

Criterios Diagnósticos de Pubertad Precoz

Dra. Verónica Merica
Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes

La pubertad se define como el período de transición entre la niñez y la adultez durante el cual se adquiere la capacidad reproductiva. Durante este período aparecen las características sexuales secundarias, las gónadas comienzan a producir gametos maduros y finalmente ocurren una serie de cambios sicológicos. En las últimas dos décadas se ha identificado que la pubertad comienza con la liberación pulsátil de LHRH por el hipotálamo. En los primates el sistema neurosecretorio de *LH-releasing hormonal* (LHRH) está ya activo durante el período neonatal pero posteriormente entra en un estado de quiescencia en el período prepuberal. Literatura reciente sugiere que durante el período prepuberal existe un alto tono de neurotransmisores inhibitorios que suprime la liberación de LHRH y que durante la maduración hipotalámica posterior esta inhibición prepuberal es removida, permitiendo de esa forma el desarrollo del patrón adulto.

El diagnóstico de pubertad precoz no solo se basa en la aparición de los caracteres sexuales secundarios sino también en la aceleración de la velocidad de crecimiento y del grado de maduración ósea que lleva finalmente a fusión epifisiaria y en algunos casos a baja estatura. El proceso puede ser catalogado como pubertad precoz "verdadera" lo que significa que va acompañado de una activación del eje hipotalámico-hipófisis-gonadal y que siempre causa una pubertad precoz isosexual. La otra forma de pubertad precoz se clasifica como periférico o LHRH independiente. Ambas formas deben distinguirse de las formas incompletas de maduración sexual como la telarquia prematura o pubarquia aislada.

La telarquia prematura es un proceso benigno, transitorio caracterizado por desarrollo mamario aislado. Se ve más frecuentemente en el período entre los 6 meses y los 3 años. Este proceso se ha asociado a un aumento de la concentración de estrógenos circulantes (1), y/o aumento de la sensibilidad tisular a estradiol. La pubarquia prematura debe diferenciarse de desordenes virilizantes. La mayoría es causada por una adrenarquia exagerada durante la edad de maduración normal de la zona reticular suprarrenal (6-8 años). Esta condición se asocia a elevación de andrógenos suprarrenales en niveles correspondientes a Tanner II-IV. Puede producir una aceleración transitoria del crecimiento y maduración ósea sin efectos negativos en el inicio puberal o progresión puberal y en la estatura final en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que existe evidencia reciente que las niñas con pubarquia prematura tienen mayor riesgo de insulino resistencia y síndrome de ovario poliquístico (2-4).

Para definir qué se considera como precoz debemos primero definir los rangos de normalidad.

La pubertad precoz se ha definido por mucho tiempo como la aparición de cualquier signo de maduración sexual secundaria a una edad $>2,5$ SDS bajo el límite de la población normal.

El estudio citado más frecuentemente para definir normalidad es el estudio publicado

por Marshall y Tanner en el año 1969 (5) que involucró a 192 niñas británicas que fueron evaluadas a intervalos de 3 meses durante la adolescencia entre los 8 y los 18 años.

Cada sujeto fue fotografiado desnudo en cada visita y los estudios de desarrollo puberal tanto de vello púbico como de mamas, fueron realizados examinando la-, fotografías y utilizando la etapificación desarrollada por Tanner. La edad promedio a la que se alcanzó el desarrollo mamario Tanner 2 fue la edad de $11,1 \pm 1,1$ años y para Tanner 11 de vello pubiano fue $11,6 \pm 1,21$ año y de esa forma la pubertad precoz (PP) fue definida como el inicio puberal menor a la edad de 8 años en niñas. Estos hallazgos concordaban con los de estudios previos realizados por Reynolds y Wine en 1948, y los de Nicholson y Hanley en 1953, y los de Harlan en 1980. Sin embargo, cada estudio posee un sesgo de la población estudiada: la mayoría era caucásica; de la forma de evaluar el desarrollo puberal: auto reporte o fotografía. Límite inferior de la edad de los pacientes incluidos y en el caso de! estudio de Marshall y Tanner las niñas que ellos estudiaron eran residentes de un orfanato y podrían haber recibido un cuidado subóptimo antes de comenzar la pubertad. Ellas podrían entonces no haber sido representativas de la población inglesa, ya que en promedio la menarquia de la población estudiada fue a los 13,47 años lo que correspondía a 4 meses más tarde que el promedio de la menarquia en niñas de Londres de esa época.

