

Pubarquia precoz: ¿Condición normal o patológica?

Francisca Eyzaguirre C.¹, Hernán García B².

Se define como pubarquia precoz (PP) la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la mujer o de los 9 años en el varón¹⁻³. Este vello se caracteriza por ser más grueso que el resto del vello corporal. En las niñas aparece inicialmente en los labios mayores y en los niños, en la zona del escroto, para luego ir ascendiendo hacia la región del pubis. Este proceso puede o no acompañarse de otros signos de virilización y/o desarrollo puberal². En ausencia de un defecto enzimático suprarrenal, es un proceso benigno, pero que puede producir aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. En la mayoría de los casos, no produce alteración en el inicio ni progresión de la pubertad^{4,5}. La pubarquia puede ir asociada a la presencia de vello axilar y/o olor apocrino y/o aumento de actividad de las glándulas sebáceas de la cara. Sin embargo, estos procesos pueden darse en forma independiente. La aparición del olor apocrino es parte de la "adrenarquia" fisiológica que normalmente se produce entre 6-7 años en las niñas y entre 7-8 años en los varones. Este síntoma es secundario a la maduración y al aumento de la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales, debido a un aumento en la respuesta secretora de la zona reticular de la corteza suprarrenal a la hormona adeno-corticotrófica (ACTH), liberada desde la adenohipófisis, lo que se traduce en una elevación en la concentración de 17OH pregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) respecto al cortisol⁶. A su vez las células de la zona reticular de la corteza adrenal contienen sulfokinasa que cataliza la conversión de DHEA a DHEA sulfato (DHEA-S)⁷, 17-cetoesteroide predominante en la circulación

útil como marcador de laboratorio de la adrenarquia⁸. La pubarquia es una causa frecuente de consulta en pediatría y en muchos casos no representa una condición patológica, sin embargo, puede ser el primer signo de una Hiperplasia Suprarrenal no clásica (HSNC), una Pubertad Precoz Central (PPC) o de Hiperandrogenismo ovárico funcional denominado síndrome de ovario poliquístico (SOP), el cual se acompaña de resistencia a la insulina y que se desarrolla más tardíamente^{2,7,9-13}.

Lo primero en la evaluación de un niño(a) con presencia de vello púbico es confirmar su existencia, diferenciándolo del vello corporal habitual y definir la progresión temporal de este signo. Entre los antecedentes, es importante consignar el peso y talla de nacimiento (asociación con el antecedente de bajo peso de nacimiento, especialmente en el caso de las mujeres)^{11,12,14}, así como los antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y SOP; controles antropométricos previos, que permiten estimar la velocidad de crecimiento y evaluar si se ha producido un incremento en ella durante el último tiempo.

En todos los pacientes con PP debe realizarse una adecuada evaluación antropométrica determinando el peso y talla, bases para el cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso/talla²; Kg/m²) así como la relación peso/talla (%P/T). El examen físico debe considerar siempre la medición de la presión arterial así como buscar la presencia de estrías y/o acantosis nigricans. Es importante catalogar el desarrollo puberal, la presencia de botón mamario en las niñas o volumen testicular superior a 4 ml en los niños, orientarán al diagnóstico de pubertad precoz. Un aumento de la masa muscular,

1. Médico Becado de Pediatría, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Campus Centro.
2. Pediatra endocrinólogo, Jefe Centro Endocrinológico Clínica Santa María. Profesor titular Universidad de Los Andes.

voz ronca, acné y macrogenitalismo o clítoromegalia sugiere una hiperplasia suprarrenal congénita (HSNC) o un tumor virilizante, para lo cual deberá realizarse un estudio más específico⁷.

Dentro del estudio complementario de los pacientes con pubarquia precoz es importante la radiografía de mano, para determinar la edad ósea, el mejor parámetro existente para estimar la "madurez biológica". Los casos de PP idiopática suelen presentar un discreto aumento de la edad ósea, la que es mayor ante casos de HSNC o PPC. El aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales es la causa de la aceleración de la maduración ósea, por la misma razón que la mayoría de los niños con PP presentará una talla alta para su edad cronológica al consultar, pero generalmente adecuada a su edad ósea¹⁵.

Dentro de los exámenes hormonales se incluye la determinación de 17 hidroxiprogesterona (17OHP), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), testosterona (T) y androstenediona (A) plasmáticas. Los niños que presentan pubarquia precoz con frecuencia registran valores aumentados en estos exámenes. En los casos en que el valor basal de 17 OHP es superior a 2 ng/ml o si existen antecedentes familiares de HSNC³, se solicita 17 OHP 60 min post ACTH endovenoso (ev): niveles superiores a 10 ng/ml confirman una HSNC, menores a 5 ng/ml

descartan el diagnóstico y entre 5-10 ng/ml pueden corresponder a sujetos heterocigotos para la mutación del gen de la enzima 21 hidroxilasa (CYP21)¹⁵.

