



<b>Titel:</b>	Pubertas præcox hos piger og drenge
<b>Forfattergruppe:</b>	Vinni Faber Rasmussen, Charlotte Ehlers Thomsen, Malene Søborg Heidemann, Ann Margrethe Rønholt, Maja Carsting Bjerrum, Britta Kremke, Tina Leunbach
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Endokrinologi
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Vinni Faber Rasmussen, <a href="mailto:vinnra@rm.dk">vinnra@rm.dk</a>
<b>I høring til</b>	1.12.2024
<b>Godkendt</b>	Skriv dato her
<b>Dato planlagt revision:</b>	1.12.2027
<b>OBS</b>	Kliniske retningslinjer udarbejdet i DPS er ikke juridisk bindende. Der er tale om en anbefaling og det vil altid være det lægefaglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om afvigelser fra retningslinjen.

## Pubertas præcox hos piger og drenge

### Indholdsfortegnelse

Pubertas præcox hos piger og drenge	1
Forkortelser	1
Resume	2
Baggrund	2
Symptomer	3
Udredning (klinisk)	3
Udredning (paraklinisk)	5
Fortolkning af undersøgelser	6
Differentialdiagnoser	7
Behandling	8
Monitorering	9
Diagnosekoder	10
Referencer	10
Interessekonflikter	11

### Forkortelser

AGS adrenogenitalt syndrom  
CPP central pubertas præcox  
DHEAS dehydroepiandrosteron  
FSH follikel stimulerende hormon  
GnRH gonatropin-releasing hormone  
LH luteiniserende hormon  
PPP perifer pubertas præcox  
SGA small for gestational age  
SHBG sex hormone-binding globulin  
17-OHP 17-hydroxyprogesteron (17-OHP)

## Resume

**Pubertas præcox** defineres som pubertetsudvikling før det 8. år hos piger og det 9. år hos drenge. Tilstanden er oftest idiopatisk hos piger (>90%), hvorimod der hos drenge hyppigere findes en bagvedliggende patologisk årsag.

Der skelnes mellem central - og perifer pubertas præcox afhængigt af, om der er sket en aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen eller ej.

Symptomer på for tidlig pubertet inkluderer brystudvikling/vækst af penis og testikler, vækstacceleration, pubesbehåring, akne og svedlugt. Den primære udredning ved mistanke om central pubertas præcox hos begge køn er en stimulationstest (GnRH-test) inklusiv blodprøver samt røntgen af venstre hånd og håndrodsknogler med henblik på bestemmelse af knoglealderen. En peak LH > 5 IU/L og en LH/FSH ratio > 0,66 under GnRH-testen anvendes diagnostisk for central pubertas præcox. Knoglealderen er ofte avanceret. Central pubertas præcox kan behandles med langtidsvirkende GnRH-analog.

## Baggrund

Normalt igangsættes puberteten, når den pulsative frigørelse af gonadotropin-releasing hormone (GnRH) fra hypothalamus starter. GnRH stimulerer hypofysen til dannelse af gonadotropiner: luteiniserende hormon (LH) og follikel stimulerende hormon (FSH). I takt med at LH stiger, stimuleres produktionen af kønshormon (østradiol/testosteron) fra gonaderne. I starten af puberteten udskilles samtidigt - men uafhængigt - androgener fra binyrerne. Adrenarche refererer til det tidspunkt i puberteten, hvor binyrerne øger deres produktion og udskillelse af androgener. Præmatur adrenarche er hyppigere hos piger end drenge. Først senere i puberteten udskilles androgenerne fra æggestokkene hos piger.

