

## ORIENTACIÓN MIR

Es importante estudiar los trastornos del desarrollo sexual que afectan a los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner); la hiperplasia suprarrenal congénita, las causas más frecuentes de mujer virilizada y hombre subvirilizado. Es importante conocer las fases de pubertad normal, así como identificar su caso de pubertad precoz o pseudopubertad

## 11.1. Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual normal depende de varios procesos secuenciales:

1. **Sexo cromosómico (o genético).** Se establece en el momento de la fecundación (XY en el varón y XX en la mujer). Durante las primeras 8 semanas de gestación, ambos sexos se desarrollarán de la misma manera.
2. **Sexo gonadal.** En la 8.ª semana de gestación la región SRY (región determinante del sexo), que se encuentra localizada en el cromosoma Y, transforma la gónada indiferenciada en testículo al promover el desarrollo de las células de Leydig, Sertoli y túbulos seminíferos y suprimir el desarrollo del ovario.
3. **Sexo fenotípico.** El tracto urogenital indiferenciado se transforma en las estructuras características femeninas y masculinas. Este proceso está prácticamente completado en la 12.ª semana del desarrollo embrionario en el varón y algo más tarde en la mujer. El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas: la hormona antimülleriana, segregada por las células de Sertoli (produce la regresión de los conductos de Müller, que derivarían en la mujer a la formación de las trompas de Falopio, útero y porción superior de la vagina); la testosterona (estimula el desarrollo de los conductos de Wolff, de los que derivan epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculatorios); y la dihidrotestosterona (responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad). En la mujer, el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal gonadal, puesto que en ausencia de testes se desarrollará un sexo fenotípico femenino.
4. **Sexo psicosocial.** Dará lugar a los trastornos de la identidad de género cuando el paciente percibe una discordancia entre su sexo fenotípico y su identidad sexual.

Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) se caracterizan por la presencia de una discordancia entre los genitales externos, el sexo cromosómico y/o el

sexo gonadal. Se define como genitales ambiguos la presencia de una apariencia genital que no permite establecer el sexo (**Figura 1**).

Los TDS se clasifican en:

- TDS con cariotipo 46XX (XX virilizada).
- TDS con cariotipo 46XY (XY subvirilizado).
- TDS que afectan los cromosomas sexuales.

## Recuerda

Los TDS se caracterizan por la presencia de una discordancia entre los genitales externos, el sexo cromosómico y/o el sexo gonadal.

