

Pubertad precoz. Actualización

Precocious puberty. Update

Gabriela Vidal¹ y Jimena Soutelo²

¹Médica pediatra endocrinóloga. ²Médica endocrinóloga.

Servicio de Endocrinología Hospital Churruca-Visca, Buenos Aires, Argentina

E-mail: gabidal66@hotmail.com

Resumen

La pubertad precoz se define como la aparición de cualquier signo de maduración sexual antes de los 8 años en las niñas. Existen múltiples causas. Los disruptores hormonales parecen jugar un rol en la fisiopatología. El diagnóstico temprano es fundamental para un adecuado desarrollo físico, psíquico y social. El tratamiento dependerá de la etiología; los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son ampliamente utilizados para la patología central.

Palabras clave: pubertad precoz; disruptores hormonales.

Abstract

Precocious puberty is defined as the appearance of any sign of sexual maturation before 8 ages old in girls. There are multiple causes. Hormone disruptors seem to play a role in pathogenesis. Early diagnosis is essential for proper physical, mental and social development. Treatment depends on the etiology, GnRH analogues are widely used for central pathology.

Keywords: precocious puberty, hormone disruptors.

Introducción

La pubertad precoz se define como la aparición de cualquier signo de maduración sexual a una edad 2 desvíos estándar por debajo de la media. En el pasado, la edad de 8 años en las niñas y de 9 años en los niños era considerada el límite inferior de comienzo normal de la pubertad. Los estudios actuales indican que la edad en los varones continúa siendo 9 años, mientras que en las niñas sería de 7 años para la etnia caucásica y de 6 años en la etnia afroamericana, sin signos ni síntomas de trastornos del sistema nervioso central (SNC) ni de otras enfermedades que puedan causar pubertad precoz (1). Sin embargo, continúa definiéndose pubertad precoz como el inicio de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y pubertad temprana aquellas niñas entre 7 a 8 años con iguales características, donde el tratamiento es cuestionado (2).

En todas las formas de precocidad sexual, el aumento de la secreción de esteroides gonadales aumenta la velocidad del crecimiento, el desarrollo somático y la

maduración ósea, y debido a la fusión prematura de las epífisis, se puede observar la paradoja de talla alta en la niñez y talla baja adulta.

Etiología

Las causas de pubertad precoz pueden dividirse de acuerdo con la dependencia o no de la acción de la GnRH. Si la precocidad sexual se debe a reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH, la condición se conoce como precocidad isosexual completa o pubertad precoz verdadera o central y es dependiente de la GnRH.

En cambio, si hay una secreción extrahipofisaria de gonadotropinas o una secreción de esteroides gonadales independiente de la estimulación pulsátil de GnRH, la condición se conoce como precocidad isosexual incompleta, pseudopubertad precoz o precocidad sexual independiente del GnRH.

La producción excesiva de andrógenos en las niñas conduce a una virilización inapropiada, esta condición se denomina precocidad contrasexual o precocidad heterosexual (Tabla I).

Otros factores pueden influir en la edad de inicio puberal, como los ambientales (3). Causas ambientales son: la luz, la nutrición tanto intrauterina (asociación de restricción del crecimiento intrauterino, pubarca precoz y menarca temprana) (4) como posnatal (obesidad) (5,6). El estrés físico (actividad física excesiva, deportistas competitivos) o psicosocial (deprivación emocional) pueden afectar el tiempo de maduración sexual.

Dentro de los factores ambientales también se encuentran los disruptores endocrinos, sustancias exógenas que alteran la función del sistema endocrino causando efectos sobre la salud de un organismo o de su descendencia. Pueden ser naturales (fitoestrógenos como isoflavonas y lignanos) o sintetizados por el hombre.

Los disruptores endocrinos están distribuidos ampliamente en el medioambiente, incorporándose de esta forma a la cadena alimentaria. Son compuestos con una estructura similar a la de los estrógenos endógenos y pueden actuar a nivel de sus receptores estimulándolos o bloqueándolos (7). Puede tratarse de insecticidas, como el DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) y sus metabolitos,

Tabla I. Diferentes etiologías de la pubertad precoz.