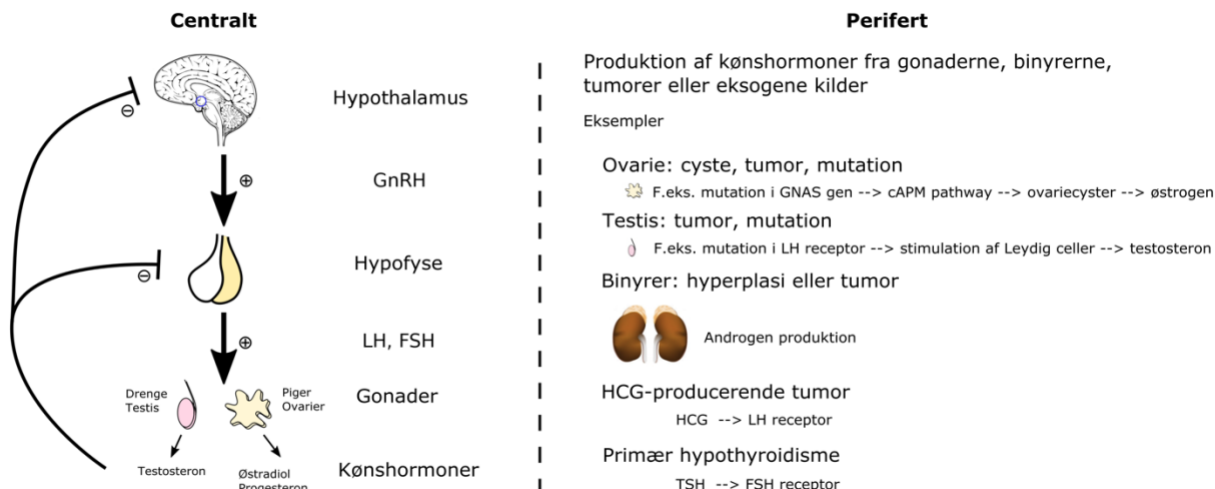
Pubertas præcox defineres som pubertetsudvikling før det 8. år hos piger og det 9. år hos drenge. Incidensen af pubertas præcox er stigende. Pubertas præcox forekommer hyppigere blandt piger (9.2/10.000 pr. år) end blandt drenge (0.9/10.000 pr. år).

Det er velbeskrevet, at afro-amerikanske og latin-amerikanske børn går tidligere i pubertet end kaukaside børn. Desuden har internationalt adopterede børn og børn født small for gestational age (SGA) øget risiko for tidlig pubertetsudvikling og præmatur adrenarche. Bedre levestandard, ernæring, overvægt, prænatal eksponering og hormonforstyrrende kemikalier/stoffer kan være medvirkende årsager til den øgede forekomst af pubertas præcox.

Pubertas præcox er oftest idiopatisk hos piger (>90%), hvorimod der hyppigere findes en patologisk årsag hos drenge. Der skelnes mellem to typer af pubertas præcox (se figur 1):

**Central pubertas præcox (CPP)** er gonadotropin-afhængig og kendetegnet ved for tidlig aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen.

**Perifer pubertas præcox (PPP)** er gonadotropin-uafhængig og opstår på grund af produktion af kønshormon enten fra gonaderne, binyrerne, tumorer eller eksogene kilder. PPP forekommer sjældent (1:5.000-1:10.000).



Figur 1. Til venstre ses en illustration af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen, som aktiveres for tidligt ved central pubertas præcox. Til højre ses eksempler på kilder til perifer pubertas præcox.

## Symptomer

Piger	Drenge
<p><u>Symptomer forårsaget af østradiol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brystudvikling</li> <li>- vækstacceleration</li> </ul> <p>Hos piger er pubertetens første tegn brystudvikling. Vækstspurten følger kort efter brystudviklingen. Menarche sker i gennemsnit 2-2,5 år efter brystudviklingen er startet.</p>	<p><u>Symptomer forårsaget af testosteron</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vækst af penis og testikler</li> <li>- vækstacceleration</li> </ul> <p>Hos drenge er vækst af testiklerne normalt pubertetens første tegn (testikler &gt;3 ml). Vækstspurt kommer typisk først senere i puberteten hos drenge, når testikelvolumen er omkring 10 ml.</p>
<p><u>Symptomer forårsaget af androgener</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- svedlugt</li> <li>- kønsbehåring</li> <li>- akne</li> <li>- (fedtet hud/hår)</li> </ul>	<p><u>Symptomer forårsaget af androgener</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- svedlugt</li> <li>- kønsbehåring</li> <li>- akne</li> <li>- (fedtet hud/hår)</li> </ul>

Tabel 1. Symptomer på pubertet hos piger og drenge.

## Udredning (klinisk)

### Hvem skal udredes:

Piger	Drenge
<p>Alle piger med pubertetstegn før det 8. år bør udredes.</p> <p>Mange piger henvises på grund af kønsbehåring, akne og/eller svedlugt*. Disse børn bør vurderes for ledsagende</p>	<p>Alle drenge med pubertetstegn og/eller symptomer på adrenarche før det 9. år bør udredes.</p>



brystudvikling og vækstacceleration. Findes det ikke, er der ikke tale om CPP.  *Piger, der henvises med isoleret svedlugt, behøver som udgangspunkt ikke pædiatrisk vurdering.	
---	--

Tabel 2. Indikation for udredning af pubertas præcox hos piger og drenge.

