



ACTITUD ANTE LA PUBERTAD PRECOZ Y RETRASADA

JESÚS POZO ROMÁN: Médico Adjunto de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil “Niño Jesús” de Madrid. Prof. Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

M^a TERESA MUÑOZ CALVO: Médico Adjunto de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil “Niño Jesús” de Madrid

INTRODUCCIÓN

La pubertad es definida como el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, en el que tienen lugar importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y psicosociales, se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, se adquiere la capacidad reproductora y se alcanza la talla final.

La edad en que la pubertad se inicia es muy variable y, en condiciones normales, está influenciada, además de por el sexo, por factores genéticos, ambientales y metabólicos. Su presentación precoz o tardía puede ser una simple variación extrema de la normalidad o el reflejo de alguna de las múltiples patologías que pueden influir o condicionar el momento de su aparición. En cualquier caso, aun en ausencia de patología, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a una edad “inadecuada” es motivo de preocupación para los padres y los pacientes y puede tener repercusiones negativas en la vida adulta. El pediatra general es el profesional que se enfrenta inicialmente a este tipo de situaciones y debe ser capaz de realizar un enfoque diagnóstico adecuado, diferenciar aquellas variantes normales del desarrollo de las que no lo son, orientar a los padres y al paciente y, en aquellos casos que considere necesario, derivar al paciente a un servicio de Endocrinología Pediátrica.

El comienzo de la pubertad requiere de la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), que se pone de manifiesto por un incremento de la secreción pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH), lo que induce la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo-estimulante), que estimulan, a su vez, en la gónada, la producción de esteroides sexuales (ES), principalmente testosterona en el varón y estradiol en la mujer, responsables finales del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La edad de inicio puberal es variable y está influenciada, además de por el sexo, por otros factores genéticos, ambientales y metabólicos.

En las niñas, el primer signo de desarrollo puberal es la aparición de la telarquía (botón mamario), que inicialmente puede ser unilateral y que se produce, habitualmente a una edad media de 10,5-11 años (entre 8 y los 13 años de edad). Coincidiendo con la telarquía se inicia el “estirón puberal. El vello pubiano suele aparecer unos meses después y la menstruación, típicamente se produce a los, aproximadamente, dos años de iniciado el desarrollo mamario. Generalmente, durante los primeros meses o años, los ciclos hormonales y menstruales son irregulares y anovulatorios, estableciéndose la regularidad de las menstruaciones dentro de los 5 años siguientes a la menarquía en la mayor parte de las niñas.

En los varones, el inicio de la pubertad viene marcado por el incremento en el volumen testicular, que iguala o supera los 4 mL. Esto se produce a una edad media de 12-12,5 años (entre 9 y 14 años) y es seguido, unos meses después de la aparición del vello púbico. El inicio del “estirón puberal” coincide con el incremento en longitud del pene y con un volumen testicular de 8-10 mL y es un fenómeno tardío en la pubertad del varón, aproximadamente un año después de iniciado el crecimiento testicular. En torno a los 13,5 años, se puede evidenciar espermatouria (presencia de espermatozoides en la orina), lo cual coincide aproximadamente con un tamaño testicular medio de 11,5 ml (estadio III de Tanner).

PUBERTAD PRECOZ (PP)

Se define la PP como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños. Se considera la pubertad como “adelantada” cuando se inicia entre los 8-9 años en la niña y entre los 9-10 años en el varón. La pubertad adelantada no se considera patológica, sino como la expresión de uno de los extremos del rango normal de desarrollo puberal.

En los últimos años, el límite de edad que establece el concepto de PP ha sido cuestionado. Estudios recientes en EE.UU. muestran que el 5% de las niñas de raza caucásica y más del 15 % de las afroamericanas inician el desarrollo mamario antes de los 8 años; si bien, la edad media de la menarquia no ha disminuido y permanece estable alrededor de los 12,5 años (rango 10-15 años). También, en el caso de los varones, el crecimiento testicular parece iniciarse más temprano, aunque los datos en este sentido son menos claros. Por ello, la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica ha cambiado los criterios diagnósticos de PP. En Europa, por el contrario, estudios similares no han puesto de manifiesto la misma tendencia; de forma que, al menos en los países de nuestro entorno, los criterios de PP no han sido modificados.

Etiopatogenia y clínica

El incremento de ES, que determina la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, puede ser la consecuencia de una activación precoz del eje HHG (**PP central**) o producirse en ausencia de dicha activación (**PP periférica**), como consecuencia de la administración exógena o de la producción endógena, no estimulada por las gonadotropinas hipofisarias, de ES. En algunos casos, una PP periférica puede causar la maduración del eje HHG y el desarrollo secundario de una PP central, es lo que se conoce como **PP mixta o combinada**.

La incidencia de pubertad precoz es difícil de establecer; no obstante, se estima en 1:5.000-10.000 niños. Al contrario de lo que ocurre con la pubertad retrasada, la PP es mucho más frecuente en niñas, con una relación que oscila entre 3:1 y 23:1 según las series. Más del 90 % de los casos de PP son de origen central y la gran mayoría de etiología idiopática.

Pubertad precoz central o gonadotropín dependiente

Es la debida una activación precoz del eje HHG. Por consiguiente, se caracteriza clínicamente por un desarrollo precoz, siempre isosexual, de los caracteres sexuales secundarios que siguen la secuencia habitual en una pubertad normal.

La etiología en las niñas es habitualmente idiopática; mientras que, en los niños son más frecuentes las causas orgánicas. El motivo de esta diferencia entre ambos sexos es desconocida. Otro factor, además del sexo, relacionado con la organicidad, es la edad; de forma que, a menor edad, mayor riesgo de organicidad.

