

Sangrado genital recurrente en una lactante prematura extrema

Recurring genital bleeding in an extreme premature infant

Franco Schettino O.^a, Julio Soto B.^b, Mónica Arancibia C.^b,
Patricia Guerra P.^{a,b}, Elisa A. Aranda S.^b, Laura Campos C.^b

^aFacultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^bHospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

Recibido: 16 de marzo de 2021; Aceptado: 11 de junio de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La mini pubertad corresponde al periodo de activación transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal dentro de los primeros meses de vida. Ésta puede ser más marcada y prolongada en prematuros.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo muestra las diferencias que existen entre la mini pubertad de recién nacidos de término y prematuros extremos, aportando directrices de cómo debe evaluarse y manejarse.

Resumen

La mini pubertad se refiere al periodo de activación transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) durante los primeros meses de vida. Esta activación en prematuros puede ser más marcada y prolongada. **Objetivo:** Presentar un caso de mini pubertad exagerada en una prematura extrema, con sangrado genital recurrente. **Caso Clínico:** Prematura de 25 semanas que presentó a los 5 meses de edad cronológica desarrollo mamario, estrogenización de areolas y mucosa genital, con posterior sangrado genital recurrente objetivado en tres oportunidades. El estudio demostró niveles de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y de estradiol (E2) elevados. Se diagnosticó mini pubertad exagerada en contexto de prematuridad extrema, por lo que se determinó manejo conservador. En el seguimiento se objetivó regresión parcial de mamas y cese del sangrado genital con disminución de los niveles de gonadotropinas y de E2. **Conclusión:** La mini pubertad en recién nacidos prematuros puede manifestarse de manera exagerada, simulando a una pubertad precoz, pudiendo manifestarse incluso con sangrado genital recurrente de forma excepcional. Considerando el aumento creciente de la sobrevivencia de los prematuros extremos, es importante conocer el espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio de este fenómeno, para así llevar a cabo un manejo adecuado.

Palabras clave:

Gonadotropinas;
Mini Pubertad;
Prematuro Extremo;
Sangrado Genital
Recurrente

Abstract

Mini-puberty refers to the transient activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis during the first months of life. This activation in preterm infants could be more exaggerated and prolonged. **Objective:** To present a case of exaggerated mini-puberty in an extremely preterm infant, with recurrent genital bleeding. **Clinical Case:** A 25-week preterm newborn presented at 5 months old with breast buds, areolar pigmentation, and estrogenic effects on the vaginal mucosa, with recurrent genital bleeding in three consecutive months. Her laboratory evaluation showed elevated values of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and estradiol (E2). An exaggerated mini-puberty due to extreme prematurity was suspected, therefore a conservative approach was taken. During follow-up, the patient showed partial regression of breast buds and cessation of genital bleeding, and decreasing levels of gonadotropin and estradiol. **Conclusion:** Mini-puberty in preterm newborns can present exaggeratedly, simulating precocious puberty and even presenting, exceptionally, recurrent genital bleeding. Considering the increasing survival of extremely premature infants, it is important to know the spectrum of clinical and laboratory manifestations of this phenomenon, in order to carry out adequate management.

Keywords:

Mini-puberty;
Extremely Preterm
Infant;
Recurrent Genital
Bleeding;
Gonadotropins

Introducción

La mini pubertad se produce por la activación transitoria del eje HHG durante los primeros meses de vida del recién nacido^{1,2}. Las gonadotropinas, que previamente habían sido suprimidas por el estímulo estrogénico materno, comienzan a aumentar debido a la falta de inhibición, alcanzando incluso niveles puberales a las 6 a 8 semanas después del parto, con un alza predominante de FSH en las mujeres y de LH en hombres²⁻⁴. En recién nacidos masculinos, esta activación comienza entre la segunda y la décima semana de vida, evidenciándose un descenso de los niveles hormonales entre el cuarto y sexto mes⁴. En el caso de las mujeres, el alza de gonadotropinas ocurre entre 1 a 3 meses post parto, pudiendo mantenerse elevadas hasta los 3 a 4 años de vida. Clínicamente, secundario a esta activación en el eje, se produce un aumento del tamaño mamario, uterino, ovárico y excepcionalmente, sangrado genital por descamación endometrial^{4,5}.

