

capítulo 2

Pubertad precoz



Introducción

El desarrollo puberal es la última etapa de maduración física por la que atraviesan las niñas y los niños antes de alcanzar el estado adulto. Esta etapa se caracteriza por el desarrollo de diversos eventos fisiológicos, que marcan una serie de cambios biológicos, físicos y psicológicos, los más importantes de los cuales son el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios y la aceleración y desaceleración del crecimiento hasta que el individuo adquiere la capacidad de procrear y la estatura final.

La edad a la que se inician estos cambios varía de acuerdo al sexo pero también por influencias étnicas, raciales, factores ambientales y la nutrición.

Los mecanismos que llevan al inicio de la pubertad son complejos, no totalmente dilucidados y, si bien requieren la integridad del eje hipotálamo-hipofisogonadal, son influenciados por otros, entre los cuales la nutrición, varias otras hormonas y factores psicológicos juegan también papeles importantes.



Dr. Juan Jorge Heinrich

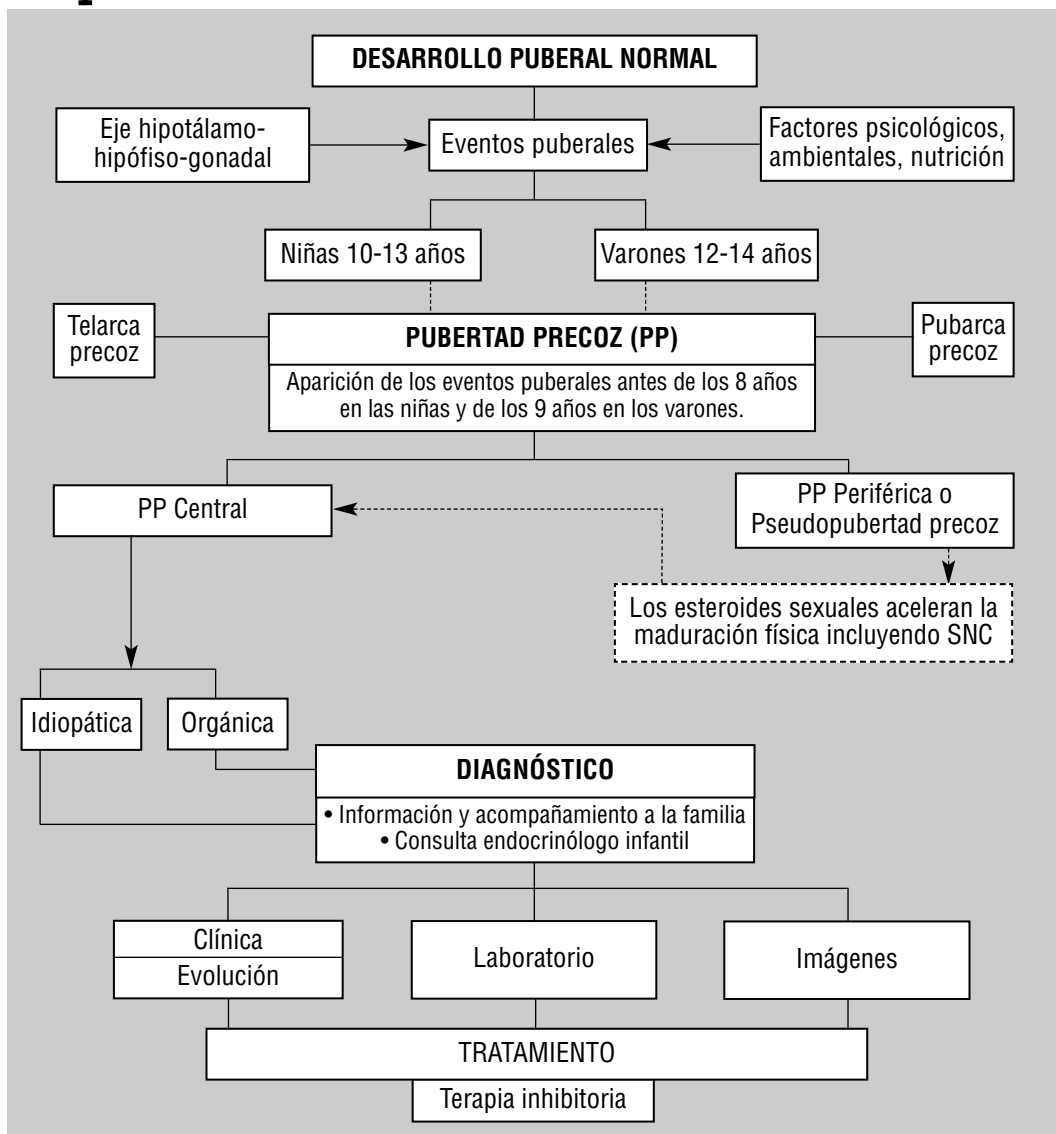
- Jefe de la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" de Buenos Aires.
- Miembro del Consejo de Evaluación Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Objetivos

.....
Esperamos que al finalizar el trabajo con este capítulo Ud. sea capaz de:

- ▶ Establecer las diferencias entre desarrollo puberal normal y pubertad precoz.
- ▶ Reconocer las diferencias entre pubertad precoz y pseudo-pubertad precoz.
- ▶ Recordar las etiologías con las que se asocia más frecuentemente la telarca precoz.
- ▶ Recordar las etiologías con las que se asocia más frecuentemente la pubarca precoz.
- ▶ Realizar un diagnóstico presuntivo de pubertad precoz y decidir la oportunidad de una interconsulta con endocrinólogo infantil.
- ▶ Identificar el tipo de información que brinda cada uno de los estudios complementarios.
- ▶ Analizar la necesidad y posibles beneficios de la instauración de una terapéutica inhibidora.

Esquema de Contenidos



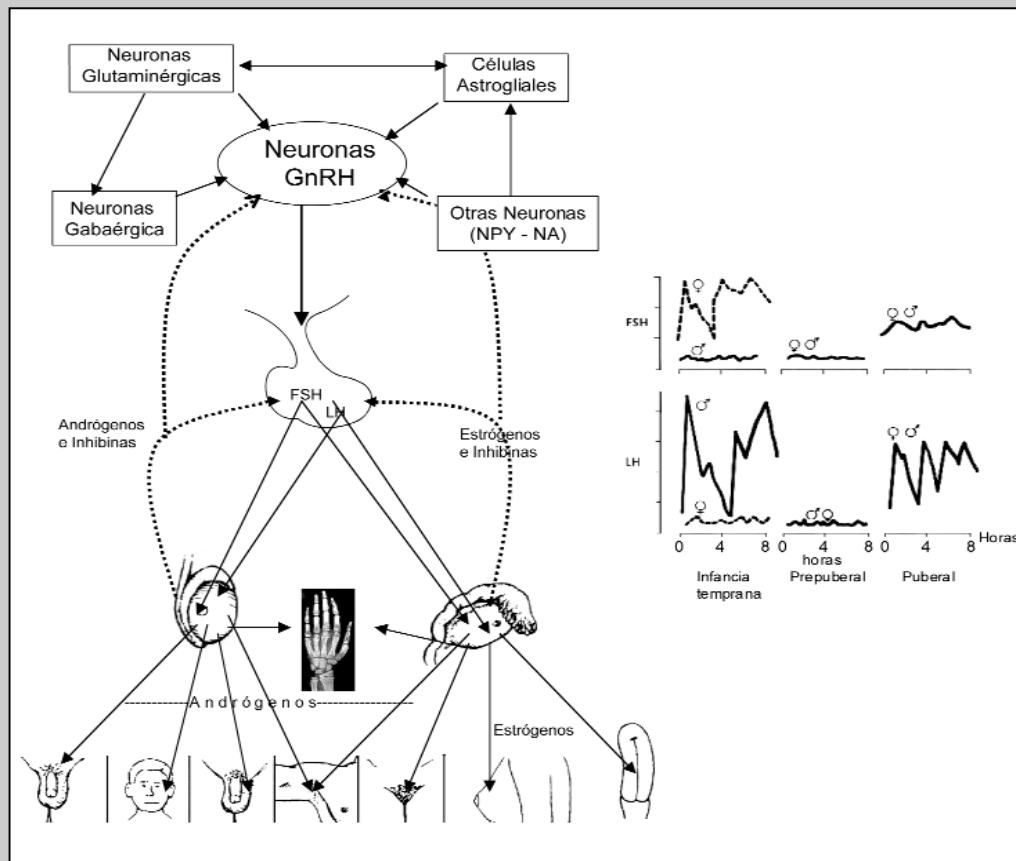
Desarrollo puberal normal

El proceso se inicia con la activación de las neuronas, ubicadas en la región basal, mediolateral del hipotálamo, que sintetizan y envían a la circulación la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) la cual, actuando en forma pulsátil sobre receptores hipofisarios, induce la síntesis de las gonadotrofinas, las hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Éstas se liberan de la hipófisis y actúan sobre los receptores de las gonadas induciendo el desarrollo ovárico y testicular y la síntesis y liberación de los esteroides sexuales. Los esteroides sexuales ejercen su acción sobre los caracteres sexuales secundarios y otros tejidos, ini-

ciando así los cambios físicos característicos de la pubertad. (1) *Figura 1.*

El mecanismo íntimo por el cual se activan las neuronas hipotalámicas es aun poco conocido. Parece estar ligado a un proceso madurativo, en el que intervienen otras neuronas y células gliales del sistema nervioso central (SNC). Las células productoras de GnRH son inhibidas luego de los primeros dos años de vida y durante toda la infancia por dos mecanismos, uno inhibitorio central y otro por reducción de impulsos excitatorios sobre estas células. En la edad puberal los fenómenos inhibitorios son "inhibidos" y los excitatorios vueltos a

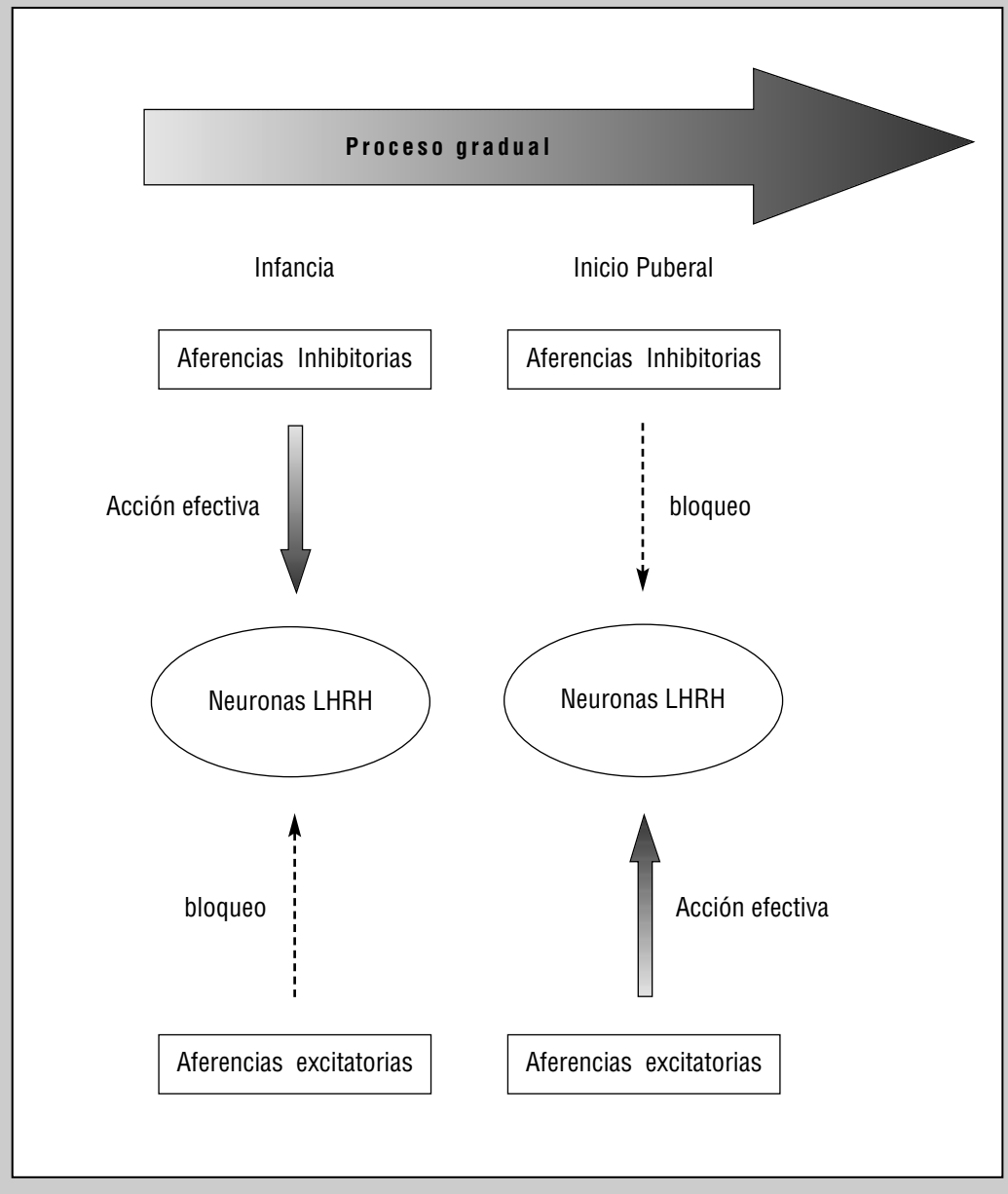
Figura 1: Mecanismo desencadenante de los cambios puberales



NPY: Neuropéptido Y.
NA: Noradrenalina.

