

CARACTERIZACIÓN DE PUBERTAD PRECOZ EN PACIENTES FEMENINAS DE TRES INSTITUCIONES DE CALI, COLOMBIA

Liliana Mejía de Beldjenna¹

RESUMEN

Introducción: Durante la pubertad se realiza una secuencia de eventos que llevarán al individuo a su madurez en el desarrollo físico, sexual y emocional. Este periodo incluye la aparición de características sexuales secundarias así como el crecimiento, desarrollo y maduración de los órganos sexuales primarios. Se considera que la pubertad es precoz (PP) cuando el crecimiento mamario (telarquia) ocurre antes de los 8 años de edad, el vello púbico (pubarquia), antes de los 9 años y la menarquia (primera menstruación), antes de los 10 años. **Materiales y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo sobre el análisis de las historias clínicas de 50 pacientes femeninas que consultaron por sospecha de pubertad precoz en tres instituciones de Cali, durante el periodo 2000-2003. El diagnóstico de PP de origen central se confirmó por la aparición de telarquia precoz y por la respuesta positiva a la prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GHZ). En el análisis estadístico se utilizó χ^2 mediante análisis STATA EPI INFO. **Resultados:** Se trató de pacientes con escolaridad promedio tercero de primaria, principalmente de zona urbana, de estratos socioeconómicos 2-3. Las edades promedio fueron, a la consulta 7,8 años $\pm 1,31$ y al inicio de telarquia, 6,8 $\pm 1,8$ años. El 96% de las pacientes tenían telarquia prematura. El 70% consultaron por aparición de vello púbico, con edad promedio de 7,15 años $\pm 1,32$ años. El 64% tenían olor axilar, 42% leucorrea y 16%, vello axilar. Se les realizó prueba de estimulación con GnRH a 45 de ellas, cuya respuesta fue compatible con PP central por valores de LH en cualquier tiempo por encima de 5 mUI/L. Los niveles de LH más altos posestímulo fueron a los 30', 17,1 mUI/l (moda 4,1) y FSH a los 60', 11,89 mUI/L (moda 11,4). La edad ósea promedio al momento del diagnóstico, determinada en todas, fue de 9,5 años, con una maduración ósea de 1,66 años por encima de la edad cronológica por el método de Greulich y Pyle; 83,5% de las pacientes tenían PP idiopática, con resonancia nuclear magnética (RNM) normal, 12,5%, la PP era secundaria a lesiones del sistema nervioso central (SNC), y 4% PP periférica, por quiste de ovario e hiperplasia adrenal tardía en 1 paciente que luego evolucionó a pubertad precoz central, 48% tenían cambios en el ultrasonido pélvico. Todas recibieron manejo con análogos de GnRH y solo el 6% menstruaron durante el tratamiento al inicio del mismo. **Discusión:** Se evidenció la aparición de PP femenina cada vez en edades más tempranas, poniendo en riesgo su integridad y madurez tanto física como emocional; debemos estar atentos a la aparición de estos signos fuera del rango normal,

¹ MD. Endocrinóloga pediatra de la Fundación Hospital Infantil Club Noel, del Centro de Endocrinología y Metabolismo y de la Fundación Clínica Valle del Lili. Docente de las universidades Libre, ICESI y CES Cali, Colombia

para tomar las medidas pertinentes y evitar así menarquias tempranas con deterioro de talla final y alteraciones psicológicas secundarias. Esta muestra no representa una prevalencia ni incidencia de la población de Cali.

Palabras clave: Telarquia, menarquia, pubertad precoz central, prueba con hormona liberadora de gonadotropinas.

