertätsentwicklung sollte alle 3 Monate erfolgen, damit gegebenenfalls bei Ausbleiben eines weiteren Pubertätsfortschrittes die Therapie wieder aufgenommen werden kann.

### Fertilitätsinduzierende Therapie bei Buben mit hypogonadotropem Hypogonadismus:

*bei Hodenvolumen <4ml*

GnRH Pumpe 25ng/kg alle 2 h, titrieren nach Serum-Testosteron  
oder  
HCG 500-1500IU + FSH 75-150IU 2-3x/W  
oder  
sequentiell FSH, dann HCG+FSH

*bei Hodenvolumen >4ml*

wie oben  
oder

HCG alleine, wenn nach 3-6M kein Sperma im Ejakulat: + FSH



## 5. Pubertätsgynäkomastie

**Gynäkomastie** ist das Auftreten einer Brustdrüsenvergrößerung beim männlichen Geschlecht.

Diese unterliegt einer hormonellen Steuerung durch Östrogene, Progesteron, Prolaktin in Abhängigkeit von IGF1, sowie der lokalen Erhöhung der Östrogenspiegel im Gewebe aus zirkulierenden Androgenen durch Aromatase.

**Pseudogynäkomastie** ist eine Brustvergrößerung anderer Ursache, am Häufigsten lokale Fettgewebszunahme bei Adipositas = **Adipomastie**, selten auch bei Infektionen und Tumoren (Fibroadenome, Mammakarzinom bei erwachsenen Männern insgesamt 0,2% der Karzinome).

Zu den physiologischen Formen zählen die

**Neugeborengynäkomastie** durch diaplazentare maternale Östrogene

**Pubertätsgynäkomastie**, deren Häufigkeit mit ~ 50% angegeben wird

**Erwachsenen- und Altersgynäkomastie.**

### Typische Charakteristika der physiologischen Pubertätsgynäkomastie:

- \* Auftreten **während** der Pubertät bei sonst normaler Pubertätsentwicklung und klinischer Untersuchung, insbesondere auch normale Konsistenz und Wachstum der Hoden
- \* regulärer **Drüsenkörper zentromammilär, nicht derb, nicht schmerzhaft**
- \* meist beidseitig
- \* langsames Wachstum, meist nicht > 2cm Durchmesser
- \* **Rückbildung nach 6 Monaten bis 2 Jahren**

Der klinische Verlauf sollte in jedem Fall beobachtet werden, abweichende Befunde und Verlaufsformen erfordern eine genauere Abklärung (siehe 5.2. und 5.3.).

Auch nach Ausschluß pathologischer Ursachen stellt die Veränderung für die Betroffenen oft ein erhebliches Problem dar und kann deren soziale Entwicklung und Aktivitäten (Freizeit, Sport) erheblich beeinträchtigen.

### 5.1. Ursachen und Differentialdiagnose

#### A) Östrogenerrhöhung

- mütterliche Östrogene bei Neugeborenen
- Hodentumore östrogenproduzierend
- Hodentumore androgenproduzierend, adrenale Tumore (Östrogenbildung durch Aromatase)
- zusätzlich erhöhte Aromataseaktivität bei manchen Tumoren und tumorassoziierten Syndromen (Peutz-Jeghers Syndrom, Carney Komplex)
- erhöhte Aromataseaktivität ohne Tumor (familiär, Adipositas)

#### B) Androgenmangel und Androgenresistenz

- siehe Hypogonadismus 4.1. (Ursachen der ausbleibenden Pubertätsentwicklung)

#### C) Östrogen/Androgen - Imbalance und andere Ursachen

- transiente Östrogen/Androgen Imbalance während Pubertät
- Androgenmangel, erhöhte Aromataseaktivität im Alter
- Hyperthyreose
- Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose
- Rückenmarkserkrankungen
- während Gewichtszunahme nach schwerer Malnutrition
- HIV-Infektion
- Medikamente (Östrogene, Androgene, Spironolacton, Digitalis, Ketokonazol, alkylierende Substanzen, H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Neuroleptika und andere)
- Phytoöstrogene in Nahrungs- und Genußmitteln (Marihuana, Hopfen)
- Alkohol, anabole Androgene, Amphetamine