Etiología	Causas
Pubertad precoz verdadera o central o dependiente de GnRH	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Tumores del SNC (glioma óptico, astrocitoma hipotalámico) • Anomalías congénitas (hamartoma del <i>tuber cinereum</i>) • Encefalitis, abscesos cerebrales • Encefalopatía estática • Granuloma tuberculoso o sarcoideo • Traumatismo craneoencefálico • Hidrocefalia, mielomeningocele • Quiste aracnoideo • Lesión vascular • Irradiación craneal • Disruptores hormonales • Pubertad precoz verdadera después del tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita u otra exposición crónica previa a esteroides sexuales
Pubertad precoz incompleta o periférica o independiente de GnRH	<ul style="list-style-type: none"> • Quiste ovárico • Neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de estrógenos • Síndrome de Peutz-Jeghers • Síndrome de McCune-Albright • Hipotiroidismo • Disruptores hormonales • Precocidad sexual exógena o iatrogénica (incluye exposición inadvertida a estrógenos en alimentos, fármacos o cosmética)
Precocidad contrasexual	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de CYP21, CYP11β1, 3β-HSD) • Neoplasia suprarrenal virilizante (síndrome de Cushing) • Neoplasia ovárica virilizante (p. ej., arrenoblastoma) • Iatrogénica (exposición a andrógenos) • Síndrome de resistencia al cortisol • Déficit de aromatasa

dioxinas, bifenilos, pesticidas, bisfenol A, filtros ultravioleta (UV) y ftalatos, entre otros.

El DDT es utilizado en agricultura como pesticida y, aunque su uso fue suspendido en muchos países, desde los 70 es utilizado para controlar al mosquito de la malaria en áreas endémicas. Mimetiza la acción de los estrógenos. Actuaría a través del receptor de estrógenos intracelular y puede competir con los estrógenos endógenos.

El dicloro-difenil-dicloroetileno (DDE) es un metabolito del DDT con igual efecto pero con vida media más prolongada.

Las dioxinas se usan en la industria del papel. Hay más de 30 compuestos que forman tres familias: bifenilos policlorados (PCB), dibenzodioxina clorada (CDD) y dibenzofurano clorado (CDF). Compiten con los estrógenos por su receptor o bloquean el receptor.

El bisfenol A (BPA) es el disruptor más comúnmente hallado. Utilizado en la industria del plástico, es ampliamente usado en productos para el hogar. Presenta acción de antagonista en presencia de estrógenos.

Bifenilos polibromados (PBB): se utilizan en la industria del plástico y como retardantes de incendio. Mimetizan la acción de los estrógenos.

Los ftalatos se hallan en envases plásticos y botellas, mimetizan la acción de los estrógenos sobre los receptores alfa y beta.

El atrazine se usa como herbicida. Induciría la enzima aromatasa que convierte testosterona en estrógenos.

Los filtros UV, ampliamente usados en la industria cosmética, tienen actividad estrogénica pura o parcial con acción sobre el receptor alfa. Tienen entre sí acción sinérgica, también en presencia de estradiol, aun cuando se utilicen en bajas dosis (8).

Muchos estudios realizados en animales demuestran la acción de estas sustancias como causa de maduración precoz pero hay pocos datos en humanos.

Se observó mayor incidencia de pubertad precoz en niños trasladados de países en vías de desarrollo a países desarrollados, independientemente de su estado nutricional antes del traslado, lo cual se debería a la suspensión brusca de algún disruptor endocrino, con la posterior desensibilización del generador de GnRH (3). Krstevska-Konstantinova y cols. (9) estudiaron a 145 pacientes con pubertad precoz, el 28% de los cuales emigraron a Bélgica cuatro o cinco años antes desde países en vías de desarrollo. Hallaron valores 10 veces

más elevados de DDE en los niños inmigrantes que en los nativos, en los cuales el valor fue en la mayoría indetectable.

Otros estudios relacionaron la exposición a DDT y DDE y la edad de inicio puberal. Vasiliu y colaboradores (10) analizaron los datos de 151 mujeres entre 20 y 50 años cuyas madres tenían dosajes de DDE y PCB realizados entre 1973 y 1991. Observaron el adelanto de la edad de menarca en niñas con exposición intraútero a DDE; ésta fue un año más temprana por cada 15 ug/l de aumento de exposición. No se halló relación significativa con PCB.

Colon y cols. (11) estudiaron 41 niñas con telarca precoz en Puerto Rico y encontraron valores elevados de estéres de ftalatos y de su metabolito mono (2-etilhexil) ftalato en 28 (68%) de las niñas con telarca precoz comparado con 6 de 35 (17%) de los controles.

Por otra parte, Chou y colaboradores (12) estudiaron 30 niñas con telarca precoz y 26 con pubertad precoz central y hallaron niveles significativamente elevados de mono metil ftalato en niñas con telarca precoz. Los niveles de mono butil y mono etil ftalato se correlacionaron con la ingesta de productos de mar y bebidas en envases plásticos.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas y dependerán del tiempo de evolución, desde telarca y aparición de vello pubiano, menarca prematura e incremento de la velocidad de crecimiento; éste es en realidad el primer signo, muchas veces inadvertido. Luego por la acción de los estrógenos presentarán un cierre prematuro epifisario con una menor altura de la esperada para sexo y genética (13). Existen otras complicaciones, quizás menos estudiadas, como los aspectos psicosociales.