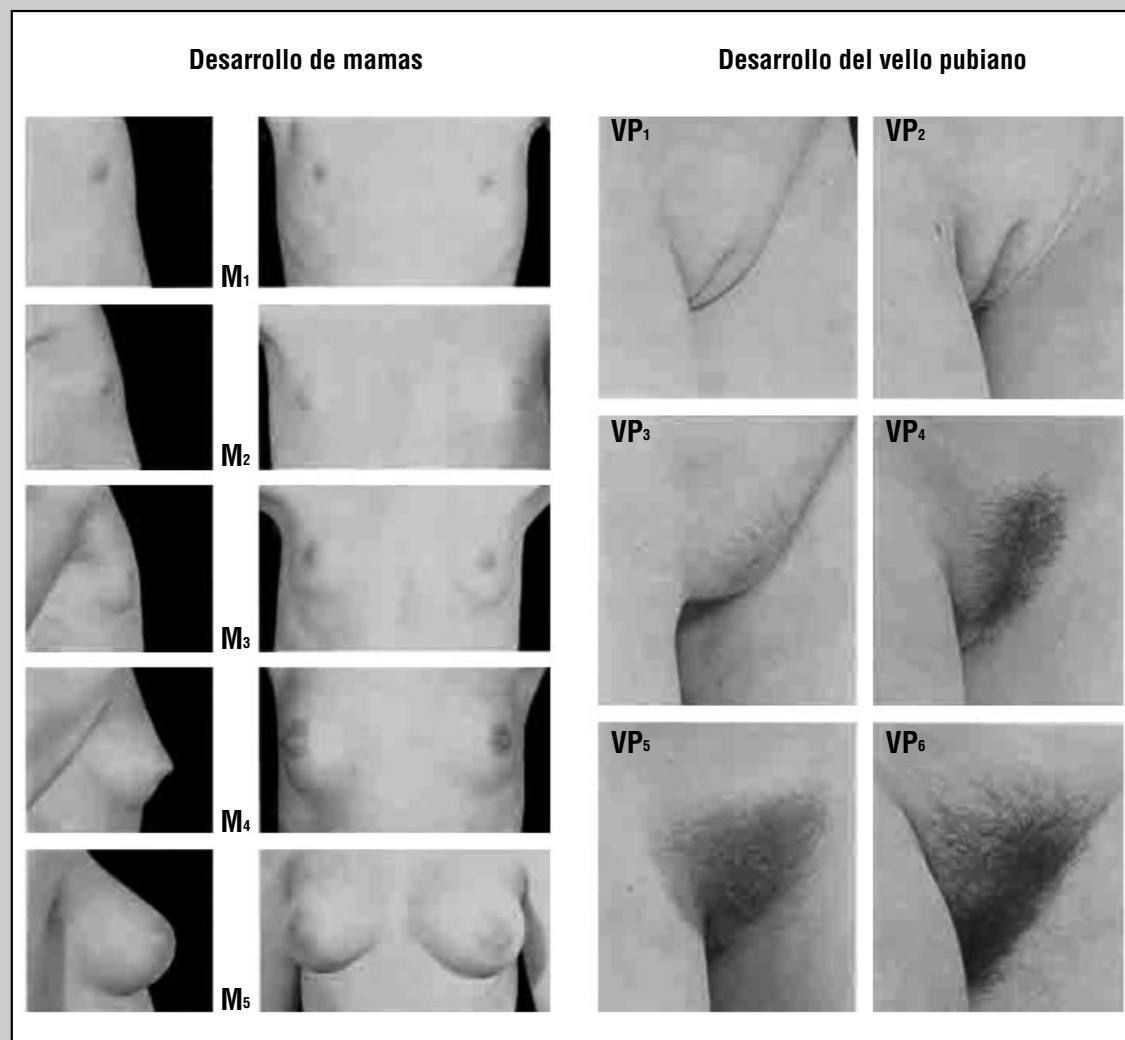
poner en marcha. Además de la acción de estos neurotransmisores, factores de crecimiento sintetizados por células de la glía parecen estimular directamente las neuronas productoras de GnRH. Alteraciones en estos mecanismos, aun sin expresión orgánica, podrían ser la explicación de la fisiopatología tanto de la pubertad precoz como del retardo puberal. (2) *Figura 2.*

Figura 2: Hipótesis explicativa del mecanismo central desencadenante de la pubertad



En las niñas, el inicio de la pubertad se manifiesta habitualmente con la aparición de las glándulas mamarias (telarca) seguida por la de vello pubiano (pubarca). El progreso del desarrollo se cumple a través del tiempo en un continuo que fue caracterizado en etapas, las que se conocen como grados de Tanner. *Figura 3.*

Figura 3: Estadios de desarrollo puberal en las niñas (Estadios de Tanner)



La menarca es el punto culminante de este proceso, aunque la fertilidad plena la adquieren las niñas unos años más tarde.

Las edades medias a las cuales se manifiestan cada uno de los estadios de desarrollo puberal así como las relaciones de incidencia y temporales que existen entre ellos fueron descritos magistralmente por Marshall y Tanner ya hace más de treinta años (3, 4).

La *Tabla 1* muestra los datos publicados por estos autores y los de otros tres grupos, donde se pueden observar las similitudes y diferencias (5-8). La más

notable, posiblemente sea la basada en los estudios de Herman-Giddens y col. (6), sobre una población norteamericana., quienes demuestran un adelanto en el inicio de la pubertad, principalmente en niñas afro-americanas. Sin embargo la edad de la menarca no es muy diferente a la de otras poblaciones.

En los varones, el primer signo de desarrollo puberal suele ser al aumento del tamaño de los testículos, cuando exceden los 4 cm³, lo que ocurre alrededor de un año más tarde que el inicio puberal en las niñas.

Tabla 1: Edades medias (\pm DS) a las cuales aparecen los diversos signos del desarrollo en niñas y varones de diferentes poblaciones

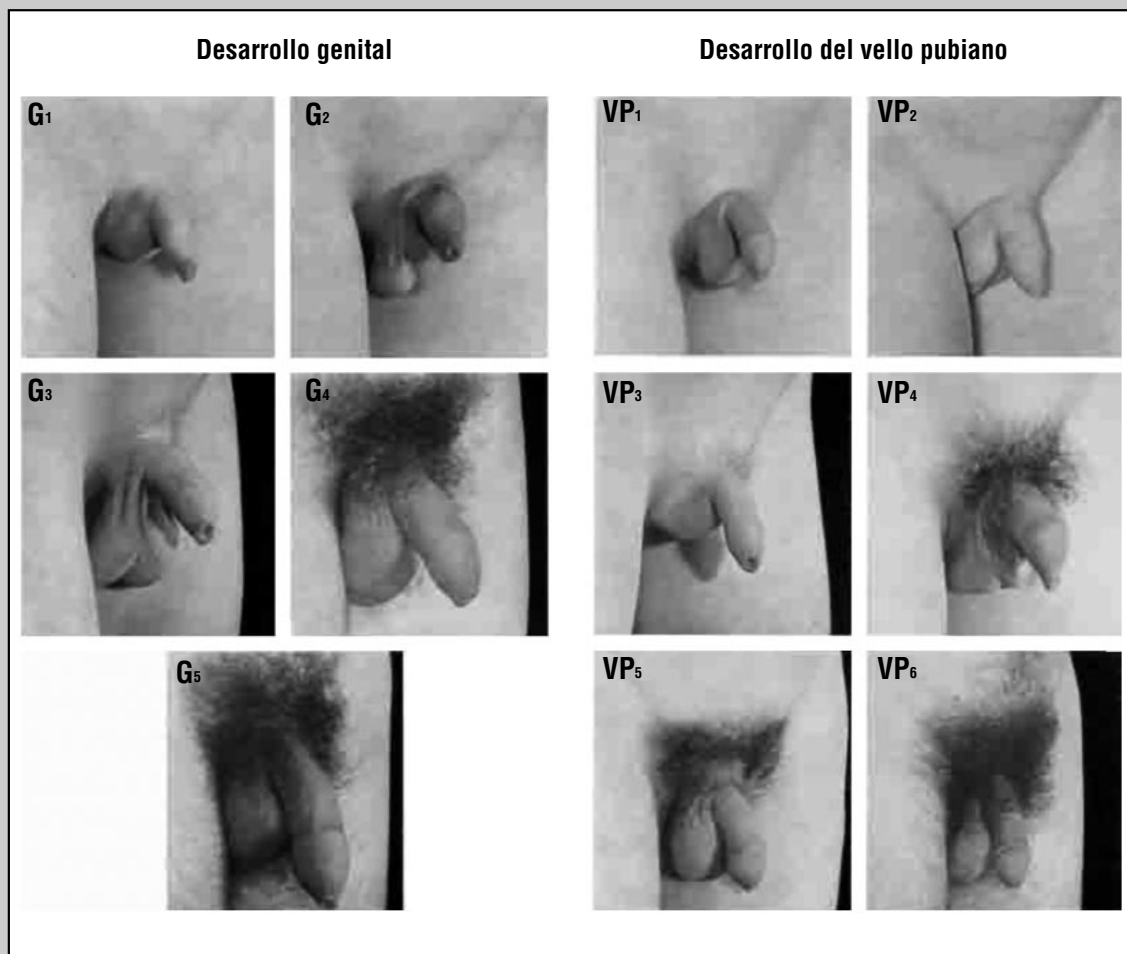
Referencia	Marshall y Tanner	Prader y Largo	Herman-Giddens y col.		Lejarraga y col.
	Caucásicos	Caucásicos	Afro-American	Caucásicos	Caucásicos
Evento					
Niñas					
n	192	142	1638	15439	504 y 6.494
Telarca	11,15 (\pm 1,10)	10,9 (\pm 1,2)	8,87 (\pm 1,93)	9,96 (\pm 1,82)	10,8 (\pm 1,27)
Pubarca	11,69 (\pm 1,21)	10,4 (\pm 1,2)	8,78 (\pm 2,0)	10,51 (\pm 1,67)	11,0 (\pm 1,75)
Velocidad máxima (PHV)	12,14 (\pm 0,88)	12,1 (\pm 1,0)			
Menarca	13,47 (\pm 1,02)	13,4 (\pm 1,1)	12,16 (\pm 1,21)	12,88 (\pm 1,20)	12,53 (\pm 1,22)
Axilarca		12,0 (\pm 1,1)			
Varones					
n	228	142			498
Inicio aumento volumen testicular		11,8 (\pm 0,9)			
Inicio del desarrollo genital	11,64 (\pm 1,07)	11,2 (\pm 1,5)			11,8 (\pm 1,44)
Pubarca	13,44 (\pm 1,09)	12,2 (\pm 1,5)			
Velocidad máxima (PHV)	14,06 (\pm 1,10)	14,0 (\pm 0,9)			
Axilarca		14,1 (\pm 1,3)			
Cambio de voz		14,6			

(PHV): Velocidad máxima de crecimiento puberal

.....
El incremento armónico del tamaño de ambos testículos es posiblemente la mejor evidencia, salvo raras excepciones, del origen central del inicio puberal o sea el hipotálamo-gonadotrófico dependiente.

Habitualmente la aparición del vello pubiano es posterior al inicio del aumento del tamaño de los testículos, aunque puede ocurrir antes, principalmente en los niños con exceso de peso. En estos casos la pubarca no siempre es expresión del inicio puberal verdadero. *Figura 4.*

Figura 4: Estadios de desarrollo puberal en los varones (Estadios de Tanner)

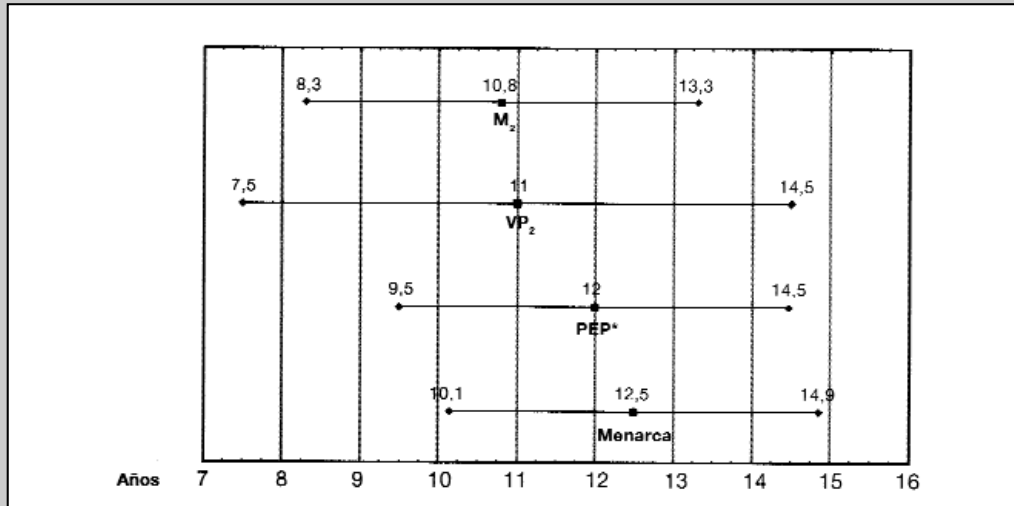


En ambos sexos, los eventos puberales siguen una secuencia determinada y fija. Los tiempos entre los inicios de los distintos estadios son los que pueden variar, imprimiendo al desarrollo puberal "tempos" distintos para cada individuo. En general, las pubertades que se inician temprano tienen evoluciones más lentas.