### Anamnese

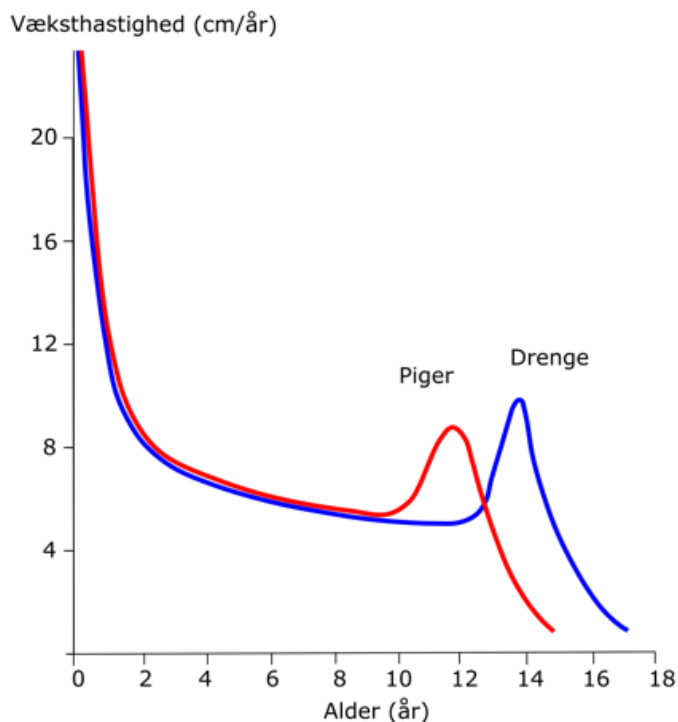
- Gestationsalder, fødselsvægt og –længde
- Familiære dispositioner, herunder forældrenes pubertetsudvikling
  - o fars højde ved konfirmation (stor højde kan indikere tidlig pubertet)
  - o mors alder ved menarche (ung alder kan indikere tidlig pubertet)
- Kønshormonbehandling af forældre (eksogen kilde, der kan komme i kontakt med barn)
- Forældrehøjde
  - o Genetisk højdepotentiale =  $\frac{\text{mors højde (cm)} + \text{fars højde (cm)}}{2}$  +/- 6,5 cm for drenge/piger
- Etnicitet
- International adoption
- Tidligere CNS traume/infektion/tumor/cyste/bestråling
- Symptomer på pubertet inkl. debut-tidspunkt og hastighed af udvikling
  - o brystudvikling, vækstacceleration (hyppige skift af sko- og tøjstørrelse)
  - o hos piger: udflåd, blødninger
  - o svedlugt, akne, behåring
  - o humørsvingninger

### Objektiv undersøgelse

- Vægt og højde
- Væksthastighed =  $\frac{\text{Højde dags dato (cm)} - \text{højde ved tidligere måling (cm)}}{\Delta \text{tid (år)}}$

Beregningen af væksthastighed bør helst ske på basis af højde-forskellen over minimum et halvt år. Usikkerheden stiger, hvis beregningen baseres på et kortere tidsinterval. Figur 2 illustrerer gennemsnitlig væksthastighed for alder og køn.

- Puberteten vurderes ved angivelse af Tanner Stadier, se appendix 1. I appendix 2 er angivet gennemsnitlig alder for pubertets milepæle og Tanner stadier baseret på en dansk kohorte.
- Hud (akne, pigment forandringer, café au lait pletter)
- Neurologisk undersøgelse (kranienerver, synsfelt)
- Psykomotorisk udvikling
- Dysmorfe træk
- Blodtryk



Figur 2: Skematisk illustration af gennemsnitlig væksthastighed for alder og køn. Pigers vækstspurt (gennemsnit 9 cm/år) optræder tidligt, mens drenge vokser mest midt i puberteten med en gennemsnitlig vækstspurt på cirka 10 cm/år. For præcis angivelse af væksthastighed/år ved en bestemt alder anbefales brug af GrowthXP, som er et software program med vækstkurver, hvor vækstdata testes ind.

