Sociedad Española de Endrocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Pubertad normal y patológica

2.º Curso de
Formación de Postgrado
Valladolid, 1996

Primera edición, 1997
Reservados todos los derechos.
Queda hecho el depósito que marca la ley.

Quedan rigurosamente prohibidos,
sin la autorización escrita de los titulares del «Copyright»,
bajo las sanciones establecidas en las leyes,
la reproducción total o parcial de esta obra
por cualquier medio o procedimiento,
comprendidos la reprografía y el tratamiento informático,
y la distribución de ejemplares de ella
mediante alquiler o préstamo públicos.

ISBN: 84-922515-2-2
Depósito legal B. 12.759-97
© J & C, S.L. - Av. Pau Claris, 144 - 08009 Barcelona, España

Composición y compaginación: TGSP
Impresión: T.G. SOLER, S.A. - Enric Morera, 15 - 08950 Esplugues de Llobregat

JUNTA DIRECTIVA SEEP

Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen
(Presidenta)
Dra. Mercedes Rodríguez Rigual
(Secretaria)
Dr. Eduardo Álvarez Aparicio
(Vocal Tesorero)
Dra. Laura Audí Parera
(Vocal)
Dr. Juan Manuel Fernández García
(Vocal)
Dr. Esteban Mayayo Dehesa
(Vocal)

COMITÉ ORGANIZADOR

Dr. Esteban Mayayo Dehesa
Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Dra. M.ª José Martínez Sopena
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
Profesora Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Dra. Florinda Hermoso López
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
Profesora Asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Dr. Ángel Ferrández Longás
Jefe de Servicio de Pediatría de la Unidad de Endocrinología Pediátrica
del Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

COORDINADOR II CURSO

Dr. Esteban Mayayo Dehesa

PROGRAMA DEL CURSO

Tema I:

PUBERTAD NORMAL.

Ponente: *Dr. A. Carrascosa Lezcano*

Moderadora: *Dra. M. Alonso Blanco*

Tema II:

PUBERTAD PRECOZ.

Ponente: *Dra. M.ª Rodríguez Arnao*

Moderador: *Dr. J. Prieto Veiga*

Tema III:

PSEUDOPUBERTAD PRECOZ.

Ponente: *Dr. A. Oliver Iguacel*

Moderador: *Dr. I. Rodríguez Rodríguez*

Tema IV:

RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO.

Ponente: *Dra. B. Sobradillo Ruiz*

Moderador: *Dr. J. Garagorri Otero*

Tema V:

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO.

Ponente: *Dr. P. Martul Tobío*

Moderador: *Dr. M. Pombo Arias*

Tema VI:

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO.

Ponente: *Dr. J. I. Labarta Aizpún*

Moderadora: *Dra. C. Luzuriaga Tomás.*

PROFESORADO

Dra. M.ª del Milagro Alonso Blanco
Adjunto del Servicio de Pediatría.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Dr. Antonio Carrascosa Lezcano
Jefe de Servicio de Escolares y Adolescentes. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron.
Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Jesús M. Garagorri Otero
Jefe de Sección de la Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.
Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Adjunto de la Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Adjunto de la Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria.
Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santander.

Dr. Pedro Martul Tobío
Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Baracaldo.
Prof. Asociado de la Universidad del País Vasco.

Dr. Antonio Oliver Iguacel
Adjunto del Servicio de Endocrinología Infantil.
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Dr. Manuel Pombo Arias
Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Jefe de la Unidad de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Xeral de Galicia. Santiago de Compostela.
Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago.

Dr. Jesús Prieto Veiga
Jefe del Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario de Salamanca.
Prof. Titular de Pediatría. Universidad de Salamanca.

Dra. M.ª Dolores Rodríguez Arnao
Jefe de Sección de la Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Dr. Ildefonso Rodríguez Rodríguez
Jefe de la Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.
Prof. Asociado de la Facultad de Medicina de La Laguna.

Dra. Begoña Sobradillo Ruiz
Jefe Clínico del Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao.
Profesora Asociada de la Facultad de Medicina y Odontología
de la Universidad del País Vasco.

Presentación (Dr. E. Mayayo Dehesa) IX

Introducción (Dra. M. Oyarzábal Irigoyen) XI

1 Crecimiento y mineralización del esqueleto óseo durate la pubertad y adolescencia. Regulación hormonal y nutricional (Dr. A. Carrascosa Lezcano, Dr. M. Gussinyé Cañadell, Dr. D. Yeste Fernández). 3

2 Pubertad precoz central (Dra. M.ª Rodríguez Arnao) 25

3 Pseudopubertad precoz (Dr. A. Oliver Iguacel) 55

4 Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (Dra. B. Sobradillo Ruiz) 75

5 Hipogonadismo hipogonadotrópico (Dr. P. Martul Tobío, Dr. I. Roca Etxevarría, Dr. J. Pineda Algorta) 87

6 Hipogonadismo hipergonadotrópico (Dr. J. I. Labarta Aizpún, Dr. E. Mayayo Dehesa, Dr. M. Marco Olloqui, Dr. M. Alija Mesillas, Dr. P. Lobera Navaz, Dr. a. Ferrández Longás. 99

Como continuación del Programa de Formación Continuada en Endocrinología Pediátrica instaurado en el año 1995 por decisión de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P., se celebró en mayo de 1996 el II Curso de Postgrado en Endocrinología Pediátrica en Valladolid, patrocinado, como el anterior, por Pharmacia Upjohn.

El tema tratado en este curso, cuyo contenido queda plasmado en esta monografía, versó sobre «Pubertad normal y patológica», atendiendo a las preferencias de los cursillistas en la encuesta realizada en el I Curso.

La realización y desarrollo del curso, que ha merecido una calificación alta por los cursillistas, ha precisado el trabajo y participación de las siguientes personas, que han facilitado extraordinariamente la labor del coordinador, a quienes agradezco su eficacia y entusiasmo y a quienes va dedicada esta monografía:

— Por parte de la Junta Directiva de la SEEP, su Presidenta la Dra. Mirentxu Oyarzábal Irigoyen y su Secretaria Dra. Mercedes Rodríguez Rigual.
— Por parte del Comité Organizador, las Dras. M.ª José Martínez Sopena y Florinda Hermoso López y el Dr. Ángel Ferrández Longás.
— Todos los Ponentes, cada uno de los cuales presenta un capítulo en esta monografía y todos los Moderadores, que dirigieron eficazmente cada una de las sesiones.

— Los Cursillistas, que además, presentaron y discutieron los casos clínicos, cuyos nombres y títulos, respectivamente, se incluyen en esta publicación.
— Por parte de Pharmacia Upjonh, el Sr. Xavier Bona García, que ha colaborado en la organización y desarrollo del curso y en la elaboración de esta monografía, y los delegados acompañantes.
— El personal de Tesitex, S.A., que realizó una labor impecable de Secretaría.

Dr. Esteban Mayayo Dehesa
Vocal de la Junta Directiva de la SEEP
Coordinador del Curso

En los días previos al XVIII Congreso Anual de nuestra Sociedad celebrado en Valladolid (Mayo 1996), ha tenido lugar el II Curso de Formación de Postgrado, cuyo contenido temático se recoge en esta monografía.

Al igual que el Iº, este IIº curso ha cumplido con todos sus objetivos: una excelente organización, gran acierto en el tema elegido y en el desarrollo de las diferentes sesiones, completado por las interesantes y prácticas discusiones sobre los casos clínicos presentados por los propios alumnos.

La valoración final, realizada mediante encuesta al alumnado, ha sido excelente. Todo ello confirma que estos Cursos de Formación de Postgrado se consolidan como una de las más eficaces y prometedoras actividades científicas organizadas por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Deseo expresar mi felicitación y agradecimiento a los organizadores de este IIº Curso y de modo muy especial a su coordinador el Dr. Esteban Mayayo Dehesa; también a todos los profesores, miembros de nuestra Sociedad, por su esmero en la exposición oral y escrita de los temas que se les encargó, y a todos los alumnos por su activa participación en el desarrollo del Curso.

Este año la actual Junta Directiva se renueva parcialmente incluyendo a su Presidencia. Creo expresar con fidelidad la satisfacción que para todos nostros constituye el ver hecho realidad durante nuestro mandato, este ilusionado proyecto de los Cursos de Formación de Postgrado.

Mi reconocimiento al Laboratorio Pharmacia Upjonh por la esponsorización de estos Cursos y de modo especial a la Dra. Angels Ulied Armiñana y al Sr. Xavier Bona García por su gran trabajo y colaboración en la organización de los mismos.

Mirentxu Oyarzábal Irigoyen
Presidenta
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Pubertad normal y patológica

Formación de Postgrado

1

Crecimiento y mineralización del esqueleto óseo durante la pubertad y adolescencia. Regulación hormonal y nutricional

A. CARRASCOSA LEZCANO,
M. GUSSINYÉ CAÑADELL,
D. YESTE FERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

El crecimiento y la mineralización del tejido esquelético son dos procesos continuos durante el desarrollo fetal y postnatal humano. Cartílago de crecimiento y tejido óseo son los dos órganos diana de estos procesos en cuya regulación participan factores genéticos (1-3), raciales (4-7), hormonales (endocrinos y autocrinos) (1, 8-12) y nutricionales (1, 13-16).

El cartílago de crecimiento, en íntimo contacto con el hueso, es el órgano que a través del proceso de la osificación endocondral será el responsable del crecimiento del hueso. Prácticamente desaparecerá al finalizar éste a unas edades óseas de 16 años en niñas y 18 años en niños.

El tejido óseo, a diferencia de otros tejidos, posee una serie de mecanismos enzimáticos que permiten la mineralización de su matriz extracelular (8-9), convirtiéndolo en una estructura dura, firme y adecuada para su función de soporte del organismo. Junto a estas funciones mecánicas, el tejido óseo desempeña también una importante función metabólica en la regulación y homeostasis del calcio plasmático y de otros elementos inorgánicos, además de albergar en su interior el tejido progenitor de los elementos formes de la sangre, la médula ósea.

El desempeño y mantenimiento de estas funciones requiere una adecuada interacción entre los diferentes tipos celulares del hueso en el proceso de neoformación y posterior mineralización de su matriz, matriz que está sometida a un constante remodelado gracias al equilibrio entre la aposición y la resorción ósea. El resultado de este equilibrio es la cantidad de mineral óseo depositado en la matriz extracelular (8-9).

La mineralización de la matriz se inicia en la vida fetal y se prolonga durante la infancia y adolescencia, estimándose que es en la edad adulta, sobre los 21-25 años, cuando este proceso se estabiliza. Se estima que el contenido

esquelético de calcio pasa de 30 gramos en el recién nacido a 1.200 gramos en el adulto, y el de fósforo de 17 gramos a 700 gramos, respectivamente (17).

En la población adulta, la cantidad total de mineral óseo se ha relacionado con la incidencia de osteoporosis, estimándose que una pérdida de contenido mineral óseo superior a una desviación estándar incrementa significativamente el riesgo de sufrir fracturas (18).

Estos hechos han motivado un interés creciente en el estudio no sólo del crecimiento sino también de la mineralización del esqueleto durante la infancia y adolescencia, al ser éstas las épocas de la vida en las que se acumula la mayor parte de masa ósea. La osteoporosis, una enfermedad del adulto, puede iniciarse durante la edad pediátrica. Es consecuentemente necesario conocer los patrones de mineralización normal del niño y adolescente, para identificar precozmente poblaciones pediátricas de riesgo y diseñar, ya en esta época de la vida, acciones terapéuticas que prevengan el desarrollo posterior de osteoporosis.

Por otro lado, el esqueleto óseo no es homogéneo sino que se pueden distinguir en él dos componentes bien diferenciados: el hueso cortical, más compacto, que representa el 80 % de la masa ósea total, y el hueso trabecular o esponjoso, que representa el 20 % restante. El hueso trabecular se localiza preferentemente en el esqueleto axial, el recambio metabólico (*turnover*) óseo en él es más rápido y en consecuencia es más sensible a los cambios en contenido mineral que el hueso cortical (19). Ésta es la razón por la cual los estudios no invasivos de contenido mineral óseo se centran fundamentalmente en huesos ricos en componente trabecular, tales como los cuerpos vertebrales.

Alimentación, hormonas y factores locales de crecimiento, formando parte de un sistema interrelacionado, son los mayores agentes reguladores del crecimiento y de la mineralización del esqueleto durante la infancia, pubertad, adolescencia y vida adulta.

En este artículo analizaremos primero las características del crecimiento durante el desarrollo puberal hasta su finalización, y en segundo lugar las características del proceso de mineralización durante el desarrollo puberal y la adolescencia tardía hasta la edad adulta. También serán abordadas las relaciones entre ambos procesos, así como sus factores reguladores.

CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO PUBERAL

Durante el desarrollo puberal, y coincidiendo con el incremento en la secreción de esteroides gonadales secundario al cambio en el patrón de se-

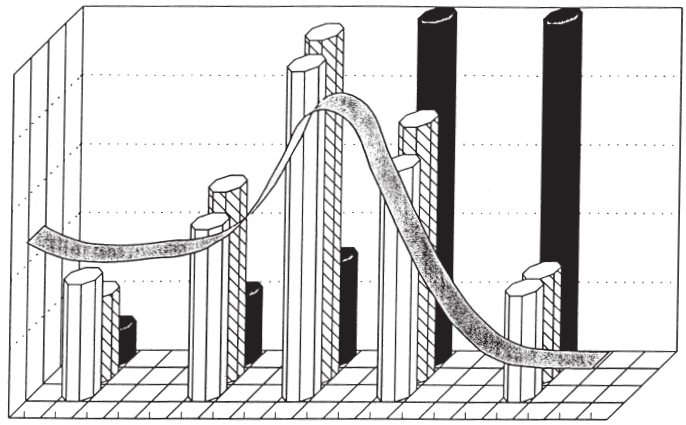
creción de gonadotropinas, el ritmo previo de crecimiento del desarrollo prepuberal cambia drásticamente, acelerándose primero y desacelerándose después hasta su finalización (fig. 1). Desde el inicio de esta aceleración hasta la finalización del crecimiento, el incremento en altura difiere de un sexo al otro. Las niñas ganan un promedio de 25 cm y los niños 28 cm (20).

Este incremento no es similar a lo largo del tiempo sino que tiene una aceleración importante durante el primer año y medio, para desacelerarse progresivamente durante los siguientes tres años, dando lugar al llamado pico o brote de crecimiento puberal. La velocidad de crecimiento del pico máximo de crecimiento puberal varía de unos individuos a otros, siendo en promedio unos 9,5 cm/año en los niños, y unos 8,5 cm/año en las niñas, durante un corto período de tiempo de unos seis meses. En los niños, durante la fase de aceleración del brote de crecimiento puberal se ganan de 13 a 15 cm de altura, y en las niñas unos 11 cm. El resto de ganancia en altura, unos 15-13 cm en niños y unos 14 cm en las niñas, se consigue durante los otros tres años correspondientes a la desaceleración progresiva del crecimiento (20).

El brote de crecimiento puberal tiene relación con la secreción de esteroides gonadales evaluada, ya sea directamente a través de sus niveles en sangre o indirectamente a través de los estadios de Tanner. En los niños se inicia coincidiendo con el incremento del volumen testicular a unos 4 ml, y el pico máximo de crecimiento se alcanza para un volumen testicular de unos 15 ml y un desarrollo genital entre los estadios III y IV de Tanner. En las niñas se inicia antes de la aparición del botón mamario (ya que el aumento del tamaño de la gónada no es visible externamente, siendo la aparición del botón mamario un signo más tardío que el desarrollo gonadal, aunque el primero visible) y el pico máximo de crecimiento puberal se alcanza para un estadio III del desarrollo mamario (11, 20) (fig. 1).

La edad cronológica en la que se inicia el desarrollo puberal difiere entre ambos sexos. En promedio, las niñas inician el desarrollo puberal dos años antes que los niños. Pero también existen diferencias entre individuos del mismo sexo. Las niñas inician el desarrollo puberal a edades comprendidas entre los 9 y los 11 años, y los niños entre los 12 y los 14 años de edad.

En resumen, el crecimiento puberal tiene unas características diferentes del crecimiento prepuberal, acelerándose primero para desacelerarse y finalizar posteriormente.



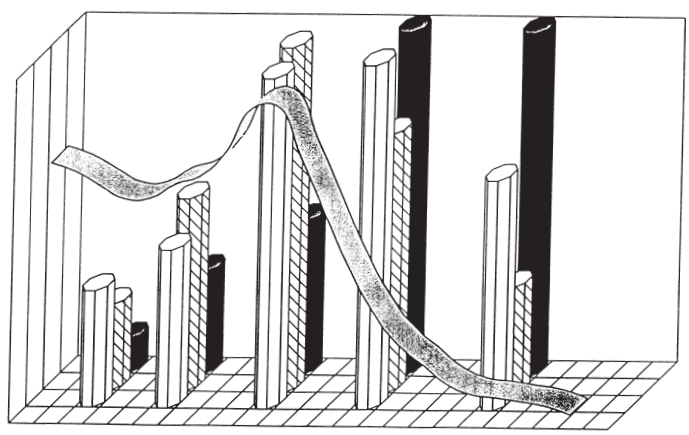


FIG. 1. — Relación entre la velocidad de crecimiento (cm/a), los estadios madurativos de Tanner y los niveles plasmáticos de GH, IGF I y esteroides gonadales durante el desarrollo puberal normal.
Los valores de GH, IGF I y esteroides gonadales de cada estadio puberal son valores relativos en relación con los valores máximos alcanzados.

CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO. OSIFICACIÓN ENDOCONDRAL

El crecimiento del esqueleto óseo se realiza a partir del cartílago de crecimiento a través del proceso de osificación endocondral. La osificación endocondral comporta fenómenos de proliferación celular, de síntesis de matriz extracelular y de mineralización de esta matriz. El crecimiento óseo es el resultado de la progresión armónica de estos tres procesos. Durante la fase de aceleración del crecimiento puberal predominan los fenómenos de proliferación celular y síntesis de la matriz extracelular. Durante la fase de desaceleración, y particularmente a medida que nos acercamos a un crecimiento cero, disminuyen progresivamente la proliferación celular y la síntesis de la matriz hasta la mineralización total del cartílago de crecimiento y su práctica desaparición (11, 12).

Estos cambios en la dinámica de respuesta del órgano diana del crecimiento, el cartílago de crecimiento, durante el desarrollo puberal, están relacionados con los cambios producidos en su entorno hormonal, cambios que analizaremos a continuación.

REGULACIÓN HORMONAL DEL CRECIMIENTO PUBERAL

Durante el desarrollo puberal se producen una serie de cambios en la dinámica de secreción hormonal que afectan fundamentalmente a la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y a la de esteroides gonadales. Cambios menores también se han señalado en la secreción de hormonas tiroideas, así como incrementos en los niveles plasmáticos de 1-25 OH_2 vitamina D.

Seguidamente analizaremos los cambios en la secreción de GH y esteroides gonadales y sus posibles implicaciones en la regulación del patrón de crecimiento puberal.

Hormona de crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF I)

Coincidiendo con el inicio del desarrollo puberal se ha descrito un incremento en la cantidad de hormona de crecimiento (GH) circulante, incremento que es debido a un aumento en la intensidad de los pulsos secretores y no a un aumento en el número de los mismos. Los valores máximos de GH circulante en plasma se alcanzan en los estadios de desarrollo puberal III-IV

de Tanner y disminuyen posteriormente hasta alcanzar niveles incluso más bajos que durante el desarrollo prepuberal, coincidiendo con la finalización del crecimiento (21, 22) (fig. 1).

Desde la enunciación de la hipótesis de las somatomedinas en 1956 por Daughaday (25), se admitía que la hormona de crecimiento no actuaba directamente sobre el cartílago de crecimiento para promover el crecimiento, sino que lo hacía a través de un factor sintetizado fundamentalmente en el hígado que se llamó somatomedina. Estudios más recientes, una vez caracterizado este factor peptídico, cuyo nombre ha sido modificado por el de IGF I, han mostrado que es sintetizado en múltiples tejidos del organismo, incluyendo el cartílago de crecimiento donde ejerce efectos biológicos (25-29).

Al mismo tiempo, Isaksson y cols. han mostrado que la hormona de crecimiento actúa directamente sobre el cartílago de crecimiento, donde entre otros efectos promueve la síntesis local de IGF I (26). El IGF I es, en consecuencia, tanto un factor de secreción endocrina como autocrina, estando por delimitar la contribución de cada fracción, endocrina y autocrina, en la promoción del crecimiento puberal (25).

El incremento en los niveles plasmáticos de GH tiene su traducción en un incremento paralelo en los niveles plasmáticos de IGF I (fig. 1) y de una de sus proteínas de transporte, conocida como IGFBP-3 (23). Sin embargo, no se han constatado diferencias en los niveles plasmáticos de la proteína de transporte de la GH durante el desarrollo puberal (23, 24).

Estos datos indicarían que durante la pubertad existiría una mayor biodisponibilidad de GH e IGF I a nivel de sus tejidos diana (25-28).

Esteroides gonadales

Si algún evento marca el inicio del desarrollo puberal, éste es el incremento progresivo en la secreción de esteroides gonadales como consecuencia de la maduración gonadal bajo el influjo regulador de las gonadotropinas (fig. 1).

En efecto, los bajos niveles plasmáticos de esteroides gonadales, testosterona en los niños y estradiol en las niñas, propios del desarrollo prepuberal, se incrementan de una manera constante y continua durante la pubertad hasta alcanzar los valores propios del adulto. En los niños se alcanzan estos valores coincidiendo con la finalización del crecimiento, y en las niñas al instaurarse la menarquia, momento en el cual se ha conseguido también la mayor parte de la altura adulta (11).

El patrón de secreción de esteroides gonadales es diferente del de secreción de hormona de crecimiento y de IGF I. Valores plasmáticos bajos coinci-

den con la aceleración del crecimiento puberal, y valores elevados coinciden con la desaceleración progresiva y finalización del crecimiento en altura (11) (fig. 1).

EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO, ÓRGANO DIANA PARA LA ACCIÓN HORMONAL

Estudios *in vivo* utilizando animales de experimentación, e *in vitro* sirviéndose de cultivos celulares han mostrado, en el transcurso de los últimos años, que el cartílago de crecimiento es un órgano diana para la acción de diversas hormonas y factores de crecimiento. Seguidamente analizaremos los datos relativos a aquellas hormonas cuya secreción se modifica de una forma importante durante el desarrollo puberal: hormona de crecimiento, IGF I y esteroides gonadales. El cartílago de crecimiento es un órgano diana para la acción de la GH, y en él estimula tanto los fenómenos de proliferación celular como de diferenciación y síntesis de la matriz extracelular (12, 26). En el cartílago de crecimiento, la GH estimula la síntesis local de IGF I (25, 26). Los condrocitos sintetizan múltiples factores de crecimiento, así como IGFBP-3 (27, 28). Estos factores de crecimiento, particularmente el IGF I, estimulan la proliferación y diferenciación celular (27-29). Si la mayor biodisponibilidad de GH en el cartílago de crecimiento durante el desarrollo puberal induce un incremento en los niveles de síntesis local de IGF I y de su proteína de transporte IGFBP-3, y si éstos junto a otros factores no conocidos son responsables del incremento en el ritmo de proliferación y diferenciación celular responsable de la aceleración del crecimiento durante la pubertad, ello es objeto de investigación en la actualidad.

En este sentido existe un buen paralelismo entre el incremento de los niveles circulantes de GH, su mayor biodisponibilidad por parte del cartílago de crecimiento y la aceleración del crecimiento puberal. Inversamente, la disminución de sus niveles circulantes y su menor biodisponibilidad en el cartílago de crecimiento se corresponderían con la fase de desaceleración del crecimiento puberal (fig. 1).

El cartílago de crecimiento es también un órgano diana para la acción de los esteroides gonadales. Los andrógenos estimulan la proliferación, la diferenciación y mineralización de la matriz (30, 31). Los estrógenos, por contra, estimulan fundamentalmente los procesos de diferenciación (30) y mineralización de la matriz (31) e inhiben la proliferación celular (33). Los

andrógenos estimulan el crecimiento global del cartílago de crecimiento, los estrógenos estimulan fundamentalmente la mineralización, siendo agentes más madurativos que estimuladores del crecimiento.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS CAMBIOS EN LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y DE ESTEROIDES GONADALES SOBRE EL CRECIMIENTO DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL

Tal como ya hemos señalado, valores plasmáticos bajos de esteroides gonadales y valores elevados de GH e IGF I coinciden con la aceleración del crecimiento puberal. Valores elevados de esteroides gonadales y valores bajos de GH e IGF I coinciden con la desaceleración del crecimiento puberal (fig. 1).

Esteroides gonadales, GH e IGF I van a jugar sin duda un papel complementario en la regulación del crecimiento puberal, existiendo un «tiempo» para la acción sinérgica de los mismos en el proceso de la osificación endocondral, acelerando primero la proliferación celular y síntesis de la matriz a nivel del cartílago de crecimiento y facilitando posteriormente la maduración y mineralización de esta matriz.

Este hecho es de suma importancia en la clínica humana, por cuanto significa que un crecimiento puberal adecuado precisa de un equilibrio en el «tiempo» de la acción de la hormona de crecimiento e IGF I y en el de los esteroides gonadales, y que un desequilibrio en el «tiempo» de acción de estos factores hormonales puede ser el origen de una disminución del crecimiento durante el desarrollo puberal.

Efectivamente, en los niños con déficit aislado de hormona de crecimiento, en los cuales durante el desarrollo puberal se suspendió el tratamiento con hormona de crecimiento por escasez de la misma, ya Prader mostró en el año 1976 que la ganancia en altura durante el crecimiento puberal está disminuida (34). Esto mismo ocurre en aquellas situaciones en las que existe una resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento, como en el síndrome de Laron (35). Igualmente, una secreción insuficiente de GH durante el desarrollo puberal precoz condiciona también una ganancia puberal menor (36, 37). El déficit puberal de IGF I observado en los pigmeos condiciona una ganancia puberal en altura disminuida (38). Por contra, el tratamiento con hormona de crecimiento del déficit aislado de esta hormona durante el desarrollo puberal permite una recuperación del crecimiento y una ganancia en altura puberal normal (39). Asimismo, la utilización de dosis ex-

cesivas de esteroides gonadales en los hipogonadismos puede ser también responsable de una ganancia en altura disminuida durante esta época de la vida.

En resumen, situaciones clínicas en las cuales existen alteraciones en la secreción de hormona de crecimiento y esteroides gonadales conllevan una pérdida del potencial de crecimiento en altura durante el desarrollo puberal.

MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL Y LA ADOLESCENCIA

A partir del cartílago de crecimiento y mediante el proceso de osificación endocondral se crean las condiciones necesarias para la neoformación ósea. El hueso, al igual que otros tejidos, posee unas células altamente diferenciadas, pero difiere de los demás en que su matriz tiene la capacidad de mineralizarse.

Los osteoblastos y los osteoclastos son las células óseas responsables del proceso de mineralización. La mineralización de la matriz ósea es un proceso continuo resultante del equilibrio entre aposición y resorción. La aposición y la resorción ósea son reguladas por múltiples factores, y este equilibrio se desplaza netamente a favor de la aposición durante la infancia, pubertad y adolescencia, manteniéndose posteriormente equilibrado hasta las últimas décadas de la vida, en las que existe un ligero predominio de la resorción, particularmente en el sexo femenino, coincidiendo con la menopausia.

El desarrollo durante los últimos años de diferentes técnicas de densitometría ósea, ya sean gammagráficas o radiológicas, ha permitido la cuantificación no invasiva de la masa ósea, determinando con precisión el contenido mineral óseo (18). La densitometría radiológica de doble energía es la más idónea en la edad pediátrica dadas la mínima exposición a radiación ionizante a la que se ve sometido el paciente y la rapidez con que se efectúa la exploración. Además, esta técnica permite estudiar los huesos con un mayor componente trabecular, como los cuerpos vertebrales, componente más sensible a los cambios metabólicos (18, 19).

En poblaciones pediátricas en continuo crecimiento y con una altura cambiante, el contenido mineral óseo valorado a nivel de los cuerpos vertebrales está relacionado con el tamaño de los mismos, es decir, con la altura de cada individuo y con la cantidad de mineral óseo depositado en su matriz. El contenido mineral óseo en estas poblaciones no es, por tanto, un parámetro que refleje únicamente la mineralización de la matriz ósea. La corrección del contenido mineral óseo por el volumen del cuerpo vertebral estudiado se-

ría un parámetro mucho más correcto de mineralización de la matriz. Sin embargo, al ser difícil evaluar el volumen de los cuerpos vertebrales, el contenido mineral óseo se refiere a la superficie ósea valorada y los resultados se expresan como densidad mineral ósea en gramos de hidroxiapatita por cm^2, reflejando este valor de una forma más adecuada el contenido mineral de la matriz ósea. En general, se valora el contenido mineral total de los cuerpos vertebrales L2-L4 y el contenido mineral óseo obtenido se corrige por el área de la superficie valorada (40-47).

Estas técnicas han permitido conocer dos hechos importantes. Primero, el proceso de mineralización es paralelo al proceso de crecimiento, siendo durante los primeros años de la vida y durante el desarrollo puberal cuando se produce una mayor aposición mineral en la matriz del tejido óseo. Los valores de densidad mineral ósea a nivel de los cuerpos vertebrales L2-L4 son similares en ambos sexos, difiriendo únicamente en el momento de la pubertad, en relación con un inicio más precoz en las niñas, pero, sin embargo, no existen diferencias cuando los comparamos en función de los estadios de Tanner (41-46) (fig. 2).

Segundo y muy importante, el proceso de mineralización del esqueleto se continúa más allá del momento de la finalización del crecimiento en altura, durante la adolescencia tardía y hasta los 21-25 años de edad. Del incremento total en densidad mineral ósea a nivel de los cuerpos vertebrales L2-L4, un 50% se produce desde los primeros meses de vida hasta el inicio del desarrollo puberal, un 30% se produce durante el desarrollo puberal y aproximadamente un 20% durante la adolescencia tardía, una vez finalizado el crecimiento hasta la edad de 21-25 años (41). Los incrementos cuantitativamente más importantes en la densidad mineral ósea se producen durante la transición de los estadios madurativos III a IV de Tanner, y entre este último y la edad adulta (41, 45, 46) (fig. 3). Pubertad y adolescencia tardía son dos épocas de la vida de suma importancia en el proceso normal de mineralización de la matriz ósea y en la adquisición del capital de mineral óseo de cada individuo (figs. 2 y 3).

EL HUESO COMO TEJIDO DIANA PARA LA ACCIÓN HORMONAL. FACTORES REGULADORES DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

Múltiples hormonas desempeñan un papel primordial en la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea. Algunas, como los metabo-

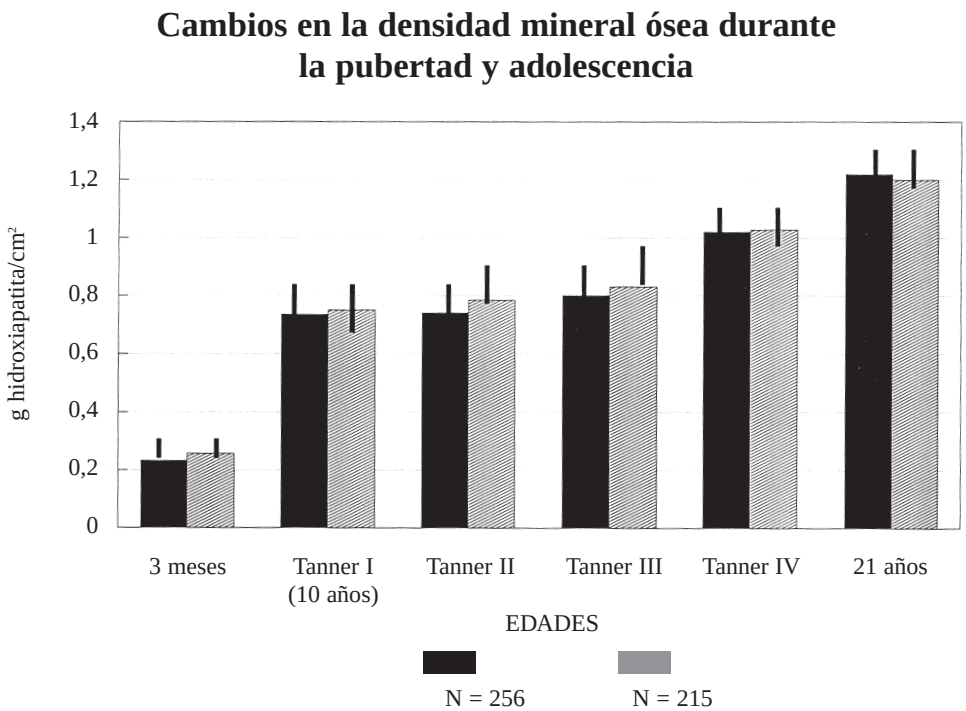


FIG. 2. — Densidad mineral ósea (g hidroxiapatita/cm²) a nivel de la columna lumbar L2-L4, en niños y adolescentes de ambos sexos, en relación a la edad y estadios puberales de Tanner.
Nótese que el incremento de la densidad mineral es aproximadamente un gramo de hidroxiapatita por centímetro cuadrado desde la edad de 3 meses a la de 21 años. Aproximadamente un 50% de este incremento se produce durante el desarrollo prepuberal, y el otro 50% durante la pubertad y adolescencia tardía (41).

litos de la vitamina D, la hormona paratiroidea y la calcitonina, regulan también el metabolismo fosfocálcico. Otras son hormonas sistémicas con efectos en múltiples células del organismo, como la hormona de crecimiento, la insulina, las hormonas tiroideas, los andrógenos, los estrógenos y los glucocorticoides (48-50).

Junto a estas hormonas, en el curso de los últimos años se han ido identificando una serie de factores locales de crecimiento, algunos de ellos claramente bajo regulación hormonal, como el IGF I, y otros de regulación menos conocida como el IGF II, *transforming growth factor beta*, *fibroblast growth factor*, factor de crecimiento plaquetario, prostaglandinas, endotelina, e incluso factores sintetizados por las células sanguíneas como ciertas citoquinas

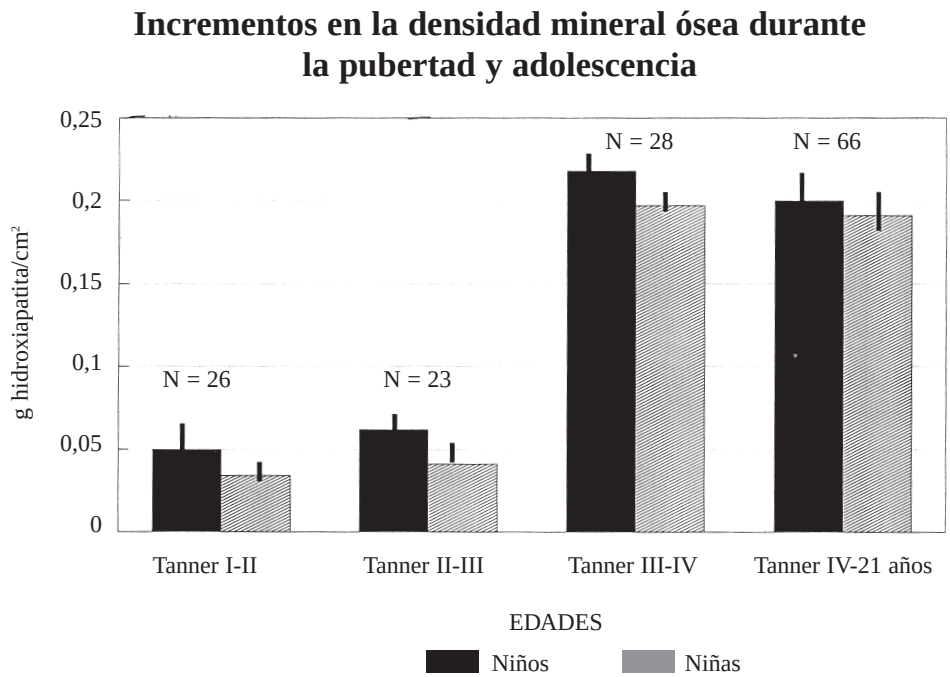


FIG. 3. — Incremento de los valores de densidad mineral ósea (g hidroxiapatita/cm^2) entre los diversos estadios puberales de Tanner y la edad adulta.
Nótese que los mayores incrementos se producen entre los estadios III y IV (coincidiendo con la desaceleración de la velocidad de crecimiento puberal) y entre el estadio IV y los 21 años de edad (cuando el crecimiento en altura prácticamente ya ha finalizado) (41).

y linfoquinas. Estos factores regulan el metabolismo de las células óseas y son responsables de la mineralización de la matriz. Algunas hormonas podrían actuar regulando localmente su síntesis y producción. Tal podría ser el caso para la hormona de crecimiento e IGF I, o para las hormonas tiroideas y gonadales en relación con el *transforming growth factor beta* (51-53).

En resumen, existe un sistema múltiple y complejo de hormonas y factores locales de crecimiento que regulan no sólo el proceso de crecimiento del esqueleto óseo sino también su mineralización y el metabolismo fosfocálcico (48-53). No es objeto de este trabajo realizar una revisión amplia sobre el tema, y únicamente señalaremos qué hormonas son promotoras de la mineralización ósea, cuáles de la resorción y cuáles inhiben la resorción.

La insulina, la hormona de crecimiento, las hormonas tiroideas, los metabolitos de la vitamina D y los esteroides gonadales, junto con los fac-

tores de crecimiento IGF I, IGF II y *transforming growth factor beta*, promueven la neoformación ósea. La hormona paratiroidea, las hormonas tiroideas a dosis suprafisiológicas, los glucocorticoides, las linfoquinas, las prostaglandinas y la endotelina promueven la resorción ósea. Finalmente, los glucocorticoides inhiben la neoformación ósea y la calcitonina inhibe la resorción ósea (48-53).

LA NUTRICIÓN COMO FACTOR REGULADOR DEL CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL Y LA ADOLESCENCIA

El aporte adecuado de los nutrientes necesarios durante el desarrollo puberal y la adolescencia es un factor limitante en la expresividad fenotípica del potencial genético de crecimiento y mineralización del tejido óseo durante estas etapas de la vida.

La nutrición va a desempeñar un doble papel. Por un lado va a interaccionar con ciertas hormonas, como gonadotropinas y GH en la regulación de los niveles de esteroides gonadales e IGF I, respectivamente. Por otro lado, va a aportar los nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la realización de estos procesos (fig. 4).

Un aporte insuficiente de nutrientes inhibe la secreción de gonadotropinas, impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal y condicionando incluso una menor ganancia en altura durante esta época de la vida, tal como ha sido observado por nosotros en dos pacientes con anorexia nerviosa (fig. 5) y descrito en adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria (miedo a la obesidad, miedo a la hipercolesterolemia) (13) y anorexia nerviosa (13, 54); con carencias nutricionales secundarias a enfermedades crónicas como mucoviscidosis, celiaquía y enfermedad inflamatoria crónica del intestino (55); e incluso en situaciones carenciales en oligoelementos y minerales (13, 55).