STUDY OF PRECOCIOUS PUBERTY EN GIRLS ATTENDING THREE MEDICAL CLINICS IN CALI, COLOMBIA

ABSTRACT

Introduction: A sequence of events occur during puberty, leading to individual maturity in physical, sexual and emotional development. This period includes the appearance of secondary sexual characteristics and growth, development and maturation of primary sexual organs. Diagnosis of precocious puberty (PP) is done when breast growth (thelarche) occurs before age 8, pubic hair (pubarche) before age 9 and first menstruation (menarche) before age 10. **Materials and methods:** This is a retrospective study of 50 selected medical records of girls attending clinics from three institutions in the city of Cali, during 2000-2003. Aim of the study was to describe and analyze the different manifestations of female PP. The diagnosis of central PP was confirmed by the appearance of early thelarche and positive response to stimulation test with gonadotropin releasing hormone (GnRH). There were cases of peripheral precocious puberty (adrenarche and pubarche as the only symptoms) were not included in the analysis. Chi² was used in the statistical analysis using STATA analysis EPI INFO. **Results:** Average schooling of patients was third grade, coming mainly from urban areas and from low socioeconomic strata. The average ages at consultation were $7,8 \pm 1,31$ and for early thelarche, $6,8 \pm 1,8$ years. 96% of patients had premature thelarche. 70% consulted for appearance of pubic hair, with an average age of $7,15 \text{ years} \pm 1,32 \text{ years}$, 64% had axillary odor, 42 % had vaginal discharge and 16%, axillary hair, 45 of them underwent GnRH stimulation test; the response was compatible with central PP by LH values above 5 mIU / mL at any time. The higher LH levels after stimulation were at 30', 17,1 mIU / ml (4,1 mode) and FSH in the 60th minute, 11,89 mIU / mL (mode 11,4). The average bone age at diagnosis, determined in all, was 9,5 years, with a skeletal maturity of 1,66 years over chronological age. 83.5% of the patients had idiopathic PP, with normal magnetic resonance imaging (MRI); in 12.5%, PP was secondary to lesions of the central nervous system (CNS) and peripheral PP in 4% was associated with ovarian cyst and late adrenal hyperplasia in one patient each. 48% had changes in pelvic ultrasound. All received management with GnRH analogues and only 6% menstruated during beginning of treatment. **Discussion:** The emergence of female PP was increasingly evidenced in younger age, jeopardizing their integrity and maturity both physically and emotionally; we must be alert with the appearance of these signs outside the normal range, for taking appropriate steps to avoid early final low height and secondary psychological disorders. This sample does not represent prevalence or incidence of the population of Cali.

Keywords. Thelarche, menarche, central precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone test.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) es definida como la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en las niñas (2 desviaciones estándar por debajo de la edad promedio del inicio de la pubertad) o 9 años en los niños (cuando el volumen testicular es igual o mayor a 4 ml ó el diámetro longitudinal igual o mayor a 2,5 cm) o la aparición de menarquia en las niñas ocurre antes de los 10 años de edad. Esto puede ocurrir por el inicio temprano de la función del eje endocrino involucrado en la maduración sexual o por una alteración fuera de dicho eje. Esta definición se basó en edades tempranas límites de inicio de pubertad en diferentes poblaciones y se tuvieron en cuenta las diferencias étnicas, derivadas en base a estudios hechos en poblaciones con desarrollo puberal normal por Marshall y Tanner desde 1970 y por Largo y Prader en 1983 (1,2).

La incidencia de PP se calcula en 1/5.000 –1/10.000 sujetos, con una relación mujeres/varones de 20:1 (2,3). La edad de inicio se ha ido adelantando en los últimos años al parecer por el estímulo de contaminantes ambientales de acción iatrogénica llamados disruptores endocrinos con una tendencia secular autolimitada. Además por la influencia genética en el inicio de la pubertad en la madre o familiares.

Existe una definición de “pubertad adelantada” que se atribuye al inicio del desarrollo puberal alrededor de los ocho años en niñas y los nueve en niños. Se debe manejar dado que, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales, y su manejo terapéutico es semejante a la PP verdadera (3).

La PP verdadera central es el resultado de la activación hipotalámica de la secreción pulsátil de

la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que –como su nombre lo indica- estimula la liberación de las gonadotropinas LH y FSH por parte de la adenohipófisis, que a su vez generarán la producción gonadal de hormonas sexuales (estrógenos y testosterona). Se cree que este incremento en la liberación de GNRH se deba a un incremento de neuronas glutaminérgicas, de Kismetina, GRP54 y de metastina Y de otros genes como factores transformadores del crecimiento α y β entre otros (4).

La PP verdadera es una entidad predominantemente femenina. En las mujeres aproximadamente 95% de los casos son de origen idiopático, más frecuentemente en niñas mayores de 7-8 años, el otro 5% neurogénica (tumores y lesiones del SNC) y más frecuente en menores de 4 años mientras que en los varones la mayoría son secundarios a alteraciones neurológicas desde tumores hasta patología inflamatoria. Cualquier lesión en SNC puede generar ese estímulo de pubertad precoz (tabla 1).