En recién nacidos prematuros, la mini pubertad puede ser más marcada y prolongada que en los recién nacidos de término^{2,4,6}. Además, se han documentado niveles de gonadotropinas más elevados en prematuros^{2,7-9}. Por otro lado, se ha descrito una relación proporcional entre la intensidad de activación del eje HHG y el grado de prematuridad⁴. Es así que, mientras más prematuros sean los recién nacidos, más exagerada puede ser su mini pubertad.

El objetivo de este reporte es describir un caso de mini pubertad exagerada en una recién nacida prematura extrema, con sangrado genital recurrente, y revisar lo reportado en la literatura.

Caso Clínico

Se presenta una prematura extrema de 25 semanas de edad gestacional, producto de un embarazo con incompetencia cervical tratada con cerclaje, rotura prematura de membranas y corioamnionitis, por lo que se realizó cesárea de urgencia. Peso al nacer de 680 g (-1,1 DE), talla de 30 cm (-1,1 DE) y circunferencia cefálica de 21,5 cm (-2,3 DE). Durante el periodo de recién nacida, evolucionó con complicaciones asociadas a su prematuridad, incluyendo depresión neonatal severa, enfermedad por membrana hialina, ductus arterioso persistente que requirió manejo quirúrgico, displasia broncopulmonar severa, sepsis neonatal, hemorragia intracraneana grado III, síndrome convulsivo y trastorno severo de la deglución con posterior gastrostomía.

A los 5 meses de edad cronológica (edad gestacional corregida (EGC) 1 mes 3 semanas) fue evaluada por equipo de endocrinología pediátrica por aumento de volumen mamario. Al examen físico destacaban mamas Tanner III turgentes con estrogenización areolar marcada, desarrollo de labios menores y leve flujo genital, vello púbico Tanner I (figura 1); sin olor apocrino ni presencia de manchas café con leche. El estudio de laboratorio (tabla 1) reveló LH y FSH en rango puberal, además de niveles de E2 elevados; los marcadores tumorales solicitados resultaron negativos. Durante este mes presentó un primer episodio de sangrado genital, de 3 días de duración.

A los 6 meses de edad cronológica (EGC 2 meses 2 semanas) se realizó ecografía abdominal y pelviana que mostró útero y ovario izquierdo aumentados de tamaño (útero de 4,2 cm de largo), describiéndose al

menos 12 folículos de hasta 6 mm en cada ovario, y línea endometrial presente (tabla 1). Posteriormente, se realizó resonancia magnética cerebral y de región selar, que mostró quistes cerebrales corticales frontales bilaterales secundarios a hemorragia intraventricular bilateral neonatal. Los dos meses siguientes presentó sangrado genital en 2 oportunidades, de 3 y 2 días de duración respectivamente, separados por 30 días. Posterior al último sangrado, el estudio de control mostró una disminución de los niveles de gonadotropinas, de E2, del tamaño uterino y del volumen ovárico izquierdo (tabla 1). La radiografía de carpo solicitada a los 7 meses de edad cronológica (EGC 3 meses 2 semanas) determinó una edad ósea correspondiente a 6 meses, con una desviación estándar de 2,7 meses.

Considerando la progresión clínica y de laboratorio compatibles con mini pubertad exagerada, se decidió dejar en evolución espontánea.

Al control del año de vida (EGC 9 meses 2 semanas), destacaba al examen físico: peso 5,5 kg (-3,03 DE), talla 65 cm (-2,32 DE), P/T -3,44 DE, mamas Tanner III bilaterales, blandas que impresionaban en regresión, con escasa pigmentación areolar, genitales no estrogenizados, vello púbico Tanner I, sin olor apocrino.

Discusión

El caso descrito corresponde a una mini pubertad exagerada dado el grado de desarrollo mamario, uterino y ovárico, y la presencia de sangramiento genital en 3 oportunidades, asociado a un alza de gonadotropinas y E2. La activación del eje HHG en un lactante se debe a mini pubertad. Cuando esta activación se manifiesta



Figura 1. Características clínicas de estrogenización en recién nacida prematura.

de forma exagerada, se debe diferenciar de una pubertad precoz. En el caso de la mini pubertad, se observa una regresión clínica, de laboratorio e imagenológica espontánea, como en el caso de nuestra paciente, sin mediar intervención farmacológica.