Un factor de crecimiento, el IGF I, junto a otras hormonas, entre ellas los esteroides gonadales, es uno de los agentes más importantes en la regulación del crecimiento y mineralización del esqueleto, tal como ya se ha comentado. La nutrición y la GH son los agentes reguladores de los niveles plasmáticos de IGF I. El IGF I es sintetizado tanto en el cartílago como en el tejido óseo, donde ejerce importantes acciones (26-28, 50-53). Nutrición y hormona de crecimiento desempeñan un papel conjunto y coordinado en la regulación de este factor de crecimiento (25).

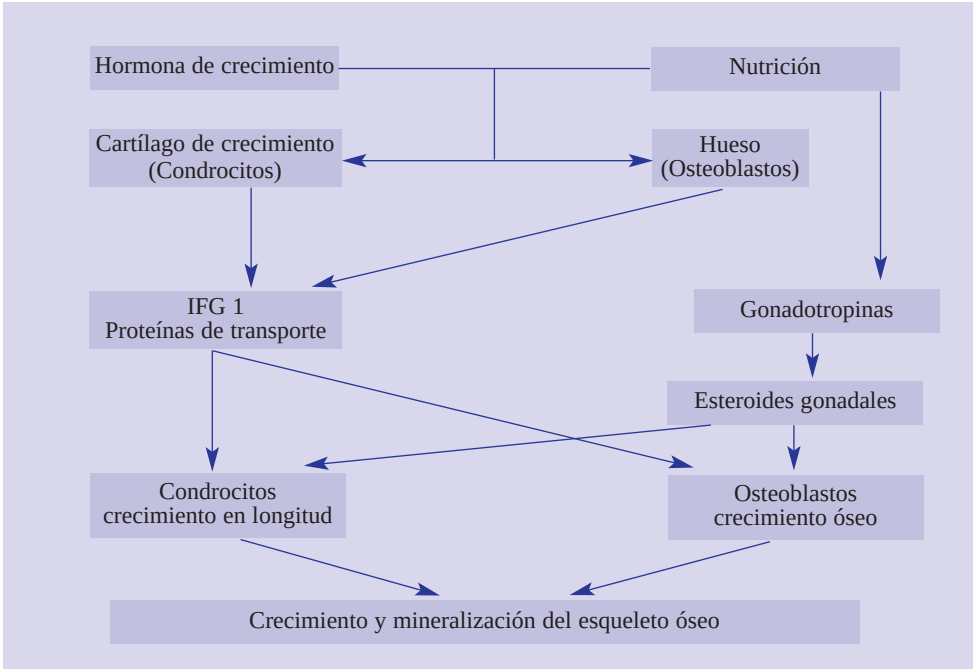


FIG. 4. — Relación entre nutrición, hormonas y factores de crecimiento en la regulación del crecimiento y mineralización del esqueleto óseo.
Nótese el papel primordial de la nutrición en la regulación de hormonas y factores de crecimiento.

La nutrición es asimismo muy importante en el proceso de crecimiento y mineralización por cuanto va a aportar los sustratos energéticos y no energéticos necesarios para éstos. De entre todos estos elementos un aporte de calcio y fósforo adecuados son fundamentales tal como se expuso anteriormente (14-16, 56, 57). Además, a través de la alimentación se aporta también vitamina D, fundamental en el proceso de mineralización (58, 59). El desarrollo y crecimiento adecuado del tejido esquelético requieren el depósito de calcio de forma progresiva desde el nacimiento hasta la vida adulta, tal como ya comentamos. Es primordial realizar un aporte adecuado de calcio, entre otros nutrientes, en las dos primeras décadas de la vida. Son varios los estudios que han demostrado que el aporte suplementario de calcio con la dieta incrementa el depósito de mineral óseo (14-16, 56, 61). Un aporte adecuado de calcio y fósforo en la infancia se relaciona con una menor incidencia de osteoporosis en la vida adulta (56). Modelos de experimentación animal, y datos obtenidos de la clínica humana, han demostrado que la privación

de calcio, fósforo, vitamina D y oligoelementos conlleva la disminución de la resistencia ósea y una mayor fragilidad del esqueleto (56-61). Sin embargo, no parece indicado en el momento actual sobrepasar las recomendaciones diarias de ingesta de calcio.

La aceleración secular del crecimiento observada en las poblaciones de los países desarrollados durante el último siglo está sin duda relacionada, no sólo con una mejoría en las condiciones generales de vida, sino también con una mejoría en la ingesta de nutrientes. Similar explicación podría también ser argumentada para el progresivo adelantamiento de la edad a la que se inicia el desarrollo puberal en estas poblaciones.

Nutrición, hormonas y factores locales de crecimiento, actuando interrelacionadamente, van a ser los agentes reguladores de la potencialidad genética de crecimiento y mineralización ósea durante la pubertad y la adolescencia.

En resumen, la nutrición desempeña un papel importantísimo en el crecimiento y la mineralización del esqueleto óseo, aportando no sólo los nutrientes necesarios, sino regulando también, junto a la GH y las gonadotropinas, a dos de los agentes estimuladores más importantes de estos procesos, IGF I y esteroides gonadales, respectivamente (fig. 4).

¿LA PUBERTAD Y LA ADOLESCENCIA PUEDEN SER ÉPOCAS DE RIESGO PARA DESARROLLAR OSTEOPENIA?

La osteoporosis es una enfermedad que se considera propia del adulto; sin embargo, tal como ya hemos señalado, es durante la infancia y adolescencia cuando se acumula el capital de mineral óseo. Aproximadamente el 50% del depósito de mineral óseo se estima que se produce durante la pubertad y adolescencia hasta los 21 años de edad. De éste, un promedio de un 30% se deposita durante el desarrollo puberal y un 20% durante la adolescencia tardía hasta los 21 años de edad (41, 47) (figs. 2 y 3).

Consecuentemente, durante estas épocas de la vida pueden producirse situaciones de osteopenia que condicionen la aparición temprana de patología osteoporótica en la edad adulta.

La nutrición y la regulación hormonal son los grandes factores que condicionan la mineralización ósea. Situaciones de privación nutricional crónica condicionan una osteopenia tal como ha sido puesto en evidencia por nosotros (fig. 5) y otros grupos en la mucoviscidosis (62, 63), celiaquía (64), anorexia nerviosa (63, 65-69) y durante el uso prolongado e indiscriminado de

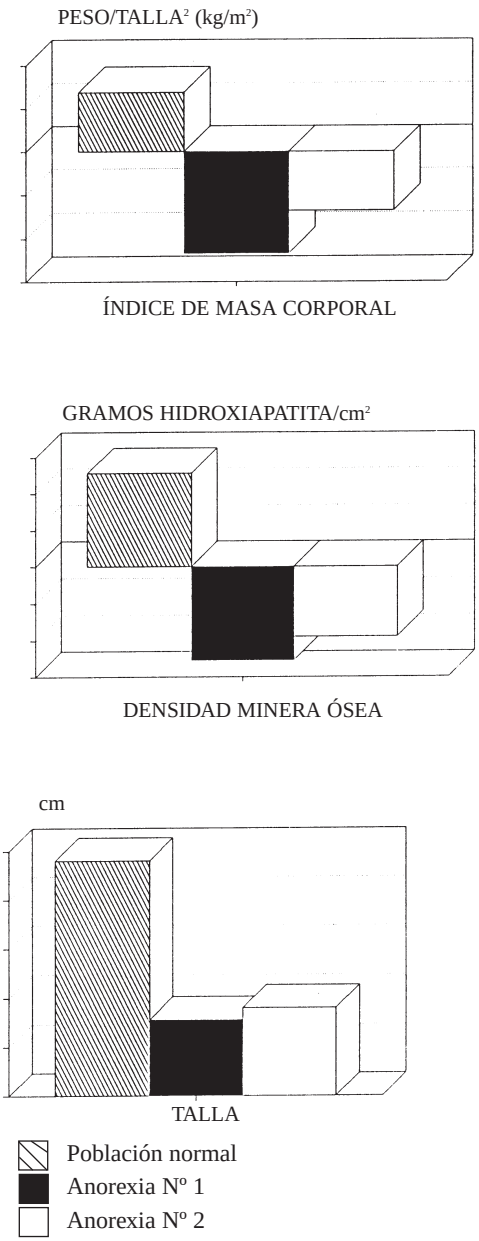


FIG. 5. — Crecimiento y mineralización ósea en dos pacientes de sexo femenino que presentaron un cuadro clínico de anorexia nerviosa al inicio de su desarrollo puberal y que persistió durante éste hasta alcanzar la altura adulta. Ambas pacientes alcanzaron una talla adulta con un estadio de desarrollo mamario II de Tanner, ausencia de menarquia y edad ósea de 15 años.
Nótese la falta de ganancia en índice de masa corporal, en densidad mineral ósea y en altura, en comparación con la población normal.

dietas carenciales para adelgazar (70). Lo mismo ocurre en aquellas situaciones que comporten un incremento en los requerimientos nutricionales, tales como el amamantamiento en madres adolescentes. Estas situaciones pueden también condicionar un cierto grado de osteopenia (71, 72).

La corticoterapia prolongada, utilizada en ciertas enfermedades crónicas como las nefropatías (73), asma (74) y leucosis (75) también puede ser responsable de alteraciones en el contenido de mineral óseo.

Ciertas endocrinopatías, tal como hemos podido observar en la diabetes mellitus, hipogonadismos y déficit de hormona de crecimiento, comportan también una situación de osteopenia (63, 69, 76-82).

Ciertos estilos de vida, como excesivo ejercicio físico en poblaciones adolescentes, pueden modificar también el contenido de mineral óseo (81).

En resumen, existen poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia durante la pubertad y adolescencia, ya sea ésta de origen nutricional, de origen hormonal o secundaria a enfermedades crónicas o estilos de vida (tabla 1).

TABLA 1. — Poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia durante la pubertad y adolescencia

A) Trastornos nutricionales
- Síndromes de malabsorción intestinal
- Fibrosis quística de páncreas
- Dietas carenciales para el tratamiento de la obesidad
- Dietas carenciales utilizadas en la «fobia a engordar»
- Anorexia nerviosa
- Bulimia nerviosa
- Amamantamiento

B) Trastornos hormonales
- Corticoterapia crónica
- Hipogonadismos
- Diabetes mellitus
- Déficit de hormona de crecimiento

C) Estilos de vida
- Culto a una imagen corporal extremedamente delgada, especialmente en el sexo femenino

D) Idiopáticas
- Displasias esqueléticas
- Osteoporosis idiopática del adolescente
- Inmovilizaciones prolongadas

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se produce esta osteopenia, es actualmente objeto de investigación para poder diseñar regímenes terapéuticos adecuados que permiten prevenir y tratar la osteopenia ya durante la infancia y adolescencia.

RESUMEN

Durante el desarrollo puberal el ritmo de crecimiento en altura propio de la fase prepuberal cambia significativamente y se caracteriza por la existencia de una fase de aceleración rápida seguida por otra de desaceleración. Igualmente ocurre con la mineralización de la matriz ósea, aunque este fenómeno es más tardío en el tiempo y se prolonga hasta la edad de 21 años. Estos cambios están relacionados con el patrón de secreción de GH, IGF I y esteroides gonadales. El cartílago de crecimiento y el tejido óseo son órganos diana para la acción de estas hormonas. Niveles plasmáticos elevados de GH e IGF I y bajos de esteroides gonadales se relacionan con la aceleración del crecimiento puberal. Niveles plasmáticos más bajos de GH e IGF I y elevados de esteroides gonadales se relacionan con la fase de desaceleración del crecimiento puberal y con el incremento en la mineralización de la matriz ósea.

La mineralización del esqueleto es un proceso continuo durante la infancia y adolescencia, adquiriéndose el máximo contenido de mineral óseo hacia la edad de 21 años. Un contenido mineral óseo disminuido es un factor de riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas en la edad adulta. En la prevención de esta patología, es del máximo interés que todos los niños alcancen la edad de 21 años con un contenido óptimo de mineral óseo.

La cuantificación de la mineralización del esqueleto mediante técnicas no invasivas, seguras y fiables, de absorciometría dual de rayos X, ha sido posible recientemente, y ha permitido elaborar los patrones de normalidad durante la infancia, pubertad y adolescencia.

Factores nutricionales, hormonales y estilos de vida desempeñan un papel primordial en la mineralización del esqueleto. Mediante el uso de técnicas de densitometría ósea de doble energía de rayos X, se ha constatado que durante la pubertad y adolescencia existen poblaciones pediátricas con patología nutricional y hormonal, en las cuales la masa ósea está disminuida. El estudio de la fisiopatología de la osteopenia y el diseño de esquemas terapéuticos para su prevención y tratamiento, ya en estas edades, es objeto actual de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan S.A. Growth and growth hormone. In: Kaplan S. A., ed. *Clinical Pediatric Endrocrinology*. Philadephia, W.B. Saunders Co 1990:1-62.
2. Seeman E, Hopper J.L., Bach L. et al. Reduced bone mass in daugthers of women with osteoporosis. *N. Engl J Med* 1989; 320:554-558.
3. Ortiz O. Russel M, Daley T., Baumgartner R.N., Masaki M. Differences in skeletal muscle and bone mineral mass between black and white females and their relevance to estimates of body composition. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:8-13.
4. Luckey M.M., Meier D, Mandeli J, Dacosta M, Hubbard M, Goldsmith S. Radial and vertebral bone density in white and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. *J Clin End Metab* 1989; 69:762-770.
5. Gilsanz V, Toe R.F., Mora S, Costin G, Goodman W. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325;1597-1600.
6. Meier D.E. Luckey M.M. Wallenstein S., Clemens T.L., Orwoll E.S. Waslien C.I. Calcium, Vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocr Metab* 1991; 72:703-710.
7. Eastell R., Riggs B.L. Diagnostic evaluation of osteoporosis *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:547-571.
8. Raisz L.G. Kream B.E. I. Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 1983; 309:29-35.
9. Raisz L.G., Kream B.E. II. Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 1983; 309:83-89.
10. Green H. Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 1985; 29:195-198.
11. Carrascosa A, Audí L. Regulación hormonal del crecimiento durante el desarrollo puberal: efectos de los esteroides sexuales. *An Esp Pediatr.* 1992; (suppl 50):95-99.
12. Carrascosa A, Audí L. Regulación del crecimiento. Hormonas y factores locales de crecimiento. *An Esp Pediatr.* 1993; (suppl 55):158-180.
13. Lifshitz F, Moses N. Nutritional growth retardation. In: Lifshitz F., ed. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker 1990:111-132.
14. Riis B., Thomsen K., Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N Engl J Med* 1987; 316:173-177.
15. Chan G.M. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991; 145:631-634.
16. Johnston C.J., Miller J.Z., Slemenda C.W., et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-87.
17. Royer P. Growth and development of body tissues. En: Davis JA, Dobbing J Eds. *Scientific Foundations of Paediatrics*, 2nd ed. London, Heinemann, 1981, 565-589.
18. Johnston GC, Slemenda ChW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324:1105-1109.
19. Seeman E, Wahner HW, Offor P. Kuman P, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 29:1302-1309.
20. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. Philadelphia: Blackwell Scientific Publications 1962.
21. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69:563-570.
22. Granada ML, Sanmartí A, Lucas A, Salinas I, Cuatrecasas JM, Foz M, Carrascosa A, Audí L. Clinical usefulness of urinary growth hormone measurements in normal and short children according to different expressions of urinary growth hormone data. *Pediatr Res* 1992; 32:73-76.
23. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins and growth hormone-binding protein in a healthy

spanish pediatric population: Age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1522-1528.
24. Martha PM, Rogol AD, Carlsson LMS, Gesundheit N, Blizzard RM. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. I. Serum growth hormone-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:452-457.
25. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like factors I and II. Peptide messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine Rev* 1989; 10:68-91.
26. Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Action of growth hormone: Current views. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343:12-18.
27. Carrascosa A, Audí L. Human studies on the biological actions of IGF-I. Evidence suggesting that human fetal and post-natal epiphyseal cartilage is a target tissue for IGF-I action. *J Pediatr Endocrinol* 1993; 6:257-261.
28. Audí L, Carrascosa A, Vargas D, Ballabriga A. 1994 IGF-I, IGFBP-3 and TGF-B production by human fetal ephyseal chondrocytes (Abstract). *Growth Regulation* 1994; 4:73.
29. Trippel SB, Corvol MT, Dumontier MF, Rappaport R, Hung H, Manking HF. Effect of somatomedin-C/insulin-like growth factor I and growth hormone on cultured growth plate and articular chondrocytes. *Pediatr Res* 1989; 25:76-82.
30. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R. Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age ans sec. *Endocrinology* 1987; 12:1422-1429.
31. Carrascosa A, Audí L, Ferrández MA, Ballabriga A. Biological effects of androgens and identification of specific dihydrotestosterone binding sites in cultured human fetal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:134-140.
32. Carrascosa A, Corvol MT, Tsagris L, Rappaport R. 1981 Biological effects of estradiol on phosphatase activities in rabbit cultured chondrocytes (Abstract). *Pediatr Res* 1981; 15:1542.
33. Audí L, Carrascosa A, Ballabriga A. 1993 Estradiol inhibition of DNA-3H-thymidine incorporation in cultured human fetal chondrocytes. *Pediatr Res* (Abstract) 1993; 33:S 44.
34. Aynsley-Green A, Zachman M, Prader A. Interrelation of the therapeutic effects of growth hormone and testosterone on growth on hypopituitarism. *J Pediatr* 1976; 89:992-999.
35. Laron Z, Sarel R, Petzelan A. Puberty in Laron type dwarfism. *Eur J Pediatr* 1980; 134:79-83.
36. Cara JF, Burstein S, Cuttler L, Moll GW Jr, Rosenfield RL. Growth hormone deficiency impides the rise in plasma insulin-like growth factor I levels associated with precocious puberty. *J Pediatr* 1989; 115:64-68.
37. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:975-983.
38. Merimee TJ, Zapf J, Hewlett B, Cavalli-Sforza LL. Insulin-like growth factors in pygmies. *N Engl J Med* 1987; 316:906-911.
39. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. Déficit de Hormona de Crecimiento y Pubertad. *And Esp Pediatr* (Suppl 58) 1994; 58-64.
40. Katzman DH, Bachrach LK, Carter Dr, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 73:1333-1339.
41. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Doménech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Research* 1994; 35:362-366.
42. Gastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual-energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1330-1333.
43. Southard RN, Morris JD, Mahan JD et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 179:735-738.

44. Gilsanz V, Roe ThF, Mora S, Costin G, Goodman WG. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325:1597-1600.
45. G. Theintz, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060-1065.
46. Lloyd T, Rollings N, Andon MB, et al. Determinants of bone density in young women. I. Relationships among pubertal development, total body bone mass, and total body bone density in premenarcheal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:383-387.
47. Del Río L, Romera M, Pavía J et al. Bone mineral density in two different socio-economic population groups. *Bone Miner* 1992; 18:159-168.
48. Raiz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 319:818-828.
49. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-801.
50. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801-805.
51. Canalis E, McCarthy TH, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest* 1988; 81:277-281.
52. Nicolas V, Prewett A, Bettica P et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor I and transforming growth factor-B in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1011-1016.
53. Canalis E. Skeletal growth factors and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1009-1010.
54. Root An, Powers Ps. Anorexia nervosa presenting as growth retardation in adolescence. *J Adoles Health Care* 1983; 4:25-30.
55. Lifshitz F. Nutrition and growth. In: Hernández M, Argente J, eds. Human Growth. Basic and clinical aspects. London, *Excerpta Medica*, 1992:205-213.
56. Sandler RB, Slemenda CW, Laporte RE. Postmenopausal bone density and milk consumtion in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:270-274.
57. Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:425-428.
58. Lund B. Charles P. Egsmose C. Changes in vitamin D metabolites and bone histology in rats during recovery from rickets. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:478-483.
59. Boskey AL, Dicarlo EF, Gilder H. The effect of short term treatment with vitamin D metabolites on bone lipid and mineral composition in healing vitamin D-deficient rats. *Bone* 1988; 9:309-318.
60. Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley, Couper-Smith J. Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? *J Pediatr* 1978; 92:320-324.
61. Leguis E, Proesman W, Eggermont E, Vandamme-Lombaerts, Bouillon R, Smet M. Rickets due to dietary calcium deficiency. *Eur J Pediatr* 1989; 148:784-785.
62. Mischker EH, Chesney J, Chesney R, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1979; 133:632-635.
63. Yeste D. *Contenido mineral óseo en niños y adolescentes. Influencias de factores nutricionales y hormonales*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 1993.
64. Mora S, Weber G, Barera G, et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:224-228.
65. Silber TJ, Janie Mass, Cox MD. Early detection of osteopenia in anorexia nervosa by radiographic absorptiometry. *Adoles Pediatr Gynecol* 1990; 3:137-140.
66. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF. Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86:440-447.
67. Seemen E, Szumukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: The influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Mineral Res* 1992; 12:1467-1474.

68. Gussinyé M, Carrascosa A, Del Río L, Yeste S, Albisu MA, Bosch J. Bone mineral density in anorexia nervosa patients. Relation to weight loss, body mass index and period of amenorrhea (Abstract). *Pediatr Res* 1993; 33:S80.
69. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescene. *Current Opinion in Pediatrics* 1993; 5:467-473.
70. Kreipe RE, Forges GB, Osteoporosis: a «new morbidity» for dieting female adolescents. *Pediatrics* 1990; 89:478-480.
71. Chan GM, Ronald N, Slater P, Hollis J, Thomas R. Decreased bone mineral status in lactating adolescent mothers. *J Pediatr* 1982; 101:767-770.
72. Sowers MF, Corton G, Saphiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269:3130-3135.
73. Chesney RW, Mazess RB, Rose PH, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease. *Am J Dis Child* 1978; 132:768-772.
74. König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney CH, Douglas B, Johnson L, Allen S. Bone metabolism in children with asma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-226.
75. Atkinson SA, Fraher L, Gundberg CM, Andrew M, Pai M, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1989; 114:793-800.
76. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120:541-545.
77. Sagese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone density: an effect of gonadotrophin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993; 152:717-720.
78. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Bone mineral status in growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1980; 99:393-396.
79. Zamboni G, Antoniazzi F, Radetti G, Musuneci C, Tato L. Efects of two different regimenes of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 119:483-485.
80. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993; 122:37-45.
81. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:861-866.
82. Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Vicens E, Yeste D, Albisu MA, Bone mineral density in growth hormone deficient children. Effect of long-term GH therapy (Abstract). *Pediatr Res* 1993; 33:S 44.
83. Slemenda CW, Miller JZ, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physiological activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6:1227-1233.

2

Pubertad precoz central

DRA. M.ª D. RODRÍGUEZ ARNAO

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un período de transición entre la infancia y la edad adulta, en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtenerse la talla final con la fusión de las epífisis óseas, y se logra la capacidad de fertilidad y reproducción (1-5). Estos cambios se producen al activarse el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada de forma pulsátil, induciendo un aumento de la síntesis y secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal (ovario o testículo) que conducirán al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y a los cambios morfológicos característicos de cada sexo, y a una eventual capacidad de reproducción. El desarrollo fisiológico en las niñas suele comenzar por la telarquia y en los varones inicia el aumento de volumen testicular. Posteriormente se produce la pubarquia y, en último lugar, en las niñas, la menarquia. Todos estos cambios se acompañan de un aumento de la velocidad de crecimiento lineal, coincidente con el aumento de la amplitud de los pulsos fisiológicos de la hormona de crecimiento (GH) y el estímulo de los factores de crecimiento tisular (IGF) induciendo este «estirón puberal» (6-9). El incremento de las hormonas gonadales produce también una aceleración en la maduración ósea de forma que las epífisis distales de los huesos largos, que anteriormente estaban en fase cartilaginosa que permitía la aposición de calcio y el crecimiento longitudinal, se calcifican y cierran, obteniendo la talla adulta final generalmente hacia los 17-18 años.

La edad de aparición de los caracteres sexuales es en el 95% de las niñas entre los 8,5 y los 13 años, y en el 95% de los niños entre los 9,5 y los 14 años. En nuestro medio la pubertad suele aparecer alrededor de los 11 años en niñas y de los 12-13 años en niños. La pubertad precoz se define como la aparición de signos puberales a una edad inferior a 3,5 desviacio-

nes estándar por debajo de la media. En general, se considera precoz la aparición de la pubertad antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en varones. Una etapa de presentación algo anterior a estos límites se denomina pubertad adelantada.

La pubertad precoz o adelantada es un fenómeno de presentación familiar en ocasiones con antecedentes similares en un 1% de las niñas y en un 5% de los varones. La incidencia de pubertad precoz se calcula en 1/5.000-1/10.000 recién nacidos vivos (5). La pubertad precoz es mucho más frecuente en la niña que en el niño en una proporción 23:1, asimismo en la niña es más frecuente la pubertad precoz idiopática, mientras que en el varón en más del 40% suele determinarse una causa secundaria a un proceso orgánico (10).

El desarrollo de una pubertad precoz en un niño/a puede tener serias consecuencias, con una gravedad inversa a la edad de comienzo. La aparición de los caracteres sexuales secundarios origina en ocasiones inadaptaciones psicosociales y afectivas, con problemas de conducta y una negativa imagen corporal. Como consecuencia de la maduración esquelética rápida, la fusión epifisaria es precoz y presentan talla baja final en la edad adulta. Junto a ello, aparecerán los síntomas locales derivados de la lesión orgánica subyacente cuando exista.

CLASIFICACIÓN

La pubertad precoz puede clasificarse como central o completa (PPC) y precoz periférica (PPP), también denominada pseudopubertad precoz.

La primera implica la activación de las neuronas GnRH y como consecuencia de todo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La PPC o completa es siempre isosexual. En la pubertad precoz periférica el aumento de esteroides sexuales no está mediado por la activación del sistema nervioso central (SNC). En la PPP el desarrollo de caracteres sexuales puede ser isosexual o heterosexual.

Pubertad precoz central: dependiente de GnRH

Los cambios hormonales observados en los niños con PPC son similares a los observados en la pubertad normal: aumento de la liberación pulsátil de LH, sobre todo nocturna, con predominio en la respuesta de LH sobre FSH al estímulo con GnRH (respuesta puberal), y elevación de

esteroides sexuales gonadales circulantes. La activación prematura del generador hipotalámico de pulsos de GnRH se puede producir por tumores, malformaciones y otras lesiones neurogénicas del SNC o factores no identificables (forma idiopática). Los mecanismos por los que se produce la activación hipotálamo-hipófiso-gonadal no están elucidados. La hipótesis más aceptada es que se produce una destrucción de las vías hipotalámicas inhibitorias, lo que conlleva la activación prematura de la secreción de LHRH en el núcleo arcuato.

Hasta hace unos 15 años la PPC se consideraba idiopática en el 90% de los casos. La incidencia de una lesión demostrable en el SNC se hace más frecuente según se avanza en el conocimiento del SNC y mejoran las técnicas de imagen. En la actualidad se consideran formas idiopáticas el 70% de las PPC, llegando a este diagnóstico por exclusión. En el varón las lesiones del SNC, especialmente neoplasias, son 2 veces más prevalentes que la forma idiopática, mientras que en niñas la forma idiopática es 2,5 veces más común que las lesiones neurogénicas, incluyendo tumores (10).

Las causas más frecuentes de pubertad precoz central son las siguientes:

Hamartoma hipotalámico

Es la causa orgánica mas frecuente de PPC. Es una masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de LHRH, unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo. Se comporta como un generador ectópico de pulsos de LHRH independiente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC, probablemente debido a su localización ectópica. El hamartoma es un tumor con diámetro variable, con frecuencia de 4 a 25 mm, y, en general, no aumenta de tamaño a lo largo del tiempo (12).

Irradiación craneal

Las altas dosis de radioterapia intracraneal utilizadas en el tratamiento de tumores cerebrales o de otras patologías pueden producir PPC o pubertad adelantada sobre todo en niñas. Con frecuencia se ha descrito la coexistencia de PPC y deficiencia de GH. Estos pacientes son de talla más alta y presentan una mayor aceleración de la edad ósea de la esperada por su deficiencia de GH, por lo que el diagnóstico de déficit de GH se puede retrasar. Los niños con PP y déficit de GH asociado tienen un mal pronóstico de talla adulta, peor que el que tendrían con PPC o déficit de GH aisladamente (13, 14).

Mielomeningocele

En pacientes con mielomeningocele, generalmente asociado a hidrocefalia, es frecuente la aparición de PPC, sobre todo en niñas. En ellas, la instauración precoz de la menarquia, además de otras consideraciones, viene a complicar sus cuidados higiénicos, ya difíciles por su asociación con incontinencia de los esfínteres urinario y anal (15).

PPC secundaria a pubertad precoz periférica

Puede aparecer PPC asociada a cualquier condición que produzca pubertad precoz periférica. Es frecuente su aparición en los casos de hiperplasia adrenal congénita (HAC) virilizante. En el mecanismo de este proceso se han sugerido varias hipótesis: *a*) Los niveles crónicamente elevados de esteroides gonadales ejercen una acción directa sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y producen su activación. *b*) La edad ósea avanzada indica un grado de maduración somática que por un mecanismo similar al que desencadena la pubertad fisiológica hace comenzar la pubertad. c) El descenso rápido de los niveles de esteroides sexuales, debido a un tratamiento efectivo, suprime la inhibición de las gonadotropinas (16, 17).

Hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach)

Es la única forma de pubertad precoz que se acompaña de enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, lo que ilustra que el mantenimiento de la función tiroidea normal es imprescindible para crecer de forma adecuada. En el hipotiroidismo primario, la causa más frecuente, la tirotrofina hipofisaria (TSH) está elevada, y las cifras de tiroxina plasmática (T_4) disminuidas. Puede existir también un aumento de las cifras de prolactina y galactorrea, que se normalizan al tratar el hipotiroidismo. Se ha postulado como causa de la pubertad precoz que la hiperprolactinemia pudiera sensibilizar al ovario ante pequeñas dosis de gonadotropinas circulantes, induciendo en ocasiones quistes ováricos que pueden aparecer asociados a este trastorno. Para otros autores este síndrome resultaría de un feed-back negativo en la secreción hormonal hipofisaria, en el que habría hiperproducción de gonadotropinas, así como de cortisol (18, 19).

Síndrome de McCune-Albright

Las primeras descripciones de este síndrome corresponden a McCune y Albright hace ya más de 50 años (20, 21). Está caracterizado por la tría-

da clínica de displasia fibrosa poliostótica, lesiones cutáneas hiperpigmentadas melánicas y disfunciones endocrinas, la más frecuente pubertad precoz independiente de gonadotropinas, sobre todo en niñas. Posteriormente se han descrito otras endocrinopatías asociadas, como nódulos tiroideos autónomos, exceso de GH e hiperprolactinemia, hipercortisolismo y raquitismo hipofosfatémico hiperfosfatúrico u osteomalacia, e hiperparatiroidismo. Las alteraciones endocrinas pueden aparecer aisladas o combinadas, con intensidades que pueden variar desde alteraciones subclínicas a severas.

La observación clínica llevó a la teoría que el SMA está causado por una mutación postzigótica letal de la que sobreviven los mosaicismos. La mutación lleva a la sustitución de His o Cys por Arg en el aminoácido 201 de la subunidad alfa de la proteína G_s de la señal de transducción. Esta mutación inhibe la actividad GTPasa, con lo que la adenilatociclasa está permanentemente activada. El AMP_c es el 2.º mensajero intracelular para cada una de las hormonas (FSH, LH, TSH, GHRH, ACTH y PTH) cuyos niveles se esperan elevados en las endocrinopatías descritas en el SMA. Se postula que los síntomas clínicos están causados por hiperfunción autónoma de los tejidos, como glándulas endocrinas, que expresan las señales ligadas a la subunidad G_s-alfa (22-24).

Clínica

Lesiones cutáneas hiperpigmentadas

Son lesiones planas, únicas o múltiples, de color café con leche con bordes irregulares. La pigmentación se debe a melanina en los melanocitos y queratinocitos. Su borde irregular (en costa de Maine) las diferencia de otras neurofibromatosis que tienen un borde regular. Su distribución también es característica, no rebasan la línea media, suelen localizarse en el mismo lado que la afectación ósea más severa y son más frecuentes en el sacro, nalgas y región lumbar, lo que se puede relacionar con el origen embriológico de los melanocitos desde la cresta neural. Se postula que siguen las líneas de Blaschko, líneas embriológicas de migración de ectodermo. En ocasiones, las lesiones cutáneas aparecen después de los primeros síntomas de las endocrinopatías, sobre todo de la PP. No siempre son evidentes y se deben buscar cuidadosamente, por ejemplo con ayuda de un haz de luz inclinado.

Displasia fibrosa poliostótica

En los pacientes con SMA pueden aparecer lesiones óseas múltiples, expansivas, que causan fracturas, deformidades y atrapamiento de nervios.

Generalmente se desarrollan antes de los 10 años. Las lesiones aparecen como multiloculares en un patrón de erosión endosteal. Pueden afectar cualquier hueso, siendo los más característicos el fémur y la pelvis. Para revelar estas lesiones la gammagrafía con Tc^{99m}metilenodifosfonato es más sensible que la radiografía. La histología muestra tejido fibroso con trabéculas de fibras óseas imbricadas.

Pubertad precoz

Es una forma frecuente de presentación de SMA en niñas y menos frecuente en varones. Aparece elevación cíclica de los niveles de estrógenos, desarrollo e involución de quistes ováricos, sangrado menstrual, muchas veces como primer síntoma, y desarrollo de caracteres sexuales secundarios, que comienzan entre 1 y 9 años de edad. Los ovarios son hiperfuncionantes aunque los niveles de FSH y LH son bajos tanto en plasma como en orina, y la respuesta de LH a GnRH es prepuberal. Pese a los niveles puberales de esteroides sexuales, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal madura en estas niñas a una edad normal; sin embargo, se ha demostrado que persiste cierta secreción de esteroides sexuales independiente de gonadotropinas en la edad adulta. Las mujeres con SMA son fértiles aunque pueden presentar algunas irregularidades menstruales.

En los varones, la PP ocurre en raras ocasiones. En ellos, la biopsia testicular muestra distintos grados de desarrollo de los túbulos seminíferos.

Otras endocrinopatías

Nódulos tiroideos autónomos

Aparecen en el 50% de los pacientes con SMA. Varían desde el hipertiroidismo subclínico al hipertiroidismo franco. Son debidos a un funcionamiento autónomo de la glándula tiroidea, con TSH suprimida, respuesta abolida de TSH a TRH, ausencia de anticuerpos estimulantes del tiroides y falta de supresión de la captación de iodo radiactivo mediante T_3. Una minoría de pacientes con SMA presenta bocio.

Exceso de GH e hiperprolactinemia

El exceso de GH en el SMA es indistinguible del que ocurre en los adenomas hipofisarios. La secreción de GH se estimula con GHRH, no se inhi-

be con la glucosa oral y se estimula con el TRH y el sueño. El 40% de los pacientes con SMA y exceso de GH presentan imágenes de un tumor secretor de GH. Más del 80% presenta hiperprolactinemia asociada (25).

Hipercortisolismo

Es debido a una actividad autónoma de las glándulas adrenales. Aparece pérdida del ritmo circadiano de cortisol, con niveles de cortisol que no se suprimen con dexametasona y niveles indetectables de ACTH. La adrenal presenta hiperplasia nodular o adenoma.

Raquitismo hipofosfatémico y osteomalacia

Se caracteriza por baja resorción renal de fosfatos, niveles bajos de fosfatos y niveles séricos bajos de 1,25-dihidroxivitaminaD_3.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de McCune-Albright es inicialmente clínico, cuando aparecen al menos dos de los síntomas de la triada clásica (displasia fibrosa poliostótica, lesiones cutáneas café con leche y endocrinopatía). Recientemente se ha sugerido que este diagnóstico se puede realizar con uno cualquiera de los síntomas de este amplio síndrome, sobre todo si se puede confirmar con la demostración de la mutación de la subunidad alfa G_s.

Variantes del desarrollo puberal

Telarquia precoz

En muchos de los recién nacidos a término, tanto varones como hembras, existe desarrollo mamario incluso con secreción, como consecuencia del aumento de estrógenos fetales de origen placentario. En niñas de peso al nacimiento inferior a los 1.000 g y en prematuros se ha encontrado una incidencia de ingurgitación mamaria del 8,7% y 14%, respectivamente. La regresión de este tejido mamario generalmente ocurre en los primeros tres meses y no necesita tratamiento (26).

La telarquia precoz fue descrita por primera vez por Wilkins (27) como la aparición de desarrollo mamario en niñas menores de 8 años, generalmente de 1 a 4 años. No suele ser superior a un estadio II de Tanner y no se acom-

paña de otros signos de desarrollo puberal. Es una condición autolimitada que no necesita tratamiento (11). En la mayoría de los casos no guarda relación con el inicio de la pubertad. No hay aceleración de la velocidad de crecimiento y la edad ósea es normal o no más de 2 años superior a la edad cronológica. En algunas niñas se puede observar un aumento de estradiol circulante y un ligero aumento intermitente o permanente de estrogenización de la mucosa urogenital. La ecografía abdominal puede mostrar quistes foliculares ováricos. Los niveles de LH y FSH tanto basales como tras el estímulo con LHRH son prepuberales, es decir, con niveles bajos de ambas gonadotropinas y respuesta predominante de FSH, tanto inmuno como bioactiva, al LHRH, aunque en algunas niñas se ha descrito un aumento de la secreción nocturna de LH (28).

El mecanismo por el que se produce la telarquia precoz es desconocido. Se ha postulado un aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos, secreción transitoria de estrógenos por quistes foliculares ováricos, aumento de producción de estrógenos desde precursores adrenales, aumento de estrógenos de la dieta por contaminación de alimentos con anabolizantes hormonales (carne de pollo, vísceras) y activación parcial del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico con excesiva producción de FSH (29-35).

En estudios de seguimiento de 3 a 5 años (28, 34, 35) las niñas con telarquia precoz evolucionan en un 57% sin variar su desarrollo mamario; en un 32% éste desaparece espontáneamente, y en un 11-14% progresa a una pubertad precoz central verdadera. En estadios iniciales las niñas que evolucionan a PPC tienen respuestas de FSH y LH al test de LHRH indistinguibles de la respuesta con predominio de FSH que presentan las niñas con TP. La presencia de una respuesta predominante de FSH no excluye la posibilidad de que pueda ocurrir una activación precoz de las neuronas productoras de LHRH y evolución a pubertad precoz central. Para algunos autores la TP y la PPC pueden representar diferentes posiciones a lo largo de una activación continua de las neuronas hipotalámicas LHRH (35). Se ha utilizado con éxito un test con análogos de LHRH (leuprolide: dosis única de 500 µg) en el diagnóstico inicial de pubertad precoz, que permite diferenciar la respuesta de las pacientes con PPC de aquéllas que presentan TP no progresiva (36, 37).

En la RMN realizada a niñas con PPC y TP se observa que, mientras que en las niñas con PPC la hipófisis adquiere un tamaño puberal, en la TP permanece de un tamaño normal para su edad. La relación del tamaño de la hipófisis con el pico LH/FSH sugiere que el tamaño de la hipófisis refleja cambios en el grado de activación hipotálamo-hipofisaria (38).