Dentro de las causas orgánicas de PP central, la más frecuente es el hamartoma hipotalámico (2-28 % de los casos de PP central). Estos tumores son malformaciones congénitas benignas de tejido nervioso desorganizado en el que se incluyen neuronas productoras de GnRH. Típicamente, en la RNM craneal, aparecen como una masa pedunculada que cuelga del hipotálamo, entre el tuber cinereum y los cuerpos mamilares. En ocasiones, se asocian con convulsiones gelásticas (de risa inmotivada), epilepsia secundariamente generalizada y alteraciones cognitivas y conductuales. La mayoría no crecen o lo hacen muy lentamente y responden al tratamiento habitual con análogos de GnRH, por lo que la cirugía no suele estar indicada.

Pubertad precoz periférica o gonadotropín independiente

Es aquella PP en la que el incremento de ES no es debido a una activación prematura del eje HHG; por tanto, no es una verdadera pubertad, sino una “pseudopubertad precoz”, y los caracteres sexuales secundarios pueden, no sólo perder su secuencia de aparición habitual, sino, en algunos casos, ser contrarios al sexo del paciente (heterosexuales). Las causas que pueden determinar una PP periférica quedan reflejadas en la tabla I.

El síndrome de McCune-Albright y la testotoxicosis son los dos cuadros clínicos más característicos y típicos. El síndrome de McCune-Albright se caracteriza, clínicamente, por la triada: PP periférica, displasia fibrosa polioestótica y manchas de bordes irregulares de color “café con leche”. Se debe a una mutación activadora, autosómica dominante, en la subunidad alfa de la proteína G de la membrana (G_s), que se produce temprano en la embriogénesis y determina un mosaicismo variable, que puede afectar a tejidos endocrinos (gonadas, tiroides, adrenales, hipófisis y paratiroides) y no endocrinos (timo, bazo, páncreas, corazón, etc.). Debido a ello, la expresividad clínica puede ser muy variable (abigarrada o escasa) y el diagnóstico, en algunos casos, difícil.

La testotoxicosis o PP familiar del varón es una forma de PP periférica, limitada a los varones, debida a una mutación activadora, de herencia autosómica dominante (esporádica o familiar) en el receptor de LH, que ocasiona una activación continua de las células de Leydig. En niñas, estas mutaciones no producen PP periférica; ya que, es necesaria la presencia de ambas gonadotropinas, LH y FSH, para la producción de estrógenos.

Pubertad precoz mixta o combinada

Se habla de PP mixta o combinada, cuando una PP periférica desencadena secundariamente una PP central. La PP central se produce, habitualmente, después de que el tratamiento de la PP periférica haya disminuido o hecho desaparecer los niveles séricos elevados de ES. El mecanismo responsable en estos casos de la activación del eje HHG es desconocida; si bien, se ha hipotetizado que los ES impregnarían el hipotálamo, causando la maduración del eje HHG. En la mayoría de los casos, la PP central sólo se inicia si la edad ósea es superior a 10 años.

Orientación diagnóstica

Ante un niño que consulta por un desarrollo “precoz” de los caracteres sexuales secundarios, las dos primeras preguntas que se plantean son: ¿es una variante de la normalidad (aceleración constitucional, telarquía prematura, adrenarquía prematura, etc.) o una verdadera PP?: y, si es una PP, ¿es de origen central o periférico?. Responder a la primera pregunta exige la demostración, clínica y hormonal, de la presencia de niveles elevados y mantenidos (no esporádicos) de ES y responder a la segunda, la demostración de la activación o no del eje HHG.

La evaluación de un niño con PP incluye una historia médica y familiar detallada, incluyendo, antecedentes familiares de pubertad precoz o adelantada, así como de posible exposición a esteroides sexuales exógenos. En la exploración física, se deben recoger cuidadosamente los parámetros antropométricos (talla, peso y proporciones corporales), el estadio puberal de Tanner, así como otros datos sugerentes de desarrollo puberal, virilización o feminización: olor corporal, acné, ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, estrogenización de la mucosa vaginal, leucorrea, volumen y simetría testicular, tamaño del clítoris, etc. La reconstrucción de la gráfica de crecimiento es fundamental para poner de manifiesto una posible aceleración de la velocidad de crecimiento (VC).

Algunas pruebas complementarias pueden ayudarnos a demostrar la presencia y actividad de los ES. La presencia de niveles séricos elevados de estradiol o testosterona sería, lógicamente, lo primero a demostrar; sin embargo, su determinación puede no ser de mucha utilidad en las fases iniciales de la pubertad, ya que, se sitúan con frecuencia por debajo del límite de detección de los inmunoanálisis. La edad ósea, que valora el grado de maduración esquelética, se adelanta en la PP y es un dato esencial, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes. En las PP centrales idiopáticas, la edad ósea es, típicamente, 2-3 años, superior a la cronológica y próxima a los 10-11 años. Por el contrario, en las PP de causa orgánica, la aceleración de la maduración ósea es más variable y depende de la duración y grado de exposición previa a los ES. El frotis vaginal puede demostrar signos de impregnación estrogénica. La ecografía abdomino-pélvica puede, además de

descartar la presencia de tumoraciones (suprarrenales, ovario, hígado, etc.), permitiernos valorar el tamaño ovárico y uterino. La presencia de pequeños quistes (< 9 mm), en ocasiones múltiples en un ovario, es un hallazgo frecuente y normal en niñas prepuberales (50-80 %). Típicamente, no suelen producir cantidades significativas de estrógenos, aunque en ocasiones pueden elevar transitoriamente sus niveles séricos, determinando un desarrollo mamario transitorio. Una longitud uterina de más de 3-3,5 cm, una relación cuerpo/cuello mayor de 1 o la presencia de línea endometrial, son signos sugerentes de niveles elevados de estrógenos circulantes.