Tabla 1. Causas de pubertad precoz central

A. Idiopática
B. Alteración del sistema nervioso central
Hidrocefalia + mielo meningocele
Hamartoma hipotalámico
Microadenoma pituitario
Pinealoma, ependimoma
Neurofibromatosis (glioma del nervio óptico)
Agenesia del cuerpo calloso
Astrocitoma del quiasma óptico
Hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach)
Otros: encefalitis, encefalocele, hemorragia intracraneal, malformaciones vasculares del sistema nervioso central, tumores del IV ventrículo, silla turca vacía

Como existen hallazgos de PP central neurogénica en edades tardías y debido a los hallazgos de patología intracraneal de origen tumoral o congénito en niñas mayores de siete años, se recomienda el

estudio del SNC en estas niñas, a pesar del adelanto de la maduración normal descrita por muchos autores. De los tumores que causan PP central en niños, el hamartoma hipotalámico es el más común, se comporta como un generador ectópico de pulsos de LH-RH, independientemente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC (3).

Hay ocasiones en que la PP verdadera puede darse como resultado de la exposición por un tiempo definido a una PP periférica, como es el caso la exposición a andrógenos por un manejo inadecuado de una hiperplasia suprarrenal o cuando se ha alcanzado como consecuencia de ello una edad ósea avanzada de 11 años edad en la que pueden suceder cambios puberales clínicos (6,7).

La determinación y confirmación del diagnóstico de PP central estará basada en la clínica y en la respuesta al estímulo de LH Y FSH con la prueba de estimulación con GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) midiendo la respuesta de las gonadotropinas LH y FSH a este estímulo en diferentes tiempos partiendo del basal, 30 minutos (minutos ='), 60' y 90' mostrando un incremento del radio LH/ FSH mayor de 1 o un incremento mayor del que encontramos prepuberalmente de 4-5 mUI /m l de LH y de FSH 2-3m mUI /mL en respuesta a 100mg de GnRH endovenosa, indicando una respuesta puberal de producción de gonadotropinas en los casos de etiología central (2,7) además con una edad ósea (carpograma) adelantada en más de dos desviaciones estándar de la edad cronológica; así se confirmaría el diagnóstico (6).

En las niñas se debe realizar ecografía pélvica que apoyará el diagnóstico y también permitirá ver además de avance puberal, la etiología para descartar quistes o tumores ováricos embrionarios mostrando cambios en la longitud del cuerpo uterino (> 3 cm en fase puberal) y la relación cuerpo/cuello

uterinos, que aumenta con la pubertad (aproximadamente de 1:1 a 2:1) y los cambios en el volumen ovárico mayores de 4-4,5 cc (3). La existencia de microquistes (diámetro < 9 mm) ováricos no es específica del cambio puberal, pudiéndose encontrar en el 53% de las niñas pre púberes normales y en el 63% de las pubertades precoces; caso aparte es el de los quistes de mayor tamaño, con asimetrías asociadas en el volumen ovárico, que son muy sugestivos de PP periférica (quistes autónomos, o síndrome de McCune Albright) (3,7).

Para hacer el diagnóstico de PP verdadera se debe demostrar la presencia de un patrón puberal en la secreción de gonadotropinas; la no respuesta incrementada de gonadotropinas ante el estímulo y ante una clínica clara de pubertad precoz hará sospechar la presencia de una PP independiente de gonadotropinas debida a que esteroides sexuales son segregados de manera autónoma y suprimen la secreción de FSH/LH, generando así concentraciones basales bajas y ausencia de respuesta ante GnRH (7). Establecer la etiología es lo más importante.

En el caso de PP central, el tratamiento se hace con análogos de GnRH que inhiben la liberación de las gonadotropinas y hacen regresar la maduración gonadal. Se utilizan desde 1981 los análogos de la GnRH para el tratamiento de la PP idiopática (8). Ellos son el Pamoato de Triptorrelina, el Acetato de Leuprolide y el Gonadorelyn; tienen un efecto estimulador sobre la secreción de gonadotropinas cuando se utilizan de forma aguda y un efecto inhibitorio cuando se usan de forma crónica (efecto Knobill) produciéndose una desensibilización de la hipófisis al estímulo de la GnRH, llevando a disminución de la liberación de gonadotropinas y la maduración gonadal regresa. El objetivo es disminuir la velocidad de crecimiento a niveles prepuberales y el ritmo de maduración ósea, mejorando el pro-

nóstico de talla final. La aparición del vello púbico se modifica poco (9,10).