Acompañando el desarrollo de los genitales, se acelera la velocidad de crecimiento, pasando por un valor máximo (empuje puberal) para luego desacelerar y tender a cero en un tiempo variable. Además aumenta la masa muscular, en las niñas aumenta y en los varones disminuye el tejido graso, cambia el tono de

la voz y se percibe un moderado cambio en las proporciones corporales. Todos estos cambios son indicadores de la acción de hormonas sexuales y se relacionan cronológicamente con el incremento de éstas. Las Figuras 5 y 6 muestran estas relaciones y las variaciones acordes a la edad, en niñas y varones.

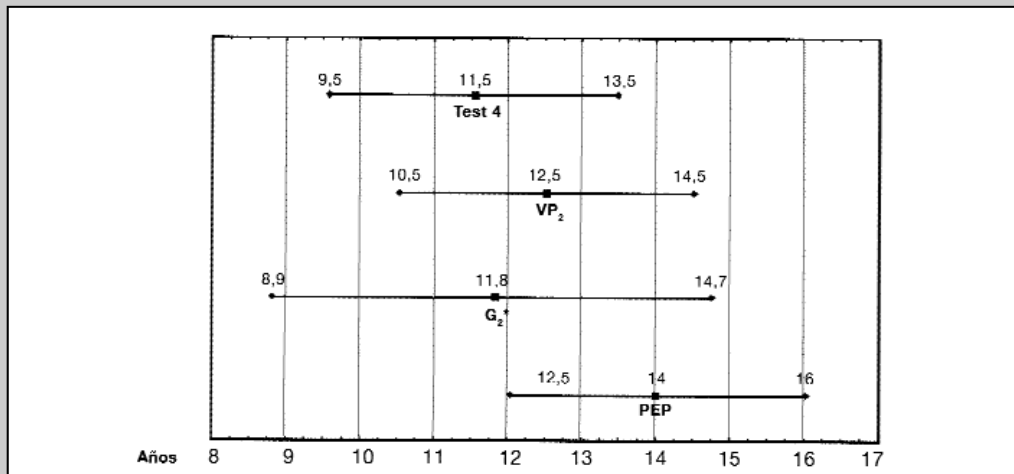
Figura 5: Secuencia de eventos puberales. Mujeres.



M₂: Mamas 2; VP₂: Vello pubiano 2; PEP: Pico de empuje puberal.

Gráfico preparado por las Dras. Breitman F. y Orazi V. sobre datos de Lejarraga H, Sanchirico F, Cusminsky M (*Annals of human biology* 1980; 7:589-81) para Menarca; de Lejarraga H, Castro E, Cusminsky M (*Annals of human biology* 1976; 3:379-81) para Mamas y Vello pubiano; y de Marshal WA, Tanner JM (*Archives of Disease in Childhood* 1969; 44:291) para Pico de empuje puberal.

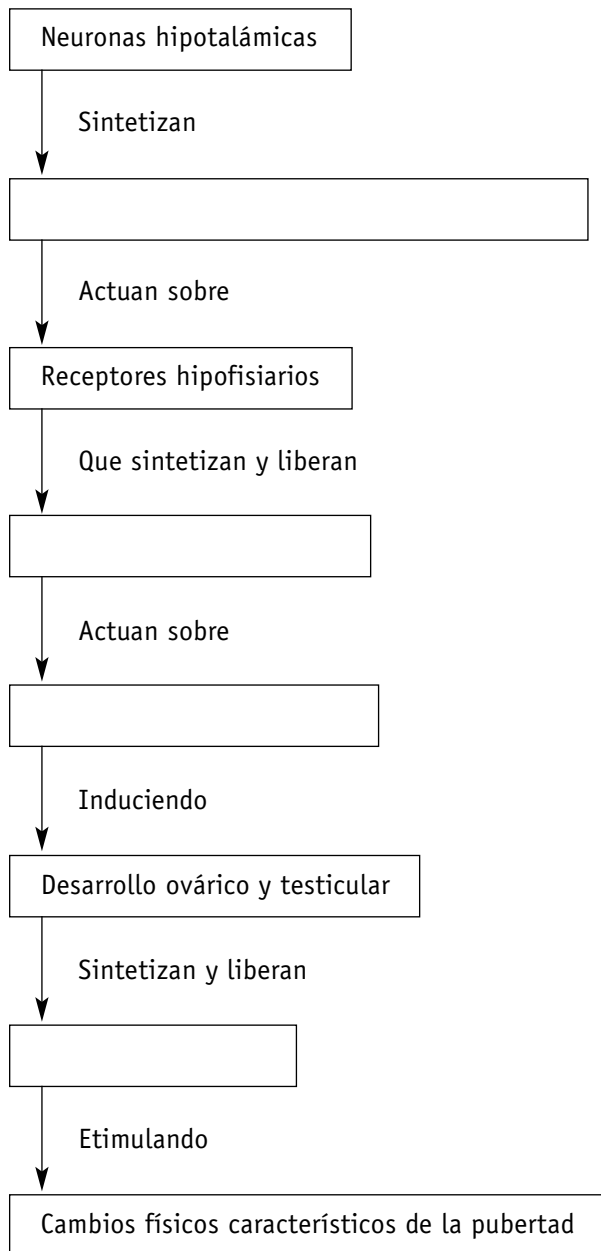
Figura 6: Secuencia de eventos puberales. Varones.



Test 4: Tamaño testicular de 4 ml; VP₂: Vello pubiano 2; G₂: Genitales 2; PEP: Pico de empuje puberal.

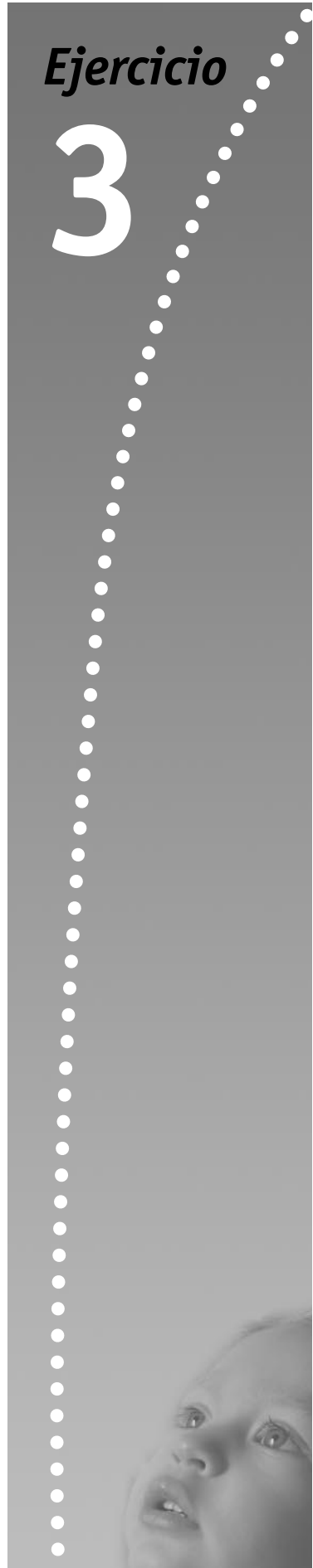
Gráfico preparado por las Dras. Breitman F. y Orazi V. sobre datos de Lejarraga H, Castro E, Cusminsky M (*Annals of human biology* 1976; 3:379-81) para G; de Marshal WA, Tanner JM (*Archives of Disease in Childhood* 1970; 45:13) para Testículos; de Tanner JM (*Growth at Adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Pubins, 1962) para Vello pubiano; y de Marshal WA, Tanner JM (*Archives of Disease in Childhood* 1970; 45:13-23) para Pico de empuje puberal.

1. Completar el siguiente esquema



Ejercicio

3



Ejercicio

3

2. Establezca la correspondencia entre sexo y los Eventos puberales que figuran en la columna de la derecha. Escriba en la línea de puntos los números que correspondan.

Sexo	Eventos puberales
• Niñas.....	1. telarca 2. aumento de la velocidad de crecimiento 3. testículos >4 cm ³ 4. aumento de masa muscular 5. pubarca 6. menarca
• Varones.....	7. aumento de tejido graso 8. disminución de tejido graso 9. moderado cambio en las proporciones corporales 10. empuje puberal 11. cambio del tono de voz

Lea atentamente cada una de las siguientes afirmaciones y marque (V) si considera que el enunciado es verdadero y (F) si es falso.

3. En ambos sexos los eventos puberales siguen una secuencia determinada y fija.

V F

4. Habitualmente, el primer signo de desarrollo puberal en los varones es la aparición de vello pubiano.

V F

5. Los tiempos de duración de los estadios puberales varían en cada individuo.

V F

6. El incremento de la velocidad de crecimiento acompaña el desarrollo de los genitales.

V F



7. Habitualmente, el primer signo de desarrollo puberal en las niñas es la aparición de vello pubiano.

V F

8. Las pubertades que se inician más temprano suelen tener evoluciones más lentas.

V F

9. Tanto en las niñas como en los varones, durante la pubertad disminuye el tejido graso y aumenta la masa muscular.

V F

10. La edad media de inicio de la pubertad en las niñas es entre los 12 y 13 años.

V F

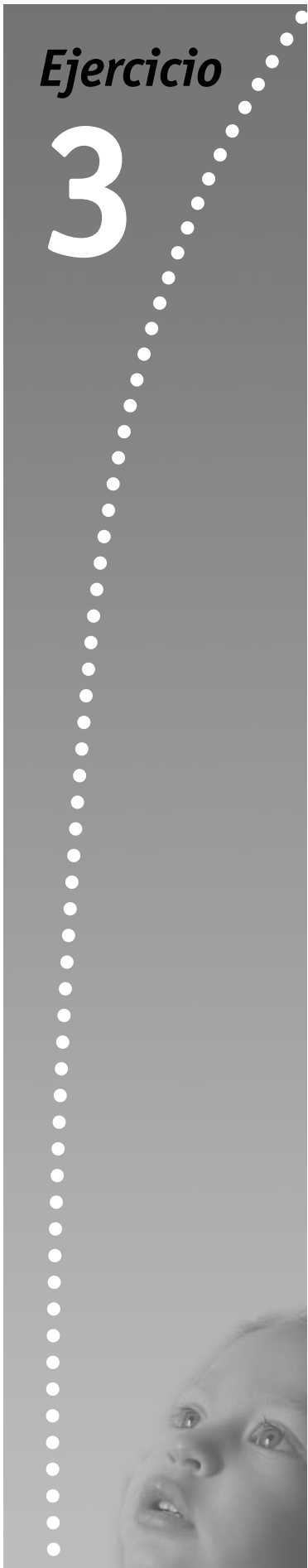
11. En ambos sexos los eventos puberales siguen una secuencia determinada y fija. Establezca la secuencia correcta numerando de 1 a 4 según orden de presentación.

Niñas	Varones
--- menarca	--- pubarca
--- empuje puberal	--- aumento del tamaño de los testículos
--- telarca	--- empuje puberal
--- pubarca	--- aumento del tamaño del pene

.....
Compare sus respuestas con las que figuran en la Clave de Respuestas

Ejercicio

3



Pubertad precoz

Se denomina Pubertad Precoz (PP) a la aparición de signos puberales a una edad más temprana que la que indica la variación de la normalidad. Si se acepta que las niñas inician el desarrollo a la edad media de $10,8 \pm 1,27$ años, el límite demarcado por los -2 DS es de 8,3 años y en los varones está en aproximadamente 9 años.

