

# ACTUALIZACION

## *Pubertad precoz*

*Precocious puberty*

**Dr.: Juan Pablo Hayes Dorado\***

### Introducción

Se define como pubertad precoz la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en niñas y de los nueve años de edad en niños. En el último tiempo, se ha observado que el inicio de la pubertad, especialmente en niñas, se presenta a menor edad en comparación a años pasados.<sup>1</sup>

El primer signo de la pubertad femenina generalmente es la telarca y ocasionalmente es la pubarca. En el sexo masculino el aumento del volumen testicular es el primer signo de pubertad y a veces es la pubarca.<sup>1</sup>

### Epidemiología

La frecuencia anual global de la pubertad precoz es de 5.66 casos por millón de personas en riesgo. La incidencia es de 0.02 a 1.07 nuevos casos anuales por 100.000 personas. La relación niña/niño es de 10 a 20/1.<sup>2</sup>

### Etiología

Se han descrito tres formas de pubertad precoz:

- Pubertad precoz central o verdadera, que es dependiente de gonadotropinas (Cuadro # 1).
- Pseudopubertad precoz o pubertad precoz periférica, producida por aumento de los esteroides

sexuales, sin activación del eje hipotalámico – hipofisario, ver cuadro # 2 y 3.

- Pubertad precoz mixta o combinada; cuando una pubertad precoz periférica es capaz de producir una impregnación esteroidea a nivel hipotalámico, dando lugar a una pubertad precoz central secundaria,<sup>3</sup>

### Cuadro # 1. Causas de pubertad precoz central

- 1) Central idiopática: Esporádica y familiar.
- 2) Tumores del SNC: Hamartomas, gliomas, astrocitomas, ependimomas, pinealomas.
- 3) Otros trastornos del SNC: Meningitis, encefalitis, traumatismos, abscesos cerebrales, quistes supraselares, hidrocefalia, microcefalia, craneosinostosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, radioterapia.
- 4) Secundaria a la sensibilización del eje: Hiperplasia adrenal congénita, síndrome de McCune Albright, tumores gonadales, adrenales, exposición prolongada a esteroides sexuales exógenos.
- 5) Hipotiroidismo.

\* Pediatra Endocrinólogo. "Hospital Santa Cruz". Caja Petrolera de Salud.

### Cuadro # 2. Causas de pubertad precoz periférica en niñas

#### I) Isosexual:

- Quistes o tumores ováricos secretores de estrógenos.
- Tumores adrenales feminizantes.
- Síndrome de McCune Albright.
- Síndrome de Peutz Jeghers.
- Estrógenos exógenos.
- Hipotiroidismo.
- Resistencia primaria al cortisol.

#### II) Heterosexual (virilización):

- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tumores gonadales o adrenales productores de andrógenos.
- Esteroides anabolizantes o andrógenos exógenos.

### Cuadro # 3. Causas de pubertad precoz periférica en niños

#### I) Isosexual:

- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tumores adrenales virilizantes.
- Síndrome de McCune Albright.
- Testotoxicosis.
- Tumor de células de Leydig.
- Esteroides anabolizantes.
- Hipotiroidismo.
- Resistencia primaria al cortisol.

#### II) Heterosexual (feminización):

- Síndrome de Peutz Jeghers.
- Tumores productores de estrógenos.
- Estrógenos exógenos.

En las niñas, se ha observado que el 93% de los casos corresponde a pubertad precoz central, siendo el 7% restante, pubertad precoz periférica, generalmente causada por quistes ováricos funcionales. A su vez, el 96% de la pubertad precoz central, es idiopática; sólo el 4% corresponde a causas orgánicas, como el hamartoma hipotalámico.<sup>5</sup>

Los hamartomas hipotalámicos representan la causa identificable más común de pubertad precoz central; los que se asocian con mayor frecuencia a pubertad precoz, son aquellos que contactan el infundíbulo o el tuber cinereum y que presentan mayores dimensiones, en comparación a los tumores pequeños, no relacionados con pubertad precoz.<sup>6</sup>

Respecto a la pubertad precoz periférica, las causas más frecuentes son: Síndrome de McCune Albright, testotoxicosis, hiperplasia adrenal congénita, tumores gonadales y tumores adrenales.<sup>3</sup>

La pubertad precoz central y la falla gonadal primaria son secuelas conocidas del cáncer infantil o de su tratamiento.<sup>7</sup>

### Etiopatogenia

Existe una asociación directa entre pubertad precoz y exposición a distintos químicos que están presentes en el medio ambiente o en los alimentos y tienen actividad estrogénicas o anti-androgénicas, causando alteraciones en el desarrollo puberal.<sup>1</sup> Por ejemplo, el mercurio es un disruptor endocrino que altera la esteroidogénesis aumentando el riesgo de pubertad precoz y la kisspeptina es una hormona codificada por el gen *KISS1*, es un factor que estimula la secreción de GnRH y es causa de pubertad precoz tipo central.

Hoy en día se sabe, por diversos estudios, que la fertilización in vitro no se asocia a alteraciones de la pubertad.