La mayoría de los autores recomiendan retirar el tratamiento a los 11 o 12 años de maduración ósea; pero este momento todavía no es claro debido a que se deben valorar múltiples parámetros como la edad cronológica, la talla alcanzada, el tiempo de tratamiento y fundamentalmente, la edad ósea y la madurez mental de la paciente. Se ha descrito que la menarquia aparece a los 6-18 meses tras suspender el tratamiento. Es un tratamiento muy seguro pero no hay datos definitivos sobre los eventos adversos descritos como las reacciones locales, que varían según la vía de administración. También, absorción irregular, reducción de la velocidad de crecimiento, aumento de peso, alteración en el desarrollo de la masa ósea, alteraciones de la función, etc. (3,9).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es retrospectivo y su objetivo es describir y analizar la presencia de PP en 50 pacientes de la consulta de endocrinología pediátrica en tres instituciones de Cali: Fundación Clínica Infantil Club Noel, Centro de Endocrinología y Metabolismo y Fundación Clínica Valle del Lili, durante un periodo de tres años (2000-2003) confirmándose el diagnóstico de PP central como causa de la aparición de caracteres sexuales secundarios precoces (telarca y/pubarca con el incremento de LH >5 mUI/ml ante la prueba con hormona liberadora de gonadotropinas, buscando recalcar la importancia de esta prueba como marcador diagnóstico en los pacientes con sospecha de PP central. Además se analizaron la edad de escolaridad, estrato socioeconómico, edad de aparición de las manifestaciones clínicas de PP (telarquia, pubarquia, menarquia), cambios en edad ósea, respuesta positiva a la prueba con GnRH y

asociación etiológica con cambios hallados a la RMN en SNC (sistema nervioso central: Silla Turca).

Se le realizaron edad ósea y ecografías pélvicas a todas las pacientes y sirvió para ver y descartar etiología periférica o ver cambios que apoyaran el diagnóstico mostrando cambios en la longitud del cuerpo uterino (> 3 cm en fase puberal) y la relación cuerpo/cuello uterinos, que aumentarían en aproximadamente de 1:1 a 2:1 y los cambios en el volumen ovárico mayores de 4-4,5 cc (3). Pero no se consideran como los principales para clínicos para definir solamente la presencia de pubertad precoz. Además del test con hormona liberadora de gonadotropinas para buscar con este la respuesta puberal en PP central, se aplicaron pruebas estadísticas como la estadística descriptiva, análisis riesgo relativo: medida de asociación (EPI INFO).

RESULTADOS

Se analizaron 50 pacientes con diagnóstico confirmado de PP por clínica y por incremento de LH en rango puberal ante prueba de estímulo con GnRH o ante LH basal puberal, que habían consultado por telarquia o por telarquia con pubarquia antes de los 8 años de edad, menstruación antes de los 10 años; a 45 de ellas se les realizó estimulación con GnRH, cuya respuesta fue compatible con PP central; 5 de ellas ya tenían incrementos basales de LH FSH y no requirieron el estímulo con GNRH. El promedio de peso fue 33,09 kg con una desviación estándar (DE) de 7,15 y el promedio de talla de 134,42 cm con una DE de 7,80. Dos de las 50 pacientes tenían PP periférica que luego evolucionó a pubertad precoz central.

Las características generales de los pacientes se pueden ver en la tabla 2. En cuanto a la descripción de los síntomas asociados a PP, se describen en la tabla 3.

Del 96% de pacientes que consultaron por crecimiento mamario precoz, la mediana de aparición de las mismas fue de 8,5 meses previos a la consulta. De ellas, el 56% tenían un estadio de Tanner II mamario a una edad promedio de 7,7 años y el 40% tanner III mamario a una edad promedio de 8 años. Pubarquia Tanner II el 70% de las pacientes que lo tenían con promedio \pm DE de edad de aparición en años $7,15 \pm 1,32$. Muchas de ellas tardaron a la consulta por envío tardío de sus pediatras o porque los padres consultaron tardíamente al considerar normal la presencia de los síntomas (casi un año entre aparición de caracteres y consulta). La mayoría fueron de zona urbana y de escolaridad de tercero de primaria.

Tabla 2. Características generales de las niñas con pubertad precoz

Características generales	N=50
Edad años (síntomas) Promedio \pm DE	6,8 \pm 1,8
Edad años (consulta) Promedio \pm DE	7,8 \pm 1,31
Escolaridad mediana	Tercero primaria (32%)
Procedencia	
Zona urbana	82,2
Zona rural	17,8
Estrato socioeconómico, %	
3	50%
2	18%

El mayor incremento de los niveles de LH al estímulo fue a los 30 minutos, 17.1 mUI/ ml (moda 4.1), los promedios de FSH máximos al estímulo fueron a los 60 minutos de 11.89 mUI/ ml (moda 11.4) ver figuras 1 y 2.