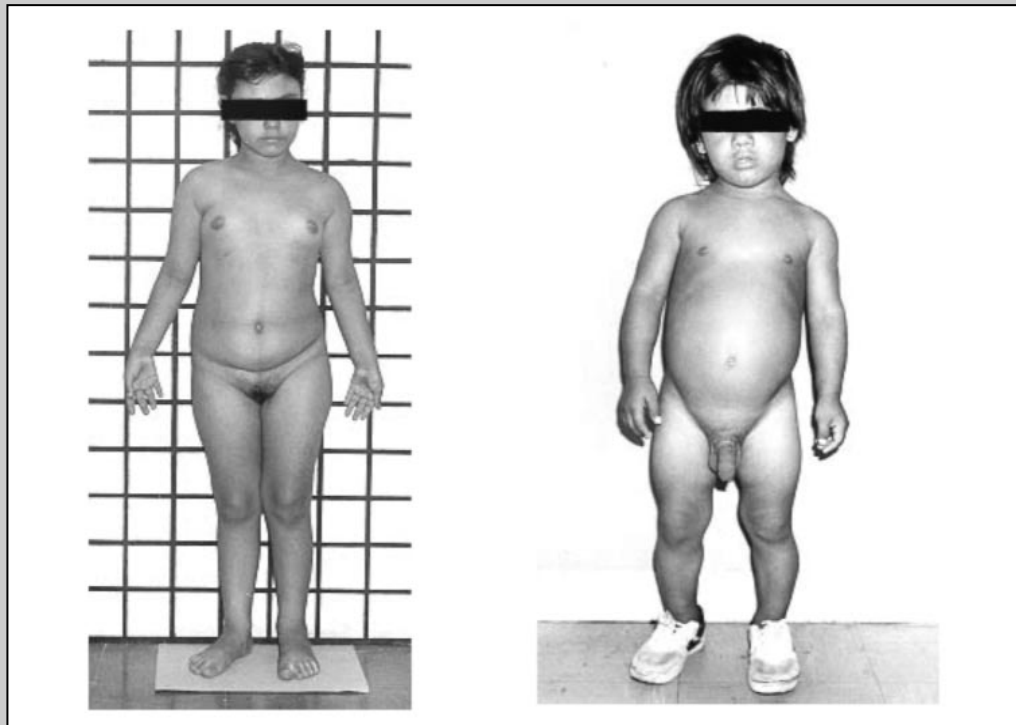
Para pensar en la posibilidad de que una niña o niño están iniciando la pubertad en forma patológicamente prematura es conveniente tener en cuenta varios aspectos que surgen de las observaciones del desarrollo de la pubertad normal.

- El proceso debe incluir las secuencias del desarrollo sexual o sea que debe involucrar no sólo un aspecto, por ejemplo el desarrollo mamario, sino continuarse con la aparición de los otros signos, como son la pubarca, el aumento de la velocidad de crecimiento, etc.

- En los varones el aumento cuasi simétrico del tamaño de los testículos, la aparición del vello pubiano y más tardíamente el aumento de la velocidad de crecimiento son indicadores de que la pubertad de origen central está en marcha.
- En las niñas el desarrollo temprano pero aislado del tejido mamario o del vello pubiano, si bien puede ser el signo inicial de una pubertad precoz puede representar frecuentemente tan sólo una telarca o pubarca precoz. La búsqueda de los signos acompañantes se impone para definir el diagnóstico u orientarse hacia otros.

Tal como lo demuestra la *Figura 7* frecuentemente el cuadro clínico es florido y no surgen dudas. Además la secuencia de la aparición de los signos muchas veces está acelerada. Más difícil

Figura 7: Aspecto físico de una niña y un varón con una pubertad precoz central



se torna cuando el "tempo" es más lento. Esto puede ocurrir con más frecuencia en las niñas y entonces es difícil diferenciar entre una pubertad precoz real o una pubertad precoz lentamente progresiva (9).

La *Tabla 2* muestra una clasificación nosológica y etiológica de esta patología.

La **pubertad precoz central (PPC) o verdadera** es la que se desencadena por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Tiene indicadores clínicos y bio-

químicos. Entre los primeros están la telarca en las niñas, la pubarca en ambos sexos y el aumento del tamaño de los testículos en los varones. A estos se suman el aumento de la velocidad de crecimiento y un adelanto de la maduración esquelética.

En la mayoría de los pacientes y en especial en las niñas este es un proceso normal pero adelantado en mayor o menor grado. Resulta difícil, a veces, diferenciar entre una pubertad adelantada por una maduración física rápida, tal

Tabla 2: Clasificación nosológica y etiológica de la pubertad precoz

Pubertad Precoz Central	Idiopática	Pubertad Precoz Lentamente progresiva Pubertad Precoz real
	Orgánica	Inflamatoria Asociada a malformaciones del SNC Secuela de traumatismo Secundaria a quimioterapia Secundaria a radioterapia Tumor del SNC actual o previo
		Efecto anómalo de otras hormonas hipofisarias (TSH)
Pubertad Precoz Periférica (Pseudopubertad Precoz)	Origen gonadal	Mutación génica activante Síndr. McCune Albright Testotoxicosis Quistes foliculares Tumores gonadales Hiperactivación enzimática (exceso de aromatasas)
		Origen extragonadal

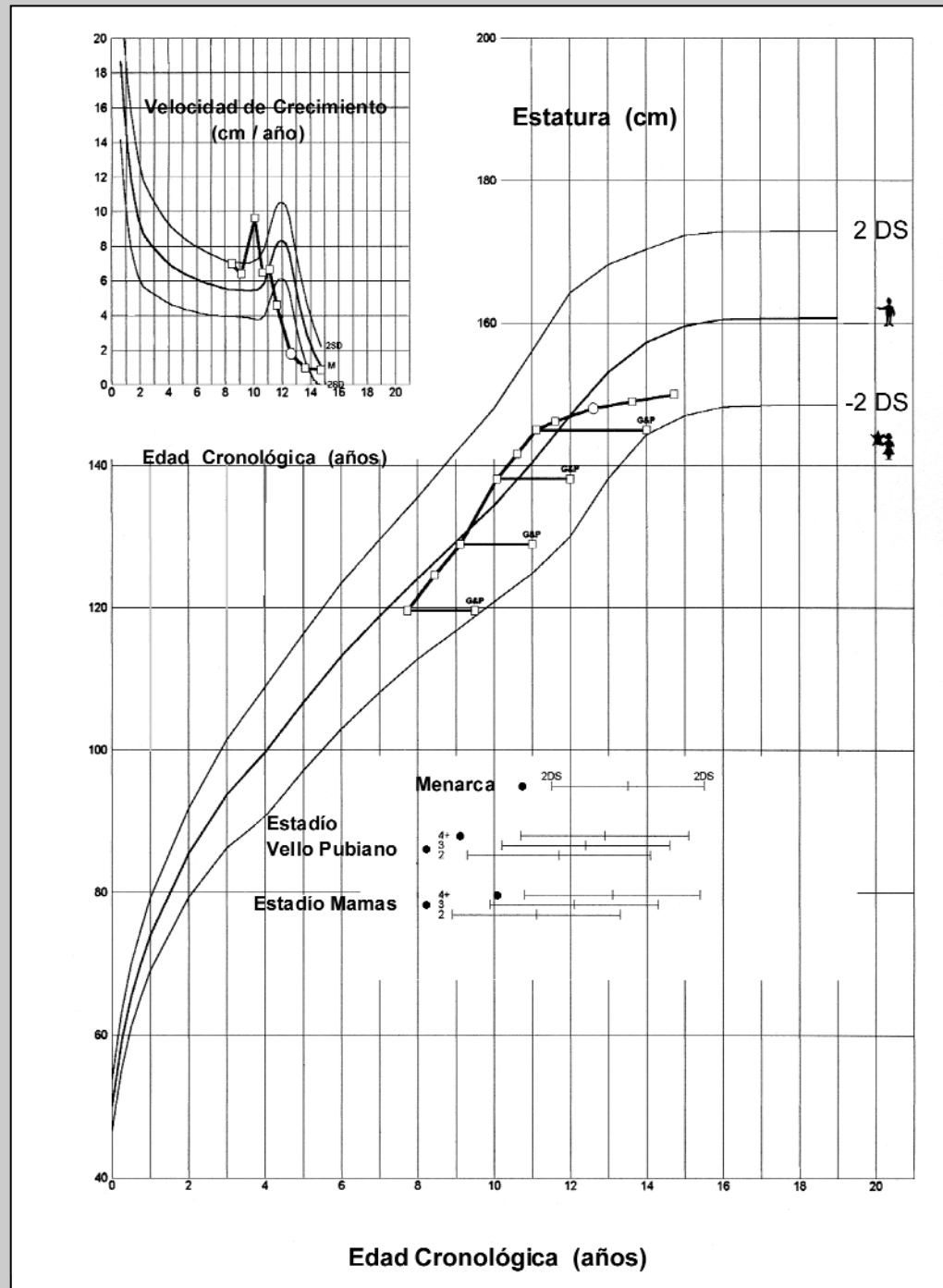
como lo ejemplifica la *Figura 8*, variante de la normalidad y la pubertad precoz, lentamente progresiva.

La **pubertad precoz central idiopática "real"**, decididamente más frecuente en las niñas se inicia antes de los 8 años

de edad con la aparición secuencial de todos los síntomas y signos.

Pubertad precoz central orgánica es la que se asocia o es precedida por una patología que afecta al sistema nervioso central que desencadena la estimulación de las

Figura 8: Gráfica de crecimiento y desarrollo de una niña con "maduración física rápida"



GAP: Edad ósea

estructuras que activan la secreción de gonadotrofinas. La edad de aparición está habitualmente en relación a la patología primaria. En los varones con pubertad precoz es ineludible un estudio detallado para descartar patología orgánica ya que la PP "idiopática", en este sexo, es rara. Con el advenimiento de estudios por imágenes de alta resolución, en especial la resonancia nuclear magnética (RNM), pudieron detectarse lesiones expansivas benignas del SNC relacionadas a la PP. Son los hamartomas que se localizan con mayor frecuencia en el tercer ventrículo. Son productos de factores estimulantes de la liberación de GnRH o directamente de GnRH, la que puede ser detectada en el LCR.

La pubertad precoz "periférica", también es llamada pseudopubertad precoz por no intervenir en su desarrollo la activación del eje hipotálamo-hipofisogonadal. Si bien habitualmente se manifiesta parcialmente, en determinadas circunstancias alcanza todos los signos de una pubertad completa. Tal es el caso de la PP asociada al Síndrome de McCune Albright, de la testotoxicosis o de la PP generada por la secreción ectópica de gonadotrofinas como ocurre en los niños portadores de coriocarcinomas o hepatoblastomas.

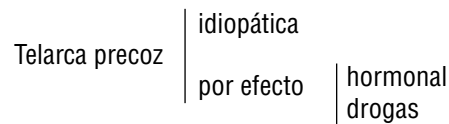
El síndrome de McCune Albright es consecuencia de una mutación activante que se localiza en diversos tejidos en forma dispar, pudiendo incluir a las gónadas, mientras que la testotoxicosis o pubertad precoz familiar independiente de gonadotrofinas, privativa de los varones, es consecuencia de una mutación génica activante del receptor de LH.

En las otras situaciones, los signos clínicos están determinados por el efecto, más o menos intenso y más o menos prolongado de la hormona predominante y las gónadas, si aumentan de tamaño, lo hacen en forma muy asimétrica.

En la pubertad precoz periférica (PPP), o pseudopubertad precoz los es-

teroides sexuales aceleran la maduración física incluyendo al SNC. Es por ello que en determinado momento este desarrollo anómalo puede transformarse en una PPC verdadera, por activación del sistema hipotálamo-hipofisogonadal.

Telarca precoz



Se denomina así al desarrollo mamario en las niñas antes de los 8 años de edad, con las limitaciones interpretativas expuestas previamente.

En las niñas muy pequeñas, antes de los dos años de edad: habitualmente se relaciona con la telarca residual del nacimiento. Los datos aportados por los padres así como una evolución hacia la regresión permiten diferenciarla de la telarca de otras etiologías. A esta edad, la evolución rápida con signos de estimulación estrogénica manifiestos obliga a descartar:

- pubertad precoz central, en estos casos frecuentemente asociada a hamartomas de la región hipotalámica;
- pubertad precoz periférica por una mutación génica activante asociada a la displasia fibrosa esquelética (Síndrome de McCune Albright).

En niñas mayores, la causa más frecuente de telarca precoz se asocia a la absorción de estrógenos, ya sea a través de la piel o por ingestión.

.....
El diagnóstico no siempre es fácil y frecuentemente es la evolución la que permite confirmarlo o descartarlo.

La telarca precoz idiopática puede ser permanente y lenta, rápidamente evolutiva o transitoria. La evolución rápida puede ser signo de la secreción anómala de estrógenos por un quiste folicular o tumor, mas si se asocia a aumento de la velocidad de crecimiento y/o la aparición de vello pubiano es sugerente del desencadenamiento de una pubertad precoz central.

El desarrollo de tejido mamario en los varones (ginecomastia), excepto en el período perinatal o cuando ya están en pleno desarrollo puberal, es siempre manifestación de una situación anómala, la cual requiere una investigación más profunda.

Pubarca precoz

Pubarca precoz	idiopática por efecto hormonal
----------------	-----------------------------------

Aunque no es lo más frecuente, puede ser el primer signo de la pubertad precoz. Es ineludible descartar la secreción extragonadal de hormonas androgénicas. Puede ser expresión de la adrenarca, la cual se manifiesta por la aparición de vello pubiano, en especial en niñas y varones con exceso de peso, sin que necesariamente sea signo del inicio puberal.

