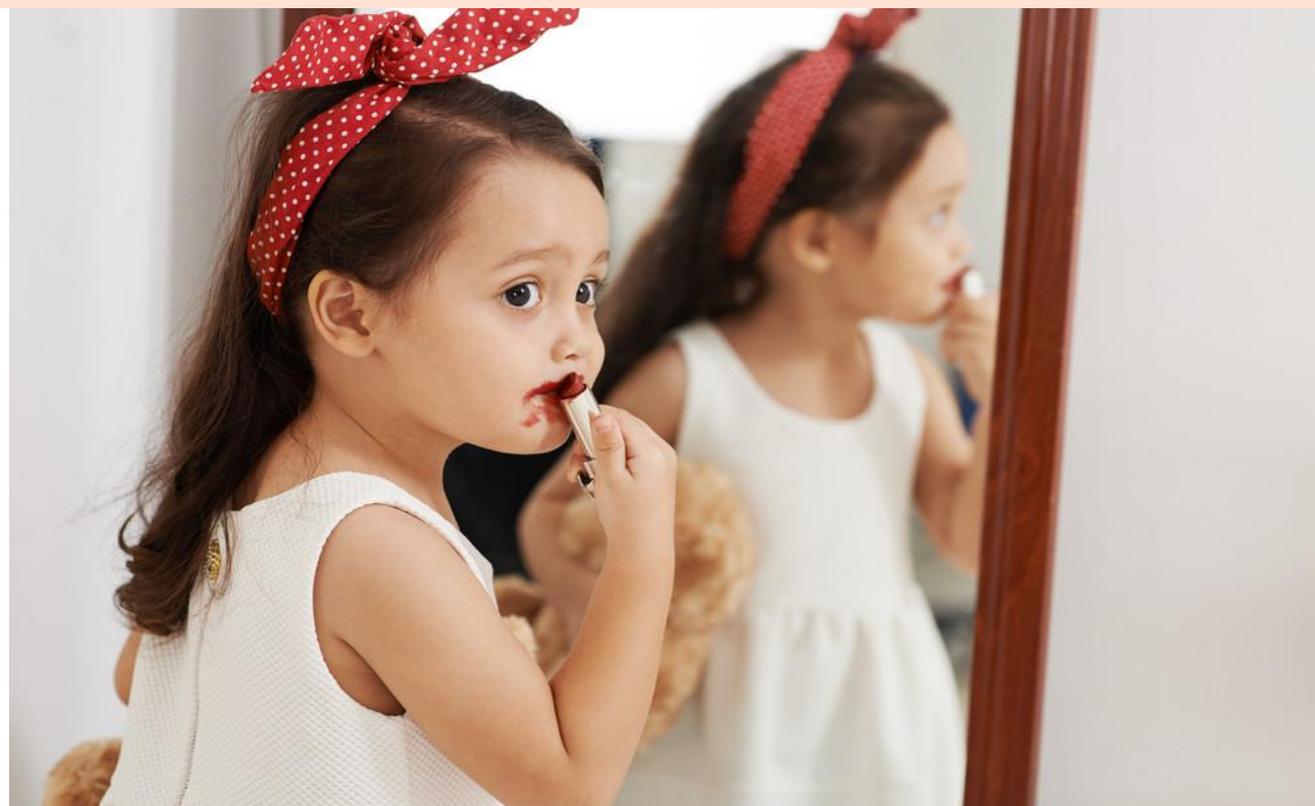


# *PUBERTAD PRECOZ COMO PRIMER SIGNO DE ALARMA*



Carmela Albert Barrachina - R1 Pediatría Hospital General Universitario de Alicante

Tutor: Lorea Ruiz – Médico Adjunto del S Ped Hospital General Universitario de Alicante

Colaboración: Sección de Oncología Pediátrica

# Abreviaturas

- AC: Auscultación cardíaca
- AP: Auscultación pulmonar
- AF: Antecedentes familiares
- AP: Antecedentes personales
- EF: Exploración física
- EO: Edad ósea
- FID: Fosa iliaca derecha
- Hb: Hemoglobina
- Hto: Hematocrito
- HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita
- IM: Intramuscular
- MIS: Sustancia mulleriana inhibidora
- NF1: Neurofibromatosis tipo 1
- PP: Pubertad precoz
- REG: Regular estado general
- TCG: Tumor de célula de la granulosa
- VCM: Volumen corpuscular medio

1. INTRODUCCIÓN DEL CASO CLÍNICO
2. PUBERTAD PRECOZ:
  - Generalidades
  - Clasificación
  - Etiología
  - Síntomas
3. EVOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO
  - Estadios de Tanner
4. MANEJO DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ
5. TRATAMIENTO
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA

Traslado desde hospital privado:

- Una ♀ de 20 meses procedente de Ucrania
- No AF ni AP de interés
- Dolor abdominal y vómitos de 10 horas de evolución



Necesidad de ingreso para  
rehidratación con fluidoterapia iv

## ANAMNESIS

- **Dolor abdominal y vómitos**
- Afebril, deposiciones normales y **diuresis disminuida** pero presente
- Desde hace 3 meses **aumento del perímetro abdominal**, junto con **desarrollo mamario bilateral** y aumento de **vello** en el **pubis** de un mes de evolución