En aquellos pacientes que presentan algún otro signo puberal debe realizarse estudio para diagnóstico de Pubertad Precoz, solicitando test de LHRH, esteroides sexuales, ecografía pelviana y una vez confirmado el diagnóstico una tomografía axial o resonancia nuclear magnética de silla turca para descartar un tumor del sistema nervioso central¹⁵. La necesidad de tratamiento se decide en forma individual según la edad de inicio, el impacto emocional y social y el pronóstico de talla.

La figura 1, muestra un algoritmo propuesto por Bourguignon y cols para el manejo de pacientes con pubarquia precoz.

Seguimiento del paciente con pubarquia precoz

La pubarquia precoz en general no afecta negativamente el desarrollo puberal ni la talla final, en la mayoría de estos pacientes la talla final resulta igual o levemente superior a la talla de sus padres, siguiendo la tendencia de la población normal¹⁵. Como se ha señalado algunas pacientes con pubarquia precoz, años después pueden desarrollar síndrome de ovario poliquístico. Este cuadro se caracteriza por hirsutismo y

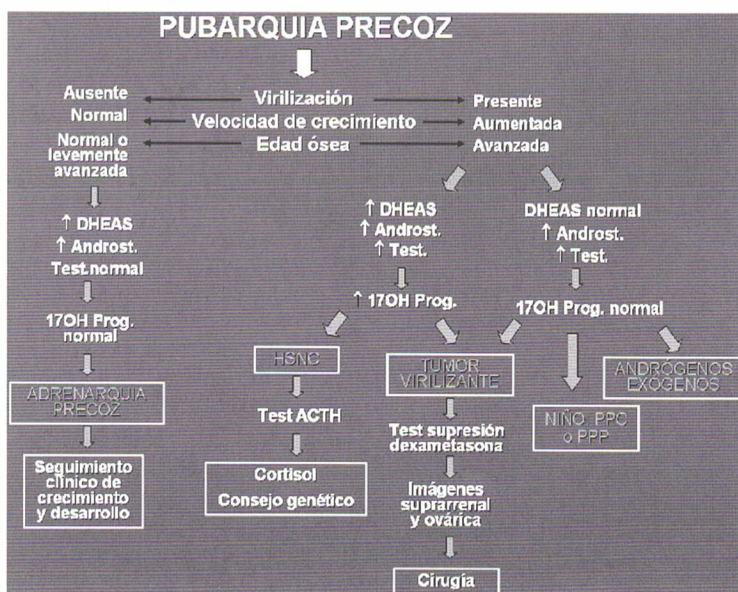


Figura 1. Algoritmo de manejo de un paciente con pubarquia precoz¹⁶. (Test: testosterona, Androst: androstenediona, HSNC: hiperplasia suprarrenal no clásica, PPC: pubertad precoz central, PPP: pubertad precoz periférica).

trastornos menstruales tendiendo a la oligomenorrea, es decir ciclos mayores a 45 días, asociados a anovulación durante la adolescencia. Esta situación clínica suele asociarse a resistencia a la insulina (RI), condición que en adolescentes es difícil investigar; lo más utilizado es una prueba de sobrecarga a la glucosa oral con medición simultánea de glicemia a insulina basal y a los 120 minutos. La RI se acompaña de características alteraciones del perfil lipídico (disminución del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos) con o sin de obesidad asociada. Recientes estudios señalan que este hiperinsulinismo también puede ser detectado y tratado en etapas tempranas del desarrollo puberal¹⁷. La RI constituye a su vez un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular después de la tercera a cuarta décadas de la vida. Varios estudios señalan que este conjunto de síntomas podría iniciarse en el período prenatal, situación que se da especialmente en las niñas nacidas PEG, con el retardo de crecimiento intrauterino como marcador inicial^{9,10,12-15,18-21}.

En una reciente publicación Ibáñez y cols, muestran el seguimiento de 47 niñas de $6,7 \pm 1,1$ años que consultaron por PP, hasta la adolescencia (edad: $15 \pm 1,9$ años); al inicio midieron marcadores androgénicos (DHEA-S, androstenediona (A) y 17OHP post estimulación con ACTH), cuyos valores resultaron superiores a lo normal; después de la menarquia se evaluó la función ovárica, adrenal y respuesta de insulina a una carga de glucosa oral; encontraron que un tercio de las niñas desarrolló SOP en la etapa adolescente, especialmente aquéllas con antecedente de haber nacido PEG¹⁰.

Estudios recientes han permitido corroborar el rol etiológico de la insulina en el desarrollo de las alteraciones endocrino-metabólicas que siguen a la PP, ya que se ha demostrado que el uso de fármacos insulinosensibilizadores como la metformina, son capaces de reducir el hiperandrogenismo, hiperinsulinismo y la dislipidemia en adolescentes^{15,17,18}.