En los niños, los cambios puberales antes de la edad de 9 años es la definición comúnmente aceptada para definir PP. Se utiliza el volumen testicular como índice de maduración gonadal y un volumen igual o mayor a 4 ml generalmente se utiliza para distinguir entre PP central o verdadera y la PP periférica. Una excepción a esta regla lo constituye la PP periférica familiar. En los hombres la definición también se ha basado por décadas en el estudio de Marshall y Tanner de 1970 en Inglaterra examinando 228 niños (6). Ellos observaron que en el 95% de los niños el aumento de volumen testicular ocurría entre las edades de 9,5 y 13,5 años. La edad promedio de maduración genital es de $11,6 \pm 1$ años. Otros estudios realizados por Biro en 1995 y Roche en 1995 han mostrado resultados similares.

Reconociendo la ausencia de datos normativos más nuevos y relevantes a la geografía y composición étnica para evaluar el inicio del desarrollo puberal en las niñas, Herman-Giddens en 1997 realizó un gran estudio transversal que involucró a 17 077 niñas entre las edades de 3 y 12 años examinadas en 65 consultas pediátricas diferentes alrededor de EE.UU que participaban en el estudio denominado "*American Academy of Pediatricss research in Qffice settings (PROS) network*" (7). Ellos reportaron que el inicio del desarrollo puberal era más temprano que lo encontrado previamente.

En su población la edad promedio de aparición de botón mamario (Tanner 2) en niñas afro americanas fue a los $8,8 \pm 1,9$ años y en niñas caucásicas $9,9 \pm 1,8$ años. La edad promedio de aparición de vello pubiano fue de $8,8 \pm 2,0$ años en las niñas de origen afro americano y de $10,5 \pm 1,7$ años para las niñas blancas. A la edad de 7 años 27,2% de las niñas afro americanas y 6,7% de las blancas tenían mama o vello pubiano.

Estas observaciones llevaron a publicar un artículo especial de Kaplowitz, Oberfield con el comité de drogas y terapia de la rama de Endocrinología infantil de la Academia Americana de pediatría en 1999 titulado "evaluación de la edad límite para definir pubertad precoz en niñas en los EE.UU: las aplicaciones para la evaluación y terapia" (8). Las nuevas recomendaciones proponen que las niñas que tengan mama o vello pubiano deberían evaluarse si esto ocurre antes de la edad de 6 años en afro americanas o 7 años en niñas blancas.

El estudio PROS también llevó a modificar la definición de PP en un libro básico de endocrinología proponiendo el límite del desarrollo normal hasta los 7 años en caucásicas y 6 años para las afro americanas.

De acuerdo a estas proposiciones muchos pediatras norteamericanos y de otras naciones han comenzado a ser más conservadores en la evaluación del desarrollo puberal temprano. Otros estudios fuera de EE.UU han sugerido los mismos hallazgos que el estudio de Herman-Giddens confirmado una tendencia al desarrollo más temprano (9, 10).

En los niños Herman-Guiddens, en 2001 publicaron un estudio realizado en 2.114 niños entre 8 y 19 años evaluados por inspección visual (11). Ellos encontraron que la edad promedio de maduración genital era 10,1 años para los caucásicos, 9,5 años para los afroamericanos y 10,4 años para los niños hispánicos. Nuevamente estos hallazgos muestran una tendencia a la maduración sexual más temprana que los criterios utilizados previamente. Estos hallazgos no fueron confirmados en estudios griegos y chilenos preliminares (12) en que se encontró un claro dimorfismo sexual con una tendencia secular a maduración más temprana sólo en las niñas.