Obs: Væksthastigheden er højere hos overvægtige børn, når vækstspurten starter, men den højeste væksthastighed (peak værdi) er lavere for overvægtige børn end normalvægtige børn.

### Udredning (paraklinisk)

#### GnRH-test inkl. blodprøver

GnRH-test udføres, da hormonerne fra hypofysen sjældent er målbare uden stimulation. Til tid nul under GnRH-testen medtages øvrige blodprøver, som illustreret i figur 3.

#### GnRH test



Tid	0 min	30 min
Alle	Luteniserende hormon (LH) Follikel-stimulerende hormon (FSH) Thyroidea-stimulerende hormon (TSH)	Luteniserende hormon (LH) Follikel-stimulerende hormon (FSH)
Drenge + piger med akne, svedlugt og/eller behåring	Testosteron Dehydroepiandrostedion (DHEAS) Androstendion 17-hydroxyprogesteron	Fortolkning: LH > 5 IU LH/FSH-ratio > 0,66
Piger	Østradiol	Central pubertas præcox
Tumormarkører	Alfa-føtoprotein (AFP) Humant chorigonatropin (HCG)	

Figur 3: Illustration af GnRH-test. Til tiden nul medtages øvrige anførte blodprøver. Nederst er angivet tumormarkører, som medtages i alle relevante tilfælde efter lokal bestemmelse. LH-RH indsprøjtes i en vene og til tiden 30 minutter måles igen LH og FSH.

#### Udførsel af stimulationstest

- Blodprøver til tiden 0
- Efter udtagelse af blodprøve gives 3,5 µg/kg (maks 100 µg) LH-RH (f.eks. Relefact®) i.v. (100 µg = 0,1 mg svarende til 1 ampul á 1 ml med 0,1 mg/ml).
- Blodprøver tages til tiden 30 min (måling af LH og FSH).

#### Knoglealderbestemmelse

Røntgen af venstre hånd og håndrodsknogler for bestemmelse af knoglealder.

#### UL af ovarier og indre genitalia (transabdominal)

Formål og indikation

- bekræfte/afkræfte tilstedeværelse af en ovariecyste eller ovarietumor
  - især relevant hos piger med PPP med forhøjet østradiol og samtidigt supprimeret LH
- bestemmelse af uterus længde, ovarie størrelse og endometrietykkelse for vurdering af pubertetsudvikling og østrogenpåvirkning
  - udføres ved behov for yderligere afklaring

#### MR-cerebrum

Indikation

- Piger
  - Alle piger < 6 år med CPP bør udredes med MR af cerebrum. Hvorvidt MR af cerebrum rutinemæssigt skal udføres i alderen 6-8 år er mindre klart, hvorfor det bør drøftes med pædiatrisk endokrinolog. En metaanalyse har vist, at prævalensen fra af CNS-patologi er 25% hos piger < 6 år og 3% hos piger i alderen 6-8 år.
- Drenge
  - Alle drenge med CPP < 9 år skal udredes med MR af cerebrum. Der er rapporteret forekomst af CNS-patologi hos 25-60%

**OBS. Ved tumormistanke** udføres hurtigst muligt billeddiagnostik i relevante regioner (CNS, ovarier, gonader, lever, mediastinum) med henblik på diagnostisk.

### Fortolkning af undersøgelser

#### GnRH-test og biokemi

- GnRH stimulationstest
  - Cut-off værdier som anvendes for at diagnosticere CPP
    - Peak LH > 5 IU/l (ved tid 30 min)
    - LH/FSH-ratio > 0,66 (ved tid 30 min)

Bemærk:

Børn med præmatur thelarche i 2-3 årsalderen kan have peak LH > 5 IU/L uden at de har CPP. De har oftest en højere FSH og en LH/FSH-ratio < 0,5

- Baseline blodprøver (dvs. ikke stimulerede værdier ved tid 0 min)
  - Østradiol (piger) / testosteron (piger/drenge)
    - Såfremt der er målbare værdier af østradiol og/eller testosteron ved negativ GnRH test (supprimerede værdier af LH og FSH) skal der mistænkes PPP
    - Høj koncentration af kønshormoner kan indikere tumor