En recién nacidos prematuros, las concentraciones hormonales de LH, FSH y E2 son más altas que en los recién nacidos de término^{6,9} (tabla 2). Greaves RF et al. mostraron que las prematuras nacidas entre 24 y 29 semanas de gestación pueden presentar niveles promedio de LH 13,9 UI/L (0,3-54,4 UI/L) y de FSH 54,6 UI/L (1,6-167 UI/L) entre la primera y la séptima semana de vida (tabla 2)⁹. Chellakooty et al.¹ encontraron niveles séricos promedio de E2 más altos en prematuras a los 3 meses de vida (51 pg/mL v/s 31 pg/mL en recién nacidas de término); este hallazgo se co-

Tabla 1. Evolución de exámenes de laboratorio e imagenológicos

| Edad cronológica | 5 meses | 6 meses | 6 meses 3 semanas | Valor normal para edad y sexo |
|------------------------|--|-------------------|----------------------|---|
| EG corregida | 1 mes 3 semanas | 2 meses 3 semanas | 3 meses 2 semanas | - |
| LH (mUI/mL) | 6,6 | - | 1,5 | * |
| FSH (mUI/mL) | 3,2 | - | 3,2 | * |
| Estradiol (pg/mL) | 74,3 | - | 62,3 | * |
| Otros exámenes (ng/mL) | 17-OHP: 1,78 AFP: 274,8 CEA: 3,2 β-HCG: < 1,20 mUI/mL | - | 17-OHP: 0,56 | 17-OHP: 2,4-16,8 (niñas 1 mes) 0,1-3,1 (niñas > 3 meses) AFP: 0,89-8,78 (ambos sexos) CEA: 0,00-5,00 (ambos sexos) |
| Tamaño uterino (cm) | - | 4,2 x 3,2 | 2,0 x 1,4 x 1,1 | - |
| Volumen ovárico (cc) | - | OD: 1,4 OI: 2 | OD: 1,16 OI: 0,69 | - |

EG: Edad Gestacional; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; AFP: alfa-feto-proteína; CEA: antígeno carcinoembrionario; β-HCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; OD: Ovario derecho; OI: Ovario izquierdo.

*El laboratorio no dispone de valores normales para edad y sexo en lactantes y/o prematuros.

Tabla 2. Valores demostrados de LH y FSH para RNT y RNPT

| Edad (días) | LH en hombres | LH en mujeres | FSH en hombres | FSH en mujeres |
|---|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Concentraciones de LH y FSH determinadas en RNT ¹¹ | | | | |
| 1-5 | 0,39 ± 0,48 | 0,48 ± 0,66 | 0,96 ± 0,60 | 2,00 ± 1,37 |
| 6-10 | 2,31 ± 2,29 | 0,45 ± 0,33 | 2,91 ± 4,38 | 2,44 ± 2,52 |
| 11-15 | 3,55 ± 2,84 | 1,58 ± 1,28 | 3,71 ± 2,69 | 8,16 ± 4,27 |
| 16-20 | 4,13 ± 2,76 | 1,03 ± 1,39 | 2,63 ± 1,45 | 1,62 ± 1,05 |
| 21-25 | 2,86 ± 1,51 | 0,46 ± 0,25 | 2,50 ± 1,51 | 7,07 ± 5,92 |
| 26-28 | 2,22 ± 2,37 | 2,75 ± 2,39 | 2,25 ± 0,81 | 9,74 ± 9,89 |
| Concentraciones de LH y FSH determinadas en RNPT de 24-29 semanas de gestación ⁹ | | | | |
| Cordón + 1 [min ; max] | 5,2 ± 4,2 [0,4 ; 13,4] | 1,8 ± 1,9 [0,2 ; 4,7] | 1,9 ± 1,1 [0,3 ; 4,6] | 6,3 ± 5,7 [1,2 ; 15,7] |
| 4-43 [min ; max] | 1,7 ± 1,7 [0,1 ; 8,5] | 13,9 ± 16,4 [0,3 ; 54,4] | 1,1 ± 0,7 [0,3 ; 2,6] | 54,6 ± 51,8 [1,6 ; 167,0] |

