

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Principales características de la pubertad normal y patológica

DRA. ANDREINA CATTANI ORTEGA
Profesor Auxiliar de Pediatría
Departamento de Pediatría

Se define como pubertad al periodo de transición durante el cual ocurre una serie de cambios somáticos, hormonales y psíquicos que transforman al niño en un individuo maduro en sus aspectos físico, psíquico y sexual. En este artículo nos referiremos fundamentalmente a los cambios físicos y endocrinológicos de la pubertad.

Los cambios puberales obedecen a la maduración o reactivación de dos ejes endocrinos: la del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal o adrenergia y la del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal o gonadotropía.

La adrenergia ocurre alrededor de los seis a ocho años de edad y precede a la gonadotropía en aproximadamente dos años. Se caracteriza histológicamente por un aumento del grosor de la zona reticular de la corteza suprarrenal y bioquímicamente por un aumento de las vías enzimáticas que llevan a la formación de andrógenos. A esa edad, la adrenergia se puede manifestar por un cambio en el olor del sudor, que adquiere las características propias del adulto. Posteriormente, en el púber, contribuye a la aparición del vello corporal, púbico y axilar especialmente.

El mecanismo de producción de la adrenergia es incierto, puesto que en el aumento de la producción de estos andrógenos intervendría no sólo la ACTH, sino también otra hormona, probablemente de origen hipofisiario, que estimularía específicamente la zona reticular. Si bien es cierto que la adrenergia tiene relación temporal con la gonadotropía,

estos eventos son independientes y regulados por mecanismos diferentes.

En relación al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, la pubertad representa la culminación de un proceso madurativo que se inicia en la vida intrauterina.

El periodo prepuberal se caracteriza por una baja producción de hormona foliculo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y de esteroides sexuales. Esto se debe a la alta sensibilidad hipotálamo-hipofisiaria, a la acción inhibitoria ejercida por los esteroides sexuales y a factores inhibitorios intrínsecos del SNC. La elevada sensibilidad a estas sustancias comienza a disminuir alrededor de los ocho años. Los cambios en el SNC responsables de estos eventos serían secundarios a una serie de variaciones funcionales, entre las cuales la más importante sería un aumento de la estimulación noradrenérgica y dopaminérgica, que modularían la secreción de LH y FSH. Otras aminas que han sido involucradas son melatonina y serotonina, que disminuyen al comienzo de la pubertad, lo que hace pensar que tendrían un rol inhibitorio.

Todos estos cambios en la concentración de neurotransmisores se traducen en la aparición de pulsos nocturnos de GnRH durante las etapas no REM del sueño, que estimularían la secreción de FSH y LH, las cuales a su vez determinan un aumento de la secreción de esteroides.

des sexuales por las gónadas. Posteriormente, estos pulsos se hacen también diurnos y adquieren finalmente el patrón de secreción de gonadotropinas propio del adulto, caracterizado por pulsos de LH cada 90 minutos durante las 24 horas del día. Se produce así un nuevo equilibrio entre las gonadotropinas y las concentraciones de esteroides sexuales, que han ido ascendiendo progresivamente en este proceso. En las niñas en etapas avanzadas de la pubertad (estado IV de Tanner respecto a vello púbico), se establece una retroalimentación positiva o efecto estimulador de los estrógenos sobre la secreción de LH, requisito fundamental para que se inicien los ciclos ovulatorios.

Durante la pubertad no sólo aumenta la secreción de gonadotropinas, sino que también se ha demostrado un incremento en la actividad biológica de LH. En las niñas se produce un alza de prolactina, proporcional al ascenso de los estrógenos, y, en ambos sexos, un aumento gradual de somatomedina C, correlacionado estrechamente con las diferentes etapas de Tanner.

El inicio de la pubertad en niños normales insertos en un medio ambiente adecuado está determinado principalmente por factores genéticos. Cuando el ambiente es desfavorable (desnutrición, obesidad extrema, deprivación psicosocial, etcétera), el inicio puberal suele ser más tardío. Existe una buena correlación entre el inicio de la pubertad y el grado de maduración ósea. Es así que la pubertad se suele iniciar cuando se alcanza una edad ósea de 10,5 a 11 años en la niña y 11,5 a 12 años en el varón.

ACCION DE LAS HORMONAS EN EL DESARROLLO PUBERAL

En el varón, la hormona foliculo-estimulante provoca desarrollo del epitelio germinativo, espermatogénesis y crecimiento testicular, por aumento de túbulos seminíferos. La hormona luteinizante estimula las células de Leydig, aumentando la producción de testosterona, que a su vez induce crecimiento de genitales externos, desarrollo de vello púbico, facial y axilar, acné, desarrollo muscular y laríngeo, estímulo del crecimiento óseo y cierre epifisiario. Los estrógenos son responsables de la ginecomastia puberal, crecimiento óseo y probablemente estatural.

En el desarrollo puberal femenino, la FSH promueve la maduración de folículos ováricos y la producción de estrógenos. La LH estimula la ovulación, formación de cuerpo lúteo, producción de progesterona y estrógenos. Los estrógenos promueven el desarrollo mamario, uterino y vaginal, el cierre epifisiario y el crecimiento estatural. La progesterona incide en el desarrollo mamario y ejerce acciones sobre el endometrio.

