



CAPÍTULO
10

PUBARQUIA PRECOZ
TELARQUIA AISLADA
GINECOMASTIA

Las formas incompletas de pubertad precoz: adrenarquia y telarquia, así como el crecimiento mamario en el varón: ginecomastia, son un motivo de consulta frecuente. Estos cuadros no suelen ser procesos evolutivos ni expresión de patología subyacente grave y su diagnóstico se basa fundamentalmente en la realización de una anamnesis y exploración física cuidadosos. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden ser el inicio de una pubertad precoz completa o como en el caso de la adrenarquia prematura, un factor de riesgo de enfermedad en la adolescencia y edad adulta: hiperandrogenismo ovárico funcional, dislipidemia y obesidad, por lo que el control evolutivo de los pacientes es muy importante.

PUBARQUIA PRECOZ

El término descriptivo pubarquia indica la aparición de vello púbico. Este proceso se considera prematuro cuando aparece antes de los 8 años en las chicas y de los 9 en los chicos. La aparición de vello púbico puede ser un hecho aislado o puede ir acompañado de vello axilar, piel grasa, acné leve, aumento del olor corporal y vello axilar. Sin embargo, no se acompaña de ningún otro signo de pubertad, virilización franca o avance anormal de la edad ósea (superior o igual a 2 DE). El vello sexual se incrementa lentamente, la velocidad de crecimiento puede estar ligeramente aumentada y la edad ósea aumenta en proporción a su crecimiento. El tamaño testicular y el de la mama permanecen, siempre, a nivel prepuberal debido a que los mecanismos desencadenantes de la pubarquia y gonadarquia son diferentes (1,2).

La pubarquia precoz puede ser expresión de la elevación precoz de los andrógenos adrenales (adrenarquia prematura), errores moderados de la esteroidogénesis adrenal (hiperplasia suprarrenal congénita no clásica), tumores gonadales o suprarrenales y pubertad precoz (3).

ADRENARQUIA PREMATURA

Este término hace referencia a la producción precoz de andrógenos adrenales y es la causa más frecuente de pubarquia. Generalmente aparece entre los 3 y los 8 años aunque puede presentarse tan pronto como a los 6 meses. Las niñas se afectan mucho más con una proporción de 10 a 1(1). Los andrógenos adrenales están elevados para la edad pero suelen ser adecuados a la etapa de desarrollo de vello púbico. El mejor indicador de adrenarquia es el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHA): niveles de este metabolito superiores a 40-50 µg/dl se consideran indicadores de su inicio (1).

La adrenarquia prematura se ha considerado como una variante normal del desarrollo (2) sin consecuencias a largo plazo. Sin embargo, esta opinión ha sido recientemente cuestionada debido a que" muchas chicas con adrenarquia prematura muestran hiperinsulismo prepuberal, aumento de la incidencia de disfunción ovárica, hiperandrogenismo ovárico funcional, dislipidemia y obesidad en la adolescencia (1,4,5).

Por lo general, la adrenarquia prematura es la consecuencia de una maduración aislada de la suprarrenal de causa desconocida, aunque la ganancia de peso puede ser el desencadenante, habiéndose demostrado una mayor incidencia de adrenarquia prematura entre los obesos. El posible papel causal de la hiperinsulinemia en la hipersecreción adrenal y/o ovárica de andrógenos en la adrenarquia prematura en las chicas y la asociación de estas anomalías endocrinometabólicas con el retraso de crecimiento intrauterino así como su base genética aun no está claro (1)

Diagnostico

Al diagnóstico de adrenarquia prematura se llega por exclusión. En aquellos pacientes en los que el vello púbico se acompaña de acné quístico, aceleración de la maduración esquelética (EO/ET >1), hipertrofia de clítoris (adrenarquia prematura atípica) o aumento del tamaño mamario o testicular, es necesario descartar que el cuadro sea secundario a hiperplasia suprarrenal congénita no clásica de comienzo tardío, pubertad precoz y excepcionalmente tumor gonadal, suprarrenal o administración iatrogénica de andrógenos. (Capítulo 8).

