



# Endocrinología

RETRASO PUBERAL pág. 88

## Puntos clave

● El inicio del desarrollo puberal y su progresión hasta alcanzar la madurez es controlado y regulado por múltiples factores neuroendocrinos y hormonas que intervienen en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

● En general, se define como pubertad precoz el inicio y la progresión de la pubertad antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño.

● La incidencia de pubertad precoz, y la etiología idiopática, son más frecuentes en niñas que en niños.

● La pubertad precoz se clasifica en pubertad precoz central (PPC), pubertad precoz periférica (PPP) y variantes del desarrollo puberal.

● El diagnóstico precoz y acertado de la pubertad precoz y su etiología condiciona el éxito del tratamiento y la evolución favorable del cuadro clínico.

## Pubertad precoz

LIDIA CASTRO-FEIJÓO Y MANUEL POMBO

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. La Coruña. España. licafe@usc.es; pdmapoar@usc.es

La pubertad es un período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtener la talla final con la fusión de las epífisis óseas y se logra la capacidad de fertilidad y reproducción. Las alteraciones en el inicio y la progresión de la pubertad afectan no sólo a los aspectos psicosociales del niño sino también a su pronóstico de crecimiento, especialmente en los casos de pubertad precoz. De aquí la importancia que para el pediatra tiene el conocimiento de los elementos que regulan la pubertad y las características clínicas y etiológicas de sus alteraciones ya que del diagnóstico precoz y acertado dependen en gran medida un tratamiento eficaz y la evolución favorable de estas afecciones.

## Pubertad

Antes de definir términos como pubertad precoz y pubertad retrasada es necesario abordar inicialmente qué es la pubertad. Entendemos por ella al período de transición entre la infancia y la edad adulta caracterizado por la aparición gradual de los caracteres sexuales secundarios, la finalización del crecimiento somático con incremento de la velocidad de crecimiento hasta alcanzar la talla adulta, además de la adquisición de la capacidad reproductiva<sup>1,2</sup>. La pubertad se manifiesta no solamente en forma de cambios, hormonales y físicos, sino que también se acompaña de cambios conductuales y psicológicos que determinan en gran medida la capacidad del individuo de interactuar con otros dentro de la sociedad en la que se desenvuelve<sup>1</sup>.

Cuando se consideran diferentes especies de mamíferos, no parece observarse una relación entre la duración de la gestación, la edad de

inicio de la pubertad y la duración de los ciclos menstruales. Lo que sí parece claro es que la edad de comienzo de la pubertad es característica para cada especie y en los humanos el proceso madurativo que culmina en ella es más prolongado que en ninguna otra especie. Esto último probablemente proporciona una ventaja filogenética, puesto que una fase de desarrollo prolongada debería ayudar a que el individuo complete su maduración psicossexual antes de involucrarse en responsabilidades sociales más complejas<sup>1</sup>.

El inicio de la pubertad depende de una serie de cambios madurativos que se manifiestan de una manera ordenada y progresiva. El conocimiento de estos cambios ha aumentado considerablemente en los últimos años gracias a la disponibilidad de nuevas metodologías para la identificación de los diferentes procesos celulares y moleculares que controlan su desarrollo. Así, múltiples estudios han permitido la identificación y la caracterización de una gran parte de los mecanismos fisiológicos que regulan la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal durante el desarrollo sexual, aunque aún queda mucho por elucidar<sup>1,3</sup>.

El inicio del desarrollo puberal y su progresión hasta alcanzar la madurez son controlados y regulados por múltiples factores neuroendocrinos y hormonales tales como neuropéptido Y, ácido gamma amionobutírico (GABA), endorfinas, interleucina, leptina y otros factores paracrinos y autocrinos. En relación con los cambios fisiológicos más importantes asociados al proceso de maduración sexual, así como los mecanismos que determinan su inicio y regulación, podemos señalar que aún son en gran medida desconocidos aunque parece que podrían estar bajo control genético. A grandes rasgos y de forma práctica, la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal depende de una

## Lectura rápida



### Pubertad

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta caracterizado por la aparición gradual de los caracteres sexuales secundarios, crecimiento somático con incremento de la velocidad de crecimiento hasta alcanzar la talla adulta, además de la adquisición de la capacidad reproductiva. Se acompaña, además, de cambios conductuales y psicológicos que determinan en gran medida la capacidad del individuo de interactuar con otros dentro de la sociedad.

El inicio de la pubertad y su progresión es controlado por múltiples factores y mecanismos neuroendocrinos y hormonales, muchos de ellos aún desconocidos. En general, depende de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada a la circulación portal hipofisaria estimulando la liberación pulsátil de las gonadotropinas adenohipofisarias LH y FSH en la circulación periférica con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal<sup>1,4-6</sup> (fig. 1).