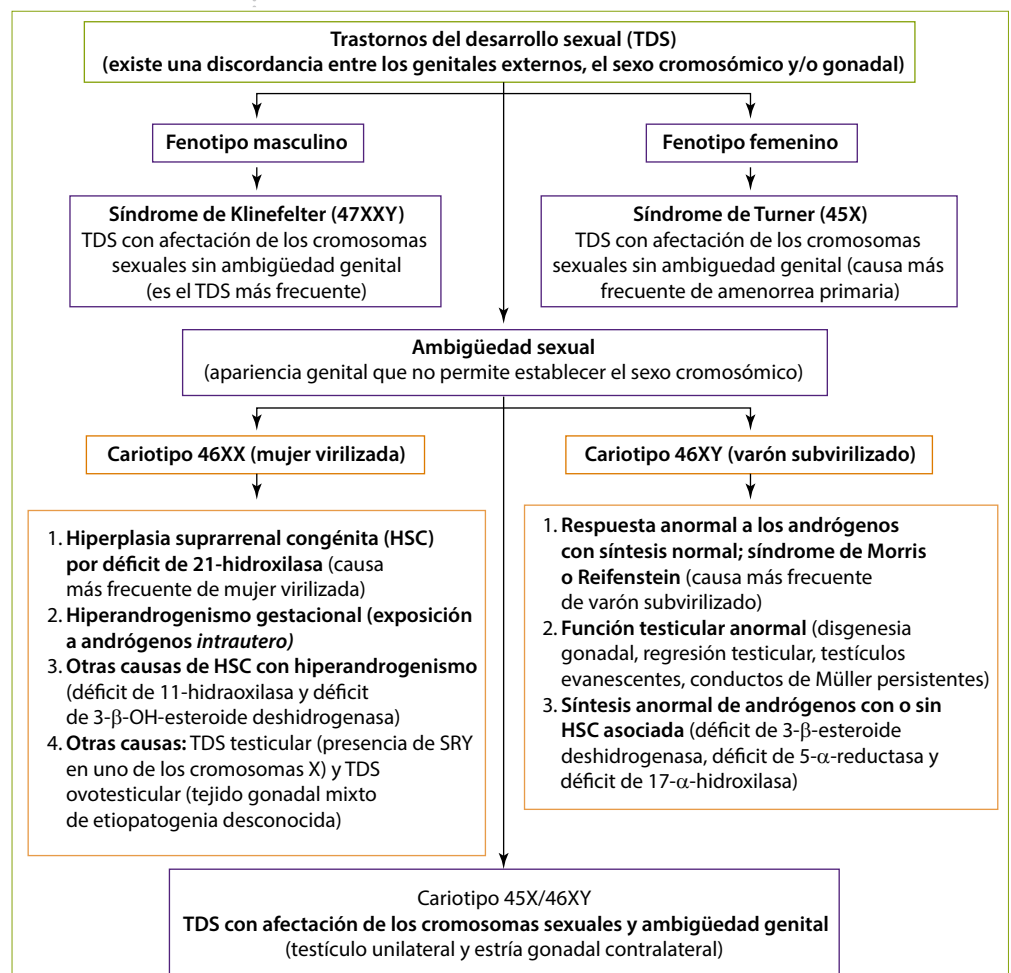


Figura 1. Trastornos del desarrollo sexual

11.2. Trastornos del desarrollo sexual.  
TDS con cariotipo 46XX (XX virilizada)

Hiperplasia suprarrenal congénita  
(con exceso de andrógenos)

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) está causada por la alteración de alguno de los genes que codifican enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol. Para que se produzca el déficit de actividad enzimática ambos alelos deben estar alterados (enfermedad autosómica recesiva). El déficit de cortisol ocasiona un aumento compensador de los niveles de ACTH que dará lugar a la hiperplasia de la suprarrenal y al aumento de los esteroides sintetizados previos al bloqueo enzimático (Figura 2). La causa más frecuente de HSC (95%) es el déficit de 21-hidroxilasa. Existe una mutación del gen CYP21, localizado en el cromosoma 6, produciendo un bloqueo del paso de 17OH progesterona a 11-deoxicortisol y de progesterona a DOCA. Para diagnosticarlo se solicita la 17OH progesterona que se encontrará aumentada (> 10 ng/ml de forma basal, aunque en las formas no clásicas puede ser necesario el estímulo con ACTH i.v.).

La mutación concreta determina el grado de alteración funcional enzimática y, con ello, la forma de presentación clínica. Es decir, si el defecto genético es leve, dará lugar a la forma no clásica (actividad enzimática entre 20-60%), no existiendo déficit de cortisol. Las mutaciones más graves dan lugar a la forma virilizante simple (la funcionalidad de la enzima es del 1-2%) y a la forma clásica (con una ausencia total de la función de la enzima y presencia de déficit cortisol y aldosterona).

A. Déficit clásico de 21-hidroxilasa (Tabla 1)

- **Forma clásica pierde-sal.** Afecta a 1/5.000-16.000 RN. En ellos existe una inactividad total de la enzima 21-hidroxilasa, por lo que se produce un déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides que se manifiesta como