La evaluación del paciente constará de historia clínica detallada, examen físico y valoración del crecimiento y edad ósea (Tabla I). La valoración hormonal está indicada sólo si en la exploración inicial se aprecian hechos atípicos (6). Haremos un diagnóstico presuntivo de adrenarquia prematura si la concentración de SDHA es apropiada para su estadio de vello púbico, el nivel de testosterona es normal (inferior a 0,25 ng/ml), la edad ósea adecuada a la cronológica (inferior a 2DE) y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla diana familiar.

El test de ACTH no debe formar parte de la rutina del protocolo diagnóstico de la pubarquia precoz típica, sino que debe reservarse para los casos en que el paciente presente avance anormal de la edad ósea, niveles elevados de andrógenos (superiores al estadio puberal II de Tanner), un cuadro clínico de pubarquia precoz atípica o exagerada y/o valores basales de 17-OHP superiores a 100 ng/dl en prepúberes y 200 hg/dl en pospúberes, en la fase folicular del ciclo. Respuestas entre 1200 y 1500 ng/dl requieren confirmación genética y respuestas superiores a 1500 ng/dl, indican déficit de 21 hidroxilasa y sólo requieren análisis genético si se desea consejo genético (1). Lashansky y cols han publicado valores de referencia post-estimulación de una población sana, en función de su edad, sexo y desarrollo puberal (7). La comprobación de valores muy exagerados de andrógenos suprarrenales, obliga a descartar un tumor adrenal, para lo que se requiere la práctica de TAC o RM. (Figura 1)

Tratamiento

La pubarquia precoz es una condición benigna que no necesita tratamiento, sin embargo es necesario programar controles periódicos ya que el diagnóstico inicial puede no haber sido correcto y existen evidencias que sugieren que la pubarquia prematura puede, en ocasiones, ser un factor de riesgo para una disfunción del sistema endocrino reproductivo y el heraldo de otros cambios: síndrome X (1).

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ADRENDARQUIA PREMATURA

	Gonadarquia	Crecimiento	Edad.osea	Andrógenos	Gonadotropinas esteroides sexuales
Pubarquia Prematura Idiopática	Ausente	Normal	Normal	Normales DHEAS normal	Prepúberes
Adrenarquia Prematura	Ausente	Normal o aceleración leve	EO=ET	Puberales iniciales DHEAS elevada	Prepúberes
Pubertad Precoz	Presente	Progresivamente acelerado	Progresivamente acelerado	Normales para la edad	Puberales iniciales
Hiperplasia Adrenal Congénita Tardía	Ausente. Hipertrofia de clítoris/pene	Acelerado	Acelerada	Elevados	Prepuberales
Tumores Virilizantes	Ausente Marcada Progresiva Hipertrofia de Clítoris/pene	Muy acelerado	Aceleración marcada y progresiva	Muy elevados	Prepuberales
latrogénica	Ausente Marcada Progresiva Hipertrofia de Clítoris/Pene	Muy acelerado	Aceleración marcada y progresiva	Muy elevados	Prepuberales

Figura 1: ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA ADRENARQUIA PREMATURA

