

Pubertad normal y patológica

- Dra. M. Virginia Pérez F. Unidad de Endocrinología,
 - H. L Calvo Mackenna H
- Facultad de Medicina Sede Occidente
 - mavypf@gmail.com

Me referiré a.....



- Qué es una pubertad precoz?
- Es frecuente una pubertad precoz?
- Diagnóstico diferencial de pubertad precoz
- Diagnóstico clínico: qué preguntar en la anamnesis y qué buscar en el examen físico?
- Diagnóstico de laboratorio
- Cómo tratar la pubertad precoz?
- Derivación a la especialidad



CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Volume 63, Number 3, 491–503

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Pubertal Development: What's Normal/What's Not

COLBY E. SMITH, MD,* and FRANK M. BIRO, MD*†

**Division of Adolescent and Transition Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; and †Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio*

Cómo definir una pubertad normal ?

- * Inicio puberal normal: dentro de las 2.5DS del promedio de la población determinada

Mujer:

- Entre los 8 y 13 años

Hombre:

- Entre los 9 y 14 años

¿Qué tan común es la pubertad precoz?

Los datos de observación de los EE. UU. muestran que a los 7 años, 10% de las niñas blancas y 23% de las chicas negras han comenzado la pubertad.

Además de ocurrir con menor frecuencia que en las niñas, la pubertad precoz en los niños puede reflejar una causa grave.

En Europa, se cree que aproximadamente el 5% de las niñas comienzan la telarquia antes de los 8,5 años

Varios estudios han demostrado que la telarquia ahora ocurre antes comparado con los hallazgos de la década de 1960; sin embargo, la edad de la menarquia se ha mantenido relativamente sin cambios en los últimos décadas.

En un estudio danés basado en el registro utilizando CIE-10, la prevalencia estimada de pubertad precoz es 0.2% para niñas y <0.05% para niños.

Estadística en Chile

Rev. chil. pediatr. v.73 n.4 Santiago jul. 2002

<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000400005>

Rev. Chil. Pediatr. 73 (4): 363-368, 2002

Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas de la comuna de Santiago: Implicancias para el diagnóstico de la pubertad precoz

Ximena Gaete V.¹, Nancy Unanue M.¹,
Alejandra Ávila A.², Fernando Cassorla G.³

Resumen

Introducción: existe evidencia en la literatura norteamericana que la edad de inicio de la pubertad en las niñas se estaría adelantando. No existen trabajos que permitan establecer este hecho en nuestra población. **Objetivo:** evaluar la edad de inicio de desarrollo puberal en niñas que asisten a tres colegios del sector céntrico de Santiago. **Sujetos y método:** se reclutaron 332 niñas, se determinó peso, talla e IMC (Peso/Talla²) y se descartaron los 80 (24%) con IMC < p10 o > p95, ingresando 252 escolares (131 niñas). Se realizó examen físico y se consideró como inicio de desarrollo puberal la aparición de tejido mamario en las niñas y un volumen testicular de 4 cc o mayor en los varones. **Resultados:** en el intervalo de edad de 7 a 7,49 años habían 2/20 (10%) niñas con botón mamario, en el de 7,5 a 7,99 4/16 (25%) y en el de 8 a 8,99 años 9/36 (25%). En el varón, el primer signo de activación del eje pituitario gonadal apareció en el grupo de 9 a 9,49 años, similar a lo descrito previamente. **Conclusión:** la edad de inicio del desarrollo puberal en este grupo de niñas chilenas, se estaría adelantando en relación a la literatura clásica, mientras que en el varón no se demuestran cambios. Estos resultados sugieren que el inicio del desarrollo mamario en niñas entre los 7 y 8 años, no debería considerarse siempre como patológico y que habría que reevaluar la definición de pubertad precoz. (**Palabras clave:** Pubertad, desarrollo puberal, eje pituitario gonadal, pediatría).

