

Jueves 4 de febrero de 2010

Mesa redonda:
"Endocrinología"

Moderador:

José Luis Montón Álvarez

Pediatra, CS Mar Bático. Área 4, SERMAS, Madrid.

■ **Pubertad precoz y adelantada en niñas**

Lourdes Ibáñez Toda

Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

■ **Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones**

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Sevilla.

■ **Niños en movimiento: tratamiento de la obesidad infantil, una nueva forma de abordar un viejo problema**

Norma Irene García Reyna

Servicio de Pediatría. Unidad de Obesidad Infantil. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y adelantada en niñas. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.45-54.

Pubertad precoz y adelantada en niñas

Lourdes Ibáñez Toda

Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología.
Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

libanez@hsjdbcn.org

RESUMEN

La aparición precoz de signos puberales precisa casi siempre un estudio por parte del especialista en endocrinología. El pediatra de Atención Primaria es el responsable de identificar aquellos pacientes susceptibles de ser estudiados y potencialmente tratados, y aquellos que sólo precisan un seguimiento clínico.

La pubertad "avanzada" acompañada de talla normal-baja en niñas constituye uno de los problemas endocrinológicos más frecuentes en la práctica pediátrica. Existe la creencia de que la frenación de la pubertad puede prolongar el período de crecimiento en estas pacientes. Sin embargo, los posibles beneficios de un tratamiento frenador de la pubertad son muy controvertidos, y no está indicado intervenir de manera sistemática.

Cuando hay antecedentes de peso bajo al nacer para la edad gestacional, es importante controlar de cerca el inicio de la pubertad, y prevenir la obesidad y aún el sobrepeso, ya que su desarrollo aumenta la posibilidad de un inicio avanzado de la pubertad, y de una evolución rápida de la misma.

La pubarquia precoz aislada es una entidad que clásicamente se había considerado una variante de la normalidad. Sin embargo, la elevada incidencia de hiperandrogenismo ovárico que presentan estas pacientes en la adolescencia, y las alteraciones metabólicas que lo acompañan, aconsejan el seguimiento prolongado de estas

niñas hasta al menos tres años después de haber completado la pubertad.

Estas recomendaciones están especialmente indicadas en pacientes con antecedentes de bajo peso al nacer; en las que la incidencia de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia es muy superior. Estas niñas tienen también un mayor riesgo de desarrollar pubertad adelantada rápidamente evolutiva, con menoscabo de la talla final. El tratamiento con metformina (un fármaco sensibilizante de la acción de la insulina) de inicio prepuberal parece tener efectos sostenidos, normalizar el inicio y progresión de la pubertad, y prolonga el período de crecimiento, con lo que cabe esperar una mejor talla final.

INTRODUCCIÓN

La edad de inicio de la pubertad en niñas es muy variable y ha sufrido un adelanto en las últimas décadas. La edad de aparición de los signos puberales puede oscilar entre las variaciones extremas de la normalidad, como la pubertad adelantada, hasta las formas patológicas de pubertad precoz.

Es importante diferenciar las diferentes formas de pubertad evolutiva de las llamadas formas incompletas de desarrollo puberal: la telarquia precoz aislada y la pubarquia precoz, que constituyen entidades bien diferenciadas y con evolución y pronóstico muy distinto.

PUBERTAD FISIOLÓGICA

La aparición del botón mamario indica el inicio de la pubertad, y suele ocurrir entre los 10,0 y los 11,5 años de edad. El tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la menarquia es como promedio de 2,5 años, situándose la edad de la menarquia en nuestro medio alrededor de los 12,7 años¹.

En general, existe una relación inversa entre la edad de inicio de la pubertad y la edad de la menarquia, de manera que la pubertad suele ser más larga cuando se inicia antes. Como veremos más adelante, esta correlación no

siempre se cumple en niñas con antecedente de bajo peso al nacer; en las que la pubertad puede ser temprana y rápidamente evolutiva.