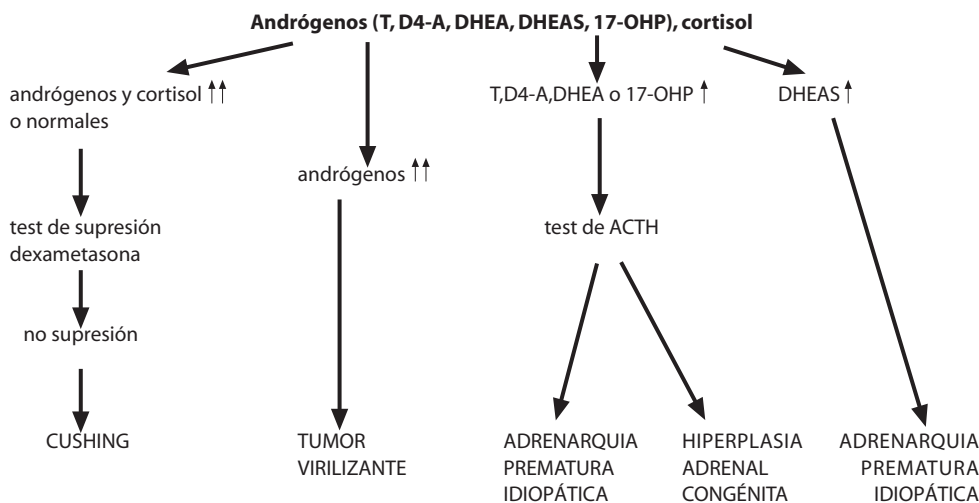


Figura 1.-Diagnóstico diferencial de la elevación de andrógenos (nivel basal) en la adrenarquia prematura. Una elevación marcada de los andrógenos junto al aumento del cortisol indica la posibilidad de un tumor o un síndrome de Cushing. La elevación moderada de los andrógenos (no DHEAS) obligan a realizar un test de ACTH para descartar la hiperplasia adrenal congénita. Si sólo hay una elevación plasmática moderada de la DHEAS el diagnóstico es de adrenarquia prematura idiopática.

TELARQUIA PRECOZ

Se conoce como telarquia precoz al desarrollo aislado del tejido mamario en la niña menor de 8 años. La incidencia de telarquia prematura es de alrededor del 20/100.000 pacientes/año, el 60 % de los casos aparece antes de los 2 años y en un porcentaje importante ya está presente al nacimiento (8)

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la telarquia precoz parecen ser múltiples: aumento de la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos, aumento transitorio de la secreción estrogénica secundario al desarrollo de quistes ováricos, aumento de la producción suprarrenal de precursores estrogénicos, ingesta de alimentos contaminados con estrógenos y/o activación transitoria parcial del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal con secreción aumentada de FSH (9)

Estudios de seguimiento han demostrado que, en la mitad de los casos el tamaño mamario se mantiene estacionario, en un 10% aumenta progresivamente y aproximadamente en un tercio de las pacientes desaparece de forma espontánea. Sin embargo, entre el 14 y el 18 % de las niñas el cuadro desarrollan una pubertad precoz, sin que en el momento del inicio del cuadro presenten signos clínicos ni hormonales que nos permitan predecir que pacientes van a desarrollarla, aunque frecuentemente, afectan a niñas en las que la telarquia aparece después de los 2 años (10,11). Se han descrito variantes intermedias entre la telarquia

prematura y la pubertad precoz, en las que asociado al desarrollo mamario, existe una leve aceleración del crecimiento y/o de la maduración ósea, sin que el cuadro sea progresivo ni aboque a una pubertad precoz.