Se han descrito variantes de la TP: La telarquia exagerada definida por Garibaldi y cols. (39) como una TP generalmente con mama bien desarrollada, asociada a signos de efectos estrogénicos sistémicos (edad ósea adelantada y/o aceleración del crecimiento) sin progresión a la pubertad completa, con aumento de su potencial de producir estrógenos y una respuesta predominante de FSH al test de LHRH. Stanhope y Brook (40) describen una variante de telarquia con clínica, secreción espontánea de gonadotropinas y morfología ovárica con hallazgos intermedios entre la TP y la PPC. Estas pacientes no responden al tratamiento con análogos de LHRH. Parece ser que el defecto primario responsable de la independencia de las gonadotropinas y la naturaleza cíclica del desarrollo mamario de estas pacientes sería una lesión en la foliculogénesis.

El clínico debe considerar que en ocasiones la TP puede evolucionar a una PPC, por lo que estas niñas deben ser controladas periódicamente para detectar la aceleración clínica de la pubertad. Si esto ocurre serían susceptibles del mismo planteamiento diagnóstico y tratamientos utilizados en la PPC.

Menarquia prematura

En algunas niñas en período neonatal puede aparecer sangrado vaginal por impregnación estrogénica. No necesita más tratamiento que los cuidados habituales del recién nacido.

En 1979 Heller describió niñas de 1 a 9 años de edad con menstruaciones, sin otros signos de desarrollo sexual (41). El sangrado recurre durante 1-6 años y después cesa. Posteriormente desarrollan una pubertad normal, con menstruaciones normales a una edad adecuada (42). Sería, pues, una condición benigna y autolimitada. Los estudios sobre estas niñas son limitados. Parece ser que en la menarquia prematura existe una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario con aumento pulsátil durante el sueño de la FSH y LH; estos pulsos de LH son de baja amplitud pero con un patrón de frecuencia puberal. Con el test de LHRH se demuestra un pico de FSH superior al de LH, como en la prepubertad. Puede existir un aumento transitorio de los niveles de estrógenos (43).

Al diagnóstico de MP se llega por exclusión. Se deben investigar las distintas causas de aumento precoz de producción de estrógenos. No es excepcional que una menarquia precoz sea el primer signo de un síndrome de McCune-Albright, sin que la acompañen otros signos de desarrollo puberal, y aun antes de que las lesiones cutáneas u otros síntomas asociados sean per-

ceptibles. Además, existen sangrados vaginales independientes de alteraciones hormonales que deben excluirse en el diagnóstico diferencial, como enfermedades hemorrágicas, traumatismos, abusos sexuales, cuerpos extraños vaginales (generalmente acompañados de leucorrea fétida), vulvovaginitis (alérgica, infecciosa, por áscaris), lesiones vulvares como prolapso de uretra, condilomas acuminados, liquen escleroso, infecciones del cérvix y algunos tumores vaginales o cervicales, como el sarcoma botroide.

Pubarquia precoz

La pubarquia precoz se caracteriza por la aparición de pequeñas cantidades de vello pubiano acompañado o no de comedones, vello axilar u olor apocrino, antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños, generalmente antes de los 6 años. La mayoría de las veces es una situación benigna y autolimitada, usualmente seguida de una pubertad normal iniciada a una edad normal (44).

El mecanismo subyacente parece ser la maduración precoz de la zona reticular de la corteza adrenal, independiente o parcialmente dependiente de ACTH, que origina un aumento en la producción de andrógenos adrenales, en particular los andrógenos 5-ene. El aumento normal de andrógenos como la DHEA ocurre antes en estos niños. Así, un niño de 8 años con vello pubiano correspondiente a un estadio II-III de Tanner puede tener los niveles de DHEA característicos de un niño de 12-13 años. La respuesta de esteroides intermedios a la ACTH se encuentra entre niveles prepuberales y del adulto en el 90% de los niños con pubarquia precoz. Los niveles de testosterona se sitúan sólo ligeramente por encima de los valores prepuberales. El resto del desarrollo puberal, como el desarrollo genital en el niño o el mamario en la niña ocurrirá a una edad normal (45). Puede aparecer una suave aceleración del crecimiento, así como un ligero aumento de la edad ósea. La aparición de signos de virilización como hipertrofia de clítoris o exagerada aceleración de la maduración ósea deben hacer pensar en un aumento patológico de andrógenos (de origen adrenal, testicular, ovárico u exógeno). En algunos niños la pubarquia precoz representa una inusual sensibilidad del folículo piloso a los niveles normales de andrógenos.

En ocasiones, el vello pubiano puede ser secundario a la exposición a tramientos médicos previos, como esteroides tópicos (dermatitis del pañal) o la administración de gonadotropinas en casos de criptorquidia.

La pubarquia precoz puede ser una manifestación de defectos no clásicos de la esteroidogénesis adrenal, como el defecto de la actividad 21-hidroxilasa (NC21OHD), 3-beta hidroxi-esteroide-dehidrogenasa (NC3HSD) y,

muy raramente, de la 11-beta-hidroxilasa. La incidencia en la literatura de formas no clásicas de hiperplasia adrenal en pacientes con pubarquia precoz se comenta en el tema de pubertad precoz periférica.

DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ

El diagnóstico clasificará la pubertad precoz en central o periférica, isosexual o heterosexual, o bien si se trata de una variante normal. Asimismo se deben determinar su causa exacta, si es posible, la extensión de los cambios en los caracteres sexuales, la maduración esquelética y los efectos psicosociales.

A. Diagnóstico clínico

— En la niña

Se considera precoz la formación de botón mamario y vello pubiano con menos de 8 años, vello pubiano en estadio III de Tanner con menos de 8 1/2 años o menarquia antes de los 9 1/2 años. Aunque el primer signo de desarrollo sexual en las niñas es el desarrollo mamario, seguido de vello pubiano y sangrado vaginal, esta secuencia puede ser variable. El intervalo entre el inicio del desarrollo mamario y la menstruación, normalmente 2 años, puede ser menos de 1 año o más de 6 años. Asimismo puede aparecer aisladamente la telarquia, pubarquia o sangrado vaginal precoz.

La exploración de caracteres sexuales se realizará con la paciente acompañada por un familiar y con la colaboración de una enfermera o personal auxiliar. Se intentarán minimizar las molestias que exploraciones de este tipo acarrean a la paciente. Los genitales externos se exploran en posición genupectoral para comprobar no sólo el desarrollo puberal, sino también la normalidad de las distintas estructuras. El estadio de desarrollo sexual se clasifica según estándares como los de Tanner. Se debe sopesar si la información obtenida de una exploración rectoabdominal o pélvica no se puede obtener mediante técnicas menos traumáticas para una niña pequeña.

Los signos de impregnación estrogénica, como la citología vaginal y el cultivo del exudado vaginal, pueden ser útiles para el diagnóstico.

— En el niño

La exploración y clasificación de los caracteres sexuales se realizará en las mismas condiciones que en la niña. La exploración de genitales externos

se realizará con el paciente en decúbito supino, con los muslos en abducción y rotación externa y flexionadas las rodillas; si así no se palpan los testes se pasará a una posición en cuclillas. Es imprescindible la palpación de ambos testes. Su volumen se aproxima por comparación con el orquidómetro de Prader. El tamaño testicular puede diferenciar la PPC en la que habitualmente los testes aumentan de tamaño y la PPP en la que permanecen pequeños, inferiores a 4 cc. En los casos avanzados de PPP puede haber aumento del volumen testicular porque los túbulos seminíferos pueden estar estimulados por el nivel elevado de andrógenos durante largo tiempo. En el niño muy pequeño con PPC, un mínimo aumento de testosterona puede producir un espectacular aumento del tamaño del pene y vello pubiano con muy poco aumento del volumen testicular. Los tumores testiculares se presentan con aumento asimétrico del volumen testicular.

— En ambos

El peso, la talla, la velocidad de crecimiento y su comparación con estándares apropiados pueden indicar la presencia del estirón puberal que precede o acompaña el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Se buscarán otros caracteres sexuales como acné, distribución del vello corporal, olor apocrino, cambios en la distribución de la grasa corporal y en la voz.

En la exploración general por aparatos de estos pacientes debe resaltarse la búsqueda de alteraciones en la pigmentación cutánea, la palpación del tiroides, la exploración neurológica con valoración del fondo de ojo y la palpación abdominal, que pueden revelar un síndrome de McCune-Albright, un hipotiroidismo, una lesión orgánica del sistema nervioso central o una tumoración abdominal.

En la anamnesis se investigará la edad de inicio de los distintos signos de desarrollo puberal, el aporte hormonal exógeno y síntomas de enfermedades generales, sobre todo alteraciones neurológicas, visuales y derivados de otras endocrinopatías. Con frecuencia se constatan excesivos cambios de humor y labilidad emocional. Se deben conocer datos familiares referidos a la talla e inicio de la pubertad, así como de enfermedades familiares que puedan orientar al diagnóstico.

B. Datos complementarios

Técnicas de imagen

Edad ósea: Determinada mediante comparación de una radiografía de la mano y/o del tobillo con diferentes estándares. Se utilizan distintos méto-

dos (Greulich y Pyle, Tanner-Whitehouse). Junto con datos antropométricos permite conocer un pronóstico de talla adulta aproximado (métodos de Bayley-Pinneau, de Roche-Wainer-Thissen, de Tanner-Whitehouse). En los niños con pubertad precoz, el método de Bayley-Pinneau es el más exacto, aunque infraestima alrededor de los 11 años en ambos sexos (46).

Si la edad ósea no está avanzada, lo más probable es que el desarrollo puberal sea un fenómeno aislado y no exista una alteración hormonal subyacente. Sin embargo, si la lesión causante de la pubertad precoz lleva poco tiempo, en la primera exploración la edad ósea puede no estar acelerada. La edad ósea se debe conocer en la valoración inicial del paciente y repetirla cada 6-12 meses para comprobar su progresión y la eficacia de los posibles tratamientos.

Radiografía lateral de cráneo: Puede poner de manifiesto lesiones del SNC. Para ello deben contener calcificaciones o llevar la suficiente evolución como para producir deformaciones de la silla turca y signos de hipertensión intracraneal. Ocasionalmente puede revelar la displasia fibrosa del SMA con aumento de la radiodensidad de los huesos de la base.

Resonancia magnética nuclear: Permite diagnosticar lesiones del SNC que permanecen silentes. Si se sospecha lesión orgánica se debe repetir periódicamente. El tamaño de la hipófisis puede determinarse exactamente con RMN: en la PPC idiopática puede encontrarse que el volumen de esta glándula se haya incrementado. Aplicadas en la cavidad torácica o abdominal permiten diagnosticar tumores secretores de hormonas.

Ecografía abdominal: Es una técnica no invasiva y de fácil realización que aporta valiosa información sin demasiada molestia para el paciente. Puede evidenciar tumores abdominales secretores de hormonas. En las niñas, además de diagnosticar masas ováricas, puede mostrar la presencia de quistes foliculares. Asimismo, se puede visualizar y medir el útero diferenciando la existencia de epitelio proliferativo. Las ecografías seriadas permiten conocer la evolución y eficacia de un tratamiento, disminuyendo los quistes foliculares y el tamaño del útero, órgano efector de estrógenos.

Datos de laboratorio

La determinación mediante radioinmunoanálisis de esteroides sexuales y gonadotropinas ayuda a decidir si se trata de una PPC o una PPP. Se anali-

zan los niveles basales de FSH y su respuesta al test de GnRH (100 µg/m^2 i.v. de LHRH, con determinaciones de LH y FSH basales, a los 20 y 60 minutos). En estadios iniciales puede ser útil valorar la aparición de picos nocturnos de LH mediante la determinación de un perfil de gonadotropinas.

Una elevación de gonadotropinas con respuesta preferente de LH en el test de GnRH y picos nocturnos de LH permiten diagnosticar una PPC. Si los esteroides sexuales (T/E_2) están elevados y las gonadotropinas suprimidas indica una secreción autónoma de esteroides sexuales, PPP. El método analítico utilizado debe diferenciar LH de hCG, cuya elevación en un varón indicaría un tumor secretor.

Dependiendo de las posibles etiologías sospechadas se determinarán: Prolactina, tirotropina (TSH), tiroxina (T_4), hormona de crecimiento (GH), somatomedina C (IGF-I) y proteína transportadora de alta afinidad (GHBP) como valoración del resto de la función adenohipofisaria; 17-OHP basal y tras ACTH, DHEAS, otros esteroides suprarrenales en plasma y sus metabolitos urinarios como estudio de la función suprarrenal; estudios genéticos y familiares en casos seleccionados como hiperplasia adrenal congénita, testotoxicosis y síndrome de McCune-Albright; hCG, antígeno carcinoembriogénico y otros marcadores tumorales en determinados tumores secretores.

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

El tratamiento de la pubertad precoz conlleva varios objetivos:

a) Suprimir la función gonadal de una forma selectiva y efectiva.
b) Detener el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
c) Evitar las menstruaciones si existen.
d) Frenar la maduración ósea acelerada para posponer la fusión de las epífisis y lograr una talla final normal.
e) Proporcionar al paciente y a su familia el apoyo psicológico adecuado.

Son consideraciones importantes que los efectos obtenidos con el tratamiento sean reversibles cuando éste se suspenda y la ausencia de toxicidad durante largos períodos de administración.

El tratamiento debe ser, siempre que sea posible, etiológico. Para ello se usará el tratamiento médico o quirúrgico adecuado. Si ello no es posible o si pese a realizarlo persisten datos sugestivos de pubertad precoz, se utilizarán las medidas que se detallan a continuación.

El apoyo psicológico al paciente y a su familia y la adaptación al entorno escolar y social siempre serán indispensables en el tratamiento de la pubertad precoz. En el momento de su presentación, del 15 al 20% de los pacientes tienen problemas de conducta o emocionales, siendo los más frecuentes aumento de la actividad y agresividad. No suelen tratar de mantener una actividad heterosexual, pero sí masturbaciones excesivas. Los estudios sobre la función cognitiva en pacientes con pubertad precoz idiopática no muestran alteraciones y son raras las alteraciones psicopatológicas severas. Su desarrollo psicosexual se realiza de acuerdo a su edad cronológica y su experiencia social. Sin embargo, la pubertad precoz les hace parecer mayores y puede alterar las expectativas que otras personas tengan de ellos. Es necesario tranquilizar a los padres en el caso de una pubertad precoz idiopática sobre la posterior evolución del niño. Se les debe informar para evitar el riesgo de abusos sexuales y embarazo prematuro (47, 48).

El tratamiento de la pubertad precoz se mantiene hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica y la madurez psicológica son adecuadas para reinstaurar la pubertad. Los fármacos empleados varían según la etiología de la pubertad.

Tratamiento de la pubertad precoz central

Tratamiento con análogos de LHRH

El conocimiento de la dinámica de la secreción fisiológica de las gonadotropinas y su regulación, y el aislamiento de su hormona liberadora (LHRH) han permitido grandes avances en este campo. El descubrimiento y la síntesis posterior en el año 1971 de la LHRH por el grupo de Andrew Schally (49) permitió posteriormente diseñar análogos de vida media prolongada y potencia de acción muy superior al decapéptido nativo. Estudios de relación estructura-función indicaron que la zona de clivaje de las endopeptidasas, enzimas que metabolizan la molécula convirtiéndola en dos residuos inactivos, se efectuaba en la posición 6 del aminoácido glicina. Sustituyendo este aminoácido y con cambios en el radical terminal de la molécula se obtienen compuestos de vida media muy prolongada y de acción más potente que la LHRH original (50-52), denominados análogos de LHRH. Estas sustancias pueden ser administradas por distintas vías además de la intravenosa (intranasal, subcutánea, intramuscular) y existen en forma de liberación prolongada o depot, lo que facilita su utilización terapéutica.

Inicialmente, los análogos de LHRH se emplearon como estimulantes de la secreción de gonadotropinas en el hipogonadismo hipogonadotrópico,

pero se observó que después de un aumento inicial de la secreción de LH y FSH se producía una fase refractaria en la que la hipófisis no respondía al tratamiento (53).

Los estudios del grupo de Knobil en experimentos en primates (54) demostraron las bases fisiológicas de este hecho: En estos animales, tras la destrucción del núcleo arcuato hipotalámico (productor de la LHRH), la administración exógena de esta molécula de forma pulsátil cada 90–120 minutos mantenía la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Pero la administración mantenida y continua de LHRH inducía una abolición de la respuesta de LH y de FSH. Esto confirmaba que la secreción rítmica y pulsátil fisiológica de las gonadotropinas era debida a la secreción episódica del LHRH. Así, para obtener una estimulación efectiva de la secreción de gonadotropinas en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico debe administrarse LHRH a pequeñas dosis (5–20 µg) y a intervalos de 90–120 minutos. Sin embargo, con dosis elevadas y mantenidas de LHRH como las logradas con la administración de análogos de larga duración, después de un aumento transitorio de las gonadotropinas se observa un descenso de LH y de FSH induciendo un estado de hipogonadotropismo que representa la base del tratamiento de la PPC, en la que el objetivo terapéutico comprende el bloqueo funcional del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Este fenómeno de agotamiento paradójico de la respuesta hipofisaria obedece a una etiología multifactorial donde los mecanismos implicados son los siguientes (52):

a) «Down regulation» o disminución del número de receptores para GnRH que resulta en una reducción de la producción intracelular de AMP cíclico en la célula gonadotropa.

b) Desensibilización homóloga del receptor, que se traduce en agotamiento de los eventos intracelulares que siguen a la interacción GnRH-receptor, como son la apertura de los canales de calcio o el metabolismo del fosfatidil-inositol con la consiguiente repercusión sobre la actividad de la proteinquinasa C, mensajero de la acción hormonal.

c) Alteración de los mecanismos celulares responsables de la transcripción genética que codifica la síntesis de FSH y LH.

Esta desensibilización gonadotropa inducida por dosis altas y mantenidas de LHRH o de sus análogos produce una castración médica reversible con la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), muy útil terapéuticamente, por ejemplo en situaciones como la pubertad precoz (51, 52).

El empleo de los análogos de LHRH ha sustituido eficazmente a otros fármacos empleados anteriormente. En la actualidad existen diferentes preparados farmacéuticos y vías de administración. Según nuestra experiencia es

preferible la utilización de análogos de LHRH en su forma depot, administrándolo intramuscularmente cada 4 semanas. Durante los 15 días previos al inicio del tratamiento y los 15 días posteriores a la primera inyección se puede asociar acetato de ciproterona para evitar síntomas derivados de la estimulación hipofisaria inicial que puede producirse (hemorragia vaginal, aumento de erecciones). La dosis intranasal puede ser de absorción errática y la dosis subcutánea diaria, de eficacia ampliamente demostrada, es peor admitida por los pacientes (55).

Resultados: En la actualidad está suficientemente demostrado que el tratamiento con análogos de LHRH en la PPC obtiene su supresión clínica y analítica: Se produce una disminución clínica de los caracteres sexuales, del tamaño del útero en la ecografía y un patrón de gonadotropinas que revierte a valores prepuberales. Inicialmente puede existir en las niñas una hemorragia vaginal por privación hormonal, manteniéndose posteriormente en amenorrea (55-58).

El tratamiento con análogos de LHRH disminuye los niveles de IGF-I que estaban elevados en pacientes con PPC, tanto varones como niñas. Su concentración se correlaciona mejor con el estadio puberal (genital o de mamas) que con la edad cronológica en ambos sexos, y mejor con la testosterona en varones que con el estradiol en las niñas (59).

En pacientes con PPC tratados con análogos de LHRH, la secreción media nocturna de GH disminuye, coincidiendo con la caída de esteroides gonadales. La disminución en la secreción espontánea de GH se relaciona con la disminución de la amplitud de los picos secretorios de GH y el número de los mismos no varía (60). Algunos estudios no encuentran variación al estudiar ni la secreción espontánea de GH ni los niveles de IGF-I, posiblemente debido a que con el tratamiento no alcanzaron la suficiente supresión gonadal; sin embargo, sí observan una disminución de la respuesta de GH a $GHRH_{1-44}$ (61). Quizá la disminución de la velocidad de crecimiento de estos pacientes se relacione con la acción de los esteroides sexuales de modificar el crecimiento por una acción directa sobre el crecimiento esquelético (62).

Se ha observado una disminución de los niveles de GH en orina durante el tratamiento con análogos de LHRH. Los niveles de prolactina son similares antes y después del tratamiento con análogos (61).

En niños con PPC tratados con análogos en los que se obtiene una caída en los esteroides sexuales, disminuye la secreción nocturna de GH con disminución en la amplitud de sus picos secretorios nocturnos. Los niveles de

GHBP (proteína transportadora de GH) no varían o aumentan. Este hecho podría interferir con la unión de GH a su receptor produciendo una disminución en el nivel de IGF-I y disminuyendo la velocidad de crecimiento. Asimismo, la caída de esteroides gonadales puede inhibir la capacidad del niño para segregar la GH apropiada para su medio GH/GHBP.

La mayoría de los autores en pacientes con PPC utilizando diaria o mensualmente ánalogos de LHRH describen una mejoría variable del pronóstico de talla final (63, 64). El grupo de Manasco estudió durante 6 años a 12 pacientes en tratamiento con análogos de LHRH; en este tiempo, su edad ósea avanzó 1/2 año por año cronológico y su pronóstico de talla final mejoró 18 cm (65). Sin embargo, los métodos de predicción de talla final son inexactos en niños con marcadas discrepancias en la edad ósea y velocidad de crecimiento para la edad cronológica.

La mejoría del pronóstico de talla se asocia a una fuerte disminución de la aceleración de la edad ósea y disminución de la velocidad de crecimiento. Stanhope y cols. (66) no encontraron mejoría en el pronóstico de talla en 12 niñas tratadas con análogos de LHRH, atribuible a que en ellas aparece una disminución de GH asociada a una caída de esteroides sexuales y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. El efecto de esta deceleración del crecimiento combinado con sólo un ligero enlentecimiento en la maduración epifisaria puede justificar la ausencia de mejoría del pronóstico de talla.

Kletter y Kelch (67), en un estudio multicéntrico de 131 niñas y 19 varones con PPC idiopática, indican que el tratamiento con diferentes análogos de LHRH no varía significativamente la talla final en niñas con PPC idiopática diagnosticadas después de los 6 años de edad. Aunque sus tallas finales fueron mayores que los controles históricos y mayores que sus pronósticos de talla iniciales, sus tallas finales fueron significativamente menores que sus tallas diana. El tratamiento de las niñas con edad al diagnóstico inferior a los 6 años mejoró su talla final en un 2-4%. Pese a lo limitado de las conclusiones por el escaso número de pacientes, parece ser que los varones tienen un mayor deterioro en la talla final que las niñas.

El tratamiento con análogos de LHRH es eficaz para suprimir la gonadarquia, pero en ocasiones puede no ser eficaz en mejorar el pronóstico de talla final. La adrenarquia usualmente no acompaña a la gonadarquia si el paciente es menor de 5-6 años de edad. Si la pubertad precoz ocurre después de los 6 años, se puede asociar a adrenarquia precoz para la edad cronológica, pero no para la edad ósea. Los niveles de DHEA aumentan a niveles de estadio de Tanner II y la edad ósea se acelera marcadamente. En los pacientes en los que la adrenarquia persiste causando una maduración continua de la edad

ósea sin aumento concomitante de la secreción de GH o de la velocidad de crecimiento, se podrían asociar otras modalidades de tratamiento hormonal. La persistencia de adrenarquia, comprobada analíticamente por cifras elevadas de DHEA-S en plasma, puede controlarse administrando, de forma simultánea a los análogos de LHRH, acetato de ciproterona.

Se podría intentar un tratamiento de prueba con hormona de crecimiento exógena en aquellos niños en los que la velocidad de crecimiento y pronóstico de talla permanecen inaceptables pese a la adecuada supresión de la gonadarquia (68).

Indicaciones para el tratamiento con análogos de LHRH

El tratamiento con agonistas de LHRH está indicado en la pubertad precoz central, dependiente de activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Los pacientes seleccionados para esta terapéutica presentarán datos clínicos y hormonales acordes a este diagnóstico (69).

Es aconsejable documentar la progresión de los caracteres sexuales secundarios, talla, velocidad de crecimiento y edad ósea para determinar si la pubertad precoz es rápidamente progresiva. En la PPC existe un amplio espectro de evolución espontánea, desde no progresiva hasta rápidamente progresiva. Asimismo, el compromiso de la talla final es muy variable. Se considera que una edad ósea superior al 20% de la edad talla, y nivel de hormonas sexuales mantenidas en niveles claramente puberales, predicen una evolución rápidamente progresiva de la pubertad, siendo indicación de iniciar la terapéutica supresiva.

Una situación especial la plantean los pacientes con PPC debida a lesión neurogénica. En ellos, su mal pronóstico de talla adulta puede ser atribuido a la alta incidencia de defecto de GH coexistente. El tratamiento combinado con análogos de LHRH y GH puede mejorar su potencial de talla adulta hasta aproximarlo al de los niños con PPC idiopática tratada con análogos de LHRH (14).

Existen indicaciones moduladas por consideraciones psicosociales, como es el caso de la aparición de menstruaciones en límites inferiores de la normalidad en niñas con inmadurez mental o emocional. En ellas se deben sopesar los riesgos potenciales de abusos sexuales, conductas sexuales promiscuas y embarazo. En pacientes con retraso mental severo y pubertad precoz se plantean problemas en su manejo diario derivados de su incapacidad para su propia higiene menstrual y del riesgo de abusos sexuales. En estas pacientes, aunque el pronóstico de talla deja de ser una finalidad del tratamien-

to, los análogos de LHRH continúan siendo una eficaz terapéutica sin apenas efectos secundarios. Algunos autores recomiendan en este tipo de niños la utilización de medroxiprogesterona, con estricto control de sus posibles efectos secundarios (69).

Control del tratamiento con análogos de LHRH

Los pacientes con PPC en tratamiento con análogos de LHRH deben ser estrechamente controlados para verificar que se consigue una adecuada supresión gonadal. No debe producirse progresión de caracteres sexuales secundarios; deben desaparecer las menstruaciones, disminuir el tamaño de las mamas, pene y testículos y, en la ecografía, el tamaño del útero.

La talla, velocidad de crecimiento y maduración esquelética son parámetros que se controlan periódicamente. Su aceleración indicaría la falta de eficacia del tratamiento.

Los esteroides gonadales (T/E_2), gonadotropinas basales y tras estímulo con GnRH deben presentar niveles disminuidos, indicando la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La determinación de la secreción pulsátil nocturna de LH debe mostrar un patrón puberal. Este parámetro es más sensible que el test de GnRH para demostrar si el tratamiento está consiguiendo una desensibilización completa (69).

La administración de análogos de LHRH se suspende cuando el pronóstico de la talla final y la edad del paciente recomienden la reinstauración de la pubertad.

Efectos secundarios del tratamiento con análogos de LHRH

Los análogos de LHRH empleados a dosis insuficientes, lo que puede ocurrir por ejemplo con la utilización de la vía intranasal por su absorción errática, pueden empeorar la pubertad al inducir una estimulación en lugar de un frenado del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Se han descrito ocasionalmente reacciones cutáneas y una reacción anafiláctica después de dos años de inyecciones diarias. En un paciente se ha descrito la formación de absceso estéril en el lugar de la inyección (68). El uso prolongado de estos agentes en pacientes adultos ha producido desmineralización ósea (70). En el tratamiento de la PP quizás esto sea menos relevante, ya que el tratamiento sólo se mantiene un número limitado de años.

Reversibilidad del tratamiento con análogos de LHRH

La «castración médica» inducida por los análogos de LHRH es un proceso reversible. Ya a los 3 meses de suspendido el tratamiento la respuesta de LH y FSH al test de LHRH se normaliza. La menarquia suele aparecer después de transcurridos 1,2 ± 0,8 años (dispersión 0,1-4,3 años) estableciéndose una pubertad posterior de evolución normal. La función ovulatoria menstrual regular se desarrolla de una forma igual a las adolescentes normales. No hay estudios sobre la función reproductora de estas niñas en la vida adulta (65, 68, 71).

Tratamiento con fármacos antagonistas de LHRH

Actualmente empleados de forma experimental. Evitan el aumento inicial de gonadotropinas que inducen los análogos de LHRH.

Acetato de medroxiprogesterona

Es un progestágeno que puede suprimir la secreción de gonadotropinas. Es efectivo en frenar el avance de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos y evitar las menstruaciones en las niñas. Sin embargo, no es eficaz en frenar el avance en la maduración esquelética, con lo que no mejora la talla final. Se ha relacionado con infertilidad, prolactinomas y tumores mamarios, pero no hay pruebas de que sean el resultado de tratamientos con medroxiprogesterona. Los efectos secundarios derivan de su similitud estructural con los glucocorticoides. Puede producir supresión adrenal y síntomas cushingoides (1). Muy utilizado con anterioridad en el tratamiento de la pubertad precoz central, actualmente está desplazado por el uso de los análogos de LHRH.

Acetato de ciproterona

Actúa inhibiendo la esteroidogénesis adrenal y ovárica e inhibiendo parcialmente las gonadotropinas. Durante su utilización se mantiene la secreción pulsátil nocturna de LH y FSH, por lo que no se controla totalmente la PPC, recomendándose su utilización previa a los análogos de LHRH o en casos de adrenarquia (11). Puede causar supresión adrenal primaria, que puede ser demostrada *in vitro*. Si se utiliza se deben ajustar las dosis para minimizar este pro-

blema. No se deben emplear dosis superiores a 2 mg/kg/día. Se emplea a dosis de 70-150 mg/m²/día, repartido en tres tomas por vía oral.

En niñas con pubertad precoz tratadas únicamente con acetato de ciproterona no se ha descrito mejoría de la talla final al compararlas con un grupo de niñas con pubertad precoz no tratadas. Ambos grupos alcanzaron una talla final inferior a su talla diana (72).

Testolactona

Su mecanismo de acción es por inhibición de la aromatasa, enzima que convierte los andrógenos en estrógenos (androstenediona en estrona y testosterona en estradiol). Es efectiva en el síndrome de McCune-Albright y en la testotoxicosis del varón. Se utilizan dosis de 20 mg/kg/día, oral, repartidos en cuatro tomas diarias, aumentando después de 3 semanas hasta 40 mg/kg/día (1). Durante el tratamiento inicial empleado, cuatro pacientes con SMA disminuyeron las concentraciones de estradiol, el volumen ovárico y la aceleración de la maduración esquelética. En tres niñas desapareció la menstruación (73).

Ketoconazol

Conocido antifúngico, inhibidor del citocromo P-450, bloquea la síntesis de testosterona actuando principalmente a nivel de la 17-20 liasa, enzima que controla el paso de la 17-OH-progesterona y androstenediona. Es también inhibidor de la síntesis de glucocorticoides pero a las dosis empleadas (200 mg/m²/día a 600 mg/día, oral, divididos en 2-3 tomas) no se han detectado efectos secundarios (18). Pueden aparecer con escasa frecuencia náuseas, malestar gastrointestinal, cefalea, somnolencia e irritabilidad. Se ha encontrado una mínima elevación transitoria de las enzimas hepáticas que revierte espontáneamente manteniendo el tratamiento. También se han descrito reacciones hepatotóxicas severas en casos excepcionales, probablemente debidas a una reacción idiosincrásica a esta medicación (18). Es el fármaco de elección en la testotoxicosis del varón.

Tratamientos de la pubertad precoz en situaciones especiales

Hamartoma

Este tumor hipotalámico asociado a PPC debe tratarse con actitud conservadora, mediante tratamiento médico (análogos de LHRH) y controles pe-

riódicos de su morfología mediante RMN. La clínica responde satisfactoriamente al tratamiento con análogos, mientras que el tratamiento quirúrgico sólo consigue una mejoría transitoria de la PPC. Estos hechos, junto a la elevada morbimortalidad que puede presentar el abordaje quirúrgico, hacen preferible el tratamiento conservador. La cirugía se reservaría para los casos excepcionales en los que el tumor progresara y produjera compresión de los tejidos adyacentes con defectos neurológicos o hidrocefalia (74).

Pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo

Su tratamiento es L-tiroxina sódica oral, 1-2 µg/kg/día en dosis única, ajustando la dosis para mantener unos niveles normales de T_4, T_4 libre y TSH.

Síndrome de McCune-Albright

En estas pacientes, la PP se asocia con frecuencia a episodios de formación de quistes ováricos y secreción de estrógenos sin activación de las neuronas hipotalámicas LHRH. Como se puede esperar de este hecho, los análogos a LHRH de larga duración son inefectivos en la mayoría de las niñas con SMA.

La medroxiprogesterona se ha utilizado con relativo éxito porque suprime la esteroidogénesis gonadal y parece modificar la recurrencia de quistes ováricos. La testolactona es un inhibidor competitivo de la aromatasa, enzima que convierte la testosterona y androstendiona en estradiol y estrona. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento a corto plazo del SMA, con desaparición de las menstruaciones, disminución del volumen ovárico y caída de los niveles de estradiol y estrona. Los niveles de gonadotropinas durante el tratamiento aumentan a niveles prepuberales normales. Los efectos secundarios, raros, son diarrea y dolor abdominal. Como ocurre con otros tratamientos usados en el SMA, sus efectos a largo plazo son difíciles de determinar debido a la evolución cíclica espontánea de este síndrome.

El tamoxifen es un antiestrógeno no esteroideo, que en nuestra limitada experiencia se ha mostrado eficaz en el tratamiento del SMA, con desaparición de menstruaciones, falta de progresión de caracteres sexuales secundarios, disminución del tamaño del útero y ovarios y caída de los niveles de estrógenos (75). En niñas algo mayores puede aparecer PP central secundaria asociada, debida a maduración precoz de neuronas LHRH causada por la pre-

via elevación de esteroides sexuales ováricos. En estas pacientes sí sería útil un tratamiento con análogos de LHRH.

Otros tratamientos en el síndrome de McCune-Albright

La displasia fibrosa poliostótica puede ser silente o requerir múltiples tratamientos ortopédicos. El tratamiento de otros procesos asociados es múltiple: el raquitismo hipofosfatémico usualmente se trata con calcitriol y suplementos de fosfato inorgánico. El hipertiroidismo puede tratarse con iodo radiactivo, pero con frecuencia recidiva. El exceso de GH puede responder al tratamiento con análogos de somatostatina. El hipercortisolismo puede controlarse con ketoconazol a dosis elevadas.

La pubertad precoz es, por tanto, subsidiaria de muy diversos tratamientos, por lo que el correcto diagnóstico etiológico es necesario para lograr la evolución adecuada de estos pacientes (76).

BIBLIOGRAFÍA

1. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female. Its physiology and disorders. En: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1986: 313-384.
2. Reiter EO. Normal and abnormal sexual development and puberty. En: GM Besser y AG Cudworth eds. *Clinical Endocrinology*. Chapman and Hall Medical, Londres, 1987: 12.3-12.28.
3. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. En: S. A. Kaplan eds. *Clinical Pediatric Endocrinology.* W.B. Saunders, Philadelphia, 1990: 259-323.
4. Styne DM. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty. En: S. A. Kaplan eds. Clinical Pediatric Endocrinology W.B. Saunders, Philadelphia, 1990: 367-425.
5. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez MD, Gómez-Pan A. Pubertad Precoz. *Medicine* 1993; 6(33): 1408-1417.
6. Rose SR, Municchi G, Barnes KM et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 428-435.
7. Harris DA, Van Vliet G, Egli CA et al. Somatomedin C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent LHRH agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 152-159.
8. Attie KM, Ramirez N, Conte FA et al. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: Evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 975-983.
9. Brook CGD, Hindmarsh PC. The somatotropin axis in puberty. *Endocrinol Metab Clinics NA*, 1992; 21: 767-782.
10. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsch PC et al. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116-118.
11. Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical review 14. Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 785-789.

12. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: Natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 118-124.
13. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1282-1285.
14. Cara JF, Kreiter ML, Rosenfield RL. Heigth prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: Effect of combination therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *J Pediatr* 1992; 120: 709-715
15. Rodríguez MD, Lazareno N, Arrojo F et al. Tratamiento de la pubertad precoz central con análogos de LHRH en pacientes con mielomeningocele. *V Congreso Nacional de Espina Bífida*, 1990, Madrid.
16. Kovacic N. Congenital adrenal hyperplasia and precocious gonadotropin secretion in a 6 year old girl. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 844-845.
17. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. Treatment with a LHRH analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 857-861.
18. Holland FJ, Fishman L, Bailey JD et al. Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LHRH-analogue therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:1023-1028.
19. Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh P et al. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 28:479-486.
20. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: The case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* 1936; 52:743-745.
21. Albright F, Butler AM, Hampton AO et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Engl J Med* 1937; 216: 727-741.
22. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH et al. Pathophysiology and treatment of precocious puberty in McCune-Albright Syndrome. Progress in Endocrinology. Ed: H Imura et als. Elsevier science Publ B.V. 1988: 151-156.
23. Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC et al. An unusual presentation of McCune Albright Syndrome confirmes by an activating mutation of the Gsalfa-subunit from a bone lesion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 803-806.
24. Schwindinger WF, Levine MA. McCune-Albright Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 238-242.
25. Cremonini N, Graziano E, Chiarini V et al. Atypical McCune-Albright Syndrome associated with Growth Hormone-Prolactin pituitary Adenoma: Natural History, Long-term follow-up and SMS 201-995-Bromocriptine combined treatment results. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1166-1169
26. Nelson KG. Premature thelarche in children born prematurely. *J Pediatr* 1983; 103,5: 756-758
27. Wilkins L. *The diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Springfield, CC Thomas, 1968.
28. Pasquino A, Pucarelli I, Passeri F et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126: 11-14.
29. Ilicki A, Prager Lewin R, Kauli R et al. Premature thelarche: natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 756-762.
30. Sizonenko PC. Preadolescent and adolescent endocrinology: phisiology and phisiopathology. II. Hormonal changes during abnormal pubertal development. *Am J Dis Child* 1978; 132: 797-805.
31. Dumic M, Tajic M, Mardesic D et al. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982; 57: 200-203.
32. Saenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Conde de Borrego L. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr* 1985; 107: 393-396.
33. Job JC, Guilhaume B, Chaussain JL et al. Le developement premature isolé des seins chez les fillettes. *Arch Fr Pediatr* 1975; 32: 39-48.

34. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L et al. Premature thelarche: a follow-up study of 40 girls. *Arch Dis Child* 1985; 141: 168-170.
35. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM et al. Premature thelarche and central precocious puberty: The relationship betwen clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 474-479.
36. Ehrmann DA, Rosenfield RL. Gonadotropin-releasing hormone agonist testing of pituitary-gonadal function. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2:86-91.
37. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M 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; 78,1: 30-35.
38. Perignon F, Brauner R, Argyropoulou M et al. Precocious puberty in girls: pituitary height as an index of hypothalamo-pituitary activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 (4): 1170-1172
39. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 345-50.
40. Stanhope R, Brook CGD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol* 1990; 123: 481-6.
41. Heller ME, Dewhrust J, Grant DB: Premature menarche without other evidence of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1979; 54: 472-475.
42. Murram D, Dewhrust J, Grant DB. Premature menarche: a follow-up study. *Arch Dis Child* 1983; 58: 142
43. Saggese G, Ghirri P, Del Vecchio A et al. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche. *Horm Res* 1990; 33: 5-10
44. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am* 37,6 1990: 1255-1270
45. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A et al. Isolated precocious pubarche: An approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79,2: 582-589.
46. Bar A, Linder B, Sobel EH et al. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995; 126: 955-958.
47. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL, Bell JJ et al. Idiopathic precocious puberty in girls. Psychiatric follow-up in adolescence. *J Am Acad Child Psychiatr* 1984; 23: 23-33.
48. Brooks-Gum J. Antecedents and consequences of variations in girls maturational timing. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 365-371.
49. Schally AV, Arimura A, Baba Y et al. Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43: 393-399.
50. Wass JAH, Besser GM, Gómez-Pan A et al. Comparison of long acting analogues of LHRH in man. *Clin Endocrinol* 1979; 10: 419-430.
51. Oriol Bosch A, Mancheño E, Gómez-Pan A. Hormona estimulante de la secreción de gonadotropinas (LHRH). En: L. Martini, M. Motta, A. Oriol Bosch y JAF. Tresguerres, eds. *Neuroendocrinología, aspectos básicos y clínicos.* Salvat, Barcelona, 1985.
52. Gómez-Pan A, Salvador J, Caso E et al. Utilidad diagnóstica y terapéutica de la hormona liberadora de gonadotropinas y sus análogos. En: *Avances en Medicina Interna,* Arán Ediciones. Madrid, 1988; 67-93.
53. Davies TF, Gómez-Pan A, Watson MJ et al. Reduced gonadotrophin response to releasing hormone after chronic administration to impotent men. *Clin Endocrinol* 1977; 6: 213-218.
54. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y et al. Hypophysial responses to continuous and intermitent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science,* 1978; 202: 631-633.
55. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez MD, González Sicilia I et al. Utilidad terapéutica del agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas D-Trp-6-LHRH en el tratamiento de la pubertad precoz. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 445-451.

56. Comite F, Cutler GB, Rivier J et al. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1981; 305: 1546-1550.
57. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986; 7: 24- 33.
58. Roger M, Chaussain JL, Berlier P et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long acting preparation of D-Trp-6-LHRH microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 670-677.
59. Harris DA, Van Vliet G, Egli CA et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 152-159.
60. DiMartino-Nardi J, Wu R, Fishman K. The effect of long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73,4: 902-906.
61. Sklar C, Rothenberg S, Blumberg D et al. Supression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 734-738.
62. Attie KM, Ramírez N, Conte F et al. The pubertal growth spurt in eigth patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 975-993.
63. Kauli R, Kornreich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the Gn RH analoghe D-Trp-6-LHRH. *Horm Res* 1990; 33: 11-17.
64. Neely EK, Hintz RL, Parker B et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1992; 121: 634-640.
65. Manasco P, Pescovitz OH, Feuillan PP et al. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 368-372.
66. Stanhope R, Pringle PJ, Brook CGD. Growth, growth hormone and sex steroid secretion in girls with central precocious puberty treated with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 523-530.
67. Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 331-334.
68. Saenger P. Precocious puberty. A current review of pediatric endocrinoloy. *Serono Symposia USA* 1995; 191-200.
69. Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatr* 1994; 124: 989-981.
70. Wheeler MD, Styne D. Drug treatment in precocious puberty. *Drugs* 1991; 41: 717-728.
71. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM et al. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 890-894.
72. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M et al. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992; 37: 86-90.
73. Feuillian PP, Foster CM, Pescovitz OH et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Eng J Med* 1986; 315: 1115-1119.
74. Styne DM. The therapy for hypothalamic-pituitary tumors. *Endocrine Metab Clin* NA 1993; 22: 631.
75. Cristóbal P, Arias B, Garí M et al. Utilidad terapéutica del tamoxifeno en la pubertad precoz asociada al síndrome de McCune-Albright. *XXIV Reunión Anual Asociación Española de Pediatría*. Murcia, 1993.
76. Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M, Rodríguez Arnao MD. Pubertad precoz. En: *Libro de Texto de Endocrinología Pediátrica*. Capítulo 47. Ed.: M. Pombo. Díaz de Santos, Madrid, 1996.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 1

Pubertad precoz secundaria a hamartoma del *tuber cinereum*

Dr. Javier Algost Ripollés
H. Infantil La Fe
Valencia

Pubertad precoz central orgánica

(Hamartoma del *tuber cinereum)*

Dra. Deisi M. Vargas
H. Materno-infantil Vall d'Hebron
Barcelona

Pubertad precoz de origen central

Dr. José A. Ramírez Tortosa
H. Infantil Virgen del Rocío
Sevilla

Pubertad precoz idiopática y asociada a neurofibromatosis

Dra. Gertrudis Martí Aromir
H. General Universitario
Valencia

Pubertad precoz secundaria a meningitis tuberculosa

Dr. José A. Moreno Molina
Centro de Salud
Colmenar (Málaga)

Pubertad precoz secundaria: A propósito de un caso

Dra. Encarnación Gonzalo Alonso
H. de Cruces
Baracaldo (Vizcaya)

Pubertad precoz y melatonina

Dra. Evelyn Huber
H. Clínico San Cecilio
Granada

Pubertad adelantada e hiperprolactinemia

Dr. José Ignacio Brea Molina
H. Materno-Infantil Carlos Haya
Málaga

Testoxicosis

Dra. Marta Martínez Fernández
H. Infantil Miguel Servet
Zaragoza

3

Pseudopubertad precoz (SP)

A. OLIVER IGUACEL

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz se define por el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años en el varón y de los 8 en la mujer. Se clasifica en *pubertad precoz central o verdadera —PPC— (gonadotropín-dependiente) y pubertad precoz periférica —PPP— o pseudopubertad precoz —SP— (gonadotropín-independiente).*

La palabra pseudo es un elemento procedente del griego «pseudes», falso, que aparece de prefijo en palabras compuestas. Por tanto, indicaría una falsa pubertad.

La pseudopubertad precoz se produce por la secreción de esteroides adrenales o gonadales de forma autónoma, independiente de las gonadotropinas hipotálamo-hipofisarias. Las endocrinopatías paraneoplásicas productoras de gonadotropina coriónica (HCG), corresponden a pseudopubertades, ya que el origen de la HCG es periférico y porque las gonadotropinas en su estructura no son similares a las de origen hipofisario y, por tanto, su efecto es incompleto. Estas sustancias (GnRH) son parecidas a la HCG y estimulan únicamente a la LH, sin acción sobre la FSH.

La SP se puede presentar de forma isosexual, dando lugar a la aparición de caracteres sexuales coincidentes con el sexo genético, y de forma heterosexual, en la cual estos caracteres sexuales corresponden al sexo contrario.

Ambas entidades (la PPC, con el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal activado, y la PPP, con elevación de esteroides sexuales sin activación del eje) pueden coexistir, lo que se observa cuando la acción prolongada de los esteroides sexuales sensibiliza al eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y lo activa, dando lugar a una *pubertad mixta.*

Existen dos cuadros clínicos distintos de la pubertad precoz, *la adrenarquia precoz,* que consiste en el desarrollo aislado de vello pubiano en ambos sexos, y la *telarquia precoz,* con desarrollo aislado de tejido mamario en la niña, que corresponden a formas incompletas de pubertad precoz.

En la pubertad precoz periférica los signos puberales no se suceden en la secuencia característica de la pubertad fisiológica, los niveles basales de gonadotropinas son prepuberales, así como la respuesta al test de GnRH; sin embargo, presentan niveles elevados de esteroides sexuales. Al no existir activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, estos pacientes no responden al tratamiento con análogos. Conviene recordar que la PPP puede desencadenar secundariamente una PPC debido a que los esteroides sexuales pueden acelerar la maduración del eje H-H-G y producir una pubertad de etiología mixta.

CLASIFICACIÓN

Entre las causas de la PPP se pueden mencionar los *tumores secretantes de gonadotrofina coriónica (HCG)*, neoplasias que se desarrollan a partir de células trofoblásticas secretando la HCG y que se encuadran dentro del grupo de endocrinopatías paraneoplásicas. El tumor más frecuente corresponde al hepatoblastoma. En una revisión de la literatura del año 1985, C. Navarro (1), sobre un total de 35 casos, 18 de ellos correspondían a hepatoblastomas. En segundo lugar aparecen los teratomas mediastínicos, disgerminomas, coriocarcinomas, etc. Estos tumores productores de HCG inducen pubertad precoz periférica sólo en el varón, ya que en la niña se requiere del estímulo tanto de LH como de FSH para la esteroidogénesis ovárica.

TABLA 1. — Clasificación de la pseudopubertad precoz isosexual

Varones	**1.1 Secreción excesiva de andrógenos:** – Hiperplasia suprarrenal congénita – Tumor testicular de células de Leydig – Tumor adrenal virilizante – Testotoxicosis familiar o P. precoz familiar – Tumor secretor de HCG (hepatoblastoma, coriocarcinoma, teratoma mediastinico. **1.2 Yatrógena: anabolizantes, andrógenos exógenos** **1.3 S. de McCune-Albright (más frec. en mujeres)** **1.4 Aromatización excesiva del cortisol**
Mujeres	**2.1 Secreción excesiva de estrógenos** – Quistes ováricos foliculares – Tumores ováricos: de la granulosa, de la teca, teratomas, disgerminomas, carcinomas lipoides, gonadoblastoma – Tumores adrenales **2.2 Yatrógena: estrógenos exógenos** **2.3 S. de McCune-Albright**

TABLA 2. — Clasificación de la pseudopubertad precoz heterosexual

Varones	**1.1 Secreción excesiva de estrógenos:** – Tumores adrenales feminizantes **1.2 Yatrógena: estrógenos exógenos**
Mujeres	**2.1 Secreción excesiva de andrógenos:** – Hiperplasia suprarrenal congénita – Tumores ováricos virilizantes (arrenoblastoma) – Tumores adrenales virilizantes. **2.2 Yatrógena: andrógenos exógenos, anabolizantes esteroideos**

Clínicamente estos pacientes tienen un crecimiento testicular moderado debido a que la HCG induce sólo hiperplasia de las células de Leydig sin estimular las células de Sertoli, asociado con una virilización importante y crecimiento pondoestatural acelerado. En las pruebas de laboratorio se pueden apreciar valores de LH basales elevados (por la reactividad cruzada de HCG y LH en el radioinmunoanálisis), que no aumentan con el estímulo con GnRH. Con respecto a la medición de HCG hay que recordar que la fracción beta es la presente en la HCG. Desde el punto de vista histológico con el microscopio electrónico estas células se parecen al sincitiotrofoblasto. Los niveles de testosterona están elevados. En un 90% de los casos el tumor secreta alfa-fetoproteína (2), marcador útil para el diagnóstico precoz y para su seguimiento. El mejor pronóstico del hepatoblastoma es su diagnóstico lo más temprano posible y su resección quirúrgica completa. Los casos en que no se ha realizado intervención quirúrgica y sólo se ha realizado tratamiento quimioterápico han acabado todos con fallecimiento (3).

Los tumores suprarrenales y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) constituyen otra causa de PPP. Estos cuadros clínicos producen una pubertad precoz isosexual en el varón debida a la secreción exagerada de

TABLA 3. — Tumores secretantes de HCG

– A partir de células trofoblásticas (endocrinopatías paraneoplásicas)
– Hepatoblastoma (50%), teratomas, coriocarcinomas, etc....
– Pubertad periférica en varón con aumento del tamaño testicular moderado
– No respuesta de las gonadotropinas a la GnRH
– Marcadores tumorales (alfa-fetoproteína y HCG)
– Tratamiento quirúrgico

andrógenos suprarrenales. Los varones con este cuadro presentan un crecimiento del pene, pubarquia y aceleración de la V.C. Sin embargo, no exhiben crecimiento testicular puberal, debido a que la fuente de producción de andrógenos no es testicular, sino suprarrenal. En la niña, tanto los tumores suprarrenales como la hiperplasia suprarrenal congénita producen una pubertad precoz periférica heterosexual. Ésta se manifiesta por virilización, con desarrollo precoz del vello púbico, clitorimegalia e hirsutismo. Cabe mencionar que en estos casos no se observa desarrollo mamario, a menos que el cuadro esté asociado a una PPC secundaria.

En el estudio hormonal se observan elevación de estrógenos y andrógenos, primordialmente la DHEA. Los signos de hipertensión arterial y de hipercorticismo son raros y aparecen en menos del 20% de los casos.

Los tumores suprarrenales se diagnostican por niveles elevados de andrógenos o estrógenos suprarrenales que no se consiguen frenar con glucocorticoides y se confirman por tomografía computerizada o resonancia magnética abdominal. Los tumores suprarrenales virilizantes de la corteza suprarrenal son adenomas en más de un tercio de los casos (4), y tanto los adenomas como los carcinomas tienen las mismas características anatomopatológicas de los tumores suprarrenales causantes del síndrome de Cushing. Estos tumores difieren de los que producen el síndrome de Cushing solamente por sus patrones de secreción y síntomas clínicos. Los signos de virilización pueden ser los únicos síntomas, y esta forma de presentación es tan frecuente en el adenoma como en el carcinoma. Es frecuente encontrar sobreproducción de dihidroepiandrosterona (DHA) y sus metabolitos (5). La distinción entre tumor benigno y maligno sólo es clara cuando aparecen metástasis y por el tamaño del tumor; los superiores a 200 g de peso o a 5 cm de diámetro son casi siempre malignos. En general, el adenoma está bien encapsulado y el carcinoma invade la misma con necrosis o hemorragias. Si no presentan estas alteraciones, la diferenciación histológica es extremadamente difícil de realizar. La literatura habla de un 90% de remisiones completas si el tumor está bién encapsulado y es fácilmente resecable.

Podemos expresar que en la presencia de un síndrome de Cushing en el período de la infancia, con asociación de signos de virilización, tendremos que descartar un carcinoma suprarrenal.

Existen también algunos casos de tumores suprarrenales feminizantes que pueden producir una pubertad precoz isosexual en la niña y heterosexual en el varón (6). Estos pacientes presentan telarquia si son niñas y ginecomastia si se trata de varones, asociadas a síntomas virilizantes, como pubarquia, voz profunda, acné, etc.

TABLA 4. — Tumores suprarrenales

– Los tumores suprarrenales virilizantes dan lugar a una SP isosexual en el varón y a una SP heterosexual en la niña
– Dan lugar a manifestaciones de hiperandrogenismo, como hirsutismo, pubarquia, clitoromegalia, etc...
– Corresponden a adenomas o carcinomas de las mismas características AP que los que causan el síndrome de Cushing
– Los tumores suprarrenales feminizantes dan una SP isosexual en la niña y heterosexual en el varón
– Las técnicas de imagen ayudan a su diagnóstico

Las hiperplasias suprarrenales congénitas, especialmente en el déficit de 21-hidroxilasa y 11-beta hidroxilasa, presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Las formas clásicas dan un cuadro de virilización del feto femenino y una macrogenitosomía en el varón manifestada al nacimiento. Las formas no clásicas presentan la clínica a partir del nacimiento con distintas manifestaciones de androgenización, y antes de la pubertad presentan una clínica similar a los hiperandrogenismos funcionales, por lo que es aconsejable realizar un test de estímulo con ACTH para diagnosticarlas (7). Las respuestas al estímulo con ACTH de las concentraciones plasmáticas de 17 hidroxiprogesterona, 17 hidroxipregnenolona y 11 desoxicortisol en los pacientes con déficit de 21 hidroxilasa, 3 beta-hidroxisteroide-deshidrogenasa y 11 beta-hidroxilasa, respectivamente, con valores superiors a 3 veces el valor máximo de los controles (8), determinan el diagnóstico. Su frecuencia dentro de los hiperandrogenismos corresponde a un 5% para las formas NC de déficit de 21-OH y menos de un 1% para las otras formas de presentación tardía (8).

Con cierta frecuencia, un cuadro que produce PPP en la niña es el *quiste folicular benigno* (9). Este cuadro clínico se caracteriza por aumento de la producción ovárica de estrógenos, que determina desarrollo mamario e hiperplasia endometrial. En estos casos se puede producir posteriormente una regresión del tamaño mamario y sangrado genital debido a atresia folicular. Ecográficamente los quistes son pequeños y tienden a regresar espontáneamente. En alguno de estos casos pudiera tratarse de una forma incompleta de McCune-Albright.

Los tumores ováricos que pueden producir una PPP son los de la granulosa, los de la teca y, ocasionalmente, los teratomas y disgerminomas. Son infrecuentes, ya que apenas alcanzan el 1% de todas las tumoraciones infantiles. Existen tumores funcionantes (hormonosecretantes) y no funcionantes.

Los tumores que producen estrógenos son las neoplasias ováricas funcionantes más comunes y representan del 10 al 20% de todas las neoplasias sólidas del ovario (10). Producen niveles de estrógenos elevados, pero en general dan lugar a signos de virilización ya que secretan androstendiona. En general, son palpables con un examen pelviano y su tamaño oscila de media entre 10-15 cm de diámetro, pero en ocasiones se precisa de las técnicas de imagen para demostrarlos, generalmente la ecografía. Los niveles de gonadotropinas se encuentran bajos, sin apenas reaccionar al estímulo con LHRH, confirmando el origen periférico de la pubertad. Los marcadores tumorales, alfa-fetoproteína y beta-HCG serán negativos, lo que descarta la patología tumoral ovárica maligna de estos tumores feminizantes de teca-granulosa.

Los tumores productores de andrógenos pueden ser de células de Leydig-Sertoli, disgerminomas, gonadoblastomas, tumores de células lipoides y tumores de células tipo suprarrenal y de células hiliares. No todos ellos derivan del cordón sexual o del estroma, porque algunos son tumores de células germinales y algunos son gonadoblastomas. Los androblastomas son los tumores ováricos androgenosecretantes originados en células de Sertoli-Leydig más comunes, pero son raros, pues representan menos del 1% de todos los tumores sólidos del ovario.

Los tumores ováricos que producen hormonas no esteroideas, tipo hCG, son coriocarcinomas, teratomas y disgerminomas, y para su estudio seguiremos lo expresado para las endocrinopatías paraneoplásicas.

Se puede producir una PPP *yatrogénicamente*, causada por alimentos o productos de belleza contaminados con estrógenos, o la ingesta de medicamentos (anticonceptivos orales) que dan lugar en la niña a una PPP. La administración de andrógenos o sus derivados (anabolizantes) en el varón produce una PPP.

TABLA 5. — Clasificación de los tumores ováricos

I.	**Tumores del cordón sexual y del estroma**	
	A. Variedades de células tecales y de la granulosa	
	B. Androblastomas:	Tumores de células Sertoli-Leydig, T. de células de Leydig, T. de células hiliares
II.	**Tumores de células germinales**	(Disgerminomas, coriocarcinomas, teratomas)
III.	**Gonadoblastomas**	
IV.	**Tumores con estroma funcionante**	

TABLA 6. — Síndrome de McCune-Albright

– Displasia fibrosa poliostótica y manchas café con leche
– Hiperfunción ovárica autónoma, con quistes secretores de estrógenos
– Hiperplasia nodular tiroidea, tirotoxicosis
– Hiperplasia nodular múltiple adrenal, S. de Cushing
– Adenoma pituitario, niveles altos de prolactina
– Hiperplasia paratiroidea o adenoma
– Respuesta prepuberal de la LH a la LHRH
– Mutaciones que activan a la proteína Gs
– Tratamiento con testolactona o MPA

El síndrome de McCune-Albright (SMA) que puede dar PPP en la niña y ocasionalmente en el varón se caracteriza por la tríada de «manchas café con leche» (áreas de pigmentación café clara con bordes irregulares y que no sobrepasan la linea media), displasia ósea poliostótica y PPP (11). Se pueden asociar otros trastornos endocrinos, cardíacos y hepáticos. Las niñas con este síndrome tienen variaciones cíclicas ováricas desde temprana edad, con la presencia de quistes, que pueden sangrar. La displasia ósea puede dar asimetría ósea, y la tríada puede aparecer secuencialmente. La etiopatogenia del cuadro es debida a una mutación en el exón 8 del gen de la proteína G estimuladora. Esta mutación de la subunidad alfa de la proteína G conduce a un aumento de la actividad de la proteína G con el aumento consiguiente del AMP cíclico en diversos tejidos. En el ovario da lugar a un aumento en la secreción de estrógenos en ausencia de estimulación con gonadotropinas. En el tratamiento se ha usado la testolactona, bloqueadora de la aromatasa.

El SMA da lugar a una pubertad precoz gonadotropín-independiente en las niñas por hiperfunción ovárica autónoma. Las células de los quistes producen mayor cantidad de estrógenos que las células de la granulosa de características normales. Las alteraciones óseas microscópicamente corresponden a tejido fibroso con trabéculas óseas diseminadas en la matriz conectiva.

Dentro de los trastornos endocrinológicos asociados, se puede producir hipertiroidismo, hipercorticismo (síndrome de Cushing) e hiperparatiroidismo como los más frecuentes (12).

La testotoxicosis o pubertad precoz familiar es una enfermedad AD que produce PPP en el varón. El cuadro clínico se manifiesta desde temprana edad y da lugar a una virilización importante con aumento testicular moderado. Las gonadotropinas basales y tras estímulo con GnRH son prepuberales y los niveles de testosterona están elevados (13).

TABLA 7. — Testotoxicosis o pubertad precoz familiar

– Enfermedad AD limitada al sexo masculino
– SP en niños con testes aumentados bilateralmente
– Testosterona en rangos puberales
– Respuesta LHRH y pulsos de LH, prepuberales
– Maduración prematura de células de Leydig y Sertoli
– Falta de supresión de nivel de testosterona y de los signos físicos puberales por los agonistas GnRH
– Mutación génica que activa el receptor de la LH
– Tratamiento con ketoconazol o flutamida y testolactona

Wierman (14) distingue cuatro criterios para el diagnóstico de testotoxicosis:

a) ausencia de secreción pulsátil de gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH).
b) Respuesta variable de las gonadotropinas a la LHRH (test de Luforan).
c) Ausencia de respuesta en el tratamiento a los análogos de la GnRH y
d) Esteroidogénesis cíclica.

En el estudio histológico se aprecia una hiperplasia de las células de Leydig. El gran aumento de la EO puede determinar en algún caso una PPC secundaria. La etiopatogenia del cuadro es debida a una mutación en el receptor de la LH, en el sexto hélice transmembranoso. La mutación da lugar a una activación del receptor que origina un aumento del AMP cíclico, que desencadena la esteroidogénesis testicular (15). En el tratamiento se ha utilizado el ketoconazol y una combinación de espirolactona y testolactona.

Los tumores testiculares representan el 1,5% de todos los cánceres del niño. Varían de tamaño, son generalmente benignos, aunque en un 10% aproximadamente se comportan como malignos. La clasificación que más se usa es la de Mostofi, basada en el tipo celular del cual deriva el tumor, como células germinales (espermatogonias), células estromales (células de Leydig y de Sertoli) y células anexiales de la fijación del testículo y epidídimo.

El tumor de células de Leydig (16) suele presentarse con asimetría testicular, con niveles altos de testosterona y bajos de gonadotropinas que no responden al estímulo de GnRH, ya que está suprimido debido a la secreción autónoma de testosterona por el tumor. Hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial los tumores procedentes de restos adrenales que están en el testículo en pacientes afectos de HAC, ya que los tejidos adrenal y testicular están estrechamente relacionados desde el punto de vista embriológico.

TABLA 8. — Clasificación de los tumores testiculares

I Tumores de células germinales (95%)
A. Tumores de una sola célula (60%)
– Seminomas
– Tumores del saco vitelino (T. de células embrionarias)
– Teratomas
– Coriocarcinoma
B. Tumores combinados (40%)

II. Tumores del estroma gonadal
– Células de Leydig
– Células de Sertoli

III. Gonadoblastoma
– Células germinales + células estromales

Tomado de K.F. Mostofi (1980) *Cancer* 45: 1735-1754.

En cualquier paciente al que se haya diagnosticado tumor testicular de células de Leydig, siempre debe considerarse y excluirse, por exámenes adecuados, la posibilidad de que exista una HAC.

Los tumores más frecuentes corresponden a los de células germinales (espermatogonias) y representan la mitad de todas las neoplasias testiculares. Los carcinomas embrionarios son los más frecuentes en este grupo. Los tumores que contienen combinaciones de tipos de células germinales representan el 40% dentro de los mismos. Los tumores estromales de células de Leydig o Sertoli son infrecuentes (1 a 2% de los tumores testiculares) y pueden presentarse ambos tipos celulares en el mismo tumor. Suelen ser benignos, aunque se han descrito casos de malignidad. Los de células de Sertoli son bilaterales y se asocian con ginecomastia en el adulto y signos mixtos de feminización y virilización en el período prepuberal. De los tumores mixtos que contienen células de origen germinal y estromal, el más distintivo es el gonadoblastoma, que suele originarse en testículos disgenéticos que contienen un cromosoma Y.

DESARROLLO HETEROSEXUAL

El desarrollo heterosexual se presenta cuando las características sexuales secundarias son opuestas al sexo fenotípico. Los carcinomas suprarrenales virilizantes son extremadamente raros en la infancia. Estos pacientes presentan síntomas de aparición precoz de telarquia en niñas y ginecomastia en varones, junto a signos de virilización como pubarquia, aumento del tamaño del pene,

voz profunda y acné. En los estudios hormonales se aprecia un aumento del estradiol, estrona y la DHEA. Los signos de hipercorticismo aparecen en menos del 20% de los casos. Es poco frecuente la feminización en el niño antes de la pubertad. Histológicamente corresponde a adenomas o carcinomas.

La virilización en la niña, excepto por adrenarquia prematura, indica padecimiento orgánico. Las causas más frecuentes de esta adrenarquia son los HSF (hiperandrogenismos suprarrenales funcionales), ya que la HSC por déficit de 21 hidroxilasa en su forma NC aparece en un 5% de los hiperandrogenismos, y los déficit de 3 beta-hidroxisteroide-deshidrogenasa y 11 beta-hidroxilasa son bastante infrecuentes. Los carcinomas o adenomas suprarrenales pueden producir andrógenos y dar lugar a virilización en la mujer. Los arrenoblastomas son los tumores ováricos virilizantes más frecuentes, aunque raros en la infancia.

PUBERTAD PRECOZ INCOMPLETA

Telarquia precoz

Corresponde al desarrollo mamario aislado en la niña menor de 8 años. En la mayoría de los casos comienza durante los dos primeros años de la

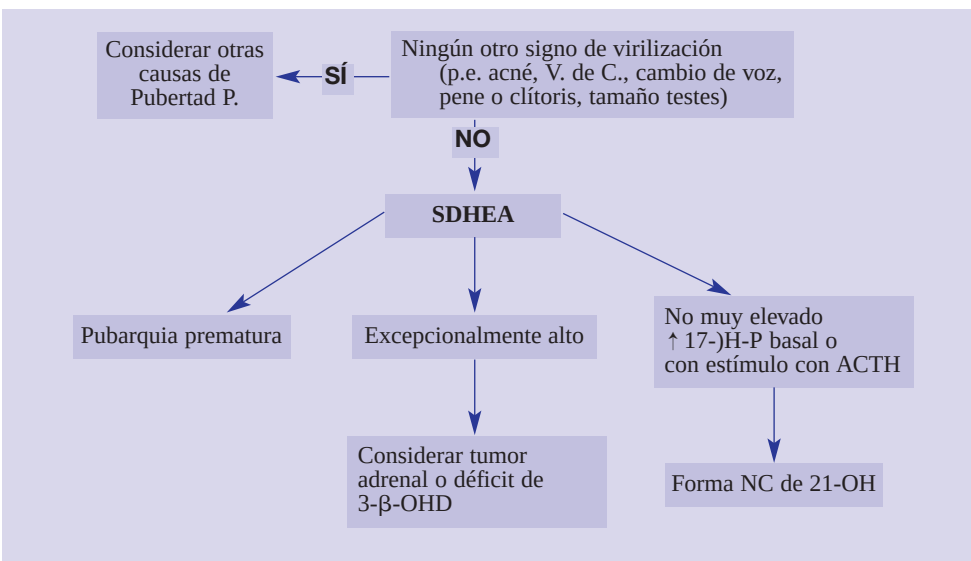


FIG. 1. — Diagnóstico de pubarquia prematura

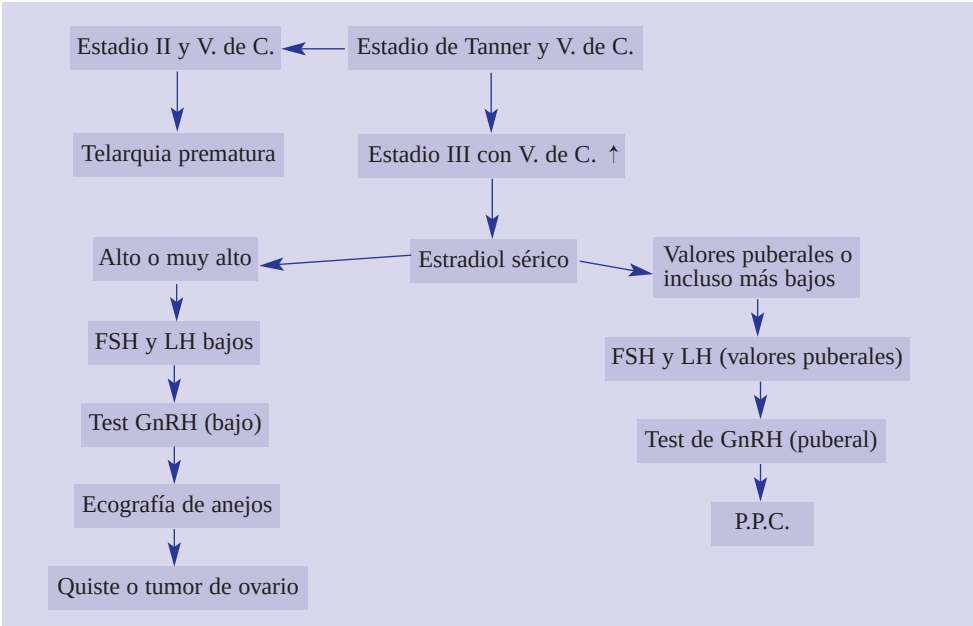


FIG. 2. — Telarquia prematura

vida. El seguimiento de la telarquia determina una estabilización en la mitad de los casos, una desaparición en un tercio y un aumento en un 10% (17). Los niveles de estrógenos están elevados pero prepuberales, y la respuesta de la GnRH es prepuberal con ligera elevación de la FSH. Se han postulado varias teorías en su mecanismo desencadenante, el desarrollo de un pequeño quiste ovárico, elevaciones de la FSH, etc. Se debe realizar un seguimiento y, en general, no se debe instaurar ningún tratamiento (18).

Adrenarquia precoz

Corresponde a la aparición de vello púbico antes de los 8 años en la niña y 9 en el varón. Este cuadro se debería a una maduración precoz de la zona reticular de la corteza suprarrenal. Se ha sugerido que existe un aumento de la actividad de la 17,20 desmolasa y 17 hidroxilasa durante la adrenarquia fisiológica. En el estudio hormonal se pueden encontrar elevados algunos esteroides suprarrenales (la 17-OH-P y el SDHEA con el test de estímulo con ACTH) que dan una respuesta elevada con respecto a los controles pero inferior a las formas NC de déficit de 21-OH. En nuestra experiencia, más del 50% de los mismos la presentan, y corresponderían a hiperandrogenismos suprarrenales funcionales (19). En un porcentaje elevado se encuentra EO ace-

lerada, y en más de un 50 % producen una pubertad adelantada central por maduración temprana del eje por este aumento de la EO. Normalmente no se instaura tratamiento, pero en los casos de un aumento significativo en la edad ósea es aconsejable realizar un frenado con corticoides a bajas dosis, así como el tratamiento con análogos de GnRH para la pubertad adelantada.

Menarquia prematura

Se han descrito casos de niñas que empezaron a menstruar del año a los 9 años sin otros signos de desarrollo sexual. La hemorragia recurrió después de uno a seis años y luego cedió. El desarrollo puberal normal, con menstruaciones normales, se presentó a la edad normal de la pubertad. No se ha definido una causa para este proceso. Deben excluirse todas las causas de secreción precoz de estrógenos, como neoplasia, granuloma, infección de vagina, o la presencia de un cuerpo extraño, antes de establecer el diagnóstico de menarquia prematura.

Ginecomastia del adolescente

El agrandamiento de las mamas en el niño durante la pubertad se caracteriza por un incremento del diámetro areolar y aparece en casi un 75% de todos los niños. La ginecomastia puberal fisiológica puede ser unilateral, simétrica o asimétrica. Suele ocurrir en el estadio puberal II-III de Tanner. En la mayor parte de los casos, el proceso desaparece tras uno o dos años, pero en algunos casos puede durar más tiempo y requerir eliminación quirúrgica del tejido mamario. La ginecomastia patológica se presenta en niños con síndrome de Klinefelter, de Reifenstein, o cualquier forma de resistencia parcial a andrógeno y, raras veces, en niños prepúberes con deficiencia de 11-hidroxilasa (20).

SISTEMÁTICA DE ESTUDIO EN LA SP

En la historia clínica se valorarán los posibles antecedentes personales de exposición a estrógenos o andrógenos, tanto tópicos (cremas), como orales (anticonceptivos, andrógenos). Asimismo, es preciso analizar en los antecedentes familiares los datos de la edad de la menarquia de la madre, desarrollo puberal del padre y la existencia de familiares afectos de pubertad precoz, hirsutismo y otras endocrinopatías.

TABLA 9. — Sistemática de estudio en la pseudopubertad precoz

– Historica clínica
– Exploración física
– Exploración de genitales externos
– Exploraciones complementarias:
  – Exámenes endocrinos
  – Test de frenado con dexametasona (dosis baja)
  – Test de estímulo con ACTH
  – Test de leuprorelina (análogo de GnRH)
– Marcadores tumorales
– Técnicas de imagen

En la *exploración física* hay que recoger todos los datos antropométricos: talla, peso, índice de masa corporal, segmento corporal, así como el grado de estadio puberal (Tanner). La presencia de acné, pigmentaciones anómalas (manchas «café con leche»), hirsutismo o hipertricosis.

En la *exploración de los genitales externos* es preciso valorar, en la mujer, el tamaño del clítoris, existencia de galactorrea, tamaño e hiperpigmentación de aréolas mamarias, así como la inspección vaginal (estado de la mucosa). En los varones se valorará la longitud y el grosor del pene y el examen testicular, valorando volumen, consistencia y simetría.

Entre las *pruebas complementarias analíticas* será necesario realizar un test de LHRH para determinar los niveles plasmáticos de FSH y LH y definir si la pubertad precoz es gonadotropín-dependiente o no. Se determinará igualmente el nivel de testosterona, estradiol e IGF-I basales, así como la respuesta de los andrógenos suprarrenales (17-OH-progesterona, 17-OH-pregnenolona, delta-4-androstendiona y DHEA-S) al ACTH, con el fin de descartar una hiperplasia adrenal congénita y la existencia de tumores suprarrenales. En ambos sexos se determinarán los marcadores tumorales, beta-HCG y alfa-fetoproteína. El test de supresión con dexametasona a dosis baja (1 mg/m^2 de SC) durante un período de 5 a 7 días nos orientará, si no se consiguen suprimir los valores de testosterona y SDHEA, a pensar en un tumor. La supresión normal de la hiperandrogenia es indicativa para realizar la prueba con estímulo de ACTH.

Entre los *estudios de imagen*, la valoración de la edad ósea y la realización de una ecografía abdominal son preceptivas. En esta última se determinará el tamaño del útero, de los ovarios y la morfología de las glándulas su-

prarrenales. La indicación de la posible realización de una TAC o resonancia nuclear dependerá de la valoración de los estudios previos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PUBERTAD PRECOZ

Con el estudio físico completo y la historia clínica con los cambios que se hayan presentado, como cambios de conducta, erecciones, acné, etc., tendremos la información y la situación puberal. El desarrollo precoz de mamas en una niña puede deberse a secreción autónoma de estradiol o a pubertad precoz verdadera. Es probable que el desarrollo de mama y vello púbico en una niña sea pubertad precoz verdadera, porque no es posible que otro proceso provoque feminización y virilización. Un niño que muestre signos de virilización, con testículos que se agrandan de manera simétrica, puede encontrarse en pubertad precoz verdadera, aunque otras causas posibles son tumores testiculares bilaterales y maduración de las células de Leydig y germinal independiente de las gonadotropinas. Si los testículos no se agrandan, debe sospecharse de otra fuente de andrógenos, como un tumor suprarrenal o un defecto enzimático.

La concentración de esteroide sexual y gonadotropina puede ayudar a decidir la causa de la pubertad precoz. Si hay datos de activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, el diagnóstico es PPC. Así, padece una PPC el paciente con características clínicas de PP que tiene cifras puberales de gonadotropina, secreción aumentada de gonadotropina nocturna y una respuesta puberal a la GnRH. El diagnóstico de PPC requiere buscar un tumor del SNC: Deben llevarse a cabo RM cerebrales para definir si existen lesiones en expansión tipo hamartoma del cuerpo ceniciento, sabiéndose,

TABLA 10. — Diagnóstico de presunción ante la exploración física

Telarquia	PPC, secreción autónoma de estradiol o TPI
Telarquia + Pubarquia	PP verdadera
Testes aumentados simétricamente	PP verdadera o ciertos tumores testiculares (p. ej. los de células de Sertoli)
Testes normales con virilización	Una fuente de andrógenos (tumores suprarrenales o defectos enzimáticos)
Adrenarquia aislada	Pensar en HSF: Test de Synacthen

TABLA 11. — Diagnóstico de presunción ante las pruebas analíticas

Esteroides y gonadotropinas altas	PP verdadera
Esteroides sexuales altos y gonadotropinas normales	Pseudopubertad precoz o PP periférica
LH muy elevada	Posible tumor de hCG. Estudio de marcadores y resonancia a nivel hepático

como se sabe, que los tumores cerebrales son más frecuentes en varones que en mujeres.

Si están elevados los niveles de los esteroides sexuales pero suprimidas las gonadotropinas, es posible que haya una secreción autónoma de esteroides sexuales. Si la LH es elevada en un niño, debe sospecharse un tumor que

TABLA 12. — Conducta a seguir ante la pubertad precoz en la niña

Diagnóstico posible	Exámenes esp.	Gonadotropinas	Estradiol
PP verdadera			
– Idiopática		Ligeramente altas	Puberal
– Tumores SNC	RMN cerebral	Ligeramente altas	Puberal
– Hipotiroidismo	Prolactina alta	Ligeramente altas	Puberal
Pseudopubertad precoz con feminización			
– Tumor ovárico			
– Quiste de ovario	Eco-TEC	Bajas	Elevado
– T. suprarrenal	o RMN abdominal		
– Estrógenos yatrógenos			Bajo
Pseudopubertad precoz con virilización			
– HAC	Metabolitos suprarrenales	Bajas	Prepuberal con andrógenos sup. elevados
– Tumor corticos.	TMN	Bajas	Prepuberal con adrógenos sup. elevados
– T. suprarrenal	RMN	Bajas	Elevado
– Estrógenos yatrógenos		Bajas	Bajo

TABLA 13. — Conducta a seguir ante la pubertad precoz del niño

Testículos	Diagn. posible	Gonadotropinas	Testosterona	Oservaciones
Los dos agrandados	**PP verdadera** – PP idiopática – Tumores SNC **Pseudop. P** – tumor de hCG – HSC con restos suprarrenales	Normales Muy elevadas Bajas	Elevada Elevada Lig. alta	 α-fetoproteína andrógenos sprar. ↑
Sólo uno agrandado	– Tumor escrotal benigno (Leydig) – Tumor escrotal maligno (corioep.)	Bajas Muy elevadas	Muy alta Lig. alta	
Los dos pequeños	– HSC – Tumor suprarrenal – Andrógenos yat.	Bajas Bajas Bajas	Lig. alta Lig. alta Baja	

secreta hCG y será necesario realizar RMN para buscar un tumor en el hígado, SNC u otra ubicación. Estos tumores secretan subunidades beta de hCG o compuestos parecidos a la LH. Por otra parte, el hepatoblastoma puede secretar alfa-fetoproteína, que es un marcador excelente de la evolución del tumor, las recaídas o las metástasis. Los hepatomas y los hepatoblastomas se presentan a edad muy temprana (generalmente antes de los 2 años).