## EXPLORACIÓN FÍSICA

REG, **taquipnea** y quejido

Normohidratada, **palidez cutánea**

AC rítmica, sin soplos. AP con buena entrada de aire bilateral, sin ruidos sobreañadidos

**Abdomen distendido**, **matidez** a la percusión y **doloroso** a la palpación

**Masa** de consistencia dura en **FID y flanco derecho**

**Botón mamario bilateral**, **vello lacio en pubis** con leve **edema de labios mayores** sin flujo ni sangrado vaginal



## 2 PUBERTAD PRECOZ (PP): generalidades

Aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica (< - 2,5 DE antes de la edad de referencia)

Población caucásica

♀ : PP < 8 años

♂ : PP < 9 años

- ❖ Aparición de telarquia uni o bilateral, o metrorragia, asociada, o no, a adrenarquia (pubarquia y/o axilarquia) en niñas < 8 años
- ❖ Aumento del volumen testicular  $\geq 4$  cc, aumento del tamaño del pene, aparición de vello axilar o púbico, cambio en el olor corporal, acné o cambios en la voz en un varón < 9 años

## 2 PUBERTAD PRECOZ (PP): generalidades

---

- Incidencia se estima en 1/5000-1/10 000 sujetos → más frecuente en mujeres (20:1)
- **Pubertad adelantada:**
  - Inicio de desarrollo puberal entre los 8-9 años en niñas y 9-10 años en niños
  - No patológico, pero requiere seguimiento
  - Valorar realizar pruebas complementarios si la pubertad es rápidamente progresiva o asocia signos de alarma
- **Variantes de la normalidad** (formas clínicas sugestivas de PP no patológicas):
  - Pueden permanecer estables
  - Regresar con desarrollo puberal posterior normal
  - Progresar hacia alguna de las formas de PP verdadera

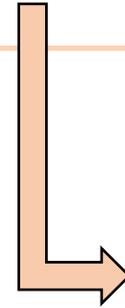
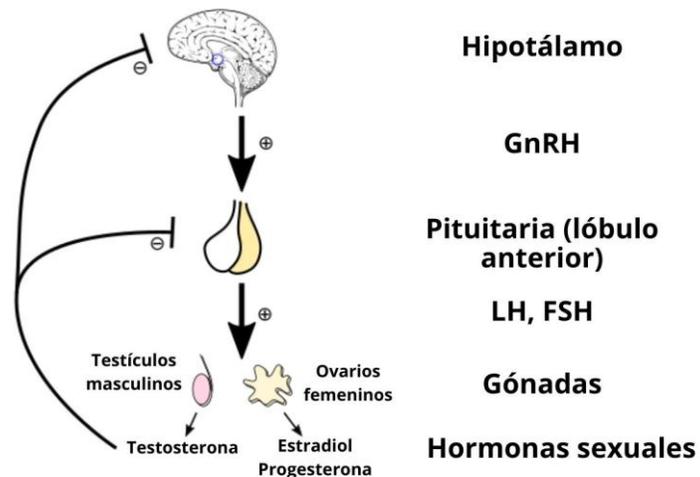
## VARIANTES DE LA NORMALIDAD:

	TELARQUIA PRECOZ AISLADA	PUBARQUIA PRECOZ AISLADA	MENARQUIA PRECOZ AISLADA
DEFINICIÓN	Desarrollo mamario en niñas < 8 años, sin otros signos de pubertad	Aparición de vello sexual púbico, sin otros signos de pubertad ni virilización, < 8 años en las niñas y de 9 en los niños	Entidad rara. Presencia de sangrado vaginal cíclico en niñas de entre 1 y 9 años sin otros signos puberales
EVOLUCIÓN	Aparición < 4 años (6-24 m): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/3 regresa espontáneamente</li> <li>• 1/2 permanece igual</li> <li>• 10% evoluciona a PP verdadera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenarquia precoz</li> <li>• Adrenarquia exagerada</li> <li>• Pubarquia prematura idiopática</li> </ul>	Las menstruaciones pueden recurrir entre 1 y 6 años, iniciándose la verdadera pubertad a una edad normal
ETIOLOGÍA	Desconocida, varios mecanismo implicados: hipersensibilidad estrogénica, quistes ováricos funcionantes recurrentes, contaminación estrogénica alimenticia...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas no clásicas de HSC (déficit de 21-OH-asa, de 11-OH-asa y de 3-b-HED)</li> <li>• Enfermedades virilizantes (HSC y tumores virilizantes de ovario o suprarrenales)</li> <li>• Tratamientos médicos</li> <li>• PP verdadera</li> </ul>	Desconocida, varios mecanismo implicados: hipersensibilidad estrogénica, quistes ováricos funcionantes recurrentes, contaminación estrogénica alimenticia...
DIAGNÓSTICO	Clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de crecimiento normal</li> <li>• EO no adelantada</li> <li>• Gonadotropinas y el test de LH-RH son prepuberales</li> <li>• Tamaño prepuberal del útero</li> </ul>	<p>EO</p> <pre> graph TD     EO --&gt; Normal[Normal + pubarquia lentamente progresiva]     EO --&gt; Adelantada[Adelantada]     Normal --&gt; Control[Control en 6 meses]     Adelantada --&gt; ACTH[Niveles sanguíneos de andrógenos y respuesta a la ACTH exógena] </pre>	Por exclusión de otras causas más frecuentes de sangrado vaginal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía pélvica</li> <li>• Estudio de EO</li> <li>• Individualizar realizar test LH-RH y nivel sérico de estradiol</li> </ul>
ACTUACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controles periódicos</li> <li>• Ecografía mamaria: útil para diferenciarla la adipomastia en casos dudosos. Realización obligada si telarquia asimétrica y progresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la enfermedad de base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia periódica</li> </ul>

