

Ateneo de residentes de Clínica Pediátrica HNRG

SECCIÓN A CARGO DE JULIA DVORKIN Y MARÍA VICTORIA LÓPEZ (CODEI)

CAROLINA BULLOR^a, FLORENCIA MARIN^a, SOFIA ESCANDE^b, MARIANA FAJARDO^c, ESTEFANIA MARINI^c

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanzan la talla final y la madurez reproductiva. Inicia cuando factores neuroendocrinos activan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y sus mecanismos reguladores. Estos factores actúan bajo control genético e influencia ambiental.¹

La pubertad precoz se caracteriza por cambios puberales y por la aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea que a menudo resultan en una reducción de la talla final. La presencia de signos de la pubertad antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños siempre debe evaluarse.²

Puede ser dependiente de gonadotropinas (central) o independiente de gonadotropinas (periférica). La mayoría de los casos son de origen idiopático, aunque también puede estar causada por enfermedades orgánicas de severidad variable (malformaciones congénitas cerebrales o agresiones adquiridas).³ La causa en la mayoría de los casos en niñas sigue siendo desconocida. Por la repercusión desfavorable que tiene en la maduración del niño se recomienda tratar adecuadamente.

Los principios fundamentales del tratamiento son detener la progresión de las características sexuales secundarias y la menstruación (en las niñas), aumentar la estatura adulta final, promover el bienestar psicosocial y tratar la causa subyacente si se conoce.⁴

Presentaremos a continuación dos casos clínicos comparando pubertad precoz central y peri-

férica, así como también los diferentes abordajes terapéuticos de cada una de estas entidades.

Paciente 1

Nombre y Apellido: LB.

Edad: 5 años.

Procedencia: Grand Bourg, provincia de Buenos Aires.

Motivo de consulta: Metrorragia.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad previamente sana que consultó a la guardia externa del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) por metrorragia de 18 horas de evolución. Refería agrandamiento mamario bilateral (telarca) detectado 3 semanas previas a la consulta. Negaba el uso de disruptores endocrinos como cremas con estrógenos, cosméticos y esmaltes de uñas, o la introducción de cuerpo extraño que pudiese justificar la clínica. Había consultado previamente en un centro cercano al domicilio donde realizaron laboratorio con hemograma y coagulograma dentro de límites normales. Por no presentar sangrado activo al momento de la consulta, luego de una anamnesis y examen físico detallados donde no se observaron signos de alarma, se derivó a Consultorio Externo Docente para iniciar seguimiento.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en buen estado general, clínica y hemodinámicamente estable. Normotensa, normocoloreada, normocárdica. Abdomen blando depresible e indoloro, no se palpaban masas ni visceromegalias. Mamas en estadio de Tanner III, sin vello axilar ni pubiano. A nivel vulvar presentaba restos hemáticos sin otras particularidades. Glándula tiroidea no impresionaba aumentada de tamaño.

a. Residente de tercer año de clínica pediátrica, HNRG.

b. Jefa de residentes de clínica pediátrica, HNRG

c. Residente de cuarto año de clínica pediátrica, HNRG

**Antropometría:**

- Peso: 21.4 Kg (PC 75-90)
- Talla: 115 cm (PC 75-90)
- IMC: 16.2 (PC 50-75)

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sin antecedentes patológicos de relevancia.
- Vacunas: completas para la edad.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Menarca de madre y hermana a los 13 y 14 años respectivamente.
- Entorno familiar continente.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ante una paciente con metrorragia de inicio agudo asociado a telarca se plantearon como diagnósticos diferenciales:

- Pubertad precoz periférica/central.
- Discrasias sanguíneas.
- Presencia de cuerpo extraño.
- Traumatismo.
- Abuso sexual infantil.

En Consultorio Externo Docente, luego de un interrogatorio exhaustivo y examen físico completo, se desestimaron como probables etiologías: introducción de cuerpo extraño, traumatismo, abuso sexual infantil y trastorno hematológico.