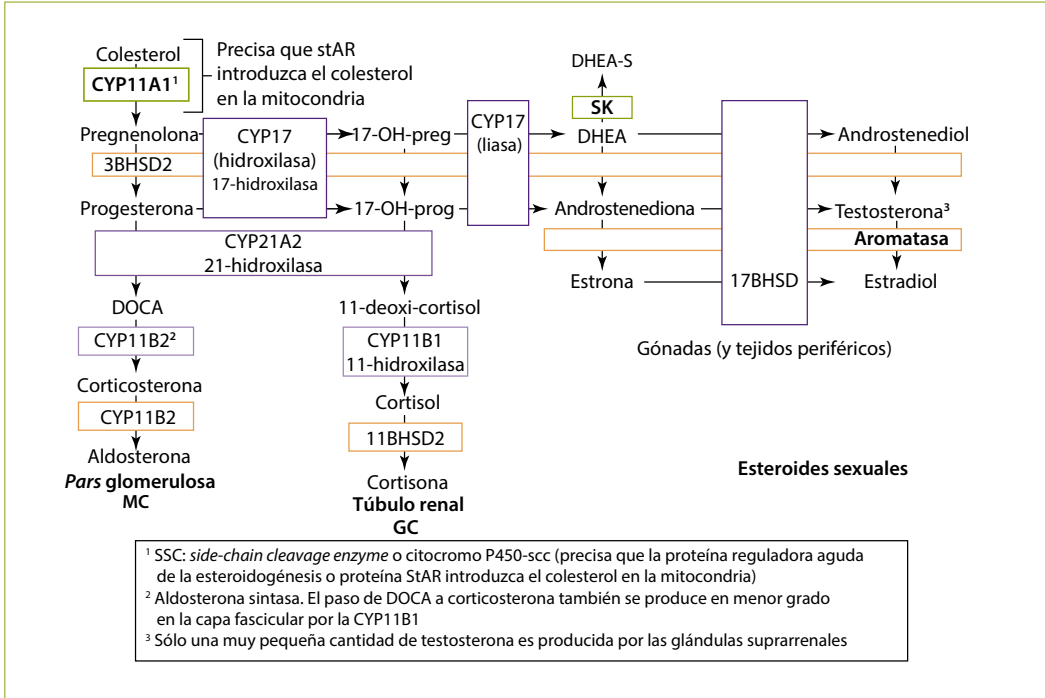


Figura 2. Esteroidogénesis suprarrenal

Déficit de 21-hidroxilasa	
<b>Forma clásica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Déficit enzimático grave</li><li>• Inicio al nacimiento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Forma pierde-sal.</b> 80% de las formas clásicas. Clínica de hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica e hipotensión al nacimiento. Las niñas presentarán también genitales ambiguos (causa más frecuente de TDS 46,XX; mujer virilizada)</li><li>• <b>Forma virilizante simple.</b> Hay que sospecharlo en niños con pseudopubertad precoz. En las niñas produce genitales ambiguos como en la forma pierde-sal</li></ul>
<b>Forma no clásica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Déficit moderado</li><li>• Inicio infancia/pubertad</li></ul>	La clínica más frecuente es el hirsutismo (60%) seguido de la oligomenorrea (55%) y el acné (35%) (clínica similar al SOP). También pubarquia precoz

Tabla 1. Déficit de 21-hidroxilasa (SOP: síndrome de ovario poliquístico)

crisis adrenal primaria en el recién nacido (decaimiento, anorexia, pérdida de peso, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia... etc). Existe un aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales debido a la hiperplasia suprarrenal que dará lugar a la presencia de genitales ambiguos (virilización) en niñas con sexo cromosómico 46XX (hipertrofia de clítoris, fusión labioescrotal, virilización de la uretra). Los genitales internos son femeninos con involución de los conductos de Wolff y gónadas normales. Si no se trata, las mujeres crecen rápidamente durante el primer año de vida y sufren una virilización progresiva, cierre epifisario precoz y talla baja (MIR 13-14, 178). Los varones presentarán genitales normales al nacimiento, aunque puede verse macrogenitosomía e hiperpigmentación escrotal (por exceso de ACTH).

- **Forma virilizante simple.** En la forma virilizante simple o compensada, la hiperplasia de la suprarrenal compensa el déficit de cortisol y aldosterona y no se producen manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal. Las niñas tienen genitales ambiguos como en la forma clásica. En los varones, esta alteración no suele diagnosticarse hasta los 2-3 años cuando presentan crecimiento acelerado, maduración de los genitales externos, cambio de voz y caracteres sexuales secundarios (pseudopubertad precoz). Si no se tratan, también pueden tener talla baja por cierre epifisario.

- **Forma no clásica.** La presenta el 0,2% de la población caucásica. Se manifiesta en la mujer adulta joven o durante la pubertad por clínica de pubarquia precoz, hiperandrogenismo, oligomenorrea y subfertilidad, muy similar al síndrome de ovario poliquístico.

Para el diagnóstico del déficit de 21-hidroxilasa se realiza cribado universal neonatal a las 48 horas del nacimiento mediante la determinación basal de 17-hidroxiprogesterona. Cuando el cribado neonatal es claramente positivo, el déficit está diagnosticado y se debe proceder a realizar un test genético. Las formas no clásicas pueden pasar desapercibidas en este cribado neonatal. Cuando se sospechan es necesaria la determinación de 17OH progesterona tras estímulo de ACTH i.v. Si tras estímulo aumenta > 10 ng/ml, se procederá a solicitar estudio genético.

**Estudio genético.** Permite realizar consejo genético a las familias. La pareja de una per-

sona portadora de una mutación grave debe ser estudiada, ya que la prevalencia de mutaciones graves en la población general es muy elevada (1/60).

	17OH progesterona basal	17OH progesterona tras ACTH
HSC clásica	30-100 ng/ml	> 100 ng/ml
HSC no clásica	1,7-100 ng/ml	10-100 ng/ml
Portador	< 1,7 ng/ml	≤ 10 ng/ml

**Tabla 2.** Valores de 17OH progesterona para el diagnóstico de HSC

	Forma clásica	Virilizante simple
Mujer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides</li> <li>Mineralocorticoides</li> <li>Cirugía reconstructora (si avanzado)</li> <li>Si mala predicción de talla: GH, agonistas de GnRH o inhibidores aromatasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía reconstructora (si avanzado)</li> </ul>
Varón	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides</li> <li>Mineralocorticoides</li> <li>Si mala predicción de talla: GH, agonistas de GnRH o inhibidores aromatasa</li> </ul>	
Ambos	Consejo genético	

**Tabla 3.** Tratamiento

## B. Déficit de 11-hidroxilasa

- Es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas.
- Estatus hormonal. Cortisol disminuido, aumento de desoxicorticosterona (DOCA) y aldosterona disminuida (secundario al aumento de retención salina que ocasiona el exceso de DOCA).
- Grado de virilización. Similar al déficit de 21-hidroxilasa. Genitales internos y gónadas normales.
- Característica clínica diferencial.** Produce hipertensión por el aumento de DOCA, un precursor de la aldosterona con potente efecto de retención salina.
- Principal esteroide sintetizado: 11-desoxicortisol y DOCA.**

