

# ● Adopterede pigers pubertet: Pubertas præcox er et hyppigt problem

Af Grete Teilmann og Niels Erik Skakkebæk



## Biografi

Grete Teilmann er speciallæge i pædiatri. Har lavet ph.d. om pubertetsudvikling hos adopterede piger. Afdelingslæge på Børne- og Ungeafdelingen på Nordsjællands Hospital, bl.a. med interesseområderne endokrinologi, ungdomsmedicin og socialpædiatri. Niels Erik Skakkebæk er professor ved Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet.

## Forfatters adresse

Børne- og Ungeafdelingen  
Nordsjællands Hospital  
Dyrehavevej 29  
3400 Hillerød  
grete.teilmann@regionh.dk

Børn med tegn på pubertas præcox – det vil sige udvikling af sekundære køns karakterer inden 8-års-alderen for piger, 9 år for drenge – bør udredes nærmere, uanset deres etniske oprindelse.

I praksis skal vi have et særligt fokus på adopterede børn, idet risikoen for at udvikle pubertas præcox er 10-20 gange øget hos adopterede børn.

Piger har en langt højere forekomst af pubertas præcox end drenge, men i klinisk praksis bør der være en særlig opmærksomhed på drenge med tidlig udvikling af sekundære køns karakterer, idet der oftere findes en tilgrundliggende årsag, f.eks. forstyrrelser i hjerne eller binyrer.

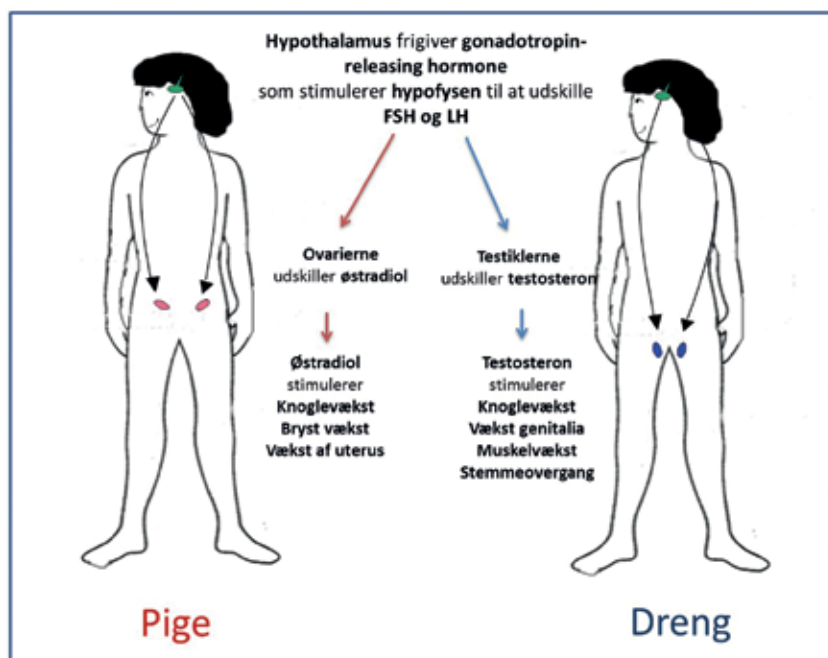
MÅNEDSSKRIFT  
for almen praksis

## For tidlig pubertetsudvikling er hyppig blandt adopterede piger

Hvert år adopteres 4-600 børn til Danmark gennem international adoption. Danmark har en af de højeste adoptionsrater i verden, og adoptivbørn udgør ca. 1 % af den danske børnepopulation. Internationale undersøgelser og danske erfaringer viser, at langt de fleste adopterede er sunde og raske og trives godt. I de første år efter ankomsten til Danmark kan der være problemer med akutte og kroniske infektioner, ligesom medfødte medicinske og kirurgiske tilstande samt udviklings- og adfærdsforstyrrelser kan blive erkendt. For over 30 år siden blev man endvidere opmærksom på, at der var en overhyppighed af for tidlig pubertetsudvikling blandt adopterede piger (1). Efterfølgende har europæiske og amerikanske retrospektive studier vist, at adopterede piger har en lav alder ved menarche (10,5-12,0 år), og at pubertas præcox

