

Menarquia precoz como expresión de una pubertad precoz secundaria

M. Álvarez Casaño¹, J. M. Ledesma Albarrán²

¹MIR-Pediatría. Hospital Materno Infantil Regional Universitario de Málaga. España.

²Pediatra. EAP Las Delicias. Málaga. España.

PUNTOS CLAVE

- La pubertad precoz consiste en la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los niños¹.
- Ante un adelanto en el desarrollo de los caracteres sexuales debemos valorar el diagnóstico diferencial con las distintas variantes de la normalidad. Aunque la edad de aparición esté dentro de los límites normales, una pubertad rápidamente progresiva nos debe alertar.
- El principal diagnóstico diferencial se debe realizar entre la pubertad precoz central (PPC) y la pubertad precoz periférica (PPP).
- Para llegar al diagnóstico debemos considerar datos clínicos, analíticos y radiológicos.
- El tratamiento tiene como objetivo enlentecer el desarrollo puberal, y preservar el potencial de crecimiento que permita al paciente alcanzar una talla final adecuada. El tratamiento variará en función de la etiología de la pubertad precoz.

CASO CLÍNICO

Niña de siete años y medio, que acude a la consulta de su pediatra porque ha tenido la menarquia. Al realizar la anamnesis nos cuenta que a los seis años y medio inició la pubarquia, y a los 7 años comenzó con la telarquia.

Entre sus antecedentes personales y familiares no hay datos destacables.

En la exploración física se observa un peso de 28,4 kg (p52) y una talla de 128 cm (p53). El estadio puberal de Tanner es: desarrollo mamario IV, pubarquia III y axilarquia I (Figuras 1 y 2).

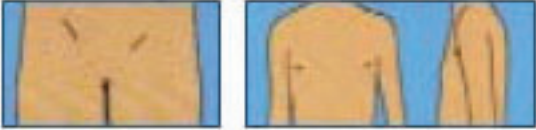
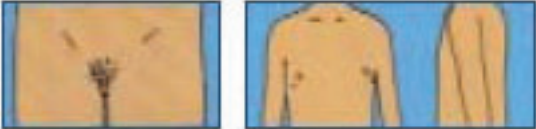
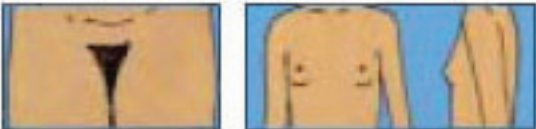


Se realiza una analítica de sangre con hemograma, bioquímica, perfil tiroideo, cortisol, perfil lipídico y hormonas sexuales basales, así como una radiografía de la muñeca izquierda para determinar la edad ósea y una ecografía abdominopélvica. En los resultados analíticos destaca una clara elevación de las gonadotropinas (hormona luteinizante [LH]: 2,43 mUI/ml, hormona foliculoestimulante [FSH]: 6,08 mUI/ml) y 17-beta estradiol: 76,23 pg/ml. En la radiografía se observa un adelanto de la edad ósea, siendo esta de 11 años, (edad cronológica de siete años y medio).

En la ecografía se observan datos compatibles con un estado puberal (relación cuerpo/cuello uterino > 1, una longitud uterina aumentada (> 3,5-4 cm), volumen ovárico > 1,5 cc y la existencia de línea endometrial).

Evaluando conjuntamente los resultados analíticos y la anamnesis, se decide realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal, en la que se diagnostica una gran masa quística supraselar, sugestiva de quiste aracnoideo, que provoca hidrocefalia triventricular y comprime completamente el área hipotalámica y quiasma.






Ante los hallazgos obtenidos, podemos decir que se trata de una pubertad precoz central, y dentro de las posibles causas la situaríamos en las causas secundarias a alteraciones del sistema nervioso central (SNC), en este caso; un quiste aracnoideo de gran tamaño.

En cuanto al tratamiento, el uso de agonistas de la GnRH para conseguir la supresión del eje y así frenar el avance de la pubertad, es algo controvertido actualmente. Sin embargo, nuestra paciente cumplía cuatro de las indicaciones: tener una edad ósea más de dos años por encima de la edad cronológica, mal pronóstico de la talla final, rápida progresión puberal y probable afectación psicológica. Por lo cual se inició tratamiento con triptorelina depot intramuscular de forma mensual.

	Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.
	Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	Estadio 5. Pecho adulti, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Fuente: Tembory Molina MC. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11;s127-s142.