Por sospecha de patología de origen endocrinológico, se realizó interconsulta con servicio de Endocrinología quienes indicaron realizar ecografía ginecológica transabdominal. La imagen evidenció útero aumentado de tamaño con engrosamiento endometrial y ovarios sin imágenes tumorales o quísticas, hallazgos compatibles con estímulo estrogénico. Por sospecha de pubertad precoz periférica se realizó laboratorio endocrinológico con perfil gonadal y tiroideo dentro de límites normales. Asimismo se desestimaron otros diagnósticos diferenciales como el síndrome de McCune-Albright debido a que no presentaba alteraciones en la piel u óseas. Ante la presencia de hallazgos físicos y ecográficos secundarios a estímulo estrogénico agudo, se asumió cuadro clínico secundario a quiste ovárico, a pesar de no ser observado el quiste en la ecografía, atento que suele desaparecer del ovario, siendo la causa más frecuente de pubertad precoz periférica en niñas previamente sanas. La metrorragia aparece característicamente por privación hormonal luego de la regresión del quiste.

Paciente 2

- Nombre y Apellido:** PL.
- Edad:** 8 años.
- Procedencia:** CABA.
- Motivo de consulta:** Control de salud.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 8 años de edad, de sexo femenino, sin antecedentes a destacar, que concurrió a control de salud en Consultorio Externo Docente del HNRG. Al interrogatorio la madre refería telarca de un año de evolución y pubarca detectada un mes y medio previo a la consulta asociadas a flujo vaginal transparente. Negaba presencia de disruptores endocrinos, secreción mamaria o menarca.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en buen estado general, normocárdica, normotensa. Como únicos datos positivos se observaba aumento del tejido celular subcutáneo, Tanner M2 y VP3, sin vello axilar. Resto del examen físico sin particularidades.

Antropometría:

- Peso: 40.5 kg (PC >97; Score Z + 2.99).
- Talla: 128 cm (PC 50-75).
- IMC: 24.71 (PC >97; Score Z +2 +3).

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sin antecedentes patológicos de relevancia.
- Vacunas: completas para la edad.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Madre: menarca a los 12 años.
- Padre: obeso.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ante una paciente con antecedente de telarca precoz asociada a pubarca se plantearon como diagnósticos diferenciales:

- Pubertad precoz central.
- Pubertad precoz periférica.

Por la aparición secuencial de los signos de desarrollo puberal a una edad temprana se sospechó pubertad precoz central, caracterizada por presentar aceleración en la velocidad de crecimiento, edad ósea patológica y alteración a nivel endocrinológico del eje hipotálamo hipofisario gonadal por una activación prematura de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) secundaria a etiología tumoral o de causa idiopática. Con es-

tos planteos diagnósticos, se realizó interconsulta con servicio de Endocrinología quienes solicitaron:

- Radiografía de muñeca izquierda: edad ósea 11 años (adelantada).
- Hemograma completo, química con metabolismo fosfo-cálcico y perfil lipídico dentro de límites normales.
- Laboratorio endocrinológico: perfil tiroideo, prolactina, adrenocorticotrofina, cortisol y alfa-fetoproteína dentro de límites normales con hormona luteinizante: 4.91 mUI/ml (valor normal: 0,10-1,6), hormona folículo estimulante: 7.15 mUI/ml (VN: 0,6-4,6), estradiol: 23 pg/ml (VN <10-20), testosterona: 24 ng/ml (VN: 0,06-0,20), androstenediona: 112 ng/ml (VN 10-30), 17-hidroxiprogesterona: 0.8 ng/ml (VN hasta 0.6), sulfato de dehidroepiandrosterona: 473 mcg/dl (VN 150-600), insulina: 19.7 mg/dl (VN 1.8-16.9), IGF-1: 475 ng/ml (VN 32-259), y IGFBP 3: 7.9 ng/ml (VN 1.4-3.8) aumentados.
- Ecografía ginecológica: útero en anteverso-flexión (AVF) de forma y tamaño conservado. Relación cuerpo/cuello 1.5/1 (alterado). Miometrio homogéneo. Endometrio homogéneo de 2mm. Ovario derecho 25x13x17 mm Volumen 3cc. (aumentado) Ovario izquierdo 22x9x13 mm Volumen 1.4 cc. (levemente aumentado)
- Resonancia nuclear magnética (RNM) con y sin contraste de cerebro e hipófisis: se observaba en el parénquima adenohipofisario microadenoma de 3mm. Resto sin particularidades.

