

## SIGNOS DE ALARMA EN NIÑOS CON CARACTERES SEXUALES PRECOSES

Emilio García García. Endocrinología Pediátrica. Hospital "Virgen del Rocío". Sevilla  
emilioj.garcia.sspa@juntadeandalucia.es

### 1. Introducción. Conceptos

Hablamos de precocidad en la aparición de los caracteres sexuales secundarios cuando ocurre antes de la edad considerada fisiológica, que se acepta como ocho años en niñas y nueve años en niños para la población caucásica de los países desarrollados.

La pubertad normal se inicia clínicamente con el brote mamario en la mujer y el aumento del volumen testicular a 4 ml en el varón. Los caracteres sexuales van avanzando de forma progresiva y secuencial en un proceso que dura unos tres años. En la niña la menarquia ocurre unos dos años tras el inicio puberal.

En España, según el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader, realizado en Aragón entre 1982 y 2002, la edad del brote mamario es de  $10,6 \pm 1,0$  años (media  $\pm$  desviación típica), la de inicio del desarrollo testicular  $\geq 4$  ml es de  $12,3 \pm 1,1$  años, y la menarquia se presenta a los  $12,7 \pm 0,9$  años.

Definimos pubertad precoz cuando se inicia antes de los 8 años en la mujer y antes de los 9 en el varón y se presenta con todas sus consecuencias: desarrollo de caracteres sexuales, aceleración de la velocidad de crecimiento y avance de la edad ósea.

Muchas veces los caracteres sexuales aparecen de forma precoz pero aislada y no suponen una pubertad completa. Entonces hablaremos de telarquia, menarquia o pubarquia aisladas que pueden permanecer estables e incluso regresar, para presentar posteriormente una pubertad fisiológica, en forma y tiempo normales, o, por el contrario, progresar hacia una pubertad precoz.

### 2. Pubertad precoz

Definimos convencionalmente pubertad precoz (PP) cuando se inicia clínicamente antes de los 8 años en la mujer y de los 9 en el varón (brote mamario o aumento del volumen testicular a 4 ml, respectivamente). La edad de inicio de la pubertad se ha ido adelantando de manera significativa en las últimas décadas, sobre todo en las mujeres y en los países desarrollados. De tal forma en Estados Unidos se ha bajado la edad de definición de pubertad precoz en la mujer a 7 años para las niñas caucásicas y a 6 para las afroamericanas.

Una situación límite que se define como "pubertad adelantada" se correspondería con el inicio del desarrollo puberal entre ocho y nueve años en niñas y entre nueve y diez en niños. Esta situación, que produce mucha ansiedad familiar y es frecuente motivo de consulta sobre todo en las niñas, no se considera patológica sino variante de la normalidad.

#### 2.1. Tipos de pubertad precoz

Según su mecanismo patogénico, se establecen los siguientes tipos:

- PP central o gonadotropín dependiente: producida por una activación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo, tal y como ocurre en circunstancias fisiológicas, pero adelantada en la edad de inicio. Este tipo de pubertad sigue la misma secuencia que la pubertad normal.
- PP periférica o gonadotropín independiente: mediada por la acción de esteroides sexuales secretados de forma autónoma o de origen exógeno. Se caracteriza clínicamente por ser de inicio abrupto, rápida progresión, implicando una corta duración, sin seguir la secuencia de cambios normales.

- PP mixta o combinada: se trata de una PP periférica en la que se activa la GnRH de forma secundaria produciéndose una PP central. También puede desencadenarse la PP central tras instaurarse el tratamiento de la PP periférica.

## 2.2. Etiología de la pubertad precoz central

La PP central es mucho más frecuente en niñas. Puede ser inducida por tumores de la región hipotalámica o regiones vecinas (vías ópticas, pineal, III o IV ventrículo), u otras lesiones del sistema nervioso central, tanto malformativas (mielomeningocele, agenesia del cuerpo calloso, hamartoma hipotalámico...), como infecciosas (encefalitis, meningitis...), vasculares (encefalopatía hipóxico isquémica, hemorragias), traumáticas, hidrocefalia, irradiación craneal, etc. En el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal, las elevaciones de las hormonas TSH (tiroestimulante) y ACTH (corticoestimulante), respectivamente, pueden desencadenar una PP.

Si estas causas no estaban diagnosticadas anteriormente, tras la aparición de la PP central solicitamos siempre una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal y además centrada en la región hipotalámica. Sin embargo, en más de tres cuartas partes de las niñas no encontramos causa orgánica desencadenante y la catalogamos como "idiopática", mientras que en los niños por el contrario más de la mitad suelen tener causa.