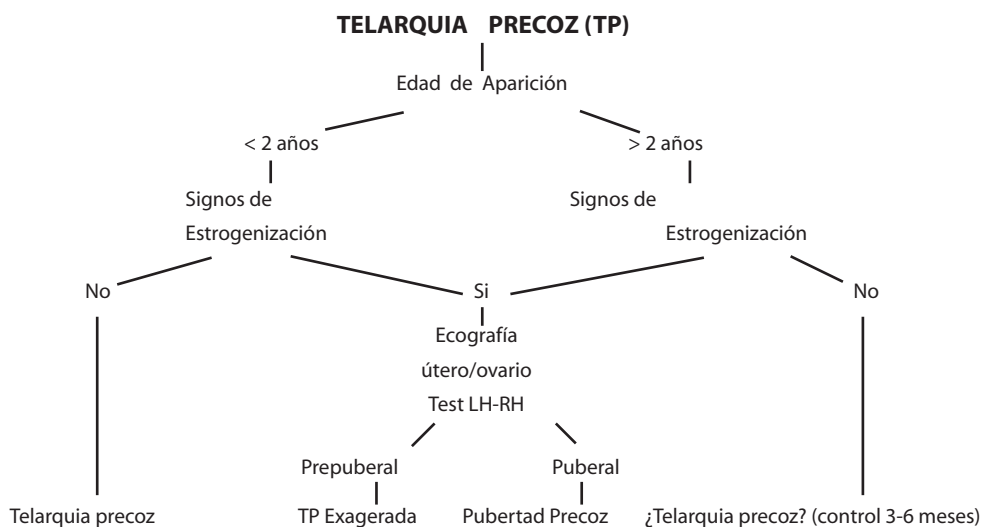
Diagnóstico

El diagnóstico habitualmente es sencillo y consiste en la realización de una historia clínica detallada, recogiendo especialmente la edad de aparición de la telarquia y la posible exposición de la niña a la acción de estrógenos externos y la valoración de la edad ósea.

Los valores basales de FSH, LH y estradiol, generalmente son bajos y no tienen valor diagnóstico. El test de estimulación con GnRH en las niñas con telarquia prematura, desencadena una respuesta de la FSH superior a la LH. Un cociente LH/FSH superior a 1 tras estimulación con GnRH, indica que se trata de una pubertad precoz. Sin embargo, en algunos casos en los estadios iniciales de la pubertad precoz, los dos procesos pueden ser indistinguibles no siendo los valores de la FSH y LH, en el test de GnRH discriminatorios. En estas pacientes, es necesario un seguimiento clínico preciso y, eventualmente, la repetición del test de estimulación con GnRH o con análogos de GnRH, para su segura diferenciación. Un algoritmo diagnóstico se recoge en la figura 2.

La ecografía ovárica es muy útil en el diagnóstico diferencial entre telarquia prematura aislada y pubertad precoz incipiente: los signos más tempranos y característicos de la pubertad precoz, son el aumento de volumen del útero (valor de corte 1,8 ml) y del ovario (valor de corte 1,2 ml). La ecografía además nos permite descartar la posibilidad de un quiste ovárico productor de estrógenos (12,13).

Figura 2. Telarquia precoz: algoritmo diagnóstico



Tratamiento

En el caso de la telarquia prematura o telarquia aislada benigna de aparición dentro de los dos primeros años de vida, debemos limitarnos a reafirmar a los padres que se trata de un proceso benigno, autolimitado y compatible con un futuro desarrollo puberal normal a la edad adecuada. Es importante advertir, que aunque la mama puede experimentar pequeñas modificaciones de tamaño, habitualmente el cuadro no evoluciona hacia una precocidad sexual, sin embargo, es necesario un seguimiento clínico prolongado. La administración de análogos de la GnRH a pacientes con telarquia exagerada o atípica, no disminuye el tamaño mamario ni produce efectos significativos sobre la velocidad de crecimiento ni sobre la maduración ósea (14).

GINECOMASTIA

Se denomina ginecomastia al crecimiento glandular de la mama masculina. Es la patología más frecuente en la mama del varón y se presenta cuando, de forma transitoria o permanente, disminuye la relación andrógenos/estrógenos. Es un hallazgo frecuente, y por tanto se debe considerar algo normal en neonatos, en la adolescencia y en personas de avanzada edad. Es raro en la edad prepuberal, donde es signo de la existencia de patología subyacente.

La duración de la ginecomastia es el factor determinante de los cambios histológicos de la mama y por tanto de su evolución.

Patogenia

Existe una clara relación entre el exceso de estrógenos y el desarrollo de la ginecomastia y ésto se demuestra en los casos secundarios a la administración exógena o en la producción tumoral en testículos o suprarrenales. Concentraciones normales de estrógenos acompañadas de niveles normales o bajos, en términos relativos, de andrógenos por alteraciones en la sensibilidad o en el número de receptores(16), pueden producir ginecomastia. De ahí, la importancia de la relación neta andrógenos/estrógenos en el tejido diana mamario.

