

Pubertad Precoz, Telarca Precoz y Adrenarca

Dr Julio Fabian Nader

7° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria
Salta – Noviembre 2018

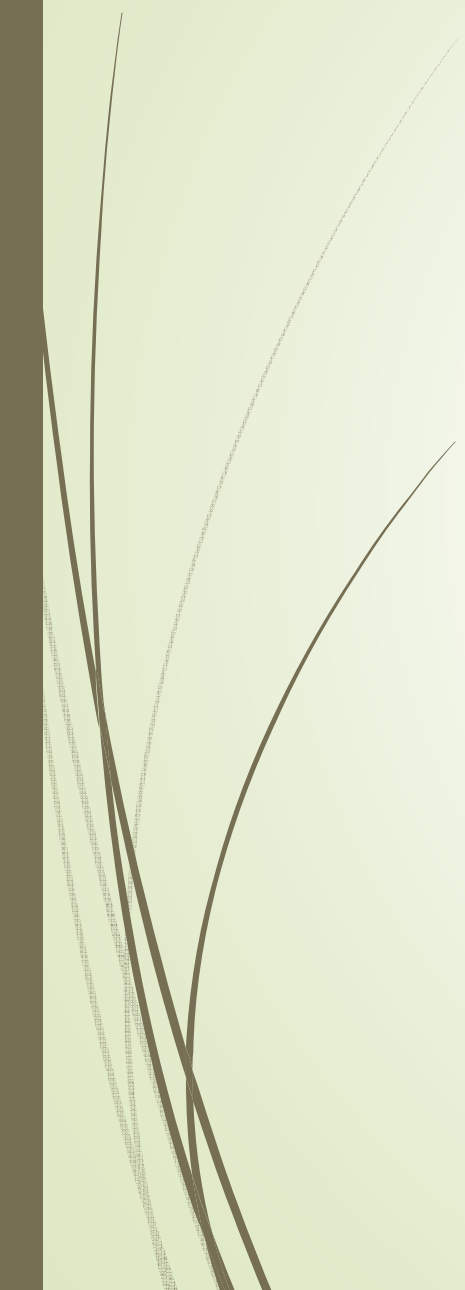
**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por un niño sano
en un mundo mejor



Que es la pubertad?

- Periodo de la vida donde se alcanza:
 - 1) Completa expresión dimorfismo sexual
 - 2) Plena capacidad reproductiva
 - 3) Estatura adulta
- 

PUBERTAD NORMAL: niños

- ▶ Edad inicio puberal 9 - 14 años
- ▶ Evento cardinal: aumento tamaño testicular
- ▶ Estirón puberal: volumen testicular medio 10 ml (9,5 cm/año)



PUBERTAD NORMAL: niños

DESARROLLO PUBERAL EN VARONES

Desarrollo genital (Tanner, 1962)

Estadio 1 (G1)

Penis, escroto y testículos infantiles, es decir de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia

Estadio 2 (G2)

Agrandamiento del escroto y testículos. La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El penis no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante

Estadio 3 (G3)

Agrandamiento del penis, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal

Estadio 4 (G4)

Aumento del tamaño del penis, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal

Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto



Desarrollo del vello pubiano (Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil

Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al penis (dificultad para apreciar en la figura)

Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al penis

Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos)

Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto al tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos). En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6)



