

# PUBERTAD PRECOZ MIXTA SECUNDARIA AL DIAGNÓSTICO TARDÍO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. Caso Clínico

Jorge Chirinos<sup>1</sup>, Yajaira Briceño<sup>1</sup>, Nolis Camacho<sup>2</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, <sup>2</sup>Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes-Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de un niño con pubertad precoz diagnosticada tardíamente y sus consecuencias.

**Caso Clínico:** Escolar masculino de 7 años 11 meses de edad que ingresa a la emergencia pediátrica por vómitos, diarrea y signos de deshidratación. La madre refiere aparición de caracteres sexuales secundarios desde los 5 años de edad. Se observa un volumen testicular prepuberal (2,5 mL), valores elevados de 17-hidroxiprogesterona y de testosterona, prueba inicial de estimulación con GnRH con respuesta prepuberal, edad ósea muy adelantada (14 años), predicción de talla final de 147 cm, con potencial genético de talla de 168 cm. Se diagnosticó hiperplasia suprarrenal congénita y se inició tratamiento con hidrocortisona. Posteriormente, el niño presentó un aumento del volumen testicular (8 mL) y una prueba de GnRH con respuesta puberal, por lo que se asoció el tratamiento con análogo de GnRH. Se trata de una pubertad precoz periférica que desencadenó secundariamente una pubertad precoz central.

**Conclusiones:** Los esteroides sexuales producidos periféricamente pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y producir una pubertad precoz de etiología mixta (periférica y central). El diagnóstico y tratamiento precoz podría disminuir las consecuencias sobre la talla y el desarrollo sexual.

**Palabras claves:** Pubertad, pubertad precoz periférica, pubertad precoz central.

## ABSTRACT

**Objective:** To present the case of a boy with a late diagnosis of precocious puberty and its consequences.

**Case Report:** A boy of 7 years and 11 months enters the paediatric emergency room with vomiting, diarrhoea and signs of dehydration. His mother referred appearance of secondary sexual characters since he was 5 years old. A prepubertal testicular size (2,5 mL) was observed, with high values of 17-hydroxiprogesterone and testosterone, a prepubertal response in the stimulation test of GnRH, a very advanced bone age (14 years) and a predicted adult height of 147 cm with a target height of 168 cm. The diagnosis of congenital suprarenal hyperplasia was done and the treatment with hydrocortisone was initiated. Subsequently, the patient showed an increase of the testicle volume (8 mL) and a pubertal response in the test of GnRH. In this moment, the treatment with GnRH analogue was associated. This is a peripheral precocious puberty that secondarily triggered a central precocious puberty.

**Conclusions:** The sex steroids peripherally produced may accelerate the maturation of the hypothalamus- hypophysio-gonadal axis getting to a mixed aetiology of the precocious puberty (peripheral and central). The early diagnosis and treatment could reduce the impact on the height and sexual development.

**Key Words:** Puberty, peripheral precocious puberty, central precocious puberty.

La pubertad es un proceso complejo secundario a la activación y maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gónada (HHG). En su desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales<sup>1</sup>. La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior en más de 2,5 desviaciones estándar a la media de la población. La pubertad precoz es mucho más frecuente en la niña que en el niño, en una proporción 23:1. En la niña es más frecuente la

pubertad precoz idiopática (95%), mientras que en más del 50% de los varones la pubertad precoz es debida a un proceso orgánico<sup>2</sup>. La causa más frecuente de pubertad precoz (PP) es la activación del eje HHG o pubertad precoz central (PPC), existiendo una pubertad precoz periférica (PPP) por incremento de esteroides sexuales, no regulados por gonadotropinas, y una forma mixta, de inicio periférico y desencadenamiento posterior de una PPC. La PP, por la exposición temprana a niveles

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Febrero 2008.

Dirigir correspondencia a: Dr. Jorge Chirinos. jorgechirinos@hotmail.com.

elevados de estrógenos, puede llevar a la afectación de la talla adulta por el cierre precoz de las epífisis, y, si el diagnóstico y tratamiento no son precoces, también puede conllevar importantes implicaciones psicológicas y sociales. El tratamiento se basa en el uso de análogos de GnRH en la PPC y en terapia frenadora de la síntesis y acción de los esteroides sexuales, así como el tratamiento de la causa, en la PPP<sup>3</sup>.