- Androstendion, dehydroepiandrosteron (DHEAS), 17-hydroxyprogesteron (17-OHP)
  - Let forhøjet DHEAS/androstendion kan ses ved præmatur adrenarache
  - Forhøjede værdier af 17-OHP ses ved late onset AGS og viriliserende AGS
  - Stærk forhøjede værdier af DHEAS/androstendion ses ved binyrebarktumor
- TSH
  - Meget høj TSH kan stimulere FSH receptoren og kan medføre pubertas præcox
- Alfa-føto-protein (AFP) og humant choriogonotropin (HCG)
  - Tumormarkører

### Knoglealder

- Ved pubertas præcox ses fremskyndet (avanceret) knoglealder.
- Knoglealderen defineres som avanceret, hvis en patient har en forskel på >2 standard deviationer mellem knoglealder og kronologisk alder. Standard deviationen for knoglealder ved en given alder er cirka 1 år.
- Knoglealder kan tolkes ud fra flere referencer, men oftes bruges "Greulich and Pyle" metoden (GP).

### UL af indre genitalia

- Bekræfte/afkræfte tilstedeværelse af en ovariecyste eller ovarietumor
- Piger med CPP har en større uterus og ovarie volumen sammenlignet med præpubertale piger. I et studie på 221 raske kaukasiske piger er fundet en gennemsnitlig uteruslængde på 4,1 cm og gennemsnitlig ovarievolumen på 2,5 cm<sup>3</sup> ved Tanner stadiet B2, som gradvis stiger i takt med stigende Tanner stadiet.
- Fortykkelse af endometriet tyder på østrogenpåvirkning.

### MR-cerebrum

- Bekræfte/afkræfte tilstedeværelse af tumor eller anden patologi

### Differentialdiagnoser

Årsager til central pubertas præcox	Årsager til perifer pubertas præcox
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatisk (især piger)</li> <li>• CNS-tumorer (f.eks. hypothalamisk hamartom)</li> <li>• CNS-skade (bestråling, hydrocephalus, infektioner)</li> <li>• Syndromer (f.eks. Russell-Silver syndrom)</li> <li>• Genetisk (MRF3, KISS1, KISSR)</li> </ul> <p>Derudover er international adoption og intrauterin growth restriction (IUGR) associeret til CPP.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autonom kønshormonproduktion (cyste i ovarie eller tumor i ovarie/testikel/binyre)</li> <li>• Overproduktion af testosteron (late onset – og viriliserende AGS grundet enzymdefekt)</li> <li>• HCG producerende tumorer (germinom teratom, choriocarcinom, hepatoblastom)</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• Van Wyk-Grumbach syndrom: hypothyreose, ovariecyste og for tidlig pubertet</li> <li>• Aktiverende mutationer (herunder f.eks. familiær testotoksikose (LH-receptor mutation) og McCune-Albright syndrom (GNAS mutation))</li> <li>• Eksogent tilført kønshormon (f.eks. creme)</li> </ul>

Tabel 3. Årsager til central- og perifer pubertas præcox.

Differential diagnostiske overvejelser involverer også følgende tilstande, som betragtes som **normale godartede varianter af puberteten**:



**Præmatur thelarche:** Isoleret brystudvikling hos piger (enten unilateral eller bilateral) uden andre kliniske pubertetstegn.

Præmatur thelarche kan ses hos små piger, som forekommer, da hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen aktiveres efter fødslen og forbliver aktiv ind til ca. 2-3 års-alderen. Det benævnes som mini-pubertet og er en normal fysiologisk variant.

Når isoleret brystudvikling kommer senere (omkring 6-8 årsalderen) bør det udredes obs pubertas præcox. Kendetegnene ved en godartet variant af puberteten vil være isoleret brystudvikling, normal væksthastighed, normal (eller nærnormal) knoglealder, umålelige lav østradiol niveau, og hvis GnRH-test er udført en LH peak < 5 IU/L. Tilstanden kræver ingen behandling. Det vurderes lokalt i det enkelte tilfælde om det er nødvendigt at følge pigens frem til det fyldte 8. år.

**Præmatur adrenarche:** Isolerede symptomer forårsaget af androgener (pubes- og aksilbehåring, sved, akne) hos piger < 8 år og hos drenge < 9 år. Tilstanden er langt hyppigere hos piger end drenge. Kendetegnene ved præmatur adrenarche er en mild eleveret DHEAS, normal til mild avanceret knoglealder samt normal væksthastighed. Præmatur adrenarche er ofte en normal variant af pubertetsudviklingen, men det kan i sjældne tilfælde skyldes en bagvedliggende tilstand, som kræver udredning. Ved atypisk billede, dvs. vækstacceleration og fremskyndet knoglealder (>2 år) bør der overvejes udredning for late onset AGS og tumor.