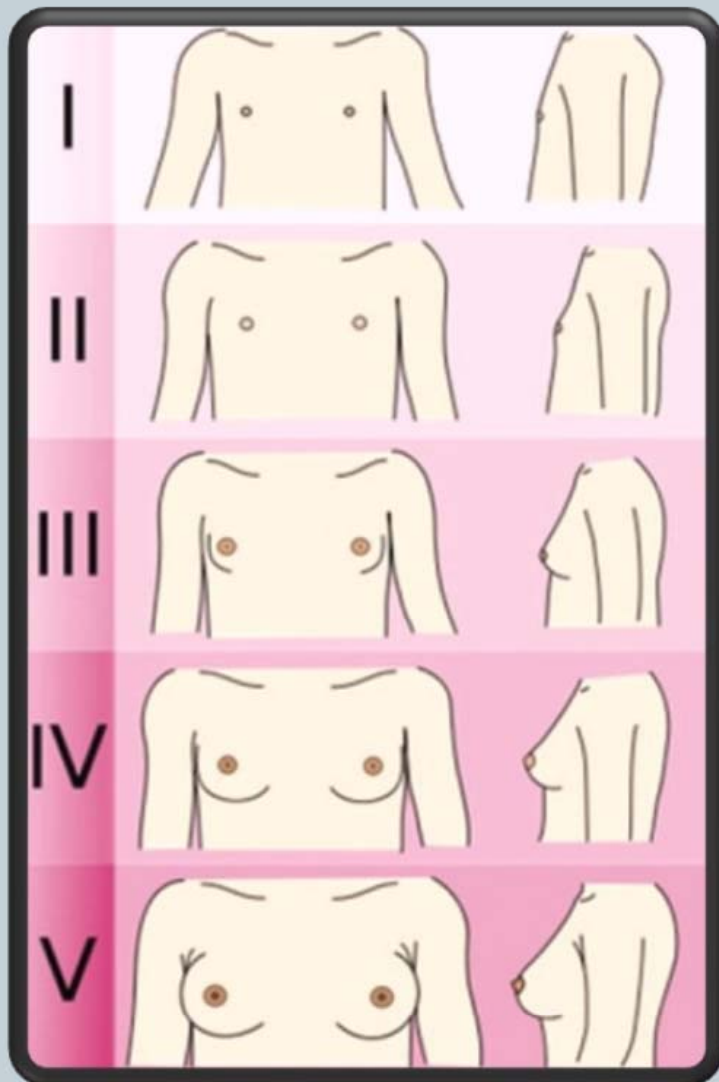
PUBERTAD NORMAL: niñas

- ▶ **Edad inicio puberal: 10,6años (Argentina)**
- ▶ Edad menarca: 12,6años
- ▶ Evento cardinal: aparición botón mamario
- ▶ Progresión:
 - M2 a M3 0,9 años
 - M3 a M4 0,9 años
 - M2 a M5 4 años

PUEBRTAD: cambios físicos

- Evento cardinal es TELARCA en el 90 % de los casos.
- Inicio entre 8 a 12,5 años.
- Menarca aparece entre 2 a 3 años después
- Vello pubiano y axilar depende andrógenos adrenales
- Pico de VC en estadios tempranos Tanner
- Escaso crecimiento de cuerdas vocales

TELARCA



Grado I: o prepuberal, no hay tejido mamario palpable, sólo el pezón protruye, la areóla no está pigmentada.

Grado II: se palpa tejido mamario bajo la areóla sin sobrepasar ésta. Areóla y pezón protruyen juntos, observándose además un aumento del diámetro areolar. Es la etapa del botón mamario.

Grado III: se caracteriza por crecimiento de la mama y areóla con pigmentación de ésta; el pezón ha aumentado de tamaño; la areóla y la mama tienen un solo contorno.

Grado IV: existe mayor aumento de la mama, con la areóla más pigmentada y solevantada, por lo que se observan tres contornos (pezón, areóla y mama).

Grado V: la mama es de tipo adulto, en la cual sólo el pezón protruye y la areóla tiene el mismo contorno de la mama.