### CASO CLÍNICO

Se trata de escolar masculino de 7 años 11 meses de edad, quien inició su enfermedad actual desde los 5 años de edad caracterizada por aparición de caracteres sexuales secundarios dados por vello axilar y púbico. La madre consulta a facultativo quien no da importancia al hallazgo. Ingresa a la emergencia pediátrica por vómitos, diarrea y signos de deshidratación. Al examen físico se encuentra paciente en regulares condiciones, palidez cutáneo-mucosa acentuada, mucosa oral seca. Antropometría: Peso: 25,2 kg (pc 50-75); Talla: 137 cms (pc 90); IMC: 14 Kg/m<sup>2</sup>. Signos vitales: Fc: 107x', Fr: 20x', TA: 89/59 mmHg. Presencia de vello axilar (Fig. 1), genitales masculinos con caracteres puberales, vello púbico tanner III- IV, pene de 8 cm de longitud y 7,5 cm de grosor (Fig. 2), escroto pigmentado, ambos testículos en bolsas escrotales con volumen de 2,5 ml (prepuberales). Se realizan exámenes de laboratorio que reportan: hemoglobina: 14,9 g/dL, hematocrito: 44,7%, glóbulos blancos: 6.000, segmentados 20%, linfocitos 59%, eosinófilos 19%. Glicemia: 79mg/dL, sodio: 135mEq/L, potasio: 3,2mEq/L. TSH: 1,09 uU/mL (VN: 0,4-4,0), T4L: 1,32ng/mL (VN: 0,8-2,0), cortisol: 3,56ug/dL (VN: 5-25), 17-hidroxiprogesterona



Fig. 1. Vello axilar del paciente



Fig. 2. Vello púbico y pene del paciente

(17-OHP): >12ng/mL (VN: 0,19-1,82), dehidroepian-drosterona sulfato: 136ug/dL (VN: 35-430). Se realiza prueba de estimulación con GnRH, obteniendo una respuesta prepuberal (Tabla I). Ultrasonido abdominal sin alteraciones. Ultrasonido testicular: testículo derecho: longitud 3,30 cms, Ap 1,40 cms, transverso 2,25 cms, volumen 5,2 ml; testículo izquierdo: longitud 3,20 cms, Ap 1,34 cms, transverso 2,11 cms, volumen 4,4. Edad ósea: 14,0 años (Atlas de Greulich y Pyle). Predicción de talla final: 148 cm. Potencial genético de talla: 168 cm. Con los datos clínicos de presencia de caracteres sexuales secundarios en un niño menor de 9 años, sin aumento de volumen testicular, niveles bajos de cortisol, altos de 17 OHP y escasa respuesta de LH y FSH a la estimulación con GnRH, se hace diagnóstico de pubertad precoz periférica debido a hiperplasia suprarrenal congénita, que se diagnostica tardíamente. Se inicia tratamiento con hidrocortisona endovenosa en la fase aguda, posteriormente se indica tratamiento con hidrocortisona vía oral. Durante el seguimiento, en vista de la progresión de los signos de pubertad, a pesar del tratamiento, con aumento del volumen testicular (8 mL), se solicita una segunda prueba de estimulación con GnRH, a los 17 meses de la primera (Tabla I), la cual resulta con respuesta puberal, por lo que se inicia tratamiento con análogo de GnRH,

Tabla I: Pruebas de estimulación con GnRH

Pruebas de GnRH	FSH basal (mU/mL)	FSH 30 min	FSH 60 min	LH basal (mU/mL)	LH 30 min	LH 60 min
Inicial	0,80	1,43	1,45	0,21	0,91	1,00
Después de 17 meses	4,50	6,60	6,60	5,58	28,54	25,14

Triptorelina (Decapeptyl, amp 3,75 mg) a dosis de 100 ug/kg/mes en forma intramuscular. Se logra detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios, sin embargo, debido a su desarrollo sexual, el niño no se deja ver de sus compañeros y se inhibe de usar prendas de vestir que hagan notorio su desarrollo. También se logró desacelerar la maduración esquelética, sin embargo no se espera gran beneficio sobre la talla final lo cual se evidencia por la predicción de talla final, mucho menor al potencial genético de talla del niño. Son consecuencias que se hubieran podido minimizar de haberse realizado un diagnóstico y tratamiento temprano.

