

LOREA RUIZ PÉREZ

UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

PUBERTAD

- La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la vida adulta en el que se producen diversos cambios cognitivos, psicosociales y biológicos de forma progresiva. Entre ellos destacan la maduración de la función gonadal, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, la adquisición de masa ósea y el crecimiento completo de órganos y tejidos.

Es un proceso madurativo de límites muy imprecisos que, en condiciones normales, se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora.

-La pubertad normal ocurre en la niña entre los 8 y 13 años, siendo la media los 10.5 años de edad. El primer signo de desarrollo puberal en la mujer es el crecimiento glandular mamario (telarquia); que puede comenzar unilateral o bilateralmente, y se suele corresponder aproximadamente con una edad ósea de 11 años. Después aparece vello púbico (pubarquia) y posteriormente, el establecimiento de la primera menstruación (menarquia).

En el niño se produce entre los 9 y 14 años, con una media de 11.5 años de vida. El primer signo de desarrollo puberal en el varón es el aumento del tamaño testicular (4 cc, medible mediante el denominado orquidómetro de Prader), acompañado de cierto crecimiento escrotal. Este signo se corresponde, aproximadamente, con una edad ósea de 13 años. El vello pubiano puede aparecer de forma simultánea o posteriormente.

VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD

1.ADRENARQUIA PRECOZ IDIOPATICA

-Es la aparición del vello pubiano (pubarquia) y/o axilar (axilarquia) antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño por una activación precoz de la corteza suprarrenal que eleva precozmente, pero de forma sutil, la producción de andrógenos.

-Puede ser un signo aislado o ir acompañado de olor apocrino corporal o acné, aceleración de la velocidad de crecimiento con aumento de la edad ósea.

-La mayoría de los casos son benignos y autolimitados, seguidos de una pubertad normal.

-Puede requerir estudio para descartar entidades como la hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica o tumores virilizantes.

-Los niveles de Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) son apropiados para el estadio del vello púbico, y los niveles de 17-hidroxiprogesterona y testosterona se encuentran en el rango de la normalidad.

2.TELARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA

-Es el inicio de desarrollo mamario antes de los 8 años en niñas.

-La telarquia puede ser uni o bilateral sin asociar otros caracteres sexuales secundarios ni alteraciones en la maduración ósea o velocidad de crecimiento.

-En recién nacidos puede existir desarrollo mamario secundario al influjo de estrógenos placentarios, pero puede mantenerse o aparecer durante los dos primeros años de edad (minipubertad), no requiriendo estudio ni tratamiento alguno.

-Los niveles de estradiol son normales o ligeramente elevados sin alcanzar rango puberal y la ecografía pélvica muestra órganos internos prepuberales sin otras alteraciones.

-Es un cuadro autolimitado y benigno.

3.MENARQUIA PRECOZ IDIOPATICA

-Es la aparición de sangrado vaginal periódico en niñas entre 1 y 9 años de edad sin otros signos de pubertad por una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario con liberación pulsátil de FSH y LH, cuya causa es desconocida.

-Se trata de un diagnóstico de exclusión que requiere se descarten otras causas de menarquia precoz (pubertad precoz periférica, exposición a estrógenos exógenos y causas locales, entre otros).

4.PUBERTAD ADELANTADA

-Es el inicio puberal entre los 8 y 9 años en las niñas, y entre los 9 y 10 años en los niños; abarca al extremo poblacional de la curva de distribución normal.

La evolución puberal es la misma que en pubertad normal (incluida la respuesta hormonal y maduración ósea acelerada).

No requiere tratamiento con análogos de GnRH salvo repercusión psicosocial; no hay mejoría del pronóstico de talla con dicho tratamiento.

5.GINECOMASTIA PUBERAL

-Es el crecimiento glandular mamario en el varón puberal, uni o bilateral. Su tamaño es inferior a 4 cm y suele acontecer en los estadios III y IV de Tanner.