La prueba de GnRH revelará un tipo prepuberal de secreción de LH en las adrenarquias y telarquias precoces.

En la niña, la detección de tumores de ovario se hará mediante ecografía de la pelvis. Las causas más frecuentes de pseudopubertades precoces isosexuales son los quistes foliculares del ovario. Estos quistes pueden hacerse importantes y autónomos, contrariamente a los quistes pequeños, que están presentes en el ovario prepuberal o pueden ir unidos a una verdadera pubertad precoz de la niña. Pueden ser transitorios y espontáneamente regresivos, y secretar cantidades importantes de estradiol. Sólo la laparotomía exploradora o la laparoscopia permitirán distinguirlos de los tumores de la granulosa. Únicamente con la ablación del quiste, si es importante, se podrá curar la pseudoprecocidad sexual. Los tumores de la granulosa y de la teca son generalmente palpables. Secretan grandes cantidades de estradiol y algunas veces progesterona (en el caso de los luteomas). La vigilancia del nivel plasmático

del estradiol es muy útil para la búsqueda de las metástasis. Más raramente estos tumores del ovario están representados por gonadoblastomas (hallados en las tiras fibrosas gonadales del síndrome de Turner) y tumores lipoides. Los teratomas y los arrenoblastomas ováricos pueden secretar estrógenos y andrógenos o ambos a la vez. La pseudopubertad precoz en la niña también puede estar provocada por tumores intracerebrales u ováricos, tipo teratoma o teratocarcinoma, que secretan simultáneamente hCG y estrógenos.

La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante constituye una causa relativamente frecuente de pseudopubertad precoz en el niño: macrogenitosomía precoz, pilosidad pubiana, talla grande, avance de la edad ósea. Generalmente, los testículos son pequeños, a menos que coexista una hiperplasia de restos de tejido suprarrenal a nivel de los testículos. El escroto está pigmentado. El diagnóstico se basa en la evidencia de metabolitos esteroides anormales suprarrenales. Los tumores suprarrenales, tales como adenomas o carcinomas pueden secretar andrógenos solos, de lo contrario entran en el cuadro de los síndromes de Cushing. En algunos casos raros, los tumores suprarrenales pueden producir estrógenos. Los tumores testiculares (tumores con células de Leydig) son también raros. De varios tamaños, por lo común estos tumores se hallan bien separados del tejido testicular normal, tienen consistencia dura y habitualmente son unilaterales y benignos. Los niveles de testosterona están elevados y los de gonadotropinas bajos. Más excepcionalmente, ciertos tumores testiculares pueden secretar estrógenos que provocan una pseudopubertad precoz heterosexual con ginecomastia.

TRATAMIENTO DE LA SP

Quirúrgico y/o radioterápico

La ablación del tumor ovárico, testicular o suprarrenal, a menudo asociada a la quimioterapia, o la radioterapia si se trata de un tumor maligno, es usada generalmente como tratamiento inicial a la cirugía, especialmente en los tumores del SNC.

La actitud terapéutica en los quistes ováricos debe ser lo más conservadora posible. La realización de una anexectomía y/o salpingo-ooferectomía unilateral estará indicada dependiendo de la sintomatología clínica y del tamaño del quiste. Después hay que prevenir la aparición de otros quistes en el ovario contralateral, para lo cual se debe realizar un seguimiento con controles ecográficos abdominales ante la presencia de dolores abdominales.

Tratamiento médico

Los análogos de la GnRH son ineficaces en pacientes con PPP, por lo que se han utilizado otros agentes, con cierto éxito en la detención del desarrollo sexual o maduración esquelética rápida. Los más significativos son:

— Ketoconazol
— Bloqueadores del receptor androgénico
  a) Acetato de ciproterona
  b) Espirolactona
  c) Flutamida
  d) Tamoxifeno
— Inhibidores de la aromatasa
— Glucocorticoides
— Acetato de medroxiprogesterona

Ketoconazol

Es un agente antimicótico que presenta un efecto bloqueante de la 17-20 liasa en la vía biosintética de la testosterona y se ha utilizado en el tratamiento de la testotoxicosis familiar. La dosis es de 200 mg cada 8 horas (21).

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona actúa bloqueando el receptor androgénico y también inhibiendo la producción de gonadotropinas, ya que es un potente agente progestágeno.

TABLA 14. — Pseudopubertad precoz: Tratamiento

Quirúrgico	– Tumores, asociado a radio y quimioterapia – Quiste ovárico: conservador
Farmacológico	– **Ketoconazol** (200 mg C/8h) en testotoxicosis – **A. de ciproterona** (100 mg/día) en HSF – **Espirolactona** (100 mg/día) en testotoxicosis – **Testolactona** (40 mg/kg/día) en McCune-Albright Combinada con espirolactona en testotoxicosis – **Glucocorticoides:** HSF: 5 mg/m²/día Formas NC: 10 /mg/m²/día Formas clásicas: 15 /mg/m²/día

Espirolactona

Con una dosis de 100 mg al día puede inhibir al enzima P450, que se requiere para la síntesis de andrógenos y bloquea al receptor androgénico. Se ha usado en el tratamiento del hirsutismo, igual que el acetato de ciproterona, y asociado con la testolactona en el tratamiento de la testotoxicosis. Entre los efectos secundarios destaca la producción de ginecomastia.

Flutamida

Bloqueador del receptor androgénico. Se ha usado preferentemente en adultos.

Inhibidores de la aromatasa: Testolactona

La testolactona impide la conversión de androstendiona en estrona y de testosterona en estradiol. Se ha usado en los pacientes con síndrome de McCune-Albright. Los ovarios disminuyen de tamaño, las reglas cesan, la VC y el crecimiento disminuyen. La dosis es de 40 mg/kg/día. La testolactona en combinación con espirolactona ha sido eficaz en el tratamiento de la testotoxicosis familiar, dando lugar a una tasa de crecimiento y maduración ósea normales, así como a la suspensión de la progresión sexual (22).

Glucocorticoides

Hidrocortisona a dosis de 5 mg/m^2/día para los HSF, de 10 mg/m^2/día para las formas NC de HSC y de 15 mg/m^2/día para las formas CL de HSC.

Medroxiprogesterona

La MPA ha sido utilizada en el tratamiento de quistes foliculares ováricos recurrentes, en el síndrome de McCune-Albright y en la testotoxicosis familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Navarro et al. Paraneoplasic precocious puberty. Report of a new case with hepatoblastoma and review of the literature. *Cancer* 1985; 56: 1725-1729.

2. Purves LR. et al. Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 1970; 25: 1261-1270.
3. Beach L. et al. Production of human chorionic gonadotrophin by a hepatoblastoma resulting in precocious puberty. *J.Clin Pathol* 1984; 37: 734-737.
4. Lee PDK, Winter JR, Green OC. Virilizing adrenocortical tumours in childhood: Eigth cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985; 76: 437-44.
5. Oliver A, Sánchez M, Peralta A, Gª de Miguel P. Tumores suprarrenales virilizantes: a propósito de 6 casos 3 carcinomas y 3 adenomas) *Revista del crecimiento* 1991; vol IV, nº 2:70-76.
6. González I, Gracia R. Pseudopubertad precoz secundaria a carcinoma suprarrenal feminizante. *Endocrinología Pediátrica y del adolescente* 1994; Tesitex, 599-603.
7. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Gene* 1995; 96: 198-204.
8. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: Current Concepts. Clinical Review 56. *J.C. Endocrinol Metab* 1994; 78,4: 810-815.
9. Liapi C, Evain-Brion D. Diagnosis of ovarian follicular cysts from birth to puberty: a report of twenty cases. *Acta Paediatr. Scand* 1987; 76: 91.
10. Plantaz D, Flamant F, Vassal et al. Tumeurs de la granulosa de l'ovarie chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 793.
11. Shenker A, Weinstein LS, Moran A et al. Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs *J Pediatr* 1993; 123: 509-518.
12. Juanes B, Martínez V, Ares S et al. Síndrome de McCune-Albright: Aportación de dos casos. *Rev del Crecimiento*, 1990; vol III nº 4: 219-223.
13. González I, Oliver A, Gracia R. Testotoxicosis de *Endocrinología Pediátrica y del adolescente* (Cap. 28) 261-266, 1994. Tesitex S.L. 1994.
14. Wierman ME. et al. Puberty without gonadotropins. A unique mecanism of sexual development. *N Engl J Med* 1985; 312: 65-72.
15. Shenker A, Laue L, Kosugi S. et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365:652-653.
16. Gracia R, Nistal M, Oliver A. et al. Tumor de células de Leydig con pseudopubertad precoz. *An Esp Pediatr* 1980; 13:593.
17. Caro E. Telarquia precoz benigna. *Endocrinología Pediatrica y del adolescente*, 243-246, Ed. Tesitex, 1994
18. Beck W, Stubbe P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche. *Eur. J. Pediatr* 1984; 141: 168-170.
19. Oliver A, Peralta A, Gracia R et al: Pubarquia precoz: test de estimulación con ACTH para descartar defectos parciales de 21-OH y 3-beta-OHSH. Estudio en 140 casos. Revista del crecimiento 1991; vol IV, nº 2. 93-97.
20. Martin G, Gracia R. Ginecomastia. *Endocrinología Pediátrica y del adolescente*. Ed. Tesitex, 247-253, 1994.
21. Holland FJ, Fishman L, Bayley JD et al: Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LH-RH analogue therapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1023-1028.
22. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH et al: Treatment of familial male precocious puberty with spirolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496-502.

4

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

B. SOBRADILLO RUIZ

En 1950, Lawson Wilkins fue el primero que relacionó los casos de retraso del crecimiento y de la maduración sexual con el retraso de la edad ósea. Consideró que era necesaria la existencia de un cierto nivel de maduración general para que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se activase, llegando a la conclusión de que el retraso de la pubertad era un fenómeno secundario al retraso del crecimiento (1). Desde entonces se han utilizado diferentes nombres para el mismo proceso, como retraso constitucional del desarrollo, retraso simple del crecimiento, retraso esencial del crecimiento, etc.

El retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP) afecta principalmente a varones, suelen encontrarse antecedentes familiares de RCCP (la prevalencia en los padres varía entre un 60 y un 90% (2), siendo lo más frecuente la existencia del retraso en sólo uno de los progenitores) y las características clínicas principales son:

a) talla baja relativa para la edad cronológica,

b) retraso de la pubertad

c) retraso de maduración ósea.

La mayoría de estos niños alcanzan una talla final en consonancia con su potencial genético, aunque la talla final conseguida por muchos de ellos se sitúa en los niveles inferiores para su talla diana (3, 4, 5). Esto puede ser atribuido a que:

1) algunos presentan una asociación de RCCP y talla baja familiar o constitucional y/o

2) la pérdida de talla en relación a la talla familiar, que se encuentra en algunos de estos sujetos, puede ser atribuida a la pérdida sufrida en los 2-3 primeros años de vida (2), no influyendo apenas el retraso puberal propiamente dicho.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se va a basar fundamentalmente en las manifestaciones clínicas: talla baja, asociada al retraso de la maduración ósea y de la pubertad, en ausencia de enfermedades crónicas y endocrinopatías. El diagnóstico

de RCCP será siempre presuntivo y no podrá confirmarse hasta el momento de la aparición de la pubertad.

Características clínicas

En la figura 1 hemos reflejado la evolución espontánea de la curva de crecimiento de un varón con RCCP.

Talla baja

Generalmente tienen al nacimiento una talla normal para la edad gestacional, siendo a partir de los 6 meses y hasta los 2-3 años cuando se produce una deceleración, situándose la talla por debajo del percentil 3 para su edad, continuando los siguientes años con una velocidad de crecimiento normal hasta la pubertad. Este retraso del crecimiento va a ser más llamativo en las edades que corresponderían a una pubertad media normal, período en el cual el ritmo de crecimiento está aminorado considerablemente, siendo su momento más crítico el inmediatamente previo al inicio de la pubertad, y pueden alcanzar velocidades de crecimiento de menos de 3 cm/año.

Pubertad tardía

El RCCP es la causa más común de pubertad tardía. Consideramos la existencia de un retraso de la pubertad cuando la aparición de los caracteres sexuales secundarios se da a una edad cronológica superior a la habitual (14-15 años en los niños y 13-14 años en las niñas), pero con una maduración ósea normal.

El crecimiento durante la etapa puberal es fundamentalmente troncular, mientras que el segmento inferior tiene un mayor crecimiento durante la época prepuberal. Esto da lugar a que los adolescentes tengan una etapa con piernas relativamente largas, antes de alcanzar las proporciones del adulto (6). En la RCCP mantienen esta relativa desproporción segmentaria después de finalizar la pubertad, sugiriendo que el retraso del comienzo de la pubertad altera el crecimiento espinal, siendo ésta la causa de que no alcancen la talla final potencial y tengan además una cierta desproporción segmentaria (7).

Retraso de la maduración ósea

Está en relación con el enlentecimiento del crecimiento y se da paralelo al mismo desde un principio.

Diagnóstico diferencial

El **motivo de consulta** suele ser la talla baja durante la infancia o, lo que es más frecuente, el enlentecimiento del ritmo de crecimiento previo al inicio de la pubertad, siendo más rara la consulta por ausencia de la aparición de los caracteres sexuales.

El diagnóstico diferencial que nos plantea el RCCP va a depender de la edad a la que consulte el paciente. Así, en la época prepuberal (a partir de los 3 años de edad), vamos a encontrarnos con un niño con una *talla baja no familiar* (siguiendo la terminología propuesta en el consenso para la definición de la talla baja idiopática) (8), con talla inferior al percentil 3, maduración ósea retrasada, pero velocidad de crecimiento normal, alterándose ésta en la edad en la cual debería iniciar la pubertad, es decir, cuando se añade el retraso puberal al retraso de crecimiento. Es en este último caso cuando se plantean los diferentes diagnósticos diferenciales, ya que son niños que presentan

Talla baja

Retraso de maduración ósea

Velocidad de crecimiento lenta

Ausencia de caracteres sexuales secundarios.

Una vez descartada la existencia de enfermedades crónicas y otras endocrinopatías, se va a plantear el diagnóstico diferencial fundamentalmente con el

Déficit de GH

Hipogonadismo

Insuficiencia de GH

El diagnóstico diferencial con este proceso en algunas ocasiones es prácticamente imposible, ya que ambos se caracterizan por:

Talla baja,

Retraso de maduración ósea,

Velocidad de crecimiento lenta (en todos los casos de insuficiencia de GH, y en algunos de retraso constitucional),

Ausencia o retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

Por lo tanto, hemos de recurrir a analizar la liberación de GH tras estímulos farmacológicos, que es normal en el RCCP (9). No obstante, en un porcentaje de casos se han encontrado respuestas de GH con valores correspondientes a las deficiencias de GH, pero cuando se les practicó nuevas determinaciones en la pubertad se encontraron valores de GH normales, por lo

que se introdujo concepto de *déficit transitorio de GH (*10) para estos sujetos, siendo motivo de discusión la necesidad o no de tratarlos.

Diversos autores (11, 12, 13) encuentran que un porcentaje elevado de los RCCP tienen niveles normales de GH tras estímulos farmacológicos. Sin embargo, la liberación fisiológica de GH tanto nocturna como de 24 horas está disminuida, pudiendo considerar que existe una *disfunción neurosecretora* en estos niños, pero no todos los autores obtienen los mismos resultados (14).

Hipogonadismo

En el RCCP vamos a encontrar unos valores plasmáticos de gonadotropinas y de esteroides sexuales bajos para la edad cronológica, pero normales para la maduración ósea.

Para hacer un diagnóstico diferencial nos basaremos en los siguientes exámenes complementarios:

a) Prueba de estimulación con GnRH: generalmente es poco discriminativa y los picos de gonadotropinas se corresponden más con la edad ósea que con la cronológica, aunque cuando se comparan grupos, las medias de los picos de liberación de gonadotropinas son algo superiores en el grupo de RCCP que en el de hipogonadismos hipogonadotrópicos (HH), pero hay gran superposición de valores entre ambos grupos (15).

b) La prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana: analizando la elevación de la testosterona, es quizás algo más útil que el test anterior, sobre todo en los niños prepuberales (16).

c) Secreción nocturna de LH: El inicio de la pubertad viene marcado por el aumento de la secreción nocturna de gonadotropinas, especialmente de la LH (17). La presencia de pulsos nocturnos apoya el diagnóstico de RCCP, puesto que en el HH no se instaura la secreción pulsátil nocturna característica.

d) Determinación de testosterona a primera hora de la mañana, ya que en el varón, el aumento de los niveles nocturnos de LH se asocia a la secreción de testosterona (18).

e) Los tests de estimulación con los análogos de la GnRH (Nafarelin (19), Triptorrelin (20)), parecen ser de más valor para el diagnóstico diferencial entre el RCCP y el HH que los anteriores, aunque tampoco son discriminativos en todos los casos.

f) Un método práctico para diferenciar el RCCP del HH es inducir la pubertad (21), observando la progresión espontánea de los caracteres sexuales secundarios y del estirón puberal durante y tras el cese del tratamiento.

El ***diagnóstico*** se basará en los hallazgos siguientes:

1. **Antecedentes familiares** de retraso constitucional del crecimiento y pubertad.

2. **Exploración clínica**: Talla baja para la talla familiar, desarrollo de caracteres sexuales secundarios infantiles y ausencia de dismorfias o enfermedades sistémicas asociadas.

3. **Edad ósea retrasada** en relación con la edad cronológica.

4. **Velocidad de crecimiento** adecuada para la edad ósea, siendo por lo tanto lenta para la edad cronológica, y en las edades previas al inicio de la pubertad pueden llegar a ser también lentas para la edad ósea.

5. **Determinaciones hormonales**: Liberación de GH, respuesta de gonadotropinas al GnRH y/o a los análogos, presencia de secreción pulsátil nocturna de LH, etc. que sugieran el inicio de la pubertad. Con estos parámetros podremos hacer un diagnóstico de presunción fiable en muchos casos, pero en otras muchas ocasiones el diagnóstico definitivo nos lo va a dar finalmente el paso del tiempo.

Tratamiento

El instaurar tratamiento en el RCCP, el momento adecuado para iniciarlo y qué utilizar en el mismo son temas que siguen sometidos a debate.

a) Datos que apoyan **no tratar** a estos pacientes:

1. La mayoría de estos pacientes alcanza **una talla final dentro de los límites de la normalidad**, por lo cual muchos clínicos toman una actitud expectante, «esperar y ver la evolución espontánea», e intervenir exclusivamente cuando tras un período de espera, persiste prepuberal y presenta alteraciones psicológicas.

2. Si el **pronóstico de talla final es favorable**, puede influir en la aceptación psicológica del adolescente y se puede esperar el inicio de una pubertad espontánea (5).

b) Datos que apoyan la **instauración de tratamiento:**

1. La **pérdida de talla final:** Aunque el pronóstico es generalmente bueno, algunos estudios encuentran que la talla final alcanzada por estos pacientes se encuentra por debajo de su talla diana (3, 4, 5, 22).

2. La existencia de **alteración psicológica** secundaria al retraso tanto de la maduración sexual como del estirón puberal.

3. **Desproporción segmentaria** corporal con adquisición de hábito eunucoide (6).

4. Posible **disminución de la densidad ósea mineral,** como se ha encontrado en hombres con antecedentes de RCC (23).

Cuándo y cómo tratar el RCCP

Si se toma la decisión de tratar, podemos recurrir fundamentalmente a dos tipos de tratamiento:

1. Tratamiento con GH.
2. Tratamiento con esteroides anabólicos o gonadales.

Tratamiento con GH

Ante el hallazgo de una insuficiencia de GH, aunque se trate de una disfunción neurosecretora transitoria, ante la imposibilidad de diagnosticar en ese momento la transitoriedad o no del proceso, lo adecuado sería instaurar tratamiento como si se tratase de un proceso definitivo y reevaluarlo tras finalizar su crecimiento. Por otra parte, si realmente existe un déficit transitorio y no lo tratamos, la pérdida de talla experimentada a lo largo de ese período de deficiencia teóricamente podría ser definitiva, si no se hace un tratamiento sustitutivo adecuado.

Muchos autores (24, 25) han tratado con GH (a dosis sustitutivas) a grupos de pacientes a los que se les había diagnosticado RCCP (sin ningún tipo de anomalía de la GH), obteniendo resultados favorables. Pero aunque se obtienen mejoras en los pronósticos de talla adulta (25), la talla final real no parece modificarse (5, 26). Esto podría atribuirse a que:

Tratamiento con esteroides sexuales y anabólicos

Es el tratamiento recomendado por la mayoría de los autores, siendo suficiente un tratamiento durante un período que oscila **entre 3 y 6 meses.**

a) En los **varones**: Podemos utilizar *andrógenos* que, teóricamente, pueden administrarse por vía oral, intramuscular o transdérmica, pero actualmente los preparados más empleados son:

* Testosterona depot por vía intramuscular (en forma de enantato o cipionato) a dosis de 50 mg/mes.
* Undecanoato de testosterona (27) oral a dosis de 40 mg/día.
* Fluoximesterona oral (28) a dosis de 2-2,5 mg/día.
* Oxandrolona oral (29) a dosis de 0,1 mg/kg/día.

Cualquiera de estos tratamientos parece ser efectivo y durante el período recomendado de 3 a 6 meses (según algunos autores, hasta 12 meses con fármacos como la oxandrolona) incrementando la velocidad de crecimiento y la evolución de los caracteres sexuales sin deterioro de la talla final obtenida.

Además, podríamos inducir la pubertad con gonadotropina coriónica HCG (1.000 U a días alternos) o con GnRH a pulsos intermitentes por vía subcutánea (1 µg/90 min durante la noche) pero aunque imita la pubertad normal, tanto en los varones como en las jóvenes no es práctica en el retraso constitucional del crecimiento y pubertad (21).

b) En las **niñas:** Podemos utilizar *estrógenos* que, teóricamente, podemos emplear por vía intramuscular, oral o transdérmica, pero la más utilizada en la actualidad, al igual que en los varones, durante un período de 3 a 6 meses es:

* Etinilestradiol oral a dosis de 1-2 µg/día.

RESUMEN

El RCCP es más frecuente en los varones, su diagnóstico en las edades prepuberales es siempre presuntivo, siendo el motivo de consulta más frecuente el estacionamiento llamativo del crecimiento en las edades en las que se inicia la pubertad en la población, ya que en ocasiones la velocidad de crecimiento puede llegar a ser de menos de 3 cm/año.

El diagnóstico diferencial que se nos va a plantear es fundamentalmente con el déficit de hormona de crecimiento y con el hipogonadismo.

Aunque algunos autores abogan por la existencia de un déficit transitorio de GH, lo cual supondría una pérdida de talla importante si esta situación se prolonga en el tiempo, no parece que en la actualidad esté indicado el tratamiento con GH, puesto que por los estudios realizados tal vez se consiguiera mejorar la talla final iniciando este tratamiento muy precozmente.

El tratamiento está indicado en los varones que a los 15 años no presenten datos de inicio del desarrollo de la pubertad y en las niñas a los 14 años. El tratamiento aconsejado es durante 3-6 meses en las jóvenes con etinilestradiol oral y en los varones testosterona depot intramuscular una vez al mes, u oxandrolona oral diaria.

NIÑOS: 2 a 18 años
TALLA
PESO

J.M.C. F. nac.: 20/11/75

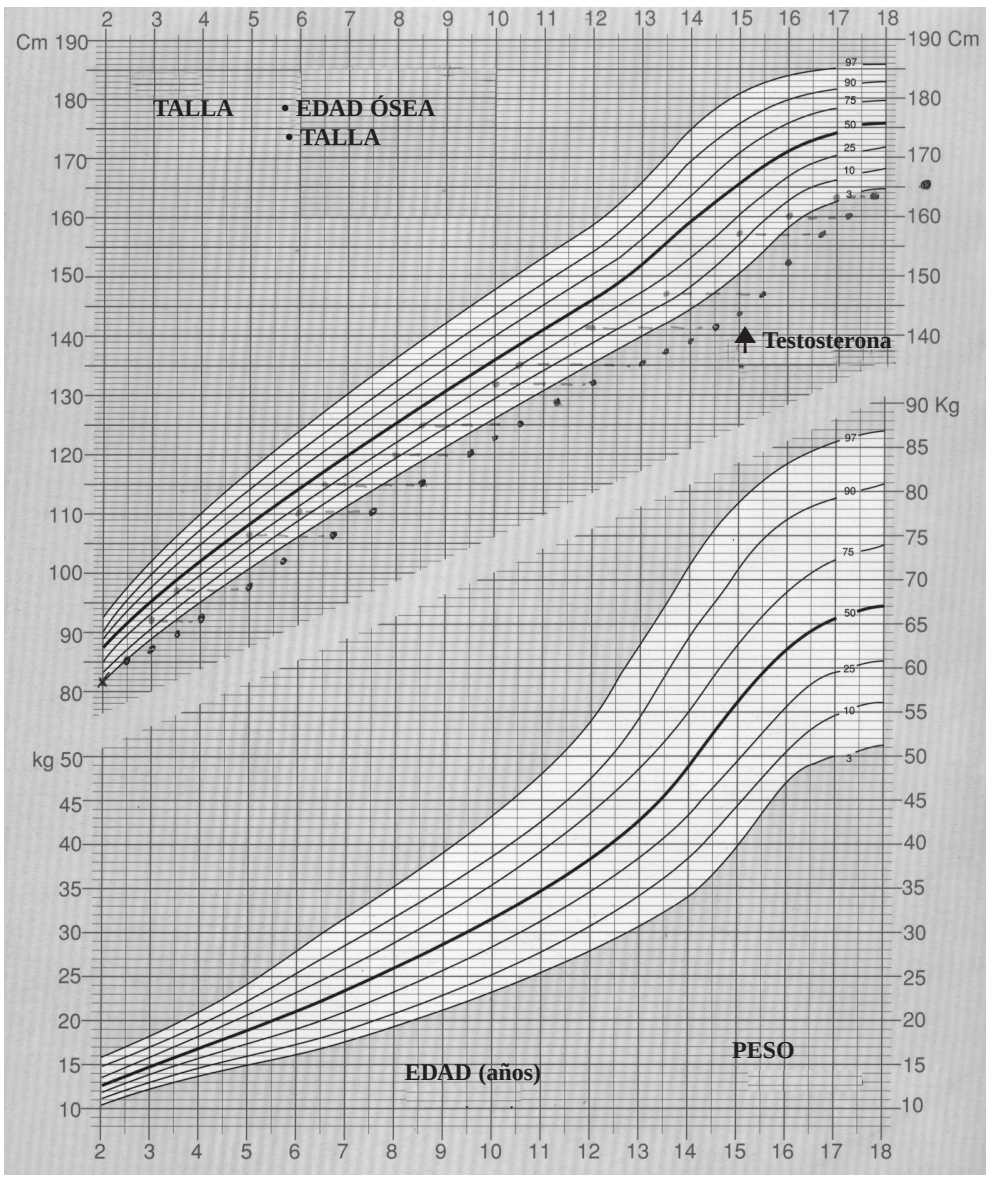


FIG. 1. — Evolución de la talla y la edad ósea (Greulich-Pyle) de un varón con retraso constitucional del crecimiento y pubertad

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkins L. The Diagnosis and Treatment of Endrocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield IL: CC Thomas 3ª 1965.
2. LaFranchi S; Hanna ChE y Mandel SH. Constitucional Delay of Growth: Expected versus final adult height. *Pediatrics* 1991; 87:82-87.
3. Kletter GB, y Kelch RP. Disorders of puberty in boys *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(3):455-77.
4. Albanese A, y Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitucional delay of growth and puberty. *J Pediatr* 1995; 126:545-50.
5. Bierich JR. «Constitutional delay of growth and adolescence» *Baillière's Clin. Endocrinol Metab* 1992; 6(3):573-88.
6. Nielsen CT, Skakkebaek NE, Darlin JAB, Hunter WM, Richardson DW, Jorgensen M y Keiding N. «Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermache, pubic hair, height and sitting height in normal boys». *Acta Endocrinol* Suppl 1986; 279:98-106.
7. Albanese A, Stanhope R. «Does constitutional delayed puberty cause segmental disproportion and short stature?» *Eur J Pediatr* 1993; 152:293-6.
8. Ranke MB. «Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature». *Horm Res* 1996; 45(suppl 2):64-66.
9. Bierich JR. «Minderwuchs». *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1983; 131:180-92.
10. Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F. «Transient Partial HGH deficiency in prepubertal children with delay of growth». *Pediatric Res* 1979; 13:221-4.
11. Hindmarsh P, Smith PJ, Brook CDG. «The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children». *Clin Endocrinology* 1987; 27:581-91.
12. Costin G, Kaufman FR. Growth hormone secretory pattern in children with short stature. *J Pediatr.* 1987; 110:362-8.
13. Bierich JR, Nolte K, Drews K, Brügmann. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH». *Acta Endocrinol* 1992; 127:392-6.
14. Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Muñoz MT, Hernández M. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res* 1994; 41:185-92.
15. Job JC, Chaussain JL, Garnier PE. «Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone on the release of gonadotropin in hypophysogonadal disorders of children and adolescents». *J Pediatr* 1976; 88:494-98.
16. Dunkel L, Perheentupa J, Virtanen M, Maenpaa J. «GnRH and hCG tests are both necessary in differencial diagnosis of male delayed puberty» *Am J Dis Child* 1985; 139:494-98.
17. Kapen S, Boyar RM, Finkelstein JW, Hellman L, Weitzman ED. «Effect of sleep-wake cycle reversal on luteinizing hormone secretory pattern in puberty». *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:293-9.
18. Wu FCW, Brown DC, Butler GE, Stirling HF, Kelnar CJH. «Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys». *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:26-31.
19. Kletter GB, Rolfes-Curl A, Goodpasture JC, Solish SB, Scott L, Henzl MR, Beitins IZ. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog (Nafarelin): A useful diagnostic agent for distinction of constitutional growth delay from hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:9-19.
20. Zamboni G. Antoniazzi F, Tato L. Use of the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin in the diagnosis of delayed puberty in boys. *J Pediatr* 1995; 126:756-758.
21. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. *Clin Endocrinol* 1995; 43:105-10.

22. Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP. Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. *Eur J Pediatr* 1995; 154:627-32.
23. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK Crawford JD, Klibanski A. «Osteopenia in men with a history of delayed puberty» *N Engl J Med* 1992; 326:600-4.
24. Takano K, Hizuka N, Asacava K et al. «Effects of short term growth hormone therapy in short childre without growth hormone deficiency». *Acta Paediatr Scand* 1990; Suppl. 366:14-23.
25. Hindmarsh P, Pringle PJ, Di Silvio L et al. «Effect of three years of growth hormone therapy in short normal children». *Acta Paediatr Scand* 1990; 366:6-13.
26. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. «Management of the short stature due to pubertal delay in boys» *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:478-82.
27. Albanese A, Kewley GD, Long A, Pearl Kn et al. «Oral treatment for constitutional delay of growth and puberty in boys: a randomised trial of an anabolic steroid or testosterone undecanoate». *Arch Dis Childh* 1994; 71:315-17.
28. Strickland AL. «Long-term results of treatment with low-dose fluoximesterone in constitutional delay of growth and puberty and in genetic short stature». *Pediatrics* 1993; 91:716-20.
29. Wilson DM, McCauley E, Brown DR, Dudley R and Bio-Technology General Corporation Cooperative Study Group. «Oxandrolone therapy in constitutional delayed growth and puberty». *Pediatrics* 1995; 96:1095-100.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 2

Pseudopubertad y pubertad precoz verdadera

Dra. M.ª Ángeles Caballero Morales
H. Materno-Infantil Carlos Haya
Málaga

Ppseudopubertad precoz isosexual

Dra. M.ª Luisa Bartolomé Cano
H. Clínico Universitario
Valladolid

Pseudopubertad precoz por tumor de células esteroides en lactante de 7 meses

Dra. Mónica González Ipiña
H. Infantil La Paz
Madrid

Pseudopubertad precoz secundaria por hepatoblastoma resuelto con trasplante hepático

Dra. M.ª Isabel Martín Delgado
H. Infantil La Paz
Madrid

Hiperplexia suprarrenal no clásica. Un caso

Dr. Jordi Bosch
H. Arnau de Vilanova
Vilanova (Barcelona)

Ginecomastia puberal durante el tratamiento con hormona de crecimiento

Dra. Cristina Azcona San Julián
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

A propósito de un caso de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo

Dr. Mario Riol Diego
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo de una niña

Dra. M.ª Dolores López Moreno
H. Gral. Básico de la Axarquía
Jerez (Cádiz)

Tratamiento hormonal en talla alta familiar

Dra. Miriam González Herreros
H. Clínico Universitario
Valladolid

5

Hipogonadismo hipogonadotrópico

P. MARTUL TOBÍO,
I. RICA ETXEVARRÍA,
J. PINEDA ALGORTA

Se entiende por hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario la deficiente función gonadal como consecuencia de un insuficiente estímulo debido a una escasa o nula secreción de gonadotropinas. Puede tratarse de una deficiencia total o parcial, y de una o de ambas gonadotropinas. El origen puede ser hipofisario y/o hipotalámico y/o suprahipotalámico. Las causas son muy variadas, y en la tabla 1 se han recopilado las principales aunque algu-

TABLA 1. — Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico

- Panhipopituitarismo
  - Idiopático
  - Tumoración hipofisaria o hipotalámica
  - Variado
    - Enfermedad granulomatosa
    - Traumatismo
    - Vasculitis
    - Infarto
    - Hemocromatosis
- Deficiencia aislada de gonadotropinas
  - Síndrome de Kallmann y variantes
  - Hipogonadismo hipotalámico idiopático
  - Deficiencia aislada de LH
  - Deficiencia aislada de FSH
  - Hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X
- Defectos de desarrollo de la línea media
- Síndromes con diversas malformaciones (tabla 2)
  - Prader-Willi
  - Laurence-Moon-Bardet-Biedl
- Alteraciones sistémicas
  - Deficiencias nutritivas
  - Enfermedades crónicas
  - Ponderales: Desnutrición severa y obesidad mórbida
- Yatrogenia
  - Farmacológica
  - Radioterápica
  - Quirúrgica
- Hiperprolactinemia
- Ejercicio físico de alta competición
- Retraso constitucional de la pubertad

nas de ellas raramente se observan durante la infancia (p. ej., hiperprolactinemia). En la tabla 2 se detallan las causas debidas a síndromes con malformaciones diversas.

TABLA 2. — Hipogonadismo hipogonadotrópico en diversos síndromes

Anemia de Fanconi	Displasia ósea, talla baja, pancitopenia, alteraciones cromosómicas
Ataxia cerebelosa familiar	Ataxia de Friedrich, pecho excavado, pies cavos, bloqueo incompleto de rama derecha
Biemond	Obesidad, retraso mental, coloboma de iris, polidactilia
Borjesson	Obesidad, talla baja, retraso mental, convulsiones
Carpenter	Obesidad, retraso mental, polidactilia y sindactilia, acrocefalia, facies peculiar
Disqueratosis congénita	Hiperpigmentación, atrofia de piel, distrofia ungueal, anemia aplásica, trombocitopenia
Kraus-Rupert	Retraso mental, microcefalia, sindactilia en pies
Laurence-Moon-Bardet-Biedl	Retinitis pigmentosa, obesidad, sindactilia y polidactilia
Prader - Willi	Hipotonía, retraso mental y obesidad
Richard-Rundle	Retraso mental, ataxia troncal, cifosis progresiva, cetoaciduria
Rothmund - Thomson	Retraso mental, cataratas, alopecia

Manifestaciones clínicas y analíticas

La ausencia de datos clínicos de hipogonadismo durante la infancia es la regla. Tan sólo la presencia de micropene o criptorquidia en algún varón puede hacer sospechar la existencia de un hipogonadismo, pero ni es patognómonica (se da también en el déficit de GH y en otras situaciones no hormonalmente deficitarias), ni su ausencia excluye la deficiencia gonadal. Por lo tanto, y si se descarta la sospecha del hipogonadismo por otras características asociadas (p. ej., diversos síndromes, alteraciones evidentes: tumoraciones o radioterapia hipotalámo-hipofisaria) sólo el retraso de aparición de la pubertad será la primera indicación de una deficiencia de estas características. Sin embargo, aquí se produce el principal problema para alcanzar un diagnóstico temprano al resultar muy difícil distinguirlo de una variante normal del desarrollo: el retraso constitucional del crecimiento y adolescencia cuyas características se señalan en la tabla 3, y que se estudia en profundidad en el capítulo anterior. Además, la discusión sigue abierta acerca de la existencia de un cierto grado de hipogonadismo hipogonadotrópico en esta entidad.

TABLA 3. — Características del retraso constitucional del crecimiento y adolescencia

- Antecedentes familiares de retraso de la adolescencia.
- Peso y talla normales al nacimiento.
- Enlentecimiento de la velocidad de crecimiento entre el primer y tercer año de vida.
- Posterior velocidad de crecimiento normal.
- Durante la infancia la talla es < - 2 DE para su edad y sexo.
- La maduración ósea está retrasada (proporcional a la talla).
- El inicio de la pubertad es tardío.
- La talla final es normal, en relación a la familiar.
- Ausencia de enfermedad sistémica y crónica.

Los estudios hormonales son escasamente discriminatorios en la época previa a la pubertad, por lo que el momento en que se realiza el diagnóstico, y por lo tanto el inicio del tratamiento, suele ser tardío.

La ausencia de caracteres sexuales secundarios, junto con un tamaño infantil de las gónadas (por palpación testicular o ecografía ovárica), es suficiente para valorar una situación prepuberal. En todo caso, la confirmación según el sexo, de bajos niveles de testosterona circulante o de estrógenos (directamente o por citología vaginal/vesical) permiten una sencilla, fácil y rápida comprobación. No debe olvidarse que en relación a la causa del hipogonadismo (p. ej., una tumoración hipofisaria) una pubertad incipiente o media puede detenerse y la apariencia clínica resultar equívoca si no se valora su falta de progresión.

Síndrome de Kallmann

Dado que la mayor parte de las causas de hipogonadismo hipogonadotropo tienen un perfil diagnóstico bastante evidente se insistirá únicamente en alguna entidad que, en cuanto a su etiología, ha ofrecido cambios significativos en los últimos años. En este sentido, el síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan (KMS) presenta aspectos genéticos y de asociación interesantes. Es la causa más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado, como resultado de una insuficiente liberación de GnRH. Se puede acompañar de otras alteraciones tales como anosmia o hiposmia, ictiosis, daltonismo y malformaciones renales (1, 2).

Se han señalado varias formas de herencia:

a) ligada al cromosoma X

b) autosómica recesiva

c) autosómica dominante.