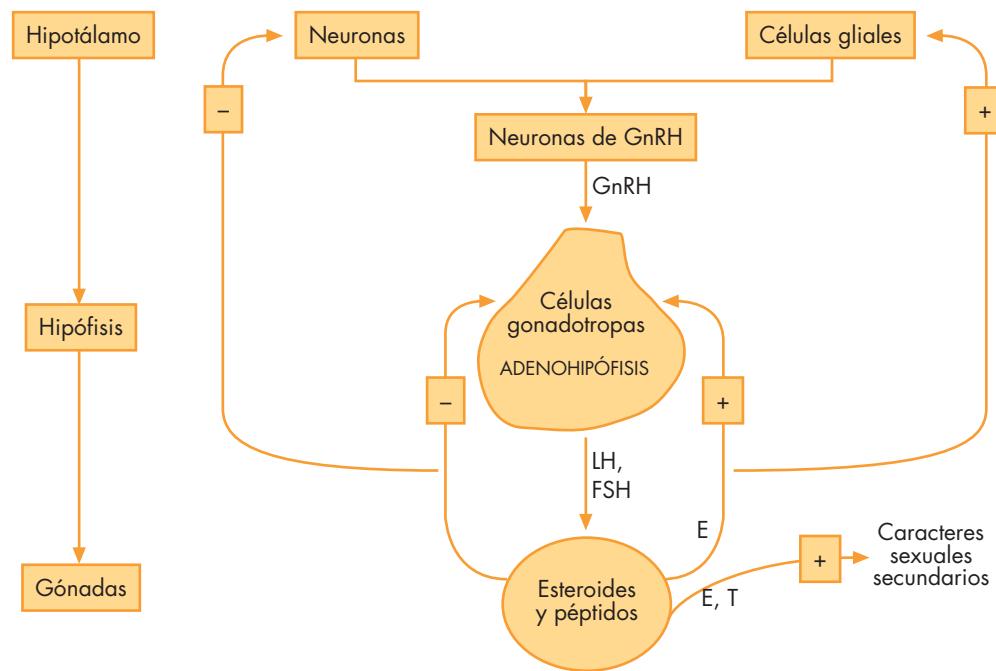


Figura 1. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.  
LH: hormona luteinizante, FSH: hormona foliculostimulante; E: estradiol, T: testosterona.

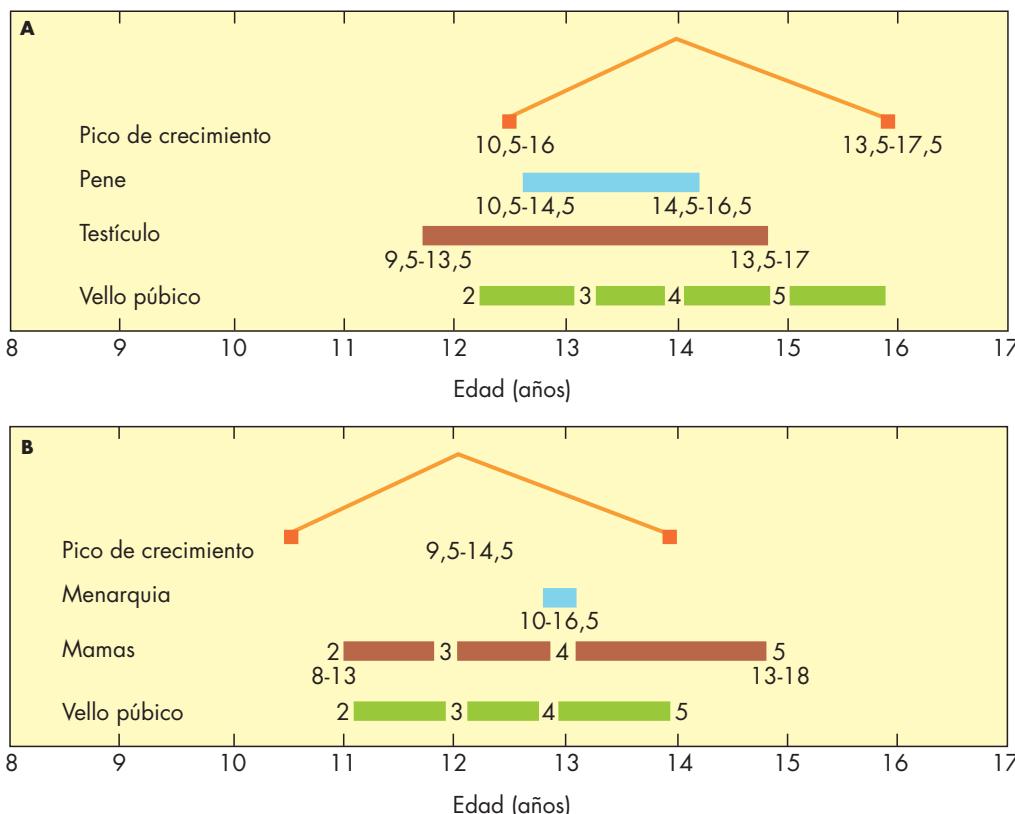
serie de cambios que se producen en el cerebro y que dan lugar a su activación: la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada a la circulación portal hipofisaria estimulando la liberación pulsátil de las gonadotropinas adenohipofisarias LH y FSH en la circulación periférica con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal<sup>1,4-6</sup> (fig. 1).

Además, se pueden distinguir otros factores que intervienen en el inicio de la pubertad. Entre ellos destacan la herencia, las influencias ambientales, como el grado de luminosidad, la altura y las condiciones socioeconómicas; estas últimas adquieren una importancia especial cuando son tan adversas que llegan a afectar al nivel de nutrición y a las condiciones de vida misma<sup>1</sup>. De hecho, el amplio rango de edades que observamos en el mundo para el inicio de la pubertad podría sugerir que factores genéticos y ambientales modulan el “tempo” de la pubertad<sup>3</sup>.

Durante la pubertad, se produce una serie de cambios somáticos: el brote o “estirón” de crecimiento caracterizado por un aumento general de la velocidad de crecimiento que se expresa en un incremento importante de la talla; cambios específicos para cada sexo en el crecimiento de ciertas regiones corporales (p. ej., los hombros en los niños y las caderas en las niñas) que contribuyen a aumentar el dimorfismo sexual que caracteriza a la especie humana durante la vida adulta; cambios en la composición corporal, debidos a aumentos de la cantidad de

músculo y grasa, y cambios relacionados también con el sexo del individuo, ya que el depósito de grasa es mucho más pronunciado en las niñas que en los varones. En la figura 2A y B se muestra la secuencia de cambios somáticos que se producen durante la pubertad tanto en los varones como en las niñas<sup>7,8</sup>.