-Se debe a una conversión periférica de andrógenos plasmáticos en estrógenos mediante aromatización.

-No es preciso el tratamiento dado que regresan hasta un 90% de los casos.

PUBERTAD PRECOZ

DEFINICION

-La pubertad precoz (PP) es la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a -2.5 DE de la media para la población de referencia.

-Se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños.

CLASIFICACION Y EPIDEMIOLOGIA

-Según sea dependiente o no de gonadotropinas se clasifica en pubertad precoz central o periférica respectivamente.

- **PP central (PPC).** Conocida, también, como PP verdadera o PP dependiente de gonadotropinas; ya que, el incremento de estrógenos es el resultado de una reactivación normal, pero precoz, del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y, por ello, siempre es isosexual.

- **PP periférica (PPP).** Conocida, también, como pseudopubertad precoz o PP independiente de gonadotropinas. La fuente de estrógenos puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal, pero, en cualquier caso, el desarrollo de

los caracteres sexuales secundarios no es la consecuencia de la activación del eje HHG. Dependiendo del estrógeno aumentado (andrógeno o estrógeno) y del sexo del niño, las manifestaciones clínicas puede ser isosexuales (apropiadas al sexo del niño) o contrasexuales (contrarias al sexo del niño).

• **PP mixta (PPM).** Se la conoce, también, como PP combinada o PPC secundaria; ya que, resulta de una mezcla o combinación de una PPP y una PPC. La exposición prolongada a estrógenos, provocada por una PPP, aceleraría el crecimiento, la edad ósea (EO) y la maduración de los centros hipotalámicos implicados en el inicio del desarrollo puberal, causando la reactivación precoz del eje HHG y el desarrollo secundario de una PPC.

-La prevalencia en niñas es de unos 20 casos por 10.000, siendo hasta 10 veces más frecuente que en el varón.

ETIOPATOGENIA

-Las causas más frecuentes son:

PPC	PPP
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - Tumores: hamartoma hipotalámico - Malformaciones SNC: hidrocefalia - Infecciones - Traumatismos - Radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> - Testotoxicosis - Tumor testicular/adrenal - Tumor productor B-HCG - Esteroides sexuales exógenos <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Quiste ovárico - Tumor ovárico/suprarrenal - S. McCune-Albright - Esteroides sexuales exógenos <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia suprarrenal congénita - Hipotiroidismo primario[†] (en ambos excepcional)

† TSH actúa como FSH: aumenta tamaño testicular y secreción de prolactina (botón mamario)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

- La evaluación diagnóstica de estos pacientes conlleva una anamnesis y exploración completas, con énfasis en determinados aspectos, y un número limitado de pruebas complementarias básicas.

1. ANAMNESIS.

++Antecedentes personales:

-Antecedentes perinatales.

-Edad y orden de aparición de los caracteres sexuales secundarios, así como su progresión.

-Datos previos de la somatometría y, sobre todo, de la velocidad de crecimiento.

-Síntomas acompañantes que puedan orientar a una etiología concreta como cefalea, vómitos, trastornos visuales, polidipsia (tumor sistema nervioso central), dolor abdominal (tumor intraabdominal), manchas café con leche (síndrome de Mc Cune Albright o Neurofibromatosis tipo 1), bocio o síntomas de hipotiroidismo, posibilidad de exposición a fuentes exógenas de estrógenos o andrógenos.

++Antecedentes familiares (padres, hermanos, familiares próximos):

-Edad de desarrollo puberal de los padres.

-Raza/etnia.