El primer signo bioquímico de la pubertad es un aumento de los pulsos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que estimula la secreción hipofisaria de gonadotrofinas (LH y FSH). Éstas a su vez, estimulan la síntesis gonadal de estrógenos. Junto a la secreción hipofisaria y gonadal, se produce un aumento de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) que condicionan un aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en sinergismo con la síntesis estrogénica. Durante la pubertad, se produce también un aumento de las concentraciones séricas de leptina, y un incremento de la secreción de insulina, en respuesta a la situación de resistencia a la insulina que caracteriza este período. La insulina, a su vez, estimula la síntesis de estrógenos ováricos. En las niñas con sobrepeso, en las que suele existir resistencia a la insulina y un aumento de las cifras de leptina desde antes de la pubertad, el desarrollo puberal puede estar adelantado.

PUBERTAD PRECOZ

Clásicamente, se considera que la aparición de los caracteres sexuales es precoz si tiene lugar antes de los 8 años. Hay que distinguir entre desarrollo precoz isosexual y heterosexual, según se corresponda respectivamente con el fenotipo sexual de la paciente o, por el contrario, los cambios físicos sean propios del sexo opuesto (tabla I).

Fisiopatológicamente, la pubertad precoz se clasifica en dos grupos: central o dependiente de las gonadotrofinas (GnRH-dependiente), y periférica o GnRH-independiente (figura 1).

Pubertad precoz central o GnRH-dependiente

La pubertad precoz GnRH-dependiente se debe al inicio prematuro de la actividad pulsátil de GnRH similar a la

Tabla 1. Clasificación de la pubertad precoz en la niña**1. Pubertad precoz isosexual central o GnRH-dependiente**

- Idiopática.
- Tumores del SNC: hamartoma, glioma, craneofaringioma, astrocitoma.
- Otros trastornos del SNC: infecciones, traumatismos, irradiación.
- Tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita.

2. Pubertad precoz isosexual periférica o GnRH-independiente

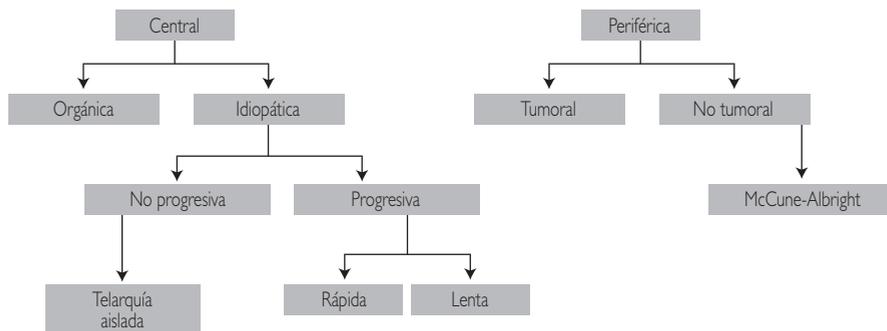
- Tumores ováricos o suprarrenales secretores de estrógenos.
- Tumores secretores de gonadotropinas/-hCG: corioepitelioma, teratoma, hepatoma, disgerminoma.
- Síndrome de McCune-Albright.
- Hipotiroidismo.
- Yatrogenia.

3. Pubertad precoz heterosexual

- Hiperplasia suprarrenal congénita: déficits de 21-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa.
- Tumores virilizantes suprarrenales u ováricos.

4. Pubertad precoz incompleta

- Telarquia precoz aislada.
- Pubarquia precoz aislada.

Figura 1. Tipos de pubertad precoz

que se produce en la pubertad fisiológica pero a una edad cronológica inadecuada. En el 50% de los casos, el inicio de los signos puberales tiene lugar antes de los 6 años de edad.

La pubertad precoz GnRH-dependiente denominada "idiopática" constituye alrededor del 90% de los casos de pubertad precoz en niñas. En algunos casos considerados "idiopáticos", las técnicas de imagen como la resonancia magnética detectan una mayor proporción de hamartomas del *tuber cinereum*.

El desarrollo mamario es progresivo, en etapas iniciales puede ser unilateral y puede acompañarse o no de vello pubiano. La menarquia no suele aparecer hasta que el desarrollo mamario se encuentra muy avanzado. Por el contrario, en la pubertad precoz periférica (ver más adelante), el desarrollo mamario suele ser de evolución mucho más rápida, y aún en los casos que no sea completo, puede acompañarse de sangrado vaginal.

