

PUBARQUIA PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA: DOS VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD?

Dra. Lourdes Ibáñez. Sección de Endocrinología
Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona

La pubarquia precoz se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el varón, en ausencia de otros signos puberales, como la presencia de botón mamario o el aumento del volumen testicular.

La mayoría de los casos de pubarquia precoz ocurren en niñas, y se caracterizan por un aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales; específicamente del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), considerado el marcador del proceso de adrenarquia. El aumento de la secreción de los andrógenos suprarrenales determina una aceleración moderada y transitoria de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, por lo que la mayoría de las pacientes presenta en el momento del diagnóstico una talla alta para la edad cronológica, pero adecuada, en general, a su edad ósea. Un 7-10% de los pacientes con pubarquia precoz pueden presentar formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. En estos casos, la aparición de vello pubiano se acompaña en general de signos de virilización, de una aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, y de una edad ósea 2 o más años por delante de la edad cronológica. Sin embargo, en ocasiones, el cuadro clínico no es tan llamativo. Por este motivo, es obligado descartar esta entidad mediante un test de estimulación con ACTH cuando las cifras basales de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) plasmática -el metabolito previo al bloqueo enzimático-, sean superiores a 3 nmol/L (100 ng/dl). El diagnóstico de sospecha de hiperplasia suprarrenal se considerará cuando los niveles de 17-OHP a los 60 minutos de la administración de ACTH sean superiores a 1000 ng/dl, siendo necesaria la confirmación molecular mediante el estudio del gen CYP-21B que codifica la enzima 21-hidroxilasa.

La pubarquia precoz no tiene efectos negativos sobre la talla final, que en la mayoría de estas pacientes se encuentra discretamente por encima de la talla diana, siguiendo la tendencia secular de la población normal.

Sin embargo, una de cada dos niñas con pubarquia precoz desarrolla, durante la adolescencia, un cuadro de hiperandrogenismo ovárico, considerado una forma de síndrome del ovario poliquístico (PCOS), caracterizado por la asociación de hirsutismo, trastornos menstruales, disfunción ovulatoria, exceso de grasa corporal de distribución central, y acompañado de hiperinsulinismo y de un perfil lipídico aterogénico, aún en ausencia de obesidad. Esta entidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la tercera o cuarta décadas de la vida.

El hiperinsulinismo, los cambios en la composición corporal y las alteraciones del metabolismo lipídico son ya detectables en el período prepuberal y a lo largo de toda la pubertad. Aunque las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo no suelen aparecer hasta transcurridos tres o más años desde la menarquia, las adolescentes con pubarquia precoz presentan ya durante la pubertad una síntesis de andrógenos ováricos exagerada, mientras que las anomalías de la función ovulatoria son ya detectables en presencia de ciclos menstruales aparentemente regulares.

Estas alteraciones endocrino-metabólicas son mucho más frecuentes en las niñas con pubarquia precoz que tuvieron un peso bajo al nacer para la edad gestacional, seguido de una exagerada recuperación de peso y talla en la vida postnatal. Estas pacientes son las que presentan un hiperinsulinismo más marcado, lo que a su vez, estimula la síntesis precoz de andrógenos suprarrenales y ováricos, y favorece un exceso de grasa

abdominal. La existencia, además de un receptor de andrógenos activo en la mayoría de estas pacientes determina una mayor expresividad clínica del hiperandrogenismo.

Estudios recientes parecen corroborar el papel etiológico de la insulina en el desarrollo de las alteraciones endocrino-metabólicas que acompañan a la pubarquia precoz, ya que la administración de agentes sensibilizantes de la insulina durante la adolescencia e incluso antes de la menarquia es capaz de evitar la progresión del hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo hacia un cuadro completo de PCOS.

La pubarquia precoz no puede considerarse una variante de la pubertad normal en niñas, específicamente cuando existen antecedentes de un peso bajo al nacer seguido de una exagerada recuperación postnatal. En estas pacientes es aconsejable un seguimiento prolongado al menos hasta tres años después de finalizada la pubertad.

Aunque no existe consenso sobre la definición de pubertad adelantada, a efectos prácticos, se considera que la aparición de los signos puberales es “avanzada” cuando en la niña aparece desarrollo mamario entre los 8 y 9 años de edad, y en el varón, el inicio del aumento de volumen testicular se produce entre los 9 y 10 años. En la mayoría de los casos, la evolución de la pubertad en estos pacientes es lenta, y la talla final alcanzada se encuentra dentro del rango de la talla de los padres, por lo que no es necesario intervenir.

Sin embargo, existen estudios recientes que indican que las niñas con pubertad avanzada y antecedentes de peso bajo al nacer presentan con mayor frecuencia una pubertad rápidamente evolutiva, y un brote de crecimiento puberal menos intenso, que puede comprometer la talla final. La existencia de una talla moderadamente baja al inicio de la pubertad puede propiciar una reducción aún mayor de la talla final.

El hiperinsulinismo que con frecuencia presentan los individuos con bajo peso al nacer puede ser un factor decisivo en la rápida progresión de la pubertad que presentan algunos de estos pacientes. Por el mismo motivo, el tratamiento frenador de la pubertad con agonistas de GnRH no es siempre efectivo en cuanto a incremento de talla final, por lo que no es aconsejable su uso sistemático. La detección y corrección precoz del hiperinsulinismo puede ser en el futuro una vía terapéutica alternativa para mejorar la talla final en estos pacientes.

Bibliografía

1-Ibáñez L, de Zegher F, Francois I, Potau N. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3558-3662.

2-Potau N, Ibáñez L, Sánchez-Ufarte C, Riqué S, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res* 1999; 51:238-241.

3-Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr* 1999; (Supl. 433):1-5.

4-de Zegher F, Francois I, Ibáñez L, Dunger D. Prenatal growth and paediatric endocrinology. *Curr Med Literat. GH and Growth Factors* 2000; 15:1-7.

5-Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birthweight. *Pediatrics* 2000; 106:e72.

6-Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001; 55:667-672.

7-Ibáñez L, Ong K, Mongan N, Jäaskeläinen J, Marcos MV, Hughes I, de Zegher F, Dunger D. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3333-3338.