La PP central idiopática es más frecuente en niñas adoptadas procedentes de países subdesarrollados, niñas con exceso de peso (sobrepeso u obesidad) y aquellas con antecedente de bajo peso al nacer para su edad gestacional que han desarrollado una ganancia ponderal postnatal rápida.

## 2.3. Etiología de pubertad precoz periférica

La PP periférica se debe a la producción de esteroides sexuales (por quistes ováricos o tumores suprarrenales, gonadales o ectópicos) de forma autónoma, es decir sin haber activación hipotalámica, o bien a esteroides de origen exógeno (tóxico o farmacológico). En raras ocasiones puede deberse a producción ectópica de gonadotropina por tumores germinales, que solo producen PP en varones.

El síndrome de McCune-Albright y la testotoxicosis (exclusiva del varón) son formas de PP periférica que tienen su origen en alteraciones genéticas.

## 2.4. Protocolo de estudio

### 2.4.1. Antropometría y edad ósea

Las hormonas sexuales, tanto los estrógenos como los andrógenos, producen, cuando su nivel es clínicamente significativo, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea. Por lo tanto, en la exploración física inicial debemos medir la talla, calcular su percentil y compararlo con los percentiles de las tallas de los padres. Si la talla es concordante con la genética y la edad ósea concordante con la cronológica, debemos revisar al niño en tres meses y calcular la velocidad de crecimiento y ver si está acelerada (generalmente mayor de 6 cm/año).

Cabe destacar dos excepciones: cuando la PP se asocia a un déficit de GH, o a un hipotiroidismo, circunstancias que cursan con edad ósea retrasada, ésta puede ser muy variable.

### 2.4.2. Determinaciones hormonales

La PP periférica, cuya instauración es abrupta, es que la más rápidamente dará alteraciones hormonales, presentado valores altos (juveniles) de esteroides sexuales (estradiol

en la mujer y testosterona en el varón) y valores de gonadotropinas, las hormonas luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH), totalmente suprimidos.

Es importante saber los niveles normales en niños, pues generalmente se nos indica solo el intervalo para adultos. El nivel normal de estradiol en la infancia es menor de 16 pg/ml (58 pmol/l) y el puberal por encima de estas cifras, a excepción de las niñas menores de 6 meses en las que el umbral asciende a 24 pg/ml (87 pmol/l). En varones el nivel de testosterona infantil es menor de 18 ng/dL (0,6 nmol/L) y el juvenil por encima, a excepción de los niños menores de 6 meses que presentan niveles puberales. Niveles muy elevados (estradiol > 100 pg/ml ó 367 pmol/l ó testosterona >200 ng/dl o 6,9 nmol/L) hacen sospechar un origen tumoral de los mismos.

En la PP central, cuya instauración es muy paulatina, cursará inicialmente con niveles de estradiol y testosterona normales o mínimamente elevados y niveles de gonadotropinas muy variables, pues estas hormonas hipofisarias se segregan de forma pulsátil. Si las encontramos altas podremos diagnosticar PP central, pero si son bajas no se descarta, pues la determinación puede haber coincidido con un "valle" de la secreción. Por eso realizamos la medición de las gonadotropinas 120 minutos tras un estímulo con el análogo de GnRH leuprolide. Una elevación de LH por encima de 5 U/l tras leuprolide es diagnóstica de PP central (por encima de 10 U/l en menores de 2 años), mientras que la LH y la FSH permanecerán inhibidas en la PP periférica. La respuesta normal a este estímulo antes de la pubertad es la no elevación de las gonadotropinas o aisladamente de la FSH.

#### 2.4.3. Ecografía de genitales internos en la niña

La ecografía de genitales externos es una exploración menos discriminativa que las determinaciones hormonales. Un aumento del tamaño del cuerpo del útero con una longitud mayor de 35 mm se acepta como límite de pubertad. Sin embargo el volumen ovárico es muy variable y la presencia de quistes ováricos no nos debe hacer pensar en PP, pues la presencia de quistes menores de 10 mm es normal en la infancia.

#### 2.4.4. Estudio etiológico

Una vez determinada si se trata de una PP central o periférica se solicitarán los exámenes complementarios para determinar la etiología exacta, RMN craneal y de región hipotalámica en el primer caso; ecografía gonadal o suprarrenal, estudio genético, etc, según la patología sospechada, en el segundo.