## 5.2. Diagnostik bei Gynäkomastie

### Ziele:

- Frühzeitige Unterscheidung zwischen physiologischer und pathologischer Gynäkomastie
- Erkennung und Behebung psychischer und sozialer Probleme
- Aufklärung und Beratung von Patienten und ihren Eltern

### Anamnese:

- Wachstumsverlauf:  
Wachstumskurve, Ziellänge, Wachstumsgeschwindigkeit, Zeitpunkt Pubertätseintritt, Progredienz
- Vorerkrankungen: Orchidopexie, chronische Erkrankungen, Hodentrauma, Radiatio, Orchitis
- Medikamente und Suchtmittel
- Familie: Pubertätsbeginn von Eltern und Geschwistern, Auftreten von Gynäkomastie
- soziale und psychische Aspekte

### Klinische Untersuchung:

- Größe, Gewicht
- Klinischer Status inkl. Lymphknotenstatus, evtl. Bilddokumentation
- Pubertätsstadium nach Tanner, Orchidometrie
- Dysmorphiezeichen

### Laboruntersuchungen:

- LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin, TSH,  $\beta$ -HCG, Alpha-Fetoprotein (AFP), Kortisol
- Routinelabor (Ausschluß Leber-, Nierenerkrankung, chronisch entzündliche Erkrankungen)

### Weiterführende Untersuchung:

- Karyogramm
- GnRH-Test
- $\beta$ HCG-Test
- molekulargenetische Diagnostik

### Radiologische Diagnostik

#### Weiterführende Untersuchung:

- Sonographie Brustdrüse/Hoden
- CT, MRT

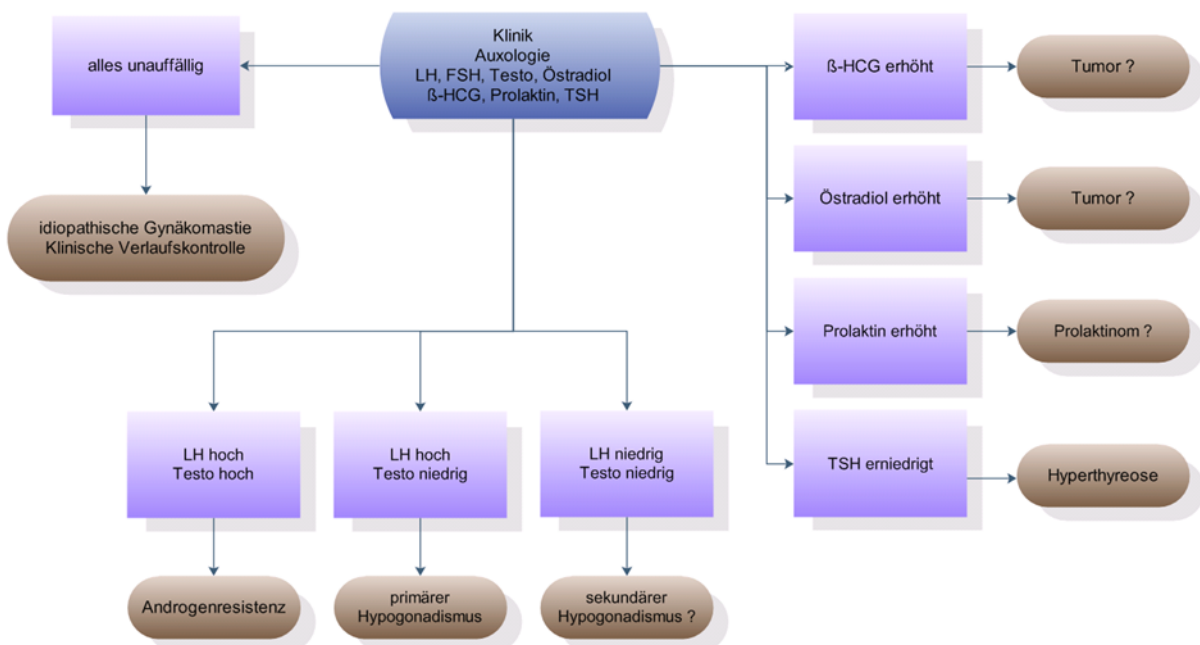
### Biopsie und Histologie

- bei Tumorverdacht

### Kontrollen

- alle 6 Monate

## 5.3 Untersuchungsgang bei Pubertätsgynäkomastie



## 5.4. Therapie bei Pubertätsgynäkomastie

Bei pathologischen Formen steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