## 2 PUBERTAD PRECOZ (PP): clasificación

Según sea dependiente o no de gonadotropinas (GnRH) se clasifica en :

- Pubertad **dependiente de gonadotropinas o central** → Activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal
- Pubertad **independiente de gonadotropinas o periférica** → Secreción autónoma de esteroides sexuales



Secundaria a exceso de **estrógenos** de origen ovárico, suprarrenal o exógeno



Secundaria a exceso de **andrógenos** de origen testicular, suprarrenal o exógeno

### PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

- **Idiopática** (más del 80% de los casos en **niñas** , 20% de los casos en niños)
- Secundaria a lesiones del **sistema nervioso central** (8-30% en niñas y **33-90%** en **niños** según series):
  - Hamartoma del tuber cinereum
  - Astrocitoma, ependimoma, pinealoma, glioma óptico e hipotalámico
  - Traumatismo craneoencefálico, irradiación del sistema nervioso central
  - Hidrocefalia, quiste aracnoideo, defectos de línea media, abscesos, encefalitis, etc
  - Neurofibromatosis tipo 1 (con o sin glioma óptico)
- Genética o familiar: mutaciones activadoras del gen de la Kisspeptina 1 (KISS1), su receptor (GPR54) o mutaciones en MKRN3
- Secundaria a exposición previa a dosis altas de esteroides sexuales (hiperplasia suprarrenal congénita o Síndrome de McCune Albright)

### PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA ♀

- De origen ovárico:
  - Quistes ováricos productores de estradiol
  - Tumores ováricos de células de la granulosa
  - Síndrome de McCune Albright: pubertad precoz, mancha café con leche unilateral y displasia fibrosa polioestótica
- De origen adrenal:
  - Tumores productores de estrógenos y andrógenos
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
- De origen exógeno:
  - Cremas o lociones que contienen estrógenos
  - Contaminantes alimentarios
  - Aceite de lavanda o árbol del té

# 2 PUBERTAD PRECOZ (PP): síntomas



## Clínica dependiente del exceso de estrógenos

- Estadio puberal de Tanner: desarrollo mamario o telarquia (**botón mamario o telarquia II**)
- **Aceleración de la velocidad de crecimiento**
- **Menarquia**
- Puede asociar **pubarquia, axilarquia**, acné, cambio en el **olor corporal**

## Clínica dependiente del exceso de andrógenos

- Estadio puberal de Tanner: aumento del **volumen testicular ( $\geq 4$  cc)** en la PP central o el tumor productor de  $\beta$ -hCG. **Aumento del tamaño del pene**
- **Aceleración de la velocidad de crecimiento**
- **Pubarquia, axilarquia**, acné, cambio en el **olor corporal**
- Cambios en la voz, desarrollo del cartílago tiroides

## Clínica relacionada con la etiología

- **Cefalea, alteraciones visuales, convulsiones**, nistagmus, diabetes insípida, macrocefalia
- **Dolor abdominal, masas abdominales, masa testicular**
- Mancha café con leche unilateral, displasia fibrosa polioestótica (Síndrome de McCuneAlbright)
- Nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos (Neurofibromatosis tipo 1)

# 3

## CASO CLÍNICO



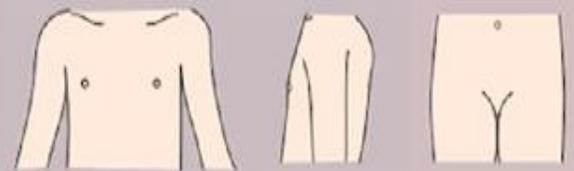
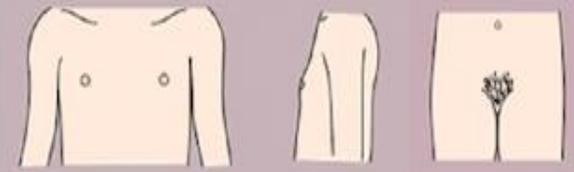
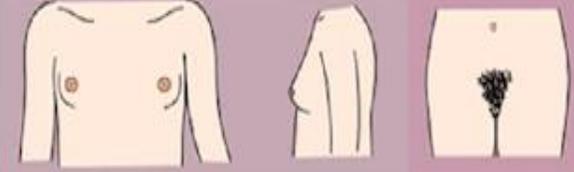
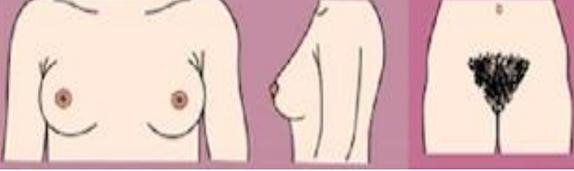
Niña de 20 meses trasladada por dolor abdominal y vómitos:

- Distensión abdominal
- Taquipnea, palidez cutánea
- Botón mamario bilateral
- Vello lacio en pubis
- Edema de labios mayores

