

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

# Diagnóstico de causas secundarias de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

Margarita Torres-Tamayo<sup>1</sup>, Raúl Calzada-León<sup>2</sup>, Aleida J. Rivera-Hernández<sup>3</sup>, Jessie N. Zurita-Cruz<sup>3</sup>, Blanca E. Aguilar-Herrera<sup>4</sup>, América L. Miranda-Lora<sup>5</sup>, Marco A. Morales-Pérez<sup>6</sup>, Miriam M. Padrón-Martínez<sup>5</sup>, María L. Ruiz-Reyes<sup>5</sup>, Leticia M. García-Morales<sup>4</sup>, Consuelo Barrón-Urbe<sup>3</sup>, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela<sup>5</sup>, Mayra C. Torres-Castañeda<sup>7</sup>, Lorena Lizárraga-Paulin<sup>7</sup>, Jorge A. Núñez-Hernández<sup>8,9</sup>, Judith Cornejo-Barrera<sup>10</sup>, María T. Vidal-González<sup>11</sup>, María R. Martínez-Alvarado<sup>1</sup>, Elisa Nishimura-Meguro<sup>3</sup>, Luz E. Bravo-Ríos<sup>3</sup>, Eulalia P. Garrido-Magaña<sup>2</sup>, José A. Orozco-Morales<sup>4</sup>, Patricia G. Medina-Bravo<sup>4</sup>, Ninel Coyote-Estrada<sup>3</sup> y M. Fernanda Castilla-Peón<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; <sup>3</sup>Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; <sup>4</sup>Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; <sup>5</sup>Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; <sup>6</sup>Hospital General de Zona No. 18, IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo; <sup>7</sup>Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; <sup>8</sup>Hospital General Regional 220, IMSS, Estado de México; <sup>9</sup>Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México; <sup>10</sup>Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas; <sup>11</sup>Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, Cuernavaca, Morelos. México

## Resumen

La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Este documento presenta recomendaciones relacionadas con el diagnóstico de causas secundarias de pubertad precoz central. La descripción detallada de la metodología para el desarrollo de esta guía y del sistema de gradación, así como la síntesis de la evidencia en la que se basa, pueden consultarse en este mismo suplemento.

**Palabras clave:** Pubertad precoz. Diagnóstico. Neuroimagen. Guía de práctica clínica.

## Diagnosis of secondary causes of precocious puberty: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty

## Abstract

The Mexican Society of Pediatric Endocrinology developed a clinical practice guide for the diagnosis and treatment of precocious puberty. This document presents recommendations related to the diagnosis of secondary causes of central PP. The detailed description of the methodology for the development of this guide and the grading system, as well as the synthesis of the evidence on which it is based can be consulted in this same supplement.

**Key words:** Precocious puberty. Diagnosis. Neuroimaging. Ultrasonography. Clinical practice guideline.

## Correspondencia:

\*M. Fernanda Castilla-Peón

E-mail: fernandacastillapeon@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-03-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000084

Disponible en internet: 23-06-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):15-18

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

Aunque la mayoría de los casos de pubertad precoz son de origen idiopático, algunos casos de pubertad precoz central (PPC) son secundarios a otras condiciones que deben ser diagnosticadas y tratadas para evitar consecuencias negativas para la vida y la función. Dentro de estas se encuentran lesiones intracraneales, tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG; clínicamente indistinguible de PPC) y otras situaciones que originan exposición crónica a esteroides sexuales que podrían inducir una maduración acelerada del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, en particular la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y el síndrome de McCune-Albright. Las siguientes recomendaciones se han formulado con el fin de orientar sobre el abordaje diagnóstico para descartar causas secundarias de pubertad precoz.

La calidad de la evidencia de las recomendaciones sobre el diagnóstico se expresa con números romanos, de acuerdo con el sistema del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)<sup>1</sup>.

**Recomendación 2.1.** Se recomienda realizar un estudio de imagen intracraneal a todos los pacientes con pubertad precoz con alguna de las siguientes condiciones: 1) sexo masculino; 2) signos, síntomas o factores de riesgo neurológicos (i.e., neurofibromatosis); 3) inicio de la pubertad antes de los 6 años de edad. (Recomendación fuerte | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

**Recomendación 2.2.** Se sugiere considerar la realización de estudios de imagen intracraneal a todas las niñas con pubertad precoz mayores de 6 años, con progresión rápida de la pubertad, o adelanto en la edad ósea mayor de 2 años respecto a la edad cronológica, o pronóstico de talla por debajo de la talla blanco familiar.