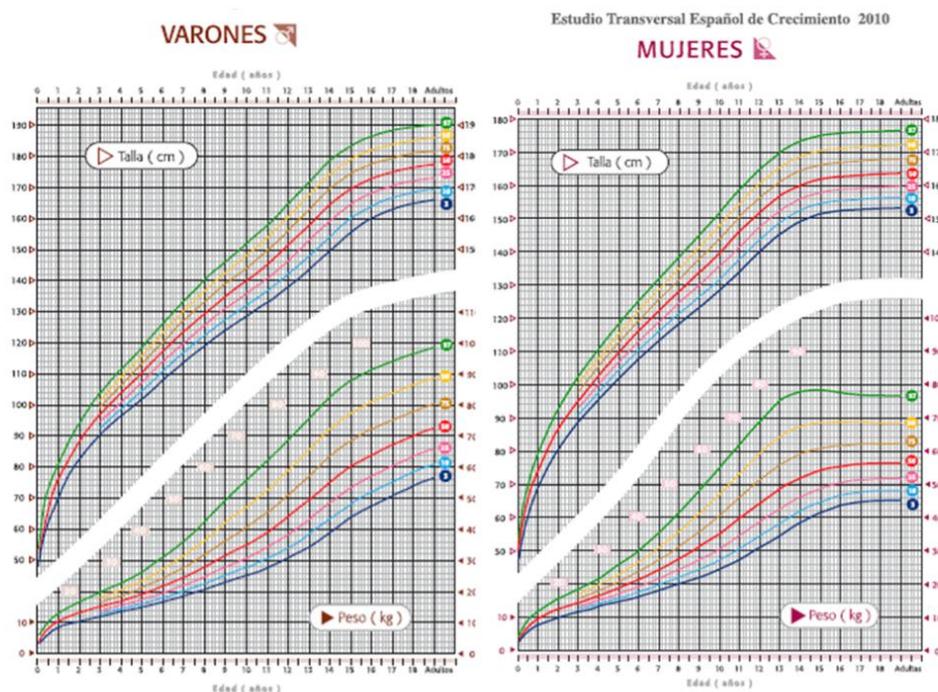
-Cálculo de talla diana o genética (TD), que representa una estimación del potencial genético de altura. Se obtiene de la estatura media de los padres, y se ajusta para el sexo:

TD niño = (talla padre + talla madre) / 2 + 6.5 cm (\pm 8.5 cm representa percentil del 3 al 97)

TD niña = (talla padre + talla madre) / 2 - 6.5 cm (\pm 8.5 cm representa percentil del 3 al 97)

2. EXPLORACIÓN FÍSICA.

-Parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal (IMC), proporciones corporales, velocidad de crecimiento).



-Presión arterial y frecuencia cardíaca.

-Estadio de desarrollo puberal de Tanner. Se distinguen 5 estadios:

*FEMENINO.

- I: infantil, no telarquia (S1) no pubarquia (P1)

- II: telarquia (botón mamario, S2), pubarquia con vello pigmentado en labios mayores (P2).

- III: mama y pezón crecen visualizándose lateralmente (S3), vello pubiano en sínfisis pubiana (P3)

- IV: pezón y areola crecen sobreelevándose sobre mama (S4), vello pubiano ocupa mayor superficie (P4).

- V: mama adulta (S5), vello pubiano puede extenderse a cara interna de muslos (P5).

*MASCULINO

- I: infantil, testes <4 cc (G1), no pubarquia (P1)

- II: Testes 4-6 cc (G2), escroto rugoso y pigmentado, pubarquia en base de pene y escroto (P2)

- III: Testes 6-12cc (G3), pene aumentado, vello pubiano en sínfisis del pubis (P3)

- IV: Testes 12-14cc (G4), pene y glande desarrollados, vello adulto (P4).
- V: Testes entre 15 y 25cc (G5), vello se extiende en área pubiana, línea alba y cara interna de muslos (P5).