Pubertad Precoz

- ▶ Aparición de caracteres sexuales antes de los 8 años
- ▶ 1969: Marshall y Tanner describen estudio longitudinal durante 10 años en 192 niñas inglesas
- ▶ 1997: Herman-Giddens hacen estudio transversal 17077 niñas americanas de 3 a 12 años:
 - ✓ 25% niñas afroamericanas con desarrollo a los 7 años.
 - ✓ 7% niñas blancas con inicio puberal a 7 años
 - ✓ 8,8 años (edad promedio afroamericanas)
 - ✓ 10 años (en raza blanca)

CASO CLÍNICO

- Edad 1° consulta: 6 años 9/12 meses
- Motivo consulta: telarca precoz
- Ant personales:
 - Emb 36 sem peso nac: 2,600kg, no antec patológicos
 - madre 161cm menarca 13^a padre 183cm TOG 165cm
 - curso 1° grado
- Ex físico: peso 27,500kg talla 127cm (90-97)
 - Eutiroideo, no manchas, no estigmas genéticos
 - Mamas 3/3 tróficas
- Edad Osea: 10^a para 6^a 9/12m
- Eco ginecologica: utero de 47 x 18 x 29 mm



Cual es el diagnostico?

- Es pubertad precoz ?
- Es completa la pubertad o es telarca precoz con pronostico de talla normal?
- Que otros estudios pediría?
- Esta justificado el tratamiento?

DIAGNOSTICO DE PUBERTAD PRECOZ

- Desarrollo mamario antes de 8 años
- VC acelerada con cruce de percentilos
- EO adelantada mayor de 2 años
- Diámetro longitudinal uterino mayor de 33mm con volumen ovárico mayor 2,1 cm³
- Respuesta puberal de LH al GnRH exógeno (mayor de 7 uU/ml)

ESTUDIO EJE GONADOTRÓFICO

- 1° cambio aumento nocturno de LH con pulsos de mayor amplitud y frecuencia hasta 6m antes aparición cambios físicos
- Evaluar niveles de Gonadotrofinas: LH/FSH
- Actualmente usa aGnRH (Gonapeptyl daily)
- Prueba estímulo: aplicar triptorelin 0,1mg SC
3 hs después medir LH/FSH
24 hs después: estradiol

Respuesta puberal: LH mayor de 7 uU/ml (post aGnRH)

Estradiol > 80 pg/ml

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- Gonadotropina dependiente (95 – 97%)
- Tumores del SNC: glioma (produce LH)
germinoma (hCG)
- Injuria previa SNC: TEC; infecciones; ECNE;
post RADIOTERAPIA
- Otros desordenes SNC: HAMARTOMA (10 A 14%)
hidrocefalia; MMC; Arnold-Chiari
- GENETICA (27% familiar)
- Asociado a PP independiente GnRH larga data (HSC)
- IDIOPATICA (50%)

DEPENDIENTE GNRH

➤ **RADIOTERAPIA CRANEAL**

- Por radiación empleada en tumor SNC (retinoblastoma) o leucemia
- Clásicamente se asocia con insuficiencia hipofisaria con dosis mayores a 30 Gy
- Con dosis de 18 a 24 Gy puede ocasionar PPC y coexistir con deficiencia de GH
- La pubertad puede enmascarar déficit GH

DEPENDIENTE GNRH

- **HAMARTOMA** (10 a 14%)
- Aparece PPC a temprana edad (3 a 5 años)
- Causa mas frecuente de PPC neurogénica
- Masa heterotópica de neuronas secretoras de GnRH
- En RMN se observa tumor de 4 a 25mm; tamaño estable unido al tuber cinereum o piso del 3° ventrículo
- Se asocia con crisis convulsivas tipo gestálticas (crisis de risa o llanto)

DEPENDIENTE GNRH: GENÉTICA

- 27% son casos de PPC familiar
- Hay varios genes descriptos
- Gen KISS1 RECEPTOR: mutación activante relacionada con PPC a muy temprana edad
- Gen MKRN3: mutación inactivante: mas frecuente en varón. Mujer 6^a. Varón 8^a
- Gen DLK1: mutación inactivante
- Por alta prevalencia de genes implicados en PPC familiar se postula el estudio de genes (espec MKRN3 y varones) y evitar RMN



TRATAMIENTO: objetivos

A CORTO PLAZO:

- Detener desarrollo puberal
- Inhibir menarca o ciclos menstruales
- Desacelerar maduración ósea

A LARGO PLAZO

- Mejorar talla adulta final
- Lograr desarrollo psicosocial acorde a edad
- Prevenir implicancias emocionales