Durante el desarrollo puberal, y coincidiendo con el incremento en la secreción de esteroides gonadales secundario al cambio en el patrón de secreción de gonadotropinas, el ritmo previo de crecimiento del desarrollo prepupal cambia drásticamente, acelerándose primero y desacelerándose después hasta la finalización del crecimiento. Desde el inicio de esta aceleración hasta la finalización del crecimiento, la ganancia de altura difiere de un sexo a otro (alrededor de 25 cm en niñas y 28 cm en niños). Este incremento no es similar en el tiempo sino que tiene una aceleración importante durante el primer año y medio, para desacelerarse progresivamente posteriormente, dando lugar al llamado pico o brote de crecimiento puberal. La velocidad de crecimiento del pico máximo de crecimiento puberal varía de unos individuos a otros, y es en promedio unos 9,5 cm/año en los niños y unos 8,5 cm/año en las niñas; de tal forma que en los niños durante la fase de aceleración del brote de crecimiento puberal se ganan de 13-15 cm y en las niñas unos 11 cm. El resto de la ganancia en altura, unos 15 cm en niños y unos 14 cm en las niñas, se consigue durante los otros 3 años correspondientes a la desaceleración progresiva del crecimiento. La



**Figura 2.** A: representación esquemática de los cambios somáticos de la pubertad en niños. B: representación esquemática de los cambios somáticos de la pubertad en niñas. El intervalo de edad en que se inicia y termina cada uno de los cambios puberales se indica debajo de cada representación gráfica. Adaptado de Marshall et al.<sup>8</sup>.

edad cronológica en la que se inicia el desarrollo puberal difiere entre ambos sexos. En promedio, las niñas inician el desarrollo puberal 2 años antes que los niños, aunque también existen diferencias entre individuos del mismo sexo. Las niñas inician el desarrollo puberal a edades comprendidas entre los 9 y los 11 años, y los niños entre los 12 y los 14 años de edad<sup>9,10</sup>.

Los límites de edad que hemos señalado están basados en análisis estadísticos, aunque recientes estudios parecen mostrar que la edad de inicio de la pubertad se está adelantando; estos hallazgos se relacionan, como ya hemos comentado, con factores étnicos, geográficos y socioeconómicos e incluso con disruptores endocrinos<sup>11,12</sup>. Por ello, es necesario completar estudios que permitan establecer relaciones e interacciones entre el ambiente y la genética<sup>11,13</sup>.

ca inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una determinada población. Desde el punto de vista práctico se define como pubertad precoz el inicio y la progresión de la pubertad antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño y como pubertad adelantada la presentación de los caracteres sexuales secundarios entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños; situación que no es patológica, aunque en ocasiones puede producir, al igual que la pubertad precoz, problemas de adaptación o disminución de la talla final<sup>1-3,9,10,14</sup>.

La pubertad precoz conlleva no sólo los cambios físicos de la pubertad en forma temprana, sino también una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, que conduce a una fusión temprana de las epífisis y por tanto a una talla adulta baja<sup>14</sup>. Además tiene un impacto importante tanto en el desarrollo físico como en el psicológico del niño y su familia<sup>4,15</sup>. Por ello, y basándonos en el curso rápido que en muchos casos presenta esta afección, es imperativo la realización no sólo de un diagnóstico correcto sino que éste sea hecho sin demora dada la evolución que presentan estos cuadros clínicos, con la idea de valorar la posibilidad de alternativas terapéuticas eficaces<sup>4</sup>.

## Pubertad precoz. Definición. Incidencia. Clasificación

La pubertad precoz se caracteriza por la aparición de signos puberales a una edad cronológica

### Lectura rápida



#### Pubertad precoz

La pubertad precoz se define como la aparición de signos puberales a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una determinada población. Clásicamente se define como el inicio y la progresión de la pubertad antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño.

Entendemos por pubertad adelantada cuando la presentación de los caracteres sexuales secundarios está entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños.

La pubertad precoz condiciona, además de cambios físicos propios de la pubertad en forma temprana, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, que conduce a una fusión temprana de las epífisis y, por tanto, a talla adulta baja.



## Lectura rápida



La incidencia de la pubertad precoz se estima en 1/5.000 a 1/10.000, y su presentación es más frecuente en niñas que en niños. Asimismo, en la niña es más frecuente la pubertad precoz idiopática mientras que en el varón, en más de un 40% de los casos, la etiología es secundaria a un proceso orgánico.

La pubertad precoz se clasifica en pubertad precoz central (PPC), también denominada dependiente de gonadotropinas o verdadera, y en pubertad precoz periférica (PPP), también conocida como independiente de gonadotropinas o seudopubertad precoz. Existen además variaciones del desarrollo puberal como la telarquia prematura, la adrenarquia prematura y la menarquia prematura<sup>2,4,6,9,17</sup>. En la tabla 1 se destacan las diferentes etiologías que pueden dar origen a este cuadro clínico y que a continuación desarrollaremos brevemente.

La incidencia de la pubertad precoz se estima de 1/5.000-1/10.000, aunque en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central la incidencia es mucho mayor<sup>5</sup>. Su presentación es más frecuente en niñas que en niños con una relación que varía entre diferentes estudios de 3:1 a 23:1. Asimismo, en la niña es más frecuente la pubertad precoz idiopática mientras que en el varón, en más de un 40% de los casos, la etiología es secundaria a un proceso orgánico<sup>4,16</sup>.

La pubertad precoz, en general, se clasifica en pubertad precoz central (PPC), también denominada dependiente de gonadotropinas o verdadera, y en pubertad precoz periférica (PPP), también conocida como independiente de gonadotropinas o seudopubertad precoz. Existen además variaciones del desarrollo puberal como la telarquia prematura, la adrenarquia prematura y la menarquia prematura<sup>2,4,6,9,17</sup>. En la tabla 1 se destacan las diferentes etiologías que pueden dar origen a este cuadro clínico y que a continuación desarrollaremos brevemente.