La hiperplasia suprarrenal congénita de manifestación tardía por una deficiencia enzimática moderada, suele presentarse como una pubarca precoz. Los estudios hormonales contribuirán a aclarar el diagnóstico.

La pubarca precoz ha sido asociada al retardo de crecimiento intrauterino. El mecanismo sugerido es a través de la resistencia a la insulina que pueden manifestar estos pacientes. (10)

También existen datos que sugieren que las niñas con pubarca precoz, aun sin un trastorno suprarrenal evidente, tienen una mayor probabilidad de desarrollar con el tiempo, el síndrome de ovario poliquístico.

Diagnóstico de pubertad precoz

El diagnóstico de la pubertad precoz es esencialmente clínico. Requiere la consideración de los signos iniciales así como la observación a través de un tiempo más o menos prolongado.

En las niñas la PP se manifiesta por la aparición **antes de los 7-8 años de edad** de los siguientes signos clínicos:

- el desarrollo mamario,
- el vello pubiano y axilar,
- la estimulación de la vulva,

- el aumento de la velocidad de crecimiento.

En los varones, la PP se manifiesta por la aparición, **antes de los 9 años de edad**, de los siguientes signos clínicos:

- un aumento del tamaño de los testículos,
- el crecimiento del escroto y del pene,
- la aparición y desarrollo del vello pubiano, axilar y facial,
- el aumento de la velocidad de crecimiento,
- el desarrollo de la masa muscular,
- el cambio del tono de la voz.

En los varones, el uso del orquidómetro es de mucha utilidad para evaluar el tamaño testicular y su progresión. *Figura 13.*

Ante la sospecha clínica, se deben realizar los estudios complementarios para confirmar el diagnóstico así como dilucidar la etiología. *Tabla 3.*

La aceleración del crecimiento así como de la **maduración esquelética** son características fundamentales de esta patología. Frecuentemente la confirmación diagnóstica se basa en estos indicadores.

Al buscarse una aceleración del crecimiento y desarrollo, está indicado controlar al primero cada tres meses y al segundo con frecuencia semestral.

Figura 13: Orquidómetro de Zachmann-Prader

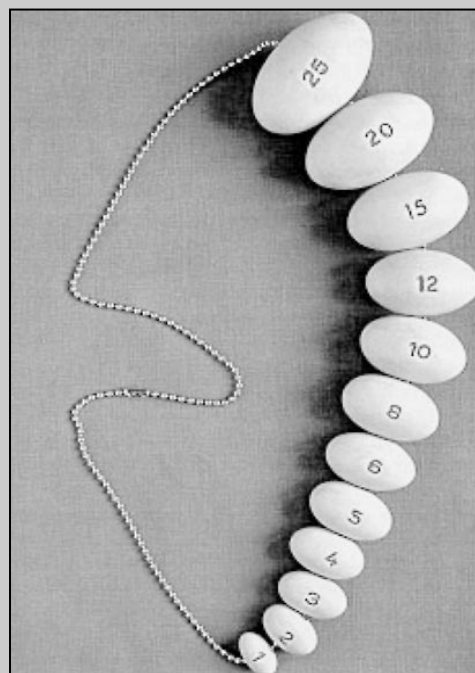


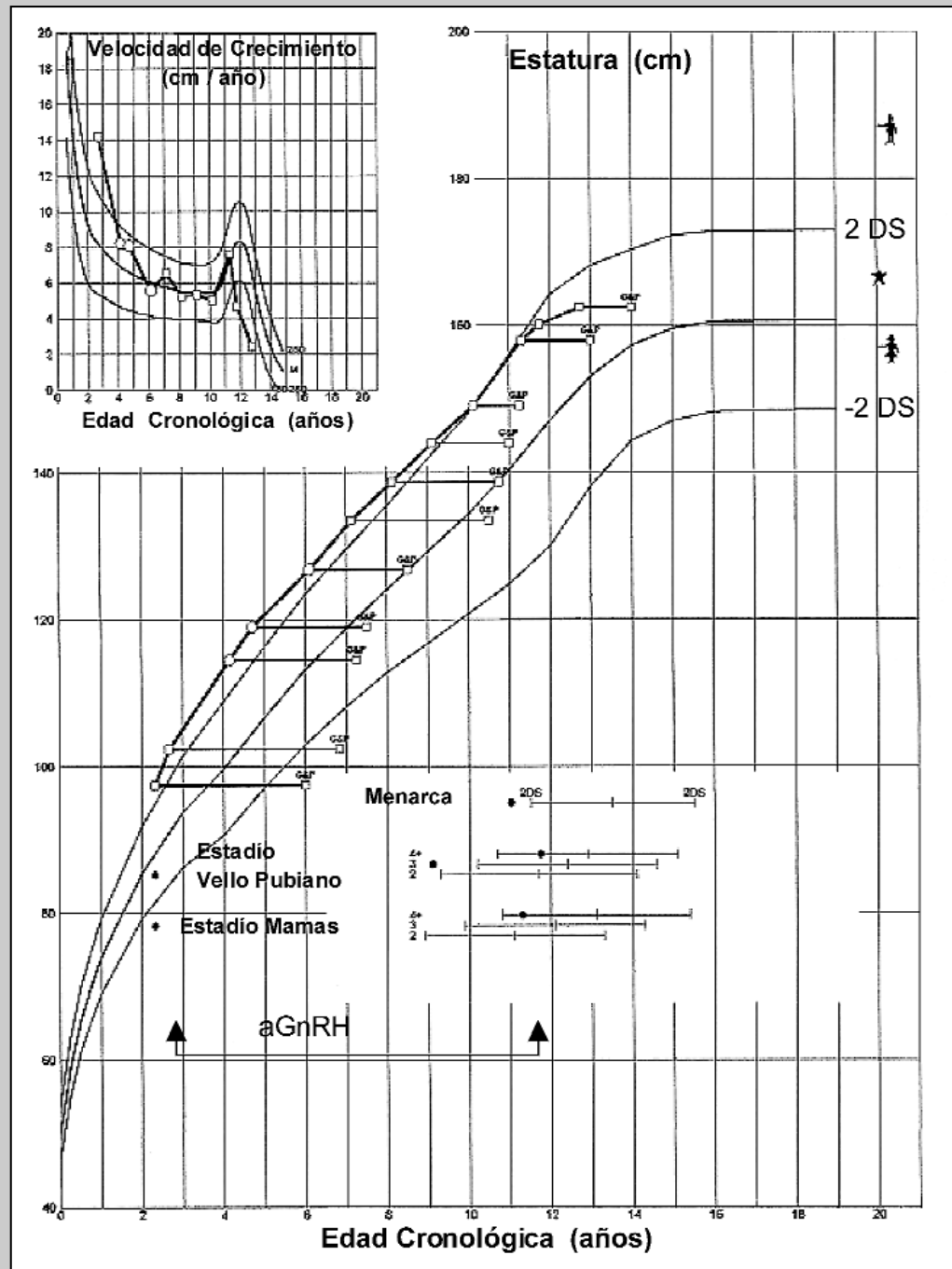
Tabla 3: Métodos auxiliares para el diagnóstico de la pubertad precoz

Niñas	Varones
Maduración esquelética (edad ósea)	Maduración esquelética (edad ósea)
Urocitograma	
Ecografía abdominopleviana	
Dosaje basal de gonadotrofinas (LH y FSH) en plasma	Dosaje basal de gonadotrofinas (LH y FSH) en plasma
Prueba de GnRH	Prueba de GnRH
Dosaje de estrógenos en plasma	
Dosaje de andrógenos en plasma (pubarca)	Dosaje de andrógenos plasmático
RNM encéfalo-craneana	RNM encéfalo-craneana
Evaluación de la Velocidad de crecimiento	Evaluación de la Velocidad de crecimiento
Evaluación de la progresión de la maduración esquelética	Evaluación de la progresión de la maduración esquelética
Evaluación de la progresión de los caracteres sexuales	Evaluación de la progresión de los caracteres sexuales

Las Figuras 9 y 10 muestra la evolución del crecimiento y desarrollo de una niña y un varón con una PPC. Si a estos datos se agregan los obtenidos por la observación clínica del desarrollo de los caracteres sexuales, el diagnóstico de PP es sen-

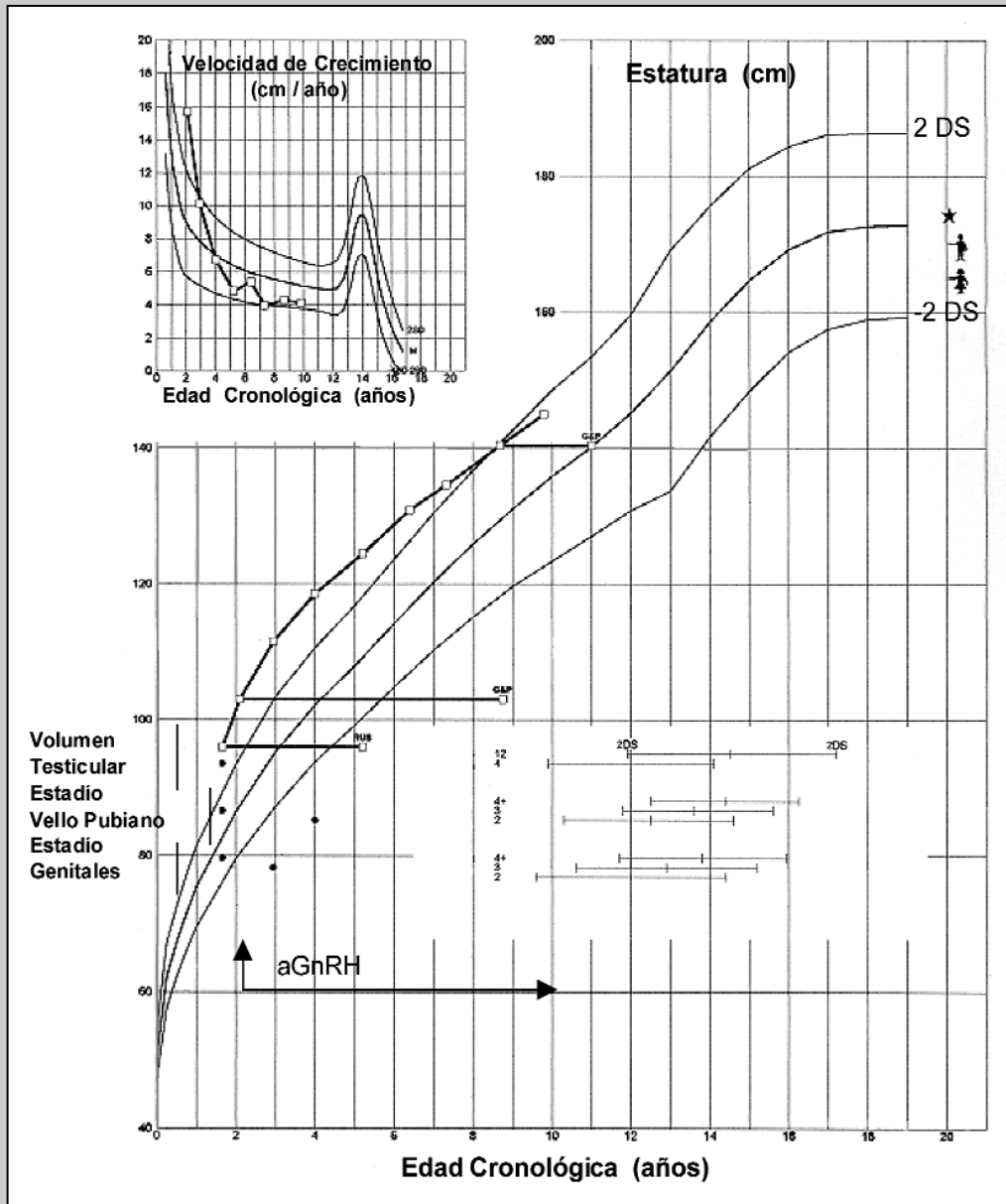
cillo. Los análisis de laboratorio son confirmatorios y permiten orientar hacia la etiología. La evolución de la estatura y su relación con la de la maduración esquelética permitirán también decidir acerca de la indicación terapéutica.

Figura 9: Gráfica de crecimiento y desarrollo de una niña con pubertad precoz central antes y durante el tratamiento con aGnRH



GAP: Edad ósea

Figura 10: Gráfica de crecimiento y desarrollo de un niño con pubertad precoz central antes y durante el tratamiento con aGnRH



GAP: Edad ósea

Laboratorio

- **Urocitograma**, en las niñas, de preferencia sobre el colpocitograma, es una metodología sensible para demostrar la presencia y el efecto estrogénico. De un predominio de células cianófilas basales, en el descamado de las células de la vejiga comienzan a aparecer una mayor proporción de células intermedias y

luego cianófilas superficiales y eosinófilas superficiales.