forekommer hyppigt, men både ufuldstændige registerdata samt selektions- og recall bias kan have påvirket konklusionerne i disse tidlige studier (2). På baggrund af dette iværksatte vi både en klinisk undersøgelse og et registerbaseret studie for at beskrive pubertetsudviklingen hos adopterede piger i Danmark og estimere forekomsten af pubertas præcox. I denne artikel gennemgås de vigtigste resultater fra disse undersøgelser, og resultaterne sættes i relation til undersøgelser af pubertetsudvikling hos danske børn. Artiklen har fokus på daglig klinisk praksis

**Figur 1** / Skematisk oversigt over hypofyse-gonadeaksen



### Normal og for tidlig pubertetsudvikling

Puberteten er en udviklingsmæssig milepæl, både biologisk, psykologisk og socialt. En kaskade af komplekse neuroendokrine begivenheder forudgår udviklingen af sekundære køns karakterer og involverer aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen (HPG-aksen, figur 1). Både genetiske og miljømæssige faktorer er formentlig med til at aktivere hypothalamus' udskillelse af gonadotropin-releasing hormon (GnRH), som efterfølgende stimulerer hypofysens udskillelse af gonadotropinerne: Follikelstimulerende Hormon (FSH) og Luteiniserende Hormon (LH). Gonadotropinerne stimulerer gonadernes udskillelse af kønshormoner og resulterer i brystudvikling hos piger og vækst af testiklerne hos drenge, som er de første synlige begivenheder i den normale pubertetsudvikling. De nyeste danske undersøgelser viser, at brystudviklingen i gennemsnit starter, når pigerne er 9,9 år gamle, og testikelvækst (testes > 3 ml) når drengene er 11,7 år gamle (3, 4). Væksten af de lange rørknogler er accelereret under puberteten hos begge køn, og op til 20 %

af sluthøjden opnås i løbet af pubertetsvækstspurten. Den første menstruation (menarche) er normalt en sen begivenhed i den kvindelige pubertet, og som hovedregel antager man, at piger vokser mellem 4 og 8 cm efter menarchen og derefter har opnået deres sluthøjde. Danske piger får i gennemsnit første menstruation, når de er 13,1 år gamle (3).



*Pubertas praecox*  
- for tidlig pubertet  
- <http://www.medibox.dk/show.php?docid=3737>

**Pubertas praecox** er det latinske navn for tidlig pubertet og dækker over både centralt udløst pubertas praecox (med aktivering af HPG-aksen) og perifer pubertas praecox (uden aktivering af HPG-aksen som følge af endo- eller eksogen hormonpåvirkning). Den nedre aldersgrænse for normal pubertetsudvikling er 8 år for piger og 9 år for drenge. Langt de fleste tilfælde af pubertas praecox er centralt udløst, uden fund af nogen tegn på tilgrundliggende sygdom (idiopatisk pubertas praecox). I sjældne tilfælde findes dog en underliggende, behandlingskrævende tilstand, f.eks. hjernetumor, forstyrrelse i binyrernes funktion eller et genetisk betinget syndrom. Forekomsten af idiopatisk pubertas praecox er langt højere hos piger end hos drenge (20-23:10.000 piger; <5/10.000 drenge) (5). For tidlig pubertet kan resultere i lav sluthøjde, og dertil kommer, at børn med pubertas praecox, som ofte udsættes for mobning og drillerier, trækker sig fra sociale sammenhænge (f.eks. sport) og tidligt udviser risikobetonet adfærd. De psykosociale problemer kan være de vigtigste for det enkelte barn.