Los andrógenos suprarrenales, sumados a los andrógenos gonadales, inducen el crecimiento del vello pubiano y axilar, acné y aceleración del cierre epifisiario.

EVALUACION DEL DESARROLLO PUBERAL

Para evaluar el estado de desarrollo puberal se utilizan las tablas diseñadas por Tanner, quien dividió en grados el desarrollo mamario, genital y del vello púbico (Figura 1). Estas tablas son usadas universalmente y permiten una adecuada comparación del estado de desarrollo en distintos individuos y de la progresión en forma individual.

Los grados de Tanner del desarrollo genital en el varón son cinco.

En el grado I, los testículos, escroto y pene tienen características infantiles.

En el grado II el pene no se modifica, mientras que el escroto y los testículos aumentan ligeramente de tamaño; la piel del escroto se enrojece y se modifica su estructura, haciéndose más laxa, y el tamaño testicular alcanza un diámetro mayor superior a 2,5 cm.

El grado III se caracteriza por testículos y escroto más desarrollados (testículos de 3,3 a 4 cm); el pene aumenta en grosor.

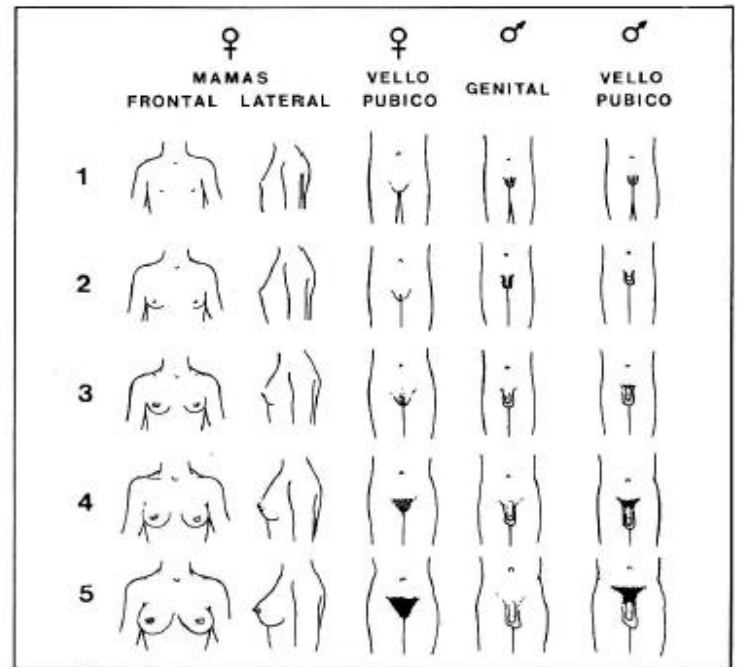


Figura 1. Esquema de las etapas del desarrollo puberal. Tanner JM: Clin Endocrinol Metab 1986; 15:411.

En el grado IV hay mayor crecimiento peneano, con aumento de su diámetro y desarrollo del glande, los testículos aumentan de tamaño (4,1 a 4,5 cm) y el escroto está más desarrollado y pigmentado.

Finalmente, en el grado V, los genitales tienen forma y tamaño semejantes a los del adulto, con testículos de largo mayor de 4,5 cm.

Para la evaluación del desarrollo del vello púbico del varón y la mujer, Tanner describe cinco grados.

En el grado I, o prepuberal, no existe vello de tipo terminal.

En el grado II existe crecimiento de un vello suave, largo, pigmentado, liso o levemente rizado en la base del pene o a lo largo de labios mayores.

El grado III se caracteriza por pelo más oscuro, más áspero y rizado, que se extiende sobre el pubis en forma poco densa.

En el grado IV el vello tiene las características del adulto, pero sin extenderse hacia el ombligo o muslos.

En el grado V el vello pubiano es de carácter adulto con extensión hacia la cara interna de muslos. Posteriormente, en el varón el vello se extiende hacia el ombligo; algunos autores consideran esta extensión como un VI grado.

Los grados de Tanner del desarrollo mamario son también cinco.

En el grado I no hay tejido mamario palpable, sólo el pezón protruye, la areola no está pigmentada.

En el grado II se palpa tejido mamario bajo la areola sin sobrepasar ésta. Areola y pezón protruyen juntos, con aumento de diámetro areolar. Es la etapa del botón mamario.

El grado III se caracteriza por crecimiento de la mama y areola con pigmentación de ésta; el pezón ha aumentado de tamaño; la areola y la mama tienen un solo contorno.

En el grado IV existe mayor aumento de la mama con areola más pigmentada y solevantada, por lo que se observan tres contornos (pezón, areola y mama).

En el grado V la mama es de tipo adulto, en el cual sólo el pezón protruye y la areola tiene el mismo contorno de la mama.

Secuencia de los eventos puberales

En el varón, el primer signo puberal es el crecimiento y desarrollo testicular, producto fundamentalmente de la proliferación de los túbulos seminíferos (Figura 2a). Posteriormente se agrega el crecimiento del vello pubiano. El desarrollo del pene y testículos se completa en alrededor de 3,5 años; el vello axilar aparece en promedio dos años después del pubiano. La próstata y vesículas seminales crecen en forma paralela al pene y testículos. El incremento de la velocidad de crecimiento ocurre aproximadamente dos años después de iniciada la pubertad, alcanzando velocidades hasta de 12 cm/año. La ganancia total en talla es aproximadamente 25 a 28 cm. En general, el crecimiento se detiene alrededor de cuatro a seis años después de iniciada la pubertad.