En las formas evolutivas, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se asocia a una aceleración progre-

siva de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, determinando en la mayoría de los casos, un cierre precoz del cartílago epifisario y una talla final baja. En las formas lentamente evolutivas, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea se mantienen dentro de límites normales y el pronóstico de talla final no empeora. Es importante diferenciar ambas formas en etapas muy iniciales, a fin de instaurar precozmente la terapéutica adecuada en las formas rápidamente evolutivas, y conseguir una talla final en el rango de la talla genética.

La diferenciación entre formas evolutivas y no evolutivas es fundamentalmente clínica; pero en la mayoría de los casos el diagnóstico diferencial requerirá además la realización de tests hormonales y de una ecografía pélvica².

Algunas pacientes con pubertad rápidamente evolutiva pueden presentar inicialmente cifras basales de gonadotrofinas y estradiol prepuberales, por lo que en muchos casos, se deben realizar tests de estimulación. La administración de GnRH nativo (100 µg iv) sólo permite evaluar la respuesta hipofisaria y no son infrecuentes los falsos negativos en pacientes con pubertad evolutiva en estadio muy inicial. Por ello, se prefiere realizar el test de estimulación con agonistas de GnRH (GnRH_a). La administración de una dosis única de acetato de leuprolide (500 mg subcutáneo), permite la exploración simultánea de la hipófisis y de la gónada. La respuesta máxima de las gonadotrofinas se produce entre 1 y 3 horas después de administrar el agonista, mientras que el pico máximo de secreción ovárica se detecta entre las 16-24 horas. A efectos prácticos se realiza una extracción basal y a las 3 y 24 horas. Se considera que la respuesta es sugestiva de pubertad evolutiva cuando la respuesta de LH es ≥ 7 mUI/mL, y/o la de estradiol ≥ 150 pmol/L (40,8 pg/mL) después de 3 y 24 horas, respectivamente, post-GnRH_a. En los casos de pubertad evolutiva en estadios iniciales, el test de GnRH_a parece ser más discriminativo que la estimulación con GnRH nativo, ya que el porcentaje de falsos negativos es muy inferior³.

En las niñas con pubertad precoz evolutiva, la ecografía pélvica muestra un útero y ovarios de características puberales: longitud uterina ≥ 35 mm, relación cuerpo/cuello uterino superior a 1 y volumen ovárico superior a los 2 cc,

con presencia de quistes foliculares. La ecografía es de gran utilidad para el control evolutivo de la pubertad, tanto en los casos de evolución espontánea como en los casos tratados, ya que permite valorar el estado de estrogenización de la paciente con poco margen de error². Por el contrario, la maduración ósea no siempre refleja el carácter progresivo de la pubertad, y puede avanzarse tardíamente, cuando la paciente ya ha evolucionado clínicamente.

Pubertad precoz periférica o GnRH-independiente

La pubertad precoz GnRH-independiente constituye sólo un 10% de los casos de aparición precoz de los signos puberales⁴. La producción de esteroides sexuales es autónoma, no se acompaña de una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, ni por tanto, de un aumento de la secreción de gonadotrofinas. Típicamente, las niñas con pubertad precoz periférica presentan cifras basales elevadas de estradiol y niveles muy bajos o indetectables de gonadotrofinas hipofisarias.

La forma **isosexual** se debe a un aumento de producción de estrógenos ováricos [tumores, quistes foliculares recurrentes, Síndrome de McCune-Albright, producción de gonadotropina coriónica (hCG) de origen tumoral o medicamentoso], o suprarrenales (tumores). La exposición a estrógenos puede ser accidental, de tipo medicamentoso (ingesta de anovulatorios, pomadas con estrógenos) o alimentario.

La pubertad es en estos casos rápidamente evolutiva: se desarrollan las mamas, la areola se pigmenta, se acelera la velocidad de crecimiento y la maduración ósea y se presentan hemorragias vaginales de forma irregular, no cíclica, que pueden ser la primera manifestación del tumor. La palpación recto-abdominal puede revelar la existencia de una masa ovárica. La ecografía pélvica es diagnóstica.