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante. RNT: Recién nacidos de término; RNPT: Recién nacidos pre-término. Concentraciones (valor ± desviación estándar) de LH y FSH en mIU/mL. Adaptada de Schmidt H. and Schwarz HP.¹¹ y de Greaves RF et al.⁹.

rrelacionó inversamente con la edad gestacional¹⁰. En nuestro caso, la paciente presentó inicialmente valores de LH y FSH de 6,6 y 3,2 mUI/mL respectivamente, junto con niveles de E2 de 74,3 pg/mL, concordantes con su prematuridad extrema de acuerdo con los valores previamente señalados.

Otros estudios han demostrado que el aumento hormonal durante la mini pubertad tiene efectos biológicos demostrados en lactantes prematuros y de término^{2,7}. En el sexo masculino el alza de LH, FSH y testosterona se relaciona con un aumento del desarrollo peneano y testicular debido a un aumento del número de células de Sertoli^{2,4}. En el sexo femenino, el alza de FSH estimula el crecimiento y reclutamiento de folículos ováricos inmaduros, los que comienzan a producir E2¹. Estos estrógenos generan un aumento del tamaño mamario y uterino y estrogenización de los genitales. Además, Kuiri-Hänninen et al sugirieron que, excepcionalmente, este estrógeno ovárico podría conducir a la maduración endometrial y posterior sangramiento genital en prematuros^{2,7}. El descenso progresivo de los niveles de LH, FSH y E2 se reflejan en la regresión de estos efectos biológicos. En nuestra paciente también se evidenciaron cambios biológicos relacionados al alza hormonal, observándose además sangrado genital recurrente, como manifestación excepcionalmente descrita en este contexto.

Frente a un sangrado genital, existen diferentes posibilidades diagnósticas a considerar. La pseudomenustruación es una manifestación bien conocida por los neonatólogos, que ocurre en el 5% de los neonatos

durante su primera semana de vida¹² y es secundaria al desprendimiento endometrial por privación hormonal materna. Sin embargo, el sangrado genital producido semanas posterior al nacimiento es poco frecuente y en contexto de recién nacidas prematuras extremas puede ser considerado como una expresión de mini pubertad exagerada. Además, es importante recordar que la presencia de cuerpos extraños, infecciones o trauma genital también pueden producir sangrado genital en lactantes^{6,13}. Por lo tanto, es necesario descartar estas causas por medio de un acucioso examen físico y estudio complementario. Además, es importante mencionar que el examen físico, laboratorio, estudio ecográfico pélvico y resonancia magnética cerebral y de silla turca en nuestra paciente, no mostraron indicios de alguna causa específica de pubertad precoz central ni periférica.

Pocos reportes en la literatura han descrito a prematuras extremas con sangramiento genital en contexto de una mini pubertad exagerada^{1,6,13,14}. En la tabla 3 se presentan un resumen de los casos descritos, señalando además el manejo y resultados obtenidos. Es de notar que dos lactantes recibieron análogos de GnRH hasta un periodo de dos años. No obstante, la mini pubertad exagerada es una condición auto-limitada, de resolución espontánea, tal y como se ve ejemplificado en nuestro caso clínico, donde se observó una baja de los niveles de gonadotropinas y estradiol, regresión del tamaño mamario, cese del sangrado genital, sin estirón puberal ni aceleración de la edad ósea.

Tabla 3. Revisión de los casos reportados de mini pubertad con sangrado genital en recién nacidas prematuras extremas