TRATAMIENTO

- Agonistas o análogos de GnRH
- Sustitución de 1 aminoácido en la cadena del GnRH hipotalámico
- Mayor vida media y estimulación sostenida del gonadotropo hipofisario con desensibilización y supresión de la función
- Mas usados (forma depot mensual y/o trimestral)
 - Triptorelin 3,75mg o 11,25mg
 - Leuprolide 7,5mg o 22,5mg

MONITOREO DEL TRATAMIENTO

Cada 3 a 6 meses:

- Velocidad de crecimiento
- Tamaño y trofismo mamario

Cada 6 meses

- Respuesta LH al aGnRH (menor de 4 uU/ml)
- Ecografía ginecológica

Cada 12 meses

- Edad ósea

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

- ▶ Edad cronológica entre 9 a 10 años
- ▶ Edad ósea 11 a 12 años
- ▶ A mayor edad; menor crecimiento post suspensión
- ▶ Reinicio desarrollo puberal entre 3 a 6 meses y menarca 18 meses post suspensión

A QUIÉN TRATAR ?

- Menores de 7 años: siempre
- Mayores de 7 años
 - Rápido progreso de la pubertad con avance de caracteres sexuales y probable menarca antes de 9 años
 - Deterioro de predicción de talla
 - **Trastornos emocionales**
 - Retardo mental, inmadurez emocional, trastornos de la conducta
 - Riesgo abuso sexual

CASO CLÍNICO 2

- MC: sangrado genital + telarca
- Edad consulta: 4 6/12 años
- Antec pers: hija única ; emb N; P Nac 3350gs; no internación madre 153cm M 14^a padre 176cm
- Enf actual: Telarca hace 20 días de rápido crecimiento
Sangrado genital de 4 días evolución
- Ex físico: Peso 17,800kg talla 101,5cm (25-50)
Mamas con areolas hiperpigmentadas
Vulva con marcado estímulo estrogénico
- EO 2 6/12 para 4 6/12 años
- ECO ginec: útero de 47 x 14 x 24 mm. Anexos normales



CONSIDERACIONES?

- Es pubertad precoz ?
- Es completa la pubertad o es telarca precoz con pronostico de talla normal?
- Que otros estudios pediría?
- Qué diagnóstico sospecha?

EVOLUCIÓN

15 días después:

Reitera sangrado genital de 3 días
Mamas tróficas de 4 x 4cm
Areolas sopladas y pigmentadas
Estímulo vaginal estrogénico import.

■ Eco ginec: útero de 47 x 14 x 29mm

Anexo izq: imagen anecoica de 46 x 32 x 23 mm con presencia de septos en su interior

■ Laboratorio: LH/FSH <0,1 uU/ml + Estradiol >50 pg/ml

■ Diagnóstico: QUISTE FOLICULAR OVÁRICO
PUBERTAD PRECOZ??

PUBERTAD PRECOZ: ETIOLOGÍA

■ Gonadotropina independiente o periférica (3-5%)

- Tumor ovarico funcionante (gonadoblastoma; granulosa)
- Quiste folicular ovarico
- Sind Mc Cune Albright
- Sind Peutz Jeghers
- Tumor adrenal feminizante
- Hipotiroidismo severo
- PP exogena o iatrogenica

QUISTE FUNCIONAL OVÁRICO

- ▶ **Se caracteriza por :**
- ▶ Desarrollo mamario con pigmentación de pezón y areolas
- ▶ Sangrado vaginal compatible con menstruación
- ▶ Remisión de signos clínicos post involución del quiste.
- ▶ Si persiste mas de 3 m y presenta componente solido descartar tumor de células granulosa

INDEPENDIENTE GNRH: ETIOLOGÍA

► Sind Mc Cune Albright

► Triada:

- ❖ displasia fibrosa poliestótica
- ❖ manchas café con leche
- ❖ endocrinopatía (+ frec PPP)