Con diagnóstico de pubertad precoz central comenzó tratamiento con acetato de triptorelina cada 28 días. Por el hallazgo de un microadenoma hipofisario se realizó interconsulta con el Servicio de Neurocirugía quienes indicaron conducta expectante y control evolutivo con RNM en 4-6 meses.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz es la aparición de los caracteres sexuales secundarios en las niñas antes de los 8 años y en los niños antes de los 9 años. Existe una secuencia esperable de aparición de caracteres sexuales secundarios según cada sexo (Figuras 1 y 2). La causa puede ser desde una variante del desarrollo normal hasta afecciones patológicas con riesgo significativo de morbilidad e incluso muerte. Su incidencia se estima en 1/5 000-1/10 000 niños y es más frecuente en mujeres.¹

Sin embargo, si se presenta un niño con desarrollo puberal precoz es más probable que su etiología no corresponda a una variante de la normalidad.

La pubertad precoz no solo produce adelanto de la aparición de caracteres sexuales, sino también aumento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la maduración ósea con cierre precoz de las placas de crecimiento y talla final baja.

Se puede clasificar en pubertad precoz central (dependiente de gonadotropinas), periférica (independiente de gonadotropinas) o variantes benignas de la normalidad.⁵

La etiología de la pubertad precoz central en niñas es mayoritariamente idiopática, mientras que en niños suele ser secundaria.³ Ocurre una maduración temprana del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal lo que conlleva a la aparición secuencial de caracteres sexuales secundarios, como se puede observar en la paciente 2 que presentó telarca un año previo a la aparición de la pubarca.

Las causas más frecuentes de pubertad precoz central son: los disruptores endocrinos, idiopática, tumores y quistes aracnoideos (*Tabla 1*).

Tabla 1. Causas de pubertad precoz central

Lesiones del SNC: malformaciones congénitas

- Hamartoma hipotalámico
- Quistes aracnoideos supraselares
- Hidrocefalia
- Glioma o neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Displasia septo óptica
- Malformaciones de Chiari II y mielomeningocele

Lesiones del SNC: causas adquiridas

- Tumores: astrocitoma,ependimoma, pinealoma, glioma hipotalámico u óptico, craneofaringioma, disgerminoma (no secretor de hCG), meningioma
- Post-injurias (perinatal, traumatismo por infección, radioterapia)
- Enfermedad granulomatosa
- Parálisis cerebral

Sin lesiones del SNC: causas congénitas

- Idiopático
- Disruptores endócrinos
- Cambios genéticos: mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican la kisspeptina y receptor de kisspeptina
- Anomalías cromosómicas

Sin lesiones del SNC: causas adquiridas

- Exposición temprana a esteroides sexuales (pubertad precoz central secundaria)

Adaptada de Latronico A, et al.³



La paciente 2 presentó alteración del laboratorio endocrinológico, edad ósea patológica, ecografía ginecológica alterada y RNM cerebral con microadenoma hipofisiario. Al presentar pubertad precoz central con aceleración de la maduración ósea, con el objetivo de minimizar las consecuencias en la talla adulta final, se indicó tratamiento con acetato de triptorelina, análogo de GnRH por 2 años y medio cada 28 días. Este tratamiento resulta muy eficaz sobre los caracteres sexuales secundarios generando la inhibición de la menstruación e involución del volumen mamario. Sin embargo, no genera modificación a nivel del vello pubiano. La velocidad de crecimiento se reduce a niveles prepuberales, el ritmo de aceleración de la maduración ósea se retarda y el pronóstico de talla final mejora.³

La principal causa de pubertad precoz periférica son los quistes ováricos, siendo menos frecuentes los tumores, el síndrome de McCune-Albright (caracterizado por presentar pubertad precoz periférica, pigmentación de la piel café con leche irregular y displasia fibrosa de hueso) y la patología adrenal (Tabla 2).