En la mujer (Figura 2b), el botón mamario es el primer signo de desarrollo puberal (telarquia), seguido muy de cerca por el crecimiento del vello pubiano. En un 95% de las niñas, ambos hechos aparecen entre los 8,5 y 13 años, las que completan su desarrollo alrededor de 3-4 años después de su aparición. La menarquía se presenta entre 1,5 y 2 años después de iniciada la telarquia; la edad promedio de presentación en Chile es 12,6 años. El aumento de la velocidad de crecimiento ocurre precozmente, incluso puede preceder a la aparición del botón mamario. Cuando ocurre la menarquía, la velocidad de crecimiento viene disminuyendo, de modo que después de ella la niña sólo crece aproximadamente 5 a 7 cm adicionales. La ganancia total en talla durante la pubertad es alrededor de 22 a 25 cm.

PUBERTAD PRECOZ

Pubertad precoz es la aparición de cualquier carácter sexual secundario antes de los ocho años en las niñas y de los diez años en los varones.

Es importante diferenciar el concepto de pubertad precoz verdadera (PPV) o central del de pseudopubertad precoz (PPP). PPV es aquella producida por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal de modo semejante a lo descrito para una pubertad normal. Siempre es isosexual, vale decir, en concordancia con el cariotipo del individuo. La PPP, en cambio, se caracteriza por aparición de caracteres sexuales secundarios debido a una fuente de esteroides independiente del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, o bien, por elevación de gonadotropinas provenientes de tumores no endocrinos (hepatoma, corioepitelioma, etcétera). Puede ser iso o heterosexual, dependiendo del tipo de esteroide que se secrete.

En la PPV, la secuencia de aparición de los eventos puberales es similar a una pubertad normal. En las niñas habitualmente se inicia con desarrollo mamario progresivo, seguido de vello pubiano y, finalmente, de menarquía. En el varón hay crecimiento de tamaño testicular y peneano, así como aparición de vello púbico. En ambos sexos hay aumento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la edad ósea. La maduración ósea acelerada y el cierre precoz de los cartílagos de crecimiento son los responsables de la talla baja final que presentan los niños con pubertad precoz no tratada.

Las causas más frecuentes de PPV y PPP se mencionan en la Tabla 1. Entre 70% y 95% de las PPV en las niñas son idiopáticas, a diferencia del varón, on quo, aproximadamente 80% corresponde a una causa orgánica identificable.

El diagnóstico de PPV se basa en la demostración de activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, ya sea detectando pulsos nocturnos de gonadotropinas o aumento de las gonadotropinas ante el estímulo con GnRH, lo que no sucede en la pseudopubertad precoz. Una vez comprobada la activación de este eje, es importante continuar el estudio de la etiología de la PPV, para lo cual es necesario efectuar exámenes que permitan descartar causas orgánicas (examen neurooftalmológico y tomografía axial computarizada cerebral). El diagnóstico de pubertad precoz idiopática debe ser hecho por exclusión, puesto que lesiones de la línea media suelen ser asintomáticas, y la pubertad precoz puede ser la única manifestación clínica del tumor.