En un estudio retrospectivo en el Centro Endocrinológico de la Clínica Santa María y el Departamento de Endocrinología Clínica Las Condes, evaluamos 139 pacientes que consultaron por PP (124 mujeres y 15 hombres, de $7,49 \pm 1,42$ y $8,32 \pm 2,39$ años respectivamente) y fueron seguidas durante un período de 15-60 meses. Encontramos que 8,6% habían sido PEG (vs. 5,5% de la población general), que la edad ósea estaba adelantada en $1,09 \pm 0,22$ años en ambos sexos; el seguimiento permitió catalogar a los pacientes como PP Idiopática (PPI) en 106 casos (76,3%, 93 mujeres y 13 hombres); PPC en 23 casos (16,5%, sólo mujeres) e HSNC en 10 casos (7,2%, 8 mujeres y 2 hombres). Los niveles hormonales que resultaron mejores predictores de los diagnósticos anteriores se muestran en la tabla 1. Si bien en este estudio la mayoría correspondió a PPI, no podemos descartar que casos ahora incluidos como PPI presenten hiperandrogenismo ovárico años más adelante. Como conclusión de este estudio se señala que si bien la pubarquia precoz representa en general una condición benigna, también puede corresponder a patología en un número no despreciable de casos²².

En resumen podemos decir que la pubarquia precoz puede corresponder a una variante del desarrollo normal del niño, pero

Tabla 1. Resultados antropométricos y de la medición de 17OHP, DHEA-S y testosterona total en la serie estudiada

	Z score Talla (cm)	Z score IMC (kg/m ²)	17 OH P basal (ng/ml)	DHEAS (ug/dl)	Testosterona Total (ng/dl)
PPI	$0,49 \pm 1,02$	$0,91 \pm 1,03$	$0,63 \pm 0,67$	$76,66 \pm 81,95$	$18,45 \pm 15,38$
PPC	$0,63 \pm 0,73$	$0,9 \pm 0,96$	$1,35 \pm 4,0$	$110,15 \pm 161,43$	$30,14 \pm 20,97^*$
HSNC	$0,58 \pm 0,95$	$0,68 \pm 1,07$	$7,86 \pm 10,24^{**}$	$85,59 \pm 51,77$	$15,62 \pm 7,88$
Total	$0,52 \pm 0,97$	$0,89 \pm 1,02$	$1,31 \pm 3,73$	$82,07 \pm 95,05$	$19,56 \pm 15,83$

Testosterona fue significativamente superior en las niñas que evolucionaron a PPC; $p=0,038$.

^{**}17OH P basal fue significativamente superior en el grupo que presentó HSNC; $p<0,001$.

que también puede existir una patología subyacente que la explique, que debe considerarse los riesgos asociados a largo plazo, en forma especial si se trata de mujeres con antecedentes de haber sido PEG o con antecedentes familiares de SOP o diabetes tipo 2, ya que este signo puede ser el inicio de un síndrome endocrino-metabólico que presenta una morbilidad asociada importante. Todo niño que consulte por PP idealmente deberá ser derivado al endocrinólogo infantil y ser seguido en forma regular hasta la adolescencia (mínimo 3 años después de finalizada la pubertad) para diagnosticar en forma precoz cualquier condición como las anteriormente descritas.

REFERENCIAS

- 1.- Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A: Androgens in adrenarche and pubarche. En: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 73-84.
- 2.- Rosenfield RL: Normal and almost normal variants of precocious puberty. Premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41: 7.
- 3.- Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, et al: Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 239-47.
- 4.- Ibáñez L, Virdis R, Potau N, et al: Natural history of premature pubarche. An auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 254-7.
- 5.- Saenger P, Reiter EO: Editorial: premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 236-8.
- 6.- Rich B, Rosenfield R, Lucky A, et al: Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1129.
- 7.- Rosenfield R, Qin Ke-Nan: Premature adrenarche, Up to Date 10.1, 2002: 1-4.
- 8.- Rosenfield R, Qin Ke-Nan: Normal adrenarche, Up to Date 10.1, 2002: 1-3.
- 9.- Ibáñez L, Potau N, Virdis R, et al: Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-603.
- 10.- Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, et al: Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 523-7.
- 11.- Ibáñez L, Potau N, Francois I, et al: Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-62.
- 12.- Ibáñez L, Ong K, Potau N, et al: Insuline gene variable of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5788-93.
- 13.- Ibáñez L, Potau N, Virdis R, et al: Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-603.
- 14.- Potau N, Ibáñez L, Rique S, et al: Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res* 1999; 51: 238-41.
- 15.- Ibáñez L, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F: Aparición de signos puberales en la niña, *Endocrinología del Niño y del Adolescente*, Ed. Mediterráneo, 2ª edición, 2002: 160-71.
- 16.- Bourguignon JP, Rosenfield RL: Precocious Pubarche, Practical algorithms in Pediatric Endocrinology, Edit. Karger, 1999: 18-9.
- 17.- Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, et al: Insulin sensitization early alter menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Peds* 2004; 144: 23-9.
- 18.- Ibáñez L, Valls C, Potau N, et al: Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526-30.
- 19.- Meas T, Chevenne D, Thibaud E, et al: Endocrine consequences of premature pubarche in postpubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 101-6.
- 20.- Ibáñez L, De Zegher F, Potau N: Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 558-66.
- 21.- Ibáñez L, Potau N, De Zegher F: Endocrinology and Metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 73-7.
- 22.- Eyzaguirre F, Youlton R, Román R, Silva R, García H: Pubarquia precoz: seguimiento en 139 casos, XVI Congreso Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), Cancún, Sept. 2003.