Figura 1. **Escala de Tanner en niñas**

	Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.
	Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
	Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Fuente: Tembory Molina MC. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11;s127-s142.

Figura 2. **Escala de Tanner en niños**

DISCUSIÓN

El inicio de la pubertad viene determinado por el aumento del tamaño testicular en los niños y por la aparición de la telarquía en las niñas. Podemos hablar de pubertad normal cuando la aparición de los caracteres sexuales secundarios se produce entre los 8-13 años en las niñas y entre los 9-14 años en los niños¹.

Por tanto, nos referiremos a pubertad precoz cuando la aparición de los caracteres sexuales secundarios se produce antes de los ocho años en las niñas y antes de los nueve años en los niños.

Entre pubertad normal y pubertad precoz se encuentra una entidad con riesgo intermedio, que sería la pubertad adelantada, en la cual la pubertad se inicia entre los 8-9 años en las niñas y los 9-10 años en los niños.

Tanto la pubertad precoz como la pubertad adelantada son mucho más frecuentes en niñas.

La importancia del diagnóstico precoz viene determinada porque se produce una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, lo cual conduce a una fusión temprana de las epífisis y, por tanto, a un compromiso de la talla adulta, pudiendo resultar en una talla baja.

De igual modo, una pubertad que comienza a ser rápidamente progresiva es también un signo de alarma y puede orientarnos a la existencia de determinados procesos patológicos (Tabla 1).

En la valoración de un paciente con sospecha de pubertad precoz debemos realizar una evaluación diagnóstica, comenzando con una anamnesis detallada en la que recojamos la cronología en la aparición de los caracteres sexuales, así como el tiempo que ha transcurrido. En la exploración física se determinan los parámetros antropométricos, el estadio puberal de Tanner (Figuras 1 y 2), y los datos de virilización o feminización. En el caso de nuestra paciente, tenía un estadio de Tanner correspondiente a

un desarrollo mamario prácticamente completo y una pubarquia en estadio III.

Determinamos la edad ósea mediante una radiografía de la muñeca izquierda. Nuestro caso presentaba un adelanto de la edad ósea de tres años con respecto a la edad cronológica.

Se deben determinar los niveles séricos de estradiol y testosterona, andrógenos suprarrenales, y las gonadotropinas (LH y FSH) basales o tras estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta última nos permite diferenciar entre una PPC (incremento de LH y FSH, cociente LH/FSH > 1), de una PPP (inhibición de las gonadotropinas) (Figura 3).

La realización de la RMN craneal de forma sistemática a todas las niñas con PPC está en entredicho, puesto que, a diferencia de los varones, en los que siempre estaría indicada, la causa más frecuente de PPC en niñas es la idiopática. Por ello, se propone no realizar RMN craneal a niñas entre 6-8 años con PPC^{2,3}.

Sin embargo, en nuestra paciente sí la realizamos, puesto que aunque el inicio de la pubertad fue a los siete años presentó una evolución rápidamente progresiva, signo que siempre debe ser indicación de realización de RMN craneal.

Una vez se confirme una PP, debemos realizar el diagnóstico diferencial entre la PPC, la cual se produce por una activación del eje hipotálamo-hipofisogonadal, o la PPP, en la que existe un aumento de esteroides sexuales por una vía distinta al eje HHG, el cual está suprimido.

En el caso de nuestra paciente, existía una elevación de las gonadotropinas hipofisarias, lo cual indica que estamos ante un caso de PPC⁴.

La causa más frecuente de PPC en niñas es la PPC idiopática (se ha descrito hasta en un 90% de los casos), mientras que en los niños son más frecuentes las causas orgánicas.

Dentro de la PPC Idiopática, se ha visto una asociación familiar, en las que existe mutaciones activadoras del sistema de las kisspeptinas (se trata de una vía neuronal productora de péptidos

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la PPC progresiva y PPC no progresiva

	PPC progresiva	PPC no progresiva
Criterios clínicos		
Progresión de estadios	3-6 meses acelerada > 6 cm/año	Estabilidad o progresión normal para la edad
Velocidad crecimiento	Avanzada > 1 año inferior a la talla genética	Adecuada a la edad cronológica en el rango de la talla genética
Edad ósea		
Pronóstico talla final		
Desarrollo uterino		
Ecografía pélvica	Volumen uterino > 2,5 ml o longitud > 35 mm	Volumen uterino < 2,5 ml o longitud > 35 mm
Niveles hormonales		
Estradiol	Elevados/normales	Bajos

Fuente: Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-7.