Journal	↩
Artigo	↩
Indicadores	↩
Links relacionados	↩
Compartilhar	▼
Mais	
Mais	
Permalink	

Tabla 1. Distribución del desarrollo mamario en niñas de acuerdo a la edad

Edad (años)		(6-6,49) n (%)	(6,5-6,99) n (%)	(7-7,49) n (%)	(7,5-7,99) n (%)	(8-8,49) n (%)	(8,5-8,99) n (%)	(9- 9,49) n (%)	(9,5-10) n (%)	Total
Tanner	1	13 (100)	15 (100)	18 (90)	10 (62,5)	12	14 (66,6)	5 (41,6)	6 (35,2)	93 (72)
Mamas	2	0	0	2 (10)	4 (25)	5 (27,7)	14 (22,2)	5 (41,6)	8 (47)	28
	3	0	0	0	2 (12,5)	1 (5,5)	0	2 (16,6)	3 (17,6)	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (n)		13	15	20	16	18	18	12	17	129

Gaete V., Ximena; Unanue M. Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas de la comuna de Santiago: Implicancias para el diagnóstico de la pubertad precoz. Rev. chil. pediatr. [online]. 2002

Estadística en Chile

■ Rev Méd Chile 2004; 132: 801-808

Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal

Ethel Codner D, Nancy Unanue M, Ximena Gaete V, Alvaro Barrera P, Dennis Mook-Kanamori^b, Rodrigo Bazaes C, Alejandra Avila A^a, Fernando Cassorla G.

Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index

Background: Recent studies in the United States have demonstrated that a significant proportion of girls show thelarche before the age of eight years. Nutritional status, geographic influences and racial factors are known to affect the timing of puberty. **Aim:** To evaluate the age of onset of puberty, development of secondary sexual characteristics and menarche in Chilean girls, and its relation to obesity and socioeconomic status. **Material and methods:** Healthy girls attending elementary school, from first to ninth grade in Santiago, Chile, were studied. A pediatric endocrinologist evaluated pubertal development using Tanner classification. Breast development was assessed by inspection and breast palpation. Average age of onset of pubertal events was determined by probit analysis. **Results:** A total of 758 girls, aged

Tabla 3. Antropometría y edad de aparición de los eventos puberales en las niñas de colegios públicos y colegios privados de Santiago

	Público	Privado
n	605	153
Edad (años)	10,89±0,1	9,64±0,13***
IMC (kg/mt2)	0,7±0,04	0,3±0,07***
Niñas con IMC >percentil 90 (%)	168 (27,7)	17 (11,1)***
Desarrollo mamario (estadio de Tanner)		
2 (años)	8,94±0,10	8,75±0,15
3 (años)	10,36±0,12	10,64±0,23
4 (años)	11,74±0,09	12,24±0,23*
5 (años)	12,84±0,11	13,14±0,34
Desarrollo de vello púbico (estadio de Tanner)		
2 (años)	10,46±0,16	10,47±0,29
3 (años)	11,35±0,09	11,26±0,18
4 (años)	12,10±0,09	12,34±0,21
5 (años)	13,13±0,11	13,38±0,33

*: $p \leq 0,05$. ***: $p < 0,001$.

Estadística en Chile

Rev Med Chile 2015; 143: 297-303

La pubertad en niños chilenos muestra un adelantamiento en el inicio del crecimiento testicular

XIMENA GAETE^{1,2}, ROBERTO GARCÍA¹,
JOEL RIQUELME¹, ETHEL CODNER¹

Age of onset of puberty in Chilean boys according to testicular volume and Tanner stage