### Forekomsten af pubertas praecox hos adopterede børn belyst med registerdata

Vi ønskede at undersøge, om forekomsten af pubertas praecox var højere blandt internationalt adopterede børn sammenlignet med danskfødte børn og børn, der var indvandret sammen med deres forældre eller var født af indvandrere. Studiet var baseret på data fra CPR-registeret og Landspatientregisteret og viste, at risikoen for at udvikle pubertas praecox var 10-13 gange højere blandt adopterede piger (Incidence Rate Ratio (IRR) 10,55 [95 % CI 7,75-14,35]) og drenge (IRR 13,4 [5,78-31,06]) sammenlignet med børn af dansk oprindelse (referencegruppe, IRR=1). Børn, som var indvandret til Danmark med deres familie, og efterkommere af indvandrere havde kun en ganske let øget risiko for at udvikle pubertas praecox (IRR 1,6-2,1). Adopterede børn fra Sydkorea havde dog en lav risiko for pubertas praecox (IRR 0,57 [0,08-4,09]) sammenlignet med adopterede børn fra alle andre regioner. Blandt børn, der var adopteret før 2-års-alderen, var IRR 4,65 [2,91-7,45], mens den var signifikant højere for børn, der var adopteret efter 2-års-alderen (IRR 35,19 [24,71-50,11]). Da aldersfastsættelsen kan være usikker, navnlig hos adoptivbørn, der er adopteret efter 2-3-års-alderen, blev udregningen gentaget ved at øge alderen med et år for alle, men dette ændrede ikke resultatet. Forkert fastsat alder kunne derfor ikke forklare den høje forekomst af for tidlig pubertet (6).



Konstræk - vurdering af stadiet ad modum Tanner - <http://www.medibox.dk/show.php?docid=16318>

## Hvordan forløber puberteten hos adopterede piger

I et prospektivt, klinisk studie undersøgte vi pubertetsudviklingen blandt 276 adopterede piger fra 22 forskellige lande (7, 8). Pigerne var mellem 4 og 12 år gamle, da studiet startede, og efterfølgende blev pigerne undersøgt hvert halve år i to år. Ved hver undersøgelse blev pigerne målt og vejjet, pubertetsudviklingen blev vurderet ad modum Tanner og der blev taget en blodprøve (gonadotropiner og kønshormoner).

Den gennemsnitlige alder ved brystudvikling (Tannerstadiet B2) var 9,54 år, og alder ved første menstruation var 12,13 år. Der var signifikante forskelle mellem piger fra forskellige regioner af verden, idet piger fra Sydkorea havde signifikant senere brystudvikling (B2: 10,41 år) end piger fra Indien (9,43 år), andre asiatiske lande (9,56 år) og Sydamerika (9,04 år). Blodprøver viste, at der var forhøjede niveauer af FSH blandt adopterede piger, allerede inden der var synlig brystudvikling, hvilket bekræftede, at hypofyse-gonadeaksen var aktiveret tidligt. Studiet viste, at 16 % af deltagerne havde brystudvikling før 8-års-alderen (Tannerstadiet B2 eller derover) og dermed tegn på pubertas præcox.

Højden var 6-8 cm lavere blandt adopterede piger i alle aldersgrupper sammenlignet med det danske referencemateriale. Vægt og BMI var lavere blandt 6-9-årige adopterede piger sammenlignet med danske piger, men adskilte sig ikke i de ældre aldersgrupper. Der var ikke sammenhæng mellem adopterede pigers præpubertale vægt eller BMI (justeret for køn og alder) og alder ved brystudvikling.

## Diskussion

De omtalte danske undersøgelser har bekræftet, at risikoen for at gå for tidligt i puberteten er 10-20 gange højere hos internationalt adopterede børn sammenlignet med børn af dansk oprindelse, og at en ud af seks adopterede piger har brystudvikling inden 8-års-alderen. Den høje forekomst af pubertas præcox er et problem for pigerne og deres forældre, og mange søger derfor læge. Forældrene udtrykker ofte bekymring for den psykosociale udvikling, når puberteten starter tidligere end hos kammeraterne, ligesom der er bekymring for, at sluthøjden bliver lav. Tidlig pubertet opleves ofte negativt af det enkelte barn, og undersøgelser har vist, at tidlig pubertetsudvikling oftere er ledsaget af problemer med social isolation og risikobetonet adfærd (9).

