Zu frühe Pubertät – zu späte Pubertät?

Pubertas praecox und Pubertas tarda bei Mädchen

In Mitteleuropa entwickeln 99% der 13-jährigen Mädchen Pubesbehaarung und Mammae. Das mittlere Alter bei der Menarche liegt bei 12,5 Jahren. Trotzdem besteht eine grosse Variabilität bei der normalen Entwicklung, die bei der Abklärung einer zu frühen oder zu späten Pubertät in Betracht gezogen werden muss.

RENATE HÜRLIMANN UND IRÈNE DINGELDEIN

Die Variabilität der normalen Pubertätsentwicklung ist gross (*Abbildung 1*). Die Menarche tritt bei mitteleuropäischen Mädchen heute durchschnittlich im Alter von 12,5 Jahren ein. Der säkulare Trend scheint in den letzten Jahrzehnten zu stagnieren, jedoch stellt die Adipositas einen beschleunigenden Faktor in der Pubertätsentwicklung bei Mädchen dar. Eine südliche Ethnie und die Genetik (frühes Menarchealter der Mutter) sind weitere Beschleunigungsfaktoren und meist verantwortlich für eine frühnormale Pubertät.

Die zu frühe Pubertät ist bei den Mädchen durch Thelarche und/oder Pubarche vor dem 8. Geburtstag definiert. Man unterscheidet zwischen der zentralen respektive echten Pubertas praecox und der peripheren Pseudopubertas praecox. Davon abzugrenzen sind die prämaturen isolierten Teilentwicklungen und die frühnormale Pubertätsentwicklung.

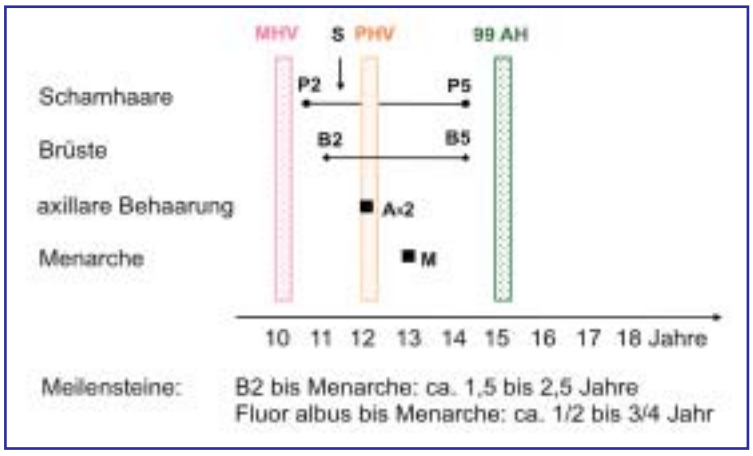

Abbildung 1: Zeitverlauf der klinischen Ereignisse einer regelhaften pubertären Entwicklung bei Mädchen; MHV: minimale Wachstumsgeschwindigkeit unmittelbar vor Beginn des Pubertätswachstums; PHV: maximale Wachstumsgeschwindigkeit während Pubertätswachstum (MHV/PHV: minimal bzw. peak height velocity); 99 AH: 99% der Erwachsenengrösse erreicht; S: Sesambein des Daumens im Röntgenbild sichtbar; Ax2, P2-P5, B2-B5: Pubertätsstadien nach Tanner (P: Pubesbehaarung; B: Brust; A: axillare Behaarung; M: Menarche).

Pubertas praecox

Das Fortschreiten einer echten Pubertas praecox führt zur vollen Gechlechtsreife mit Menarche, zu regelmässigen Zyklen und auch zu psychosexueller Reife. Der vorzeitige Epiphysenverschluss führt zu Kleinwuchs. Die psychosozialen Probleme sind nicht zu unterschätzen. Neben dem Kleinwuchs sind vor allem auch die sexuellen Geschlechtsmerkmale stigmatisierend (Schule, Umfeld) und können zur Ausgrenzung führen. Emotional leben diese Mädchen im Körper einer erwachsenen Frau.