### Aspectos clínicos

Se ha observado que cuando la menarca se presenta antes de los 12 años, las adolescentes pueden tener

tallas finales más bajas y valores más elevados de índice de masa corporal y de perímetro abdominal, en comparación a las que presentan la menarca después de esa edad. También se ha reportado que las niñas que presentan pubertad precoz desarrollan con mayor frecuencia un síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>6</sup>

Las niñas con pubertad precoz y menarca temprana representan una población de riesgo para la obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en su vida futura. Por otro lado, también se han relacionado con problemas asociados al inicio de la actividad sexual precoz.<sup>7</sup>

### Diagnóstico

El estudio de estímulo con 100  $\mu$ g GnRH constituye la “prueba de oro” para el diagnóstico de pubertad precoz central; sin embargo, esta prueba no puede realizarse en todos los centros. Una alternativa es utilizar 100  $\mu$ g de triptorelina y controlar los niveles de gonadotropinas a los 30, 60, 90 y 120 minutos; un pico de LH igual o superior a 6 UI/L indicaría pubertad precoz central (sensibilidad del 89% y especificidad del 91%).<sup>8</sup>

La evaluación de la edad ósea es muy importante en el diagnóstico de pubertad precoz ya que predice la talla final.<sup>9</sup>

La ecografía pélvica es un excelente método diagnóstico. Una longitud uterina mayor o igual a 4 cm ofrece una sensibilidad del 86 % y una especificidad del 100 % para diferenciar una niña pre-púber de una niña con pubertad precoz; si el cociente cuerpo / cuello uterino es mayor a 1, orienta a un incipiente desarrollo puberal; el volumen ovárico en púberes es mayor a 1 cc y la presencia de seis o más folículos ováricos, de más de 10 mm de diámetro, puede ser indicativa de pubertad precoz.<sup>4</sup>

### Diagnóstico diferencial

La pubertad precoz debe diferenciarse de la telarca precoz, que es el desarrollo mamario antes de

los 8 años de edad, sin otro signo de maduración sexual.<sup>10</sup>

Otro diagnóstico diferencial es la pubarca precoz, la cual es explicada en el 5 a 20 % de los casos, causada por una forma tardía o no clásica de hiperplasia adrenal congénita.<sup>11</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la pubertad precoz central está indicado en:<sup>4</sup>

- Edad de inicio inferior a los siete años en niñas y a los ocho años en niños.
- Edad ósea avanzada en más de dos años.
- Predicción de talla adulta inferior a 155 cm o inferior a 5 cm a su talla genética.
- Rápida progresión de la pubertad.
- Talla baja genética.

Se ha reportado que dosis mensuales variables del análogo de GnRH, leuprolida (entre 0.26 y 0.33 mg/kg) producen una supresión hormonal similar; durante el tratamiento, pequeños cambios en la dosificación del fármaco no modifican los niveles de LH y estradiol de las pacientes, ni la talla final prevista.<sup>12</sup>

Las dosis trimestrales de acetato de leuprolida constituyen una alternativa a la terapia con dosis mensuales, obteniéndose con éstas una rápida supresión de la secreción de LH (nivel pico de LH inferior a 2 UI/L, en el test de estímulo con GnRH). Algunos autores han descrito una prevalencia incrementada de síndrome de ovario poliquístico.<sup>13-15</sup>

Respecto a la pubertad precoz periférica, los inhibidores de la aromatasas, tienen entre sus indicaciones este tipo de pubertad; los fármacos bloquean la aromatasas, enzima que participa en la conversión de andrógenos en estrógenos; se ha observado que los inhibidores de tercera generación, como el anastrozol, son más potentes en bloquear la enzima, con menos efectos secundarios, presentan

buena absorción por vía oral y una vida media prolongada, por lo que se los administra una vez al día.<sup>16</sup>

## Referencias

1. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010;33:346-59.
2. Soriano L, Corripio R, Labarta J, et al. Central precocious puberty in children living in Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;41:1010-25.
3. Krysiak R, Marek B, Okopien B. Peripheral precocious puberty. *Endocrinol* 2009;60:503-14.
4. Yturriaga R, Ros P, Martín M. Pubertad precoz central. En: Pombo M. Tratado de endocrinología pediátrica. 4º Ed. Interamericana: Madrid. 2009. p.505-13.
5. Silveira L, Noel S, Silveira-Neto A, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276-80.
6. Labayen I, Ortega F, Moreno L, et al. The effect of early menarche on later body composition and fat distribution in female adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:313-20.
7. Belsky J, Steinberg L, Houts R et al. The development of reproductive strategy in females. *Dev Psychol* 2010;46:120-8.
8. Poomthayorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous triptorelin test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res* 2009;72:114-9.
9. Spadoni G, Cianfarani S. Bone age assessment in the workup of children with endocrine disorders. *Horm Res Paediatr* 2010;73:2-5.
10. De Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, et al. Premature thelarche. *J Pediatr* 2010;156:466-71.
11. Armengaud J, Charlakaluk M, Trivin M, et al. Precocious pubarche: distinguishing late onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2835-40.
12. Cohen D, Janfaza M, Klein K. Importance of leuprolide acetate variable dosing for precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:629-34.
13. Mericq V, Lammoglia J, Unanue N, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2009;71:686-90.
14. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:55-62.
15. Magiakou M, Manousaki D, Papadaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:109-17.
16. Eyal O, Naugolny L, Weintrob N. The use of aromatase inhibitors in children. *J Pediatr* 2009;148:825-30.