## C. Déficit de 3-β-OH-esteroide deshidrogenasa

- Estatus hormonal.** Es una forma muy poco frecuente de HSC que afecta a la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Déficit de cortisol y de aldosterona. La síntesis de andrógenos se detiene en la dehidroepiandrosterona (DHEA), que es un andrógeno débil.
- La forma clásica** se presenta de una manera muy grave con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente virilización por defecto de la síntesis de testosterona (DHEA es un andrógeno débil). En las mujeres se describe la presencia de una moderada virilización *intrauterina* por acúmulo de DHEA.
- Segunda causa más frecuente de **síndrome pierde-sal**. Pueden existir formas de comienzo tardío que cursan con virilización y trastornos menstruales. Los varones pueden presentar ginecomastia.
- Principal esteroide sintetizado: DHEA.**

## Hiperandrogenismo gestacional

Se produce por la **exposición fetal intrauterina a andrógenos** (luteoma, quistes tecaluteínicos o deficiencia de aromatasa placentaria) o progestágenos sintéti-

cos. Historia materna de exposición a andrógenos o progestágenos externos o virilización durante el embarazo. Constituye la segunda causa de TDS con cariotipo 46XX (mujer virilizada) por detrás de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa.

## 11.3. Trastornos del desarrollo sexual. TDS con cariotipo 46XY (XY subvirilizado)

### Respuesta anormal a andrógenos con síntesis normal

- Síndrome de insensibilidad a andrógenos por alteraciones en el receptor de andrógenos (MIR 13-14, 233).** Puede ser parcial (**síndrome de Reifstein**) o completa (**síndrome de Morris**) con fenotipo completamente femenino, siendo característica la ausencia de pelo terminal en zonas andrógeno-dependientes. Las formas completas presentan vagina terminada en fondo de saco, ausencia de estructuras müllerianas y amenorrea (tercera causa en frecuencia de amenorrea primaria). Testículos de localización abdominal o pélvica con tendencia a la malignización. Bioquímica: testosterona, estrógenos y LH elevadas. Causa más frecuente de TDS 46XY (varón subvirilizado).

### Función testicular anormal (niveles bajos de hormona antimülleriana)

- Disgenesia gonadal.** Genitales externos femeninos, presencia de conductos de Müller y estrías gonadales.
- Síndrome de regresión testicular.** Pérdida de tejido testicular en el desarrollo embrionario temprano que cursa con fenotipo femenino completo y conductos de Müller atróficos.
- Síndrome de los testis evanescentes.** Pérdida de función testicular en el desarrollo embrionario tardío con genitales externos normales, ausencia de conductos de Müller y agónadismo.
- Síndrome de los conductos de Müller persistentes.** Mutaciones en el gen de la hormona antimülleriana con genitales externos masculinos normales y variable descenso testicular.

### Síntesis anormal de andrógenos

- Déficit de 17-β-OH-esteroide-deshidrogenasa tipo III.** Defecto enzimático más frecuente de la síntesis de testosterona. Niveles de testosterona muy bajos con androstendiona elevada. Los varones suelen mostrar un fenotipo femenino con ausencia de estructuras müllerianas y con testículos abdominales o inguinales.
- Déficit de 3-β-OH-esteroide deshidrogenasa** (véase apartado).
- Déficit de 17-α-hidroxilasa.** Déficit de esteroides sexuales. Se acumula DOCA. El déficit de andrógenos causa subvirilización en el varón e infantilismo con falta de feminización en la mujer no tratada. El acúmulo de DOCA provoca hipertensión e hipopotasemia.

## 11.4. Trastornos del desarrollo sexual que afectan a los cromosomas sexuales

Se originan durante la fase de determinación del sexo genético, y dan lugar a trastornos en el número o la estructura de los cromosomas sexuales X

o Y. Entre los TDS que afectan a los cromosomas sexuales cabe destacar el síndrome de Turner y sus variantes (con cariotipo 45X y mosaicos 45X/46XX) (**Figura 3**), el síndrome de Klinefelter y sus variantes (47XXY), la disgenesia gonadal mixta (mosaico 45X/46XY) y el TDS ovotesticular (mosaico 46XX/46XY) (**Tabla 4**).

### 11.5. Otros trastornos del desarrollo sexual

#### Alteraciones del desarrollo de estructuras müllerianas

Este trastorno se manifiesta por la ausencia de vagina, asociada o no a un útero hipoplásico o ausente (**síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**). Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria después del síndrome de Turner. El cariotipo de estas pacientes es 46XX, y las gónadas son ovarios normales. Puede tener una presentación familiar. La mayoría de estas pacientes son diagnosticadas en el momento de la pubertad por falta de menstruación. La talla es normal, y el desarrollo mamario y el vello púbico y axilar son normales. El útero puede variar desde un aspecto casi normal hasta la existencia de unos cordones rudimentarios.