En los casos en los que la producción testicular de andrógenos esté disminuida, la aromatización de los andrógenos adrenales puede ser la responsable del aumento de estrógenos. Las gonadotropinas (Gn), hormona luteinizante(LH) y coriogonadotropina(hCG) aumentan la producción de andrógenos en testículo, lo que conlleva un aumento de la aromatización, pero además tienen un efecto estimulante sobre la actividad aromataasa, aumentando la relación estrógenos/andrógenos. De ahí el que la ginecomastia sea más importante en los hipogonadismos primarios que en los secundarios. La LH también está disminuida en casos de tumores productores de estrógenos, incrementándose la relación estrógenos/andrógenos. A su vez, el aumento relativo de estrógenos estimula el aumento de la proteína *sex hormone-binding globulin (SHBG)*, lo que disminuye la testosterona libre y refuerza la acción estrogénica.

El aumento de la actividad aromatasa, observado en fibroblastos de la piel del pubis en algunos pacientes con ginecomastia se ha involucrado también en la patogenia (17). Existen ginecomastias familiares, desconociéndose en la mayoría su patogenia, aunque el estudio genético, enzimático y de receptores pueden aclararla algunos casos (síndrome de resistencia a andrógenos, aumento actividad aromatasa, déficits enzimáticos en la síntesis de andrógenos)

La prolactina, aunque poco importante en la etiopatogenia, también desempeña un papel tanto de forma directa como indirecta a través del hipogonadismo que puede inducir.

GINECOMASTIA FISIOLÓGICA

1.-GINECOMASTIA DEL RN

Está presente en el 60-90% de los recién nacidos durante la tres primeras semanas de la vida. Suele ser bilateral y se debe muy probablemente al aumento de estrógenos de la unidad fetoplacentaria. Puede existir secreción láctea y se resuelve espontáneamente hacia el cuarto mes de vida. No precisa de ningún estudio. La asimetría, el eritema, la induración y el dolor a la palpación deben hacernos sospechar un absceso mamario. El *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuente.

2.-GINECOMASTIA PUBERAL

No existe consenso sobre el tamaño a partir del cual se debe considerar la ginecomastia, siendo de 0,5 cm de diámetro para unos (18) y de 2 cm para otros (19). Ginecomastia con un diámetro superior a los 0,5 cm, no detectada habitualmente en un examen general, se encontró en el 38% de los varones entre los 10 y 16 años. La incidencia a los 14 años fue del 65%, disminuyendo sin tratamiento al 27% a los dos años y al 8% a los tres (16) Se debe distinguir de la lipomastia, a la que con frecuencia está asociada.

La conversión extraglandular de andrógenos plasmáticos mediante aromatización en músculo, grasa y piel, es la fuente principal de estrógenos en el varón maduro. En ocasiones, se han referido elevaciones transitorias del estradiol plasmático aunque siempre de forma transitoria.

En las primeras fases de la pubertad la testosterona se segrega por el testículo en picos nocturnos, mientras que la aromatización de los andrógenos suprarrenales se lleva a cabo durante todo el día, produciendo un desbalance durante gran parte del tiempo que podría explicar la ginecomastia púberal (20). Diversas alteraciones hormonales se han descrito en la ginecomastia puberal incluyendo bajos niveles de dihidotestosterona (21) y testosterona libre (22), así como altas relaciones de estrona/androstendiona y de estradiol/testosterona. También se ha referido un aumento en la actividad aromatasa de los fibroblastos de la piel en algunos adolescentes con ginecomastia (17). La ginecomastia puberal parece, por tanto, el resultado de una disminución de la relación andrógenos/estrógenos en el tejido mamario o bien de un aumento de la sensibilidad a

unos niveles normales de estrógenos.