## Pubertad precoz central

La PPC es el inicio prematuro de la pubertad debida a la activación precoz de la hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo que determina un desarrollo acelerado de los caracteres sexuales secundarios, la maduración ósea y afectación de la talla final pudiendo condicionar, además, un impacto negativo en la conducta psicosocial del niño<sup>18</sup>. Todavía hoy día, aun cuando ha habido avances relevantes en relación con las bases genéticas y fisiológicas de la pubertad y sus alteraciones, se desconocen los mecanismos exactos que producen la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en la mayoría de los casos<sup>2,9</sup>.

Los cambios hormonales observados en los niños con PPC son similares a los observados en la pubertad normal: aumento de la liberación pulsátil de LH, sobre todo nocturna; aumento de la respuesta de LH a GnRH, excediendo la respuesta de FSH; y elevación de esteroides sexuales gonadales circulantes<sup>9,18,19</sup>.

La PPC es siempre isosexual y conlleva no sólo precocidad en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, sino también aumento del tamaño y la actividad de las gónadas<sup>2</sup>.

Las causas de la pubertad precoz verdadera o central incluyen lesiones del sistema nervioso central, las secundarias a pubertad precoz independiente de GnRH e idiopática. En un principio la PPC se consideraba idiopática en un porcentaje muy elevado de los casos (90%); sin

embargo, los avances científicos, especialmente los de las técnicas de imagen, han ayudado a disminuir esta incidencia al encontrar la etiopatogenia del cuadro clínico. En las niñas la activación temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal es usualmente idiopática; al contrario, los niños con PPC pueden tener un tumor intracraneal oculto. En general, se considera que en el varón las lesiones del sistema nervioso central, especialmente las neoplasias, tienen doble prevalencia que la forma idiopática, mientras que en las niñas es 2,5 veces más común esta forma que las lesiones neurogénicas, incluidos tumores<sup>9,20</sup>.

En la tabla 1 se enumeran las causas de PPC, entre ellas destacaremos las siguientes:

**Hamartoma.** Es la causa de PPC no idiopática más frecuente. El hamartoma es una masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de GnRH, unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo. Presenta un diámetro variable (4-25 mm). El hamartoma se comporta como un generador ectópico de pulsos de GnRH, independiente de los mecanismos inhibidores normales del sistema nervioso central, aunque también se han descrito hamartomas sin neuronas productoras de GnRH pero con células astrociliares capaces de activar el generador hipotalámico normal de GnRH e inducir la pubertad<sup>4,9</sup>.

**Radiación craneal.** Las dosis de radiación empleadas en el tratamiento de la leucemia o los tumores del sistema nervioso central pueden producir deficiencias hormonales, especialmente de hormona de crecimiento e hipogonadismo. No obstante, con dosis de 18-72 Gy se han descrito, especialmente en niñas, pubertad adelantada y pubertad precoz<sup>9</sup>.

**Mielomeningocele.** En pacientes con mielomeningocele, generalmente asociado a hidrocefalia, es frecuente la PPC, sobre todo en niñas<sup>9</sup>.

**Pubertad precoz central secundaria a pubertad precoz periférica.** La PPC puede asociarse a cualquier condición que produzca PPP. La más frecuente es la que ocurre durante el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Entre los mecanismos implicados en este proceso se han señalado los valores crónicamente elevados de esteroides gonadales que ejercerían una acción directa sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, produciendo su activación, o que el tratamiento efectivo ocasione un descenso rápido de las concentraciones de esteroides sexuales suprimiendo la inhibición de las gonadotropinas<sup>4,9</sup>.

Se ha descrito también PPC en niños adoptados. En estos casos la causa se relaciona directamente con los efectos de la mejoría nutricional, ambiental y psicológica<sup>21</sup>.

## Clínica

En la evaluación clínica<sup>2,4,9,17,22</sup> de estos pacientes es importante realizar una cuidadosa valoración auxológica, documentando con precisión los cambios en peso y talla que permitirán valorar los cambios en la velocidad de crecimiento. Además es necesario explorar los signos relacionados con la pubertad; en la niña observaremos una mama en estadio Tanner 2 y genitales con signos de estrogenización. En el varón, es importante valorar la simetría y el tamaño de los testículos; testes con una longitud de 2,5 cm o un volumen mayor de 4 ml son indicativos de inicio de la pubertad. En la PPC existe un aumento simétrico de ambos testículos. La exploración física debe ser completa, explorando, entre otros sistemas, la región tiroidea, el sistema nervioso central, la inspección de la piel buscando especialmente máculas hiperpigmentadas (características de la neurofibromatosis y del síndrome de McCune-Albright).

La evaluación hormonal implica la demostración de la secreción de gonadotropinas propia de la pubertad. Pruebas de liberación de gonadotropinas podrían ser necesarias para determinar si la secreción de gonadotropinas es puberal. Otras exploraciones complementarias incluyen la radiografía de la mano y muñeca izquierda para evaluar la maduración ósea. Esta técnica es útil para valorar la evolución clínica y como control del tratamiento. La ecografía pélvica en las niñas informa del tamaño y las características del útero y los ovarios o de masas tumorales. La resonancia magnética cerebral permite descartar alteraciones del sistema nervioso central.