	Niña	Niño
Estadio I	Infantil	Infantil. Volumen testicular <4cc
Estadio II	Botón mamario. Discreto aumento areola. Pelo lacio en labios mayores	Volumen testicular >4cc. Piel escrotal más rugosa y oscura. Pelos en base del pene
Estadio III	Aumento mama y pezón (contorno redondeado). Vello pubiano más oscuro, grueso y rizado	Volumen testicular 6-12cc. Aumento longitud del pene. Pelo más abundante, largo y rizado
Estadio IV	Areola y pezón sobresalen del resto de la glándula. Vello pubiano similar a mujer adulta	Volumen testicular 12-15cc. Aumento longitud y circunferencia del pene y glande. Pelo cubre la mayor parte del área pubiana
Estadio V	Adulta	Adulto. Volumen testicular >15cc

-Valoración de genitales externos:

*en niñas: ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, estrogenización de la mucosa vaginal, leucorrea, volumen y simetría testicular, tamaño del clítoris, pigmentación.

*en niños: volumen testicular (orquidómetro de Prader), masas testiculares (asimetría). Longitud del pene estirado

-Otros signos de desarrollo puberal: olor corporal apocrino, acné, cambio en el tono de voz, desarrollo del cartílago tiroideos.

-Estigmas cutáneos: manchas café con leche, neurofibromas.

-Exploración glándula tiroidea: Descartar bocio

-Palpación abdominal: descartar masas.

-Exploración neurológica. Fondo de ojo y campimetría.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.a) EDAD OSEA (EO). Para la valoración de la edad ósea existen dos atlas, el de Grewlich & Pyle y el de Tanner-Whitehouse II. El más utilizado es el primero.

-Si la edad ósea se encuentra retrasada respecto a la edad cronológica, se deberá descartar hipotiroidismo primario. Los signos de desarrollo puberal regresan al instaurar el tratamiento con levotiroxina.

-Si la edad ósea es acorde o inferior a la edad cronológica, se mantendrá seguimiento clínico cada 3 - 6 meses. En caso de progresión de los caracteres sexuales secundarios y/o aceleración de la edad ósea, se procederá a continuar el estudio.

**También es útil para realizar predicciones de talla adulta y valorar la posible repercusión de la PP sobre la talla final, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento del paciente.

3.b) ANALÍTICA DE SANGRE

-Hemograma y bioquímica completa.

-Hormonas tiroideas (TSH, T4 libre).

-Determinación basal de FSH, LH y Estradiol/Testosterona:

*Si el valor de LH basal es superior a 5 mU/ml, se puede realizar el diagnóstico de pubertad precoz central o dependiente de gonadotropinas.

*Si el valor de LH es inferior a 5 mU/ml, se realizará un test de estímulo de gonadotropinas para determinar la existencia o no de pubertad precoz y su origen central o periférico.

Existen dos tests de estímulo de gonadotropinas disponibles:

--Test de Gonadorelina: Es el más utilizado. Se realiza determinación analítica basal de FSH y LH. Seguidamente se administra LHRH en una dosis única. Se realiza extracción de sangre para determinación de FSH y LH a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos.

--Test de Leuprorelina (o Leuprolide): Determina un estímulo potente y secuencial de las gonadotropinas hipofisarias y de los esteroides gonadales. Se realiza extracción de sangre para determinación basal de LH, FSH y estradiol. Se administra Leuprolide en una dosis única. Se realiza extracción de sangre a las 3 horas para determinar LH y FSH y nueva extracción a las 24 horas para determinar LH, FSH y estradiol.

Resultados:

++Un pico de LH mayor de 5-7 mU/ml en cualquiera de las dos pruebas es sugestivo de pubertad precoz de origen central, si bien no ha sido establecido un punto de corte óptimo.

++El cociente LH/FSH tras estímulo mayor de 0.6 – 1 también es sugestivo de pubertad de origen central y parece ser uno de los indicadores más fiables de pubertad

*Los niveles de estradiol en sangre son muy variables y tienen escasa sensibilidad para el diagnóstico de pubertad precoz en estadios iniciales. Se consideran prepuberales niveles basales de estradiol $\leq 12\text{pg/ml}$.

* El valor de testosterona total por debajo de 10 ng/dl (0,01 ng/mL) se considera prepuberal mientras que valores por encima de 50 ng/dl (0,05 ng/mL) se consideran en rango puberal.