Conceptualmente, la ginecomastia es el aumento del volumen mamario en un adolescente sano tras el comienzo de una pubertad normal (6-12 meses desde el comienzo/estadio III de Tanner). Al principio suele ser unilateral y el paciente puede referir aumento de la sensibilidad. En la exploración se evidencia un nódulo de consistencia firme, centrado, no adherido, ligeramente doloroso a la presión y de un diámetro habitualmente inferior a 4 cm. En caso de que el tamaño sea de 5 cm o superior hablamos de macroginecomastia. En algunos casos, la areola y el pezón forman un promontorio secundario similar al estadio IV de Tanner en las mujeres. El examen físico debe ser suficiente para distinguir, en la mayoría de los casos, la verdadera ginecomastia de la pseudoginecomastia producida por el aumento de la grasa. Los tumores de la mama, primarios o metastásicos, son raros y la exploración clínica muy diferente de la ginecomastia puberal.

Diagnóstico

La primera cuestión a plantearse ante una ginecomastia es si se trata de un proceso fisiológico o patológico. Toda ginecomastia prepuberal es, por definición, patológica y obligará a un estudio adecuado. La historia clínica, la exploración física cuidadosa (palpación de las mamas, bocio, masas abdominales, signos de hipogonadismo o feminización) y, cuando se precise, las exploraciones complementarias, nos ayudarán a establecer un diagnóstico (Tabla II).

Se investigará la posible administración, tópica o por vía general, de fármacos (Tabla III) y se registrará la edad de comienzo, así como otros signos de producción hormonal como vello púbico o axilar, tamaño del pene y testículos, olor corporal y aumento de la velocidad de crecimiento. En la edad prepuberal la acción de los estrógenos sobre la mama es mayor, dada la ausencia del contrapeso de los andrógenos.

Diversas endocrinopatías, enfermedades crónicas y tumores deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial.

En los casos de ginecomastia neonatal, o en púberes encuadrados en el diagnóstico de ginecomastia puberal con un diámetro menor de 4 cm y una evolución inferior al año, no serán precisas pruebas de laboratorio ni otras exploraciones complementarias(23). Por tanto, lo primero que debemos plantearnos es si estamos ante una ginecomastia fisiológica o patológica, dilema a veces difícil en los casos puberales con macroginecomastia.

Se realizarán pruebas de función hepática, renal o las que se consideren oportunas en los que se sospeche enfermedad crónica. Testículos pequeños o apariencia marfanoide obligarán a realizar un cariotipo para descartar el síndrome de Klinefelter.

En los casos en los que se sospeche patología deberán valorarse además, testosterona libre, LH, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) y estradiol. La cuantificación de hCG es innecesaria de entrada, ya que siempre estaría elevada la LH. Cuando los resultados sean normales, el diagnóstico será de ginecomastia idiopática.

Niveles normales o elevados de testosterona con niveles elevados de LH sugieren resistencia androgénica si existe feminización o, en otro caso, la existencia de un tumor,

debiendo valorar los niveles de hCG. La ecografía testicular o pruebas de imagen (TAC/RMN) de cráneo, tórax y abdomen, buscando tumores extragonadales productores de hCG o LH hipofisario, pueden ser diagnósticas. El hipertiroidismo también puede cursar con ginecomastia y niveles elevados de testosterona y estradiol.(24) En el hipogonadismo veremos una testosterona libre baja con niveles altos en el primario y normales o bajos en el secundario. En este último caso valoraremos los niveles de prolactina, TSH y el estudio de imagen hipotálamo-hipofisario. En el hipotiroidismo primario la prolactina puede estar elevada y podría cursar con ginecomastia.

Niveles de SDHEA normales, con elevación de estrógenos, testosterona normal o baja y LH disminuida se verán en los tumores testiculares y en los incrementos de la actividad aromataasa. Si la testosterona y la LH están elevadas, quizá se trate de una resistencia androgénica. La elevación de la SDHEA sugiere patología suprarrenal (tumor o hiperplasia suprarrenal). En todos estos casos posiblemente veamos feminización o pobre masculinización. (Figura 3)