Masa abdominal palpable en FID - Flanco derecho



## NUESTRA PACIENTE... S3 + P1-2

I		<b>Estadio 1 (S1)</b> Mamas infantiles Pezón ligeramente sobreelevado	<b>Estadio 1 (P1)</b> No vello a nivel del pubis
II		<b>Estadio 2 (S2)</b> Inicio de la telarquia. Existe botón mamario y se puede palpar un pequeño nódulo. El diámetro de la areola aumenta de tamaño de forma discreta	<b>Estadio 2 (P2)</b> Vello escaso, lacio, principalmente a nivel de los labios mayores
III		<b>Estadio 3 (S3)</b> Aumento de tamaño de la mama y el pezón. Aparece un contorno redondeado a nivel lateral	<b>Estadio 3 (P3)</b> Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, sobre los labios
IV		<b>Estadio 4 (S4)</b> La areola y el pezón aumentan de tamaño y se forma una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula	<b>Estadio 4 (P4)</b> El vello pubiano es similar al de la mujer adulta, aunque ocupa una superficie menor (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos)
V		<b>Estadio 5 (S5)</b> Estadio adulto	<b>Estadio 5 (P5)</b> El vello pubiano presenta morfología de triángulo invertido y puede extenderse a la parte superior de los muslos

Niña de 20 meses trasladada por dolor abdominal y vómitos:

- Distensión abdominal
- Taquipnea, palidez cutánea
- Botón mamario bilateral
- Vello lacio en pubis
- Edema de labios mayores

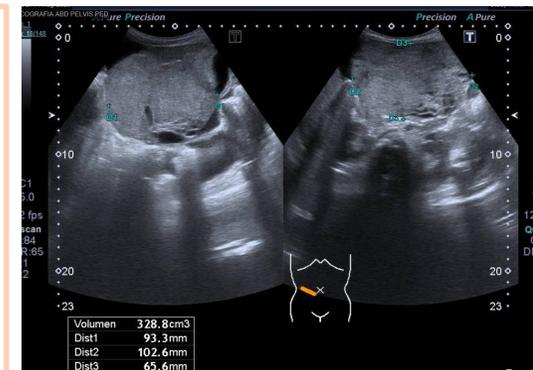


Masa abdominal palpable en FID - Flanco derecho

### ECOGRAFIA ABDOMINAL:

Gran masa heterogénea (11x10x6 cm), de predominio sólida con áreas quísticas, que depende de ovario derecho, sin signos de infiltración de estructuras vecinas, con abundante ascitis → Sospecha diagnóstica:

**Torsión ovárica secundaria a neoplasia inespecífica vs. Tumoración ovárica complicada con rotura**



### ANALÍTICA:

- Hemograma: Fórmula normal, **Hb 8,4 g/dL** (posterior de **5,3 g/dL**)  
Hto 24,7% VCM 81,5 fL
- Bioquímica: glucosa, función renal , iones, enzimas hepáticas normales , **PCR < 0,5 mg/dL**
- Coagulación: normal
- Análisis de orina: negativo

- Ingreso hospitalario
- Cirugía Pediátrica
- Analítica con marcadores hormonales

**08/05/22 - CIRUGÍA PEDIÁTRICA:**

Hemoperitoneo + tumoración anexial derecha rota →

Laparotomía media para detorsión + exéresis tumoral mediante ooforectomía derecha



ANATOMÍA  
PATOLÓGICA

TUMOR DE  
CÉLULAS DE LA  
GRANULOSA

Transfusión de  
Hemoderivados  
Hb 5.3 g/dL

11/05/22 - Alta

**Estradiol 537 pg/mL**

Androstenediona 1 ng/mL

GH 10 ng/mL

IGF-1 179 ng/mL

CA-125 19 U/mL

FSH, LH < 0,3 U/L

**18/05/22**

Hb 11,8 g/dL

CA-125 82 U/mL

**Estradiol <5 pg/mL**

**24/05/22 - ECOGRAFIA ABDOMINAL:**

Ooforectomía derecha. No se aprecia ovario izquierdo por interposición intestinal. Útero sin alteraciones. No liquido libre intraabdominal.