Die zentrale oder gonadotropinabhängige (echte) Pubertas praecox wird durch die vorzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse hervorgerufen. Es finden sich pubertäre Gonadotropinspiegel, ein akzeleriertes Knochenalter und ein pubertärer Wachstumsspurt mit Überschneiden der Perzentilen. Die Inzidenz liegt zwischen 1:5000 und 1:10 000; es sind zehnmal mehr Mädchen als Knaben betroffen. Mit einer zentralen Pubertas praecox assoziiert beziehungsweise ihre Ursachen sind:

- Adoption aus Entwicklungsländern
- kongenitale Malformationen des ZNS
- ZNS-Tumoren (Hamartom)
- ZNS-Infektionen
- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Schädel-Hirn-Trauma
- unbehandelte Hypothyreose.

Meist kann keine Ursache gefunden werden (idiopathische Pubertas praecox). Bei zentraler Pubertas praecox erfolgt die Behandlung mit GNRH-Analoga, bei frühem Beginn (vor dem 6. Lebensjahr) ist ein positiver Effekt auf die Endgrösse erwiesen. Die Therapie sollte nur von erfahrenen Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt werden.

Pseudopubertas praecox

Die Pseudopubertas praecox ist gonadotropinunabhängig, das heisst die Stimulation erfolgt nicht zen-

tral, sondern peripher. Die Gonadotropinspiegel sind präpubertär tief, das Knochenalter entspricht meistens dem Lebensalter. Zu den Ursachen für die Pseudopubertas praecox gehören:

- östrogenproduzierende Ovarial- oder Adrenaltumoren
- Ovarialzysten
- McCune-Albright-Syndrom
- exogene Östrogenexposition (enteral, dermal).

Prämature Teilentwicklungen

Dabei handelt es sich um die isolierte Pubarche oder Thelarche vor dem 8. Geburtstag. Sie sind Ausschlussdiagnosen und können Zeichen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung sein. Oft aber sind sie idiopathisch. Dazu gehören:

- isolierte prämature Pubarche (Differenzialdiagnose: nicht klassisches andrenogenitales Syndrom [AGS], virilisierende Tumoren)
- isolierte prämature Thelarche typisch zwischen dem 1. bis 2. Lebensjahr, bildet sich meist spontan zurück; Übergang in Pubertas praecox möglich, vor allem bei Mädchen über 2 Jahre: 3-monatliche klinische Kontrollen nötig.

Abklärung bei zu früh einsetzender Pubertät

Zuallererst wird eine genaue Anamnese benötigt: Woher stammt die Familie? Liegt eine Adoption vor? Wie war die Pubertätsentwicklung der Eltern: Wann hatten Mutter oder Schwestern ihre Menarche, der Vater die erste Rasur? Gibt es neurologische oder psychosoziale Symptome? Wie verlief das Wachstum (Perzentilenverlauf)? Besteht Leidensdruck betreffend der Pubertätsentwicklung? Wie gross sind die Eltern? Falls die Eltern anwesend sind, empfiehlt sich die Messung der Körpergrösse, da die Angaben oft ungenau sind. Für die Berechnung der familären Zielgrösse gilt die *Formel (s. unten)*:

Nach der Anamnese erfolgt die körperliche Untersuchung:

- Länge, Gewicht, Tanner-Stadien
- Hautveränderungen (Café-au-lait-Flecken bei McCune-Albright-Syndrom)
- Neurostatus insbesondere bei echter Pubertas praecox
- Genitaluntersuchung: Östrogensierung? Klitorishypertrophie? (*Abbildung 2*).

Die Diagnostik richtet sich nach der Klinik und soll gezielt und zurückhaltend durchgeführt werden. Ein Handröntgenbild zur Knochenalterbestimmung ist ein einfaches Mittel, um die biologische Reife zu bestimmen respektive um die Frage nach Akzeleration zu beantworten. Eine Abdomen-Ultraschall-Untersuchung gibt Auskunft über Raumforderungen, Ovarialzysten, Grösse des Uterus beziehungsweise dessen Östrogenisierung und Nebenieren. Bei der echten Pubertas praecox erfolgt eine MR-Untersuchung des ZNS, um die Raumforderungen, die vor allem hypophysär ausgelöst werden können, auszuschliessen.

Zu oft werden ausgedehnte und teure Hormonbestimmungen vorgenommen, meist genügen LH, FSH, Östradiol und TSH als Basisdiagnostik. Bei Verdacht auf AGS empfiehlt sich die Bestimmung von 17-OH-Progesteron basal und nach ACTH-Stimulation, bei Virilisierung soll die Bestimmung der Androgene erfolgen.