- **Dosaje en suero de las gonadotropinas** en condiciones basales y/o luego de la infusión de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un dato fundamental para el diagnóstico de la PPC. Valores obtenidos en niñas

Tabla 4: Concentración de LH y FSH (media \pm DE) medidas por IFMA en 211 niños normales

		Edad cronológica y grado de desarrollo					
		1m - 6 m	7m - 1.9 a	2 a - 7.9 a	mayor de 8 a Tanner I	Tanner II	Tanner III-V
Varones							
n		11	9	57	22	13	11
LH (UI/L)		2.8 \pm 1.6**	0.09 \pm 0.04 ^o	0.08 \pm 0.04	0.09 \pm 0.07	1.8 \pm 0.62 ^o	3.0 \pm 1.6
FSH (UI/L)		1.3 \pm 0.69#	0.44 \pm 0.25#	0.65 \pm 0.3#	1.1 \pm 0.58#	2.3 \pm 1.0#	2.1 \pm 0.98#
Niñas							
n		6	8	36	6	12	20
LH (UI/L)		0.16 \pm 0.07	0.12 \pm 0.14	0.07 \pm 0.06	0.08 \pm 0.05	1.6 \pm 1.8 ^o	4.5 \pm 2.6
FSH (UI/L)		5.2 \pm 2.1	3.4 \pm 2.4	2.1 \pm 1.1	2.1 \pm 1.6	3.7 \pm 2.0 ^o	5.6 \pm 2.1

IFMA: Ensayo inmunofluorométrico
m: meses, a: años
** p < 0.01 LH varones vs. niñas según edad
p < 0.05 FSH varones vs. niñas según edad
^o p < 0.05 vs. grupo anterior para el mismo sexo

y varones normales de diferentes edades fueron publicados por Ropelato y col. (11) *Tabla 4*

Tanto en los varones como en las niñas, en el momento del inicio puberal, se distingue un claro incremento de la concentración sérica de LH. *Figura 11*. El límite de corte de la concentración de LH que sugiere el inicio puberal con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% para ambos sexos es de 0,30 UI/L y el de FSH, para una sensibilidad entre el 67 y 77% y una especificidad entre el 81 y 92%, es de 1,5 y 2,5 UI/L para varones y niñas respectivamente. No son sólo los valores absolutos de las concentraciones de estas hormonas los que demuestran la activación del eje gonadotrófico sino también la relación entre ellas. En caso de dudas la estimulación con GnRH permite identificar un patrón puberal de la secreción de gonadotrofinas. Estudios más detallados, no necesarios para la clínica diaria, permiten observar un aumento de la pulsatilidad de la secreción

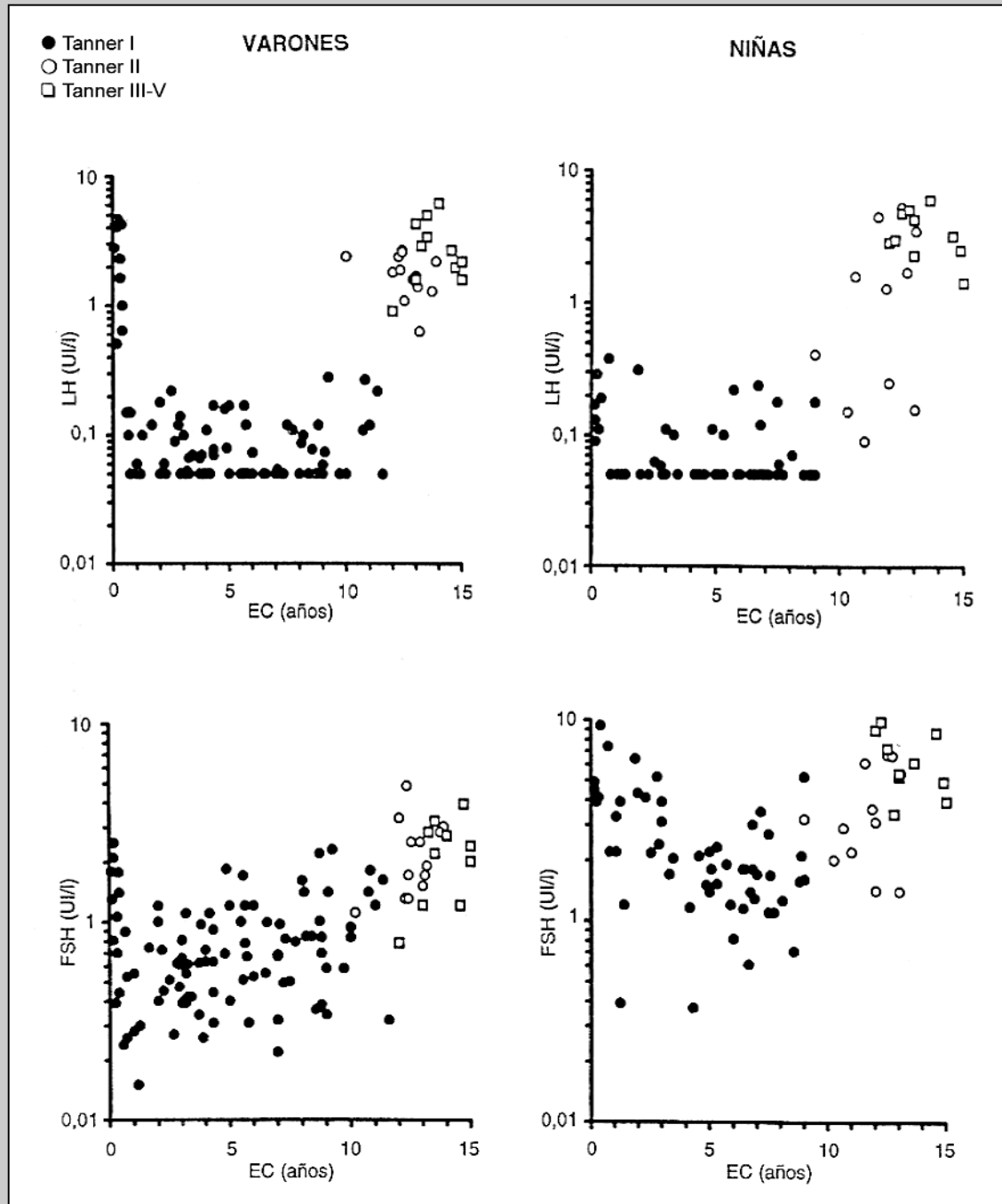
gonadotrófica, desencadenante del desarrollo.

El dosaje de gonadotrofinas, basal y/o estimulado, y el de las hormonas sexuales son también de utilidad para controlar la efectividad de la terapéutica que pretenda inhibir al eje gonadotrófico.

La secreción extrahipofisaria de gonadotrofinas, como ocurre en el caso del coriocarcinoma, se investiga midiendo en suero u orina la concentración de la cadena β de la gonadotrofina coriónica (β hCG).

La **determinación en suero de la concentración de hormonas sexuales** suele ser la medida más directa de la activación de las gónadas. Sin embargo no es específica para el diagnóstico de PPC, ya que estas hormonas pueden ser secretadas por activación autónoma del ovario o del testículo o por otras glándulas. La determinación conjunta de estas hormonas con la de gonadotrofinas permite

Figura 11: Concentración de LH y FSH dosadas por el método de inmunofluorescencia (IFMA) en 211 niños normales en relación a la edad cronológica (EC) y al sexo (Nótese que la escala para LH es diferente de la de FSH)



tener una visión integral de la funcionalidad del eje hipofiso-gonadal.

El **dosaje de andrógenos** y metabolitos de la cadena biosintética del cortisol permite evaluar adecuadamente a las/los pacientes con pubarca precoz.

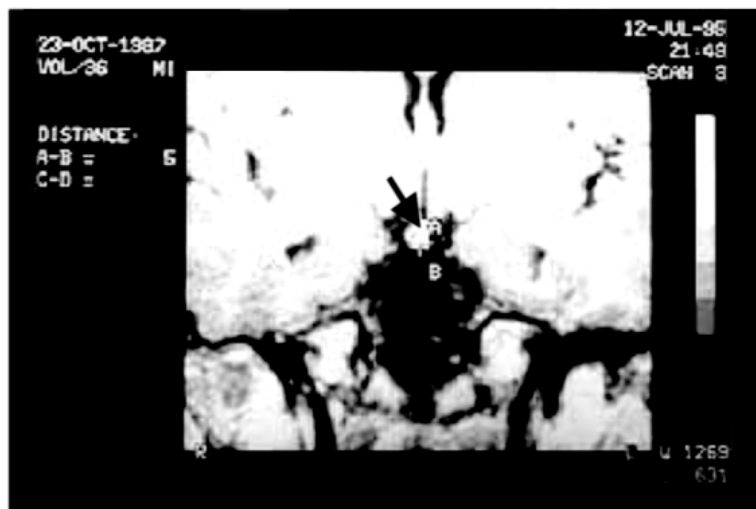
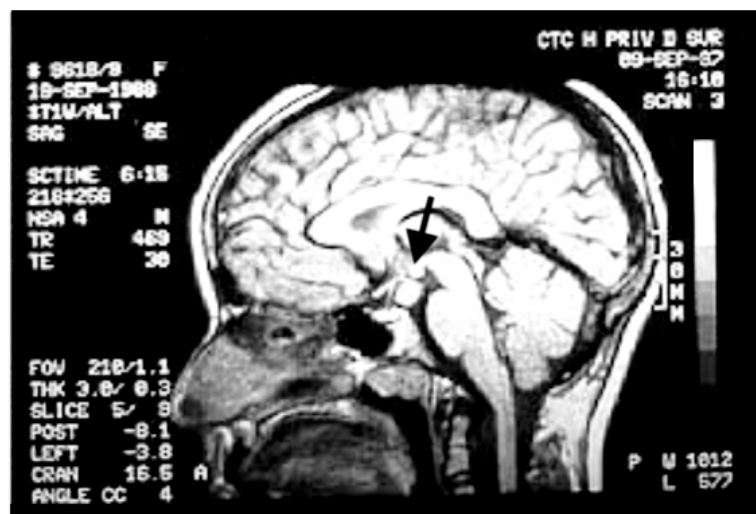
.....
El estudio integral de los pacientes en los cuales se sospecha una pubertad precoz requiere la consulta del pediatra con un endocrinólogo infantil.

Estudios por Imágenes

- **RNM:** la obtención de imágenes de la región encéfalo craneana mediante la RNM es ineludible en las niñas que inician una pubertad a una edad menor a los siete años y en todos los varones por debajo de nueve años. La pubertad precoz central idiopática es frecuente en las niñas por encima de esa edad y en la gran mayoría de los casos es causada por la activación del

eje hipotálamo hipofisario sin que se pueda objetivar un sustrato orgánico. En las niñas menores a los seis años, con mayor frecuencia en las niñas más pequeñas, se puede detectar una lesión orgánica. En la PPC de inicio muy temprano es casi invariable la presencia de un hamartoma, lesión habitualmente benigna, productora de GnRH o estimuladora del hipotálamo. *Figura 12.*

Figura 12: Imagen del encéfalo obtenida por RNM, de una niña con pubertad precoz central. Obsérvese (pendiendo del piso hipotalámico) la imagen de un hamartoma



La PPC de causa idiopática es mucho más rara en el varón. Obliga por lo tanto a la búsqueda de la lesión orgánica, cualquiera sea la edad del niño.

- **Ecografía abdomino-pelviana:** permite evaluar el tamaño y estructura del ovario y del útero. Según Haber y col.

(12) un volumen uterino mayor de 1,8 ml tiene una sensibilidad y especificidad de 100% para el diagnóstico temprano de pubertad precoz mientras un volumen ovárico mayor de 1,2 ml tiene, para el mismo fin, una sensibilidad de 82% y una especificidad del 95%.

Tratamiento de la pubertad precoz

Confirmado el diagnóstico de la PPC idiopática, el tratamiento se orienta esencialmente a inhibir el proceso, para evitar las consecuencias a corto y largo plazo, el desajuste social y una estatura final baja, respectivamente. No cabe duda que los niños y niñas menores de 6 años de edad con un desarrollo sexual en marcha sufren un impacto psicológico y social importante el cual, en lo posible, debe ser evitado. Lo mismo ocurre con la estatura. Niños de corta edad con una PPC que no es tratada alcanzan aceleradamente una estatura final, la cual siempre está por debajo de la talla objetivo genética. Distinta es la situación de las niñas que inician la pubertad cerca de los 7 años de edad.

En un estudio longitudinal efectuado por Stattin (13) se demostró que el desajuste psico-social existe pero con el correr del tiempo se revierte.

El efecto de la terapéutica inhibidora sobre el crecimiento sigue siendo un tema de controversia.

La dificultad para discernir entre una pubertad precoz verdadera y "real" que se manifiesta a edades cercanas al límite

de la normalidad, como un proceso acelerado y una pubertad precoz pero lentamente progresiva (14, 15) lleva a que la decisión de iniciar una terapéutica frecuentemente sea difícil.