## DISCUSIÓN

La pubertad es un periodo de transición entre la infancia y la edad adulta durante la cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se produce un crecimiento longitudinal rápido que termina al fusionarse las epífisis óseas y se obtiene la talla final<sup>4</sup>. Culmina el proceso con el logro de la capacidad de fertilidad y eventualmente con la reproducción<sup>5</sup>. El hipotálamo secreta de forma pulsátil la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) que a su vez, induce un aumento de la síntesis y la secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y de la gametogénesis gonadal (ovario o testículo), que conducirá al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a los cambios morfológicos característicos de cada sexo y a la capacidad de eventual reproducción<sup>6-7</sup>.

En los niños, el cambio puberal se inicia con aumento del vello pubiano (pubarquia), originado por la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia), posteriormente se produce incremento del volumen testicular, aumento del vello corporal y el característico cambio del tono de voz. Aumenta el número de erecciones espontáneas y finalmente aparece la espermioogénesis<sup>4</sup>.

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior a más de 2,5 desviaciones estándar de la media de la población. La definición clásica considera a la pubertad precoz aquella que aparece antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones, basándose en los estudios previos de Marshall y Tanner<sup>2-4</sup>.

La pubertad precoz se clasifica en:

1. Pubertad Precoz Central (PPC) o dependiente de la hormona liberadora de gonadotropinas, que es la que sigue la misma cronología de aparición

de los hitos puberales que la pubertad normal, supone el 80% de ellas y es más frecuente en la niñas.

2. Pubertad Precoz Periférica (PPP) o pseudopubertad precoz, secundaria a la secreción de esteroides sexuales independientemente de las gonadotropinas hipofisarias. La fuente de estos esteroides puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal.

3. Pubertad Precoz Mixta (PPM) o combinada, cuando una PPP, mantenida durante un tiempo determinado, es capaz de producir una impregnación esteroidea hipotalámica, poniendo en marcha la liberación pulsátil de GnRH que dará lugar a una PPC<sup>8-9</sup>.

La pubertad precoz periférica se caracteriza por el desarrollo de caracteres sexuales secundarios junto a valores elevados de esteroides sexuales, sin que exista activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y se puede clasificar en isosexual o heterosexual dependiendo de si están asociadas a desarrollo concordante con el sexo del paciente o no<sup>10</sup>.

En contraste con lo que ocurre en la pubertad precoz central, en la pubertad precoz periférica los signos puberales no se suceden en la secuencia característica de la pubertad fisiológica, por lo tanto en el varón puede desarrollarse un cuadro de virilización sin que exista previamente crecimiento testicular<sup>10</sup>.

La hiperplasia suprarrenal congénita, en el 95% de los casos debida a deficiencia de la enzima 21 ± hidroxilasa, es la causa más frecuente de pubertad precoz periférica en el varón. El bloqueo de la 21 α hidroxilasa en la zona fascicular de la corteza suprarrenal y la deficiencia de cortisol, inducen un aumento compensador de ACTH, con aumento de los metabolitos previos al bloqueo (17 – hidroxiprogesterona: 17-OHP) y de los esteroides producidos en las vías metabólicas no afectadas (andrógenos suprarrenales)<sup>11</sup>.

En la hiperplasia suprarrenal congénita se presenta un déficit moderado a severo de cortisol, con una producción variable de aldosterona y una hiperproducción de andrógenos. El hiperandrogenismo, que se evidencia en la infancia, se manifiesta por la aparición precoz de vello pubiano, el aumento de tamaño del pene con tamaño prepupal de testes, la talla alta para su edad y la edad ósea avanzada que puede limitar la talla final<sup>12</sup>, presentes en nuestro paciente. Son manifestaciones que usualmente llaman la atención de los padres y corresponde al médico general o pediatra orientar adecuadamente al paciente para hacer un diagnóstico rápido y un tratamiento efectivo

temprano para evitar o disminuir consecuencias sobre la talla y el área psico-social del niño.

El estudio de laboratorio en los pacientes con pubertad precoz periférica demuestra que los valores basales de gonadotropinas son prepuberales y el estímulo con GnRH no aumenta la secreción de gonadotropinas por la glándula pituitaria, sin embargo estos pacientes tienen valores elevados de esteroides sexuales. Como no existe activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal estos pacientes no deben recibir tratamiento con análogos de GnRH. Es importante recordar que la pubertad precoz periférica puede desencadenar secundariamente una pubertad precoz central debido a que los esteroides sexuales pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y producir una pubertad de etiología mixta<sup>10-12</sup>. En el caso que se presenta, el exceso de andrógenos adrenales debidos a la hiperplasia adrenal, además de producir los caracteres sexuales secundarios en el niño, desencadenaron una maduración del eje, una respuesta puberal a la GnRH y un aumento del volumen testicular, es decir, una pubertad precoz central. En este momento está indicado añadir el análogo de GnRH al tratamiento que venía recibiendo con hidrocortisona.