Auf jeden Fall sollten die Abklärungsschritte und Resultate mit einem pädiatrischen Endokrinologen besprochen werden. Bei ungenügender eigener Erfahrung soll die Abklärung primär delegiert werden. Die Therapie gehört ebenfalls in erfahrene Hände.

Zu späte Pubertät: Pubertas tarda

Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn bei einem Mädchen im Alter von mehr als 13 Jahren noch keine Pubertätszeichen aufgetreten sind. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine Abweichung von der Norm ohne Krankheitswert (siehe unten). Allgemeinerkrankungen, Essstörungen oder Drogenabusus können ebenfalls die Ursache sein.

Je älter die Jugendliche bei der Erstuntersuchung ist, desto wahrscheinlicher liegt eine krankhafte Störung vor. Ebenfalls von einer Pubertas tarda spricht man, wenn ein Stillstand der Pubertätsentwicklung von mehr als 18 Monaten zu beobachten ist oder wenn zwischen Tanner-Stadium B2 und Menarche mehr als fünf Jahre vergehen.

Man unterscheidet transiente Störungen der Pubertät (= konstitutionelle Entwicklungsverzögerung), bei welchen es zu einer verzögerten Pubertät kommt (*Tabelle 1*), von permanenten Störungen, bei denen die Pubertät ganz ausbleibt (*Tabelle 2*). Komplexe Fehlbildungen sollten frühzeitig erkannt werden, der Zeitraum zwischen Thelarche und Menarche soll im Auge behalten werden.

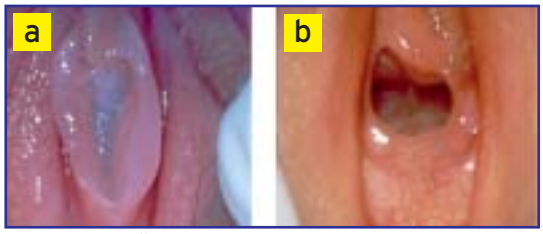

Abbildung 2: Östrogenisiertes (a) und nicht östrogenisiertes (b) Hymen

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Bei einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung fällt die Familienanamnese für eine verspätet einsetzende Pubertät meistens positiv aus. Die Wachstumsgeschwindigkeit bleibt bis zum Einsetzen der Pubertät normal, die Pubertät und der Wachstumsschub setzen spät ein, und die Knochenreifung ist retardiert. Die normale Erwachsenengrösse bleibt im unteren genetischen Zielbereich. Es handelt sich also um eine Normvariante, die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bleibt aber dennoch eine Ausschlussdiagnose.

Eine Therapie mit Östrogenen ist höchstens aus psychologischer Indikation für 3 bis 6 Monate indiziert. Die verspätet beginnende Pubertät verläuft harmonisch und endet mit dem Erreichen der vollständigen körperlichen Reife und Fertilität. Es handelt sich nicht um eine Krankheit, sondern um eine Variante der normalen Pubertätsentwicklung.

Formel: $\frac{\text{Grösse Mutter [cm]} + \text{Grösse Vater [cm]}}{2} - 13\text{ cm} = \text{familiäre Zielgrösse } \pm 8{,}5\text{ cm}$

Tabelle 1:
Differenzialdiagnosen der transienten Pubertas tarda

- konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (57%)
- Leistungssport und Unterernährung
- Drogenabusus
- chronische Erkrankungen (21%): Anorexie, chronische Niereninsuffizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Mukoviszidose, schwere Herzerkrankungen, Asthma bronchiale, chronische Anämien

Tabelle 2:
Differenzialdiagnosen der permanenten Pubertas tarda

Hypogonadotroper Hypogonadismus (10%)	
Tumore	Kraniopharyngeom, Germinom, Hypophysenadenom (Prolaktinom)
erworbene Störungen	perinatale Asphyxie, Schädel-Hirn-Trauma, Radiatio
Systemerkrankungen	Histiozytosen, Speicherkrankheiten (M. Wilson u.a.), Thalassämie
genetische Defekte	Kallmann-Syndrom, Gn-RH-Rezeptorendefekt, Gonadotropinrezeptorendefekt
Hypergonadotroper Hypogonadismus (12%)	
Chromosomenanomalien	Ullrich-Turner-Syndrom, XY-Gonadendysgenesie
sonstige Defekte	XX-Gonadendysgenesie, Androgenresistenz, Resistent Ovary Syndrome, Gonadotropinrezeptorendefekt
genetisch-metabolische Defekte	Galaktosämie (1:40 000)
erworbene Störungen	St. n. Oophoritis, Autoimmunerkrankungen (POF), St. n. Bestrahlung des kleinen Beckens