Background: A secular trend towards a younger age of puberty onset has been reported in Chilean girls. **Aim:** To evaluate the age of onset of puberty and prevalence of early puberty in Chilean boys. **Material and Methods:** A pediatric endocrinologist examined 319 children attending schools in central Santiago. Pubertal development was assessed by testicular volume (TV) and genital inspection (GI) using Tanner graduation. Precocious and early puberty development was diagnosed if TV ≥ 4 ml or GI > stage 2 occurred in boys younger than 9 years and at 9-10 years of age, respectively. **Results:** Pubertal onset occurred at 10.2 ± 1.5 years according to TV and at 11.1 ± 1.6 years according to GI ($p < 0.01$). Before the age of nine, 15.2% of children had a VT ≥ 4 ml, 3% had genital changes in GI and only 3% had both changes simultaneously. Early puberty was observed in 23.8% of children according to TV and 9.5% according to GI. However, no child of less than 11 years old had a TV ≥ 4 ml, genital changes and pubic hair simultaneously. Late pubertal stages occurred at the same age according to both criteria used. Body mass index z score was not associated with the age of pubertal onset. **Conclusions:** Testicular enlargement occurs one year earlier than changes in genitalia according to inspection. Testicular growth, but not late stages of puberty, are occurring one year earlier than previously reported in Chile 10 years ago.

(Rev Med Chile 2015; 143: 297-303)

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantís (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
²Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Metropolitano Centro.

Recibido el 4 de julio de 2014, aceptado el 12 de enero de 2015.

Correspondencia a:
Dra. Ximena Gaete
Hospital San Borja Arriarán, IDIMI
Casilla 226, Santiago.
mail.gaete.ximena@gmail.com

Tabla 2. Edad de los eventos puberales. Se describe edad según inspección genital, volumen testicular y vello pubiano (Probit). Los resultados se muestran como Promedio $\pm$ error estándar

Tanner	Edad por Inspección genital (años)	Edad por Volumen testicular (años)	Vello pubiano
2	11,1 $\pm$ 1,6	10,2 $\pm$ 1,5*	11,4 $\pm$ 1,6
3	12,7 $\pm$ 2,7	12,4 $\pm$ 2,5	12,4 $\pm$ 2,6
4	13,7 $\pm$ 2,7	13,3 $\pm$ 2,9	13,4 $\pm$ 2,8
5	15,6 $\pm$ 2,1	14,3 $\pm$ 2,1	15,1 $\pm$ 2,1

*p: 0.0039, inspección vs volumen testicular.

La pubertad en niños chilenos muestra un adelantamiento en el inicio del crecimiento testicular X. Gaete et al Rev Med Chile 2015