El **síndrome de McCune-Albright** es una enfermedad genética que se caracteriza en su forma completa por la asociación de pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica y manchas café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo,

mo, o síndrome de Cushing. Clínicamente existe desarrollo mamario frecuentemente asociado a sangrado vaginal, por elevación intermitente de estrógenos procedentes de los quistes foliculares ováricos. Los niveles de estrógenos fluctúan ampliamente, y la ecografía abdominal muestra el crecimiento y regresión de los quistes ováricos, cuyo tamaño guarda paralelismo con los niveles de estrógenos plasmáticos. El sangrado vaginal puede ser la primera manifestación clínica, lo que es excepcional en los casos de pubertad precoz GnRH-dependiente. Secundariamente puede desarrollarse una pubertad precoz GnRH-dependiente.

Esta entidad se debe a una mutación somática activadora de la subunidades de la proteína G. La mutación, que transforma la Arg201 en Cis o His, disminuye la actividad GTPasa, lo que determina el mantenimiento de la subunidad α en forma activa α GTP⁴. Si la mutación se produce en una etapa precoz de la embriogénesis, afectará a todos los tejidos, si tiene lugar en etapas más tardías, afectará únicamente a los tejidos que deriven de una de las hojas embrionarias.

Las niñas **hipotiroides** con tratamiento insuficiente o tardío pueden presentar desarrollo mamario, galactorrea y sangrado vaginal, con quistes foliculares ováricos. El trastorno se atribuye al aumento de la secreción de gonadotropinas secundario a los elevados niveles de hormona tireotropa (TSH).

Tratamiento

El objetivo fundamental es lograr una talla final en el rango de la talla diana. La decisión de iniciar un tratamiento frenador de la pubertad esta fundamentalmente determinada por el grado de desarrollo de la paciente al diagnóstico. Cuando la menarquia ya se ha producido, la efectividad del tratamiento es nula. Si la causa es tumoral, se realizará tratamiento quirúrgico o radioterapia. La excepción es el hamartoma hipotalámico, que es una tumoración de crecimiento lento y de difícil acceso quirúrgico.

En la **pubertad precoz central idiopática**, el tratamiento de elección son los GnRHa. La administración de estas sustancias de forma continuada determina, después de

una fase estimuladora inicial, una disminución del número de receptores para GnRH (*down regulation*), y por tanto una inhibición de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales. Se utilizan preparados depot, administrando una dosis intramuscular mensual, a razón de 100-120 mg/Kg (Triptorelina, 3,75 mg). Durante los 10 días previos, y 10 días después de la primera inyección se puede asociar acetato de ciproterona (100 mg/m²/día vía oral), para evitar un sangrado vaginal, como consecuencia de la fase de estimulación hipofisaria inicial. Este preparado inhibe la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal y la secreción de gonadotropinas. El tratamiento con GnRHa frena la progresión de la pubertad, y parece mejorar la talla final cuando la maduración ósea al inicio del tratamiento es menor a 11 años⁵. La GnRHa de utilización trimestral tiene efectos terapéuticos comparables a la de utilización mensual, y tiene la ventaja de requerir menos inyecciones⁶.

Recientemente se han comercializado implantes de un agonista, la histrelina, en forma de hidrogel, que liberan el producto por difusión continua, y que parecen ser (a medio plazo) tan efectivos en la frenación de la pubertad como las inyecciones mensuales o trimestrales⁷. El inconveniente es que precisan cirugía para su colocación en el antebrazo.

Se ha reportado que el tratamiento con GnRHa no tiene efectos nocivos sobre la composición corporal, la adquisición de masa ósea, y la función reproductora⁵. La adición de GH a la terapéutica frenadora ha sido postulada por algunos autores, sin embargo, la relación coste/beneficio no está bien determinada.

La utilización de pequeñas dosis de estrógenos en niñas a las que se administra un tratamiento frenador de la pubertad no tiene ninguna justificación, ya que puede producir un avance de la maduración ósea y no ofrece ventajas desde el punto de vista de la talla final.