La pubarquia prematura aislada, definida como la aparición de vello pubiano y/o axilar antes de los 8 años, es un motivo habitual de consulta y la causa más frecuente es una adrenarquia prematura (variante de la normalidad). En estos casos, no suele superar el estadio II de Tanner y no se acompaña de clitoromegalia; si bien, otros signos de leve-moderada virilización pueden estar presentes (leve aceleración de la edad ósea, olor corporal, comedones y aumento de grasa en el pelo). La presencia de clitoromegalia o aumento del tamaño del pene, hirsutismo, marcada aceleración de la maduración ósea, aumento de la masa muscular u otros signos de virilización no se observan en la adrenarquia prematura y deben hacer sospechar patología subyacente (PP central en el varón, tumores adrenales o gonadales, hiperplasia suprarrenal congénita virilizante o de presentación tardía, etc.).

La prueba fundamental para detectar la activación del eje HHG es la determinación de los niveles séricos de LH/FSH tras la estimulación con LHRH (test de LHRH). Un eje HHG no reactivado o suprimido no responde apenas a un estímulo aislado con LHRH y predomina la respuesta de FSH; mientras que, en caso de activación (PP central), existe una clara elevación de LH y FSH, con un “predominio de LH”. La interpretación del test de LHRH, a veces, no es tan clara y el hallazgo de respuestas intermedias es frecuente en las fases más tempranas de la pubertad y en la telarquia prematura aislada. En esta última, la edad ósea no suele estar muy avanzada ni estar presentes otros signos de PP (aceleración de VC, pubarquia, etc.); no obstante, requieren una vigilancia periódica; ya que, un pequeño porcentaje, alrededor del 18 %, evoluciona a una PP central.

Si se demuestra una activación del eje HHG, debe realizarse una RNM craneal para evaluar la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y descartar patología orgánica. Si la PP es heterosexual o el eje HHG está frenado, la PP es periférica y los estudios complementarios se realizarán encaminados a descartar sus posibles etiologías: andrógenos suprarrenales basales o tras estímulo con ACTH (hormona adrenocorticotropa), función tiroidea (hipotiroidismo en el síndrome de Van-Wyk-Grumbach o posible hipertiroidismo en el síndrome de McCune-Albright), mapa óseo (lesiones de displasia fibrosa), marcadores tumorales (β -HCG, α -fetoproteína), ecografía testicular, estudios moleculares (detección de mutaciones conocidas), etc.

Tratamiento

Independientemente de la morbilidad asociada a muchas de las causas que la provocan, la PP ocasiona un importante estrés psicológico y social en el paciente y en sus progenitores, así como un mayor riesgo de abuso sexual. Por otra parte, una PP no tratada, sobre todo si es de rápida progresión, acelera enormemente el cierre de los cartílagos de crecimiento, comprometiendo la talla final. Un diagnóstico etiopatogénico preciso es esencial a la hora de instaurar un determinado tratamiento.

Pubertad precoz central

El tratamiento de la PP central pretende frenar o suprimir la activación del eje HHG, revertir los caracteres sexuales secundarios y conservar el potencial de crecimiento. En aquellos casos en los que exista una causa orgánica, debe realizarse un tratamiento etiológico. Si no se encuentra causa, o bien tras ser tratada ésta persiste el desarrollo puberal, el tratamiento de elección son los análogos o superagonistas depot de GnRH (GnRH_a).

La administración de GnRH_a de larga duración produce una breve estimulación de la liberación de gonadotropinas, seguida de una prolongada desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, con inhibición de la secreción de LH/FSH y, como consecuencia, de la producción y liberación de ES. Los más utilizados en el momento actual son la triptorelina depot (75-100 μ g/kg) y el leuprolide depot (90 mcg/kg), que se administran por vía intramuscular o subcutánea

cada 25-28 días, aunque algunos estudios han demostrado similar eficacia con preparados depot de tres meses de duración.

La monitorización de la respuesta al tratamiento (detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios) se lleva a cabo mediante la valoración clínica y auxológica cada 3-6 meses. La supresión de la actividad HHG debe ser comprobada, periódicamente mediante test de GnRH justo antes de la inyección del GnRHa. La ecografía ovárica y uterina es también de utilidad en las niñas. Tras el inicio de la terapia, la VC disminuye considerablemente. En estos casos, algunos estudios han demostrado que la adición de GH al tratamiento con GnRHa puede mejorar la VC y las expectativas de talla final; si bien, son necesarios más estudios que corroboren estos resultados sobre la talla final para poder establecer una clara indicación. Los resultados de los GnRHa a largo plazo sobre la talla final son buenos, alcanzando la mayoría de los pacientes una talla final dentro de su talla diana y con escasos efectos secundarios.

El principal problema que plantea el tratamiento con GnRHa es su propia indicación en los casos de PP central idiopática con inicio a una edad límite (cercana a los 8 años). En estos casos, no hay un claro consenso internacional, ya que los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la talla final no están claros y la indicación de tratamiento debe hacerse de forma individualizada, teniendo en consideración factores psicosociales (repercusión psicológica, familiar, social y sobre la conducta) y auxológicos (expectativas de crecimiento, edad ósea, rapidez de progresión de la edad ósea y de los caracteres sexuales secundarios). Si se decide iniciar el tratamiento, debe hacerse cuanto antes; ya que, la mayoría de los estudios indican que, cuando se alcanza una edad ósea de 12-13 años en las niñas y de 14 años en los varones, el tratamiento con GnRHa no mejora las expectativas de crecimiento.