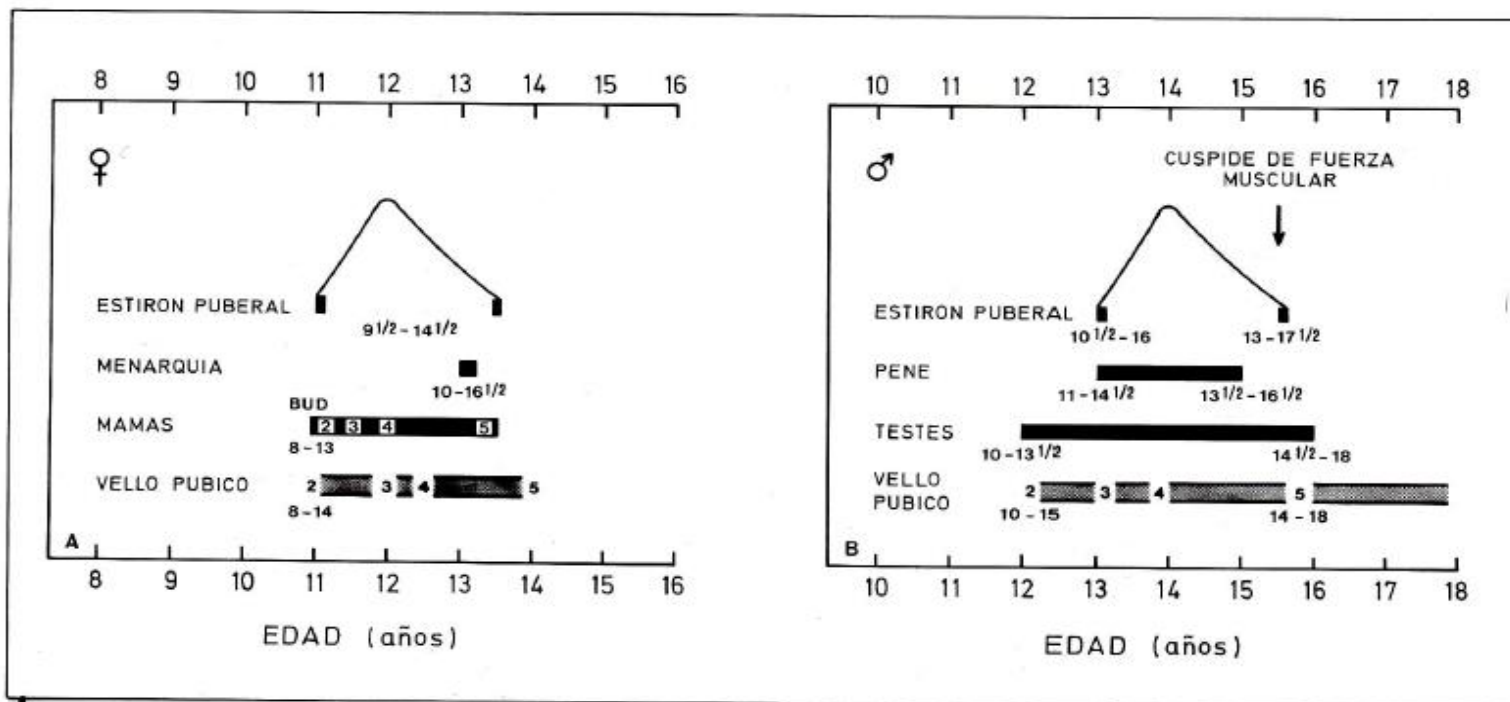


Figura 2. Secuencia típica de los eventos puberales en niñas (a) y varones (b). Los números dentro de las barras que representan el desarrollo mamario y del vello púbico corresponden a las etapas de la pubertad. Tanner JM y Marshall WA: Arch Dis Child 1970; 45:13, Clin Endocrinol Metab 1986; 15:433.

TABLA 1

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA PUBERTAD PRECOZ

Pubertad precoz central

1. Idiopática
2. Anomalías congénitas:
 - hidrocefalia
 - displasia septoóptica
3. Tumores del SNC:
 - gliomas del nervio óptico, pinealoma
 - astrocitoma, ependimoma, germinoma
 - teratomas productores de gonadotropina coriónica
 - hamartoma - craneofaringeoma
4. Secuelas del SNC
 - meningitis, encefalitis, abscesos
 - traumatismos
5. Otros:
 - síndrome de Silver
 - hipotiroidismo primario
 - secundarias a tratamiento tardío de hiperplasia suprarrenal congénita o elevación crónica de esteroides sexuales

Pseudopubertad precoz

1. Tumores productores de hGH: hepatoma, corioepitelioma, teratoma
2. Gonadal:
 - Ovario:
 - tumores de células de la granulosa o teca
 - quistes foliculares
 - Testículo:
 - tumor o hiperplasia de células de Leydig
 - tumor de restos adrenales
3. Adrenales:
 - hiperplasia suprarrenal congénita
 - tumores virilizantes
4. Iatrogénicas
5. Misceláneas:
 - testotoxicosis
 - síndrome de McCune-Albright
 - esclerosis tuberosa

Pubertad precoz incompleta

1. Telarquía prematura
2. Adrenarquía prematura
3. Menarquía prematura.

Se han postulado varios mecanismos para explicar la producción de pubertad precoz como resultado de las lesiones del sistema nervioso central (SNC). Uno de ellos es la disminución del efecto inhibitorio sobre el hipotálamo (hidrocefalia, secuelas de meningitis, encefalitis o trauma, displasia septoóptica, neurofibromatosis, algunos tumores). En otros casos, las lesiones del SNC producen factor liberador de gonadotropinas (GnRH), como ocurre en los hamartomas, que se comportan como "núcleos arcuatos accesorios". Finalmente, pueden hacerlo mediante producción de gonadotropina coriónica (HCG), como se ve en algunos teratomas y coriocarcinomas.

Si se detecta una lesión del SNC, lo más frecuente es que ésta corresponda a un tumor del hipotálamo posterior, glándula pineal, eminencia media o una lesión que ejerza presión sobre el piso del tercer ventrículo. Estos tumores generalmente corresponden a hamartomas, teratomas o ependimomas.

En algunos casos se encontrarán historias de traumatismos craneanos, especialmente con pérdida de conciencia y convulsiones, o historia de infección del SNC, anoxia perinatal, micro o macrocefalia, generalmente asociada a hidrocefalia.

Ocasionalmente la PPV puede ser secundaria a neurofibromas, como ocurre en la neurofibromatosis, enfermedad que presenta en la piel manchas café con leche características. En el síndrome de McCune-Albright, se encuentran áreas pigmentadas irregulares en tronco y axilas, más la evidencia radiológica de displasia fibrosa poliostótica en los huesos.

Raramente, el hipotiroidismo primario puede causar PPV y debe sospecharse cuando hay galactorrea asociada. Finalmente, la exposición prolongada a esteroides sexuales, de cualquier origen, puede llevar a una maduración precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y constituir una pubertad precoz central secundaria.