Recientemente se ha identificado el gen responsable ligado al cromosoma X: el gen denominado KAL. Se ha localizado en la región terminal del brazo corto (Xp22.3) inmediato al gen de la sulfatasa esteroidea que es el responsable de la ictiosis congénita ligada al X, lo que explica la coexistencia de KMS e ictiosis, o síndrome de Lynch (3), por deleciones encontradas en esta región.

Llama la atención que hiposmias marcadas e incluso anosmias pueden pasar inadvertidas tanto para el paciente como para su familia. La objetivación de este dato puede resultar muy difícil. Requiere la colaboración y concentración del paciente, por lo que es prácticamente imposible realizar un test adecuado en la infancia. Se exige una cuidadosa metodología para captar el dintel y el umbral olfatorio, con distintas concentraciones de sustancias que no sean irritativas para la mucosa nasal (piridina, tiofeno y nitrobenceno), evitando así una sensación que equivocadamente pueda tomarse por captación del olor (4).

Actualmente se sabe que las neuronas olfatorias y las que sintetizan GnRH poseen un origen embriológico común, siendo asimismo común el camino y mecanismo de migración. Ambas se originan en la placa olfatoria. Las neuronas GnRH cruzan el hueso etmoides migrando hacia el cerebro y alcanzando finalmente las áreas preóptica e hipotálamo. La migración de las neuronas GnRH está precedida por la migración axonal de las olfatorias que también ascienden a lo largo del septo nasal y penetran en el cerebro. Se requiere el contacto de los nervios olfatorios con el cerebro en crecimiento para que se desarrollen los bulbos olfatorios. Estudios recientes han demostrado que la migración de las neuronas tiene lugar gracias a un complejo andamiaje que incluye a la molécula de adhesión de las células neurales (Neural Cell Adhesion Molecule o NCAM) y a los nervios olfatorios (5). Se ha visto que en un feto humano con una deleción que incluía al gen KAL había una ausencia de neuronas olfatorias y de GnRH en el cerebro, encontrándose acumuladas en la zona nasal (6). Sin embargo, esta explicación patogénica no aclara la causa de forma definitiva (¿defecto de sinaptogénesis en el cerebro en desarrollo?).

En diversos estudios se ha visto que el gen KAL puede estar envuelto en el desarrollo embriológico de otras neuronas e incluso en la organogénesis renal, con lo que se descarta la hipótesis de la deleción de un gen contiguo como causa de las otras alteraciones que acompañan en ocasiones al KMS (7, 8).

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Prueba de estimulación de gonadotropinas por medio de GnRH

Aunque resulte obvio, ha de indicarse que al igual que con otros estímulos o en las determinaciones de secreción espontánea hormonal, es preciso conocer las respuestas de la propia población normal, según edades y sexos, en relación a la dosis de GnRH empleada, tiempos de extracción y la técnica de determinación hormonal. Sólo así podrán interpretarse los resultados propios y su relación con los de otros autores. Se han empleado dosis diversas de GnRH como estímulo en forma de bolo intravenoso, desde 25 µg como dosis total (9) hasta la más habitual de 100 µg por m^2 de superficie corporal o como dosis total, dado que suele provocar una respuesta máxima. Teniendo en cuenta el momento de la respuesta tras la administración del estímulo se recomienda obtener muestras de sangre cada 15 o 20 minutos durante la primera hora y después a los 90 y 120 minutos, con lo que es suficiente para captar las elevaciones de las gonadotropinas.

El empleo de un análogo de GnRH con acción prolongada es poco usado como prueba de secreción. La escasa o nula respuesta en la época prepuberal puede ser ya indicativa, aunque existen respuestas fronterizas con la normalidad. Con una edad ósea que corresponda a una maduración corporal acorde con la época puberal, la ausencia de una clara respuesta, y en particular de la LH, confirma una deficiente secreción de gonadotropinas. A destacar el problema que puede originarse por la secreción de gonadotropinas heterogéneas y el uso de técnicas de determinación con distintos anticuerpos monoclonales al ofrecer niveles de gonadotropinas sin paralelismo con los efectos biológicos reales. En ocasiones, el empleo de porcentajes de respuesta sobre el valor basal puede ser equívoco si el nivel basal está algo elevado o totalmente suprimido (por debajo del valor de detección del ensayo).

Si la hipófisis, como otras glándulas endocrinas, permanece mucho tiempo sin un estímulo adecuado, puede tardar en responder cuando éste se produce. Por ello, una falta de respuesta de gonadotropinas al estímulo con GnRH no significa que la alteración resida obligadamente en la hipófisis. El cebamiento con GnRH durante unos días o incluso semanas puede «despertar» a una hipófisis «dormida» por una falta de estímulo hipotalámico de larga duración. Lo más adecuado en esta situación es emplear GnRH por vía subcutánea y posteriormente repetir el estímulo agudo por vía intravenosa tal y como antes se indicó. Un claro ejemplo se aprecia en la figura 1 en tres pacientes con síndrome de Kallmann, basalmente, y tras 2 semanas del empleo

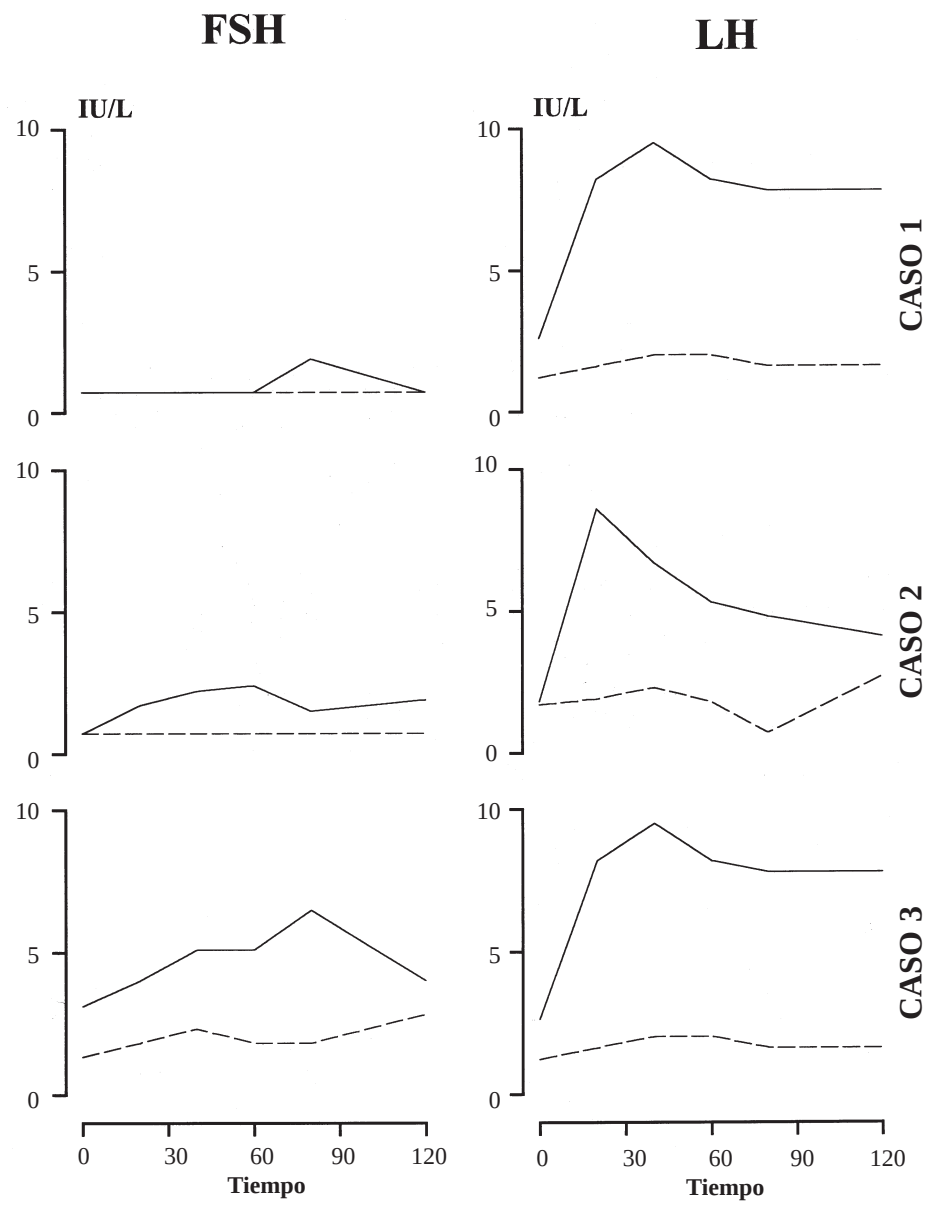


FIG. 1. — Respuesta de FSH y LH a la prueba de GnRH en 3 pacientes con síndrome de Kallmann. Antes (línea intermitente) y después de 2 semanas (línea continua) de primación con GnRH (tomada de referencia 2).

de GnRH subcutánea, a una dosis de 100 (µg). cada 2 días. La respuesta de testosterona plasmática al estímulo con HCG en estos pacientes también puede ser perezosa con una aparente contradicción al sumarse a una escasa respuesta testicular una nula respuesta de gonadotropinas. Para confirmar la normalidad testicular puede ser necesario emplear HCG durante unas semanas y repetir entonces la determinación de testosterona plasmática. En la figura 2 se aprecia claramente esta situación (2).

Valoración de la secreción espontánea de LH

Dado que desde el punto de vista analítico la primera manifestación del inicio puberal tiene lugar por aumento de la secreción espontánea nocturna de LH, puede realizarse su determinación en aquellos pocos casos en los que existe la duda de la aparición inminente de la pubertad, y su comienzo indicará una adecuada función gonadotropa. Pero no se podrá realizar un diagnóstico diferencial entre la etapa prepuberal y el hipogonadismo hipogonadotropo cuando no se produce esta secreción.

Con cierta frecuencia, en niños normales durante la infancia los niveles basales de gonadotropinas se encuentran en los límites de detección de la técnica o incluso no son detectables, y no siempre la respuesta a la prueba de GnRH es categórica. Es discutible que se trate de situaciones de deficiencia transitoria de secreción de gonadotropinas, aunque se ha implicado esta posibilidad en el retraso constitucional del desarrollo y la adolescencia. En todo caso, debe valorarse el grado de maduración del paciente para la interpretación de los estudios y resultados de las pruebas. Una vez más, la edad ósea es el método de elección, y grado de pubarquia y DHEA-S pueden resultar de ayuda en algún momento para este mismo fin.

TRATAMIENTO

Va encaminado a producir el desarrollo y después el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento estatural puberal, alcanzar el máximo posible de masa ósea, conseguir una libido y relaciones sexuales adecuadas e incluso conseguir la fertilidad.

En varones se puede empezar empleando HCG y pasar posteriormente a testosterona o emplear desde un principio este último preparado. Con el empleo de HCG se consigue un aumento del tamaño testicular (junto con secreción de testosterona y leve maduración seminífera). Si se emplea testoste-

rona desde un principio, el tamaño testicular no aumentará por supuesto. Ha de tenerse en cuenta la trascendencia psicológica que puede representar el aumento del tamaño testicular durante la adolescencia. Existen diversas pautas, todas eficaces, aunque es recomendable emplear siempre la misma para conocer sus limitaciones, problemas y evolución. Cuando el diagnóstico se realiza en la infancia se iniciará el tratamiento cuando la edad ósea sea aquella en la que habitualmente se inicia la maduración gonadal: hacia los 11 o 12 años. Puede también utilizarse FSH para aumentar aún más el tamaño testicular, aunque la relación coste/eficacia está por evaluar (una vez que ya se ha alcanzado un apropiado tamaño testicular con medios más sencillos y económicos).

El empleo de una preparación de testosterona de larga duración disminuye las molestias y mejora el cumplimiento del tratamiento, lo que resulta de gran importancia cuando, como en esta situación, se trata de realizarlo de forma continua durante toda la vida. Dado que la testosterona se degrada rápidamente en el hígado, se pueden emplear derivados alquilados (aunque provocan alteraciones hepáticas con frecuencia) o ésteres en la posición 17-hidroxi. Desde la zona de la inyección, el éster de testosterona es hidrolizado, metabolizándose de forma idéntica a la testosterona de origen endógeno. Como la liberación no es constante los primeros días posteriores a la inyección, los niveles plasmáticos de testosterona están más elevados que en los siguientes. El cipionato (ciclopentilpropionato) o más aún el enantato (heptanoato) de testosterona, en inyección intramuscular cada 2-3 semanas, son ampliamente usados. Comenzando con 25-50 mg cada 3 semanas, a continuación cada 2 semanas, para posteriormente (en unos 6-12 meses) elevar la dosis a 100 mg cada 2-3 semanas durante otros 6-12 meses, y pasar a 250 mg cada 2-3 semanas de forma definitiva. Esta última dosis parece la más eficaz para mantener unas concentraciones plasmáticas de testosterona si se extrapolan los resultados obtenidos en el hipogonadismo hipergonadotrópico, en el cual la disminución de los niveles circulantes de LH sirven para valorar el efecto biológico (10).

Se pueden valorar los niveles de testosterona plasmática que se van alcanzando, pero no es necesario hacerlo de forma habitual una vez que se encuentran en el área de la normalidad, ya que no van a resultar eficaces para practicar leves modificaciones de las dosis que se administran. Con esta pauta se logra una virilización similar a la espontánea en cuanto a su evolución en el tiempo (se hace clínicamente evidente en 3-6 meses y se completa en unos 3 años); esta progresión gradual resulta particularmente importante al

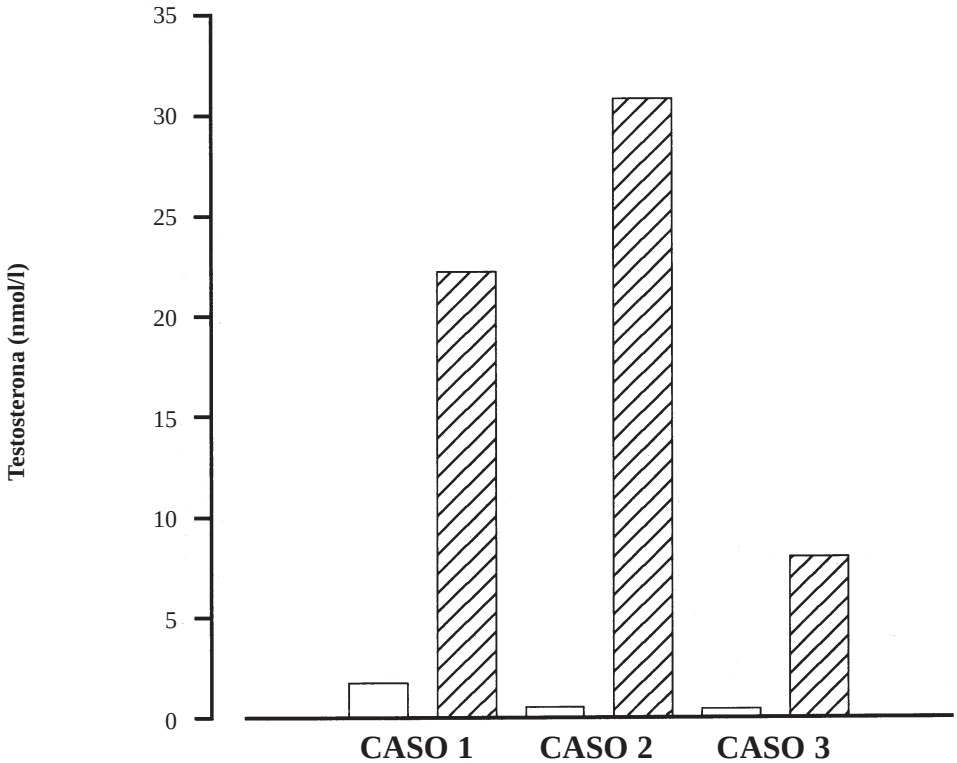


FIG. 2. — Niveles de testosterona en suero basal (columnas blancas) y tras 2 meses (columnas rayadas) de tratamiento con HCG en los mismos 3 pacientes de la figura 1 (tomada de referencia 2).

evitar un prematuro cierre de las epífisis óseas y lograr una cadencia normal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

Los efectos colaterales secundarios, cuando se inicia esta terapia en un adulto, no aparecen en este momento de la vida: alteraciones vesicales secundarias a hipertrofia de la próstata, alteraciones hepáticas, etc. La aparición de una leve ginecomastia no debe ser preocupante, dado que también tiene lugar en la pubertad espontánea, pero si es intensa es recomendable disminuir la dosis de testosterona y elevarla de forma más lenta. Se advertirá la aparición o aumento de frecuencia de erecciones, pero de nuevo sólo se disminuirá la dosis si se hacen muy incómodas. Si el paciente ha sido tratado previamente con HCG, o la aparición del hipogonadismo es reciente, y tuvo lugar durante o al final de la época de virilización, la dosis y pauta de tratamiento se iniciarán en relación al grado de desarrollo ya alcanzado.

La utilización de preparaciones parenterales de testosterona de menor duración (propionato, 2-3 inyecciones a la semana) no justifican las mayores molestias para conseguir efectos similares. Tampoco las preparaciones orales (metiltestosterona) mejoran los resultados, ya que el beneficio de la menor molestia de su administración queda ampliamente disminuido por la general experiencia del mal cumplimiento de su toma a corto o medio plazo.

Otra forma de administración de testosterona, la transdérmica, hasta el momento no ha demostrado ser útil para producir la pubertad, pues los parches que se emplean requieren colocarse en el escroto, donde se logra el máximo de absorción, pero precisan una amplia superficie de contacto (que todavía no existe en el período prepuberal) para conseguir un aceptable grado de eficacia. La aparición muy reciente de parches con adecuada absorción en cualquier zona de la piel representa una nueva posibilidad a tener en cuenta, aunque todavía no se han comercializado en España.

En la actualidad hay varios estudios en fase avanzada en busca de preparados de testosterona de más larga duración y que provoquen menos oscilaciones en sus concentraciones plasmáticas. Dentro de un programa de síntesis de ésteres de testosterona, el buciclato parece el más efectivo, sin efectos colaterales a las dosis empleadas, con moderadas absorciones iniciales y manteniendo niveles adecuados durante 12 semanas (11). Resultados similares en cuanto a duración y leves oscilaciones en las concentraciones de testosterona se han reseñado con el empleo de microcápsulas biodegradables de testosterona, con adecuadas elevaciones de dihidrotestosterona y estradiol y caídas efectivas de FSH y LH cuando se utilizó en hipogonadismos hipergonadotrópicos (12).

El empleo de testosterona no impide una adecuada respuesta de HCG, de HMG o de GnRH si en algún momento se precisa utilizarlas. Así, para inducir la espermatogénesis se recomienda una pauta de 2.500 a 3.000 U.I. de HCG por semana durante unos 6 meses a la que se añade HMG (75 U.I. 3 veces por semana) de 6 a 12 meses más. Aunque los túbulos seminíferos pueden madurar adecuadamente por la acción local de la testosterona segregada por acción de la HCG, en la mayoría de los casos sólo se logra la fertilidad al sumarse la acción FSH (o la similar de HMG).

Se ha empleado GnRH en los hipogonadismos de origen hipotalámico consiguiendo una respuesta adecuada en cuanto a virilización y espermatogénesis, pero la escasa experiencia, más la compleja administración y un precio más elevado, junto con los buenos resultados obtenidos con el tratamiento antes indicado (HCG + HMG), hacen que su utilización sea poco habitual. Como su administración ha de ser pulsátil se requiere el empleo de una bom-

ba de infusión continua con inyección subcutánea, iniciándose con dosis bajas, alrededor de 4 µg por pulso, empezando durante las noches y paulatinamente elevándolas y extendiéndolas a todo el día. Para ser eficaces los pulsos se administrarán cada 60-120 minutos. Los agonistas de GnRH de larga duración no han sido eficaces para promover y mantener una función testicular adecuada.

En las mujeres no está indicado el tratamiento con HCG de forma permanente ni para iniciar la pubertad, porque una excesiva estimulación puede provocar la aparición de serios problemas: ascitis, oliguria, hemoconcentración, insuficiencia renal, hipercoagulabilidad, aumento del tamaño ovárico con quistes e incluso rotura ovárica con cuadro de abdomen agudo.

El tratamiento de elección para iniciar la pubertad recae en los estrógenos. Tal y como se señaló para los varones, es recomendable que la pauta de tratamiento se inicie con dosis bajas para elevarlas gradualmente, imitando en tiempo y concentraciones hormonales a la evolución puberal fisiológica. Se puede emplear estradiol por vía intramuscular con inyecciones mensuales, pero resulta más práctico, eficaz y con un previsible buen cumplimiento el empleo de una solución de etinil-estradiol por vía oral, en dosis diaria de 50 nanogramos por kilo de peso corporal para elevarla, pasados entre 3 y 6 meses, a 100 nanogramos. Dosis iniciales más altas suelen producir molestias en las mamas (aunque moderadas y pasajeras) y un aumento inadecuado de la maduración ósea que puede provocar un deterioro de la talla final. Si se ha llegado al diagnóstico a tiempo puede comenzarse el tratamiento a los 11-12 años de edad. Tras un tratamiento de 2-3 años con las dosis citadas se aconseja duplicar la dosis de etinilestradiol anualmente hasta la menarquia. A partir de ese momento se pasa a tratamiento cíclico de estrógenos y progesterona en la forma habitual: durante 3 semanas con pausas de una semana entre cada ciclo. Con ello se logrará un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aparición y mantenimiento de menstruaciones y un adecuado estado metabólico (fundamental para conseguir una masa ósea apropiada para el resto de la vida).

Se puede realizar una estrogenización adecuada empleando GnRH en mujeres con defecto hipotalámico. La dosis inicial es la mitad de la usada en los varones y en este caso el seguimiento se puede realizar clínica, citológica y hormonalmente, así como por ecografía pélvica al presentar un aumento de tamaño de útero y ovarios similar al que se produce espontáneamente en las mujeres eugonadales.

Existen diferentes pautas de tratamiento para lograr la fertilidad usando HCG, HMG o GnRH de forma pulsátil, que no son objeto de la presente revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martul P y Vázquez JA. Hipogonadismo hipogonadotrópico e ictiosis congénita. *Endocrinología* 1977; 24:37
2. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vázquez JA, Rodríguez-Soriano J, Loridan L, Díaz-Pérez JL. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 42:121-128.
3. Lynch HT, Ozer F, McNutt CW, Johnson JE, Jampolsky NA. Secondary male hypogonadism and congenital ichthyosis: Association of two rare genetic diseases. *Am J Hum Genet* 1960; 12:440-447.
4. Henkin RI, Bartter FC. Studies on olfactory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J Clin Invest* 1966; 45:1631-1639.
5. Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice. *J Comp Neurol* 1992; 321:1-18.
6. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 1989; 6:311-326.
7. Sunohara N, Sakuragawa N, Satoyoshi E, Tanae A, Shapiro LJ. A new syndrome of anosmia, ichthyosis, hypogonadism, and various neurological manifestations with deficiency of steroid sulfatase and arylsulfatase *C. Ann Neurol* 1986; 19:174-181.
8. Hardelin JP, Levilliers J, Young J, Pholsena M, Legouis R, Kirk J, Bouloux P, Petit C, Schaison G. Xp 22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:827-831.
9. Franchimont P, Becker H, Ernould Ch, Thys Ch, Demoulin A, Bourguignon JP, Legros JJ, Valcke JC. Action de l'hormone hypothalamique libérant l'hormone lutéinisante (LH-RH) sur les gonadotrophines chez le sujet normal. *Ann Endocrinol* 1973; 34:477-490.
10. Snyder PJ y Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:1335-1339.
11. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75:1204-1210.
12. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, Peterson MA, Meridores T, Galmirini M, Pandian MR, Goldberg R, Berman N. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:75-83.

6

Hipogonadismo hipergonadotrópico

J. I. LABARTA AIZPÚN,
E. MAYAYO DEHESA,
M. MARCO OLLOQUI,
M. ALIJA MESILLAS,
M. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ,
P. LOBERA NAVAZ,
A. FERRÁNDEZ LONGÁS

INTRODUCCIÓN

En un sentido estricto, hipogonadismo significa función gonadal deficiente. Este fallo de la gónada puede ocurrir en distintos momentos de la vida y por causas diversas, lo que condicionará una presentación clínica diferente. El desarrollo genital del feto en sentido masculino depende de la presencia de un testículo funcionante, mientras que el desarrollo en sentido femenino depende de la no presencia de actividad testicular. Por ello, cuando la producción de las hormonas testiculares en un feto XY es deficiente, el resultado es una virilización incompleta y la aparición de estados intersexuales o pseudohermafroditismos masculinos; ello conceptualmente sería una situación de hipogonadismo por fallo gonadal primario. Un fallo del ovario en la época fetal no tiene ninguna repercusión sobre la diferenciación de los genitales externos femeninos.

El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal es ya activo durante los primeros meses de la vida postnatal sin conocerse bien su significado. Durante la infancia, este eje permanece «dormido», y cuando llega la edad puberal el eje se reactiva; ello determina la aparición en plasma del factor liberador de las gonadotropinas (LHRH) y secundariamente de las gonadotropinas luteoestimulante (LH) y foliculoestimulante (FSH) y de esteroides sexuales, testosterona y estradiol fundamentalmente. Ello va a determinar la aparición de los caracteres sexuales secundarios y de la gametogénesis. Si existe un fallo en cualquier eslabón de esta cadena no va a ocurrir el desarrollo puberal y aparecerá una situación de infantilismo sexual.

Clínicamente, los hipogonadismos se incluyen dentro de los trastornos en el desarrollo de la pubertad. Se llama pubertad retrasada a la ausencia de

cualquier signo de pubertad en un sujeto a la edad en la que el 97% de la población juvenil la ha iniciado ya. De acuerdo con esta definición, se habla de pubertad retrasada en un varón cuando no presenta un volumen testicular de 4 ml a los 14 años y, en una mujer, cuando no ha iniciado el desarrollo mamario a los 13 años. La aparición de vello pubiano no es un criterio válido de inicio de pubertad ya que su presencia puede ser indicativa de una actividad adrenal independientemente de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El concepto de pubertad retrasada también incluye las situaciones de detención puberal (no progresión desde un estadio puberal intermedio durante dos años) y desarrollo incompleto de la pubertad (definiéndose la amenorrea primaria cuando existe ausencia de menarquia a los 15 años de edad). En términos generales, es en este contexto clínico de ausencia de desarrollo puberal y desarrollo puberal incompleto cuando se debe pensar en la posible existencia de un hipogonadismo (1).

Es necesario tener presente que en ocasiones se pueden encontrar signos durante la infancia que orienten hacia la posibilidad de un hipogonadismo como puede ser la existencia de micropene, criptorquidia o estigmas fenotípicos turnerianos. La realización de un diagnóstico precoz permite

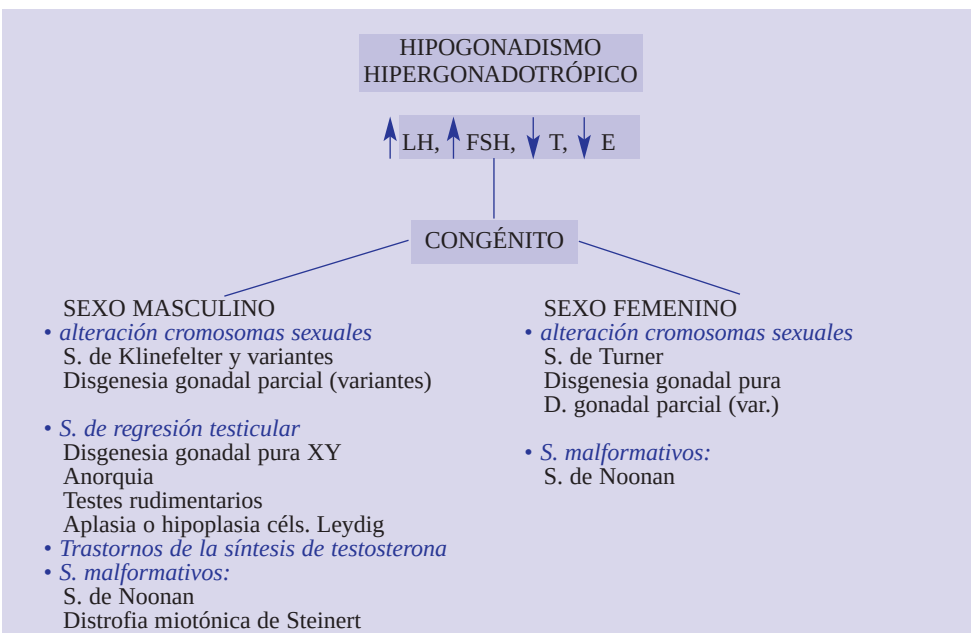


FIG. 1. — Hipogonadismo hipergonadotrópico congénito

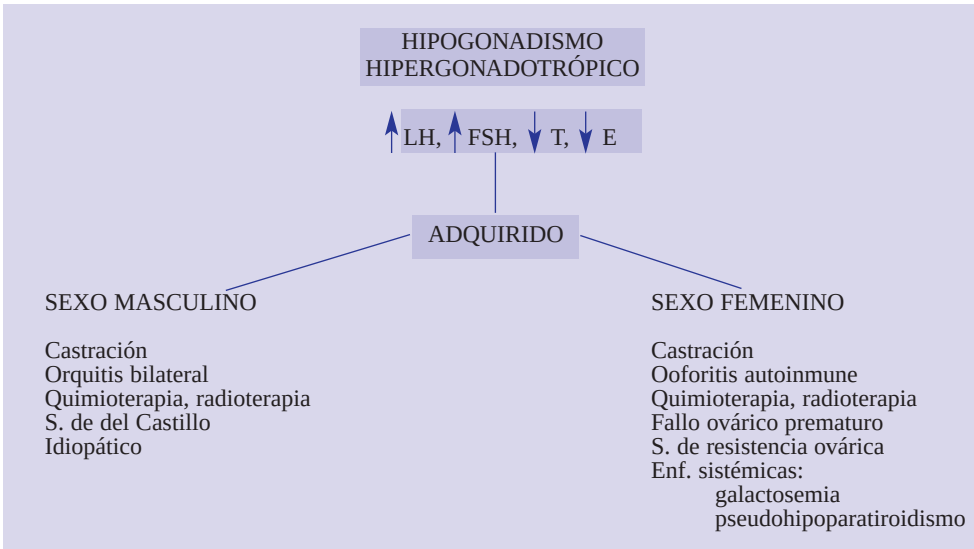


FIG. 2. — Hipogonadismo hipergonadotrópico adquirido

orientar mejor al paciente y a la familia. Por contra, si el hipogonadismo surge en la edad adulta, ocurrirá una involución de los caracteres sexuales secundarios, fundamentalmente amenorrea secundaria en la mujer y falta de libido e impotencia en el varón.

Los hipogonadismos pueden ser congénitos o adquiridos, y éstos, a su vez, permanentes o transitorios (figs. 1 y 2). Se clasifican en dos grandes grupos. Se habla de hipogonadismo hipogonadotrópico cuando existe una secreción deficiente de gonadotropinas; también se le conoce como hipogonadismo de origen central o secundario y se caracteriza por valores plasmáticos disminuidos de gonadotropinas y de esteroides sexuales. Por contra, el hipogonadismo hipergonadotrópico es debido a un fallo gonadal primario que hace que el testículo o el ovario no respondan a la acción estimuladora de las gonadotropinas y no sean capaces de producir esteroides sexuales. En esta situación, existe una actividad hipotálamo-hipofisaria normal y las gonadotropinas están elevadas por la pérdida del feedback negativo de los esteroides sexuales que están disminuidos. También se le llama hipogonadismo de origen periférico o primario. Los hipogonadismos hipergonadotrópicos o primarios suelen ser permanentes y necesitan un tratamiento de por vida; por el contrario, cabe la posibilidad de que un hipogonadismo hipogonadotrópico sea transitorio, como ocurre en el retraso benigno y constitucional del crecimiento y desarrollo.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO CONGÉNITO EN EL SEXO FEMENINO

Síndrome de Turner

El ***síndrome de Turner (ST)*** es una entidad clínica caracterizada por la ausencia total o parcial de un cromosoma X que asocia una variedad de características fenotípicas que incluyen baja talla, hipogonadismo por disgenesia gonadal y una serie de rasgos dismórficos. La incidencia del ST es de un caso por cada 2.500 recién nacidos vivos mujeres. Sin embargo, su frecuencia real es mucho mayor, ya que la mayor parte no alcanzan el final de la gestación; solamente el 1% de los fetos 45 X sobreviven más allá de las 28 semanas y uno de cada 15 abortos espontáneos tiene un cariotipo 45 X.

Esta ***anomalía de un cromosoma X*** puede presentarse de diferentes maneras y con desigual frecuencia. El 50-60% de los casos presenta una pérdida total de un cromososma X, secundario a un fenómeno de no disyunción meiótica durante la gametogénesis o durante la primera división celular del zigoto, constituyendo la monosomía clásica 45 X**.** Un 20% de pacientes tiene una anomalía estructural que puede incluir:

a) Deleción o microdeleción de un fragmento del brazo corto (46 XXp-) o del brazo largo (46XXq-).

b) Cromosoma en anillo o *ring chromosome* (46 Xr(X)), que se produce cuando se pierden ambos extremos distales del cromosoma y la parte restante se agrupa en torno al centrómero.

c) Isocromosoma, que resulta de la división transversal del cromosoma y la subsiguiente duplicación del brazo corto (46Xi(Xp)) o del brazo largo (46Xi(Xq)) con pérdida de las restantes partes del cromosoma.

Otro 20% de casos presenta un mosaicismo, es decir, la existencia de dos o más líneas celulares originadas a partir de un mismo zigoto por un fenómeno de no disyunción mitótica, y en la que una de ellas tiene como mínimo una anomalía de un cromosoma X (45 X/46XX). Estos mosaicismos pueden encontrarse en todas las células del organismo o únicamente en algunos tejidos; por ello, pueden pasar inadvertidos si la línea celular estudiada no está afectada. Es importante estudiar en estos casos la presencia de fragmentos del cromosoma Y, ya que ello determina un mayor riesgo de presentar gonadoblastomas (2).

El ST no tiene una ***presentación clínica*** uniforme y la mayoría de las pacientes no presentan toda la sintomatología descrita en la literatura. Existe una importante variabilidad fenotípica que parece estar relacionada con la va-

riabilidad cromosómica. Los hallazgos clínicos del ST agrupados según su mecanismo responsable y su incidencia se exponen en la tabla 1 (3).

El hallazgo clínico más frecuente del ST es la baja talla, presente en el 100% de los casos 45 X y en el 80-95% de las pacientes con mosaicismos o anomalías estructurales. El ***retraso de crecimiento*** es el motivo más frecuente de consulta en la edad pediátrica. Ya al nacimiento existe una disminución de la talla y del peso, que se sitúan en torno a 48,5 cm y 2.800 g, no existien-

TABLA 1. — Características clínicas del síndrome de Turner y su incidencia en porcentajes

Alteración del crecimiento esquelético	
Baja talla	100
Cuello corto	40
Segmento inferior corto	97
Cúbito valgo	47
Metacarpianos cortos	37
Deformidad de Madelung	8
Escoliosos	12
Genu valgo	35
Micrognatia	60
Paladar ojival	36
Obstrucción linfática	
Cuello alado	25
Implantación baja del pelo	42
Edema del dorso de manos y/o pies	22
Displasia ungueal	13
Dermatoglifos característicos	35
Defectos de las células germinales	
Fallo gonadal	96
Infertilidad	99
Trastornos diversos	
Estrabismo	18
Ptosis	11
Nevus pigmentados	26
Alteraciones cardiovasculares	55
Hipertensión	7
Alteraciones renales	39
Trastornos asociados	34
Tiroiditis de Hashimoto	34
Hipotiroidismo	10
Alopecia	2
Vitíligo	2
Trastornos gastrointestinales	3
Intolerancia hidrocarbonada	40

do diferencias en función del cariotipo. En los últimos años han aparecido distintos trabajos sobre el crecimiento espontáneo en niñas con ST, habiéndose elaborado unos estándares propios. La talla definitiva oscila, en función de los factores étnicos y ambientales de cada población, entre 136,4 cm en Japón y 146,8 cm en Alemania, no existiendo diferencias en función de la fórmula cromosómica. La talla final espontánea en la población española es de 142,9 cm (4). La presencia de pubertad en un 15-20% de las pacientes no determina una talla final significativamente superior. La talla final se correlaciona positivamente con la talla media familiar, pero sobre todo con la talla materna. Este retraso de crecimiento es de tipo multifactorial, involucrándose factores génicos, propios de una cromosomopatía, del endórgano, por una alteración primaria del órgano diana, y hormonales, secundarios a un hipoestrogenismo crónico. La alteración ósea primaria hace que muchos autores consideren al ST como una auténtica displasia ósea con una diversidad de rasgos dismórficos (5).

Estas pacientes presentan un ***fenotipo especial*** con hábito corporal recio, cuello corto por hipoplasia de las vértebras cervicales, segmento inferior corto, tórax prominente o en escudo con aumento aparente de la distancia intermamilar. Algunos huesos están particularmente afectados y puede existir cúbito valgo, acortamiento de uno o de varios metacarpianos y/o metatarsianos, osteoporosis carpiana, falanges distales en penacho, disminución del ángulo carpiano, genu valgo y escoliosis. Tienen una facies característica con micrognatia, paladar ojival, hendidura palpebral antimongoloide, epicantus, labio superior fino, ptosis palpebral uni o bilateral, configurando la denominada facies de pez o de esfinge. Secundariamente a la existencia de un trastorno primario en el drenaje linfático, estas pacientes presentan cuello alado o *pterigium colli*. La distensión del tejido subcutáneo del cuello es responsable de la implantación baja del cabello y de los pabellones auriculares displásicos y prominentes. El bloqueo linfático periférico causa edema en el dorso de los pies y de las manos al nacimiento, que aunque tiende a resolverse espontáneamente, puede reaparecer posteriormente en la vida adulta en épocas calurosas o al iniciar el tratamiento con estrógenos. El trastorno del drenaje linfático también determina la aparición de hipoplasia ungueal (uñas hiperconvexas, paironiquia), dermatoglifos y tendencia a la linfangitis. También se ha sugerido que la ptosis palpebral y la hipoplasia mamilar podrían estar causadas por cambios edematosos intraútero. Otros hallazgos clínicos menos frecuentes son estrabismo, nevus o pecas generalizadas, que pueden aumentar con la edad, y nistagmus horizontal. Es importante destacar que si bien es infrecuente encontrar una *niña turner* con todo el cortejo de

signos dismórficos descritos, sí que es habitual la presencia de estigmas minor como paladar ojival, hábito recio, facies triangular, cúbito valgo o implantación baja del cabello que deben ser siempre explorados antes de descartar este diagnóstico. De acuerdo con nuestra experiencia, estos signos son prácticamente constantes y orientan mucho la sospecha clínica.

Existe una importante ***variabilidad en la presentación clínica*** de las pacientes con ST. El modo de presentación varía con la edad, de modo que en la época neonatal el diagnóstico clínico se basa en la presencia de linfedema de las manos y/o pies, cuello alado o piel redundante a nivel del cuello y peso y talla en torno a –1 DS; durante la infancia la sospecha se establece por el retraso de crecimiento de causa no explicada junto a cualquiera de las características fenotípicas del síndrome; en la adolescencia el diagnóstico clínico se establece por la ausencia o incompleto desarrollo mamario con amenorrea primaria o bien ante una chica que consulta por un desarrollo puberal tardío en combinación con talla baja; y en aquellas pacientes que han tenido un desarrollo mamario con o sin menarquia, el diagnóstico puede pasar inadvertido hasta la edad adulta en la que se presentan con irregularidades menstruales o amenorrea secundaria, talla justa e infertilidad.