► Mutación activante de Proteína Gs con aumento de AMPc e hiperfunción autónoma de los tejidos u órganos blanco

► AMPc es 2° mensajero para TSH; LH; FSH; PTH; GHRH



TELARCA PRECOZ



Definición

Etiología

Conducta

TELARCA PRECOZ

- Desarrollo mamario uní o bilateral antes de 8 años
- Mayor frecuencia entre 6 meses y 2 años
- 25% puede ser unilateral en su forma de presentación
- Motivo de consulta importante en la práctica pediátrica

TELARCA PRECOZ: CAUSAS

- Hipertrofia mamaria recién nacido (2%)
- Exposición a estrógenos exógenos (12%)
- Quiste o tumor funcionante ovárico (2%)
- Pubertad precoz central (7,5%)
- Telarca precoz idiopática (77%)

HIPERTROFIA MAMARIA RN

- Acción estrógenos maternos y placentarios
- Involuciona alrededor de 6 a 8m
- Por consenso se admite esperar hasta 1 año de edad previo a derivación.
- Si aparece telarca y evoluciona tamaño y trofismo después de 6m se recomienda derivar a especialista.

Telarca precoz idiopática

- Aparición desarrollo mamario antes 8 años
- Edad presentación mas frecuente 1 a 2 años (85% antes de 2 años)
- Progreso de edad ósea y del crecimiento normal
- Falta progresión a PPC en seguimiento
- Constituye el 77% causa telarca precoz
- Puede evolucionar a PPC en 7,5%



Telarca precoz: clínica

- El desarrollo mamario alcanza un estadio III de Tanner.
- Sin pigmentación de areolas y pezón
- Presentación unilateral en un 25%
- Velocidad crecimiento normal para edad
- Edad osea acorde a edad cronológica

TELARCA PRECOZ: EVOLUCIÓN

- 83% con regresión completa a 2 años
- 12% permanece estacionario
- 5% intermitente
- A menor edad presentación mayor probabilidad de remisión
- En pacientes con inicio después de 5 años asociación con pubertad temprana entre 8 a 9 años en un 77%

CASO CLÍNICO 3

- **MC:** telarca precoz
- **EC:** 6 a 2/12 meses
- **Antec Pers:** emb N; parto N; peso nac 3,500 kg No neo padre 174cm madre 155cm menarca 13^a concurre a jardín de 5 años
- **Enf actual:**
Telarca de 6m evolución con leve remisión y aumento tamaño en últimos 2m
- **Ex fisico:**
Peso 19kg talla 120cm
M. der 4 x 4cm M. izq 3,5 x 3,5cm tróficas



CASO CLÍNICO 3

➤ EO 7 6/12 para 6 3/12^a

➤ Eco ginecológica:

útero de 29 x 13 x 10 mm

➤ Prueba de LhRH:

Respuesta LH <7

CASO CLÍNICO 3

- Es pubertad precoz?
 - Es completa la pubertad precoz o telarca prematura con pronostico de talla normal?
 - Que estudios pediría para completar diagnostico?
- DX: telarca precoz exagerada o variante TP

CASO CLÍNICO 3

- **8m después:**(6 10/12años) talla 125cm (creció 5cm/8m)
M der trófica M izq pequeña, involutiva
- **12m después** (7 2/12años) talla 128cm (creció 8cm/a)
Mamas idem. Izq involutiva. EO 8 6/12 para 7a
- **8años:** talla 134cm (crecio 1,5cm/2m)
mama der igual MIZQ 2 x 2cm trofica. Utero de 28mm EO 10 6/12
sospecho inicio puberal por: aumento VC + aparicion telarca + EO
- **8 8/12^a:** talla 141cm (crecio 7cm/8m)
 - Mamas 3/3 tróficas. Confirmo inicio puberal por evolución
 - Se explica a padres y se decide conducta expectante por edad + buen pronostico de talla
- **12 años:** talla 159,5cm. Menarca 11 2/12^a

TELARCA PRECOZ VARIANTE O EXAGERADA

- ▶ Edad menor a 8 años
- ▶ Importante desarrollo mamario
- ▶ Crecimiento normal (puede haber incremento transitorio de VC)
- ▶ EO avanzada dentro de los 2 años + útero prepuberal
- ▶ Respuesta preponderante de FSH
- ▶ No afectan talla adulta ni requieren tratamiento
- ▶ 77% niñas con TP exagerada o variante con presentación > 5 años presentan pubertad entre 8 a 9 años.