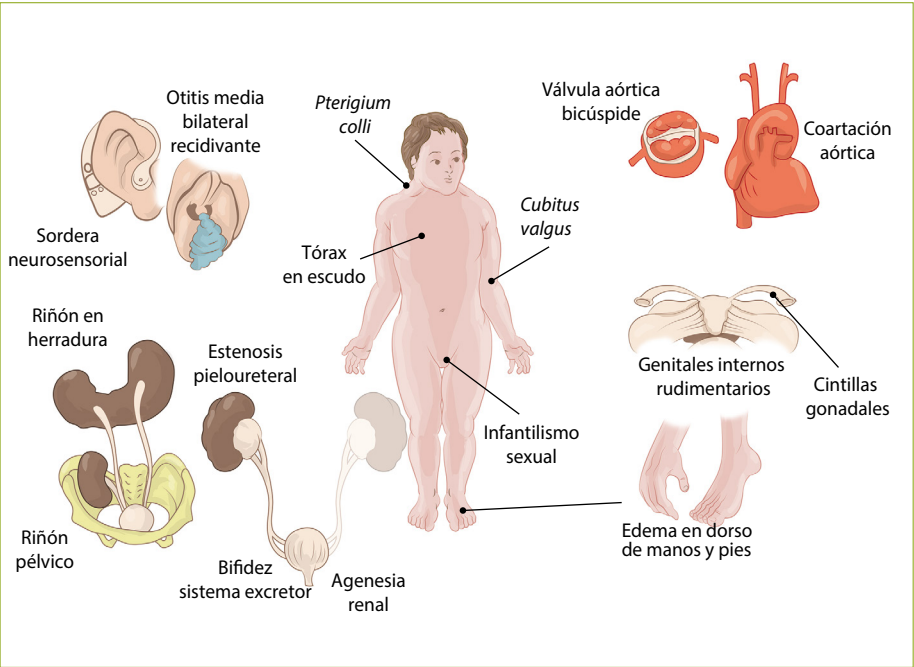


Figura 3. Clínica del síndrome de Turner

El tratamiento de las pacientes con agenesia vaginal consiste en la creación de una neovagina. Si existe un rudimento vaginal, suelen ser útiles las dilataciones repetidas.

	Klinefelter	Turner	Disgenesia gonadal mixta
Alteración cromosómica	<ul style="list-style-type: none"><li>47XXY (lo más frecuente) (fenotipo más grave) o mosaicos 46XY/47XXY</li><li>TDS más frecuente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>50% 45XO (fenotipo más grave)</li><li>30% mosaicos 45X/46XX o 45X/46XY</li><li>20% cromosoma X con anomalías estructurales</li><li>Causa más frecuente de amenorrea primaria</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>2/3 presentan 45X/46XY y el resto 46XY</li><li>Segunda causa de genitales ambiguos tras la HSC</li></ul>
Gónadas	<ul style="list-style-type: none"><li>Testículos hialinizados</li><li>Azoospermia</li><li>Gonadotrofinas elevadas y testosterona disminuida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Estrías gonadales sin folículos</li><li>Gonadotrofinas elevadas y estradiol bajo</li></ul>	Testículo unilateral y estría gonadal contralateral
Genitales externos	Fenotipo normal aunque puede existir disminución de tamaño del pene	<ul style="list-style-type: none"><li>Fenotipo femenino pero inmaduro</li><li>Escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ambiguos</li><li>2/3 se desarrollan como mujeres</li></ul>
Genitales internos	Normales	Estructuras müllerianas infantiles	Persistencia de conductos de Müller
Mamas	<ul style="list-style-type: none"><li>Ginecomastia</li><li>Aumento del riesgo de cáncer de mama</li></ul>	Ausencia de desarrollo mamario	Fenotipo masculino
Otros	<ul style="list-style-type: none"><li>Talla alta con predominio del segmento inferior</li><li>Retraso mental</li><li>Alteraciones de la función tiroidea, DM y función pulmonar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Talla baja (lo más característico)</li><li>Anomalías somáticas: linfedema de manos y pies, pterigium colli, pliegues cutáneos, tórax en coraza, hipertelorismo, retrognatia, epicanthus, orejas prominentes de inserción baja, acortamiento del 4.º metacarpiano, cubitus valgus, nevus múltiples</li><li>Alteraciones CV: HTA y coartación de aorta</li><li>Malformaciones renales</li><li>Hipoacusia neurosensorial. Otitis media crónica</li><li>SAOS</li><li>Hipotiroidismo autoinmunitario (20%). DM</li><li>Alteraciones autoinmunitarias: enfermedad celíaca</li><li>Osteopenia/osteoporosis</li><li>Alteraciones del aprendizaje</li></ul>	1/3 con características somáticas similares al síndrome de Turner
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"><li>Ginecomastia: cirugía</li><li>Andrógenos en pacientes hipoandrogenizados</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Inducción de feminización con estrógenos</li><li>Talla baja: GH recombinante ± oxandrolona (esteroide anabolizante)</li><li>Resección de tejido gonadal si hay presencia de material del cromosoma Y por riesgo de transformación en gonadoblastoma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Si fenotipo femenino, resección gonadal por riesgo de tumor gonadal</li><li>Si fenotipo masculino, se conservan testículos escrotales y se extirpan los intraabdominales y estrías gonadales</li></ul>