Estadística en Chile

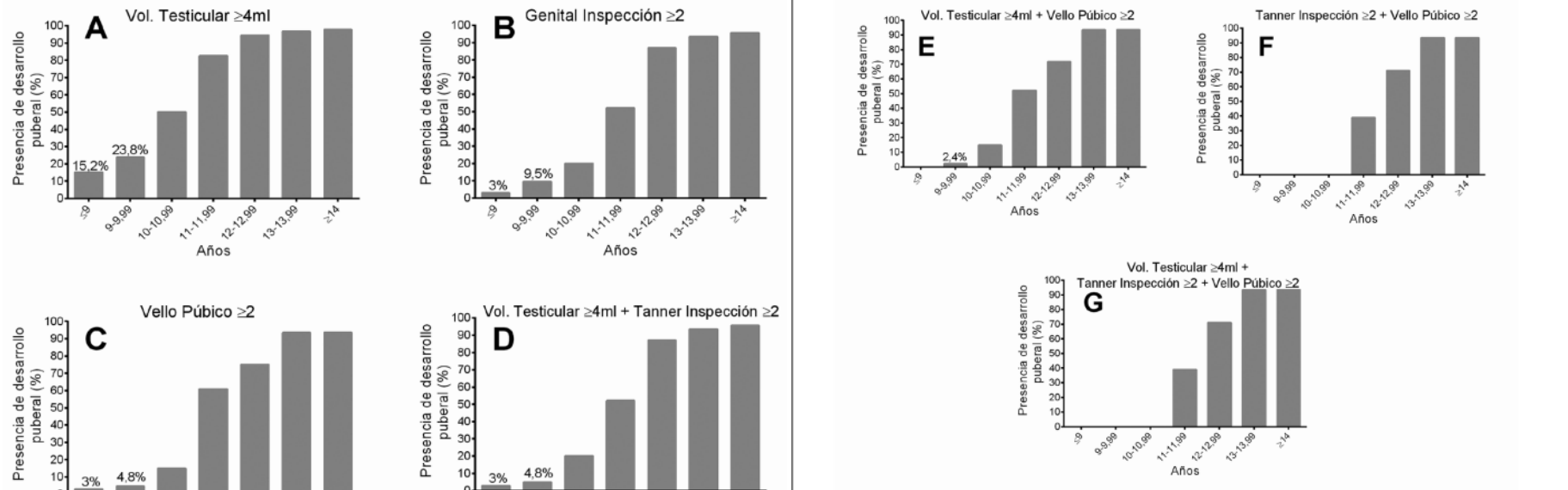
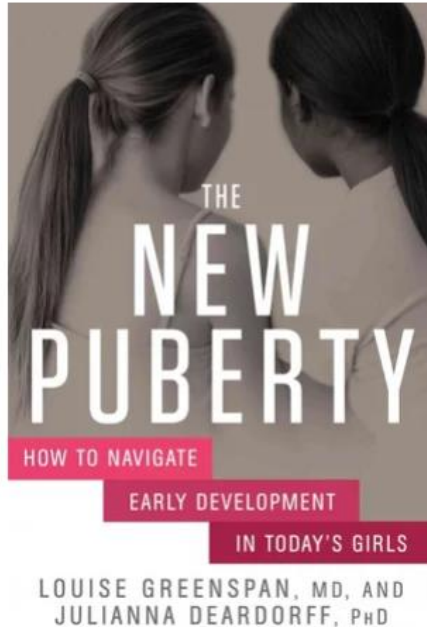


Figura 1. Presencia de caracteres sexuales secundarios a diferentes edades. **1A:** Volumen testicular (VT) ≥ 4 cc **1B:** Frecuencia de inspección genital $\geq$ Tanner 2 (TI ≥ 2). **1C:** Frecuencia de Vello pubiano $\geq$ Tanner 2 (VP ≥ 2). **1D:** Frecuencia de VT ≥ 4 cc y TI ≥ 2 . **1E:** Frecuencia de VT ≥ 4 cc y VP ≥ 2 . **1F:** Frecuencia de TI ≥ 2 y VP ≥ 2 . **1G:** Frecuencia de VT ≥ 4 cc y TI ≥ 2 y VP ≥ 2 .

La pubertad en niños chilenos muestra un adelantamiento en el inicio del crecimiento testicular X. Gaete et al Rev Med Chile 2015

Se habla de una “Nueva pubertad”



En este libro los autores muestran que: A los 7 años, 15 por ciento de las niñas tenía desarrollo mamario

A los 8 años, el 27 por ciento tenía desarrollo de las mamas

Desarrollo del vello púbico, 10 por ciento de las niñas lo tenía a los 7 años

A los 8 años, el 19 por ciento tenía desarrollo del vello púbico.