La disfunción endocrina y orgánica más frecuente en el ST es el ***fracaso ovárico por disgenesia gonadal;*** el ovario queda reducido a unas cintillas no funcionantes, y desde un punto de vista hormonal se va a comportar como un hipogonadismo hipergonadotrópico. Ello determina la ausencia de pubertad, amenorrea e infertilidad. Este fracaso ovárico no necesariamente es absoluto, ya que hasta un 15-20% de las pacientes puede tener cierto grado de función ovárica residual suficiente para provocar desarrollo mamario y menstruaciones espontáneas; finalmente, menos de un 1% de estos casos presentan función ovuladora durante los años fértiles, habiéndose descrito embarazos en estas pacientes, si bien es una posibilidad muy remota y con riesgo de malformaciones cromosómicas. El estudio de las gonadotropinas ofrece un reflejo fisiológico de la integridad de los ovarios, encontrándose valores más elevados cuanto menor sea la función ovárica, y pueden ser útiles desde un punto de vista diagnóstico. En el ST y debido a una situación de agonadismo se produce un incremento de las gonadotropinas y especialmente de la FSH. Este aumento de gonadotropinas es más manifiesto durante la primera infancia y durante la pubertad, y existe un período entre los 4 y 10 años de edad en el que se pueden encontrar valores normales. Este patrón bifásico también se encuentra al estudiar la respuesta hipofisaria al factor liberador de gonadotropinas (GnRH). En las figuras 3 y 4 se muestran, respectivamente, los niveles máximos de LH y FSH tras estimulación con LHRH en

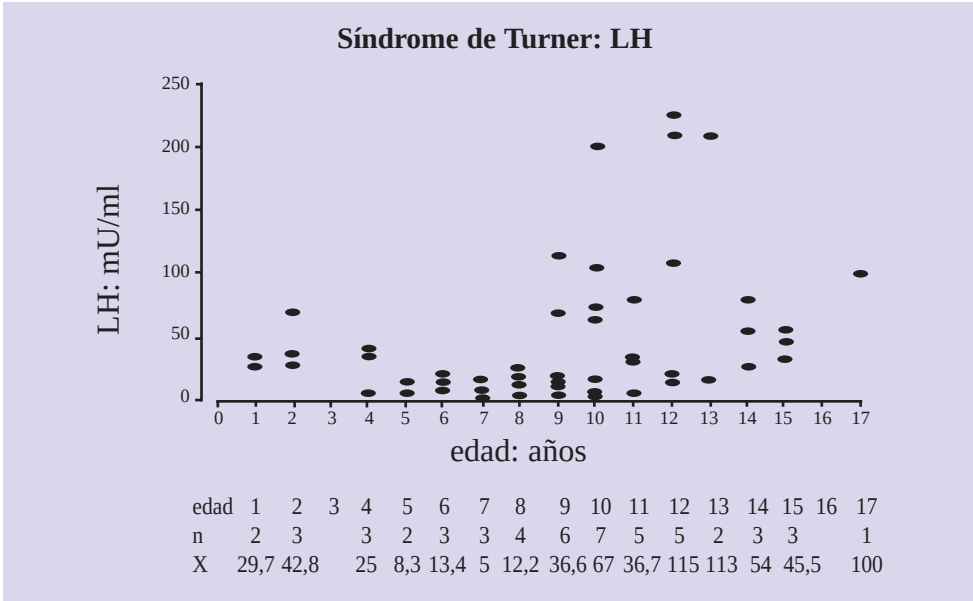


FIG. 3. — Niveles de LH tras estimulación con LHRH en el síndrome de Turner

una serie de pacientes del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Se aprecia una respuesta variable y bifásica; durante los primeros años y en la adolescencia existe claramente un patrón de hipogonadismo hipergonadotrópico, no así durante la infancia tardía.

Además de la disfunción ovárica, las pacientes con ST pueden tener otras ***endocrinopatías asociadas***. La más frecuente de ellas es la tiroiditits autoinmune de Hashimoto. La presencia de anticuerpos antitiroideos varía alrededor de un 50%, no indicando necesariamente la existencia de un hipotiroidismo franco. Existen también casos descritos de enfermedad de Graves. Las pacientes con ST tienen mayor incidencia de trastornos autoinmunes tipo vitíligo o alopecia. Sin embargo, otras asociaciones del síndrome autoinmune pluriglandular como enfermedad de Addison, anemia perniciosa o hipoparatiroidismo no han sido descritas. En el ST se ha observado una elevada incidencia de intolerancia a los hidratros de carbono. Pueden asociar malformaciones ***orgánicas*** a nivel cardiovascular y renal. Se han detectado anomalías cardiovasculares hasta en un tercio de las pacientes, afectando generalmente al corazón izquierdo e incluyen, por orden de frecuencia, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, prolapso de la válvula mitral y aneurisma disecante de aorta secundario a necrosis quística de la capa media ar-

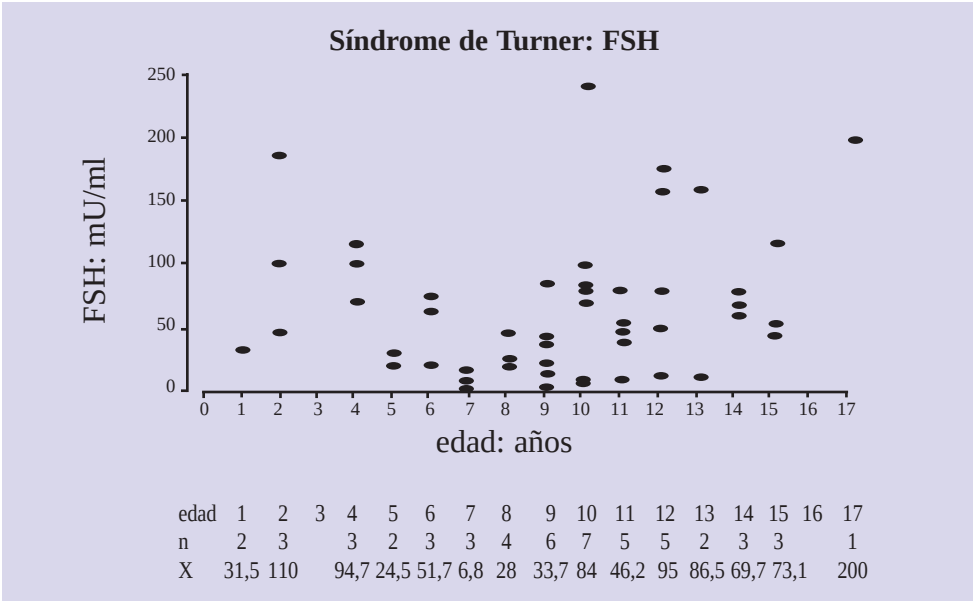


FIG. 4. — Niveles de FSH tras estimulación con LHRH en el síndrome de Turner

terial. Entre un 35 y un 70% de las pacientes pueden asociar anomalías renales. Es frecuente la existencia de otitis media bilateral, no por trastorno inmunológico y sí por anomalía en el crecimiento en la base del cráneo, y pérdida de audición por otitis crónica y/o defectos sensoriales. Es importante señalar que el coeficiente intelectual es normal y se encuentra disminuido en el mismo porcentaje que en la población normal. Pueden presentar trastornos psicoemocionales que pueden repercutir en el rendimiento escolar.

Se han hecho muchas tentativas para ***correlacionar el tipo de anomalía cromosómica a nivel del cromosoma X con el fenotipo*** y la evolución natural de estas pacientes. En este sentido se postula que en el brazo corto del cromosoma X se encuentran localizados los genes responsables de los estigmas turnerianos y de la talla corta, y en el brazo largo se encuentran los genes determinantes de la maduración de los oocitos cuya alteración provocaría la disgenesia gonadal responsable del hipogonadismo. Esta correlación no es absoluta, pues también se pueden ver estos estigmas con pequeñas deleciones de brazo corto del cromosoma Y o con deleciones del brazo largo del cromosoma X, demostrando cómo el genotipo *per se* no determina el fenotipo. El fenotipo de cuello alado, indicativo de la presencia de higroma nucal intraútero, y cariotipo 45 X, es la mayor asociación fenotipo-cariotipo obser-

vada, y probablemente esté relacionada con la ausencia del brazo corto del cromosoma X, ya que las pacientes con isocromosoma y cromosoma en anillo no tienden a presentar cuello alado. De modo semejante, la coartación de aorta se presenta más frecuentemente, pero no de una manera exclusiva, en pacientes con cariotipo 45 X y cuello alado, y por contra no se asocia a isocromosoma del brazo largo ni a cromosoma en anillo. El ovario de una niña con ST no debe extirparse a no ser que en el estudio genético se detecte la presencia de fragmentos del cromosoma Y, en cuyo caso hay un riesgo significativo, entre un 15 y un 25%, de malignización del residuo gonadal disgenésico y de desarrollar un ***gonadoblastoma***. En un 2-5% de los casos se puede encontrar un cromosoma Y en la fórmula cromosómica, siendo la mayor parte mosaicismos.

El ***diagnóstico*** debe basarse siempre en la identificación de una anomalía total o parcial de un cromososma X. En primer lugar, se realiza un cariotipo en un determinado número de células de un tejido, generalmente en quince o más leucocitos de sangre periférica. En aquellos casos en que se sospecha la presencia de un ST y el estudio de leucocitos haya sido normal, está indicado el estudio cromosómico de un segundo tejido como fibroblastos, piel, pelo, uñas o incluso en el tejido ovárico tras realización de una biopsia. El diagnóstico no debe basarse en la ausencia de la masa de Barr en el frotis de la mucosa bucal de la niña, ya que está ausente en la monosomía clásica 45 X y presente en aquellos casos en los que exista una anomalía estructural o un mosaicismo. Usando técnicas de bandeado cromosómico se han podido diagnosticar defectos estructurales del cromosoma X tales como pequeñas deleciones o la presencia de isocromosoma. A toda paciente que presente una fórmula cromosómica en mosaico se debe proceder al estudio de su DNA y, mediante técnica citogenética molecular, detectar la presencia de fragmentos del cromosoma Y, ya que estas pacientes tienen un riesgo significativo de malignización de su gónada disgenésica. En la actualidad es posible el diagnóstico prenatal mediante el uso de la ultrasonografía fetal y/o el análisis cromosómico de las células del líquido amniótico o de una vellosidad corial. La presencia de higroma quístico fetal es altamente sugestiva de ST, si bien puede aparecer en otros defectos cromosómicos como trisomía 18, 13 o 21 y en alteraciones no cromosómicas.

Es importante intentar realizar un diagnóstico ***precoz***. Se ha demostrado la utilidad de realizar un cribaje sistemático neonatal mediante el estudio de la masa de Barr en frotis de la mucosa bucal. Con este método detectamos en el Hospital Infantil Miguel Servet durante el período comprendido entre 1980 y 1992 10 casos con ST (6 con cariotipo 45 X y 4 con mosaicismos) en-

tre 34.406 niñas estudiadas, lo que equivale a una frecuencia de 1 caso cada 3.440 niñas, muy semejante a la frecuencia esperada de 1 caso cada 2.500 niñas (6). Ello indica la presencia de falsos negativos, pero también indica la validez del estudio de la masa de Barr como medio de detección precoz. El diagnóstico siempre se debe basar en el estudio del cariotipo. Es importante saber sospechar la existencia de un ST; una baja talla inexplicable en una niña debe ser motivo suficiente para su sospecha.

Dado que el ST es un trastorno que afecta a diversos órganos y sistemas, el ***tratamiento*** debe ser ***multidisciplinar***. El tratamiento persigue fundamentalmente dos objetivos:

a) Mejorar el retraso de crecimiento

b) Inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la aparición de menstruaciones (7).

En la edad pediátrica el retraso de ***crecimiento*** es la principal causa de preocupación. La oxandrolona, anabolizante proteico derivado de la testosterona, fue en el pasado el tratamiento más efectivo para mejorar el crecimiento de estas pacientes. Existe unanimidad en su acción beneficiosa sobre la velocidad de crecimiento, pero debido a que también acelera la maduración ósea, no está claro su efecto sobre la talla final. Los principales efectos secundarios, como aceleración de la edad ósea, clitoromegalia, masculinización de la voz e incremento del vello han sido minimizados al disminuir la dosis de 0,1 a 0,05 mg/kg/día. En la actualidad, el tratamiento de la baja talla se sustenta en el uso de la hormona de crecimiento recombinante, r-hGH, sola o asociada a oxandrolona, a una dosis farmacológica de 1 unidad/kg/semana. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios multicéntricos en distintos países. El tratamiento con r-hGH incrementa significativamente la velocidad de crecimiento, aunque más llamativamente en los primeros años, y tiene un efecto beneficioso sobre la talla final. Un estudio multicéntrico de los países nórdicos ha demostrado el mayor beneficio del tratamiento combinado, GH más oxandrolona, frente a otras modalidades. El grupo que recibió tratamiento combinado con GH y oxandrolona alcanzó una mayor talla final (154,2 cm) y un mayor incremento en la velocidad de crecimiento que las pacientes que recibieron GH más oxandrolona más estradiol (151,1 cm) y que aquellas que recibieron oxandrolona durante un año y posteriormente, además, bien GH (151,0 cm) o bien GH más estradiol (151,1 cm) (8). Este trabajo también demuestra que el tratamiento precoz con etinilestradiol disminuye la ganancia neta de talla final. Esta mejor talla final de las pacientes que siguen tratamiento combinado (GH más oxandrolona) también ha sido comunicada por Rosenfeld, pues dicho grupo de pacientes

alcanzó una talla final de 152,8 cm. Por todo ello, una talla adulta igual o mayor a 150 cm es un objetivo alcanzable en el ST.

El momento de iniciar el tratamiento con r-hGH lo marcaría la gráfica de crecimiento, debiéndose instaurar tan pronto como la velocidad de crecimiento cayese por debajo del percentil 3 de la población normal, quedando la oxandrolona como coadyuvante en el caso de que no se obtuviese una buena respuesta (9). La respuesta al tratamiento con r-hGH se correlaciona positivamente con la dosis usada, la frecuencia de inyecciones por semana y la edad de inicio del tratamiento, y negativamente con el grado de dismorfología de la paciente. Finalmente, para aquellas pacientes con una talla definitiva muy baja que cause un trastorno psicológico importante, y una vez que se haya producido la fusión de los cartílagos de crecimiento, existe la posibilidad de un alargamiento quirúrgico de las extremidades, habiéndose conseguido incrementos de hasta 13 cm.

La endocrinopatía básica del ST es la insuficiencia ovárica derivada de la ausencia de tejido ovárico. Desde un punto de vista clínico, el tratamiento con estrógenos persigue la ***inducción de los caracteres sexuales secundarios***. Con objeto de no repercutir negativamente sobre la talla final, se propone administrar estrógenos lo más tardíamente posible (7). El tratamiento clásico consiste en la administración de etinilestradiol a partir de los 13-14 años de edad a una dosis inicial de 50 a 100 ng/kg/día que se puede ir aumentando progresivamente. La respuesta clínica se evalúa en función del volumen mamario conseguido, y es de destacar que no todas las pacientes con la misma anomalía cromosómica tienen la misma respuesta. Tras 18 o 24 meses de tratamiento con estradiol debe añadirse progesterona. En la actualidad se dispone de parches de estradiol que permiten la administración percutánea y una liberación gradual al torrente circulatorio, evitando el paso del estradiol por el hígado, con la consiguiente inactivación a estrona, llegando intacto al órgano diana. Esta forma de administración ha conseguido buenos resultados.

La ***infertilidad*** de estas pacientes ha dejado de ser ya una barrera insalvable. En la actualidad existe la posibilidad de la implantación de un zigoto mediante los programas de donación de oocitos y de fertilización *in vitro* (10, 11). El diagnóstico de ST resulta frecuentemente díficil de aceptar tanto por la paciente como por la familia. Es necesario explicar las repercusiones que ello va a tener sobre su crecimiento, pubertad y fertilidad, y las posibilidades de tratamiento que tienen. Conviene asegurar a la familia que estas niñas presentan una feminidad y un coeficiente intelectual normal, y únicamente pueden existir leves anomalías en áreas específicas de la función

cognitiva como el área espacial, destreza visual motora, capacidad de razonamiento y habilidad numérica que pueden dificultar el aprendizaje (12, 13). Por todo ello, es importante el apoyo ***psicológico*** especializado, de modo que la paciente comprenda cómo va a discurrir su crecimiento, cuándo y cómo se iniciará el desarrollo puberal y explicarle las posibilidades de fertilidad.

Disgenesia gonadal pura

Con este síndrome se definen aquellas pacientes que presentan un fenotipo femenino normal, infantilismo sexual y un cariotipo 46 XY o 46 XX (14, 15).

Disgenesia gonadal pura XX

Las pacientes con disgenesia gonadal pura (DGP) y cariotipo 46 XX son mujeres fenotípicamente normales y que clásicamente presentan talla normal, ausencia de estigmas turnerianos e infantilismo sexual con ausencia de desarrollo mamario y amenorrea primaria. Tienen genitales externos e internos femeninos con trompa, útero y vagina, pero los ovarios están reducidos a unas cintillas de tejido fibroso. Habitualmente cursan con gonadotropinas elevadas y niveles bajos de estrógenos. Algunas niñas pueden tener una moderada virilización como hirsutismo leve o clitoromegalia, y ello es debido a la actividad residual de células hiliares del ovario que responden a la hiperestimulación de las gonadotropinas produciendo testosterona. Esta posibilidad es importante tenerla presente, pues en la DGP XX es muy rara la transformación maligna de las gónadas, por lo que no está indicada la gonadectomía. Existen formas incompletas donde los ovarios pueden tener un cierto grado de funcionalidad, pero en cualquier caso limitado; esos casos pueden cursar con desarrollo mamario y feminización normal, pero finalmente presentarán amenorrea secundaria y menopausia precoz. Se han descrito DGP XX asociadas a otras manifestaciones como sordera neurosensorial (síndrome de Perault), ataxia cerebelosa y retraso mental. El diagnóstico requiere la visualización de las cintillas ováricas fibrosas mediante laparoscopia, aunque en muchos casos la ecografía es útil, y la presencia de cariotipo 46 XX (14).

Se han descrito casos esporádicos y familiares en los que el modo de presentación puede ser variable. Se ha propuesto un patrón de herencia autosómico recesivo por la frecuencia de consanguinidad; ello indicaría la existencia de un gen en algún autosoma necesario para el normal desarrollo de los ovarios y cuya alteración causaría la DGP XX (15).

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO ADQUIRIDO EN EL SEXO FEMENINO

Además de la castración quirúrgica o traumática existen una serie de situaciones en la mujer en las que se puede producir un fallo ovárico.

Ooforitis autoinmune

La ooforitis autoinmune produce lesión ovárica por infitración linfocítica. Suele restringirse inicialmente a la teca y en casos avanzados a la granulosa, dando lugar a un déficit de estrógenos, detención de la pubertad y amenorrea primaria o secundaria con menopausia precoz. En algunos casos se han detectado anticuerpos antirreceptor de LH, por lo que la inmunidad humoral también jugaría un papel. Aunque se puede presentar de manera aislada, generalmente se asocia a otras enfermedades autoinmunes como enfermedad de Addison. La ooforitis autoinmune se debe sospechar en cuadros de afectación poliglandular con amenorrea. Se ha detectado la presencia de distintos autoanticuerpos, algunos de los cuales son organoespecíficos.

Quimioterapia y radioterapia

Generalmente, la **quimioterapia** produce menos daño en el ovario que en el testículo, y el grado de lesión depende de la dosis y de la edad o estadio puberal (infantil o adulto) (16). El ovario de las niñas prepuberales y puberales es moderadamente resistente, si bien se han descrito alteraciones leves y transitorias tras la administración de dosis altas de ciclofosfamida, clorambucil y busulfán. En chicas mayores de 17 años se produce detención del desarrollo folicular, aparición de fibrosis y destrucción folicular. El daño gonadal se asocia con síntomas de insuficiencia estrogénica como amenorrea, hipoplasia endometrial, atrofia vaginal, sequedad vaginal, dispareunia, sofocos, y el estudio endocrinológico demuestra niveles altos de FSH y disminución de estrógenos.

La **radioterapia** también produce daño ovárico; dosis superiores a 50 cGy se asocian con detención de la pubertad, amenorrea, infertilidad y menopausia precoz. El ovario es más radiorresistente que el teste, ya que en cada ciclo ovárico sólo una célula germinal presenta actividad meiótica. De manera semejante, la resistencia frente a la quimioterapia del ovario de la niña o de la adolescente es mayor que el de la mujer adulta.

Fallo ovárico prematuro idiopático

También se llama menopausia prematura verdadera y se caracteriza por una precoz ausencia o disminución notable de folículos primordiales de causa desconocida (17). Los casos descritos tienen la última menstruación a los 24 años y los ovarios muestran un tamaño reducido en el que el examen microscópico muestra un estroma ovárico denso con pocos folículos o sin ellos, y con apariencia semejante a los ovarios de la menopausia.

Síndrome de resistencia ovárica

Es una forma rara de hipogonadismo hipergonadotrópico. Los criterios diagnósticos son gonadotropinas elevadas, amenorrea primaria o secundaria, presencia de numerosos folículos primordiales con detención del desarrollo folicular, cariotipo normal 46 XX, desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios, útero y vagina intactos, y resistencia a la acción de las gonadotropinas exógenas. En su patogenia se implica una molécula aberrante de FSH, un defecto del receptor de la FSH o un fenómeno autoinmune.

También existe una situación de resistencia ovárica a las gonadotropinas en el pseudohipoparatiroidismo donde, además de la insensibilidad a la PTH, existe insensibilidad a la FSH y a otras hormonas glucoproteicas.

Fallo ovárico asociado a enfermedades sistémicas

Además del fallo ovárico asociado a enfermedades autoinmunes, diferentes enfermedades **sistémicas** presentan una insuficiencia ovárica (18). Entre ellas se encuentran dos procesos con un trastorno inmunológico de fondo como el síndrome de Di George y el síndrome de ataxia telangiectasia aunque la insuficiencia ovárica no parece estar relacionada con un mecanismo autoinmune.

La **galactosemia** es el único error innato del metabolismo conocido que tiene un efecto directo sobre la función gonadal; daña los ovarios respetando la gónada masculina (19). El acúmulo de galactosa 1 fosfato podría ser tóxico para el desarrollo del ovario; se ha sugerido un fallo postnatal pero estudios experimentales en ratas indican ya una afectación prenatal con reducción del número de oocitos y ello concuerda con una elevación sérica de los niveles de FSH en los primeros meses de vida. El fallo ovárico se expresa como hipogonadismo hipergonadotrópico, con elevación de los niveles de LH, especialmente de FSH, y descenso de los niveles de estrógenos. La fre-

cuencia de insuficiencia ovárica se ha estimado hasta en el 80% de las mujeres con galactosemia.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO CONGÉNITO EN EL SEXO MASCULINO

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter (SK) es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico en el varón (20). Fue descrito inicialmente en 1942 como un síndrome caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrópico, esterilidad por azoospermia, testes pequeños y ginecomastia. Posteriormente se observó el cariotipo 47 XXY, definiéndose el síndrome como disgenesia gonadal con un exceso de gonosomas: dos o más cromosomas X y uno o más cromosomas Y. La frecuencia del SK es de 1 caso por cada 1.000 recién nacidos varones pero se estima que su frecuencia es mayor, posiblemente en torno a 1 caso por cada 500 concepciones masculinas. Entre varones con retraso mental moderado su frecuencia es de 8 casos por 1.000.

La anomalía cromosómica más frecuente es la fórmula 47 XXY (80%), pero se han descrito otras variantes como cariotipo normal, 48 XXXY, mosaicismos (47 XXY/46 XY; 47 XXY/46 XX; 47 XXY/46 XY/45 X) y formas con más de un gonosoma X o Y (48 XXYY o 47 XXY/46 XX/poli X). Son varones con masa de Barr presente. La aparición de más de dos cromosomas X ocasiona una patología que se diferencia del cuadro clásico del SK y se denomina polisomía X del varón (48 XXXY, 49 XXXXY) (21).

Conceptualmente, los mosaicismos tienen una forma más moderada de disgenesia gonadal. Se ha descrito la asociación entre 47 XXY y síndrome del X frágil. La fórmula XXY es secundaria a la no disyunción del cromosoma X durante la primera o segunda división meiótica o por la no disyunción mitótica del zigoto. En el 53% de los casos ha ocurrido una no disyunción paterna en la primera división meiótica; el 34% es por una no disyunción materna en la primera división meiótica, y en el 9% es por una no disyunción materna en la segunda división meiótica. Solamente el 3% es debido a una no disyunción de la mitosis del zigoto. La frecuencia del SK aumenta con la edad materna al existir más frecuencia de alteraciones en la primera meiosis.

Generalmente, el SK suele pasar inadvertido durante la época ***prepuberal*** ya que no tiene sintomatología clínica (14, 15). En ocasiones, la presencia de criptorquidia bilateral, micropene, malformaciones genitales como hipospadias o la presencia de una facies especial en un niño con un CI «bor-

derline» puede llevar a su sospecha (véase tabla 2 (20)). La talla al nacimiento es normal y la velocidad de crecimiento suele aumentar a partir de los 4-5 años, de modo que los niños tienen ya en la infancia hábito eunucoide con un segmento inferior desproporcionadamente largo. Algunas variantes de SK se asocian con talla baja como 49 XXXXY y varones 46 XX. En la infancia el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-testículo es normal y generalmente se observa una respuesta normal o ligeramente elevada al test de LHRH. Los niveles de testosterona son bajos como corresponde a la prepubertad y responden a la estimulación con hCG.

Si bien la ***inteligencia*** suele ser normal, la puntuación del CI está disminuida sobre todo por afectación del área verbal; el retraso en el lenguaje puede ser precoz, tienen dificultades en el aprendizaje y generalmente el rendimiento escolar es pobre. Los pacientes con cariotipo 48 XXXY o 49 XXXXY tienen un retraso mental mucho más marcado y presentan una

TABLA 2. — Características clínicas, frecuencia (%) y anomalías asociadas en el síndrome de Klinefelter

Signos mayores	**%**
Testes pequeños	100
Gonadotropinas elevadas en la pubertad	92
Azoospermia	90
Vello pubiano disminuido	88
Talla alta con eunucoidismo	81
Retraso mental	51
Ginecomastia postpuberal	41
Anomalías asociadas	
Cúbito valgo, sinostosis radiocubital, coxa valga, pectus excavatum	
Clinodactilia, cuarto metacarpiano corto	
Hipertelorismo, paladar ojival, paladar hendido, micrognatia, dismofia y alteraciones dentales, mentón pequeño, mandíbula triangular, epicantus	
Criptorquidia, escroto bífido, hipospadias	
Distrofia muscular, fatiga, varices	
Cardiopatías congénitas, tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, comunicación inteventricular	

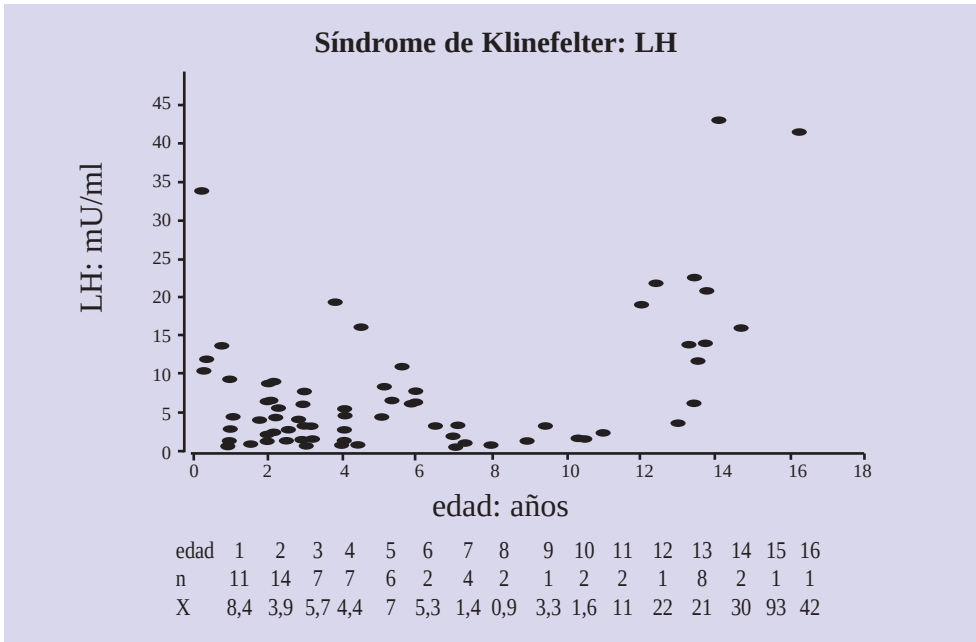


FIG. 5. — Niveles de LH tras estimulación con LHRH en el síndrome de Klinefelter

facies más dismórfica. Los niños pueden mostrar trastornos emocionales y de la personalidad con hiperactividad y agresividad. Debido a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz se ha propuesto la práctica del cribaje neonatal mediante la detección de la masa de Barr en la mucosa bucal de los recién nacidos varones y posterior confirmación con el cariotipo. Mediante este programa, en el Hospital Infantil Miguel Servet se detectaron 30 casos durante el período 1980-1992, lo que equivale a una frecuencia observada de 1 caso por cada 1.000 recién nacidos varones, semejante a la esperada.

Pueden iniciar un ***desarrollo puberal*** espontáneo con aparición de vello pubiano, pero lo más habitual es el hallazgo de una pubertad retrasada o no progresiva. Los testículos permanecen pequeños, son de consistencia firme y por lo general no progresan más allá de 4-5 ml. El pene suele ser de longitud normal o en el límite inferior. Tienen unas proporciones eunucoides con una relación segmento inferior/segmento superior superior a 1; alcanzan una talla final superior a la talla genética, debido especialmente a la maduración ósea retrasada. La función sexual es aparentemente normal, aunque debido a la azoospermia existe infertilidad. Presentan ginecomastia hasta en un 60% de los casos debido una relación testosterona/estradiol baja por una conver-

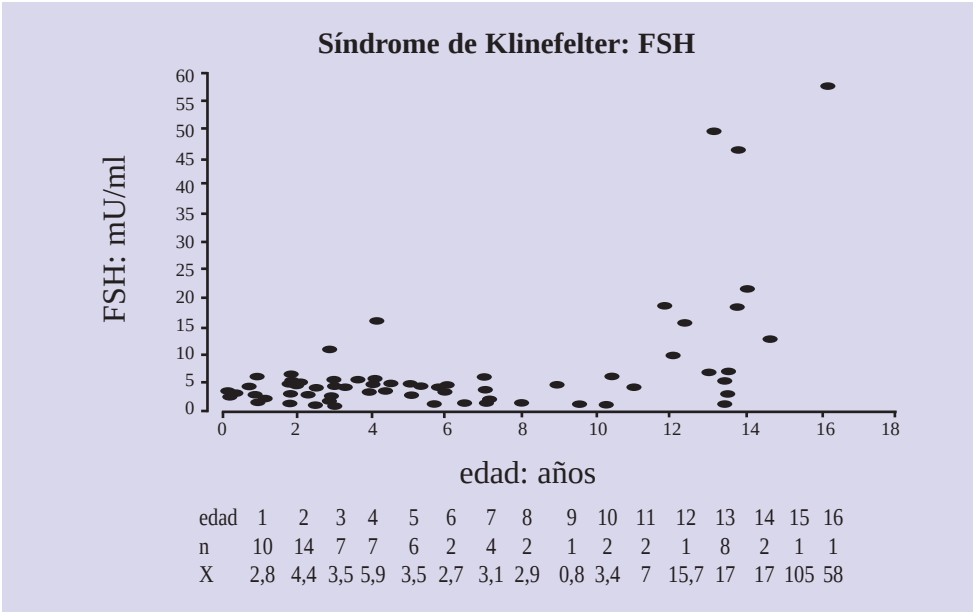


FIG. 6. — Niveles de FSH tras estimulación con LHRH en el síndrome de Klinefelter

sión periférica de testosterona en estradiol, pero sobre todo por una menor producción de testosterona por el testículo que, junto a niveles elevados de globulina transportadora de las hormonas sexuales, determina una disminución de la testosterona libre (22). Suelen presentar una obesidad moderada de tipo ginoide. El riesgo de cáncer de mama es 20 veces superior que en la población normal; se han descrito casos de tumor mediastínico de células germinales productor de hCG que puede ocasionar un cuadro de pubertad precoz. Durante la adolescencia los niveles de FSH se elevan llamativamente, en especial a partir de los 14 años, mientras que la LH puede ser normal o elevarse discretamente en función de los niveles de testosterona. En las figuras 5 y 6 se muestran, respectivamente, los niveles máximos de LH y FSH tras estimulación con LHRH en una serie de pacientes del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. La máxima respuesta se obtiene durante la adolescencia. La testosterona suele estar en los valores bajos, y se estimula parcialmente por la hormona coriogonadotropínica humana (hCG). La figura 7 muestra los niveles de testosterona basal y tras estimulación con HCG en una serie de casos del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

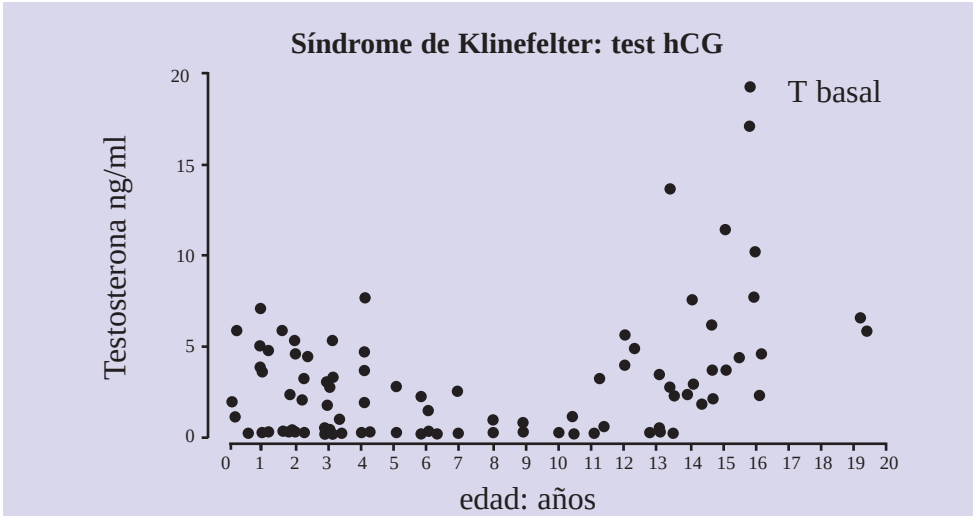


FIG. 7. — Producción de testosterona en el síndrome de Klinefelter

En la edad ***adulta*** presentan signos de involución testicular, generalmente a partir de los 30 años (23). Tienen una disminución de la libido; los niveles de testosterona basal y tras hCG están claramente disminuidos y las gonadotropinas basales y tras estímulo con LHRH son altas. Los niveles de inhibina son normales pero relativamente bajos en comparación con los valores de FSH. Los pacientes con SK tienen mayor morbimortalidad que la población normal por procesos neoplásicos, osteoporosis, obesidad, hiperlipemia, insulinorresistencia y mayor predisposición a tener enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso. En los varones poli X la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es mayor que en la población normal, posiblemente secundaria al exceso relativo de estrógenos.

La ***histología*** del testículo demuestra una atrofia testicular. Existe hialinización, esclerosis y fibrosis de los túbulos seminíferos que llevan a la pérdida del epitelio germinal y a la ausencia de espermatogénesis o azoospermia (23). La fibrosis de los túbulos determina la pérdida de las células de Sertoli; suele existir hiperplasia de las células de Leydig que aparecen formando acúmulos pero se comportan como hipofuncionantes.

Se aconseja la instauración de un ***tratamiento*** precoz con testosterona depot, a partir de los 11-12 años de edad ósea, a una dosis inicial de 50 mg cada 3 semanas, especialmente en los niños con producción escasa de testosterona y proporciones eunucoides, para ir aumentando gradualmente en función de la situación del paciente (24). Ello se ha asociado con una mejor vi-

rilización puberal (tamaño del pene, masa muscular, vellosidad), crecimiento más normal (se atenúa el hábito eunucoide), menor tendencia a la osteoporosis, mejor rendimiento escolar y mejoría psíquica en la esfera psicoemocional. El tratamiento en los adultos se basa en la administración de preparados depot de testosterona a una dosis entre 100-250 mg cada 3-4 semanas (25). La realización de un diagnóstico precoz permite realizar un seguimiento del área psicomotora, instaurar medidas preventivas si es necesario, orientar adecuadamente a la familia y realizar un apoyo escolar y psicológico (26). En algunos casos es necesario el tratamiento quirúrgico para la ginecomastia, criptorquidia o malformaciones genitales asociadas.

Variantes del síndrome de Klinefelter

Los mosaicismos y las polisomías X se denominan «variantes del SK» y representan un 10-20% de los pacientes (21). El mosaicismo más frecuente es el 46 XY/47 XXY, siendo rara la aparición de más de dos líneas celulares. Los mosaicismos presentan una forma clínica más atenuada y en casos 46 XY/47 XXY se ha descrito descendencia. Los pacientes con poli X (48 XXXY, 48 XXYY o 49 XXXXY) presentan un marcado hipogenitalismo con criptorquidismo, retraso mental, dismorfia facial y anomalías esqueléticas con retraso del crecimiento y baja talla. La polisomía 49 XXXXY, tres cromosomas X extras, fue descrita por Fraccaro y se caracteriza por bajo peso al nacer, microcefalia, dismorfia craneofacial, hipogenitalismo marcado (micropene, escroto hipoplásico, criptorquidia), atrofia testicular con escasas células de Leydig, malformaciones viscerales (renales) y óseas (sinostosis radiocubital con dificultad de los movimientos del codo, deformidades vertebrales).

Varones XX

Este síndrome presenta una disgenesia gonadal semejante al síndrome de Klinefelter que hace estériles a los pacientes (14). El mecanismo patogénico consiste en un intercambio anormal entre los cromosomas X e Y durante la meiosis paterna; en el 80% de los casos se encuentran fragmentos de cromosoma Y traslocados en el brazo corto del cromosoma X y/o se detecta la presencia del gen SRY que codifica el factor determinante de la diferenciación testicular. El cuadro clínico es semejante al SK; es frecuente el hipogenitalismo e incluso la ambigüedad genital, y es más rara la presencia de trastornos de conducta y de retraso mental. El hipogonadismo con

ausencia de pubertad e infertilidad lleva a la sospecha diagnóstica; hormonalmente existe un hipogonadismo hipergonadotrópico con cifras bajas de testosterona.