Luego de haber ensayado diferentes drogas, medroxiprogesterona, ciproterona, etc., hoy día la de elección es el análogo agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) (16, 17). La triptorelina y el leuprolide ejercen una acción de hiperestimulación inicial y desensibilización posterior sobre los receptores gonadotróficos de la hipófisis. Se utilizan compuestos de acción prolongada a una dosis de 60-100 microgramos/Kg de peso corporal cada 28 días (60-100 $\mu\text{g}/\text{Kg}/28$ días) de triptorelina y de 200-300 $\mu\text{g}/\text{Kg}/28$ días de leuprolide, aplicadas en forma intramuscular. Luego de un efecto estimulante inicial de corta duración, el cual en las niñas puede inducir un sangrado uterino, la secreción de las gonadotropinas se inhibe y persiste inhibida mientras se aplique el medicamento. El efecto de este tratamiento sobre las concentraciones plasmáticas de estrógenos y de gonadotropinas puede observarse en las Figuras 14-15-16, recientemente publicadas. (18)

Figura 14: Concentraciones séricas de estradiol en niñas con pubertad precoz central, antes, durante y una vez suspendido el tratamiento con análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH)

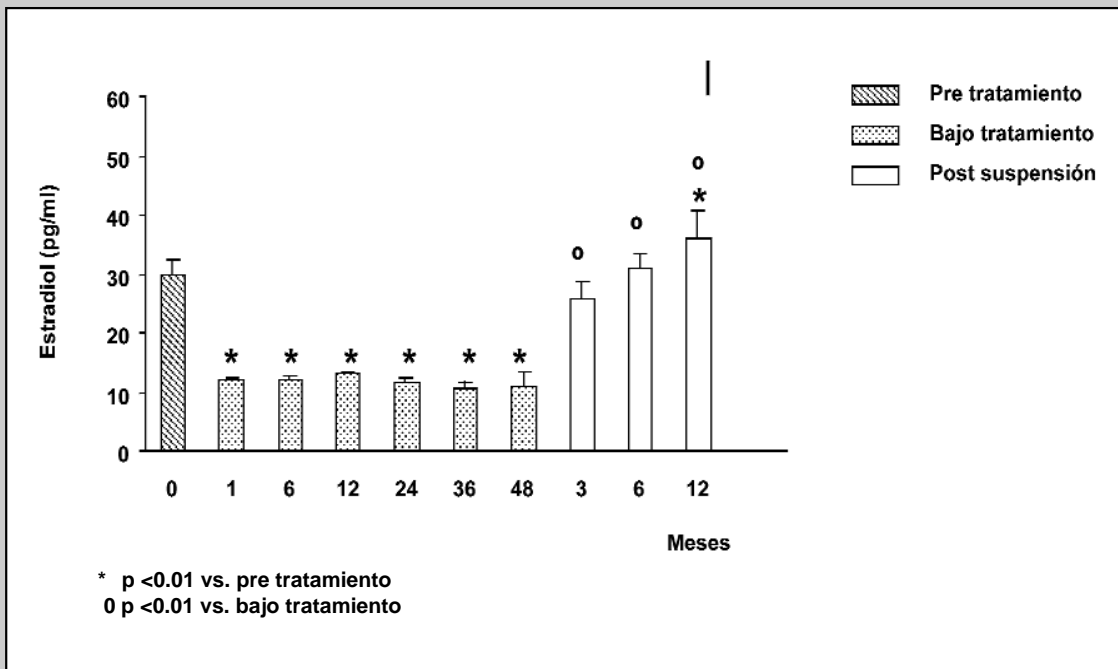


Figura 15: Concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH), en condiciones basales y post estímulo con GnRH, en niñas con pubertad precoz central, antes, durante y una vez suspendido el tratamiento con análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH)

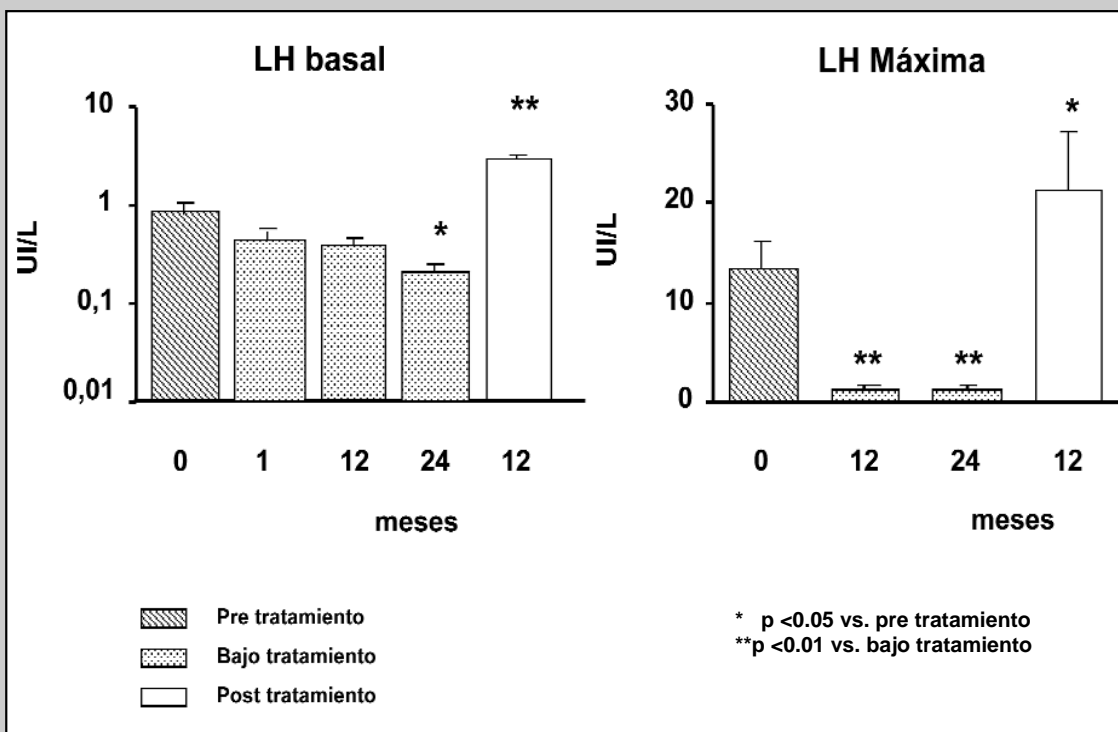
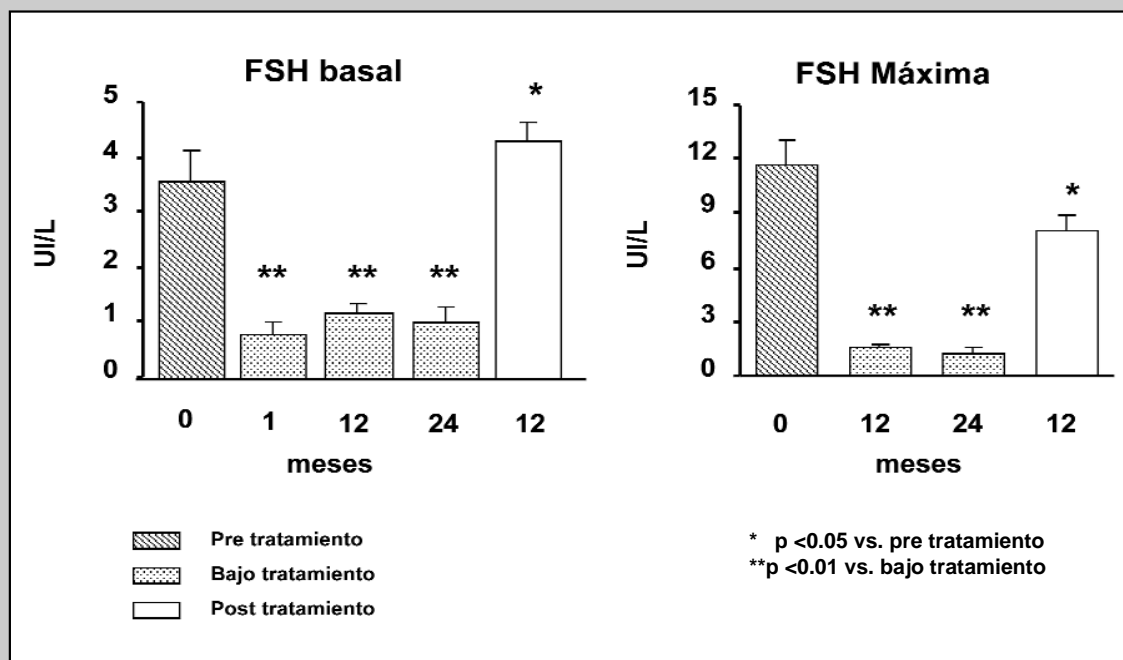


Figura 15: Concentraciones séricas de hormona foliculoestimulante (FSH), en condiciones basales y post estímulo con GnRH, en niñas con pubertad precoz central, antes, durante y una vez suspendido el tratamiento con análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH)



En las niñas, el tratamiento con aGnRH induce una regresión del tejido mamario o al menos una detención en el desarrollo. El vello pubiano es poco modificado por esta terapéutica y en algunos pacientes sigue progresando. Este carácter sexual es dependiente no sólo de la actividad gonadal sino también de la adrenerca. La estimulación de la vulva y vagina también disminuye, desapareciendo la secreción. El urocitograma se vuelve hipotrófico. Si se han iniciado las menstruaciones, éstas desaparecen. Luego de la primera aplicación del aGnRH por el efecto estimulador inicial podría desencadenarse un sangrado uterino. Este puede prevenirse con el tratamiento conjunto, durante el primer mes con un progestágeno.

En los varones, al poco tiempo es evidente una disminución del acné, de la

seborrea y del tamaño testicular así como también de la estimulación de los genitales.

El crecimiento se desacelera al igual que el progreso de la maduración esquelética mejorando así el pronóstico de estatura final de estos pacientes. (ver Figuras 9 y 10).

Los resultados obtenidos sobre la estatura final son muy variables. En general existe la impresión de que la terapéutica impide un deterioro de la estatura final, principalmente cuando ésta parece muy comprometida en las/los pacientes muy jóvenes con un gran adelanto de la maduración esquelética al inicio del tratamiento. En éstos se han demostrado ganancias sobre las tallas pronosticadas al inicio. En aquellos pacientes que inician su pubertad a edades cercanas a las consideradas mínimas normales, el beneficio no parece ser tan claro. Un

factor que posiblemente atenta contra un beneficio mayor es el crecimiento relativamente pobre que desarrollan los pacientes una vez suspendido el tratamiento. Por ello se ha aconsejado interrumpirlo cuando la maduración esquelética permita un crecimiento residual razonable.

La interrupción de la terapéutica permite a las/los pacientes reasumir el proceso puberal. Las niñas reinician el desarrollo de las mamas a los pocos meses y la menarca se observó que ocurría alrededor de 1,3 años más tarde (18).

Las concentraciones séricas de las hormonas sexuales vuelven a niveles puberales (ver *Figuras 14-15-16*). No se han observado mayores efectos adversos ni secuelas por efecto del tratamiento.

Frente a la imposibilidad del tratamiento con análogos de GnRH está la opción del uso de la medroxiprogesterona o la ciproterona. Estas drogas, si bien tienen un efecto antigonadotrófico y por lo tanto frenan el desarrollo puberal, los resultados sobre la estatura final de los pacientes han sido muy pobres. El

efecto adicional sobre la suprarrenal hace que sean medicamentos de segunda elección.

El tratamiento con análogos de GnRH no está indicado para los niños con pubertad precoz no dependiente de las gonadotrofinas hipofisarias. Existen tratamientos alternativos, la mayoría paliativos, para el tratamiento de la PP no dependiente de gonadotrofinas. El ketoconazol inhibe la biosíntesis de esteroides. Tiene la desventaja de actuar no sólo sobre los esteroides sexuales sino también sobre la biosíntesis de los corticoides suprarrenales, poniendo al paciente en riesgo de insuficiencia adrenal. Antiandrógenos como la flutamida y la espironolactona se han utilizado en el tratamiento de la PP en varones. La testolactona, un inhibidor de la conversión de andrógenos a estrógenos, así como otros bloqueadores de la aromataza se están ensayando en diversos tipos de patologías asociados a PP.

La pubarca precoz manifestación de una hiperplasia suprarrenal congénita requiere el tratamiento específico con glucocorticoides. Solamente si a ésta se superpone una PPC está indicado el tratamiento adicional con aGnRH.

**A. Lea atentamente cada una de las siguientes afirmaciones.
Marque (V) si considera que el enunciado es verdadero y (F) si es falso.**

1. La PP se corresponde con la aparición de signos puberales a una edad más temprana que la establecida como márgenes de la variación de la normalidad.

V F

2. La PP Verdadera es la que se desencadena por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal antes de los 8 años.

V F

3. La PP orgánica es la que se asocia o es precedida por patología que afecta el SNC.

V F

4. Pseudopubertad precoz es el desarrollo de los genitales externos desencadenado por la secreción autónoma de la misma gonada u otra glándula.

V F

5. La determinación de la concentración en suero de esteroides sexuales es específica para el diagnóstico de PPC.

V F

6. Tanto en las niñas como en los varones, en el momento del inicio puberal, se observa un aumento de la concentración sérica de LH.

V F

7. El dosaje de gonadotrofinas, basal o estimulado, y el dosaje de hormonas sexuales se utilizan para controlar la efectividad de la terapéutica que pretende inhibir al eje gonadotrófico.