- Evolución favorable
- Disminución telarquia

Valoración por servicio de

**Oncología Pediátrica**

Continua tratamiento en Austria

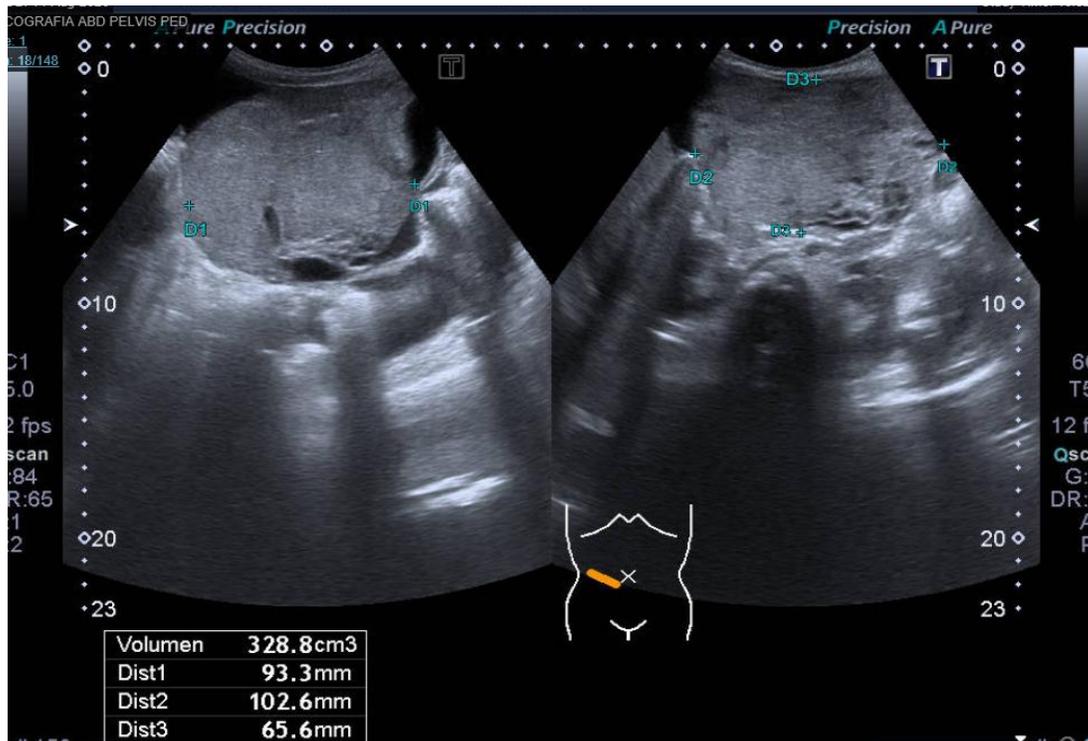


Valoración por servicio de  
**Oncología Pediátrica**

- Tumor de **Células de la granulosa juvenil** (10cm)
- Rotura del tumor (hemoperitoneo) → PT1C2
- No invasión linfo-vascular ni perineural
- Citología de líquido peritoneal sin evidencia de malignidad

- Tumor estromal o de los cordones sexuales gonadales productor de estrógenos
- TCG juvenil representa el 5% de todos los TCG → niñas prepúber (primeras 3 décadas de la vida)
- Poco frecuentes → 2% - 5% de los tumores ováricos
- Sintomatología: pubertad precoz, secreción vaginal, hemorragia uterina, hipertrofia clitoriana y crecimiento de vello en pubis y axila
- Pronóstico favorable → supervivencia global a 5 años de 90% y a 10 años de 60% - 90%
- Sustancias secretadas: estradiol, inhibina y MIS
- Marcadores tumorales : Ca 125
- Asociación: síndrome de Potter, Ollier o síndrome de Maffucci

- Tratamiento de elección → **quirúrgico**
- Quimioterapia o radioterapia → casos recurrentes o de mal pronóstico → rotura del tumor (IC)
- Radioterapia → intención paliativa, en grandes masas no susceptibles de exéresis como tratamiento sintomático



Masa heterogénea con rotura del tumor (IC)



Masa delimitada, de bordes bien definidos, con cápsula íntegra (IA)

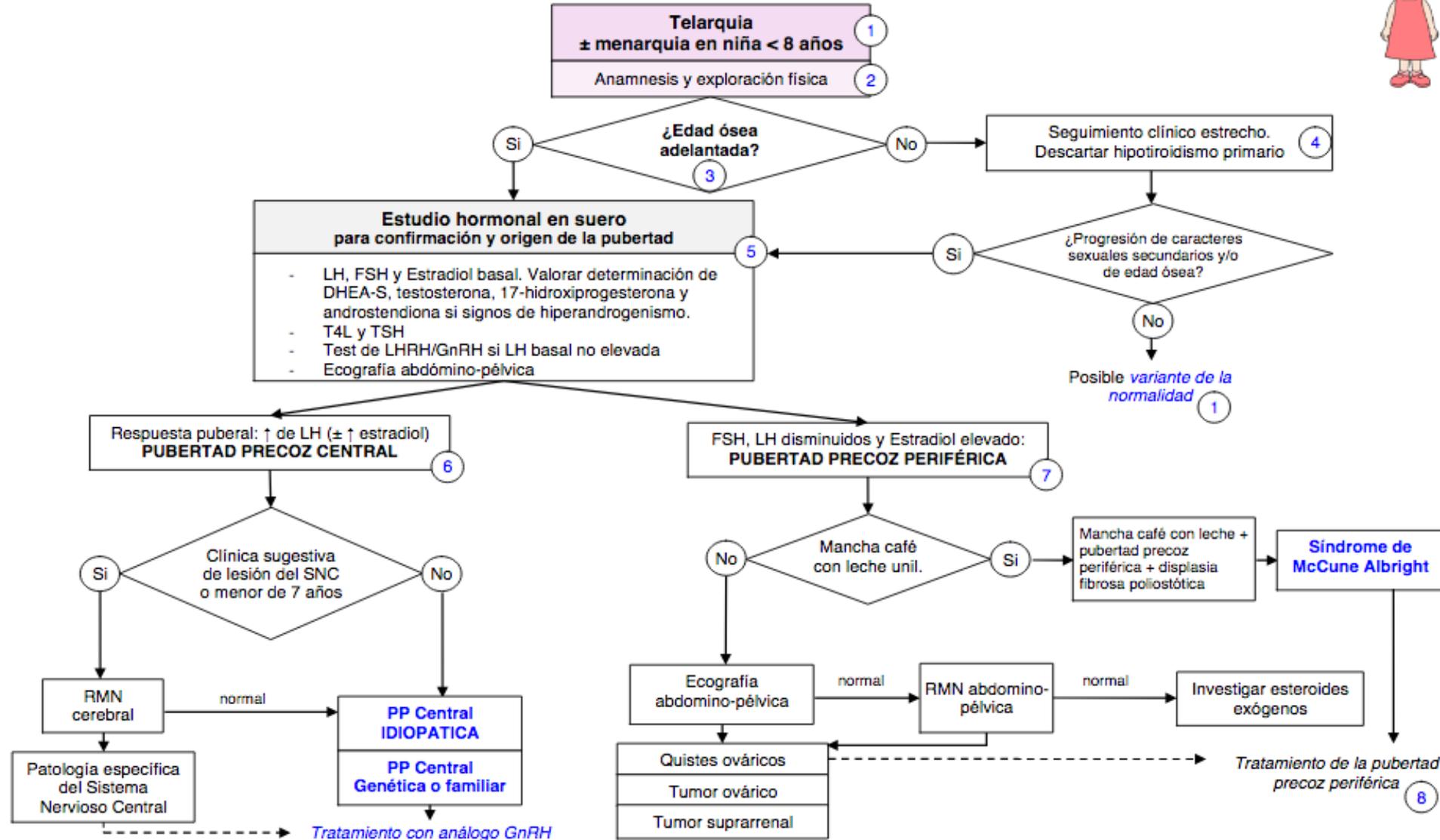
- Esquemas de tratamiento quimioterápico:

### A. Protocolo BEP (elección)

	1	2	3	4	5
CISPLATINO (20 mg/m <sup>2</sup> en 1 h.) _____	◆	◆	◆	◆	◆
ETOPÓSIDO (100 mg/m <sup>2</sup> en 2 h.) _____	★	★	★	★	★
BLEOMICINA (15 U/m <sup>2</sup> en 15 min.) _____	★				

### B. Protocolo JEB

	1	2	3
CARBOPLATINO (600 mg/m <sup>2</sup> en 1 h.) _____		◆	
ETOPOSIDO (120 mg/m <sup>2</sup> en 2 h.) _____	★	★	★
BLEOMICINA (15 U/m <sup>2</sup> en 15 min.) _____			★



## 1. ANAMNESIS Y EF

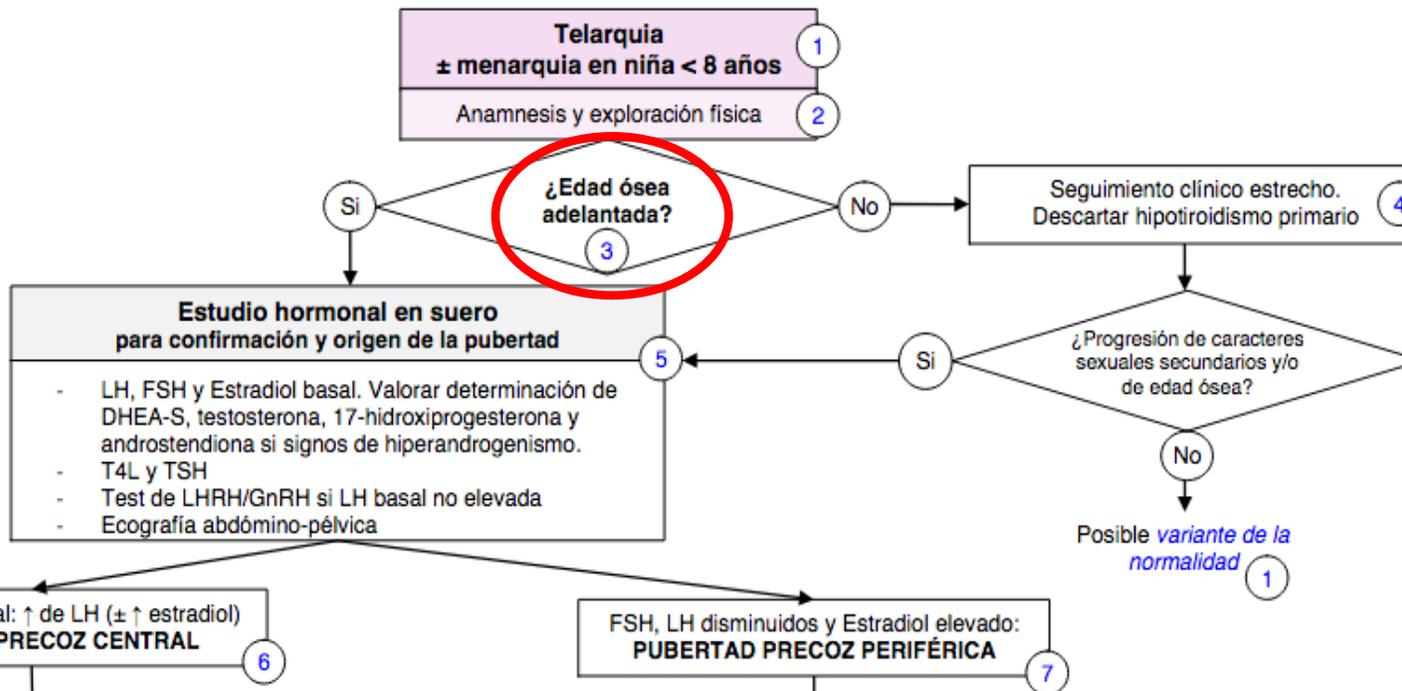
## 2. VALORAR EDAD ÓSEA:

Dos atlas, el de Grewlich & Pyle y el de Tanner-Whitehouse II

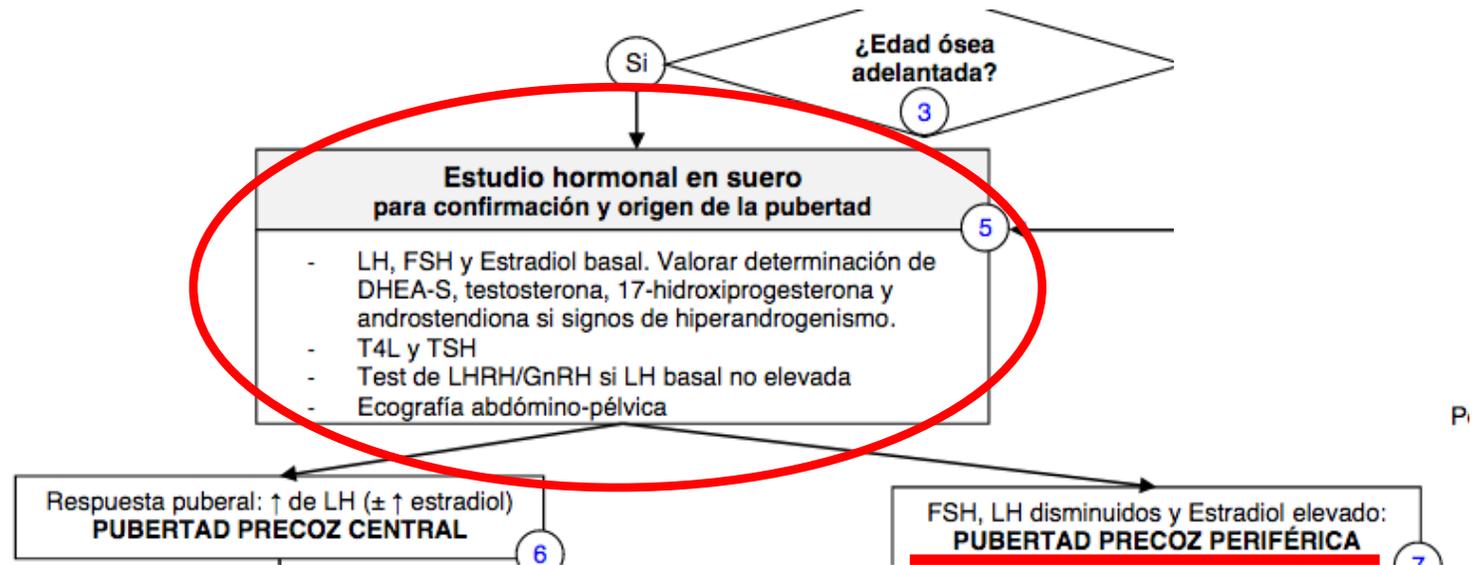
- Edad ósea retrasada respecto a la edad cronológica → descartar hipotiroidismo primario →
- Aceleración de la edad ósea → continuar el estudio

### Síndrome de Van Wyk Grumbach o pseudopubertad precoz:

- Niñas con hipotiroidismo primario severo
- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios
- Edad ósea NO adelantada
- Ovarios poliquísticos y aumento del tamaño uterino
- Puede existir hiperprolactinemia
- Involución del desarrollo puberal al instaurar el tratamiento con levotiroxina



## 3. CONFIRMACIÓN ANALÍTICA ♀:

➤ Determinación basal de **FSH, LH** y **Estradiol**

- Si el valor de **LH basal** > 5 mU/ml → diagnóstico de **pubertad precoz central** o dependiente de gonadotropinas
- Si valores de **LH** <5 mU/ml → **test de estímulo** de gonadotropinas (análogos de LHRH)
  - ❖ Test de Gonadorelina
  - ❖ Test de Leuprorelina(o Leuprolide)