Tilstanden kræver ingen behandling, hvis den er idiopatisk. Det vurderes lokalt i det enkelte tilfælde om det er nødvendigt at følge pigerne til det fyldte 8. år og drengene til det 9. år.

**Benign præpubertal blødning:** Enkeltstående vaginal blødning hos præpubertale piger, som forsvinder spontant. Den hyppigste årsag er isoleret ovariecyste-follikelmodning, som oftest kun medfører en enkeltstående lille blødning. Tilstanden bør dog udredes for at udelukke andre årsager, herunder genitalt- eller vaginalt traume, infektion, tumor, fremmedlegeme eller seksuelle overgreb.

Hos **overvægtige børn** kan følgende differentialdiagnostiske fund observeres.

**Pseudo-mammae / lipomastia:** Fedtvæv kan medføre brystlignende formation kaldet pseudo-mammae. Kendetegnet er, at der ikke kan palperes underliggende brystkirtelvæv.

## Behandling

Hvis pubertas præcox har en patologisk årsag behandles den tilgrundliggende lidelse.

### CPP (idiopatisk)

Beslutningen om behandling vurderes individuelt i samråd med forældrene. Det anbefales altid at konferere med en pædiatrisk endokrinolog før evt. opstart af behandling.

Det kortsigtede mål med behandlingen er at pausere pubertetsudviklingen, hvilket kan give en potentiel psykosocial gevinst.

Det mere langsigtede mål er, at sikre de bedste forudsætninger for sluthøjden. Behandling med GnRH analog øger sluthøjden hos piger med CPP, hvis behandlingen startes før 6 årsalderen, hvorimod effekten er kontroversielt hos piger mellem 6 og 8 år. Hvorvidt piger mellem 6 og 8 år skal behandles, må derfor vurderes individuelt i samråd med en pædiatrisk endokrinolog og familien. De kliniske parameter såsom pubertetstegn (langsom/hurtig progression), knoglealder (nærnormal/avanceret) og den potentielle psykosociale gevinst kan inddrages som støtte til at træffe beslutningen. Efter 8 årsalderen hos piger tilbydes som udgangspunkt ikke behandling.



Der er færre studier på drenge, men længerevarende GnRH analog behandling synes også positivt at påvirke sluthøjden for drenge med CPP.

#### Præparater (syntetiske analoger til GnRH)

- Prostrap Depot (Leuprorelin) 11,25 mg  
Injektion gives subcutant dag 0, 28, 84 og herefter hver 12. uge (hver 84. dag). Prostrap Depot gives i en balle (alternativ lår). Den første injektion gives med fordel på hospitalet, hvorefter injektionerne kan foregå hos egen læge. Det er vigtigt, at familierne og egen læge informeres om, at der ikke må gå mere end 12 uger (84 dage) mellem hver injektion.

eller

- Pamorelin® (Triptorelin) 22,5 mg  
Injektionen gives intramuskulært hver 24. uge (hver 168. dag).

#### Behandlingsmål:

- Pausere pubertetsudviklingen.  
Vurderes primært ved objektiv vurdering (Tanner Stadie) samt vækstacceleration.  
I tvivlstilfælde om tilstrækkelig suppression kan udføres fornyet GnRH test inden næste injektion af GnRH agonist (mål: LH peak < 4 IU/l)
- Samtidig vil knoglemodningen og væksthastigheden aftage.

#### Manglende suppression af puberteten

- Ved anvendelse af Prostrap Depot øges injektionshyppigheden til hver 8.-10. uge. Egen læge og familie informeres om nye injektionsdatoer og vigtigheden af at de overholdes.
- Ved anvendelse af Pamorelin® kontaktes pædiatrisk endokrinolog for vejledning.

#### Bivirkninger til GnRH agonister

- Anafylaktisk reaktion (sjældent)
- Steril absces
- Enkeltstående menstruationsblødning efter første injektion
- Humørpåvirkning
- Hovedpine
- Kvalme
- Øget appetit og vægtøgning
- BMI kan forbigående stige under behandlingen, men undersøgelser har vist, at der ikke er forskel i BMI senere i livet hos dem, som er behandlet med GnRH-analog
- Knoglemineraltætheden kan forbigående falde under behandlingen, men undersøgelser har vist, at det ikke påvirker knoglemineraltætheden i voksenalderen

Der er ingen evidens, der tyder på at behandling med GnRH-analog påvirker fremtidig fertilitet.