En el **síndrome de McCune-Albright**, se han utilizado con eficacia variable los inhibidores de la aromatasas, como la testolactona y el fadrozol, a dosis de 40 mg/Kg/día por vía oral, repartido en 4 dosis. Estas sustancias bloquean la conversión de androstendiona a estrona y de testosterona a estradiol. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del

antiestrógeno tamoxifeno (15 mg/m²/día), en pacientes con mala respuesta a la administración de inhibidores de la aromatasas. Asimismo, se está evaluando la utilidad de nuevos inhibidores de la aromatasas con tiempo de vida media más prolongado⁸. Los GnRH_a no son útiles para frenar la evolución de la pubertad, salvo en aquellos pacientes que además, desarrollen una pubertad precoz central.

PUBERTAD ADELANTADA

Durante las últimas décadas se ha producido un adelanto en la edad de la aparición de los signos puberales, fundamentalmente en las niñas⁹. Por ejemplo, tanto en Europa como en EE.UU., el inicio de la pubertad a partir de los 9 años se considera estrictamente normal.

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 aparece desarrollo mamario entre los 8 y 9 años de edad¹⁰. 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. En niñas con talla media-baja, la administración de GnRH_a para frenar la pubertad no consigue mejorar significativamente la talla final¹¹.

Sin embargo, las niñas con pubertad avanzada y antecedentes de peso bajo al nacer para la edad gestacional presentan con mayor frecuencia una pubertad rápidamente evolutiva y un brote de crecimiento puberal menos intenso, que puede comprometer la talla final¹². El hiperinsulinismo y el exceso de grasa abdominal visceral que presentan estas niñas, sobre todo cuando se ha producido un crecimiento compensador post-natal rápido y exagerado, puede ser un factor decisivo en el inicio temprano y progresión rápida de la pubertad¹³. Estudios piloto han demostrado que la utilización de metformina, un fármaco sensibilizante de la insulina, al inicio de la pubertad (alrededor de los 8 años de edad), favorece una progresión más lenta de la misma, retrasa la menarquia y mejora la talla final¹⁴. Sin embargo, la detección y corrección precoz del hiperinsulinismo puede ser en el futuro una vía terapéutica aún más eficaz.

En los últimos años, es frecuente la adopción de niñas procedentes de países en vías de desarrollo, que en ocasiones, llegan a nuestro país en condiciones de desnutrición, y frecuentemente, sin datos fidedignos en su historial clínico (datos de embarazo, talla de los padres, peso al nacer). En estas pacientes, no es infrecuente el desarrollo de pubertad adelantada e incluso precoz, coincidiendo con un rápido crecimiento y aumento de peso¹⁵. Una medida preventiva sería cuidar de que su crecimiento recuperador se produjera de modo paulatino.

PUBARQUIA PRECOZ

Se define como la aparición precoz del vello pubiano antes de los 8 años, en ausencia de otros signos puberales¹⁶. Esta entidad es mucho más frecuente en el sexo femenino. El caso típico es el de una niña mayor de 5 años de edad en la que aparece vello en pubis y labios mayores, que en ocasiones se asocia a vello axilar y a un cambio en el olor corporal. No se acompaña de desarrollo mamario, ni tampoco existe hipertrofia de clitoris ni otros signos de virilización.

La mayoría de los casos de pubarquia precoz se deben a un aumento prematuro de la secreción de andrógenos suprarrenales. Los niveles de estas hormonas, específicamente del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), que es el marcador del proceso de adrenarquia, se encuentran discretamente elevados para la edad cronológica. En estas pacientes se observa una aceleración moderada y transitoria de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, por lo que la mayoría de ellas presenta al diagnóstico una talla alta, pero adecuada en general, a su edad ósea¹⁶.

En el 7-10% de los casos, la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica 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 sean superiores a 3 nmol/L (100 ng/dL). Se establecerá el diagnóstico de sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita cuando los niveles de 17-OHP a los 60 minutos de la administración de ACTH sean superiores a 1.500 ng/dL. Las respuestas entre 1.000-1.500 ng/dL parecen corresponder a portadores (heterocigotos para la mutación) de esta forma no clásica; el diagnóstico definitivo precisa el estudio del gen CYP-21B, que codifica la enzima 21-hidroxilasa.

La pubarquia precoz aislada no afecta el desarrollo puberal ni la talla final. En la mayoría de estas niñas la talla final se encuentra discretamente por encima de la talla diana, siguiendo la tendencia secular de la población¹⁷. Sin embargo, una de cada dos pacientes con pubarquia precoz desarrolla un cuadro de hiperandrogenismo ovárico –o síndrome del ovario poliquístico– en la adolescencia, caracterizado por la asociación de hirsutismo y trastornos menstruales, y acompañado de hiperinsulinismo y de un perfil lipídico aterogénico, aún en ausencia de obesidad¹⁶.