En cuanto a los cambios hallados al ultrasonido, el 48 % de las pacientes tuvieron alteraciones ecográficas como cambios en el volumen ovárico mayores de 4 - 4,5 cc (3) en un 4% se hallaron quis-

tes simples y de ellos solo el 8,5% tenían cambios en crecimiento uterino.

Tabla 3 Distribución de los síntomas asociados a pubertad precoz

Síntomas	N= 50
Telarquia %	96
Tiempo de aparición meses	8,5
Edad aparición, promedio \pm DE	6,8 \pm 1,8 años
Pubarquia, %	70
Tiempo de aparición, meses	6.6
Edad aparición ,promedio \pm DE	7,15 \pm 1,32 años
Menarquia, %	8
Edad aparición, promedio \pm DE	6,7 \pm 2,5 años
Vello axilar, %	16
Olor axilar, %	64
Leucorrea, %	42

El promedio de edad ósea encontrado al momento del diagnóstico en todas las pacientes fue de 9,5 años, hallándose en años de adelanto 1,6 años \pm (1 mes a 5,75 DE en años) de diferencia por el método de Greulich y Pyle, leído por endocrinología pediátrica.

Se realizó RMN en todas las pacientes, hallándose que en el 83,5% no habían alteraciones, clasificándose así como PP Idiopática; en el 12,5% se hallaron lesiones a nivel del SNC (3 micro adenomas, 1 astrocitoma, 1 quiste de hipófisis y 1 caso con depresión de la silla turca) definiéndose como PP neurogénica. Dos casos (4%) tenían PP periférica por quiste de ovario una y otra por hiperplasia suprarrenal congénita tardía que luego evolucionó a pubertad precoz central.

Todas recibieron manejo con análogos de GnRH y solo el 6% menstruaron una vez durante el tratamiento al inicio del mismo. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas, la tendencias es de que a mayor madurez ósea