En la pseudopubertad precoz el diagnóstico es sugerido por la aparición de caracteres sexuales secundarios iso o heterosexuales, en ausencia de elevación de gonadotropinas. Existe aumento de los esteroides sexuales de origen gonadal (testosterona o estradiol) o suprarrenal (DHEA-S); es importante destacar la utilidad de determinar la subunidad beta de gonadotropina coriónica para detectar una fuente no hipofisiaria de gonadotropinas. Como en la PPV, existe aumento en la velocidad de crecimiento y aceleración de la edad ósea.

En el hombre la pseudopubertad precoz debe plantearse frente a una desproporción entre tamaño testicular y los otros caracteres sexuales secundarios (testes prepúberes en presencia de desarrollo peneano y vello púbico).

A continuación se describen las causas más importantes de PPP:

Tumores extracranianos productores de gonadotropina coriónica (HCG), como el corioepitelioma (coriocarcinoma), tumores pulmonares, hepatomas y teratomas. La HCG tiene una acción muy similar a LH, de manera que induce la síntesis de testosterona por las células de Leydig. El aumento de volumen testicular, si existe, es escaso, ya que HCG no tiene acción similar a FSH y, por lo tanto, no produce proliferación de los túbulos seminíferos, que son los responsables del aumento de volumen testicular.

La testotoxicosis es una forma hereditaria de PPP autosómica dominante, de tal forma que puede transmitirla el padre afectado, o la madre portadora sana, y sólo se expresa en el sexo masculino. Hasta hace poco tiempo se consideraba dentro de las PPV; sin embargo, se ha demostrado que los análogos de GnRH no frenan la pubertad, pese a bloquear completamente la secreción de gonadotropinas, demostrando así un componente testicular independiente de etiología desconocida. Al igual que la anterior, es isosexual.

La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante constituye la primera causa de PPP en el varón, especialmente debido al déficit de 21 hidroxilasa, seguido en frecuencia por el déficit de 11 hidroxilasa. El diagnóstico se basa en la elevación plasmática de 17 OH- progesterona y compuesto S, respectivamente. Los tumores suprarrenales son muy poco frecuentes y pueden producir virilización o feminización. Habitualmente producen grandes cantidades de andrógenos, especialmente DHEAS, y la excreción de 17 ketoesteroides urinarios es muy elevada.

Los tumores testiculares pueden ser de células de Leydig o de restos adrenales. Habitualmente los testes son asimétricos y suele palparse el tumor; producen especialmente testosterona.

En la mujer, la pseudopubertad precoz puede deberse al síndrome de McCune-Albright, afecciones suprarrenales y ováricas.

El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por displasia fibrosa poliostótica (quistes óseos) que afecta principalmente a los huesos del cráneo y fémur, manchas café con leche de forma irregular y pubertad precoz de origen gonadal (quistes ováricos), pudiendo además asociarse a otras manifestaciones de hiperfunción autónoma en diversas glándulas endocrinas (hipertiroidismo, síndrome de Cushing, gigantismo). La pubertad es isosexual y puede preceder a las manifestaciones óseas y cutáneas.

La hiperplasia suprarrenal en la mujer produce virilización, mientras que los tumores suprarrenales pueden producir virilización o feminización.

Los tumores ováricos de células de la granulosa o de células tecales son poco frecuentes, pueden producir feminización y habitualmente se pesquisan con la palpación bimanual. Los quistes ováricos funcionales son una causa frecuente de PPP; la ecografía ginecológica es de gran utilidad para su diagnóstico. Los quistes ováricos pequeños pueden regresar espontáneamente. Cuando ecográficamente se encuentran ambos ovarios crecidos y múltiples quistes bilaterales, debe descartarse una pubertad precoz central.

La aproximación clínica a un paciente con sospecha de pubertad precoz se resume en la Tabla 2, debiendo incluir una historia y examen físico completos, objetivación de la evolución de los caracteres sexuales, del aumento de la velocidad de crecimiento, del uso de drogas, incluyendo medicamentos tópicos, antecedentes familiares, etcétera.

TABLA 2

APROXIMACION DIAGNOSTICA AL PACIENTE CON PUBERTAD PRECOZ

1. Anamnesis completa poniendo énfasis en:
 - Antecedentes prenatales y mórbidos, especialmente noxas sobre SNC
 - Ingestión de medicamentos o uso de tópicos
 - Manifestaciones sugerentes de hipertensión endocraneana, compromiso neurooftalmológico o de adenohipófisis (cefalea, trastornos visuales, polidipsia, poliuria, enuresis)
 - Documentar velocidad de crecimiento ponderoestatural
 - Antecedentes familiares: edad inicio puberal en padres y hermanos
2. Examen físico
 - Piel: manchas café con leche, distribución pilosa, acné, hiperpigmentación, sequedad
 - Características sexuales iso o heterosexuales
 - Búsqueda de masas abdominales o pelvianas
 - Examen neurooftalmológico (campimetría por confrontación), fondo de ojo
3. Estudio de laboratorio
 - Evaluación de edad ósea (radiografía de carpo)
 - Evidencia alza de esteroides sexuales
 - Niñas: estradiol, colpocitograma; si hay virilización 170 H-P DHEAS, testosterona y hCG
 - Varones: testosterona - 170 H-P - DHEA-S - hCG
 - Ecotomografía pelviana
4. Evaluar activación del eje hipotálamo-hipofisiario
 - Test GnRH
 - Pulsos nocturnos de LH
5. Estudio de daño orgánico
 - PPV: TAC y/o resonancia nuclear magnética cerebral, campimetría
 - PPP: variable según la causa sospechada.