## Tratamiento

Partiendo de la etiopatogenia de esta entidad clínica caracterizada por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, es lógico pensar que el tratamiento estándar implicará la supresión de este eje con agonistas de GnRH, aunque en los casos no idiopáticos el primer paso terapéutico será tratar la enfermedad de base<sup>14</sup>. En general, la indicación del tratamiento debe efectuarse después de evaluar la progresión de la pubertad, la progresión de la maduración ósea, el pronóstico de talla final, el desarrollo de la función reproductiva además del ajuste psicosocial y bienestar del paciente<sup>18</sup>.

En cuanto a las opciones terapéuticas, inicialmente, y por su efecto inhibidor de la secreción de gonadotropinas, se utilizaron progestágenos potentes como el acetato de ciproterona o el acetato de medroxiprogesterona, que actúan interfiriendo con la esteroidogénesis e inhibiendo directamente tanto a la GnRH como a la secreción de gonadotropinas, pero que no han mostrado una buena eficacia en el trata-

**Tabla 1. Clasificación y etiología de la pubertad precoz**

### Pubertad precoz central (dependiente de hormona liberadora de gonadotropinas)

#### Idiopática (esporádica, familiar)

#### Tumores del sistema nervioso central

Glioma óptico  
Astrocitoma hipotalámico  
Hamartoma hipotalámico  
Coriocarcinoma, disgerminoma, corioepitelioma  
Ependimoma, craneofaringioma

#### Neurofibromatosis

Otras lesiones del sistema nervioso central  
Abscesos, encefalitis, traumatismos  
Hidrocefalia  
Quistes aracnoides  
Radiación craneal  
Quimioterapia  
Granuloma

#### Asociada a pubertad precoz periférica inicial

### Pubertad precoz periférica (independiente de hormona liberadora de gonadotropinas)

#### Gonadal

Síndrome de McCune Albright  
Mutaciones activadoras del receptor de LH (testotoxicosis)  
Tumores ováricos: quistes benignos, células de la granulosa, teca, carcinoma, cistadenoma, gonadoblastoma  
Tumor testicular: de células de Leydig

#### Adrenal

Hiperplasia adrenal congénita virilizante  
Adenoma, carcinoma

#### Neoplasias con secreción de hCG

Sistema nervioso central: corioepitelioma, disgerminoma, teratoma  
Otros: coriocarcinoma, hepatoma, teratoma

#### Otros

Hipotiroidismo (primario)  
Latrogenia

### Variaciones del desarrollo puberal

#### Telarquia prematura

#### Adrenarquia prematura

#### Menarquia prematura

## Lectura rápida



### Pubertad precoz central

La PPC es siempre isosexual y conlleva no sólo precocidad en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, sino también aumento del tamaño y actividad de las gónadas.

Las causas de la PPC incluyen lesiones del sistema nervioso central, las secundarias a PPP e idiopáticas.

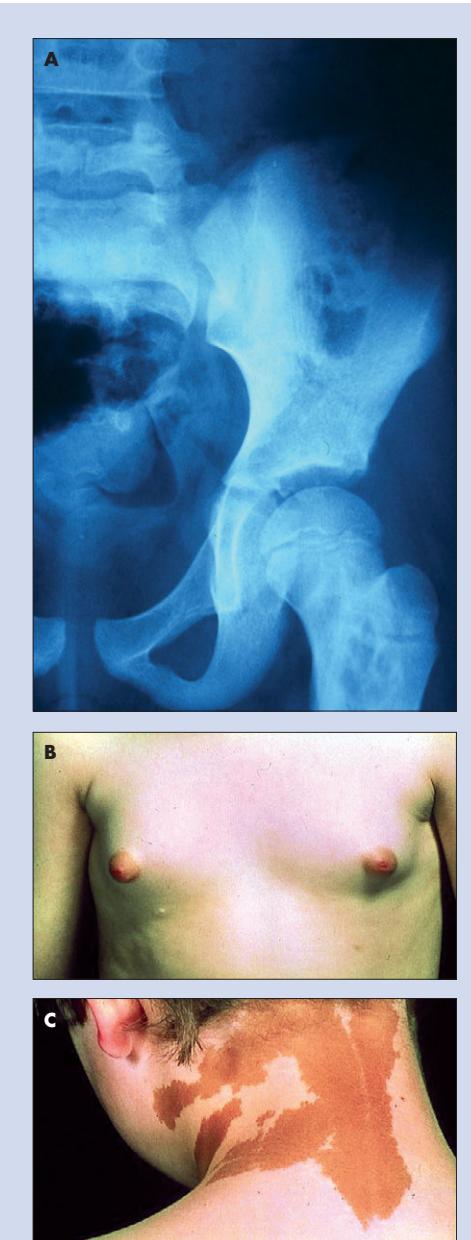


## Lectura rápida



El tratamiento de la PPC se basa en el tratamiento de la enfermedad de base y en la supresión del eje hipófiso-gonadal. La indicación del tratamiento con análogos de GnRH debe realizarse luego de evaluar la progresión de la pubertad y de la maduración ósea, el pronóstico de talla final, el ajuste psicosocial y bienestar del paciente.

El tratamiento de la PPC se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para reinstaurar la pubertad. En general, una edad ósea de 12 años en las niñas y de 14 años en los niños se considera criterio de suspensión del tratamiento.



**Figura 3.** Síndrome de McCune-Albright: representación esquemática de la tríada clásica que lo caracteriza.  
A: displasia fibrosa poliostótica (imagen cedida por el Dr. Pombo). B: pubertad precoz (imagen cedida por el Dr. Rayner<sup>23</sup>). C: manchas melánicas cutáneas (costa de Maine) (imagen cedida por el Dr. Rayner<sup>23</sup>).

miento de esta afección. Por esto en la actualidad, y sobre todo tras la disponibilidad de preparados depot, el tratamiento de elección en la PPC son los análogos de GnRH, por su eficacia y seguridad. No obstante, se sigue investigando en otras líneas terapéuticas, como son los antagonistas de GnRH y los inhibidores de aromatasa<sup>4,19,24,25</sup>.