Existen muchos factores involucrados en esta tendencia aparte de mejorías en la nutrición e higiene. Otras condiciones que se han involucrado como posibles factores responsables en la maduración somática más temprano son los productos que contienen estrógenos o compuestos símiles (13) o la exposición a ciertos químicos que mimetizan la acción estrogénica (14). Se reportó recientemente la asociación entre la exposición *in útero* y postnatal a biphenilos polybromados y una edad más temprana de menarquia(15).

Así también en Puerto Rico se encontró altos niveles de esteres de talatos en niñas con telarquia precoz *versus* las controles sin telarquia (16). La influencia de la nutrición en la maduración gonadotrópica se ha evidenciado en modelos animales sin leptina en que la administración de leptina permite el inicio del desarrollo puberal⁷. De esta misma manera, en humanos, la malnutrición produce retraso del desarrollo puberal y en el estudio de Herman-Guiddens se encontró una clara relación entre el índice de masa corporal y la edad de inicio de desarrollo (18).

El estudio de Herman-Guiddens, sin embargo tiene algunos problemas metodológicos que son importantes de destacar para su interpretación adecuada. En su trabajo no se realizó estudio endocrino ni seguimiento de las pacientes para determinar si las pacientes poseían formas de desarrollo sexual precoz, no examinaron una muestra al azar y no incluyeron todos los grupos étnicos. Por lo que sus conclusiones deben ser analizadas e interpretadas cuidadosamente.

Para evaluar los mejores datos normativos existentes dentro de los EE.UU las comparaciones debieran realizarse con el estudio del *National Health Examination Surveys*(NHES) del año 1963-1970 (19) y del *National Health and Nutrition Examination Survey*(NHANES III). Estos datos fueron recolectados entre 1988-1994 (20,21). Los datos del NHES incluyen 6.150 niñas para la edad de menarquia y 3.185 para etapificación de desarrollo puberal; NHANES 111 incluye 3.197 niñas. En relación a la edad de inicio de desarrollo mamario (Tanner II), el NHANES los datos para niñas entre los 8 y 12 años virtualmente se sobreponen a los datos del estudio PROS al expresarlos como porcentajes de la población completa. Ambas indican que entre 12 a 14% de las niñas tienen mamas Tanner II o mayor a los 8 años de vida. La mediana de edad a la que se alcanza el desarrollo mamario Tanner II es de 9,5 años en el estudio PROS y 9,7 años para el estudio de NHANES. Aun si la edad de inicio del desarrollo es menor la edad de menarquia parece no modificarse según los datos de ambos estudios. La edad promedio de menarquia es de 12 años, que es la misma para el NHES, NHANES III y PROS y la misma edad para alcanzar el desarrollo de Tanner V, siendo el percentil 50 a los 14 años. Así entonces, aunque estos datos sugieren que el desarrollo puberal comienza más temprano, la edad de menarquia ni la finalización del desarrollo parecen haberse modificado ni tampoco afecta la estatura final como recién se ha demostrado en las nuevas curvas del CDC (22).

Reconociendo lo inadecuado de utilizar los datos de Marshall y Tanner como estándares creo que los datos actuales son limitados y sugerentes, pero no definitivos. Así mismo me parece que de introducirse nuevas recomendaciones para la evaluación de la pubertad precoz se debiera evaluar una verdadera muestra al azar dentro de la comunidad local y probablemente debería incluir algún seguimiento para confirmar una pubertad y su progresión normal.

¿Por qué es importante diferenciar una pubertad normal de una precoz?

El criterio diagnóstico para una pubertad precoz para un clínico tiene dos preocupaciones: detección de una anomalía del sistema nervioso central y baja estatura

en la vida adulta.