Existen reportes de casos donde la aparición de telarca precoz se asocia con la presencia del estímulo gonadal de etiología ovárica seguido por el sangrado vaginal por privación hormonal ante la regresión del quiste de ovario.

Tabla 2. Causas de pubertad precoz periférica

Solo en niñas:

- Quiste de ovario
- Tumor de ovario

Solo en niños:

- Tumor de células de Leydig
- Tumores productores de β-HCG
- Pubertad precoz familiar limitada a varones

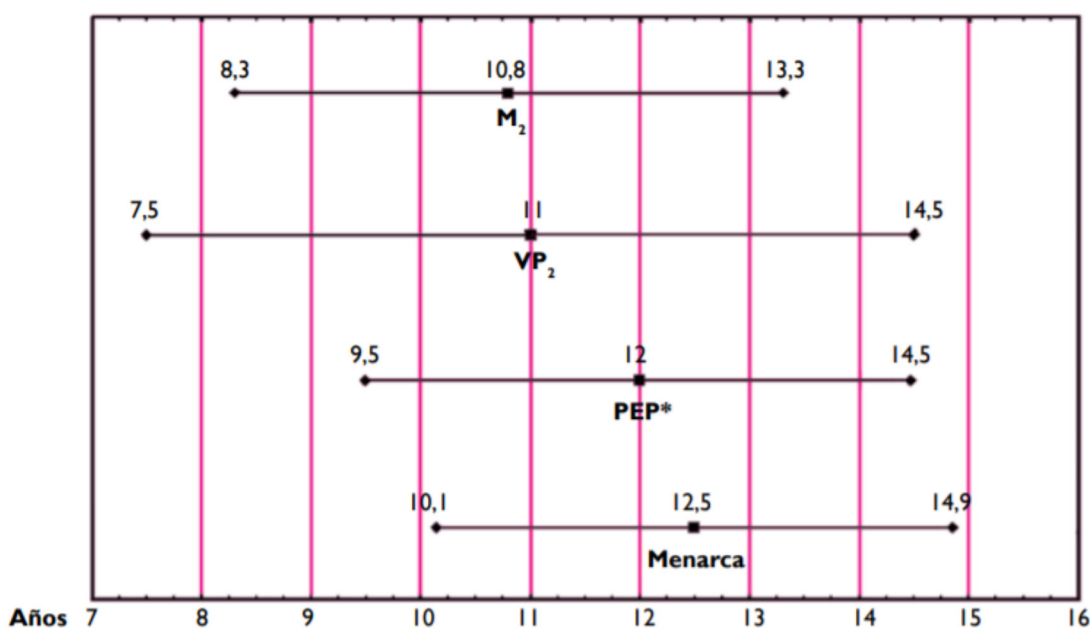
Niñas y niños:

- Síndrome de McCune-Albright
- Estrógenos exógenos
- Hipotiroidismo primario
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tumor adrenal virilizante

Adaptada de Latronico A, et al.³

La edad media de presentación suele ser a los 5 años, como ocurrió con la primera paciente. Si bien el quiste no se evidencia al momento de la realización de la ecografía ginecológica, es posible que tenga un curso recidivante. En el caso descrito se realizó el diagnóstico por presentar un laboratorio endocrinológico normal con una ecografía ginecológica con evidencia de estímulo estrogénico reciente. Al no presentar otro episodio similar, se decidió mantener una conducta expectante y continuar con seguimiento ambulatorio por servicio de clínica pediátrica y endocrinología.