Esta entidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El hiperinsulinismo y las alteraciones lipídicas 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 post-menarquia, las adolescentes con pubarquia precoz presentan ya durante la pubertad una síntesis de andrógenos ováricos exagerada y disfunción ovulatoria 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 y que a su vez, son las que presentan un hiperinsulinismo más marcado, sobre todo después de la menarquia^{18,19}. La administración de agentes sensibilizantes de la insulina durante la adolescencia es capaz de normalizar el cuadro biológico, específicamente, el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo, y de mejorar el perfil lipídico, lo que confirma el papel clave de la insulina en el desarrollo de estas alteraciones²⁰. Las niñas con bajo peso al nacer que desarrollan pubarquia precoz presentan con mayor frecuencia

Figura 2. Normalización de la edad de la menarquia con metformina en niñas con peso bajo al nacer, recuperación de peso y talla postnatal y pubarquia precoz

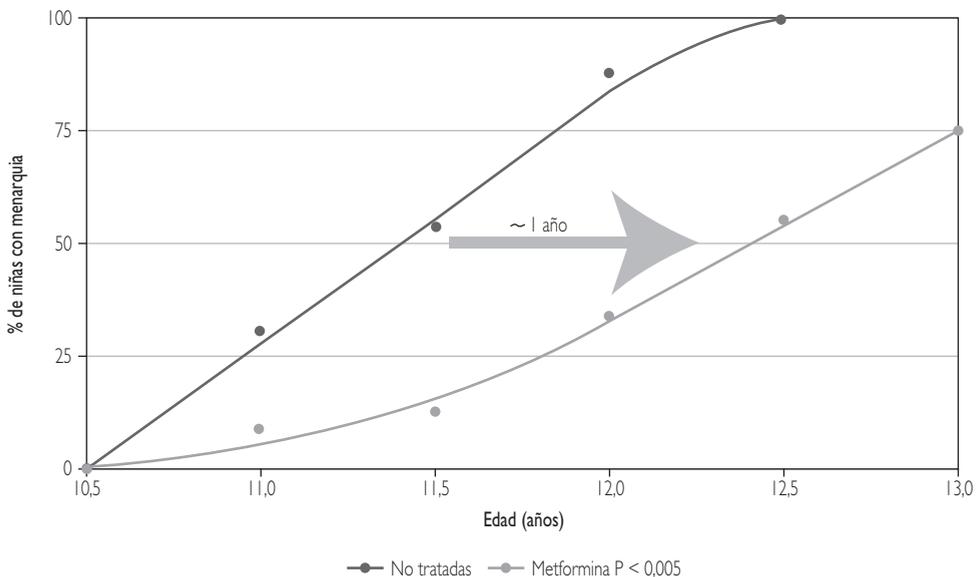
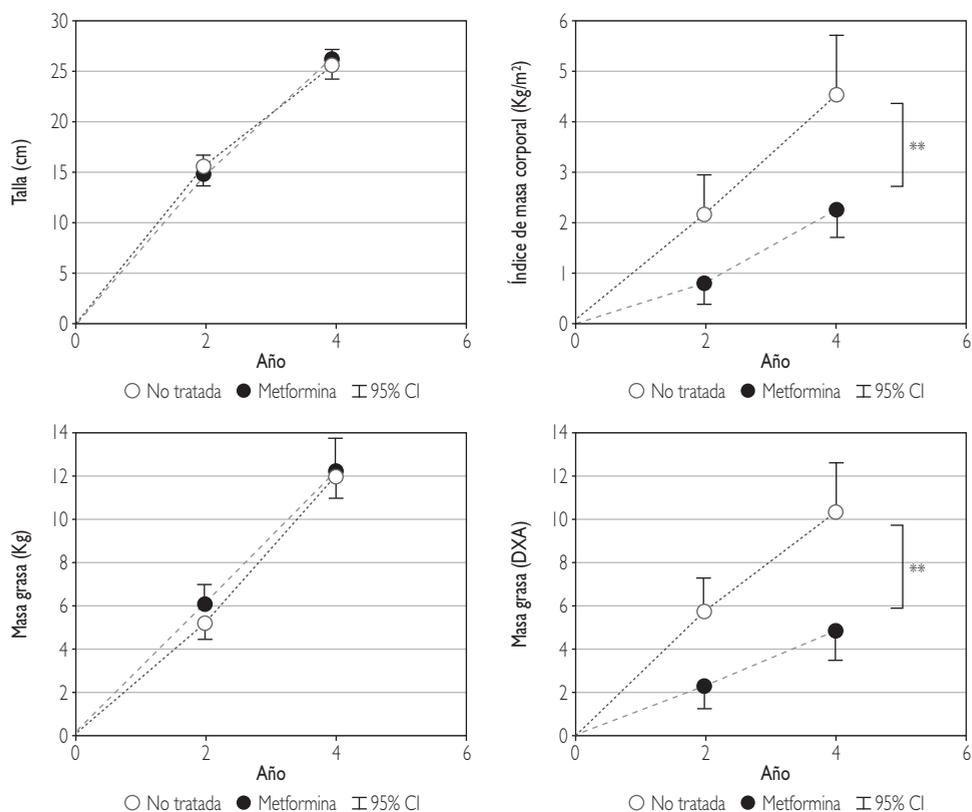