Pubertad precoz periférica

Los objetivos del tratamiento de la PP periférica son similares a los de la PP central. El tratamiento de la PP periférica será etiológico en aquellos casos en que sea posible: quirúrgico (extirpación del tumor ovárico, testicular, suprarrenal o productor de HCG) o médico (tratamiento con hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quimioterapia en los suprarrenomas malignos metastásicos, etc.). En el resto de los casos, y dado que los GnRHa carecen de utilidad, se utilizan fármacos que inhiben directamente la producción de ES o su acción sobre los órganos diana: ketoconazol, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida y testolactona, entre otros, son fármacos capaces de reducir o inhibir la producción de ES o de bloquear su acción en los órganos diana. En general, estos tratamientos no son demasiado eficaces, rara vez se alcanza con ellos una detención completa en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y una adecuada talla final y, en algunos casos, sus efectos secundarios son importantes.

PUBERTAD RETRASADA (PR)

El término de pubertad retrasada engloba varios conceptos: a) “pubertad retrasada” propiamente dicha: la pubertad sólo se retrasa en su inicio, de forma que, no se observa desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica de 14 años en el varón y de 13 años en la mujer; b) “pubertad detenida”: la pubertad se inicia, tardíamente o no, pero no llega a completarse y transcurren más de 4-5 años entre su inicio y el desarrollo gonadal completo en los varones o la menarquia en las mujeres; y c) “ausencia de pubertad” o “infantilismo sexual”: la pubertad no llega a iniciarse.

Etiopatogenia y clínica

Las causas que pueden provocar una PR son múltiples; no obstante, pueden ser fácilmente divididas en tres categorías (tabla II). La primera categoría recogería simples retrasos temporales en el inicio del desarrollo puberal, que resultarían de factores constitucionales o genéticos, lo que se conoce como “retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad” (RCCP), o de trastornos funcionales en el eje HHG, secundarios a múltiples patologías crónicas o endocrinopatías. La segunda categoría la constituirían los hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo), por fallo hipotalámico o hipofisario. Por último, la tercera categoría la formarían los hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper), resultantes de un fallo gonadal primario.

El retraso puberal es una situación frecuente (2-3 % de la población), especialmente en varones (60-70 %). En ambos sexos, la causa más frecuente es el simple retraso en su inicio, de etiología familiar o idiopática (RCCP), que representaría, aproximadamente, el 60 % de los casos de en varones y el 30 % en mujeres. Es importante destacar, en las niñas, la gran importancia porcentual de los hipogonadismos hipergonadotropos, ligada a la elevada incidencia del síndrome de Turner (45, X0 y sus variantes) y, en ambos sexos, el incremento, en los últimos años, de los retrasos puberales secundarios a patología crónica (tabla III); posiblemente, como resultado de que los avances diagnóstico-terapéuticos han permitido que un mayor número de pacientes con múltiples patologías, alcancen la edad puberal.

Los hipogonadismos, dependiendo de la causa, de que sean parciales o totales y del momento de su aparición, pueden determinar manifestaciones clínicas variables: retraso puberal, detención del desarrollo puberal, infantilismo sexual, ambigüedad genital, infertilidad, amenorrea secundaria, etc.

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RCCP es la causa más frecuente de PR, especialmente en los varones, en una proporción de hasta 9:1. Se considera una variante cronológica de la normalidad y puede presentarse de forma esporádica, aunque habitualmente existe un contexto familiar de maduración tardía. El cuadro clínico se caracteriza por un hipocrecimiento y un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad, habitualmente de 2 a 4 años. La talla durante la infancia es variable dependiendo de la talla familiar, pero siempre inferior a la que le correspondería para su contexto familiar. Cuando existe un componente de talla baja familiar, el hipocrecimiento puede ser muy severo. Una vez que la pubertad se inicia, el “estirón puberal” se produce normalmente, aunque el pico de máxima VC suele ser menor, compensando así el mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza tardíamente pero suele ser normal, acorde con el contexto familiar.

Retraso puberal secundario a patología crónica

Prácticamente todas las enfermedades crónicas, si son lo suficientemente importantes en gravedad y duración, repercuten de un modo negativo sobre el crecimiento y la maduración. (tabla III). En la mayoría de los casos, el cuadro clínico remeda clínica (hipocrecimiento con retraso de la maduración ósea y del inicio puberal) y hormonalmente (niveles bajos de gonadotropinas y ES) al RCCP. En otras ocasiones, cuando la enfermedad se manifiesta una vez iniciada la pubertad, puede condicionar una “pubertad detenida” (por ej. anorexia nerviosa), con posterior progresión de los caracteres sexuales secundarios si la enfermedad mejora. Más raramente, algunas patologías crónicas, por la propia enfermedad (hemocromatosis, galactosemia) o por la terapia empleada (quimioterapia, radioterapia, cirugía), pueden determinar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos definitivos con ausencia de desarrollo puberal.

Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal en las patologías crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad y de la terapia empleada. En la mayoría de los casos, un cierto componente de malnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades) suele estar presente, lo que condiciona unas modificaciones hormonales de adaptación que afectan, sobre todo, al eje de la GH (resistencia parcial, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y al eje HHG (retraso puberal secundario a hipogonadismo hipogonadotropo funcional transitorio).