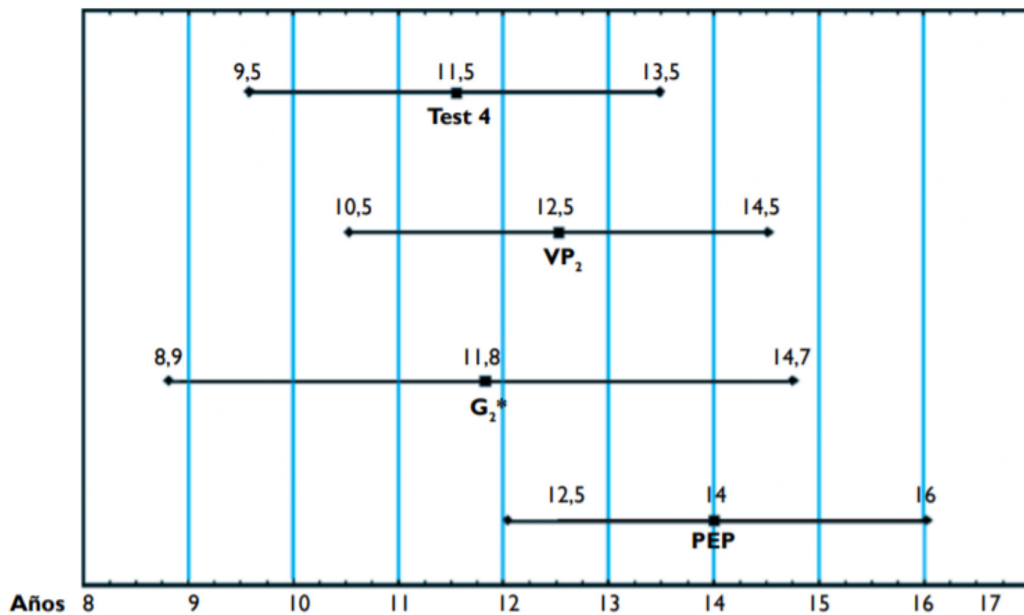
Figura 1. Secuencia eventos puberales. Mujeres.



Fuente: Lejarraga H, et al.⁷

M₂: mamas 2, VP₂: vello pubiano 2, PEP: Pico de empuje puberal.

Figura 2. Secuencia eventos puberales. Varones.



Fuente: Lejarraga H, et al.⁷

Test 4: tamaño testicular de 4 ml; VP₂: Vello pubiano 2; G₂⁺: Genitales 2; PEP: Pico de empuje puberal.

Los objetivos del tratamiento de la pubertad precoz son: detectar y tratar las lesiones intracraneanas cuando ellas sean la causa, detener la maduración sexual hasta la edad habitual de desarrollo puberal, disminuir la aceleración de la maduración esquelética para lograr una mejor talla final, prevenir los problemas emocionales que pueden sufrir estos niños como consecuencia del desarrollo inadecuado para su edad y las diferencias con sus pares, y disminuir el riesgo incrementado de cáncer de mama por la exposición temprana a estrógenos.

CONCLUSIÓN

La pubertad precoz no sólo genera afectación física sino también psicológica y emocional. Esto destaca la importancia del diagnóstico ante el hallazgo de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica o ante la alteración en la aparición secuencial de los mismos. El tratamiento oportuno permite retrasar la maduración sexual, disminuyendo la aceleración de la maduración ósea y así mejorar la repercusión sobre la talla final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Temborry Molina MC. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 Sup 116: s127-s142.
2. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164-174. Doi:10.4274/jcrpe.v1i4.3
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3):265-274. Doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
4. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9. Doi: 10.1210/jc.2007-0321.
5. Martínez-Aedo Ollero MJ, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;1:239-52.
6. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(5):292-6. Doi: 10.1016/j.jpag.2015.05.004.
7. Lejarraga H, Anigstein C, Di Candia A, Heinrich J. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Sociedad Argentina de Pediatría, 2013.