V F

8. El urocitograma es un estudio que permite detectar la presencia y el efecto estrogénico.

V F

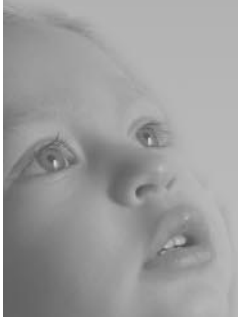
Ejercicio

4



Ejercicio**4**

9. La secreción extrahipofisaria de gonadotrofinas se investiga midiendo, en suero u orina, la concentración de la cadena β de la gonadotrofina coriónica (β hCG).
- V F
10. Una RNM de la región encéfalo craneana es obligatoria en los varones que inician la pubertad antes de los 7 años de edad.
- V F
11. El tratamiento con análogos de GnRH está indicado en todos los casos de PP.
- V F
12. El tratamiento con aGnRH modifica la pubarca.
- V F
13. Si es que se han iniciado las menstruaciones, el tratamiento con aGnRH las corta o hace desaparecer.
- V F
14. El tratamiento con aGnRH conduce a una disminución del tamaño testicular.
- V F
15. El tratamiento con aGnRH garantiza resultados positivos significativos sobre la estatura final del paciente.
- V F
16. En todos los casos, una vez suspendido el tratamiento con aGnRH se observa un crecimiento muy significativo.
- V F
17. Medroxiprogesterona o ciproterona tienen efecto antigonadotrófico pero no siempre mejoran los resultados sobre estatura final.
- V F



B. Establezca la correspondencia entre los términos de ambas columnas. Escriba en la línea de puntos las letras que identifican los enunciados correspondientes.

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. pubarca precoz
..... | a) asociada a hamartomas de la región hipotalámica
b) mayor probabilidad de desarrollar síndrome ovárico poliquístico
c) asociada a la absorción de estrógenos por ingesta o por piel |
| 2. telarca precoz
..... | d) hiperplasia suprarrenal congénita de manifestación tardía
e) descartar secreción extragonadal de hormonas androgénicas |
| 3. pubertad precoz
..... | f) secreción anómala de estrógenos por quiste folicular o tumor
g) descartar coriocarcinoma |

C. Analice el siguiente caso clínico.

María Teresa tiene 6 años y 8 meses de edad,

Motivo de Consulta: Agrandamiento de ambas mamas desde hace 2 meses, iniciando por el lado derecho y desde hace 2 semanas también del lado izquierdo.

1. En relación a esta consulta: ¿qué información buscaría en el interrogatorio?

.....
.....
.....
.....
.....

Examen físico:

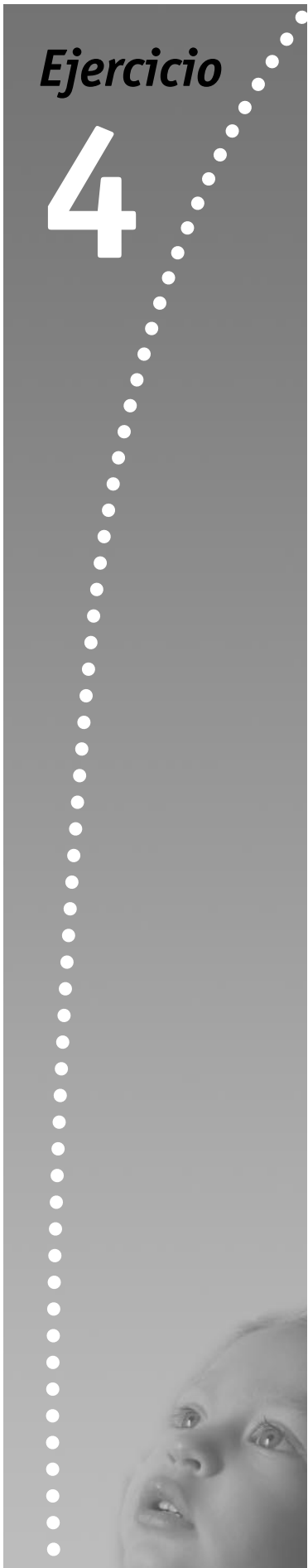
Datos antropométricos:	Peso	24,5	Kg
	Estatura	120,2	cm
	C. Cráneo	53,2	cm
	T.A.	90/60	mmHG

2. ¿Cómo interpreta estos datos? ¿En qué percentilos se ubica esta paciente?

.....
.....
.....

Ejercicio

4



Ejercicio

4

Examen físico:

No tiene acné. No se palpa glándula tiroides. Ap. cardiovascular, respiratorio y abdomen normales. Manos y pies normales. Se palpa tejido mamario Grado 2 de Tanner de 3cm de diámetro del lado derecho y 1,5 cm de diámetro del lado izquierdo. Tejido ligeramente renitente. Aréolas rosadas, no protruyentes. No galactorrea. Vello pubiano grado 1. Flujo vaginal muy escaso filante. Vulva ligeramente eritematosa. No signos de vulvovaginitis

3. ¿Qué hipótesis diagnósticas se plantea?

.....
.....
.....
.....
.....

4.Cuál es la conducta a seguir si los estudios complementarios informan:

- Edad ósea: 07.10 "años"
- Urocitograma:
 - Cél. Basales: 20 %
 - Cél. Intermedias: 75 %
 - Cél. Superficiales cianófilas: 5 %
 - Cél. Superficiales eosinófilas: 0 %

.....
.....
.....
.....
.....
.....

5. ¿Cuál es su diagnóstico si se produce la siguiente evolución?

Al mes, el desarrollo de las mamas se mantuvo igual, con una ligera tendencia a disminuir la consistencia.

A los tres meses el desarrollo de las mamas había retrogradado un poco y la velocidad de crecimiento fue de 5,8 cm/año.

.....
.....
.....
.....
.....

6. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

.....
.....
.....
.....
.....



Conclusiones

La pubertad precoz es una patología de origen multifactorial que requiere que los niños afectados sean atendidos y ellos y sus padres orientados de acuerdo a las características individuales. La delimitación clara del cuadro facilita la decisión terapéutica. Cuando la aparición de la PP se confunde cronológica y fenotípicamente con el desarrollo sexual normal estas decisiones se tornan más difíciles. El trabajo conjunto entre el médico pediatra y el pediatra endocrinólogo facilitará esta tarea.

Referencias Bibliográficas

- Berensztein E, Belgorosky A, Rivarola MA. Ontogenia del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo E Ed. McGraw-Hill Interamericana Madrid-Buenos Aires, 2002, Págs 198-203.
- Ojeda SR, Heger S. New Thoughts on Females Precocious Puberty. *J Ped Endocr Metabol* 2001; 14:245-256.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls *Arch Dis Childh*, 1969; 44:291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys *Arch Dis Childh*, 1970; 45:13-33.
- Prader A, Largo RH, Wolf C. Timing of pubertal growth and maturation in the first Zürich longitudinal growth study. *Acta Paediatrica Hungarica*, 1984; 25:155-159.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasenmeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls Seen in office practice: a study from the pediatric research in office Setting Networks. *Pediatrics* 1997; 99:505-512.
- Lejarraga H, Cusminsky M, Castro E. Age of onset of puberty in urban Argentinian children. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 379-381.
- Lejarraga H, Sanchirico F, Cusminsky M. Age of menarche in urban Argentinian girls. *Ann Hum Biol*, 1980; 7:279-581.
- Fontoura M, Brauner R, Prevot C, et al. Precocious puberty in girls: Early diagnosis of slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989, 64:1170.
- Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct; 83(10): 3558-62.
- Ropelato MG, Bergadá I, Rojas G, Heinrich JJ. Niveles séricos de LH y FSH desde la infancia hasta la pubertad evaluados con un ensayo fluorométrico ultrasensible (IFMA). *Rev. Hosp. Niños B. Aires*. 1998; 40:84-90.
- Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *E J Pediatr* 1995; 154:182-186.
- Stattin H. Adult outcome of early puberty in girls. *Pediatric Endocrinology-Montreal* 2001. Programm Identif.: CS7-29.
- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: Initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *JCEM* 1999; 84:415-423.
- Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment?. *J Pediatr* 2000; 137:819-25.
- Di Martino-Nardi J. The Evaluation and treatment of the child with precocious puberty. En: *Growth Disorders* Kelnar JH, Savage MO, Stirling HF y Saenger P. Eds. Chapman & Hall, London, 1998 págs. 765-774.

17. Lee PA. Central Precocious Puberty. *Endocr & Metabol Clinics of NA*. 1999; 28:901-918.
18. Boulgourdjian EM, Martínez A, Gryngarten M, Ropelato MG, Bergadá C, Heinrich JJ, Escobar ME. Evaluación del tratamiento de la pubertad precoz central con análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotropinas. *Arch Arg Pediatr* 2002; 100:302-309.

Bibliografía Recomendada

1. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasenmeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office setting networks. *Pediatrics* 1997; 99: 505-512.
2. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, et al. Precocious puberty in girls: Early diagnosis of slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1170.
3. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000; 137: 819-2.
4. Lee PA. Central Precocious Puberty. *Endocr & Metabol Clinics of NA*. 1999; 28:901-918.

Clave de respuestas

Ejercicio 3

1. - Hormona liberadora de gonadotropinas GnRH.
- Gonadotropinas, FSH y LH.
- Receptores en las gonadas.
- Esteroides sexuales.
2. • Niñas 1-2- 4-5 -6 - 7-9-10-11.
• Varones 2-3-4-5-8-9-10-11.

3. **Verdadero.**
4. **Falso:** habitualmente el primer signo en los varones es el aumento de tamaño de los testículos.
5. **Verdadero.**
6. **Verdadero.**
7. **Falso:** en la mayoría de los casos, el primer signo de desarrollo puberal en las niñas es la telarca.
8. **Verdadero.**
9. **Falso:** en las niñas aumenta el tejido graso.
10. **Falso:** la edad media de inicio es 10,8 años \pm 1,27. El límite demarcado por los -2 DS es de 8,3 años para las niñas.
11. Niñas: 4, 3, 1, 2.
Varones: 3, 1, 4, 2.

Ejercicio 4

A.

1. **Verdadero.**
2. Es **verdadero** para las niñas.
En los varones es antes de los 9 años.
3. **Verdadero.**
4. **Verdadero.**
5. **Falso:** este estudio suele ser la medida más directa de la activación de las gonadas pero no diagnostica PPV porque estas hormonas pueden ser secretadas por activación autónoma del ovario o del testículo o por otras glándulas.
6. **Verdadero.**
7. **Verdadero.**
8. **Verdadero.**
9. **Verdadero.**
10. **Falso:** este estudio está indicado en varones que inicien una pubertad antes de los 9 años. En las niñas, sí corresponde si aparecen eventos puberales antes de los 7 años.

11. **Falso:** no está indicado en niños con pubertad precoz no dependiente de las gonadotropinas hipofisarias.
12. **Falso:** esta terapéutica habitualmente no modifica el vello pubiano, incluso en algunos pacientes sigue progresando. Este carácter sexual es dependiente no sólo de la actividad gonadal sino también de la adrenerca.
13. **Verdadero.**
14. **Verdadero.**
15. **Falso:** los resultados obtenidos sobre estatura final son muy variables. Existe la impresión de que esta terapéutica impide un deterioro de la estatura final en pacientes muy jóvenes con gran adelanto de la maduración esquelética al iniciar el tratamiento.
16. **Falso:** hasta el momento se ha observado que el crecimiento es relativamente pobre.
17. **Verdadero.**

B.

1. **b- d- e**
2. **c- f-**
3. **a-g**

C.

1. **Antecedentes familiares:** Peso y talla de los padres. Edad de manarca de la madre y del desarrollo puberal del padre. Problemas obstétrico-ginecológicos de la madre durante el embarazo de la niña. Edad, peso y estatura de los hermanos. Edades del desarrollo puberal. Uso de anticonceptivos por parte de familiares directos. Uso de cremas dermatológicas.

Antecedentes personales: N° de gesta y nacimiento. Tiempo de gestación. Parto. Peso de nacimiento. Telarca perinatal: evolución. Medicamentos recibidos. Hábitos higiénicos. Uso y/o contacto con cremas dermatológicas. Datos antropométricos previos

Estado actual: Aumento de peso reciente. Medicación reciente. Presencia de cefaleas. Presencia de flujo vaginal.

2. **Peso:** percentilo 70. Estatura en perc. 70. Circ. Craneana a +1,3 DS de la media. TA Normal.
3.
 - Telarca Precoz
 - Telarca por contacto con estrógenos por piel
 - por ingesta terapéutico
 - Pubertad precoz
 - Quiste folicular ovárico
 - Tumor de ovario
4. Observar y controlar dentro de uno a tres meses.
Recabar más información acerca de posible contacto con estrógenos.
5. Telarca precoz idiopática, posible contacto con estrógenos.
6. Seguir observando. Si la situación no se resolvió a los seis meses, solicitar repetición de los estudios efectuados previamente. De acuerdo a los resultados, seguir observando o consultar a un especialista.