Han existido varios intentos para identificar qué pacientes requerirán una extensa evaluación e imágenes del SNC reconociendo la condición como "patológica". Estos intentos han sido difíciles dado el despertar gradual del generador de pulsos de LHRH hipotalámico con presentaciones clínicas que varían desde una telarquia prematura a una pubertad precoz central rápidamente progresiva. Una menor edad de inicio (<6 años), y niveles más elevados de estradiol se han asociado con mayor frecuencia de hallazgos de alteraciones del SNC (23,24). Se ha comprobado que el aumento del volumen ovárico y largo uterino medido por ultrasonografía y comparado con controles es útil en el diagnóstico de PP (25). Finalmente, el uso de las elevaciones espontáneas de las gonadotrofinas medidas por ensayos ultrasensibles, determinan qué paciente posee un eje hipotálamo-hipófisis- gónada (26). Debemos recordar que el enfoque clínico con un examen cuidadoso, historia familiar de desarrollo puberal, examen físico del paciente, progresión clínica de desarrollo y velocidad de crecimiento permanecen como la primera y más útil herramienta en el diagnóstico de una pubertad normal o patológica.

El impacto del diagnóstico de pubertad precoz no solamente requiere de un criterio simple de edad. Sólo debiera realizarse una extensa evaluación y probablemente terapia en aquellos casos en que la pubertad progrese inapropiadamente rápido y que sus características de desarrollo sean claramente excesivas para la edad con un impacto sico-social importante o con una disminución de su potencial de crecimiento.

Referencias

1. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortínez A. *Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay*. J Pediatr 1999; 134: 190-2.
2. Ibáñez L, Potati N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. *Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2283-8.
3. Ibáñez L, Potau N, Virdis R et al. *Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism*. J Clin Endocrinol Metab. 1993,- 76: 1599-603.
4. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M et al. *Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1237-43.
5. Marshall WA, Tanner JM. *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child 1970; 45:13-23.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et al. *Seconda sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network*. Pediatrics 1997,- 99: 505-12.
8. Kaplowitz PB, Oberfield SE. *Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment*. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics. 1999,- 104: 936-41.

9. Larriuz-Serrano MC, Perez-Cardona CM, Ramos-Valencia G, Bourdony CJ. *Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995*. *P R Health Sci J*. 2001; 20: 13-8.
10. Gaete X, Unanue N, Avila A, Cassorla F. *Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas chilenas: implicancias para el diagnóstico de la pubertad precoz*. TL9, pág 89, libro de resúmenes. *Jornada anual de endocrinología y metabolismo 2001*, La Serena 1-3 noviembre.
11. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. *Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1022-8.
12. Papadimitriou A. *Sex differences in the secular changes in pubertal maturation*. *Pediatrics* 2001; 108: E65.
13. Saenz de Rodriguez CA, Bongiovanni AM, Conde de Borrego L. *An epidemic of precocious development in Puerto Rican children*. *J Pediatr* 1985; 107: 393-6.
14. McKinney JD, Waller CL. *Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues*. *Environ Health Perspect* 1994;102: 290-7.
15. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE et al. *Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl*. *Epidemiology* 2000; 11: 641-7.
16. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. *Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development*. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900.
17. Chehab FF, Lim ME, Lu R. *Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin*. *Nat Genet* 1996; 12: 318-20.
18. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. *Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race*. *Pediatrics* 2001; 108: 347-53.
19. Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. *Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey*. *J Pediatr* 1980; 96: 1074-8.
20. Lee PA. *Normal ages of pubertal events among American males and females*. *J Adolesc Health Care* 1980; 1:26-29.
21. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. *Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty*. *Pediatrics* 2001; 107:1493.
22. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM et al. *Centers for disease control and prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 national center for health statistics version*. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60.
23. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. *Central Precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities*. *Pediatrics* 2002; 109:61-67.
24. Cassio A, Cacciari E, Zucchini S, Balsamo A, Diegoli M, Orsini E. *Central precocious puberty: clinical and imaging aspects*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 1: 703-8.
25. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. *Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty*. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 182-6.
26. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. *Spontaneous serum*

gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 47-52.