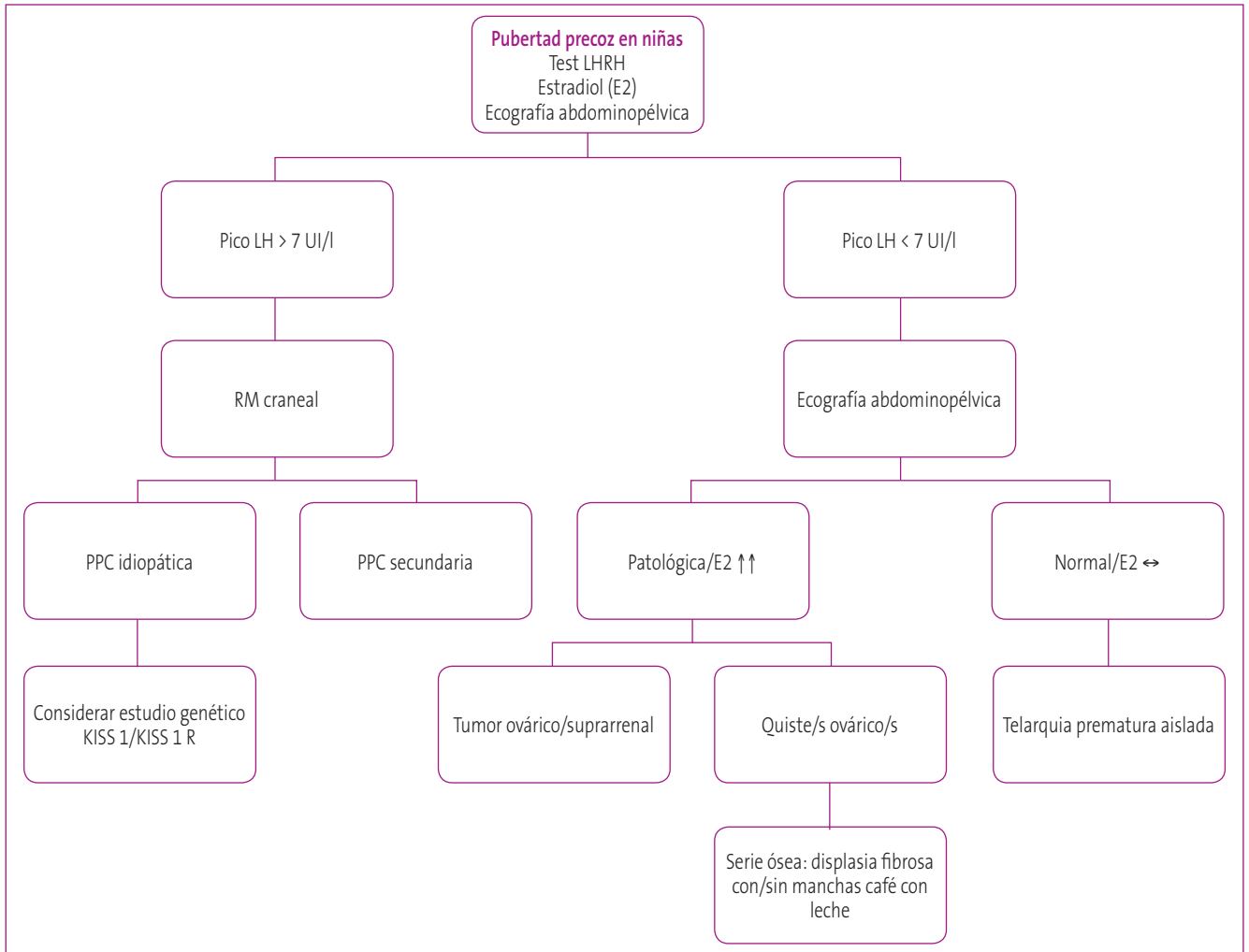


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de PP en niñas⁴

que actúan como determinantes del inicio puberal)³. Por otro lado, se ha descrito un aumento de la pubertad precoz idiopática en niñas tras una adopción internacional (Tabla 2).