Tratamiento

Si la causa de la pubertad precoz es orgánica, el tratamiento será específico, corrientemente quirúrgico, asociado o no a radio o quimioterapia. La excepción la constituyen los hamartomas hipotalámicos,

los cuales no tienen indicación quirúrgica, puesto que habitualmente no producen efecto de masa y la pubertad regresa con tratamiento médico (GnRH análogos). Si la pubertad precoz es idiopática, en cambio, el tratamiento se orienta a obtener la remisión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y frenar el avance de edad ósea, mejorando el pronóstico de talla a largo plazo.

En el caso del PPV se recomienda el uso de análogos de GnRH, los que reducen la tasa de secreción de gonadotropinas, retro trayendo la situación a un estado prepuberal. Otras medidas terapéuticas utilizadas, aunque de menor rendimiento, son el uso de derivados sintéticos de la progesterona (medroxiprogesterona-acetato), que disminuyen la secreción de gonadotropinas mediante una retroalimentación negativa. Otros medicamentos usados son los antiandrógenos sintéticos, también derivados de la progesterona (ciproterona acetato) que, además del efecto antes mencionado, bloquean a nivel periférico la acción de los esteroides sexuales. Desafortunadamente ambas drogas, aunque disminuyen o detienen el desarrollo de los caracteres secundarios, no logran frenar adecuadamente el avance de la edad ósea, además de tener efectos secundarios importantes, como supresión suprarrenal, riesgo de fracturas cromosómicas, etcétera.

Finalmente, un aspecto relevante en el manejo de estos pacientes es el apoyo psicológico, tanto familiar como individual. Los principales problemas surgen por el hecho de sentirse distintos a sus pares y, por otro lado, son niños habitualmente exigidos, a nivel familiar, social y escolar, de acuerdo a su apariencia física y no a su edad cronológica. Otro problema que debe prevenirse es el mayor riesgo de abuso sexual a que están expuestos estos niños.

La telarquia prematura es una forma de pubertad precoz incompleta: aparición de desarrollo mamario uni o bilateral antes de los ocho años de edad, sin otros signos puberales. Su patogenia aún no está totalmente aclarada, aunque se postula que ella se debe a hipersensibilidad de los receptores mamarios de estrógenos, a elevación transitoria de estos esteroides sexuales o a disminución de proteína transportadora de las mismas. Debe descartarse el origen exógeno de estrógeno en estos casos.

En la telarquia prematura aislada no existen otros signos puberales y no hay aceleración de la velocidad de crecimiento ni de la edad ósea, como ocurre en la pubertad precoz verdadera. Los niveles plasmáticos de estrógenos son normales para la edad o levemente elevados, pudiendo existir leve estrogenización de la mucosa vaginal. Las gonadotropinas están dentro de valores normales para la edad y, en general, responden al estímulo con GnRH, homologando lo que sucede en los púberes (con alza de FSH mayor que LH). Su duración es, en promedio, de tres a cuatro años, pudiendo ser fugaces o permanecer hasta el inicio de la pubertad. Habitualmente regresan espontáneamente y la pubertad ocurre a la edad normal. Requieren de seguimiento clínico cada tres meses para evaluar velocidad de crecimiento y desarrollo puberal, y control de edad ósea cada seis a doce meses, dado que en un pequeño porcentaje la telarquia prematura constituye el primer signo de una PPV.

La adrenergia o pubarquia prematura es otra forma de pubertad precoz incompleta, que se caracteriza por aparición de vello púbico, axilar, o de ambos, antes de los ocho años en la niña y diez años en el varón, sin otros signos puberales. No hay avance importante de la edad ósea ni aceleración del crecimiento, lo que también lo diferencia de un estado inicial de una pubertad precoz verdadera. Se produce por aumento de andrógenos suprarrenales, especialmente DHEA-S. Ocurre más frecuentemente en las niñas, siendo un fenómeno no progresivo. La pubertad se inicia a la edad normal. Requiere de un seguimiento clínico y de maduración ósea para descartar una posible pubertad precoz subyacente.

Muy ocasionalmente se informa de sangramientos vaginales aislados (menarquía precoz), sin que exista explicación satisfactoria para estos fenómenos. Estos casos pueden corresponder a niñas con el síndrome de McCune-Albright, en que no han aparecido aún las lesiones óseas, o deberse a un quiste ovárico. Debe diferenciarse de lesiones locales que pueden estar dadas por oxiuros, cuerpos extraños, vulvovaginitis inespecíficas o bacterianas (por *Shigella*, entre otras) y cistitis hemorrágicas.

PUBERTAD RETRASADA

Se considera retraso puberal la falta de aparición de desarrollo mamario en la niña antes de los catorce años y la falta de crecimiento testicular antes de los quince años en el varón. También debe considerarse retraso puberal si transcurren más de cuatro años entre el primer signo puberal y la menarquía o más de cinco años en alcanzar el completo desarrollo genital en el varón.