## Monitorering

### CPP (idiopatisk)

Følges klinisk med udregning af væksthastighed og Tanner stadie hver 6. måned.

Hvis der er kliniske fund, der skaber tvivl om tilstrækkelig suppression, kan GnRH-testen gentages (se under behandling).

Knoglealderen kan gentages ca. hvert (1-)2. år for at se om den avanceret knoglealder er aftagende, og knoglealderen kan benyttes som supplement til at vurdere effekten af behandlingen. Der kan vælges at beregne en ny sluthøjde (adult height predictor <https://bonexpert.com/ahp/>).

Tidspunktet for ophør af behandling er individuel og træffes i samråd med forældrene. Tidspunktet kan synkroniseres med klassekammeraternes pubertetsudvikling. Der behandles normalt ikke ud over det 11. år hos piger. Hos drenge besluttes tidspunktet for behandlingsophør individuelt.

Familien afsluttes med besked om at kontakte afdelingen, hvis den fremadrettede pubertet ikke foreløber som forventet. Hos piger rådes forældrene til at kontakte afdelingen, hvis menarche ikke er indtrådt senest 2 år efter behandlingsophør.

## Diagnosekoder

DE301 For tidlig pubertet

DE228A Pubertas præcox centralis

DRG-udvalget er gerne behjælpelig med, om der er særlige forhold, der gør sig gældende ved kodning for den aktuelle sygdom.

## Referencer

Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(12):886-896. doi:10.1016/S2352-4642(23)00237-7

Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26852255.

Senning DL, Rix M, Andersen G, Leunbach TL. Idiopatisk pubertas præcox hos piger: ugeskrift for læger. 2019

Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2015665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15665. PMID: 33044548; PMCID: PMC7550972.

Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31027974.

Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group; Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e752-62. doi: 10.1542/peds.2008-1783. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332438.

Cao R, Liu J, Fu P, Zhou Y, Li Z, Liu P. The Diagnostic Utility of the Basal Luteinizing Hormone Level and Single 60-Minute Post GnRH Agonist Stimulation Test for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:713880. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fendo.2021.713880

Villalobos Gálvez M, Beltrán Salazar VP, Pérez Adell M, Durán Feliubadalo C, Corripio R. Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00233. Published 2021 Feb 4. doi:10.1002/edm2.233

Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7):701-710. doi:10.1515/jpem-2018-0052

Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Therapy for Central Precocious Puberty (CPP): Review of Nuances in Assessment of Height, Hormonal Suppression, Psychosocial Issues, and Weight Gain, with Patient Examples. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018;15(4):298-312. doi:10.17458/per.vol15.2018.kl.GnRHforCPP

Guaraldi F., Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 2016; 174, R79-R87. DOI: 10.1530/EJE-15-0590

Wendt S, Shelso J, Wright K, Furman W. Neoplastic causes of abnormal puberty. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):664-71. doi: 10.1002/pbc.24825. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24155044; PMCID: PMC4693637.

Qudsiya Z, Gupta V. Peripheral Precocious Puberty. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560588/>

Lahlou N, Roger M. Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. *Semin Reprod Med*. 2004;22(3):165-175. doi:10.1055/s-2004-831892

Flores LA, Datta Banik S, Cameron N, Fragoso IJ. Growth in height and its association with overweight and obesity in Mexican children: an evaluation based on a nationally representative sample (ENSANUT 2018). *Front Public Health*. 2024;12:1339195. Published 2024 Mar 8. doi:10.3389/fpubh.2024.1339195

Vestergaard ET, Schjørring ME, Kamperis K, Petersen KK, Rittig S, Juul A, Kristensen K, Birkebæk NH. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) response to a gonadotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):747-753. doi: 10.1530/EJE-17-0042. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28348072.

## Interessekonflikter

Ingen. Tina Lund Leunbach er efter udarbejdelsen af instruksen blevet ansat som Medical Advisor hos Novo Nordisk.