Tabla 4. Resumen de los trastornos del desarrollo sexual del sexo cromosómico (MIR 14-15, 233; MIR 10-11, 170)



Recuerda

La causa más frecuente de amenorrea primaria es el síndrome de Turner. La segunda causa en orden de frecuencia es el síndrome de Rokitansky, en el que existe un trastorno del desarrollo de las estructuras müllerianas con sexo cromosómico (46XX) y gónadas que son ovarios normales.

### 11.6. Pubertad normal

Se define pubertad como el fenómeno biológico que se inicia tras el incremento de la GnRH y a través del cual se **desarrollan caracteres sexuales secundarios**, se obtiene la **maduración sexual** completa y se alcanza la **talla adulta**. Acontece en niñas entre 8-13 años y en niños entre 9-14 años. Estos límites de normalidad se establecen a partir de la media poblacional, pero son variables y están influidos por factores raciales/étnicos, género y la coexistencia de obesidad.

La escala Tanner describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos.

Esta escala clasifica y divide el continuo de cambios puberales en cinco etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V) (Figura 4).



Figura 4. Tablas de Tanner

El desarrollo sexual suele comenzar en las niñas con la aparición del botón mamario (telarquia), seguido de la pubarquia y, finalmente, de la menarquia (MIR 10-11, 156).

En los niños, el primer signo es el incremento del volumen testicular (> 4 cm³), seguido del crecimiento peneano y, finalmente, la pubarquia.

	Niñas	Niños
Inicio de la pubertad	Aparición de telarquia	Incremento del tamaño testicular (≥ 4 cm³)
Adrenarquia	Habitualmente 6 meses después del inicio del botón mamario	Posterior al incremento del volumen testicular (más tardío que en niñas)
Menarquia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unos 2 años tras inicio de telarquia (Tanner IV)</li><li>• Edad media 12,5-13,5 años</li><li>• Suele coincidir con Tanner IV</li></ul>	
Espermarquia		Sobre los 14 años (estadio III Tanner)
Cambio de voz y afeitado		<ul style="list-style-type: none"><li>• Ambos a partir de Tanner IV</li><li>• Afeitado completo con Tanner V</li></ul>
Crecimiento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aceleración coincide con Tanner II y III</li><li>• Precede a menarquia</li><li>• 20-25 cm de media</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aceleración del crecimiento más tardía.</li><li>• Coincide con Tanner IV (volumen testicular medio de 10 cm³)</li><li>• 28-30 cm de media</li></ul>

Tabla 5. Hitos del desarrollo puberal

### 11.7. Variantes de normalidad de la pubertad

- **Telarquia prematura aislada.** Aparición de mama uni o bilateral antes de los 8 años, sin evidencia de otros signos de pubertad precoz como aceleración de crecimiento, edad ósea incrementada o pubarquia. Entidad frecuente. Casi siempre aparecen en niñas menores de 2 años y suele ser autolimitada. No requiere tratamiento (MIR 15-16, 151).
- **Pubarquia prematura idiopática.** Aparición de **vello púbico y/o axilar** en niñas antes de los 8 años y de los 9 años en los niños. Claro predominio femenino 9:1. Proceso independiente de pubertad (no hay activación de GnRH) por lo que no se acompaña de telarquia ni crecimiento testicular. Se debe al estímulo de la capa reticular de la suprarrenal y elevación de DHEAS. Aunque es un proceso frecuente se deben descartar dos patologías: forma no clásica del déficit de 21-hidroxilasa y tumores productores de andrógenos. Si es idiopática no requiere tratamiento, pero sí vigilancia de la talla (posible adelanto de edad ósea). Las niñas con pubarquia precoz asocian a SOP, obesidad y alteraciones metabólicas (MIR 18-19, 179).
- **Menarquia precoz.** Entidad poco frecuente, de etiología mal aclarada, benigna y autolimitada, que no suele pasar de 1-3 episodios de hemorragia, sin otros signos de pubertad. Es un diagnóstico de exclusión tras haber descartado enfermedades hemorrágicas, traumatismos, abusos, infecciones, tumores, cuerpos extraños, etc.

### 11.8. Pubertad precoz

La pubertad precoz se define por la aparición de signos de desarrollo sexual secundario en niñas antes de los 8 años de edad y en niños antes de los 9 años de edad (MIR 11-12, 138). Pubertad adecuada es la que se inicia en el periodo entre 8-9 años en niñas y 9-10 años en niños.

Pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas (pubertad precoz central o verdadera)

Se produce una activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. las fases del desarrollo sexual se mantienen en el orden normal pero aparecen precozmente. Las características sexuales son apropiadas al género del niño (pubertad precoz isosexual).