*Las niñas en las que la aparición de la pubarquia y axilarquia preceda al inicio de la telarquia, o bien aquellas que presenten signos clínicos de hiperandrogenismo deberán estudiarse para descartar patología suprarrenal (DHEAS, testosterona, 17-hidroxi progesterona y androstendiona).

-Valores de DHEA-S por encima de 700 $\mu\text{g/dl}$ son sugestivos de tumor suprarrenal.

-Valores de 17-hidroxi progesterona mayores de 2 ng/ml son sugestivos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

3.c) PRUEBAS DE IMAGEN.

**ECOGRAFIA ABDOMINO-PELVICA: permite valorar el aspecto de los genitales internos femeninos, así como la presencia de lesiones a nivel ovárico o suprarrenal.

**RMN CEREBRAL: permite evaluar la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y descartar patología orgánica. Debería realizarse si se demuestra una activación precoz del eje HHG:

-Clínica o exploración física sugestiva de lesiones del sistema nervioso central: cefalea, alteraciones visuales o del fondo de ojo, vómitos, convulsiones, diabetes insípida, historia previa de traumatismo craneoencefálico o patología del sistema nervioso central.

-Edad igual o inferior a 6 años (aconsejable si < 7 años).

TRATAMIENTO PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

-El objetivo del tratamiento de la PPC es revertir, detener o, al menos, enlentecer el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Conservar el potencial de crecimientos y evitar las consecuencias psicosociales y conductuales de una pubertad temprana.

-Se debe iniciar antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 en el varón. En determinadas situaciones se puede aplicar en pubertades adelantadas con el objetivo de poder hacer frente los problemas psicosociales derivados de la aparición precoz/adelantada de la pubertad y de una eventual menarquia temprana.

-El tratamiento utilizado son: Análogos de GnRH. La administración de GnRH de liberación sostenida produce, tras una breve estimulación de la liberación de gonadotropinas, una prolongada desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, con inhibición de la secreción de LH/FSH y, como consecuencia, de la producción y liberación de estrógenos.

Los más utilizados son: la triptorelina depot, a la dosis de 80-100 µg/kg, y el acetato de leuprolerina, a la dosis de 150-200 µg/kg, que se administran, ambos, por vía intramuscular cada 28 días.

-Seguimiento:

*Valoración clínica cada 3-6 meses (desarrollo mamario o del volumen testicular, velocidad de crecimiento).

*Control de edad ósea cada 6-12 meses

*Control analítico (FSH/LH/Estradiol o testosterona) a los 3 meses y, posteriormente, cada 6-12 meses.

-Aunque no existe consenso, en el caso de las niñas, se recomienda que se suspenda el tratamiento a una edad cronológica de 11 años y EO de 12-12,5 años. En los varones, la experiencia es muy escasa y suele recomendarse la suspensión del tratamiento alrededor de los 12 años de edad cronológica y de los 13-13,5 años de EO.

-Pocas semanas o meses después de la suspensión, la pubertad progresa y se recupera la respuesta puberal al estímulo con GnRH. En las niñas, la menarquia se produce, habitualmente, entre 6 y 18 meses después

TRATAMIENTO PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

-El tratamiento de la PPP será etiológico, en aquellos casos en los que sea posible: quirúrgico (extirpación del tumor ovárico, testicular, suprarrenal o productor de HCG), o médico (tratamiento con hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quimioterapia en los suprarrenomas malignos metastásicos, etc.).

-En el resto de los casos, el tratamiento será sintomático, con fármacos que, como: ketoconazol, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, testolactona, letrozole y anastrozole, entre otros, son capaces, por diferentes mecanismos, de reducir o inhibir la producción de ES o de bloquear su acción en los órganos diana.

-En general, estos tratamientos no son demasiado eficaces, rara vez se alcanza con ellos una detención completa en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y una adecuada talla final y, en algunos casos, sus efectos secundarios son importantes.