Dentro de endocrinopatías que pueden asociar retraso puberal, la deficiencia aislada de GH, sobre todo parcial, puede remedar y requerir diagnóstico diferencial con el RCCP; ya que, ambas situaciones presentan importantes similitudes clínicas (hipocrecimiento y retraso en la maduración ósea), sobre todo durante el periodo peripuberal, cuando en el RCCP la VC disminuye, como consecuencia de una marcada depresión prepuberal de la VC, y es frecuente observar respuestas patológicas a los tests de GH (“deficiencia transitoria de GH”), que se supone debidas al retraso en el incremento de ES.

Hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo)

Se caracterizan por niveles muy disminuidos o ausentes de gonadotropinas circulantes, LH y FSH. Pueden ser debidos a defectos congénitos-genéticos, que alteren el desarrollo de la unidad

hipotálamo-hipofisaria o la síntesis-acción de las gonadotropinas, o deficiencias adquiridas como consecuencia de enfermedades intracraneales, traumatismos craneales, cirugía o radioterapia.

La mayoría de los HHipo congénitos aislados son de etiología idiopática y serían debidos a alteraciones en la producción o regulación de la GnRH. El síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann es la causa más frecuente de HHipo aislado y su característica principal es su asociación con alteraciones del olfato (anosmia o hipoosmia). Es un síndrome genéticamente heterogéneo, con formas de herencia autosómica (85 %) dominante o recesiva y con formas ligadas al X (gen KAL-1). Su prevalencia es mucho mayor en varones que en mujeres y en la mayoría de los casos es de aparición esporádica. Los varones con síndrome de Kallmann debido a mutaciones en el gen KAL1 pueden presentar otras anomalías asociadas: agenesia renal unilateral, agenesia de bulbos y cintillas olfatorias, sincinesias, criptorquidia, micropene y anomalías esqueléticas, entre otras. Otras causas de HHipo (tabla II) son debidas a: mutaciones de diferentes genes, todas ellas de muy escasa frecuencia, malformaciones congénitas que afectan a la línea media (displasia septo-óptica) y múltiples síndromes genéticos (Prader Willi, Laurence-Moon, Bardet-Beidl, etc.)

Los HHipo adquiridos son debidos a enfermedades que afectan a la cavidad intracraneal o a su tratamiento (tabla II). La causa más frecuente son los tumores que afectan al área hipotálamo-hipofisaria, bien por invasión tumoral, o bien como consecuencia de la extirpación quirúrgica o de la radioterapia aplicada para su tratamiento. El más frecuente de estos tumores en la infancia es el craneofaringioma, pero otros tumores, como: germinomas, gliomas o prolactinomas, pueden determinar manifestaciones clínicas similares. La dosis de radioterapia recibida por el hipotálamo o la hipófisis necesaria para producir un HHipo no está claramente establecida, aunque suele ser mayor de 40 Gy. Dosis de 30-55 Gy pueden determinar, inicialmente, una pubertad precoz o adelantada y, más adelante, por el efecto progresivo de la radiación, conducir a un HHipo.

Hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper)

Este tipo de hipogonadismos, congénitos o adquiridos, son debidos a un fallo gonadal primario y se caracterizan por niveles séricos elevados de gonadotropinas y disminuidos de ES (tabla II). Las dos causas más frecuente de HHiper son dos cromosopatías congénitas: el síndrome de Klinefelter (1:500-1000 niños nacidos vivos), la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón, y el síndrome de Turner, la causa más frecuente de HHiper en la mujer (1:1.500-2.500 niñas nacidas vivas).

Las causas adquiridas de HHiper son relativamente infrecuentes: torsión gonadal bilateral (testicular u ovárica), castración quirúrgica (tumores), traumatismos severos en el escroto y testículos, orquitis bilaterales (por ej. parotiditis) y, en el caso de las mujeres, galactosemia o fracaso ovárico precoz de etiología idiopática o autoinmune. El tratamiento del cáncer, debido a la quimioterapia y radioterapia, con frecuencia aplicadas conjuntamente, es una causa creciente de HHiper adquirido. La infertilidad en el varón, resultante de la quimio o radioterapia, se asocia a menudo con un volumen testicular disminuido, con niveles elevados de FSH. En las niñas, el fallo ovárico suele traducirse en una elevación de FSH, con fracaso en el desarrollo puberal o amenorrea secundaria.

Orientación diagnóstica

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples. Una valoración básica inicial incluiría: una cuidadosa historia médica, personal y familiar, una exploración física completa y una serie de pruebas complementarias que pueden variar en función de los hallazgos de la historia y exploración.

Una historia familiar de PR está presente en la gran mayoría de los casos de RCCP. Un interrogatorio cuidadoso puede poner de manifiesto la presencia de síntomas sugerentes de patologías concretas (anosmia, galactorrea, hipotiroidismo, etc.) o de patologías crónicas inadvertidas, así como un exceso de ejercicio o un trastorno de la conducta alimentaria. Los antecedentes de criptorquidia, radioterapia gonadal o craneal y la administración crónica o prolongada de medicamentos que puedan interferir en la función gonadal debe ser, también, recogida.

La reconstrucción de la gráfica de crecimiento y peso puede ser de utilidad. El hipocrecimiento es un hallazgo habitual en: RCCP, malnutrición, patología crónica o síndrome de Turner; mientras que, en la mayoría de las formas de HHipo la talla suele ser normal o incluso alta. Un

bajo peso para la talla puede indicar trastornos nutricionales o enfermedad crónica inadvertida; mientras que: hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides, deficiencia de GH o determinados síndromes (Prader Willi, Turner, etc.) suelen tener un claro o moderado incremento del peso para la talla.