#### 2.5. Tratamiento

El tratamiento de la PP debe estar encaminado a solucionar la causa que la provoca. En la PP periférica por quistes ováricos simples no es necesario tratamiento, pues cursan de forma transitoria y autolimitada.

Se utilizan los antagonistas de la GnRH para el tratamiento de la PP central cuando es idiopática o cuando no se puede resolver la causa (por ejemplo una encefalopatía), en administración intramuscular depot.

Los resultados más favorables sobre la talla adulta se han obtenido en las niñas con edad de inicio inferior a seis años, con un beneficio de 9-10 cm sobre las no tratadas. Aquellas que inician pubertad entre 6 y 8 años obtienen un beneficio más moderado, entre 4 y 5 cm, y no obtienen beneficio alguno las que inician la pubertad después de haber cumplido los 8 años, aunque en alguna ocasión se prescriben por motivos psicosociales.

### 3. Telarquia precoz aislada

Se define telarquia precoz aislada cuando aparece el botón mamario en las niñas de menos de ocho años sin ningún otro signo de pubertad. En muchas ocasiones regresa espontáneamente, en otras permanece igual y sólo en un 10% de los casos evoluciona hacia una PP verdadera.

No se conoce su patogenia pero se han implicado varios mecanismos para explicar este desarrollo mamario precoz: hipersensibilidad estrogénica, contaminación estrogénica alimentaria, activación transitoria del eje hipotálamohipofisario con producción excesiva de FSH, producción exagerada suprarrenal de precursores estrogénicos...

El diagnóstico es clínico: la talla es concordante con la genética, la velocidad de crecimiento es normal y la edad ósea no está avanzada. La mucosa vulvar es infantil, sin signos de estrogenización (ni cambios de coloración ni flujo vaginal).

Normalmente no hacemos ningún examen complementario, y si se hacen, las gonadotropinas tanto basales como tras estímulo con leuprolide son prepuberales. En la ecografía el tamaño del útero es infantil, sin señales de presencia de endometrio.

No requiere ningún tratamiento. Por el riesgo de evolucionar hacia PP deben ser revisadas estas niñas periódicamente. Si la velocidad de crecimiento se acelera y la edad ósea se adelanta se determinarán los niveles séricos de estradiol y se realizará el test de leuprolide.

### 4. Menarquia precoz

La menarquia precoz aislada es la entidad más rara, en la que niñas menores de ocho años presentan sangrado vaginal cíclico sin acompañarse de otros signos puberales, iniciando la verdadera pubertad a una edad normal.

La etiología es desconocida, especulándose las mismas causas que en la telarquia precoz aislada.

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de sangrado vaginal (infecciones, cuerpos extraños, traumatismos, tumores, pólipos, abusos sexuales...).

Como en el caso de la telarquia precoz no requiere tratamiento pero se deben revisar estas niñas periódicamente para descartar progresión a PP verdadera.

### 5. Pubarquia precoz aislada

Se define como la aparición de vello púbico, sin otros signos de pubertad, antes de los ocho años en las niñas y de los nueve en los niños. A veces se acompaña de axilarquia (vello axilar), acné leve, seborrea, sudor y olor corporal. Es mucho más frecuente en la mujer.

#### 5.1. Etiología

##### 5.1.1 Con hiperandrogenismo

La pubarquia precoz puede ser el primer síntoma de un hiperandrogenismo en la infancia, que puede estar causado por distintas enfermedades:

- Formas no clásicas o tardías de hiperplasia suprarrenal congénita: son las entidades que con más frecuencia en nuestro medio producen hiperandrogenismo en la infancia. La gran mayoría son debidas al déficit de la enzima 21-hidroxilasa y producen un hiperandrogenismo leve.
- Tumores productores de andrógenos (en ovario, suprarrenales o ectópicos). Producen altos niveles de andrógenos de forma aguda por lo que se sospechan cuando hay una rápida progresión del vello, acné quístico, velocidad de crecimiento acelerada, incremento en la musculatura, voz grave, clitoromegalia en la niña o crecimiento del pene en el niño.

– Exposición a andrógenos farmacológica o tóxica: por ejemplo, cremas de testosterona utilizadas para el tratamiento del micropene o transmitidas en contacto piel con piel por el padre que está en tratamiento por hipogonadismo, anabolizantes utilizados en anemias, etc.