Viden om den normale pubertetsudvikling i adoptivbørnenes oprindelseslande er en vigtig parameter i vurderingen af adopterede børns pubertetsudvikling. Imidlertid har de færreste lande, der afgiver børn til international adoption, opdaterede studier om pubertetsudviklingen, og resultaterne er meget afhængige af den socioøkonomiske status i den undersøgte population. Generelt starter puberteten tidligere hos velstillede børn, der lever i byområder, og senere hos dårligt stillede børn, der vokser op i landområder (2). Derudover er det vanskeligt at finde studier, der egner sig som referencemateriale på grund af de



Figur 2 /

Foto: Colourbox

unikke forandringer i livsvilkår og miljø, der uvægerligt opstår, når et barn adopteres til Danmark. Man kan argumentere for, at man bedst kan sammenligne data for adopterede piger i Danmark med pubertetsundersøgelser af piger, der lever under gode sociale vilkår i oprindelseslandene. Indiske studier af velstillede piger har vist, at brystudviklingen starter, når pigerne er mellem 9,9 og 12,0 år, og menarchen kommer, når de er mellem 12,0 og 13,9 år. For adopterede piger, der var født i Indien, var både brystudvikling og menarche tidligere end i oprindelseslandet, idet den gennemsnitlige alder ved brystudvikling var 9,4 år og menarche-alderen 11,9 år. Også blandt piger, som var adopteret fra andre asiatiske lande og Sydamerika, var menarchen tidligere sammenlignet med tidligere publicerede studier, men som nævnt er sammenligningsgrundlaget sparsomt (10).

Overraskende viste både det registerbaserede studie og den longitudinelle undersøgelse af pubertetsudviklingen af piger, som var adopteret fra Sydkorea, at de havde signifikant mindre risiko for at udvikle for tidlig pubertet. Ingen af studierne kan forklare årsagerne til denne sammenhæng, men muligvis spiller præ- og postnatale miljøfaktorer i oprindelseslandet en rolle, idet der i det registerbaserede studie blev set en stærk sammenhæng mellem alder ved adoption og risiko for at udvikle pubertas præcox (6). Sydkorea adskiller sig markant fra de øvrige afgiverlande ved at være et højt udviklet industrialiseret land, og baggrunden for bortadoptioner er ofte kulturelle frem for materielle.

De omtalte undersøgelser giver ikke forklaring på, hvorfor så mange adopterede piger går for tidligt i puberteten. Med vores nuværende viden har vi ikke grund til at antage, at genetiske årsager kan forklare forskellene, idet miljøet fortsat ser ud til at være den stærkeste faktor. En sammenhæng mellem øget forekomst af overvægt og fedme blandt børn har været sat i forbindelse med tidligere pubertetsudvikling, men data på området er ikke entydige (11). Det kliniske studie viste, at BMI blandt adopterede piger var lavere end den danske sammenligningsgruppe, og overvægt kunne ikke forklare den tidligere pubertetsudvikling i gruppen af adopterede. Også sammenhæng mellem eksponering for hormonforstyrrende stoffer i oprindelseslandet og senere udvikling af pubertas præcox har været foreslået (12). Det kliniske studie viste, at pubertetsudviklingen hos de adopterede piger skyldtes central aktivering af hypofyse-gonadeaksen, hvilket kunne være foreneligt med, at tidlig eksponering for hormonforstyrrende stoffer kunne have påvirket modningen af hypofysen.