El tratamiento se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica y el pronóstico de talla

final son adecuados para reinstaurar la pubertad. La edad ósea de 12 años en las niñas y la de 14 años en los varones se han considerado como indicadores de suspensión del tratamiento<sup>9</sup>.

## Pubertad precoz periférica

Las causas de pubertad independiente de GnRH incluyen un origen gonadal, o adrenal, o ectópico, o una fuente exógena de producción hormonal (tabla 1). Entre las causas adrenales están la hiperplasia adrenal congénita y los tumores. Las causas de origen gonadal incluyen el síndrome de McCune-Albright, la pubertad precoz masculina familiar y los tumores. Entre las causas ectópicas están los tumores secretores de hCG (gonadotropina coriónica humana). Cabe destacar que el hipotiroidismo también podría ser causa de PPP<sup>14</sup>.

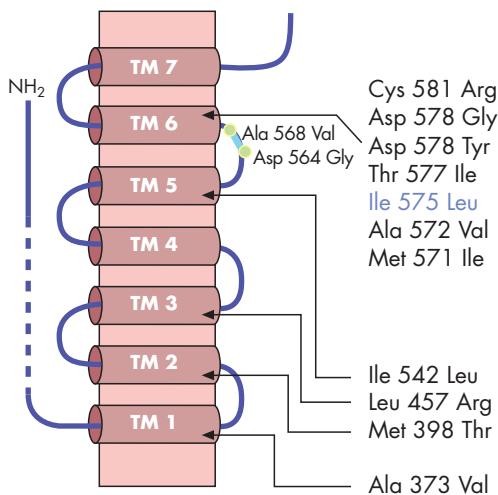
En la PPP aparecen algunos caracteres sexuales secundarios pero no se pone en marcha la interacción del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Además, los caracteres sexuales pueden ser isosexuales o heterosexuales<sup>2</sup>.

### Causas, manifestaciones clínicas y tratamiento

#### Causas en ambos sexos

**Síndrome de McCune-Albright.** McCune y Bruch<sup>26</sup> y Albright et al<sup>27</sup> en 1937 describen un síndrome caracterizado por la presencia de la tríada clásica de máculas hiperpigmentadas en la piel (manchas café con leche), displasia fibrosa y pubertad precoz. No obstante, actualmente sabemos que esta patología presenta una expresión variable y que no siempre los tres elementos clásicos que la caracterizan están presentes. Las lesiones cutáneas (fig. 3C), distintas de la de la neurofibromatosis, son habitualmente grandes, con bordes irregulares, y pueden estar presentes en el nacimiento o desarrollarse después, son generalmente bilaterales o centradas en línea media y su distribución puede coincidir con el lado de las lesiones óseas. La displasia fibrosa (fig. 3A) puede afectar cualquier hueso (especialmente fémur, tibia, pelvis, falange, muñecas y húmero); y aunque se requiere su presencia para el diagnóstico, es posible que haga su aparición más tardíamente que los signos de pubertad precoz (fig. 3B). La afectación del cráneo puede causar asimetría facial y secundariamente compresión del nervio óptico y auditivo<sup>2</sup>.

Este síndrome puede manifestarse además con hipertiroidismo, hiperadrenocorticismo secun-



**Figura 4.** Representación esquemática de algunas de las mutaciones activadoras descritas en el gen LHR. La mutación Ile 575 Leu (en azul) fue encontrada en uno de nuestros pacientes<sup>33</sup>.

dario a hiperplasia adrenal nodular, gigantismo o acromegalía e hipofosfatemia.

La etiología de este síndrome parece estar explicada por mutaciones activadoras somáticas en el gen de la subunidad alfa de la proteína G<sup>28</sup>.

No existe un tratamiento ideal. La medroxiprogesterona, los inhibidores de la aromatasa y los antiestrógenos se han utilizado con resultados variables. Si se presenta una PPC secundaria se deben asociar análogos de GnRH. También en los últimos años, se han realizado estudios para evaluar la eficacia del tamoxifeno en esta patología<sup>22,29</sup>.

**Asociado a hipotiroidismo primario.** Conocido también como síndrome de Van Wik-Grumbach. Es la única forma de pubertad precoz que se acompaña de enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, lo que demuestra que la función tiroidea normal es necesaria para un correcto crecimiento. Puede presentarse con galactorrea e hiperprolactinemia. El tratamiento hormonal tiroideo se sigue de la regresión de los cambios puberales<sup>9,22</sup>.

**Hormonas exógenas. Iatrogenia.** Diversos fármacos se han relacionado con la aparición de caracteres sexuales secundarios. La exposición repetida a esteroides tópicos, tales como geles con testosterona o cremas con estrógenos o extractos placentarios, se ha implicado en casos de telarquia prematura y pubertad precoz<sup>2,22</sup>.

#### Causas en varones

**Mutaciones activadoras del receptor LH.** Esta forma particular de pubertad precoz, denominada también testotoxicosis, es resultado de mutaciones activadoras del receptor de LH (fig. 4) que activan a la proteína G conduciendo a la producción de adenosinmonofosfato cílico (AMPc) estimulando así la secreción de testosterona por las células de Leydig. Estas mutaciones se transmiten de forma autosómica dominante<sup>30-33</sup>.

Clínicamente se caracteriza por su presentación con signos de pubertad precoz en el niño entre los 2 y 4 años de edad, con aumento bilateral de los testículos y aceleración del crecimiento. Hiperplasia nodular de las células de Leydig y adenoma de las células de Leydig se han descrito en algunos niños con estas mutaciones. En los datos de laboratorio y radiológicos podemos destacar valores claramente elevados de testosterona con concentraciones disminuidas de FSH y LH, con una edad ósea adelantada<sup>30-32</sup>.