➤ Determinación **T4L** y **TSH**

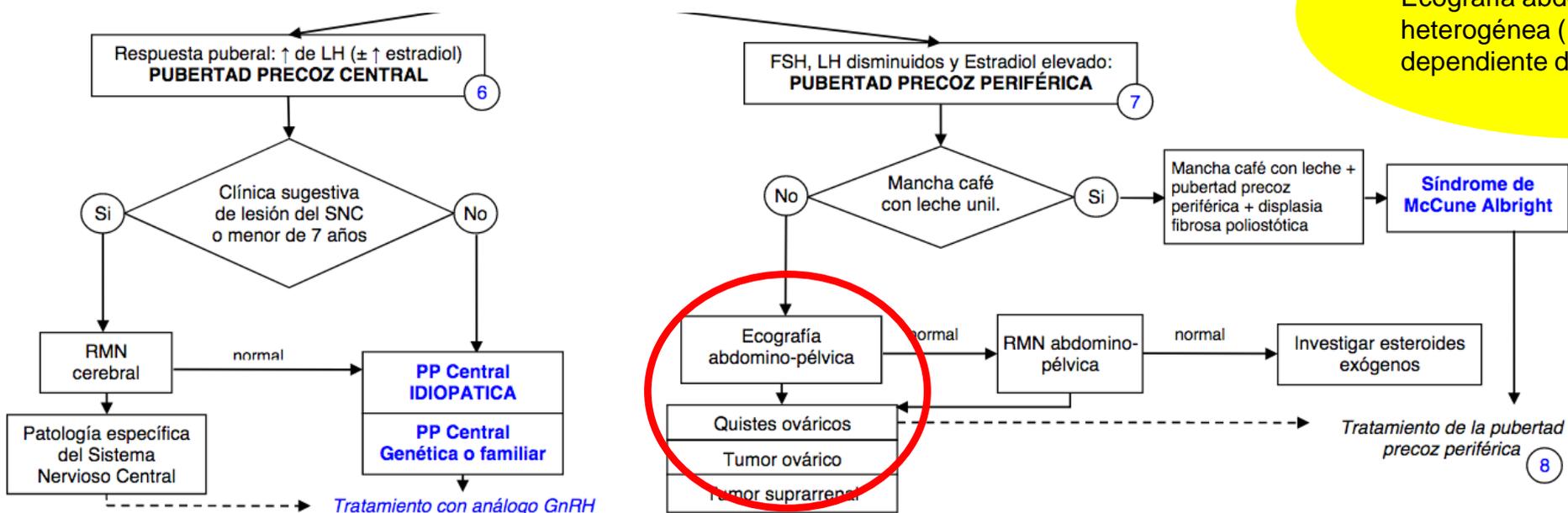
- Si aparición de la pubarquia y axilarquia precede al inicio de la telarquia, o si existen signos clínicos de hiperandrogenismo → descartar patología suprarrenal → Solicitar DHEA-S, testosterona, 17-hidroxiprogesterona y androstendiona

## Nuestra paciente:

- FSH, LH < 0., U/L
- Estradiol 537 pg/mL
- TSH y T4L normal

4. PRUEBAS DE IMÁGEN :

- RMN cerebral: valorar origen central de la pubertad, estando claramente indicada su realización en los siguientes casos:
  - Clínica o exploración física sugestiva de lesiones del sistema nervioso central (cefalea, alteraciones visuales o del fondo de ojo, vómitos, convulsiones, diabetes insípida...)
  - Edad igual o inferior a 6 años (aconsejable si < 7 años)
- Ecografía abdómino-pélvica: valoración de los genitales internos femeninos y la presencia de lesiones a nivel ovárico o suprarrenal
- RMN abdominal : si no se evidencia lesión y existe un alto índice de sospecha



- El tratamiento de la pubertad precoz periférica secundaria a procesos adquiridos debe ir dirigido a resolver la causa que la origina: quistes, tumores ováricos o suprarrenales, tumores productores de  $\beta$ -HCG o esteroides exógenos
- Quistes ováricos → manejo conservador. Si >20 ml (3,2 cm de diámetro) está indicada la realización de una punción-aspiración mediante laparoscopia para evitar el riesgo importante de torsión ovárica
- **Tumores → plantear cirugía y valoración por servicio de Oncología Pediátrica**
- Hiperplasia suprarrenal congénita → tratamiento con glucocorticoides

**Nuestra paciente:**

Laparotomía media para detorsión + exéresis tumoral mediante ooforectomía derecha

- Se considera PP al desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños. Existe una forma central y una forma periférica
- Los datos de laboratorio y las pruebas de imagen permiten establecer la forma y etiología de la PP
- La principal causa de PP en niñas es idiopática. Sin embargo, si aparece a edades más tempranas, y sobre todo si aparece en varones, pensar que se debe a una causa tumoral con alta probabilidad
- **Importante identificar durante las exploraciones físicas los primeros signos clínicos que indiquen inicio del desarrollo puberal o sugieran organicidad, con el fin de conocer la etiología e iniciar tratamiento lo antes posible**

- Carrillo Angeles LG, Flores Hernández D, Aguilar Priego JM, García-Salazar JM. Tumor de células de la granulosa tipo juvenil. GAMO. 2016;15(2):93-7
- Frías Sánchez Z, Rodelgo del Pino A, Pantoja Garrido M, Rubio Valtueña J, Álvarez Bernardi J, Frías Sánchez Z, et al. Tumor de células de la Granulosa. Neoplasia estromal de los cordones sexuales. Revisión de la literatura, a propósito de dos casos clínicos. Rev Chil Obstet Ginecol. 2017; 82(5):579-88
- Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Bar). 2012; 76(4):229.e1-229.e10
- Martínez-Aedo Ollero MJ, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:239-52
- Rivero Martín MJ, Alcázar Villar MJ, Nieto Gabuccio N, Sanz Fernández M, Cueto Callejón M, et al. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. Rev Esp Endocrinol Ped. 2012;3(1):81-6
- Garzón Lorenzo L, Cruz Rojo J, Sánchez del Pozo J. Sospecha de pubertad precoz. Endocrinoped. 2014; 23: 1-20

# *PUBERTAD PRECOZ COMO PRIMER SIGNO DE ALARMA*



Carmela Albert Barrachina  
caralba@mail.ucv.es