Bei der Pubertätsgynäkomastie ist meist keine Therapie erforderlich. In den meisten Fällen kommt es innerhalb von 2 Jahren zur Regression.

Medikamentöse Behandlung (Aromataseinhibitoren, Androgene, Antiöstrogene) sollte nur im Rahmen von Studien oder als individueller Heilversuch (offlabel) z.B. mit Tamoxifen 10-20mg/Tag für 3 (-6) Monate durchgeführt werden. Cave Nebenwirkungen: Thromboembolien, BB-Veränderungen, Linsentrübung.

Bei ausgeprägter Gynäkomastie oder ausbleibender Rückbildung nach Pubertätsabschluß und psychosozialer Beeinträchtigung des Patienten chirurgische Intervention (Mastektomie und Liposuktion). Um befriedigende kosmetische Ergebnisse zu erzielen, sollte der Eingriff durch in der Mamma- und plastischen Chirurgie erfahrenen Operateur erfolgen.

## 6. Literatur und Anmerkungen

1. Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. In: Textbook Pediatric Endocrinology; Pescovitz 2004; Ch 19:285-95; Lippincott Williams&Wilkins
2. Lee PA. Puberty and Its Disorders. In: Textbook Pediatric Endocrinology; Lifshitz 2003; Ch 9:211ff; Dekker
3. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and weight velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107:317-29.
4. Parent AS. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. Endocrine Reviews 2003 (24): 668–693.
5. Sperling: Pediatric Endocrinology. 4<sup>nd</sup> ed 2014
6. Brook's: Clinical Paediatric Endocrinology. 5<sup>th</sup> ed 2005. Blackwell Publishing
7. Raine JE, Donaldson M, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL: Practical Endocrinology and Diabetes in children. 2<sup>nd</sup> ed 2006; Blackwell Publishing
8. Ranke: Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. 3<sup>rd</sup> ed 2003; Karger
9. Europ. Consensus Statement CHH (Boehm et al, Nat. Rev. Endocrinol 11, 547–564; 2015)
10. [www.endotext.org](http://www.endotext.org) (abgerufen im März 2016)
11. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (abgerufen im März 2016)
12. [www.awmf.org](http://www.awmf.org) (abgerufen im März 2016)
13. Rohayem et al, and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group" Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence- (Clinical Endocrinology, 2017)

Die vorliegende Informationsbroschüre fasst den aktuellen Stand des Wissens über die Störungen der Pubertätsentwicklung zusammen und soll zur Orientierung des klinisch tätigen Arztes bei Erkennung, Diagnostik und Therapie dienen.

Bei Verdacht einer vorliegenden Störung der normalen Pubertätsentwicklung sollte die Betreuung des/der Patient/in an einer Einrichtung mit Spezialisierung auf pädiatrische Endokrinologie erfolgen.

Wünschenswert wäre die Verwendung von Perzentilenkurven, auf denen die Normalbereiche der klinischen Pubertätsmerkmale dargestellt sind.

### für die APED:

Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer  
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
8036 Graz, Auenbruggerplatz 30

Dr. Ursula Kovacs  
Krankenhaus Oberwart  
7400 Oberwart, Dornburggasse 80

Dr. Martin Wustinger  
Donauspital SMZO  
1220 Wien, Langobardenstrasse 122

Dr. Elena Gottardi-Butturini  
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
5020 Salzburg, Müllner Hauptstrasse 48

Prim. Dr. Dieter Furthner  
Salzkammergut-Klinikum  
4840 Vöcklabruck, Dr. Wilhelm-Bock-Str. 1

Mag. DDr. Werner Schlegel  
Felbigergasse 46-52/6/3  
1140 Wien