Mucho más frecuente en niñas que en niños. Los niveles de gonadotrofinas y esteroides sexuales aumentan a niveles puberales y la velocidad de crecimiento y la edad ósea aumentan por encima de la edad cronológica. Entre el 80-90% de los casos son **idiopáticos** (especialmente en las niñas), aconteciendo diversas **lesiones del SNC** en el resto de los casos, por lo que es necesaria la realización de una prueba de imagen (TC o RM) craneal. Alteraciones del SNC relacionadas con la aparición de pubertad precoz central son hamartomas del *tuber cinereum* (tumor más frecuente productor de pubertad precoz central), astrocitomas, ependimomas, tumores pineales, gliomas del nervio óptico, irradiación del SNC, hidrocefalia, traumatismos, displasia septoóptica, alteraciones genéticas entre otras.

Recuerda

La pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas o central en las niñas suele tener un origen idiopático, mientras en los niños es más frecuente que se relacione con tumores del SNC (el hamartoma es el más frecuente).

Pubertad precoz independiente de gonadotrofinas (pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz)

La pubertad precoz periférica está causada por una exposición aumentada a hormonas sexuales (estrógenos y/o andrógenos) producidos en las gónadas, en las glándulas suprarrenales, o de fuentes exógenas. Los niveles de FSH y LH serán prepuberales. Si las características sexuales son apropiadas al género, será isosexual; si no lo son, será una pubertad precoz contrasexual.

Las causas de la **pubertad precoz isosexual** en niñas incluyen quistes foliculares (causa más frecuente) y tumores ováricos (tumores de células de la granulosa, tumores de células de Leydig y gonadoblastoma); en niños, tumores de células de Leydig (hay que considerarlo ante cualquier aumento de tamaño testicular unilateral), tumores de células germinales secretores de hCG.

Tanto en niños como en niñas, los siguientes procesos pueden producir pubertad precoz que puede ser **isosexual** o **contrasexual**: contacto con estrógenos exógenos, tumores adrenales productores de estrógenos/andrógenos o HSC congénita, gonadotropomas y síndrome de McCune-Albright.

Evaluación

Es más probable que la pubertad precoz presente una causa patológica cuanto más tempranamente se produzca. Los niños con inicio de pubertad entre los 8-9 años, y las niñas entre 7-8 años, precisan en la mayoría de los casos sólo la realización de historia clínica, exploración física y seguimiento (Tabla 6).

Pubertad precoz: evaluación
<ul style="list-style-type: none"><li>• Historia médica: inicio del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, desencadenantes (radiación, traumatismos, exposición a estrógeno/andrógenos...), focalidad neurológica</li><li>• Examen físico: peso, talla, velocidad de crecimiento, alteraciones visuales, alteraciones dérmicas (p. ej., manchas café con leche). Determinación del estadio puberal</li><li>• Edad ósea</li><li>• Diferenciación entre origen central o periférico: determinación de gonadotrofinas basalmente y tras estímulo con GnRH (pico de LH en casos de origen central)</li><li>• Otras pruebas hormonales: TSH, GH en los casos de irradiación craneal previa. En pubertad precoz periférica: testosterona, estradiol, DHEA-S, 17-OH-progesterona, cortisol</li><li>• Pruebas de imagen: en pubertad precoz central, prueba de imagen craneal; en pubertad precoz periférica, ecografía abdominopélvica y/o testicular</li></ul>

Tabla 6. Evaluación de la pubertad precoz

La evaluación de la edad ósea y la velocidad de crecimiento son de gran importancia, ya que ayudarán a orientar el diagnóstico y a valorar el impacto en la talla final del niño. Si la edad ósea y la velocidad de crecimiento son normales, será poco probable que presente una pubertad precoz central.

Tratamiento

A. Pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas

La terapia irá dirigida a la alteración del SNC si está presente. Si el origen es idiopático, el tratamiento depende del ritmo de progresión en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la talla final estimada. Si la estimación de talla es baja, se indica tratamiento con agonistas de GnRH.

B. Pubertad precoz independiente de gonadotrofinas

- Tumores adrenales o gonadales: cirugía.
- Tumores productores de hCG: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas (central o verdadera)	Pubertad precoz independiente de gonadotrofinas (periférica o pseudopubertad precoz)
Activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal Más frecuente en niñas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exceso de producción de esteroides sexuales en gónada o suprarrenal o por exposición a esteroides sexuales externos</li></ul>
<b>Idiopática</b> (80-90% de los casos en niñas)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Niñas: quistes foliculares (causa más frecuente) y tumores ováricos</li><li>• Niños: tumores de células de Leydig</li><li>• McCune-Albright</li></ul>
Las fases y el ritmo del desarrollo sexual normales pero aparecen de forma precoz	Las fases y el ritmo del desarrollo sexual pueden estar alterados
<ul style="list-style-type: none"><li>• La velocidad de crecimiento y la edad ósea aumentan por encima de la edad cronológica</li><li>• Talla baja</li></ul>	