ADRENARCA PREMATURA



PUBARCA PRECOZ

PUBARCA - ADRENARCA

- **Pubarca** se refiere a la aparición de vello sexual dependiente de andrógenos en ambos sexos
- Habitualmente aparece posterior o simultáneamente con signos puberales (telarca en niña y aumento volumen testicular en varón)



ADRENARCA

- ▶ Adrenarca es el aumento progresivo de andrógenos DHEA y sulfato de DHEA no asociado a aumento de cortisol e independiente de la pubertad gonadal.
- ▶ Es un proceso gradual que comienza en la Zona Reticularis de la corteza adrenal en edad pre escolar

ADRENARCA PRECOZ: CLÍNICA

1. Aparición de signos clínicos relacionados con andrógenos:

- olor sudoral
- piel/ cabello graso
- acné / micro comedones
- vello pubiano y axilar

2. Elevación andrógenos adrenales
DHEA sulfato > 370 – 500 ng/ml

3. Edad menor a 8 años en niñas y 9 años en varón

3. Aceleración transitoria del crecimiento y de maduración ósea con talla adulta normal

Cual es la diferencia?

- **PUBARCA PRECOZ** es aparición de vello pubiano antes de 8 años en niñas y 9 años en varón (sin otro signo desarrollo puberal)
- **ADRENARCA PRECOZ**
- Aparición signos clínicos relacionado con andrógenos
- Asociado a elevación andrógenos adrenales (DHEA y sulfato de DHEA)
- Excluyendo pubertad central y otras causas
- Etiología mas frecuente de PP (85-90%) con mayor incidencia en sexo femenino

PUBARCA PRECOZ ETIOLOGÍA

- Adrenarca prematura o precoz
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tumores adrenales o gonadales virilizantes
- Pubertad precoz verdadera
- Enfermedad de Cushing
- Síndrome de Mc Cune Albright
- Administración exógena de esteroides o efectos secundarios de drogas (fenitoínas)

PUBARCA PRECOZ ETIOLOGÍA

➤ < 5 años

- Tumor virilizante
- Formas atípicas de HSC
- Pubertad precoz

➤ 5 años-
peripubertad

- Adrenarca prematura
- HSC no clásica
- Pubertad precoz

ORIENTACION DIAGNÓSTICA

- EDAD
- Peso / Talla
- Signos androgénicos (olor sudoral; acné; clitoromegalia; vello axilar; hirsutismo)
- Signos puberales (telarca en niñas o aumento volumen testicular en varón)
- Antecedentes personales (RCIU) y familiares

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

➤ Laboratorio:

- Sulfato DHEA; androstenediona; testosterona
- 17 OH Progesterona

➤ Imágenes

- Edad ósea
- ECO abdominal/ ginecológica (eventual)

➤ Estudios moleculares (sospecha de HSRC)

ADRENARCA PREMATURA: SEGUIMIENTO

Es la PP/AP una condición benigna?