TABLA 2. DIFERENCIAS ENTRE LA GINECOMASTIA PUBERAL Y LA PATOLÓGICA

PARÁMETRO	GINECOMASTIA PUBERAL	GINECOMASTIA PATOLÓGICA
INICIO	Edad puberal	Cualquier edad
HISTORIA FAMILIAR	Transitoria	Permanente
FÁRMACOS	No	Si
ENFERMEDAD CRÓNICA	No	Malnutrición, enfermedad renal o hepática
INICIO PUBERTAD	Normal, previo a la Ginecomastia	Precoz o tras la ginecomastia
MAMA	Disco centrado, no adherido Sin secreción y leve dolor	Dura, asimétrica, adherida, con secreción, dolor importante
GENITALES	Normales	Hipogonadismo, criptorquidia, Testes pequeños, hipospadias

TABLA 3. FÁRMACOS CAUSANTES DE GINECOMASTIA

Hormonas y antihormonas

Estrógenos y derivados
Andrógenos y derivados
Antiandrógenos (ciproterona, flutamida)
Clomifeno
Corticoides
Gonadotropina coriónica
Hormona de crecimiento
Insulina
Progesterona

Acción sobre el sistema nervioso

Anfetaminas
Antidepresivos tricíclicos
Diacepán
Fenotiazinas
Haloperidol
Heroína
Marihuana
Metadona
Metildopa
Metoclopramida
Sulpiride

Antituberculosos

Etionamida
Hidracidas
Tiacetazona

Antitumorales

Agentes alquilantes
Ciclofosfamida
Bleomicina
Busulfán
Cisplatino
Clorambucilo
Finasteride
Metrotrexato
Nitrosureas
Op'DDD
Procarbacin
Vincristina

Antiulcerosos

Cimetidina
Ranitidina
Omeprazol

Cardiovascular

Amiodarona
Captopril
Digital
Diltiazem
Enalapril
Espironolactona
Metildopa
Nifedipina
Reserpina
Teofilina
Verapamilo

Antimicóticos

Ketoconazol

Antibióticos

Metronidazol

Otros

Alcohol
Gingseng
Penicilamina
Sulindac
Vitamina D

Tratamiento

En el 90% de los casos la ginecomastia puberal se resuelve espontáneamente en tres años, si el diámetro es inferior a 4 cm (18). El paciente debe ser visto cada 3-6 meses, midiendo el tamaño en cada visita.

Problemas psicológicos, muy comprensibles en los adolescentes, justificarán un tratamiento médico, que puede ser eficaz en ginecomastias menores de 6 cm de diámetro y una evolución inferior a los 4 años. El tratamiento quirúrgico será necesario en los casos con macroginecomastia y más de 4 años de evolución o cuando se ha vuelto firme por fibrosis e hialinización, cambios histológicos que comienzan a partir del año de evolución. La liposucción, añadida a la mastectomía, ayudará a mejorar los resultados(25).

Disponemos de varios tipos de fármacos: andrógenos, antiestrógenos e inhibidores de la aromataasa:

Dihidrotestosterona: Acción androgénica. Resultados aceptables, aunque con aceleración de la edad ósea (26).

Danazol: Acción antigonadotrofinica. Dosis de 100-200mg cada 12 horas. Resultados inferiores al tamoxifeno aunque con menos recidivas.(28). Presenta efectos secundarios que limitan su uso.

Tamoxifeno: Acción antiestrogénica. A dosis de 10-20 mg dos veces al día es eficaz y presenta pocos efectos secundarios(27).

Testolactona: Inhibe la aromataasa. Dosis de 150 mg tres veces al día. Menos eficaz que el tamoxifeno(19). No está disponible en nuestro país.

Las ginecomastias patológicas se resuelven a la larga tras el tratamiento adecuado de la causa subyacente, aunque en los casos tumorales el porcentaje de regresión es menor debido a los cambios fibróticos (24). En el síndrome de Klinefelter y en casos con aumento de la actividad aromataasa, la ginecomastia puede empeorar tras empezar el tratamiento con testosterona, debiendo recurrir a la cirugía.