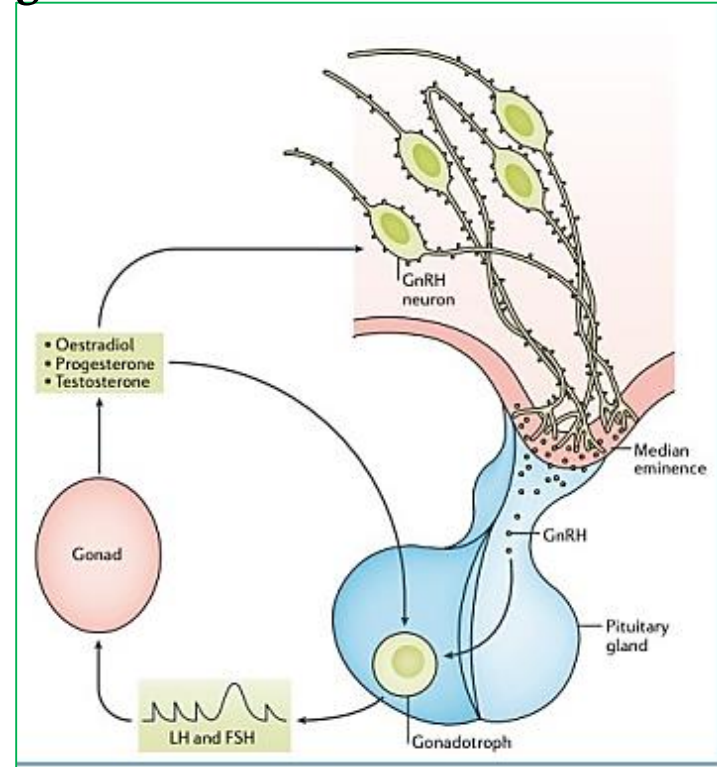
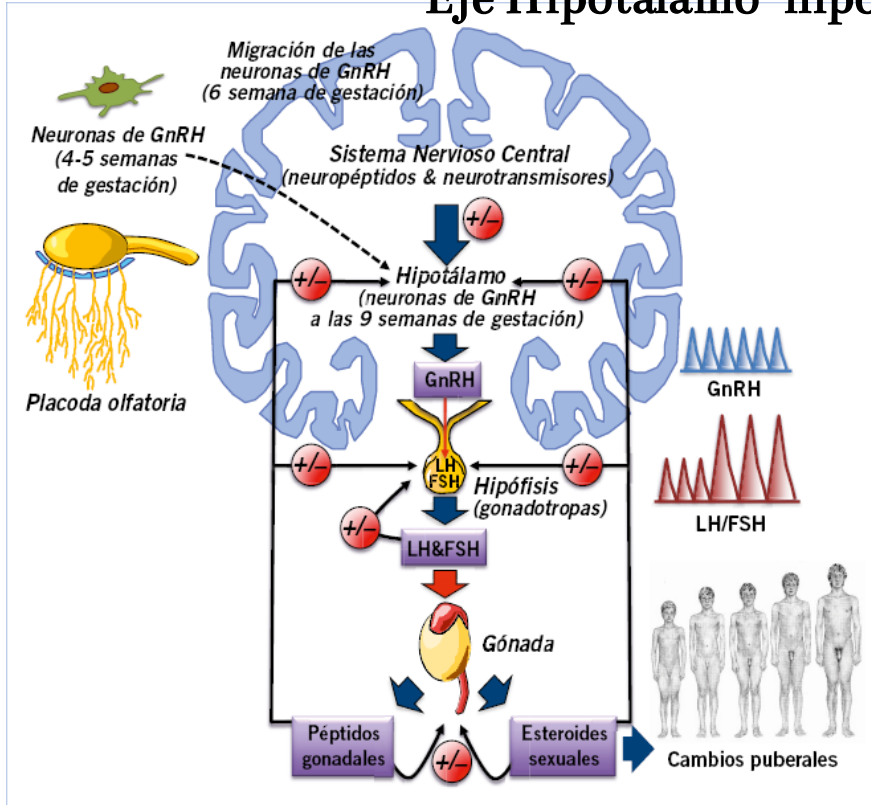


Otro estudio reciente indicó que el 10 de los blancos, 23 de los afroamericanos y 15% las niñas hispanas, respectivamente, tuvieron un desarrollo mamario de al menos la etapa II de Tanner entre el edades de 7 y 8 años .