La exploración física debe ser completa, analizando especialmente: signos de malnutrición o patología crónica, estigmas sindrómicos y signos neurológicos sugerentes de patología intracraneal (fondo de ojo, campimetría y estudio del olfato pueden ser necesarios). Debe realizarse una cuidadosa valoración del estadio de desarrollo puberal; ya que, signos incipientes de desarrollo puberal pueden pasar inadvertidos para los pacientes o alteraciones en la secuencia normal de la pubertad pueden sugerir patología. En las niñas con desarrollo puberal normal, pero sin menarquia, deben descartarse causas anatómicas de amenorrea (himen imperforado, septum transversal vaginal o disgenesia mülleriana -síndrome de Rokitansky-), mediante una adecuada exploración ginecológica y ecográfica.

En pacientes en los que la historia clínica o la exploración física sugieran la presencia de patología crónica subyacente, debe realizarse una evaluación individual orientada a la sospecha clínica. Ésta puede incluir: hemograma y bioquímica básica, marcadores de enfermedad celíaca, TSH, T4 libre, prolactina y marcadores de deficiencia de GH (IGF-I, IGFBP-3). La sospecha de una deficiencia de GH puede obligar a realizar tests de GH precedidos de la administración de ES (test con primación) para diferenciar una deficiencia real de GH de una deficiencia transitoria asociada a RCCP. La determinación de la edad ósea es de utilidad. El RCCP, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan, habitualmente, un retraso de edad ósea de 1 a 4 años. La ausencia de signos puberales a una edad ósea de más 10-10,5 años en las niñas y de más 12-12,5 años en los niños es muy sugerente de hipogonadismo. Si se sospecha patología intracraneal una resonancia nuclear magnética craneal debe ser indicada. Una ecografía pélvica debe realizarse, inicialmente, en varones con criptorquidia o en niñas con sospecha de resistencia periférica a los andrógenos.

La realización de un cariotipo estaría indicada ante la presencia de estigmas sindrómicos o en el caso de gonadotropinas elevadas, niñas con talla baja de etiología incierta o varones con testes pequeños e inadecuados para el grado de desarrollo puberal.

Un aspecto fundamental de la evaluación del retraso puberal, pero especialmente compleja, es la valoración del eje HHG. Los niveles séricos de testosterona y estradiol son de escasa utilidad en las fases iniciales de la pubertad; ya que, sus niveles séricos se sitúan, con frecuencia, por debajo del límite de detección de la mayoría de los inmunoanálisis. A partir de los 10-11 años de edad ósea, es frecuente observar en los HHiper niveles séricos elevados de LH y FSH basales o tras estímulo con GnRH. El diagnóstico de los HHipo completos también es sencillo cuando la edad ósea supera, al menos en un año, la edad ósea en la que habitualmente la pubertad se inicia. Se observan en este caso, niveles séricos disminuidos de LH y FSH tras estímulo con GnRH.

El problema de diagnóstico diferencial se plantea entre el RCCP y el HHipo (sobre todo si es parcial, aislado e idiopático) cuando la edad ósea del paciente está retrasada por debajo de las edades en que normalmente se inicia la pubertad. En estos casos, existe un considerable solapamiento entre la pobre respuesta de los pacientes con RCCP y la observada en pacientes con HHipo. En muchos casos, sólo el tiempo y la evolución espontánea de la pubertad permitirán excluir o confirmar, definitivamente, el hipogonadismo.

Tratamiento

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RCCP se considera una variante de la normalidad; por consiguiente, en la gran mayoría de los casos, una clara explicación al paciente y a los padres, junto con un adecuado control y apoyo psicológico, son suficientes. Sólo aquellos casos en los que el retraso sea más severo y existan graves repercusiones psicológicas y sociales (depresión, baja autoestima, fracaso escolar, etc.) serán susceptibles de tratamiento.

En los varones, suele administrarse testosterona, a dosis baja, en forma de preparados depot de ésteres de testosterona (enantato o cipionato), en una inyección intramuscular mensual de 50-100 mg, y a partir de los 12 años de edad ósea o de los 14 de edad cronológica. Por debajo de esa edad, rara vez

es necesario desde el punto de vista psicológico y el riesgo de acelerar la maduración ósea y comprometer la talla definitiva es mayor. Se recomienda realizar ciclos de 3-6 meses, alternando con periodos similares de observación durante los cuales se vigila la progresión espontánea de la pubertad.

La incidencia de RCCP en niñas es muy inferior a la de los varones y la experiencia menor. Se recomienda que el tratamiento no se inicie antes de los 13 años de edad cronológica y de los 11-12 años de edad ósea y que se utilicen estrógenos (estrogenos conjugados o etinil-estradiol) a dosis muy bajas, al objeto de no acelerar en exceso la maduración ósea y comprometer la talla final.

Patología crónica

El tratamiento y la prevención del retraso puberal en pacientes con patologías crónicas se basa en el tratamiento óptimo y precoz de la enfermedad de base, junto con una adecuada nutrición (aporte suficiente de macro y micronutrientes). Las pautas para inducir y mantener el desarrollo puberal no difieren, en general, de las empleadas en el RCCP o en el hipogonadismo.

Hipogonadismos

En los hipogonadismos es necesario inducir o completar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y posteriormente, establecer una pauta crónica de reemplazamiento de ES. La elección de la terapia debe ser individualizada; si bien, en general lo más adecuado es remedar, en lo posible, tanto el momento de inicio como el ritmo de progresión de una pubertad normal, evitando comprometer la talla adulta. Una propuesta aceptable sería inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los varones e incrementar lentamente los niveles séricos de ES para conseguir un desarrollo puberal completo en un periodo de 3-4 años.