El tratamiento de la pubertad precoz estará dirigido a la patología de base. El tratamiento en la infancia del defecto de la 21-hidroxilasa es la hidrocortisona oral en la dosis mínima efectiva (10-15 mg/m<sup>2</sup>/día), fraccionada en 2-3 tomas. La dosis se individualiza para evitar la progresión de la virilización por infratratamiento o los síntomas cushingoides que derivan del sobretatamiento. Los niños afectados con edad ósea puberal (>12 años) pueden secundariamente presentar pubertad precoz central y necesitar tratamiento combinado con análogos de GnRH<sup>11-13</sup>, como sucedió en el caso que se presenta. La supresión del eje HHG lleva a un enlentecimiento de la progresión puberal junto a una disminución de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, con el objetivo de mejorar la talla final. En general, aunque se mejora el pronóstico de talla adulta, ésta suele quedar por debajo de su potencial genético. Existen distintos tipos de análogos agonistas de GnRH. Actualmente en la clínica se utilizan los de depósito, que se inyectan cada 21 a 28 días: Leuprorelina (Luprón® 3.75 mg) a una dosis de 150-200 mcg/kg/mes o Triptorelina (Decapeptyl® y Gonapeptyl® 3.75 mg) a una dosis de 80-100 mcg/kg. Recientemente se han introducido los análogos agonistas de GnRH depot que se administran cada 3 meses (Leuprorelina 15 y 11.25 mg y Goserelina 16 y 10.8 mg)<sup>14-16</sup>.

## CONCLUSIÓN

La pubertad precoz es una entidad que puede traer consecuencias, como es una talla final muy baja, menor a la que potencialmente, por la talla familiar, podría obtener el niño, así como trastornos del área psico-social, secundarios al desarrollo sexual en el niño aún inmaduro. Estas consecuencias pueden ser evitadas, o al menos minimizadas, si se realiza un diagnóstico temprano y se instaura un tratamiento específico y efectivo lo más pronto posible. Son muchas las posibles causas de la pubertad precoz, tanto periférica como central, por lo que se debe realizar un protocolo adecuado de estudio, tanto clínico como paraclínico para llegar verdaderamente al diagnóstico etiológico y poder ofrecer un tratamiento apropiado, el cual debe ser realizado por el especialista del área. Es muy importante la orientación que puede ofrecer el médico que por primera vez atiende al niño con algunas de estas manifestaciones de pubertad precoz.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perez- Lopez A, Prieto- Salcedo M. Trastornos de la pubertad. *Bol Pediatr* 2006;46: 265-272.
2. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-414.
3. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753-760.
4. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno M. Pubertad precoz. En Pombo, M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Tercera Edición. McGraw – Hil. Interamericana, Madrid, España, S.A.U: 2002: 719-741.
5. Brunner HG, Otten BJ. Precocious puberty in boys. *N Engl J Med* 1999;341:1763- 1765.
6. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Trastornos de la pubertad. En Nelson: *Tratado de Pediatría*. 16ª Edición. Mc Graw Hill Interamericana, Madrid, España, 2000:1967-1975.
7. Menenghello J, Fanta E, Paris E. Pubertad precoz. En *Pediatría Menenghello*. Quinta Edición. Editorial Médica Panamericana. 1997:1901-1905.
8. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V. Aetiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:Suppl 1:687-693.
9. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Galla V, Sainte-Rose C, Braune R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54: 289-294.
10. Cassorla F, Corner E. T. Pubertad precoz y adelantada. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda Edición. Ediciones Doyma, Madrid, España: Octubre 2000:867-881.

11. Miller WL. Pathophysiology, genetics and treatment of hyperandrogenism. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 375-395.
12. Eugster E, Pescovitz O. Precocious puberty. En *Endocrinology*. Fifth Edition. Elsevier Saunders. United States of America: 2006:2831-2846.
13. Lombroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs alpha-mutation: Analysis of 113 patients with signs of McCune Albright Syndrome. A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2107-2113.
14. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Adult height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-4590.
15. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-2094.
16. Brito V, Lactronico A, Arnhold I, Mendonca B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:18-31.