El tratamiento supone la interferencia de la síntesis o acción de los andrógenos. Entre la terapia utilizada tenemos el ketoconazol, la esironolactona y la testolactona, que pueden utilizarse solos o en combinación, con efectividad variable. Al igual que en otras formas de PPP que podrían conducir a una PPC, en algunos casos podría ser necesario asociar al tratamiento análogos de GnRH (aGnRH)<sup>22,34,35</sup>.

**Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana.** Estos tumores se asocian a pubertad precoz en varones debido a la producción de testosterona por las células de Leydig. Esta diferencia dependiente del sexo se ha atribuido al limitado efecto de la hCG sobre el desarrollo prepuberal del folículo ovárico. Los tumores secretores de hCG incluyen tumores del sistema nervioso central (germinoma y corioepitelioma), hepatoblastoma, teratoma presacro y seminoma. La presentación inicial viene determinada por el crecimiento rápido del tumor y los signos de pubertad. El aumento del volumen testicular, el vello pubiano, el adelanto de la maduración ósea y la elevación de la testosterona, de la hCG y de los marcadores tumorales (alfafetoproteína) son característicos. Todas las manifestaciones clínicas remiten al tratar el tumor<sup>2,22</sup>.

**Tumores de las células de Leydig.** Este tipo de tumores secretan una gran cantidad de testosterona por lo que los signos que lo caracterizan están mediados por estos andrógenos, incluyendo un marcado crecimiento de los genitales, así como de la talla, masa muscular e incluso cambios en el tono de la voz. En la exploración se aprecia asimetría de los testículos y se puede palpar la masa tumoral. El testículo contralateral al tumor, presenta un tamaño prepuberal<sup>22</sup>.

#### Lectura rápida



#### Pubertad precoz periférica

Las causas de PPP incluyen etiología gonadal (síndrome de McCune-Albright, testotoxicosis, tumores ováricos y testiculares), adrenal (hiperplasia suprarrenal congénita, adenoma, carcinoma), neoplasias con secreción de hCG, iatrogenia.



## Lectura rápida



La telarquia prematura es una afección común caracterizada por el desarrollo de la mama sin vello pubiano, ni aceleración de la maduración ósea y con talla normal.

La adrenarquia precoz implica solamente el desarrollo del vello pubiano sin otras manifestaciones propias de pubertad.

La menarquía prematura es una situación poco frecuente y no suele sobrepasar de uno a tres episodios, sin otros síntomas de desarrollo puberal.

**Hiperplasia adrenal congénita.** La hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más frecuente de PPP en el varón. El exceso de andrógenos se manifiesta clínicamente con presencia de vello pubiano, aumento del tamaño del pene con testes de tamaño prepupal, talla alta para su edad y edad ósea avanzada son los síntomas iniciales. El retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento puede comprometer el pronóstico de crecimiento. Además, como consecuencia de una exposición mayor a los esteroides sexuales, puede desarrollarse una PPC, por lo que la asociación, en este caso, de análogos de GnRH podría ser eficaz. Asimismo, hay estudios que sugieren, en el caso de que el potencial de crecimiento esté francamente comprometido, asociar hormona de crecimiento<sup>22</sup>.

### Causas en mujeres

**Quistes ováricos.** Se manifiestan clínicamente con episodios recurrentes de desarrollo mamario, sangrado vaginal y concentraciones muy elevadas de estradiol sérico. La formación recurrente o la persistencia de quistes ováricos durante más de 3 meses, especialmente si presentan un componente sólido, debe alertar de la posibilidad de un tumor juvenil de las células de la granulosa<sup>9</sup>.

**Tumores ováricos secretores de estrógenos.** Representan una etiología poco frecuente de pubertad precoz. Debería sospecharse ante un rápido y progresivo desarrollo de mama y genitales, con aumento de los estrógenos y valores bajos de LH y FSH. Una PPC podría seguir a este cuadro incluso después del tratamiento exitoso de la causa orgánica.

El tumor ovárico más frecuente que se presenta con PPP es el que se deriva de las células de la teca y de la granulosa. Secreción de estrógenos por carcinomas ováricos, tumores lipoides, cistoadenomas, y gonadoblastomas son una causa aún mucho más rara de pubertad precoz independiente de GnRH en niñas<sup>22</sup>.

**Tumores secretores de FSH.** Los adenomas secretores de FSH se han descrito recientemente<sup>36</sup>, y son una causa extremadamente rara de pubertad precoz en la niña.

aceleración de la maduración ósea y con talla normal, por tanto no es necesario el tratamiento<sup>14</sup>. Usualmente se presenta antes de los 2 años de edad<sup>20</sup>. No obstante, hay autores que piensan que hay un *continuum* de la pubertad desde la telarquia hasta la pubertad precoz central o verdadera<sup>37,38</sup>.

### Adrenarquia prematura

Implica solamente el desarrollo del vello pubiano, sin otras manifestaciones propias de la pubertad. Se define como el desarrollo del vello sexual (público, axilar o ambos) antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño. Su etiología es desconocida, aunque se sabe que hay una activación prematura de la secreción androgénica adrenal. Es más común en niñas que en niños así como en grupos raciales afrocaribeños. Tampoco requiere tratamiento<sup>14,20</sup>.

### Menarquia prematura

La menarquía prematura es una situación poco frecuente y no suele sobrepasar uno o tres episodios, no se acompaña de ningún otro signo de desarrollo puberal y la pubertad aparece a la edad normal con ciclos menstruales regulares. En algunas niñas recién nacidas puede aparecer sangrado vaginal por impregnación estrogénica.