Figura 3. Ganancia de talla, índice de masa corporal, masa magra y masa grasa (DXA) en niñas con historia de peso bajo al nacer y pubarquia precoz que recibieron tratamiento con metformina durante 4 años (n=19), o que permanecieron sin tratar durante el mismo período (n=19). El tratamiento con metformina se asocia a una menor ganancia de masa grasa



Valores promedio \pm 95% intervalo de confianza (CI). ** P < 0,005 para las diferencias longitudinales entre subgrupos.

pubertad adelantada rápidamente evolutiva; el tratamiento con metformina de inicio prepuberal mejora el perfil endocrino-metabólico y el patrón de distribución de grasa corporal con efectos sostenidos después de su suspensión, consigue normalizar el inicio y progresión de la pubertad, la edad de la menarquia, y muy probablemente, la talla final²¹⁻²³ (figura 2 y figura 3).

Por tanto, la pubarquia precoz no puede considerarse una variante normal, fundamentalmente cuando existen antecedentes de peso bajo al nacer. Es aconsejable un seguimiento continuado de estas pacientes, al menos hasta tres años después de finalizada la pubertad.

TELARQUIA PRECOZ

La aparición de desarrollo mamario uni o bilateral de carácter no evolutivo, o telarquia precoz aislada, no es excepcional en los dos primeros años de vida, aunque puede presentarse posteriormente. La mama no alcanza un desarrollo completo, llegando como máximo a un estadio III de Tanner. El desarrollo mamario no se acompaña de pigmentación del pezón ni de la areola. Esta entidad es secundaria a un aumento de la FSH, que en las niñas no se encuentra bajo el control de la inhibina como en los niños. En algunas ocasiones es preciso establecer el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz evolutiva. En la telar-

quia aislada la administración de GnRH determina un incremento aislado de FSH con ausencia de respuesta de LH²⁴. No es necesario ningún tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:445-51.
- De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:891-8.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:30-5.
- Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1: S64-7.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:190-5.
- Carel J-C, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N for the Triptorelin-3mo CPP study group. Three-month sustained-release Triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:119-24.
- Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1697-1704.
- Mieszczak J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;Suppl 4:S419-22.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123:e932-9.
- Herman-Giddens ME. The decline in the age of menarche in the United States: should we be concerned? *J Adolesc Health*. 2007;40:201-3.
- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3575-8.
- 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.
- Ibáñez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess following spontaneous catch-up growth in children with low birthweight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:925-8.
- Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birthweight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2068-73.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:688-93.

16. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21:671-96.
17. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:254-7.
18. 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;83:3558-62.
19. 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;55:667-72.
20. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:23-9.
21. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2888-91.
22. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1841-5.
23. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral and hepatic adiposity. *J Pediatr.* 2009 [Epub ahead of print].
24. Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:S827-30.