### 5.1.2. Sin hiperandrogenismo

Cuando no encontramos hiperandrogenismo ni ninguna alteración hormonal diagnosticamos “adrenarquia precoz idiopática”. Es la causa más frecuente de pubarquia precoz y mucho más frecuente en niñas que en niños. Evoluciona lentamente, la velocidad de crecimiento está moderadamente acelerada y la edad ósea puede estar ligeramente adelantada pero no va a repercutir negativamente en la talla adulta. Podría ser el primer signo del hiperandrogenismo funcional que sufren muchas mujeres dos o tres años tras la pubertad y que no se sabe si es una enfermedad o una variante de la normalidad.

La adrenarquia precoz es más frecuente en niñas de bajo peso al nacer para su edad gestacional que experimentan una exagerada recuperación postnatal. En estas niñas se acompaña de pubertad y menarquia adelantadas y se considera como una expresión más del síndrome metabólico o de resistencia insulínica.

## 5.2. Protocolo de estudio

### 5.2.1. Antropometría y edad ósea

Recordemos que los andrógenos, al igual que los estrógenos, producen, cuando su nivel es clínicamente significativo, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea. Por lo tanto, en la exploración física inicial debemos medir la talla, calcular su percentil y compararlo con los de las tallas de los padres. Si los percentiles de talla son concordantes con los genéticos y la edad ósea concordante con la cronológica, revisamos al niño en tres meses y calculamos la velocidad de crecimiento y ver si está acelerada (generalmente mayor de 6 cm/año).

### 5.2.2. Determinaciones hormonales.

En la pubarquia precoz aislada determinamos los niveles sanguíneos de andrógenos. Los niveles normales en la infancia son testosterona  $<0,6$  nmol/l, androstendiona  $<4,2$  nmol/l y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)  $< 5$  mcmol/l. En la adrenarquia precoz idiopática los niveles de andrógenos son normales (únicamente nos podremos encontrar en ocasiones el DHEAS ligeramente aumentado).

### 5.2.3. Estudio etiológico

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa se diagnostica con la prohormona 17-hidroxi-progesterona, ya que los andrógenos pueden estar normales o ligeramente elevados, solapándose con los niveles que obtenemos en una adrenarquia idiopática. Si es mayor de 15 ng/ml (45 nmol/l) es diagnóstica y si es menor 1 ng/ml (3 nmol/l) se excluye el diagnóstico. Cuando obtenemos valores intermedios necesitamos determinarla tras estímulo con ACTH.

Si hay sospecha de origen tumoral (clínica muy florida y abrupta) o niveles de andrógenos muy elevados (androstendiona  $> 20$  nmol/l, DHEAS  $>20$  mcmol/l, testosterona  $> 6$  nmol/l) se completará el estudio con ecografía y/o TAC abdominal.

## 5.3. Tratamiento

El tratamiento es el de la enfermedad de base. En el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita es hidrocortisona, aunque no tratamos todos los casos, solo aquellos en los que la edad ósea está muy adelantada y hay riesgo de compromiso de la talla adulta. La adrenarquia precoz idiopática no requiere tratamiento.

## CONCLUSIONES

- Se considera precoz el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de ocho años en niñas y nueve años en niños. Por encima se considera normal.
- El inicio puberal se define clínicamente cuando el volumen testicular llega a 4 ml en el varón y aparece el brote mamario en la mujer.
- Hay que distinguir los niños que consultan por pubertad precoz de los que lo hacen por caracteres sexuales precoces aislados, pues el manejo es totalmente distinto.
- Hay que priorizar para su estudio aquellos niños que presenten talla alta (en relación a su talla genética), aceleración de la velocidad de crecimiento, avance de la edad ósea, aparición abrupta de los caracteres sexuales o rápida progresión.
- En niños con pubertad precoz hay que determinar si es de origen central o periférico, investigar la etiología precisa y tratarla de forma adecuada.
- En las formas centrales de pubertad precoz podemos utilizar inhibidores de la GnRH para mejorar el pronóstico de talla adulta o con fines psicosociales.
- Las niñas que consultan por telarquia o menarquia aisladas no requieren estudio ni tratamiento pero sí vigilancia pues algunas evolucionan a una pubertad precoz.
- En los casos de pubarquia aislada hay que hacer el diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protocolo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:193-204. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
- Ibanez L, Marcos MV. Hiperandrogenismo. Protocolo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:76-86. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
- Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1:164-74.
- Chauhan A, Grissom M. Disorders of childhood growth and development: precocious puberty. FP Essent. 2013;410:25-31.
- Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16:31-6.
- Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res. 2009;71 Suppl 1:64-7.
- Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2008;159 Suppl 1:S3-8.
- Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008; 358: 2366-77.
- Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009;123:e752-62.