La pubertad retrasada, a diferencia de la pubertad precoz, es un cuadro más frecuente en hombres que en mujeres y puede ser expresión de una gran variedad de enfermedades crónicas (sistémicas o endocrinas) o bien de cuadros genéticos (Tabla 3), de modo que la anamnesis y examen físico deben orientarse a pesquisarlas.

Los hipogonadismos pueden deberse a una falla funcional u orgánica a nivel de hipotálamo-hipófisis o a nivel gonadal. En el primer caso no existe la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis propia de la pubertad, permaneciendo estos individuos con concentraciones bajas de gonadotropinas y esteroides sexuales (hipogonadismos hipogonadotrópicos); en el segundo caso, cuando la alteración radica a nivel gonadal, ocurre reactivación normal del eje hipotálamo-hipófisis, sin elevación proporcional de los esteroides sexuales, estableciéndose un estado de aumento permanente de gonadotropinas en respuesta a concentraciones subnormales de estradiol o testosterona (hipogonadismos hipergonadotrópicos).

De los retrasos puberales con gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales para el nivel de esteroides sexuales, el retraso puberal constitucional es la causa más frecuente y se debe a un retraso en la maduración normal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Son, en general, niños con talla baja, proporcionados, con velocidad de creci-

miento normal en edad prepuberal, edad ósea concordante con edad de talla, generalmente con antecedentes familiares de pubertad retrasada. El diagnóstico es de exclusión, debiendo siempre tenerse presentes otras causas de retardo puberal. No requiere de tratamiento, salvo excepcionalmente, cuando el retraso puberal ha provocado trastornos psicológicos en el paciente.

Las enfermedades crónicas no endocrinas son causa frecuente de retraso puberal. En general son niños con talla baja, grados variables de desnutrición y un examen clínico que orienta al diagnóstico. Debe recordarse que el estrés físico o psíquico también puede ser causa de retardo puberal.

El hipopituitarismo, aún sin compromiso del eje gonadal, al igual que el déficit aislado de hormona de crecimiento, puede producir retardo puberal. Debe sospecharse en niños con mal ritmo de crecimiento, índice peso/talla con valores de sobrepeso u obesidad, una distribución de grasa con predominio troncal, facies inmadura e hipogenitalismo (micropene).

La hiperprolactinemia es causa poco frecuente de hipogonadismo. El mecanismo a través del cual lo produce es múltiple, ejerciendo su efecto a nivel gonadal, hipofisiario e hipotalámico. El aumento de prolactina puede ser secundario a un tumor que la produzca (adenoma hipofisiario) o a cualquier tumor que comprima el tallo hipofisiario. Además, numerosas drogas que disminuyen la dopamina o bloquean sus receptores producen hiperprolactinemia: reserpina, alfa-metildopa, fenotiazinas, butirofenonas, metoclorpramida, sulpiride, etcétera. También la hiperprolactinemia puede ser secundaria a hipotiroidismo e insuficiencia renal. En general, niveles plasmáticos de prolactina menores de 100 ng/ml son funcionales; entre 100 y 250 ng/ml orientan a un microadenoma y niveles mayores a un macroadenoma.

TABLA 3

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE NIÑAS CON TELARQUIA PREMATURA

| | TELARQUIA PREMATURA AISLADA | PUB. PRECOZ CENTRAL | PSEUDOPUBERTAD PRECOZ |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Pigmentación areolar | - | ++ | +++ |
| Velocidad de crecimiento | Normal | Aumentada | Aumentada |
| Edad ósea/ edad cronol. | 1 | > 1 | > 1 |
| Estradiol | Normal | Normal o aumentado | Aumentado |
| Colpocitograma (acción estrogénica (+)) | + | ++ o +++ | +++ |
| Respuesta LH/FSH a GnRH (*) | LH < FSH | LH > FSH | LH y FSH ↓ |
| Pulsos LH (**) | - | ++ | - |
| Eco pelviana | Normal | Ovarios ↑ vol Folículos +++ | Asimétrico Quiste ovárico |

(*) Sólo si EO/EC > 1 y/o velocidad de crecimiento está aumentada.

(**) Sólo si prueba con GnRH no es concluyente.

El déficit aislado de gonadotropina, o síndrome de Kallmann, es un cuadro congénito que afecta a ambos sexos. Habitualmente tiene herencia autosómica dominante, aunque también se han descrito herencias autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X. Debe sospecharse en pacientes con retardo puberal, sin compromiso de la talla, que pueden o no presentar hipo o anosmia, defectos de la línea media facial (incisivo único, paladar ojival, labio leporino) e hipoacusia o sordera neurológica, acortamiento del cuarto metacarpiano y malformaciones cardíacas. Durante la niñez, el tamaño testicular y las proporciones corporales son normales; estas últimas se hacen eunocoides a medida que avanza la edad y no reciben terapia de sustitución.

El diagnóstico diferencial en niños con retraso constitucional es difícil, y en general puede hacerse cuando el paciente llega a una edad ósea de alrededor de doce años, puesto que pacientes con retraso constitucional estimulados en forma aguda con GnRH, presentan una respuesta puberal de LH, no así los déficit de gonadotropinas, que requieren estímulos prolongados para responder. Este patrón de respuesta sugiere que la falla es hipotalámica.