(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

**Recomendación 2.3.** Se puede considerar no realizar estudios de imagen intracraneal a niñas mayores de 6 años sin síntomas ni signos neurológicos en quienes se garantice un seguimiento clínico por un endocrinólogo pediatra.

(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

**Recomendación 2.4.** El estudio de imagen de elección debe ser la resonancia magnética (RM) de cráneo y de la región hipotálamo-hipofisaria con contraste. A falta de RM puede considerarse el uso de tomografía computada con contraste.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: IV OCEBM.)

## Evidencia

Un metaanálisis reportó una prevalencia global de lesiones intracraneales del 9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 6-12) en niñas con PPC. Esta proporción disminuye al 3% (IC 95%: 0-10) en el grupo de niñas de 6 a 8 años<sup>2</sup>. Sin embargo, existe una alta heterogeneidad en los resultados, con una prevalencia de lesiones intracraneales en estudios individuales de hasta el 15%. Una regla de decisión con validación retrospectiva en 443 niñas con inicio de la pubertad antes de los 8 años —y ningún otro hallazgo o factor de riesgo neurológico— mostró un valor predictivo negativo del 100% (IC 95%: 0.98-1) para lesión intracraneal oculta en las niñas mayores de 6 años y con valores bajos de estradiol sérico. En este estudio, el punto de corte del estradiol fue el percentil 45 en las niñas con PPC para cada uno de los centros participantes, que fue ampliamente variable: en promedio, 52 pmol/l (14 pg/ml) con un rango de 19 a 71 pmol/l (5.2-19.3 pg/ml). La probabilidad de que una niña mayor de 6 años y con estradiol por encima del punto de corte tuviera una lesión intracraneal oculta fue del 4% (IC 95%: 1.3-7.4). Cabe señalar que en el 66% (23/35) de los casos de lesión intracraneal oculta se hallaron hamartomas; el resto fueron astrocitomas, quistes aracnoideos u otros<sup>3</sup>.

Otro estudio<sup>4</sup> encontró una frecuencia de lesiones intracraneales del 6% (IC 95%: 3.4-10.45) como causa de pubertad precoz en 229 niñas. Todos los casos identificados de pubertad precoz secundaria a lesión intracraneal (n = 13) fueron mayores de 6 años y no se identificaron criterios clínicos ni antropométricos o bioquímicos para diferenciar los casos con lesión intracraneal del resto de los casos. En este estudio<sup>4</sup>, la cuantificación del estradiol se realizó mediante inmunoanálisis, con un límite de detección de 18 pg/ml.

Por otro lado, un estudio retrospectivo en 100 varones con pubertad precoz reportó la presencia de lesión intracraneal oculta en el 60% (IC 95%: 42-76) de los niños menores de 7 años con PPC y en el 8% de los de 7 a 9 años (IC 95%: 2.5-17)<sup>5</sup>. El 23% de las lesiones intracraneales ocultas correspondieron a malformaciones cerebrales y el 77% restante fueron lesiones con efecto de masa: hamartomas (19%), microadenomas (12%), quistes aracnoideos con hidrocefalia (31%), gliomas del nervio óptico (8%), craneofaringiomas (3%) y germinomas no productores de hCG (3%)<sup>5</sup>. En otro estudio<sup>6</sup> se realizó RM a 138

varones con inicio de la pubertad antes de los 10 años y sin factores clínicos o diagnósticos asociados a PPC secundaria, y se encontró una prevalencia del 4.3% (IC 95%: 1.6-9.2) de RM con anomalías, que consistieron en hiperplasia hipofisiaria, engrosamiento del tallo hipofisiario, quiste de la bolsa de Rathke y quiste de la glándula pineal. Todos los hallazgos se consideraron incidentales y ninguno recibió manejo específico; cuatro casos menores de 8 años presentaron RM normales<sup>6</sup>.

## Consideraciones

La RM es un estudio costoso y no disponible en todos los centros. Además, conlleva el riesgo de la administración del contraste y de la sedación en los niños que la requieren, lo que genera ansiedad considerable en los niños y los padres. Existe la posibilidad de identificar lesiones incidentales no relacionadas con la PPC, pero que aumentan la ansiedad y generan la necesidad de seguimiento con estudios de imagen que incrementan los costos de atención. Es posible que, en un subgrupo de sujetos con pubertad precoz, sea un estudio innecesario.

Por otro lado, es importante la identificación oportuna de lesiones intracraneales con efecto de masa por el riesgo de la pérdida de la función o de la vida. La falta de identificación de lesiones hamartomatosas asintomáticas no tiene consecuencias importantes para la vida ni para la función una vez que se trata la pubertad precoz.