Evaluación

1. El primer punto para considerar son los antecedentes familiares, como inicio de la pubertad en los padres y hermanos, edad de inicio de los caracteres sexuales, progresión y manifestaciones de la pubertad, evidencia de patología central (cefalea, alteración visual, convulsiones) y antecedente de patología del SNC (p. ej., hidrocefalia) o radioterapia craneal.
2. Evaluar velocidad de crecimiento y estadio de Tanner.
3. Realizar examen físico completo y buscar otras posibles causas de pubertad precoz, tales como lesiones cutáneas hiperpigmentadas (síndrome de McCune-Albright).
4. Edad ósea, generalmente es superior a la edad cronológica.

Laboratorio

En todos los casos se deberá realizar un laboratorio de rutina para descartar otras patologías crónicas. Al igual que realizar mínimamente una TSH para descartar patología tiroidea.

Laboratorio específico (14): Estradiol

Se debe realizar por la mañana. Un nivel elevado es indicador de producción o exposición a estrógenos, pero un valor >100 pg/ml sugiere quiste o tumor ovárico. La limitación es que se puede encontrar normal en la pubertad precoz central.

LH ultrasensible

Se debe realizar por la mañana. Presenta un valor mínimo <0,1 IU/l. Niveles basales discriminan pobremente entre una PP y estadios tempranos puberales. Valores >0,3-0,4 IU/l son indicativos de pubertad precoz central (alta especificidad y baja sensibilidad).

Prueba de GnRH

Los niveles de LH post-GnRH superiores al corte puberal indican pubertad precoz central progresiva. La supresión del pico de LH post-GnRH con estrógenos elevados indican pubertad precoz periférica. Los niveles de LH para diagnóstico dependen del método de ensayo y la edad (15,16).

Una relación LH/FSH elevada post-GnRH ha sido usada para el diagnóstico de pubertad precoz central, pero ahora es poco común su uso dado que los ensayos para LH son muy sensibles.

En caso de hiperandrogenismo también se puede solicitar:

Testosterona

Se debe realizar por la mañana. Presenta un valor mínimo <10 pg/ml. Niveles elevados son indicadores de producción adrenal.

DHEAS

Producido por adrenal, por falla enzimática o tumor. Los niveles están elevados en la pubertad precoz.

17-OHP

Niveles elevados sugieren falla enzimática adrenal (hiperplasia suprarrenal congénita) o tumoral.

Ecografía abdomino-pelviana

Puede revelar quiste o tumor de ovario, cambios uterinos por acción del estrógeno. En la etapa prepuberal la relación cuerpo-cérviz es 1:1 y el tamaño uterino <3,5 cm. Pero un volumen uterino >2,0 ml es

manifestación de estímulo estrogénico (89% de sensibilidad y especificidad en pubertad precoz) (17).

Resonancia magnética nuclear

En todos los casos de pubertad precoz central deberá realizarse una resonancia magnética nuclear de cerebro y región hipotálamo-hipofisaria para determinar la presencia de tumor o lesión (18).

Tratamiento

Los agonistas del GnRH están indicados en la pubertad precoz de origen central. Por la continua estimulación de los gonadotropos producen una desensibilización y disminución de la liberación de LH y en menor medida, de la FSH. La mayoría de los agonistas de GnRH están en forma de depósito (19). La falta de respuesta de la LH al GnRH o la reducción o supresión de los niveles de LH después de la inyección del agonista indican una terapia satisfactoria. El uso de los agonistas no solo detiene las manifestaciones clínicas puberales, también detiene la aceleración del crecimiento, llegando luego de la suspensión a una talla aproximada de 160 cm, la ganancia de talla puede ir desde 3-10 cm, según la edad de inicio del agonista y la etnia. Las manifestaciones puberales generalmente reaparecen una vez suspendido el agonista, con una media de la menarca 16 meses posteriores a la suspensión (20).

En la actualidad contamos con el tratamiento con análogos de GnRH mensual y trimestral. Carel y cols. (21) evaluaron la eficacia de la triptorelina 11,25 mg trimestral. La triptorelina depot consiste en un copolímero biocompatible y biodegradable en micropartículas de triptorelina suspendido en 2 ml de vehículo para inyectar de forma intramuscular cada 3 meses. Los autores evaluaron a 64 niños con pubertad precoz central y una respuesta eficaz, pero sugieren realizar trabajos para confirmar valores de corte para el monitoreo. Hubo buena tolerancia y aceptabilidad y los efectos adversos fueron similares a los de los agonistas mensuales.