| Publicación (año) | EG (sem) | EC al momento del SG (sem) | Clínica | LH (UI/L) | FSH (UI/L) | E2 (pg/mL) | Hallazgos ecográficos (cm) | Manejo y resultado |
|-------------------------------------|----------|----------------------------|---|-----------|------------|------------|---|---|
| Caso clínico | 25 | 7 | SG 3 veces Mamas T3 Genitales estrogenizados | 6,6 | 3,2 | 74 | U: 4,2 x 3,2 OD: 2,4 x 1,0 x 1,1 OI: 2,7 x 1,1 x 1,3 LE: 2,6 | Manejo conservador, disminución de LH, FSH y E2 con consecuente regresión clínica |
| Aafke et al. ⁶ (2013) | 25+4 | 15 | SG 1 vez Telarquia | 6,9 | 4,5 | 262 | U: aumentado OD: 3,9 x 2,4 x 3,5 OI: no descrito | Tratada con análogo GnRH por 15 meses, sin recurrencia de desarrollo puberal al suspender tratamiento |
| Vogiatzi et al. ¹ (2017) | 25 | 9 | SG 1 vez Telarquia Acné facial | 2,0 | 5,7 | 69 | U: 2,2 x 1,9 x 1,2 OD: 3,5 x 3,3 x 2,1 OI: no visualizado | Manejo conservador, recuperación de LH y FSH a niveles prepuberales a los 5,5 meses de EGC |
| | 24 | 10 | SG 1 vez Telarquia Acné facial | 11 | 5,7 | 123 | U: 4,1 x 1,7 x 1,3 OD: no medido OI: 0,8 x 0,8 x 0,8 | Manejo conservador, recuperación de LH y FSH a niveles prepuberales a los 6,5 meses de EGC |
| Giselle et al. ¹⁴ (2017) | 24 | 14 | SG 1 vez Telarquia Genitales estrogenizados | 1,3 | 3,1 | 125 | U: peripuberal OD: folículo dominante 1,2 cm OI: no medido | Tratada con análogos GnRH, sin seguimiento publicado en el artículo |
| Poon et al. ¹³ (2020) | 23+6 | 12 | Spotting Telarquia | 3,7 | 18 | 45 | LE: 1,4 | Manejo conservador, recuperación de LH y FSH a niveles prepuberales a los 12 meses de EGC |

EG: Edad gestacional; EC: Edad cronológica; LH: Hormona luteinizante; FSH: Hormona folículo estimulante; E2: Estradiol; SG: Sangrado genital; U: útero; OD: ovario derecho; OI: ovario izquierdo; LE: línea endometrial.

Conclusiones

Dado el aumento de la sobrevida de recién nacidos prematuros extremos por los cuidados neonatales actuales, resulta necesario conocer las características de la mini pubertad en este grupo de pacientes. En ellos, esta activación transitoria del eje HHG puede manifestarse de manera exagerada y excepcionalmente con sangramiento genital. No obstante, en este último contexto, es importante conocer y descartar diagnósticos diferenciales, previo a catalogar como mini pubertad exagerada, la cual es una condición autolimitada y de resolución espontánea.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Andrés Marinovic, médico pediatra, por su colaboración.

Referencias

1. Vogiatzi MG, Pitt M, Oberfield S, et al. Menstrual Bleeding as a Manifestation of Mini-Puberty of Infancy in Severe Prematurity. *J Pediatr*. 2016;178:292-5.
2. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:73-80.
3. Hall BM, Percival C. Menstrual Bleeding in Former Micro Preemie as Presentation of Exaggerated Mini-Puberty. *Pediatrics*. 2018;142(1 MeetingAbstract):601-.
4. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:410.
5. Howell JO, Flowers D. Prepubertal Vaginal Bleeding: Etiology, Diagnostic Approach, and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71:231-42.
6. Lange AHMd, Bocca G. Vaginal bleeding in a 4-month-old preterm girl: extreme minipuberty mimicking central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2013;26:595.
7. Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al. Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4709-16.
8. Greaves RF, Pitkin J, Ho CS, et al. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1097-103.
9. Greaves RF, Hunt RW, Chiriano AS, et al. Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in extreme prematurity: development of reference intervals. *Pediatrics*. 2008;121:e574-80.
10. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3515-20.
11. Schmidt H, Schwarz H. Serum concentrations of LH and FSH in the healthy newborn. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):213.
12. Kaiser R, Grässel G, Berger-Lang R. [Uterine bleeding in newborn girls]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99(36):1769-71.
13. Poon WYS, Tung JYL. Vaginal Bleeding in an Infant with Extreme Prematurity. *Case Reports in Pediatrics*. 2020;2020:8881634.
14. Perez-Milicua G, Kaiserman J, Oleka C, et al. Mini-Puberty of Infancy in Extreme Prematurity. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:295-6.