Son pocos los centros en México donde está disponible la medición ultrasensible de estradiol con espectrometría de masas. Por este motivo, tomar un punto de corte de estradiol sérico para identificar causas secundarias no sería un criterio factible en la mayoría de los centros en este país.

**Recomendación 2.5.** Se recomienda cuantificar la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) en todos los varones con pubertad precoz como parte del diagnóstico diferencial.  
(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: IV OCEBM.)

## Evidencia

Existen algunos reportes de casos de neoplasias productoras de hCG que se manifiestan como pubertad precoz periférica. La mayor parte de estas neoplasias son tumores de células germinales intracraneales

o extracraneales, aunque también se han reportado casos de hepatoblastomas.

La hCG estimula los receptores de hormona luteinizante (LH) de las células de Leydig, por lo que podría originar cierto aumento del volumen testicular, además de aumentar la producción testicular de andrógenos. El aumento del volumen testicular, aunque es de menor magnitud que en la PPC, podría orientar a un diagnóstico equivocado de PPC. En las niñas, los tumores productores de hCG generalmente no se manifiestan como pubertad precoz, pues para la maduración ovárica se requiere tanto LH como hormona estimulante del folículo (FSH) (se ha reportado solo un caso en un paciente de sexo femenino)<sup>7,8</sup>.

## Consideraciones

Aunque son raros los casos de precocidad sexual secundarios a tumores de células germinales, en algunas ocasiones el comportamiento clínico puede ser similar al de la PPC, y su presencia pone en riesgo la vida. Medir la  $\beta$ -hCG es una forma efectiva y accesible para identificar tumores germinales como causa de PPC. A pesar de que muchos de los tumores germinales son identificables en el estudio de imagen intracraneal, este podría no estar disponible tan oportunamente como la  $\beta$ -hCG, sobre todo en las instituciones públicas. Por otro lado, no todos los tumores germinales se encuentran localizados intracranealmente.

**Recomendación 2.6.** Se recomienda descartar el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en todos los varones con pubertad precoz con una inadecuada inhibición de los niveles de testosterona y en las niñas con pubertad precoz y datos clínicos de hiperandrogenismo.  
(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: IV OCEBM.)

## Evidencia

Si bien la HSC es causa de pubertad precoz periférica en los varones, la exposición temprana y crónica a hormonas sexuales puede acelerar el desarrollo de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Existen casos reportados de PPC desarrollada en sujetos con hiperandrogenismo periférico<sup>9</sup>. Por esta razón se recomienda descartar una pubertad precoz periférica secundariamente centralizada en los casos que no respondan al tratamiento.

**Recomendación 2.7.** Se recomienda cuantificar la hormona estimulante de tiroides (TSH) en todos los casos de pubertad precoz que, además, cursen con talla baja, edad ósea retrasada o algún otro dato de hipotiroidismo. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: IV OCEBM.)

## Evidencia

Los pacientes con hipotiroidismo de larga evolución pueden desarrollar pubertad precoz. El mecanismo probable es la estimulación cruzada de receptores de FSH por la TSH. La estimulación del receptor de FSH ocasiona crecimiento testicular en los varones, lo que podría orientar a un diagnóstico equivocado de PPC<sup>10</sup>.

## Recomendaciones para la investigación en el futuro

Se recomienda realizar estudios de reglas de decisión diagnóstica que sean válidos y aplicables en el contexto de México.

## Bibliografía

1. Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Metodología para la elaboración de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):7-14.
2. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31:701-10.
3. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. J Pediatr. 2003;143:445-50.
4. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1393-401.
5. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. Horm Res Paediatr. 2015;83:340-4.
6. Yoon JS, So CH, Lee HS, Lim JS, Hwang JS. The prevalence of brain abnormalities in boys with central precocious puberty may be overestimated. PLoS One. 2018;13:e0195209.
7. Englund AT, Geffner ME, Nagel RA, Lippe BM, Braunstein GD. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features. Am J Dis Child. 1991;145:1294-7.
8. Kitanaka C, Matsutani M, Sora S, Kitanaka S, Tanaka A, Hibi I. Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. Case report. J Neurosurg. 1994;81:601-4.
9. Güven A, Nurcan Cebeci A, Hancili S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. Hormones (Athens). 2015;14:265-71.
10. Reddy P, Tiwari K, Kulkarni A, Parikh K, Khubchandani R. Van Wyk Grumbach syndrome: a rare consequence of hypothyroidism. Indian J Pediatr. 2018;85:1028-30.