1. Alteraciones metabólicas

insulino-resistencia/ dislipidemia

cambios en composición corporal

2. Hiperandrogenismo ovarico/ PCOS

alteraciones menstruales; hirsutismo; acné

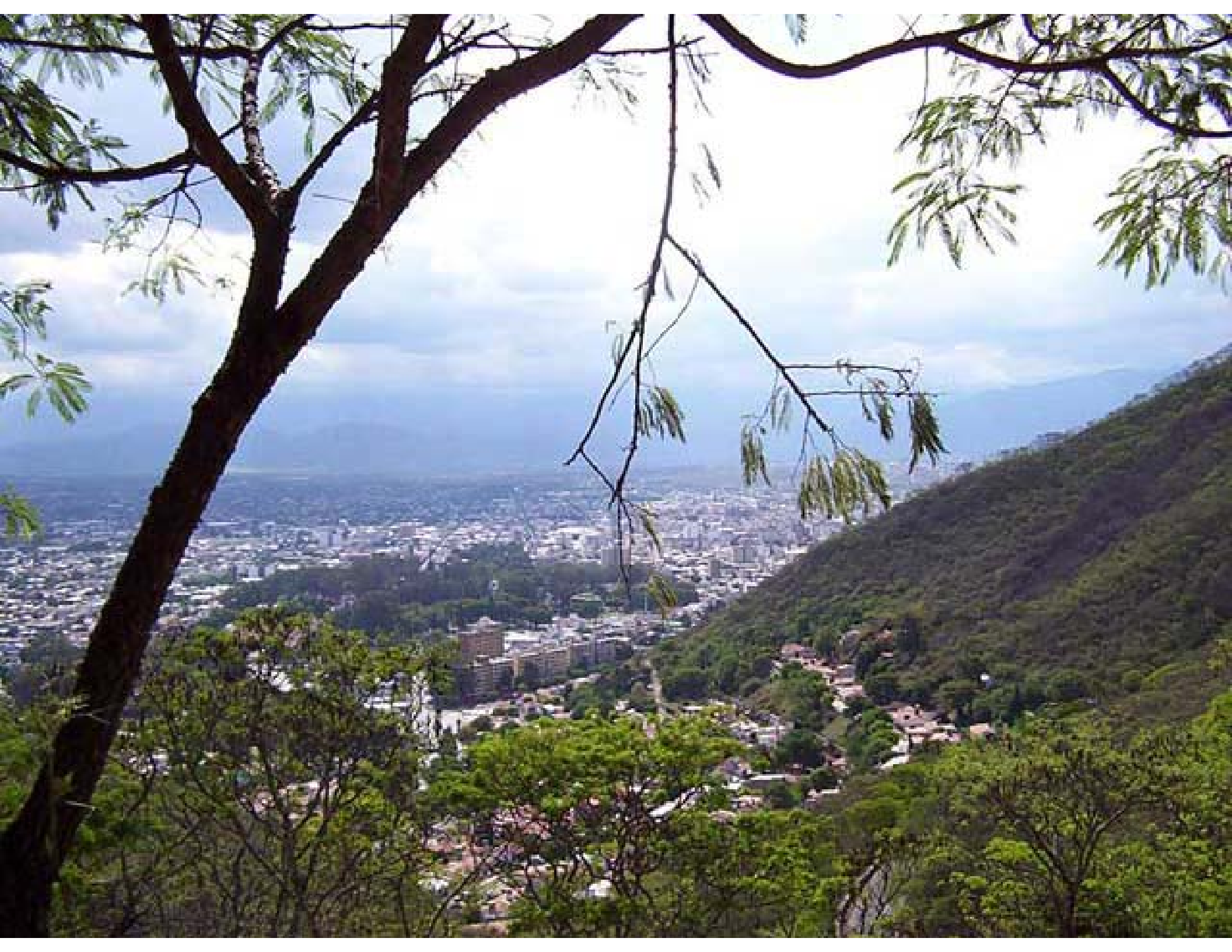
CONCLUSIONES



- Realizar un diagnóstico correcto en base a correcto uso terminología
- Algunas condiciones tiene tratamiento específico
- En relación a ADRENARCA PREMATURA
 - Examinar factores de riesgo (RCIU)
 - Intervención en hábitos dietéticos y actividad física
 - Seguimiento a largo plazo











MUCHAS GRACIAS





PUBERTAD NORMAL: niños

- Entre los 12 y 18 meses posteriores al inicio del crecimiento testicular
- Pubarca
- Crecimiento Pene: primero en longitud, después en grosor.