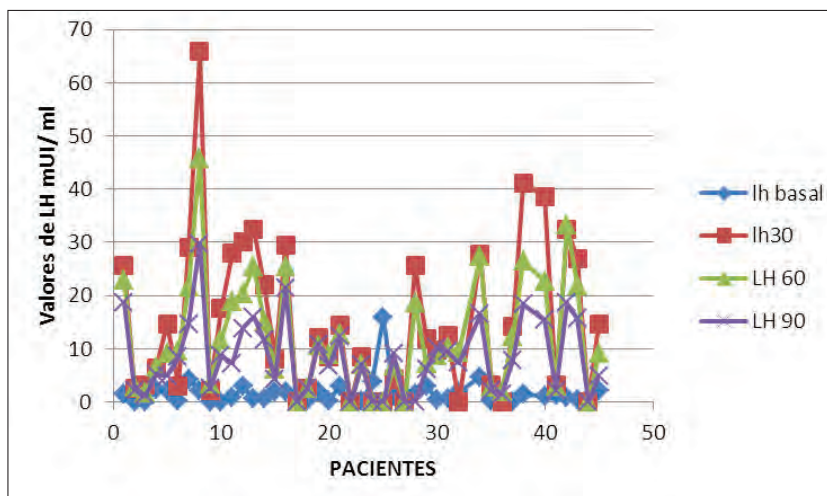


Figura 1. Curva de LH post estímulo con Hormona Liberadora de Gonadotropinas

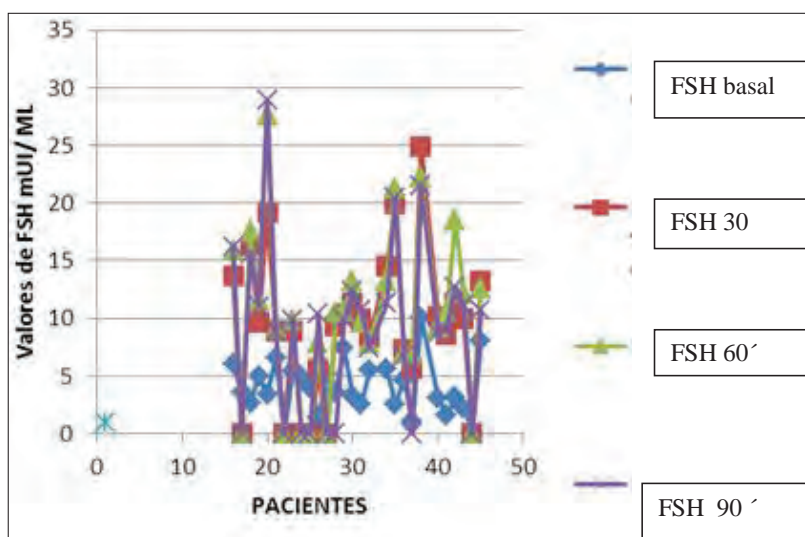


Figura 2. Curva de FSH post estímulo con Hormona Liberadora de Gonadotropinas

mayor probabilidad de encontrar cambios a nivel de genitales internos femeninos, ya que el riesgo de presentarlos es de 1,24 IC (0,72-2,11) $P=0,45$, al igual que la tendencia es que a mayor madurez ósea mayor es la probabilidad de tener un mayor tanner de mamas TIII ya que el riesgo hallado es de 1,35IC (0,8555-2,13) $p=0,24$.

DISCUSIÓN

Podemos ver con este estudio como la tendencia a la aparición de caracteres sexuales secundarios en nuestras niñas de manera anormal se presenta cada vez en edades más tempranas, presentándose

una edad de aparición de síntomas en promedio de $\pm 6,8 \pm 1,8$ años de edad, poniendo en riesgo la integridad física, la madurez física y emocional de nuestras pacientes, debemos estar atentos a la aparición de ellos fuera del rango normal catalogándose como PP para tomar las medidas pertinentes buscar etiología y dar tratamiento oportuno y evitar así menarcas tempranas, deterioro de talla final y alteraciones psicológicas secundarias y los riesgos de abuso sexual.

Nuestras niñas consultaron casi un año más tarde de la aparición de los caracteres sexuales (a la edad en años de consulta en promedio de $\pm 7,8 \pm 1,31$ años), haciendo pensar esto que puede ser un desconocimiento por parte de los padres y/o del personal de salud de los tiempos de aparición normales de la pubertad actualmente. Consideramos, como lo describe la literatura, la etiología es mayormente idiopática como también lo confirma el haberlo encontrado en el 83,5 % de nuestras niñas. Se debe confirmar con test con luteoliberina para establecer la causa central o periférica.

El impacto de este estudio radica en que no se han descrito estudios epidemiológicos, ni estadísticas claras en Colombia en cuanto a la prevalencia o caracterizaciones de poblaciones colombianas con PP, siendo este una caracterización de una población de pacientes del suroccidente colombiano, donde somos sitio de referencia para la consulta de endocrinología pediátrica. Pudiendo contribuir un poco así a la estadística de presentación en regiones de nuestro país.

REFERENCIAS

1. Delamerre -Van de Waal HA, Secular trend of timing of puberty in Abnormalities in puberty: Scientific and clinical advances endocrine. Dev Basel Karger 2005; 8:1-14.
2. Partsch J, Sippell WG. Pathogenesis and Epidemiology of precocious puberty .Effects of exogenous oestrogens. Human Reproduction Update.2001; 7 (suppl 3):292-302.
3. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediatr.2011; 1:193-204.
4. Report from the 6th Puberty conference .26-28 May 2005 – Evian – France Organized by Dr. Michel L. Aubert. 2nd Session Puberty in a mechanistic perspective: Genetic and Neuroendocrine Aspects. Drs Allan Herbison (NZ), Kathleen Whitlock (USA), Sergio R. Ojeda (USA), Nelly Pitteloud (USA), William Crowley (USA), Ilpo Hutaniemi (UK).
5. Haber HP, Mayer EL. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. Pediatr Radiol. 1994; 24(suppl 5):339.
6. Carel JC, Lahlou N, Roger M .Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update.2004; Vol. 10(suppl 2):135-47.
7. Sperling MA. Puberty and its disorders in the female. Rosenfield Robert, Cooke David, Radovick Sally. CHAPTER 15.Pediatric Endocrinology fourth edition 2014.
8. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL and Cutler GB, Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LH-RH Agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab .1981; 52:370-372.
9. Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y adelantada en niñas. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010.Madrid: Exlibris Ediciones; 2010: 45-54.
10. Carel JC, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M, on behalf of the members of the ESPE-LWPES. GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Pediatrics 2009; 23:e752- e762.

Recibido: Junio 20, 2015

Aprobado: Agosto 31, 2015

Correspondencia

Liliana Mejía
lmameza2@yahoo.com