Para poder hablar de una PPC idiopática, debemos descartar las causas que puedan dar lugar a una PPC secundaria^{3,4}:

- La más frecuente es el **hamartoma hipotalámico**, una malformación congénita benigna que incluye neuronas productoras de GnRH. Se diagnostica mediante RMN, en la que se observa una masa pediculada que cuelga del hipotálamo detrás del quiasma óptico. No crecen o lo hacen lentamente.
- Los **tumores cerebrales** como el craneofaringioma, el glioma hipotalámico o el glioma del nervio óptico, los cuales también detectaríamos mediante la realización de RMN craneal.
- Las **anomalías congénitas del SNC**, como el mielomenigeocele, la hidrocefalia...

- Las **lesiones quísticas** como el quiste aracnoideo, etiología que se confirmó en nuestra paciente.
- Finalmente, las alteraciones del sistema nervioso central producidas por **infecciones, irradiación craneal o lesiones vasculares** también son causa de PPC secundaria, puesto que dichas lesiones parecen alterar las señales inhibitorias que recibe el hipotálamo, lo cual produce una reactivación del eje, y con ello el inicio de la pubertad.

En cuanto al **tratamiento** de la PPC, el objetivo es frenar la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG), y los más utilizados son los agonistas de la GnRH, ya que, tras una breve estimulación del eje, producen una desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, inhibiendo la producción de LH/FSH. Sin embargo, existe gran controversia sobre las indicaciones para el empleo de dicho tratamiento, por lo que se debe realizar una valoración individual de cada paciente. Las indicaciones generales para iniciar tratamiento son:

Tabla 2. Etiopatogenia de la pubertad precoz

Pubertad precoz central	Pubertad precoz periférica
Idiopática: <ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Familiar • Tras adopción internacional 	Función gonadal autónoma: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome McCune Albright • PP familiar del varón o textototoxicosis • Quistes ováricos
Genética: <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones activadoras en KISS1 • Mutaciones activadoras en KISS1R (GPR54) • Mutaciones inactivantes en MKRN3 (de origen paterno) 	Tumores gonadales: <ul style="list-style-type: none"> • Ovario: células de la granulosa, células de la teca, celularidad mixta • Testículo: células de Leydig, células de Sertoli (asociado a síndrome de Peutz-Jeghers), otros (restos adrenales, etc.)
Secundarias a alteraciones del SNC: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores: hamartoma hipotalámico, craneofaringioma, otros (astrocitoma, glioma, ependimoma, pinealoma, neublastoma) • Anomalías congénitas: hidrocefalia, mielomeningocele, defectos del desarrollo del cerebro medio • Lesiones quísticas: quiste aracnoideo, glial o pineal, quiste hidatídico • Infecciones: meningitis, encefalitis, abscesos • Irradiación craneal • Lesiones vasculares • Lesiones del SNC de otro tipo 	Exposición o ingesta de estrógenos exógenos
Asociadas a determinados cuadros sintomáticos: <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis • Síndrome de Russel-Silver • Síndrome de Beuren-Williams • Síndrome de Cohen • Disomía uniparental materna del cromosoma 14 	Tumores productores de β -hCG (solo en varones): <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoblastoma • Pinealoma • Germinoma • Coriocarcinoma
	Patología suprarrenal: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita • Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma)
	Hipotiroidismo primario severo
	Resistencia generalizada a los glucocorticoides

Fuente: Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatría Integral*. 2011;XV:523-43.

- Edad cronológica menor de siete años en las niñas u ocho años en los niños.
- Pronóstico de la talla final alterado.
- Alteraciones psicosociales importantes.
- Adelanto de la edad ósea dos años por encima de la edad cronológica.
- Una PP rápidamente progresiva.

De igual modo, el momento de suspender el tratamiento también es un tema controvertido. Se recomienda suspenderlo cuando la edad ósea sea de 12 años en las niñas o de 13 años en los niños, para así permitir que se produzca un adecuado estirón puberal y preservar una buena talla adulta^{1,5}.

En nuestro caso, se inició tratamiento con triptorelina intramuscular de manera mensual, puesto que presentaba una edad ósea mayor a dos años respecto a la edad cronológica y un pronóstico de talla final baja, pero sobre todo se trataba de una pubertad rápidamente progresiva, lo cual determina la necesidad de frenar el avance.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad precoz. *An Pediatr Contin*. 2006; 4:79-87.
2. De la Fuente García A, Fernández Rodríguez B, García Pimentel B. Aproximación a la pubertad precoz: resumen de un caso. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2010;3:10-5.
3. García H, Youlton R, Burrows R, Catanni A. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev Méd Chile*. 2003;131:95-110.
4. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:336.e1-336.e13.
5. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011;1:193-204.