## Appendix 1 – Tanner Stadier

Illustrationerne af Tanner Stadier for piger og drenge er fra Vækst og Reproduktion (Department of Growth and Reproduction), Rigshospitalet and Claus Lunau A/S. De kan også ses på [www.vækstkurver.dk](http://www.vækstkurver.dk)



Piger

Præpubertal	Pubertetsstart	B3	B4	voksen
B1	B2	B3	B4	B5
Præpubertalt bryst	En fast, øm hævelse kan mærkes under areola <sup>1</sup> i ét eller begge bryster	Begge bryster er klart vokset og hævelsen kan ses og føles udenfor areolas kanter	Brysterne er vokset yderligere og areola og brystvorterne er forhøjet i forhold til brystet	Brysterne har opnået deres voksne form. Hævelse af areola er igen faldet, således at kun brystvorten træder frem <sup>2</sup>
PH1	PH2	PH3	PH4	PH5
Ingen kønsbehåring	Enkelte lange pubeshår <sup>1</sup> ses – især på kanten af skamlæberne	Hårene er for mange til at kunne tælles, er grovere og oftest krøllede og begyndt at brede sig til venusbjerg <sup>2</sup>	Kønsbehåringen udfylder tykt hele "pubestrekanten"	Kønsbehåringen har bredt sig til lysken og opad og i nogle tilfælde til lårene <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Området omkring brystvorten. <sup>2</sup>Der er store forskelle i det voksne brysts størrelse og form og det er ikke altid muligt at skelne mellem stadie 4 og 5. <sup>3</sup>I dag bruger mange kvinder intimbarbering; det beskrives selvfølgelig, hvordan det ville se ud uden intimbarbering.

Drenge

Præpubertal	Pubertetsstart	G3	G4	voksen
G1	G2	G3	G4	G5
Testikelvolumen (TV) på ≤ 3 mL	Testikler og pung er vokset og struktur på pungen skin er ændret; TV > 3 mL	Testikler og pung er yderligere vokset; TV omkring 10 mL; penis er vokset (primært i længden)	Testikler og pung er yderligere vokset; TV omkring 14 mL; pungen skin er blevet mørkere; penis og glans er også vokset i bredden	Voksant udseende penis og pung; TV i gennemsnit 20 mL
PH1	PH2	PH3	PH4	PH5 /PH6
Ingen kønsbehåring	Enkelte lange pubeshår <sup>1</sup> ses omkring penis	Hårene er blevet for mange til at kunne tælles, grovere og oftest krøllede	Kønsbehåringen er fremtrædende og har bredt sig til siderne	Behåringen er tæt og har bredt sig til lysken og lårene <sup>1</sup> . PH6: kønsbehåringen har bredt sig opad mod navlen.

<sup>1</sup>I dag bruger mange mænd intimbarbering; det beskrives selvfølgelig, hvordan det ville se ud uden intimbarbering.

**Appendix 2 – Pubertetens milepæle og gennemsnitalder**

Gennemsnitlig alder for pubertetens milepæle og Tanner stadier baseret på en dansk kohorte på 7104 drenge og 7655 piger fra tidsperioden 2012-2017.

Data er gengivet fra Tabel 2 i følgende artikel:



Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, Henriksen TB, Ramlau-Hansen CH. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Jan;33(1):70-78. doi: 10.1111/ppe.12507. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30307620; PMCID: PMC6378593.

Piger			Drenge		
	Gennemsnitsalder (år)	Forventet aldersinterval (95% PI)		Gennemsnitsalder (år)	Forventet Aldersinterval (95% PI)
B2	10,5	8,2-12,7	G2	11,1	8,8-13,5
B3	11,8	9,6-14,0	G3	12,7	10,5-15,0
B4	13,2	10,6-15,7	G4	13,8	11,5-16,1
B5	15,8	11,9-19,7	G5	15,6	12,6-18,6
P2	11,1	8,9-13,3	P2	11,5	9,3-13,8
P3	12,5	10,4-14,6	P3	12,9	10,9-14,9
P4	13,6	11,0-16,1	P4	13,6	11,5-15,6
P5	15,4	12,2-18,6	P5	14,7	12,3-17,2
Aksil hår	12,0	9,2-14,7	Aksil hår	13,3	10,6-16,0
Akne	11,4	8,4-14,4	Akne	12,3	9,7-14,9
Menarche	13,0	10,8-15,2	Stemme i overgang	13,1	10,6-15,6
			Første ejakulation	13,4	10,8-15,9