Los tumores hipotálamo-hipofisarios que producen retardo puberal (craneofaringeoma, germinomas, gliomas, astrocitomas) habitualmente afectan la secreción de otras hormonas, especialmente hGH y vasopresina, de modo que en general son niños con mal ritmo de crecimiento y diabetes insípida, con evidencias de hipertensión endocraneana o sin ella. Hay que recordar que la histiocitosis puede tener iguales manifestaciones clínicas.

Otros cuadros de tipo genético que pueden presentar hipogonadismos hipogonadotrópicos son los síndromes de Prader Willi y Lawrence-Moon-Biedl. El primero se caracteriza por obesidad marcada, hipotonía, talla baja, manos y pies pequeños e intolerancia a los hidratos de carbono; es de presentación esporádica. El síndrome de Lawrence-Moon-Biedl tiene una herencia autosómica recesiva, y clínicamente se presenta con obesidad, retardo mental, polidactilia y retinitis pigmentaria.

De los hipogonadismos hipergonadotrópicos en la mujer, el síndrome de Turner es la causa más frecuente. El cuadro clásico 45X se caracteriza por talla baja, gónadas disgenéticas y una serie de estigmas físicos: micrognatia, boca de pescado, paladar ojival, orejas y pelo de implantación baja, cuello alado, separación de areolas mamarias, anomalías cardíacas izquierdas (coartación aórtica, estenosis aórtica, válvula aórtica bicúspide), malformaciones renales, cúbico valgo, acortamiento del cuarto metacarpiano, entre otros. Sólo el 60% tienen cromatina de Barr negativa, el resto son mosaicos (45 X/46 XX u otros) con cromatina positiva y manifestaciones clínicas menos evidentes, siendo lo más constante la talla baja. El diagnóstico en los mosaicos se logra sólo con cariotipo.

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico es el síndrome de Klinefelter, que ocurre en uno de cada 600 recién nacidos vivos. En la etapa prepuberal se puede sospechar este síndrome en pacientes con testes no descendidos o pequeños, así como en los con micropene, sin compromiso de la talla. En etapa puberal, el diagnóstico se plantea en pacientes con ginecomastia, grados variables de virilización en relación a crecimiento peneano y vello púbico, pero con testes pequeños. La cromatina de Barr es positiva y el cariotipo más frecuente es 47XXY, pudiendo tener múltiples X e Y.

Tratamiento

En el retraso puberal constitucional en varones, el tratamiento sólo está indicado si el paciente tiene problemas psicológicos o no presenta evidencias de virilización a los quince años. Se puede tratar durante un periodo corto (tres-seis meses) con dosis bajas de enantato de testosterona. Las niñas, en general, se ven menos afectadas psicológicamente, por lo que habitualmente no necesitan terapia de sustitución; si el retraso es muy importante, se pueden usar dosis bajas de etinil estradiol por tres-seis meses y luego observar la evolución.

En los hipogonadismos hipo o hipergonadotrópicos, se deben administrar esteroides sexuales en dosis crecientes para llegar a la dosis total en dos-tres años, tratando de iniciar el curso normal de la pubertad.

En pacientes con déficit de gonadotropinas, debe igualmente efectuarse un tratamiento con esteroides sexuales, y en el momento que deseen fertilidad usar GnRH en pulsos mediante bombas de infusión.

TABLA 4

CLASIFICACION ETIOLOGICA DEL RETRASO PUBERAL

Gonadotropinas normales o bajas

1. Constitucional
2. Enfermedades crónicas no endocrinas
 - Desnutrición, anorexia nerviosa, síndrome de malabsorción
 - Diabetes mellitus, insuficiencia renal, cardiopatías, etc.
 - Sobreentrenamiento físico
 - Trastornos psíquicos
 - Obesidad mórbida
 - Drogas (marihuana)
3. Enfermedades endocrinas
 - Hipotiroidismo
 - Hiperprolactinemia (drogas o tumoral)
 - Déficit aislado de hormona de crecimiento
 - Hipopituitarismo (idiopático u orgánico)
4. Déficit de gonadotropinas
 - Aislado (síndrome de Kallmann)
 - Síndromes genéticos (Prader-Willi; Lawrence-Moon-Biedl)

Gonadotropinas elevadas (falla gonadal)

1. Cuadros genéticos
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Klinefelter
2. Falla gonadal: traumática, autoinmune, por radiación o quimioterapia, ovario resistente, testículo evanescente.
3. Déficit enzimáticos que disminuyen síntesis de testosterona 20-22 desmolasa, 3 beta-hidroxiesteroide de hidrogenasa, 17 alfa-hidroxilasa, 17-20 desmolasa, 17 beta-hidroxiesteroide oxidoreductasa.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Kulin H. Normal puberal development. En: Rudolph A: Rudolph's Pediatrics, 19th ed. Prentice-Hall International Inc. 1991; 1665-1671.

2. Kelch R. Disorders of puberal maturation. En: Rudolph A: Rudolph's Pediatrics. 19th ed. Prentice-Hall International Inc. 1991; 1671-1680.