En varones, la forma más sencilla de inducir el desarrollo puberal es la administración de preparados depot de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial será de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementará en 50 mg, cada 6-12 meses hasta alcanzar, en 3-4 años, la dosis de sustitución de un adulto, que oscilaría entre 200-250 mg cada 10-14 días. Un inconveniente de esta terapia es que el volumen testicular no aumenta. En los niños con HHipo en los que se desee incrementar el volumen testicular, la terapia intramuscular o subcutánea con gonadotropinas o la administración pulsátil, mediante bomba, de bolos de GnRH, por vía intravenosa o subcutánea, puede ser una alternativa. Una vez completado el desarrollo puberal, la terapia de mantenimiento en los varones se realiza, habitualmente, con testosterona por vía intramuscular (200-250 mg de enantato de testosterona cada 10-14 días) o transdérmica (parches diarios de 5 mg).

En niñas, la inducción de la pubertad se realizará con estrógenos y con dosis iniciales muy bajas; ya que, los estrógenos son un potente inductor de la fusión epifisaria. Los regímenes más habitualmente empleados incluyen la administración oral de: estrógenos conjugados equinos (0,15 mg/día o 0,3 mg a días alternos), etinil-estradiol (2,5-5 µg/día) o 17 β-estradiol (5 µg/Kg/día). Esta dosis inicial se incrementará lentamente, cada 6-12 meses, durante un periodo no inferior a 2-3 años, hasta alcanzar la dosis diaria de sustitución estrogénica de una mujer adulta, que correspondería a 0,6-1,2 mg de estrógenos conjugados equinos, 10-20 µg de etinil-estradiol o 1-2 mg/día de 17 β-estradiol. Si se produce sangrado menstrual, pequeños manchados o cuando se lleven 6 meses de tratamiento con una dosis de estrógeno oral equivalente a 0,6 mg de estrógenos conjugados equinos, debe añadirse un progestágeno cíclico (12-14 días de cada mes) para la protección uterina y establecer ciclos menstruales regulares mensuales. Una vía alternativa para inducir la pubertad en las niñas son los parches transdérmicos de 17 β-estradiol que liberan 25 µg/día y de composición matricial. Este tipo de preparado, permite su fragmentación y la administración de dosis bajas y progresivamente crecientes de 17 β-estradiol. La vía transdérmica tiene la ventaja sobre la vía oral, de evitar el paso inicial por el hígado, minimizando así la influencia de los estrógenos sobre el metabolismo hepático; si bien, a las dosis utilizadas en la inducción de la pubertad, esta influencia es escasa.

Una vez completado el desarrollo puberal, es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo. En la mayoría de los casos debe administrarse una combinación continua o cíclica de estrógenos progestágenos, habitualmente por vía oral o transdérmica. Una gran variedad de preparados combinados de estrógenos-progestágenos están disponibles en el mercado en forma de píldoras orales anticonceptivas y pueden ser empleados. Deben elegirse, si están disponibles, aquellos que contengan

estrógenos naturales y, si no es posible, los de menor contenido estrogénico (15-20 µg de etinil estradiol). La opción a la vía oral es la administración transdérmica continua de estrógenos-progestágenos que, habitualmente, aportan una dosis diaria de 50 µg/día de estradiol. Los parches se cambian cada 3,5 días (dos por semana), durante 3 semanas, transcurridas las cuales se suspende una semana el tratamiento, durante la cual se produce la menstruación.

Bibliografía

1. Cassorla F, Codner E. Pubertad precoz y adelantada. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Doyma SL. 2000.
2. De Vries L, Phillip M. Children referred for signs of early puberty warrant endocrine evaluation and follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 593-594.
3. Cisternino A, Arrigo A, Rizzo V. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 (suppl I): 695-701.
4. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with Leuprorelin Acetate: evaluation of effectiveness of

treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1371-1376

5. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Hager A. et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1456-1462.

6. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev* 2005; 8: 94-125.

7. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51: 95-100.

8. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev* 2004; 7: 106-128.

9. Nicolino M. Diagnostic approach to delayed puberty. *Arch Pediatr* 2003; 10: 197-201.

10. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Saka F, Bundak R, Bas F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height.

11. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Doyma SL. 2000.

12. De Martino MU, Pastore R, Caprio M, Frajese G, Fabbri A. Dynamic testing in the evaluation of male gonadal function. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 107-113.

13. Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism: diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 89-94.

14. MacGillivray MH. Induction of puberty in hypogonadal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1277-1287.

15. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 3: 35-48.

Tabla I. Etiopatogenia y diagnóstico diferencial de la pubertad precoz (PP)