Se ha propuesto que en la etiopatogenia de este cuadro existe una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario con aumento pulsátil durante el sueño de la FSH y LH, los pulsos de LH son de baja amplitud pero con un patrón de frecuencia puberal.

Al diagnóstico de menarquía prematura se debe llegar por exclusión y establecer el diagnóstico diferencial con sangrados vaginales independientes de la influencia hormonal (enfermedades hemorrágicas, traumatismos o abusos sexuales, cuerpos extraños vaginales, vulvovaginitis, lesiones vulgares, tumores vaginales o cervicales como el sarcoma botrioides)<sup>2,17</sup>.

## Bibliografía



● Importante   ●● Muy importante

■ Epidemiología

■■ Ensayo clínico controlado

1. Ojeda SR. Pubertad normal. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2002. p. 669-80.
2. Yturriaga Matarranz R, Ros Pérez P, Mustieles Moreno C. Adelanto puberal. En: Herrera E, Pavia C, Yturriaga R, edi-

## Variantes normales del desarrollo puberal

### Telarquia prematura

Es una afección común caracterizada por el desarrollo de la mama sin vello pubiano, ni

- tores. Actualizaciones en Endocrinología: La Pubertad. Madrid: Díaz de Santos; 1994. p. 47-64.
3. Phillip M, Lazar L. Precocious puberty: growth and genetics. *Horm Res.* 2005;64:56-61.
  4. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002;156:129-48.
  5. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*. 2005;129:675-83.
  6. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57:2-14.
  7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
  8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
  9. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arnau J, Rodríguez-Arnau MD. Pubertad precoz. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2002. p. 719-41.
  10. Rodríguez AM. Pubertad precoz central. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pubertad normal y patológica. Barcelona: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1997. p. 25-51.
  11. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. 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;24:668-93.
  12. Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:1145-55.
  13. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;86:2364-8.
  14. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:411-4.
  15. Waylen A, Wolke D. Sex 'n' rock 'n' roll: the meaning and social consequences of pubertal timing. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:U151-9.
  16. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human Reprod Update.* 2001;7:292-302.
  17. Cafete R. Pubertad precoz: etiología y diagnóstico. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualizaciones de Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Impresión J&C ediciones médicas; 2005. p. 85-100.
  18. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005;8:94-125.
  19. Léger J. Prise en charge des enfants avec puberté précoce centrale. *Arch Pédiatr.* 2002;9:1283-7.
  20. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:41-56.
  21. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Precocious puberty in children adopted from foreign countries. *Arch Pediatr.* 2000;7: 809-16.
  22. Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. En: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology. Mechanisms, manifestations and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 314-33.
  23. Styne DM. Normal and abnormal sexual development and puberty. En: Besser M, Thornei MO, Styne DM, Brook CGD, editors. *Slide Atlas of Clinical Endocrinology.* 2nd edition. Londres: Mosby-Year Book Europe Ltd.; 1994. p. 1-26.
  24. Lee PA. Central Precocious Puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:901-18.
  25. Pozo J. Indicaciones y monitorización del tratamiento con análogos de GnRH. En: *Actualizaciones de Endocrinología Pediátrica.* Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Impresión J&C Ediciones Médicas; 2005. p. 101-33.
  26. McCune DJ, Bruch H. Osteodystrofrophic fibrosis. Report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin, and hypothyroidism, with review of the literature. *Am J Dis Child.* 1937;54:806-48.
  27. Albright F, Butler AM, Hampton AO. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Eng Med.* 1937;216:727-46.
  28. Shwingerer WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclase in McCune Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:5152-6.
  29. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH; McCune-Albright Study Group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr.* 2003;143:60-6.
  30. Richter-Unruh A, Wessels HT, Menken U, Bergmann M, Schmittmann-Otters K, Schaper J, et al. Male LH-independent sexual precocity in a 3.5-year-old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1052-6.
  31. Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJ, Liu X, Lins TS, Brito VN, et al. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2435-40.
  32. Latronico AC, Shinozaki H, Guerra G Jr, Pereira MA, Lemos Marini SH, Baptista MT, et al. Gonadotropin-independent precocious puberty due to luteinizing hormone receptor mutations in Brazilian boys: a novel constitutively activating mutation in the first transmembrane helix. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4799-805.
  33. Kremer H, Martens JW, Van Reen M, Verhoeff-Post M, Wit JM, Otten BJ, et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1136-40.
  34. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med.* 1989;320:496-502.
  35. Cummings EA, Salisbury SR, Givner ML, Rittmaster RS. Testolactone-associated high androgen levels, a pharmacologic effect or a laboratory artifact? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:784-7.
  36. Tashiro H, Katabuchi H, Ohtake H, Yoshioka A, Matsumura S, Suenaga Y, et al. An immunohistochemical and ultrastructural study of a follicle-stimulating hormone-secreting gonadotroph adenoma occurring in a 10-year-old girl. *Med Electron Microsc.* 2000;33:25-31.
  37. Pestkowitz OR, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:474-9.
  38. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:415-23.

## Bibliografía recomendada

Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57:2-14.

Revisión interesante y actualizada de los mecanismos neuroendocrinológicos que intervienen en el control y el inicio de la pubertad que permite un mejor entendimiento de la pubertad precoz y de la pubertad retrasada.

Hege S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005;8:94-125.

En este artículo los autores resumen y analizan la experiencia de 20 años en el tratamiento de la pubertad precoz central con análogos de GnRH.

Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;86:2364-8.

Revisión que discute recientes avances en investigación genética que podrían servir de herramienta para elucidar algunos de los posibles factores que regulan el eje hipófiso-gonadal y modulan el tiempo de inicio y progresión de la pubertad.

Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002;56:129-48.

Revisión completa y actualizada del diagnóstico, el control y el tratamiento de la pubertad precoz central. Aporta además una interesante revisión bibliográfica.