Disgenesia gonadal pura XY

Esta forma de disgenesia gonadal fue descrita por Swyer en 1955 y, al igual que la DGP XX, son pacientes con fenotipo femenino, genitales externos e internos normales con presencia de vagina, trompa y útero, pero las gónadas están reducidas a unas bandas fibrosas (27). Cursan típicamente con infantilismo sexual, amenorrea primaria, ausencia de estigmas turnerianos y talla normal o a veces alta, ya que la ausencia de esteroides gonadales produce un cierre tardío de las epífisis. Algunas formas incompletas pueden presentar cierto grado de ambigüedad sexual. El cariotipo es necesario para el diagnóstico, 46 XY sin mosaicismos, pero se puede detectar por la ausencia de masa de Barr en una mujer. Es necesaria la realización de una ecografía y también de laparoscopia para comprobar la presencia de las cintillas gonadales.

Desde un punto de vista conceptual, la DGP XY es una forma de pseudohermafroditismo masculino en el que la gónada indiferenciada no evoluciona correctamente hacia testículo. Se le llama disgenesia gonadal porque tiene lugar una rápida y precoz degeneración de las gónadas, y pura por-que el cariotipo es 46 XY; también se denomina ***«mujeres XY»***. Esta gónada disgenética no puede realizar ninguna de las funciones testiculares; no se produce ni testosterona ni factor antimulleriano, y los genitales no se diferencian en sentido masculino. Sin embargo, al llegar la pubertad las células hiliares remanentes pueden secretar ciertas cantidades de testosterona y originar moderada virilización, como hipertrofia de clítoris. Los testículos disgenésicos pueden sufrir transformación neoplásica entre un 15 y un 40% de los casos; por ello se debe realizar una gonadectomía profiláctica en el momento del diagnóstico. En ocasiones, si se diagnostica tardíamente, pueden presentarse tumores gonadales avanzados (gonadoblastomas, disgerminomas). En estas pacientes la presencia de inicio de desarrollo mamario debe hacer pensar en un tumor gonadal productor de estrógenos.

Entre las ***causas patogénicas*** que se proponen se han involucrado la existencia de mutaciones en el gen SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo) codificador del TDF (factor determinante de la diferenciación testicular); inactividad del TDF; fallo en los receptores del TDF y alteración en genes ubicados en el cromosoma X o en autosomas que impidan la normal expresión y actividad del TDF (14). En algunas pacientes se ha demos-

trado por técnicas moleculares la existencia de deleciones del brazo corto del cromosoma Y (Yp-) y se han detectado hasta veinte mutaciones distintas del SRY. En pacientes con Yp- se pueden encontrar algunos estigmas turnerianos aunque la talla es normal; se ha sugerido que próximo al gen SRY existiría un gen con acción anti-turner y que faltaría en estas pacientes. Histológicamente, en la gónada disgenésica se han descrito dos tipos de hallazgos. En un caso la gónada estaría formada por estroma tipo ovárico indiferenciado, y en otros los restos gonadales tendrían estructuras semejantes al teste indiferenciado. En el primer grupo, la gónada se diferenciaría inicialmente en ovario, pero la ausencia de un cromosoma X, como en el ST, causaría una involución fibrosa y ello se debería a una posible mutación en el gen SRY. En el segundo, la gónada sería capaz de diferenciarse incialmente hacia teste pero fallaría precozmente por existir un fallo en la actividad del TDF.

La DGP XY se ha asociado a una herencia ligada al X, autosómica dominante limitada al sexo o autosómica recesiva con aparición de casos familiares de diferente expresión clínica. Se han descrito asociaciones con otras malformaciones como displasia renal. El tratamiento es sustitutivo con estrógenos y progestágenos, siendo irreversible la esterilidad.

Síndromes de regresión testicular

Con el término de síndrome de regresión testicular se incluyen una serie de trastornos caracterizados porque en un momento determinado del desarrollo fetal y por un mecanismo desconocido, tiene lugar la regresión de la gónada que teóricamente estaba programada en orientación testicular al ser sujetos 46 XY. El cese de la función testicular produce una serie de anomalías en el desarrollo de los genitales externos e internos que se correlacionan con el momento en el que ocurrió la involución (28, 29). Clásicamente se le ha conocido como síndrome de los testículos desaparecidos o *vanishing testicular syndrome*. Cuanto más precoz sea la involución o regresión testicular, más marcados serán los efectos sobre los genitales. Se conocen cuatro formas clínicas de presentación (14, 30).

Si la noxa ocurre antes de la octava semana de gestación se produce el síndrome de Swyer o ***disgenesia gonadal pura XY***. No existe ningún signo de función testicular, ni antimulleriana ni androgénica; son las mujeres XY.

Si la lesión testicular ocurre entre la semana 8 y la 12 (período crítico de la diferenciación sexual) se origina el verdadero agonadismo o ***síndrome de agenesia gonadal XY***. Los pacientes agonadales tiene cariotipo 46 XY, genitales externos femeninos o ambiguos y una diferenciación variable de los

conductos genitales que oscilan desde ausencia completa de estructuras mullerianas y wolffianas hasta un desarrollo parcial e incompleto de los mismos. Frecuentemente no tienen estructuras mullerianas, pero sí wolffianas, por lo que se supone que el tejido testicular tuvo suficiente actividad como para producir hormona antimulleriana pero no como para producir testosterona por agenesia o hipoplasia de las células de Leydig.

La ***anorquia congénita*** es una situación que consiste en la ausencia de testículos al nacimiento. Es poco frecuente, 1 por cada 20.000 recién nacidos varones. Existe escroto vacío, pene normal al nacimiento y carecen de estructuras mullerianas. En este caso, el cese de la función testicular ha ocurrido después de la fase crítica de la diferenciación sexual y una vez que se ha producido la diferenciación completa de los genitales externos, es decir, entre las semanas 12 y 14. Se desconoce la causa real, si bien se sugiere que pueda deberse a un trauma, torsión u oclusión vascular en la etapa fetal. Existe un hipogonadismo hipergonadotrópico con LH y FSH elevadas precozmente y testosterona basal y tras hCG bajas, indicando la ausencia de tejido testicular. Ello hace el diagnóstico diferencial con la criptorquidia bilateral; puede existir cierta respuesta a la estimulación con hCG indicando la existencia de células de Leydig dispersas. Existe un retraso puberal pero los andrógenos suprarrenales son normales para la edad ósea.

El ***síndrome de los testículos rudimentarios*** fue descrito por Bergadá en 1962, y se caracteriza por asociar testes pequeños, criptórquidos, acompañados de micropene frecuentemente hipospádico con hipoplasia de los cuerpos cavernosos y vasos deferentes. Existe una insuficiencia mixta tubular e intersticial con inmadurez de los túbulos seminíferos y disminución de las células de Leydig. La producción de testosterona tras estímulo con hCG es insuficiente en todas las edades. En este caso, la regresión testicular se produce después de la semana 14, de manera semejante a la anorquia congénita, pero de forma incompleta.

La coexistencia de anorquia congénita y de otras formas de regresión testicular entre miembros de una misma familia muestra la relación que existe entre estos procesos, de posible predisposición genética, y se ha sugerido para ellos un patrón de herencia autosómica recesiva o ligada al sexo. El tratamiento del varón con anorquia congénita o testes rudimentarios pretende inducir el desarrollo puberal para que consiga una talla normal adulta y una actividad sexual normal. El momento de iniciar el tratamiento es crucial, ya que si se empieza tardíamente se puede desarrollar hábito eunucoide. Generalmente se usan preparados de testosterona depot a la edad ósea de 12-13 años a una dosis inicial de 50 mg al mes para aumenar a 100 mg al si-

guiente año y en la edad adulta a 250 mg cada 3-4 semanas. La implantación de prótesis testiculares se realiza después de haber conseguido un buen desarrollo del escroto y es necesaria para el bienestar psicológico del paciente.

Trastorno de la biosíntesis hormonal

Los bloqueos enzimáticos de la síntesis de testosterona también suponen una situación de fallo gonadal primario, por lo que se pueden incluir dentro de los hipogonadismos hipergonadotrópicos (15). El déficit de 17 hidroxilasa, que cataliza la hidroxilación de pregnenolona y progesterona, y de 17 reductasa/17-20 liasa, que cataliza la escisión de la 17 OH pregnenolona o 17 OH progesterona, son causa de infantilismo sexual por falta de síntesis de testosterona. El déficit de 17 hidroxilasa en el varón cursa como un cuadro de pseudohermafroditismo masculino; suele ir asociado con sintomatología de insuficiencia de cortisol; hay exceso de mineralocorticoides y cursa con hipertensión. El déficit parcial se asocia con situación de intersexo. El déficit de 17 reductasa afecta a la síntesis de andrógenos y cursa como pseudohermafroditismo masculino. Estos trastornos clásicamente se incluyen dentro de los trastornos de la diferenciación sexual (28, 29).

Otros

Conceptualmente también se pueden incluir dentro de los fallos gonadales primarios la disgenesia gonadal X/XY y variantes (cursan con virilización parcial y genitales ambiguos) y el hermafroditismo verdadero.

Disgenesia gonadal parcial o mixta

Esta entidad se caracteriza porque en el cariotipo existe al menos una línea celular XY y, por lo tanto, existe una ***determinación testicular parcial o incompleta***. La gónada fetal no se diferencia en un testículo normal y la histología de la gónada es muy variable, con presencia de tejido ovárico y/o testicular indiferenciado. Las gónadas disgenésicas serían ovotestes en la etapa fetal. El grado de diferenciación puede ser diferente en ambas gónadas, y existir en un lado una cintilla fibrosa y en otro un testículo indiferenciado, por ello se llama DG asimética o mixta, o existir en ambos lados un testículo disgenésico, por lo que se les incluye también dentro de los pseudohermafroditismos masculinos disgenésicos. En el cariotipo es frecuente encontrar más de una línea celular, como 45 X/46 XY, pero puede encontrarse cualquier fór-

mula con la presencia de un cromosoma Y estructuralmente normal o anormal (31).

Las gónadas son testículos disgenésicos con un grado variable de funcionalidad de las células de Sertoli y de Leydig, con capacidad secretora reducida, que determina una virilización incompleta. Clínicamente es posible cualquier situación de ambigüedad sexual. Generalmente existe una buena correlación entre el desarrollo de los genitales internos y el de la gónada homolateral. Si existe una línea celular 45 X pueden existir estigmas turnerianos. Es en la adolescencia cuando se pone de manifiesto un aumento de las gonadotropinas con producción variable de andrógenos. El riesgo de malignización es elevado, por lo que está indicada la gonadectomía preventiva. Al llegar la pubertad se deben administrar estrógenos y progestágenos de forma cíclica de un modo semejante al ST. Si los pacientes han sido educados como varones se debe administrar testosterona, bajar los testes al escroto y vigilar la aparición de tumores.

Existen situaciones de DG parcial o mixta asociada a diversas ***malformaciones*** como síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, disgenesia gonadal, ambigüedad y retraso mental) o síndrome de Denys-Drash (insuficiencia renal, genitales ambiguos por disgenesia gonadal y tumor de Wilms).

Hermafroditismo verdadero

Se define como la presencia en una misma persona de tejido testicular y ovárico. En realidad, es una forma de disgenesia gonadal, pues ambos tejidos son histológica y funcionalmente anormales (14). El cariotipo es variable; con frecuencia existe la fórmula 46 XX y más raramente se detectan mosaicismos 46 XX/46 XY, 46 XX/47 XXY, 45 X/46 XY o cariotipo 46 XY. Generalmente, la clínica está parcialmente relacionada con la fórmula cromosómica. En los pacientes con fórmula 46 XX la presencia de tejido testicular se debe a la presencia oculta del gen SRY por traslocación o a mutación de genes autosómicos o del cromosoma X que permiten la determinación incompleta testicular en ausencia de SRY, o a la existencia de una línea celular ignorada oculta.

Las gónadas se pueden localizar en cualquier zona, labioescrotales, inguinales o intraabdominales, y casi siempre se puede palpar una gónada. El hermafroditismo, en función de la anatomía gonadal, puede ser alterno (ovario en un lado y teste en otro), bilateral o unilateral (tejido testicular y ovárico, ovotestes, en dos o un lado); el ovotestes es lo más frecuente. Al nacer, cuando ambos tejidos gonadales están separados, pueden ser histológica-

mente normales, pero con el tiempo tienden a degenerar. La sintomatología es variable y admite cualquier grado de ambigüedad sexual, tanto de los genitales externos como internos. Existe una cierta correlación entre la estructura anatómica de la gónada y los genitales internos de ese lado. Clínicamente se sospecha por la presencia de ambigüedad sexual en el neonato. En raras ocasiones los genitales externos son masculinos o femeninos casi normales, si bien pueden existir hipospadias, criptorquidia, micropene o hipertrofia de clítoris. Al llegar la pubertad pueden aparecer signos de virilización en una mujer, como hipertrofia de clítoris o hirsutismo, o de feminización en un varón, como ginecomastia o detención del desarrollo puberal. La elección del sexo depende de los genitales externos. En la pubertad es necesario administrar esteroides sexuales.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO ADQUIRIDO EN EL SEXO MASCULINO

Castración

Se puede producir la atrofia testicular por castración traumática o quirúrgica como consecuencia de una orquidopexia, herniotomía, por extirpación de un tumor testicular o por torsión. Para producir hipogonadismo las lesiones deben ser bilaterales. En el examen físico se suelen palpar en escroto dos nódulos pequeños de consistencia firme y, en algunos casos, si hay función residual de las células de Leydig, puede estimularse con hCG (32).

Orquitis

Es causa frecuente de insuficiencia testicular adquirida. La forma más típica se produce en el curso de una parotiditis, siendo poco frecuente la afectación bilateral (12%). Afecta fundamentalmente a la función tubular de la espermatogénesis y menos a las células de Leydig. Tras la pubertad, que se produce normalmente, se constata una disminución de la fertilidad (32).

Quimioterapia y radioterapia

El tratamiento con ***inmunosupresores y quimioterápicos*** puede producir daño testicular que afecta primordialmente a la función tubular; aparece disminución del volumen testicular y atrofia testicular (los túbulos seminíferos corresponden al 80% del volumen) con azoospermia u oligospermia, dis-

minución de la movilidad de los espermatozoides y elevación de los niveles de FSH. Histológicamente se observa aplasia germinal, completa o incompleta, maduración incompleta de las espermatogonias, túbulos atróficos y fibrosis peritubular (16). Existe en menor medida un daño de las células de Leydig. Estas lesiones se pueden observar ya en la edad prepuberal.

La ciclofosfamida, el clorambucil y las mostazas nitrogenadas, como agentes alquilantes inespecíficos, son agentes potencialmente lesivos para el epitelio germinal. El efecto depende de la dosis y de la duración. Cuando se usan dosis de ciclofosfamida superiores a 3 mg/kg y durante un período de más de 3 meses, los pacientes suelen desarrollar oligo o azoospermia. El efecto acumulativo de la dosis también tiene un efecto perjudicial, de manera que dosis totales superiores a 18 g llevan a la azoospermia. Existe un porcentaje variable de pacientes que suele recuperar la función germinal tras un intervalo libre, dependiendo de la dosis total recibida y de la duración del tratamiento. Se piensa que hasta un 43% de los pacientes tratados durante la infancia con ciclofosfamida presentarán disminución de la espermatogénesis tras un período de seguimiento de 10 años.

La ***radioterapia*** puede afectar al epitelio tubular ya que las células germinales son muy sensibles a las radiaciones. El efecto lesivo de la radioterapia se debe al daño producido por los radicales libres en el ADN; por ello, las células en mitosis o en fase S (síntesis de ADN) son las más sensibles. El daño depende de la dosis, del estadio de desarrollo de la célula germinal y del estadio puberal. Los pacientes que reciben 30 cGy como dosis total pueden presentar una oligospermia temporal; entre 30 y 100 cGy se produce una recuperación en el 25% de los pacientes al cabo de un año, y por encima de estas dosis la recuperación es muy improbable. El umbral de dosis nociva sería los 50 cGy a nivel pélvico (por irradiación espinal, abdominal o total). Clínicamente aparecen testes pequeños con niveles elevados de FSH. El epitelio germinal en la edad prepuberal también es radiosensible aunque el daño es díficil de evaluar hasta que el niño entra en pubertad. El intervalo entre la exposición y el desarrollo de la azoospermia también es dosis-dependiente. La radiación puede afectar a las células de Leydig aunque son más resistentes que el epitelio germinal. Se acepta que una dosis superior a 1.200 cGy ya es susceptible de causar daño en la célula de Leydig y provocar retraso o detención de la pubertad. La producción de testosterona después de la irradiación testicular bilateral prepuberal es variable; para una misma dosis, las células de Leydig prepuberales son más sensibles al daño radioterápico que las células del adulto. Generalmente, la producción de inhibina también está disminuida.

Síndrome de Del Castillo

Es un síndrome heterogéneo que asocia azoospermia con función normal de las células de Leydig; se englobaría dentro de las disgenesias tubulares. Las células de Sertoli son normales pero pueden involucionar. En su patogenia se involucran mecanismos traumáticos, inflamatorios o autoinmunes.

SÍNDROMES QUE SE ASOCIAN CON HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO

En ambos sexos diversos síndromes polimalformativos pueden cursar con hipogonadismo hipergonadotrópico, siendo el más característico el síndrome de Noonan.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan asocia muchas de las características del ST; se le llama también ***«pseudoturner»***, y se puede presentar tanto en niños como en niñas, pero siempre con cariotipo normal, 46 XY o 46 XX (33). Las mujeres presentan una función ovárica normal, pero en los varones es frecuente la existencia de una criptorquidia bilateral con testículos hipoplásicos y afectación tanto de la línea germinal como de las células de Leydig, lo que les hace ser estériles. Puede tener una presentación familiar con herencia autosómica dominante, generalmente a través de la mujer, y variabilidad de presentación.

El fenotipo es muy típico. Es frecuente talla baja con retraso de la edad ósea, cuello alado, hipertelorismo, raíz nasal ancha, inclinación antimongoloide, boca en carpa, paladar alto, maloclusión dentaria, implantación baja de los pabellones auriculares, pectus excavatum, alteraciones vertebrales y cúbito valgo.

El 70% tiene alteraciones cardíacas, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar valvular y posteriormente los defectos de tabique. El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se encuentra retrasado, pudiendo presentar una pubertad normal o anormal. Histológicamente, en el varón es típica la disminución del diámetro tubular y del índice de fertilidad en la edad prepuberal y la afectación de la espermatogénesis en la edad adulta; en las mujeres se han descrito ovarios disgenésicos. Lo habitual es el fallo gonadal

primario con elevación de las gonadotropinas durante la adolescencia. Se han descrito distintas endocrinopatías asociadas como déficit de GH o alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario. Pueden tener trastornos del comportamiento y dificultad en el aprendizaje. Se han comunicado alteraciones cutáneas (nevus), urológicas, neurológicas (neurofibromatosis), oculares, linfáticas (linfedema) y coagulopatías. El tratamiento es sintomático; incluye la práctica de consejo genético y la corrección quirúrgica de las malformaciones asociadas. En caso de retraso puberal en el varón es necesaria la administración de testosterona, y en relación con la utilidad de la hormona de crecimiento para la talla baja no existen resultados definitivos. En determinados pacientes está indicado un apoyo psicológico.

Otros

Existe una serie de síndromes que pueden asociar un hipogonadismo por insuficiencia gonadal (1, 34, 35):

Distrofia muscular miotónica de Steinert: miotonía, atrofia muscular, cataratas, diabetes, retraso mental, diabetes tipo II, función testicular normal hasta la vida adulta y posteriormente atrofia testicular.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: talla baja, retraso mental, orejas bajas, microcefalia, sindactilia, micropene, hipospadias, criptorquidia.

Síndrome de Weistein: ceguera por retinitis pigmentaria, sordera, obesidad, talla baja, hipoplasia germinal con células de Leydig normales.

Síndrome de Werner*:* envejecimiento prematuro, talla baja, cataratas, atrofia testicular con testes y pene pequeño, esterilidad.

Ataxia-telangiectasia o síndrome de Louis Barr: ataxia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y en conjuntivas, inmunodeficiencia humoral y celular.

Síndrome de Bloom*:* exantema facial telangiectásico, hipersensibilidad a la luz, hipogonadismo.

Síndrome de Alström*:* talla baja, retraso mental, obesidad, sordera, retinitis pigmentaria, diabetes, nefropatía, atrofia testicular.

TRATAMIENTO

Ante una situación de hipogonadismo hipergonadotrópico siempre se debe investigar la causa subyacente. Para ello es imprescindible realizar una historia clínica exhaustiva, exploración física minuciosa y descartar todas las

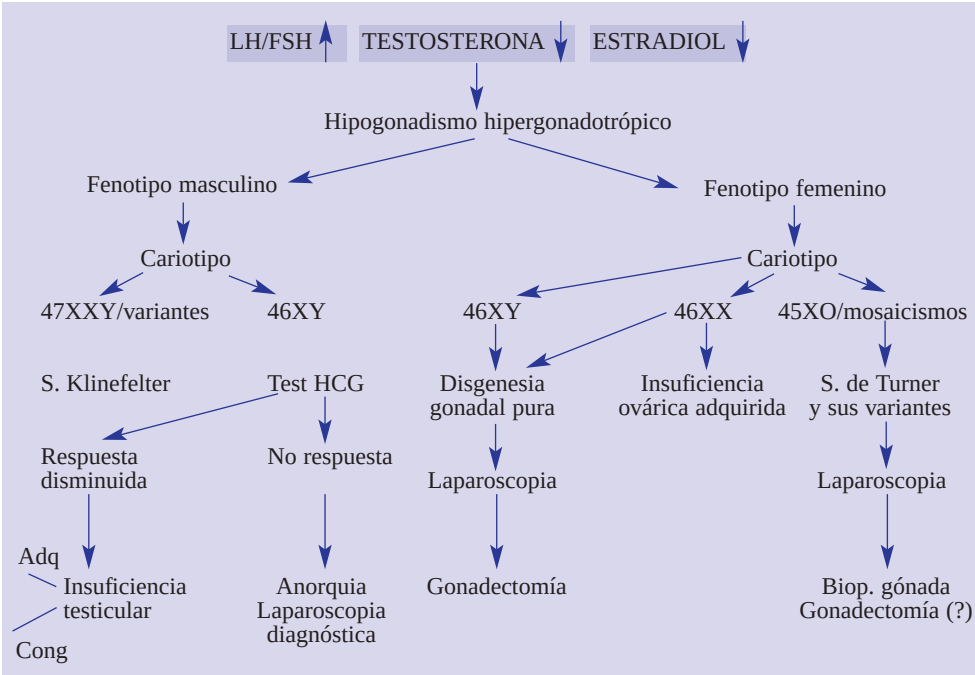


FIG. 8. — Diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipergonadotrópico

causas posibles de hipogonadismo hipergonadotrópico para poder realizar si es posible un tratamiento etiológico. En la figura 8 se expone un algoritmo diagnóstico (15). Los objetivos del tratamiento son: desarrollar los caracteres sexuales secundarios; acelerar el crecimiento, inducir el estirón puberal y optimizar la talla adulta; evitar el daño psicoemocional del retraso puberal; asegurar una libido y una potencia sexual normales y conseguir fertilidad en aquellos casos que sea posible a través de programas de donación de óvulos y fertilización *in vitro*. Es necesario un tratamiento multidisciplinar que cubra la patología asociada, así como los trastornos psicológicos y emocionales del paciente (1).

Inducción y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios: esteroides sexuales

El tratamiento con esteroides sexuales es la única opción terapéutica que se dispone, ya que por definición, al existir un fallo gonadal primario, no responden al tratamiento con gonadotropinas.

En el **varón** la ***testosterona*** es un tratamiento eficaz para la inducción de los caracteres sexuales secundarios y para la estimulación del crecimiento lineal (36, 37). Existen varios preparados y varias vías de administración. Los ésteres de testosterona de acción prolongada, como el *enantato de testosterona*, que se administran por vía intramuscular, son absorbidos lentamente y se metabolizan como la testosterona endógena, por lo que son la forma preferida para el tratamiento prolongado. Estudios en hombres eugonadales e hipogonadales han demostrado que tras la inyección de 200 mg i.m. se producen picos suprafisiológicos de los niveles de testosterona sérica entre 6 y 24 horas después de la inyección, y retornan al valor basal al noveno día. Los niveles de LH y FSH plasmáticos son parcialmente suprimidos y vuelven al valor basal al día 14º. Los andrógenos 17-alkilatados como la *metiltestosterona* no pueden ser utilizados durante tiempo prolongado porque su metabolismo y excreción son diferentes a los de la testosterona endógena; sólo una pequeña fracción es glucuronizada y la mayoría se excretan por bilis y pueden producir colestasis, tumores hepáticos y efectos adversos sobre las lipoproteínas. Cuando se utilizan ésteres de acción corta como el *propionato de testosterona* resulta difícil alcanzar niveles homogéneos de testosterona plasmática en un período de varias semanas. El *undecanoato de testosterona* ha demostrado ser efectivo por vía oral. Tiene el inconveniente de que su absorción no depende solamente de la dosis sino también de la ingesta de grasa y de la cantidad de quilomicrones. La *testosterona en esférulas de aplicación subcutánea* ha sido utilizada durante muchas décadas y ha demostrado proporcionar niveles adecuados de testosterona sérica durante varias semanas. Sin embargo, requiere inserción con trocar, que es un procedimiento doloroso y tiende a expulsarse espontáneamente, por lo que no ha tenido predicamento a pesar de que los niveles de testosterona que se alcanzan son predecibles, uniformes y proporcionados a la dosis administrada. La testosterona también se puede aplicar por *vía transdérmica en parches* aplicados en la piel escrotal. Tiene características farmacocinéticas favorables, ya que produce un incremento de los niveles séricos de testosterona dosis-dependiente. Tras su aplicación, el nivel de testosterona aumenta rápidamente dentro de los valores normales, alcanzando un pico 2-6 horas después, y es seguido de una disminución gradual de valor hipogonadal a las 24 horas; por ello, los parches deben aplicarse diariamente. Tienen el inconveniente de que producen un aumento relativo de dihidrotestosterona debido probablemente a la acción de la 5 α-reductasa de la piel escrotal. Este inconveniente puede evitarse aplicando otro tipo de membranas para aplicación transdérmica en piel no genital, como la espalda. Otras formulaciones, como las *microesférulas biodegrada-*

bles de testosterona, que permiten mantener niveles medios de testosterona total y libre normales durante 70-77 días, o el *bucilato de testosterona*, éster de larga actividad, cuyos datos preliminares muestran que dosis de 600-1.000 mg producen concentraciones séricas de testosterona uniformes durante 12-16 semanas, son de uso limitado ya que existe una experiencia limitada.

En el momento actual la mayoría de los autores utilizan en adolescentes enantato de testosterona, ya que en ellos es importante que las dosis y los niveles de testosterona alcanzados sean adecuados durante el período de crecimiento y desarrollo. Con respecto a la dosis, el tratamiento sustitutivo debe remedar lo más exactamente posible la producción e incremento puberal de la testosterona plasmática. La pauta que más imita el desarrollo puberal fisiológico es la siguiente: dosis inicial a la edad ósea aproximada de 12,5 años de 50 mg/mes (35 mg/m^2/mes) durante seis meses, seguida de 100 mg/mes (70 mg/m^2/mes) un año, continuando con 250 mg/mes (150 mg/m^2/mes). También se han propuesto el uso de dosis de 50-100-200 mg/mes para el primero, segundo y tercer año, respectivamente, iniciando el tratamiento a la edad ósea de 11 años (método de Greulich y Pyle) o 12 años (método de Tanner).

En algunos tipos de hipogonadismo hipergonadotrópico, en los que la producción de testosterona es suficiente hasta los 20-25 años de edad como en el síndrome de Klinefelter, se podría esperar un tiempo, determinando los niveles séricos de testosterona hasta que se sitúen por debajo de los límites normales. No obstante, muchos autores son partidarios de tratar con testosterona a todos los chicos con síndrome de Klinefelter a partir de los 11-12 años de edad, dado que el tratamiento puede prevenir la presentación de ginecomastia y del hábito eunucoide y parece producir efectos favorables más sutiles sobre el dinamismo, sociabilidad, autoestima, agresividad, libido, osteoporosis y enfermedades autoinmunes (38).

En la **mujer,** los ***estrógenos*** son promotores eficaces de la maduración sexual y el crecimiento. Están disponibles como preparados naturales o sintéticos (39, 40). Las formas más utilizadas son el *etinilestradiol y los estrógenos conjugados* equinos por vía oral. No se ha establecido bien la dosis apropiada para estimular el crecimiento lineal sin que se produzca una maduración ósea excesiva y repercuta negativamente sobre la talla final. Se ha propuesto una dosis inicial de etinilestradiol de 0,1 µg/kg/día y de 5 µg/día y de 0,3 mg/día de estrógenos conjugados. Dichas dosis pueden ser mantenidas durante el primer año de tratamiento y duplicarlas durante el segundo año o durante un tiempo inferior si se produce sangrado vaginal. No conviene sobrepasar los dos años considerando el posible riesgo de hiperplasia endome-

trial y de adenocarcinoma. Posteriormente se deben añadir progestágenos al tratamiento, bien a modo de terapia cíclica estrógenos-progesterona: etinilestradiol 0,2 a 0,3 µg/kg/día o 10-20 µg/día o estrógenos conjugados 0,3-1,25 mg/día los primeros 21 días del ciclo junto con un progestágeno, medroxiprogesterona (5-10 mg/día) o dihidrogesterona (5-10 mg/día) o noretindrona (5 mg/día), desde el día 15 al 25 del ciclo o del día 12 al 21, o bien mediante el uso de un preparado combinado con dosis bajas de estrógenos-progesterona 3 semanas de cada 4. Con este tratamiento se consigue durante el primer año que las mamas se desarrollen a un estadio III en la mayoría de las pacientes, y con la terapia cíclica estrógenos-progesterona se obtienen menstruaciones periódicas de apariencia, duración y cantidad normales. La dosis de mantenimiento es la misma y así se consigue mantener los caracteres sexuales secundarios y las menstruaciones y prevenir la osteoporosis. No se ha establecido la edad idónea de comienzo de la terapia con estrógenos y puede variar en función de la paciente. Cuando no exista retraso de crecimiento, parece razonable iniciar el tratamiento hacia los 11-12 años de edad ósea. Es importante también considerar el aspecto psicológico para decidir la edad de inicio.

Una alternativa a los estrógenos administrados por vía oral es la *aplicación transdérmica de etinilestradiol* mediante parches (41). Se ha utilizado con éxito en niñas con síndrome de Turner. Administrando a partir de los 11 años de edad ósea 5 µg/día durante los primeros 6-9 meses, pasando a 25 µg/día como dosis permanente de sustitución y añadiendo 0,3 mg/día de noretisterona 10 días cada 4 semanas a partir de los 18-24 meses de iniciado el tratamiento con parches, las pacientes alcanzan un desarrollo mamario correspondiente al estadio II a los 3 meses de tratamiento que progresa al estadio III-IV con la dosis inicial de 5 µg/día o con 10 µg/día. La velocidad de crecimiento se acelera durante los dos primeros años sin modificarse el pronóstico de crecimiento. Se ha constatado durante el tratamiento excreción normal de estrógenos conjugados en orina, niveles plasmáticos de 17 ß-estradiol paralelos a las dosis administradas y niveles variables de LH y FSH. Este procedimiento pudiera ser más fisiológico que la administración oral ya que el compuesto pasa directamente a través de la piel a la circulación general y a los receptores mamarios (evitando el sistema hepático y su degradación a estrona, mucho más débil) similar a la secreción ovárica de 17-ß estradiol e imita a la pubertad normal.

Existen situaciones en que varían las pautas señaladas en cuanto a la edad de comienzo del tratamiento con esteroides sexuales. En el hipogonadismo hipergonadotrópico con déficit asociado de hormona de crecimiento (GH), se

plantea el problema de que si el tratamiento sustitutivo con testosterona o estradiol se inicia antes que la GH, se puede comprometer la talla final, mientras que si se retrasa la aparición de la pubertad, se puede producir daño psicológico en algunos pacientes. En tales casos se aconseja iniciar el tratamiento con esteroides sexuales a los 13 años de edad en chicas y a los 14 años en chicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayayo E., Labarta J. I., Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Pombo M. (ed): *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid, 1996 (cap. 48, en prensa).
2. Labarta J. I., Peña M., Mengual J., Mayayo E., Ferrández A. Síndrome de Turner. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex, 1994; 153-160.
3. Lippe BM. Primary ovarian failure. In: Kaplan SA (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990; 325-366.
4. Ferrández A., Labarta J. I., Mayayo E., Sanjuán P., Cáncer E. Talla final en el síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994; 41 (supl 2): 26-30.
5. Labarta J.I., Cáncer E., Sanjuán P, Mayayo E., Ferrández A. Crecimiento en el síndrome de Turner. *An Esp Ped* 1993; 38 (supl. 53): 7-17.
6. Gómez V., Mayayo E., Tamparillas M., Cáncer E., Baldellou A., Labarta J. I., Ferrández A. Screening neonatal de las anomalías de los cromosomas sexuales. (Años 1980 a 1992). *An Esp Ped* 1993; 38 (supl. 53): 55 (abstract).
7. Ferrández A., Mayayo E., Sanjuán P., Bello E., Labarta J.I. Tratamiento del síndrome de Turner. *An Esp Ped* 1992; 36 (supl. 50): 105-108.
8. Nilsson K.O., Albertsson Wikland K., Alm J., Aronson S. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 635-640.
9. Ferrández A., Mayayo E., Castillo J. A., Beltrán F. Growth response in Turner syndrome after one year of rhGH therapy. In: Ranke MB, Rosenfeld RG (eds): *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1991: 209-214.
10. Coroleu B. Results of fertilization attempts in women with Turner's syndrome. In: Ferrández Longás A., Basterra C. (eds): *Proceedings of the Second International Turner Contact Group Meeting*. Salamanca, Tesitex, 1992: 157-160.
11. Nagel T.C. Ovum donation in women with Turner's syndrome. In: Ferrández Longás A., Basterra C. (eds): Proceedings of the Second International Turner Contact Group Meeting. Salamanca, Tesitex. 1992: 161-175.
12. McCauley E. Psychosocial and social functioning in women and girls with Turner's syndrome. In: Ferrández Longás A., Basterra C. (eds): *Proceedings of the Second International Turner Contact Group Meeting*. Salamanca, Tesitex, 1992: 199-206.
13. Castells P., Rodríguez Hierro F. Psychosocial aspects at puberty in Turner's syndrome. In: Ferrández Longás A., Basterra C. (eds): *Proceedings of the Second International Turner Contact Group Meeting*. Salamanca, Tesitex, 1992: 220-224.
14. Rodríguez Hierro F., Ballesta F. Disgenesias gonadales. En: Argente J., Carrascosa A., Gracia R., Rodríguez Hierro F. (eds): *Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Madrid, Edimsa, 1995; 633-654.
15. Vicens Calvet E., Marhuenda C. Hipogonadismos. En: Argente J., Carrascosa A., Gracia R., Rodríguez Hierro F. (eds): *Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Madrid, Edimsa, 1995; 731-740.

16. Goldman S., Johnson L. Effects of chemotherapy and irradiation on the gonads. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (3): 617-629.
17. Betterle C., Rossi A., Dalla Pria S., Artifoni A., Pedini B., Gavasso S., Caretto A. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1993; 39 (1): 35-43.
18. Chatelain P., Berlier P., Francois R. Pathology of the ovary. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds): *Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical aspects*. Baltimore, USA, Williams and Wilkins, 1993; 420-429.
19. Gibson J.B. Gonadal function in galactosemics and in galactose intoxicated animals. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (supl. 2): 14-20.
20. Sizonenko PC. Disorders of the testis. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds): *Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical aspects*. Baltimore, USA, Williams and Wilkins, 1993; 430-446.
21. Zapico M., Gracia R. Síndrome de Klinefelter. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex. 1994; 297-302.
22. Styne D.M. The testes: disorders of sexual differentiation and puberty. In: Kaplan SA (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990; 367-426.
23. Schwartz I. D., Root A. W. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20 (1): 153-163.
24. Winter J. S. D. Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. *Birth Defects* 1991; 26 (4): 235-245.
25. Nielsen J., Pelsen B., Sorensen K. Follow up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 1988; 32: 262-269.
26. Marco M., Puga B., Mayayo E., Alija M. J., Labarta J. I., Ferrández A. Síndrome de Klinefelter: desarrollo intelectual en niños detectado por screening neonatal. Estudio preliminar. *An Esp Ped* 1996; (supl. 79: 53): (abstract).
27. González I., Gracia R. Disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex, 1994; 321-326.
28. Audí L. Desarrollo y diferenciación sexual. En: Argente J., Carrascosa A., Gracia R., Rodríguez Hierro F. (eds): *Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Madrid, Edimsa, 1995; 615-632.
29. Rappaport R., Forest M.G. Disorders of sexual differentiation. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds): *Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical aspects*. Baltimore, USA, Williams and Wilkins, 1993; 447-470.
30. Del Valle C. J., Gómez A. L., Benítez M. Anorquia y síndromes de regresión testicular. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex, 1994; 309-313.
31. Nieto J. A. Disgenesia gonadal mixta. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex, 1994; 327-332.
32. Handelsman D.J. Testicular dysfunction in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 (4): 839-855.
33. Martín G., Abarca L., Lapunzina P., Gracia R. Síndrome de Noonan. En: Gracia R. (ed): *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Salamanca, Tesitex, 1994; 161-168.
34. Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 (4): 749-772.
35. Bourguignon J.P. Delayed puberty and hypogonadism. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds): *Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical aspects*. Baltimore, USA, Williams and Wilkins, 1993; 404-419.
36. Zachmann M. Therapeutic indications for delayed puberty and hypogonadism in adolescents boys. *Horm Res* 1991; 36: 141-146.
37. Bhasin S. Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (6): 1221-1225.

38. Matsumoto A.M. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 (4): 857-875.
39. Rosenfield R.L. Puberty and its disorders in girls. *Endocrinol Clin North Am* 1991; 20 (1): 15-42.
40. Heinrich C, Bourgignon J.P. Treatment of delayed puberty and hypogonadism in girls. *Horm Res* 1991; 36: 147-152.
41. Illig R., De Campo C., Lang-Muritano M.R. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose of transdermal 17 ß estradiol. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 86-91.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 3

Alteración del crecimiento en pubertad: ¿RCCD o déficit de GH? A propósito de un caso

Dr. Jesús M. Pascual Pérez
H. Clínico Universitario
Valladolid

Niño con presumible RCC y D. Diagnóstico diferencial

Dra. María Chueca Guindulain
H. Virgen del Camino
Pamplona

Retraso puberal

Dra. Rosa Blanca Cortés Marina
H. de Figueres
Figueres

Ausencia de brote de crecimiento puberal en niña de 14 años con estado de desarrollo mamario de S_3

Dr. Emiliano Heras Martín
H. Sant Jaume
Olot (Girona)

Stop puberal en un varón

Dr. Manuel Enrubia Iglesias
H. Materno-infantil Vall d'Hebron
Barcelona

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Dra. Amelia Vela Desoso
H. de Cruces
Baracaldo (Vizcaya)

Déficit parcial de receptores de andrógenos

Dra. M.ª J. Alija Mesillas
H. Infantil Miguel Servet
Zaragoza

Síndrome de Klinefelter en gemelos

Dra. Inés Costa Alcácer
H. Clínico Universitario
Valencia

Anorquia bilateral

Dr. Pablo Oyagüez Ugidos
H. Clínico Universitario
Valladolid