Tabla 7. Diferencias entre pubertad verdadera y pseudopubertad

11.9. Pubertad retrasada

El diagnóstico diferencial entre la ausencia de desarrollo puberal (hipogonadismo central) y la aparición tardía de la misma (variante de la normalidad) es un problema frecuente. El retraso puberal se define por

la ausencia de inicio de los caracteres sexuales secundarios en niñas > 13 años (botón mamario) y niños > 14 años (volumen testicular). La aparición tardía de la pubertad (como variante de la normalidad) es más frecuente en los varones (aproximadamente un 15% de la población masculina), a diferencia de la pubertad precoz (más frecuente en las niñas), y suele ser de carácter familiar (padre o hermanos con desarrollo puberal similar). Sin embargo, un retraso de la pubertad más allá de los 18 años, tanto en niños como en niñas, es muy sugestivo de déficit de GnRH (hipogonadismo central).

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con todas las causas de hipogonadismo, como panhipopituitarismo, hipotiroidismo, enfermedades primarias del testículo (en este caso, los niveles de LH y FSH estarán altos) y resistencia androgénica (testosterona alta y LH alta). El hallazgo más frecuente en pacientes con pubertad retrasada es la disminución de la testosterona, con LH y FSH también bajas, por lo que es fundamental diferenciar estos casos con la deficiencia aislada de gonadotrofinas (síndrome de Kallman),

que puede cursar con o sin anosmia. Para conseguir fertilidad en pacientes con déficit de GnRH habrá que estimular la función gonadal con LH y FSH, o bien con GnRH administrada de manera pulsátil. No existe ninguna prueba diagnóstica selectiva que permita diferenciar a los pacientes con hipogonadismo central idiopático de los pacientes que presentarán la pubertad tardíamente, siendo necesario el seguimiento durante varios años para ver la evolución auténtica.

#### Preguntas

**MIR**

MIR 18-19, 17

MIR 15-16, 151

MIR 14-15, 233

MIR 13-14, 178, 233

MIR 11-12, 138

MIR 10-11, 156, 170

#### ideas Clave

- ✓ La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa y se diagnostica mediante la demostración de la elevación en sangre de la 17-hidroxiprogesterona. Este déficit se puede presentar como una forma clásica que se diagnostica en el recién nacido e infancia, o como una forma no clásica de aparición tardía que cursa con hirsutismo y alteraciones menstruales. En la forma clásica puede existir déficit de mineralocorticoides (pierde-sal) o únicamente exceso de corticoides (virilizante simple). El cuadro clínico de la forma clásica pierde-sal consiste en la aparición en un recién nacido de hiponatremia, hiperpotasemia y *shock* hipovolémico.
- ✓ En el síndrome de Klinefelter la alteración cromosómica más frecuente es la 47XXY. Las manifestaciones clínicas más típicas son existencia de talla alta con predominio del segmento inferior, testículos de pequeño tamaño, ginecomastia, junto con síntomas y analítica compatible con hipogonadismo primario.
- ✓ En el síndrome de Turner la variante cromosómica más frecuente es la 45X. Además de las manifestaciones clínicas derivadas del hipogonadismo, se desarrolla un fenotipo característico (talla baja, linfedema, pterigium colli), pudiendo asociar de forma relevante coartación de aorta e hipotiroidismo autoinmunitario.
- ✓ Se denomina pubertad precoz a la aparición de desarrollo sexual en los niños antes de los 9 años o en las niñas antes de los 8 años.
- ✓ El retraso constitucional de crecimiento y desarrollo es más frecuente en los varones (a diferencia de la pubertad precoz, más frecuente en las niñas), y suele ser de carácter familiar, debiendo descartar siempre otras causas de hipogonadismo y controlando al paciente durante años para comprobar la evolución.

#### Casos Clínicos

Una niña de 6 años, diagnosticada de coartación de aorta, consulta por talla baja. En la exploración física, se observa talla en percentil 3 para su edad y pterigium colli. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable y qué exploración realizaría para confirmarlo?

- 1) Déficit de GH y determinación de IGF-I sérica.
- 2) Síndrome de Turner y cariotipo.
- 3) Hipocondroplasia y radiografías de esqueleto óseo completo.
- 4) Hipotiroidismo y determinación de TSH y T4 séricas.

**RC: 2**

En el reconocimiento médico a un hombre de 18 años, de 180 cm de altura y 92 kg de peso, se le descubre una distribución ginoide de la grasa, ausencia de vello facial y corporal, ginecomastia y un tamaño testicular de 1,5 cm. En las pruebas complementarias se confirma una elevación de la LH y la FSH y una azoospermia. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

- 1) Esperar a que cumpla 21 años y repetir el estudio.
- 2) Iniciar, sin más pruebas, un tratamiento con testosterona.
- 3) Se debería hacer un cariotipo.
- 4) Determinar la concentración de cloro en el sudor.

**RC: 3**