Tidlig pubertet er associeret med lav sluthøjde, og historiske data viser, at piger med ubehandlet pubertas præcox i gennemsnit bliver ca. 150 cm høje (13). For adopterede piger med lav genetisk højde kan tidligt startende pubertet derfor være særligt bekymrende og give behov for rådgivning, udredning og eventuelt behandling. Idiopatisk pubertas præcox kan behandles med subkutan injektion af GnRH-analog, men den positive effekt på sluthøjden er helt afhængig af, hvor gammelt barnet er, når behandlingen startes, idet yngre alder er associeret med større effekt på sluthøjden. Behandlingsforsøg med supplerende væksthormon til adopterede piger med lav prædikteret sluthøjde og normal væksthormonproduktion har ikke resulteret i markant øget sluthøjde (14, 15). I enkelte tilfælde kan det dog være indiceret, og det er da en specialistopgave. Psykosociale problemer i forbindelse med for tidlig pubertet observeres ofte af forældre og er også dokumenteret i videnskabelige undersøgelser, men vi mangler stadig viden på dette område – ikke mindst om hvorvidt den psykosociale trivsel øges, hvis puberteten bremses medicinsk.

De omtalte studier er primært fokuseret på piger, som har en langt højere forekomst af pubertas præcox end drenge. Det registerbaserede studie viste dog også en hyppigere forekomst blandt adopterede drenge,

og i klinisk praksis bør man være særligt opmærksom på drenge med tidlig udvikling af sekundære køns karakterer, idet der oftere findes en tilgrundliggende årsag, f.eks. forstyrrelser i hjerne eller binyrerne.

### Boks 1 /

Risikoen for at udvikle pubertas præcox er øget 10-20 gange hos adopterede børn
Blandt adopterede piger havde 16 % brystudvikling før 8-års-alderen
Den gennemsnitlige alder ved brystudvikling hos adopterede piger var 9,5 år
Den gennemsnitlige alder ved menarche var hos adopterede piger 12,1 år
Danskfødte piger har i gennemsnit brystudvikling 9,9 år gamle og menarche 13 år gamle
Aldersgrænser for pubertas præcox: piger 8 år, drenge 9 år, uanset etnisk oprindelse

### Konklusion

Der foreligger nu undersøgelser, der viser, at risikoen for at udvikle pubertas præcox er stærkt forøget blandt internationalt adopterede børn. Tidlig diagnostik er vigtig for resultatet af en eventuel behandling. Den hviler på regelmæssig højdemåling samt klinisk undersøgelse af pubertetsudviklingen. Børn med tegn på pubertas præcox – det vil sige udvikling af sekundære køns karakterer inden 8-års-alderen for piger, 9 år for drenge – bør udredes nærmere, uanset deres etniske oprindelse. Efterfølgende kan familien i samråd med lægen foretage individuelle overvejelser, blandt andet om psykosociale aspekter og sluthøjdeprognose, og opveje fordele og ulemper ved eventuelt at udskyde puberteten med medicinsk behandling.

*Økonomiske interessekonflikter:* ingen angivet

### Litteratur

1. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T et al.: Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand.* 1991, Aug-Sep;80(8-9):852-8.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al.: The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):668-93. Review.
3. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH et al.: Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e932-9.
4. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH et al.: Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):263-70.
5. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK et al.: Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1323-8.
6. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE et al.: Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):e391-9.
7. Teilmann G, Petersen JH, Gormsen M et al.: Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. *Horm Res.* 2009;72(4):236-46.
8. Teilmann G, Boas M, Petersen JH et al.: Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-

- old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2538-44.
9. Copeland W, Shanahan L, Miller S et al.: Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. *Am J Psychiatry.* 2010 Oct;167(10):1218-25.
  10. Teilmann, G. "Pubertal development in internationally adopted girls: Epidemiological, clinical and biochemical indications of increased risk of precocious puberty due to early central activation of the pituitary-gonadal axis." Ph.D. Thesis, Copenhagen University, 2006
  11. Juul A, Teilmann G, Scheike T et al.: Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):247-55.
  12. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M et al.: Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* 2001 May;16(5):1020-6.
  13. Thamdrup, E. Precocious sexual development: a clinical study of 100 children. Munksgaard, 1961.
  14. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J et al.: Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr.* 2004 Nov;93(11):1456-62.
  15. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ et al.: Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):185-90.