Permanente Störungen der Pubertätsentwicklung

Das *Ullrich-Turner-Syndrom* stellt eine der häufigsten Ursachen für eine permanente Störung der Pubertät dar. Es kommt bei 1 von 2500 neugeborenen Mädchen vor. Ein X-Chromosom fehlt oder weist strukturelle Veränderungen auf. Mosaikkaryotypen (Veränderungen nur in einem Teil der Körperzellen, z.B. 45X, 46X Xq, 46 XrX) sind häufig. Auch Kleinwuchs ist häufig und kann bis zur Pubertät das einzige Zeichen sein. Es kommt zu einem Endlängenverlust von bis zu 20 cm, da der Pubertätswachstumsschub fehlt. Deshalb ist es wichtig, möglichst früh mit der Therapie, das heisst mit der Pubertätsinduktion mittels Östrogenen im Alter von 11 bis 12 Jahren zu beginnen. Alle 3 bis 6 Monate finden endokrinologische Kontrollen statt. Ziel ist das Erreichen einer akzeptablen Endlänge sowie die Induktion der Pubertät bis zur Erreichung der vollständigen sexuellen Reife. Eine psychosoziale Stigmatisierung soll vermieden werden.

Da die Amenorrhö ein häufiges Symptom der Pubertas tarda darstellt, soll der Vollständigkeit halber auch auf andere nicht zu vergessende Ursachen eingegangen werden. Es handelt sich in zirka 10% der Fälle um *anatomische Defekte (Fehlbildungen)* wie Hymenalatresie, Vaginalsepten und uterovaginale Aplasie, das sogenannte *Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser-Syndrom*. Dieses kommt mit einer Inzidenz von 1:4000 bis 1:5000 bei den neugeborenen Mädchen vor und stellt die zweithäufigste Ursache für eine primäre Amenorrhö dar. Es handelt sich um eine komplette oder teilweise Agenesie von Uterus und Vagina bei normalem weiblichem Karyotyp, normaler Ovarialfunktion und demzufolge auch normaler Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Eine Assoziation mit Fehlbildungen der Nieren (40%) oder des Skeletts (10–12%) sowie Störungen des Gehörs kommen vor.

Abklärungen bei Pubertas tarda

Die Abklärungen beinhalten die genaue klinische Untersuchung, die Messung der Körpergrösse, den Wachstumsverlauf und die Proportionen. Morphologische Auffälligkeiten sollen gesucht, die Tanner-Stadien erfasst sowie die gynäkologische Untersuchung fachgerecht durchgeführt werden. Ergänzend können die Abdomensonografie, das Handradiogramm sowie Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Zu den basalen Hormonuntersuchungen gehören LH, FSH, E2, Prolaktin, TSH, fT4, ACTH und die Androgene.

Weiterführende Befunde können ein Schädel-MRI, eine Chromosomenanalyse sowie spezifische endokrine Tests liefern (ACTH-Test, LH/FSH, Spontansekretionsprofil, pulsatile GnRH-Stimulation, Östrogen-Gestagen-Test). ■

Korrespondenzadressen:
Dr. med. Renate Hürlimann
Kinder- und Jugendgynäkologie
Universitätskinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
E-Mail: Renate.Huerlimann@kispi.uzh.ch

Dr. med. Irène Dingeldein
Universitäts-Frauenklinik
Inselspital Bern
Effingergstrasse 102
3010 Bern
E-Mail: irene.dingeldein@insel.ch

GYNEA-Symposium

Am 17. September 2011 findet in Bern das GYNEA-Symposium statt. In Referaten und Workshops werden verschiedenste Themen der Kinder- und Jugendgynäkologie beleuchtet. Das detaillierte Programm finden Sie ab Mai 2011 unter www.gynea.ch.