CONCLUSIONES

1.- La ginecomastia es el resultado de una disminución en la relación andrógenos/estrógenos, en términos absolutos o relativos, en el tejido diana de la mama.

2.- La ginecomastia que precede a la pubertad es poco frecuente y siempre es una situación patológica.

3.- En la pubertad la causa más frecuente es la ginecomastia puberal y acontece en el 40% de los varones entre 10 y 16 años.

4.- El diagnóstico de ginecomastia puberal puede hacerse con la historia clínica y el examen físico, sin necesidad de otras exploraciones complementarias.

5.- Aunque el 90% de los casos de ginecomastia puberal desaparece espontáneamente en tres años de evolución y sólo precisan de un apoyo psicológico, en ocasiones es necesario un tratamiento médico o quirúrgico.

6.- La duración de la ginecomastia es el factor determinante de los cambios histológicos y, por tanto, de su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ibañez L, DiMartino-Nardi J, Potau N and Saenger P. Premature Adrenarche-Normal Variant or Forerunner of Adult Disease. *Endocrine Reviews* 2000 21 (6): 671-96
- 2.- Saenger P, Reiter EO. Premature adrenarche: a normal variant of puberty?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:236-238.
- 3.- Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239-247.
- 4.- Ibañez, L, de Zegher, F, Potau, N. Anovulation after precocious pubarche: Early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2691-2695.
- 5.- Ehrman, DA, Barnes, RB, Rosenfield, RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322-353.
- 6.- Rosenfield RL, Quin KN. Premature adrenarche. *UpToDate* 2000; vol 8, nº 3:1-7.
- 7.- Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayer D, Berg G, Di Martino-Nardi J, Reiter E. Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: Age and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:674-686.
- 8.- Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ III. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990;116:278-80.
- 9.- Cassorla F, Codner E. Pubertad precoz y adelantada. En Argente, Carrascosa, gracia y Rodríguez eds *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la Adolescencia*, Doyma Barcelona 2000:867-81.
- 10.- Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-4
- 11.- Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, Da Milano AM. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998;21:180-3
- 12.- Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145:190-194.
- 13.- Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-186.
- 14.- Stanhope R, Brook CGD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation?. *Acta Endocrinol* 1990;123:481-486.
- 15.- Braunstein GD. Gynecomastia. Current concepts. *N Engl J Med* 1993; 328: 490-5
- 16.- Griffin J, Wilson J. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980; 302: 198-209.
- 17.- Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblast from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(3):618-23.

- 18.- NydicK M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961;178:449-57.
- 19.- Wilson JD Aman J, MacDonald PC. The patogénesis of gynecomastia. Adv Inter Med 1980;25:1-32.
- 20.- Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. Diferencial diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 1990;37: 1389-404.
- 21.- Villalpando S, Mondragón L, Barron C, et al. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous gynecomastia of adolescents. Arch Androl May-Jun1992; 28(3):171-6.
- 22.- Biro F, Lucky A, Huster G et al. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J. Pediatr 1990;116:450-5.
- 23.- Bowers SP, Pearlman NW, Mcyntire RC Jr, Fynlaison CA, Huerd S. Cost-effective management of gynecomastia. Am Surg 1998;176:638-41.
- 24.- Glass AR. Gynecomastia Endocrinol Metabol Clin North Am 1994;23:825-37.
- 25.- Vasseur C, Martinot V, Hodin E, Patrenote P, Pellerin P. Gynecomastia. Management of diagnosis and therapy. A propos of 52 cases. Ann Chir 1998;52(2):146-57.
- 26.- Gargallo MA, Fernández C, Moreno B. Ginecomastias puberales: Una revisión de conjunto. Rev Esp Pediatr 1988;44:65-72.
- 27.- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in norman men. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:338-40.
- 28.- Ting AC, Chow LW, Leung YF Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. Am Surg 2000; 66 (1): 38-40

Jon Albisu Andrade

Jesús Garagorri Otero

Joaquín Ramírez Fernández

Coordinadora del Capítulo: *Lidia Blasco González*