<p>PP central, PP gonadotropín-dependiente o PP verdadera</p>	<p>PP periférica, PP gonadotropín-independiente o pseudopubertad precoz</p>
<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esporádica - Familiar - Tras adopción (procedentes de países en desarrollo) <p>Secundaria a alteraciones del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Anomalías congénitas:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Hidrocefalia - Mielomeningocele - Defectos del desarrollo del cerebro medio - <i>Tumores:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma hipotalámico - Craneofaringioma - Otros: astrocitoma, glioma, ependimoma, pinealoma, neuroblastoma, etc. - <i>Lesiones quísticas:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Quiste aracnoideo, glial o pineal - Quiste hidatídico - <i>Infecciones:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Meningitis, encefalitis y abscesos - <i>Irradiación craneal</i> - <i>Lesiones vasculares</i> - <i>Lesiones de otro tipo del SNC</i> <p>Asociada a determinados cuadros sindrómicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurofibromatosis tipo I - S. de Russel-Silver - S. de Williams - S. de Cohen, etc. 	<p>Función gonadal autónoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. de McCune-Albright (gen G_s) - PP familiar del varón o testotoxicosis (gen receptor LH) - Quistes ováricos <p>Tumores gonadales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Ovario:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Células de la granulosa - Células de la teca - Celularidad mixta - <i>Testículo:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Células de Leydig - Células de Sertoli (asociación a s. Peutz-Jeghers) - Otros: restos adrenales, etc. <p>Exposición o ingestión de ES exógenos</p> <p>Tumores secretores de HCG (sólo en varones):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatoblastoma - Pinealoma - Germinoma - Coriocarcinoma - Teratoma <p>Patología suprarrenal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia suprarrenal congénita - Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma) <p>Hipotiroidismo primario severo (s. Van-Wyk-Grumbach)</p>
<p>SNC: sistema nervioso central. S: síndrome. ES: esteroides sexuales. HCG: gonadotropina coriónica</p>	

Tabla II. Etiopatogenia y diagnostico diferencial de la pubertad retrasada

<p>1. Retrasos puberales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad <ul style="list-style-type: none"> - Familiar (con antecedentes familiares) - Esporádico (sin antecedentes familiares) - Retraso puberal asociado a patologías crónicas (Tabla III) <p>2. Hipogonadismos hipogonadotropos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Congénitos: <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia total o parcial de GnRH: <ul style="list-style-type: none"> - HH sin anosmia (idiopático) - HH con anosmia (S. Maestre de S. Juan-Kallmann) - Mutaciones del receptor de GnRH (GnRHR) - Mutaciones de los genes de LHβ y FSHβ - HH asociado a DCHH: <ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones en PROP-1, LHX-3, HESX-1 - HH asociado a hipoplasia adrenal congénita (DAX 1) - HH asociado a anomalías congénitas en el desarrollo SNC (displasia septo-óptica, holoprosencefalia, etc.) <ul style="list-style-type: none"> - Esporádicas - Asociadas a cromosopatías o defectos génicos (HESX-1, ZIC-2) - HH asociado a cuadros sindrómicos (Prader Willi, Laurence-Moon, Bardet-Beidl, etc.) - Adquiridos: <ul style="list-style-type: none"> - Tumores selares o extraselares (craneofaringiomas, germinomas, gliomas, etc.) - Histiocitosis/Sarcoidosis - Hemocromatosis - Hipofisitis autoinmune - Apoplejía hipofisaria - Lesiones postinfecciosas (meningitis, tuberculosis, etc.) - Lesiones postquirúrgicas o postraumáticas - Lesiones post-radiación 	<p>3. Hipogonadismos hipergonadotropos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Congénitos: <ul style="list-style-type: none"> <u>Varones:</u> <ul style="list-style-type: none"> - S. de Klinefelter (XXY) - Disgenesia gonadal (XO/XY) - Defectos de la biosíntesis/acción de T1 <ul style="list-style-type: none"> - Errores innatos en la síntesis de T1 - Déficit de 5 alfa-reductasa - SIPA parcial - Hipoplasia/agenesia de las c. de Leydig - Mutaciones en los genes del FSHR y LHR - Anorquia (S. testículos evanescentes) - S. polimalformativos (S. Noonan, distrofia miotónica, etc.) <u>Mujeres:</u> <ul style="list-style-type: none"> - S. Turner (XO) - Disgenesia gonadal (XO/XY o XX) - SIPA completa - S. polimalformativos - Adquiridos: <ul style="list-style-type: none"> <u>Varones:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Orquitis bilateral (parotiditis, etc.) <u>Mujeres:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Fallo ovárico precoz autoinmune - Galactosemia <u>Ambos:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis - Castración quirúrgica o traumática - Torsión gonadal bilateral - Radioterapia/Quimioterapia
<p>HH: hipogonadismo hipogonadotropo. T1: testosterona. DCHH: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. SIPA: síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos. FSHR: receptor de FSH. LHR: receptor de LH. LHβ: subunidad β de la LH. FSHβ: subunidad β de la FSH. S: síndrome. SNC: sistema nervioso central</p>	

Tabla III. Principales patologías crónicas responsables de retraso puberal

<p>Malnutrición: Calórico-proteica Micronutrientes (Ca, Zn, etc.)</p> <p>Infecciones recurrentes/Infestaciones crónicas</p> <p>Inmunodeficiencias: Congénitas SIDA</p> <p>Enfermedades gastrointestinales: Malabsorción: Enfermedad celíaca Infestación por <i>Giardia Lamblia</i> Fibrosis quística de páncreas Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatopatías crónicas</p> <p>Enfermedades renales: Nefropatías glomerulares Tubulopatías congénitas Nefropatías intersticiales Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica</p> <p>Enfermedades respiratorias Asma crónico Fibrosis quística de páncreas</p>	<p>Enfermedades hematológicas: Anemias crónicas Talasemia maior Anemia drepanocítica Histiocitosis Hemocromatosis</p> <p>Endocrinopatías: Deficiencia de hormona de crecimiento Hipotiroidismo/hipertiroidismo Diabetes mellitus tipo 1 mal controlada Hiperkortisolismo Hiperprolactinemia</p> <p>Trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia nerviosa Bulimia nerviosa</p> <p>Ejercicio excesivo (amenorrea atlética)</p> <p>Patología oncológica</p> <p>Miscelánea: Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo Enfermedades neurológicas Estrés psicológico Enfermedad de Gaucher Cardiopatías crónicas Consumo de marihuana</p>
---	--