El tratamiento puede estar asociado con cefaleas y síntomas de menopausia.

El tratamiento de la pubertad precoz periférica dependerá de su etiología, en el caso de quiste o tumores, se realizará su resección.

Los inhibidores de la aromatasas han sido utilizados como inhibidores de la producción de estrógenos al igual de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos en el síndrome de McCune-Albright (22).

Monitoreo del tratamiento con análogos de GnRH

El leuprolide depot consiste en leuprolide encapsulado en microesferas y leuprolide libre, éste es rápidamente absorbido y detectable en la circulación

dentro de minutos, y luego las microesferas son liberadas lentamente (23). Datos de la farmacocinética en adultos con cáncer de próstata y mama muestran que el leuprolide libre rápidamente entra a la circulación con un pico de 45-60 minutos. El test de GnRH-LH ha sido el principal test para monitorear el tratamiento con análogos. Basado en dichos principios farmacocinéticas, Bhatia y cols. (24) estudiaron el uso de la medición de gonadotropinas después de una inyección de leuprolide para evaluar la efectividad del tratamiento. Ellos estudiaron 14 pacientes con pubertad precoz central a los que les aplicaron leuprolide depot 7,5 mg. Los autores hallaron que la medición de LH 30-60 minutos después de una dosis de leuprolide depot es un método preciso y confiable para monitorear la eficacia del tratamiento. Otros autores obtuvieron iguales resultados (25).

Conclusión/discusión

Muchos factores pueden influir en la edad de inicio puberal. Es indispensable profundizar los estudios acerca de los factores ambientales dado que son modificables y podrían causar efectos adversos en el desarrollo.

Es primordial el estudio temprano de aquellas niñas con telarca precoz y su seguimiento, para determinar en qué casos nos hallamos ante la presencia de una pubertad precoz, lo que nos permitirá iniciar tratamiento en forma temprana para evitar las complicaciones como el cierre temprano de las epífisis con baja talla final y adecuar a las pacientes a su entorno evitando secuelas psicosociales.

Referencias

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. 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(5):668-693.
2. Jaruratanasirikul S, Thongkum K, Krisaneepaiboon S, Sriplung H. Girls with early puberty attain a near-final height similar to their target height. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24(5-6):339-345.
3. Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early Onset of Puberty: Tracking Genetic and Environmental Factors. *Horm Res.* 2005;64(suppl 2):41-47.
4. Ibáñez L, Jiménez R, Zegher F. Early Puberty-Menarche After Precocious Pubarche: Relation to Prenatal Growth. *Pediatrics.* 2006;117:121.
5. Salsberry PJ, Reagan PB, Pajer K. Growth Differences by Age of Menarche in African American and White Girls. *Nurs Res.* 2009;58(6):382-390.
6. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy Weight Gain Predicts

- Childhood Body Fat and Age at Menarche in Girls. *Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1527-1532.
7. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans – a review. *Med Sci Monit.* 2009;15(6):RA137-145.
 8. Kunz PY, Fent K. Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2006;217:86-99.
 9. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* 2001;16(5):1020-1026.
 10. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1506-1512.
 11. 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(9):895-900.
 12. Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2009;22:69-77.
 13. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004;10:135-147.
 14. Carel JC, Leger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-2377.
 15. Zevenhuijzen H, Kelnar CJH, Crofton PM. Diagnostic utility of a low-dose gonadotropin-releasing hormone test in the context of puberty disorders. *Horm Res.* 2004;62:168-176.
 16. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clinical Endocrinology.* 2010;73:375-381.
 17. Vries L, Hovev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European J Endocrinology.* 2006;154:891-898.
 18. Stanhope R. Gonadotrophin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuro-imaging? *J Pediatr.* 2003;143:426-427.
 19. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:Suppl 1:723-737.
 20. Papaefstathiou VA, Lalioti N, Kanaka-Gantenbein C, Piaditis G, Chrousos GP, Magiakou MA, et al. The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Childhood and Adolescence: A Single Center, Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:109-117.
 21. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N for the Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.5mg) in the treatment of central precocious puberty. *European J Endocrinology.* 2006;154:119-124.
 22. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2100-2106.
 23. Toguchi H. Pharmaceutical manipulation of leuprolide acetate to improve clinical performance. *J Int Med Res.* 1990;18(suppl):35-41.
 24. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum Luteinizing Hormone Rises Within Minutes After Depot Leuprolide Injection: Implications for Monitoring Therapy. *Pediatrics.* 2002;109:E30.
 25. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BE. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4338-4342.