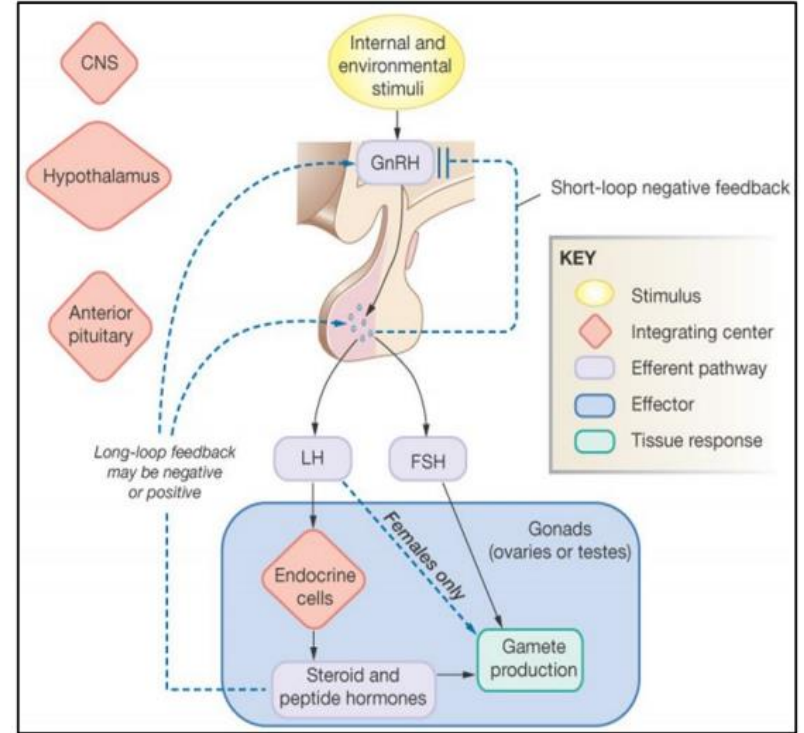
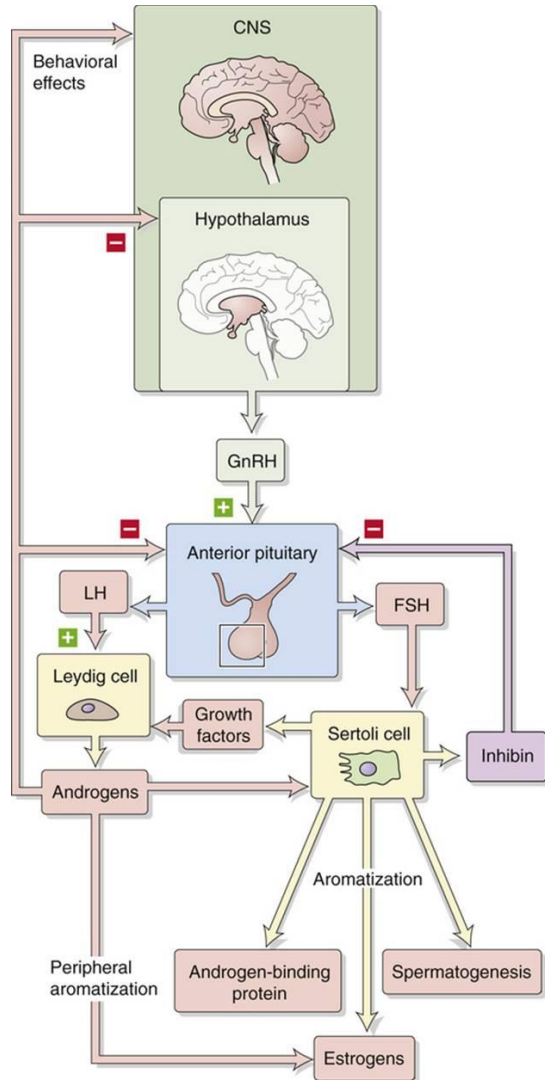
Además otro estudio demostró una edad promedio en el estadio Tanner II de mama de 9,9 y 9,1 años para niñas blancas y afroamericanas , respectivamente



Eje Hipotálamo-hipófisis gónadas

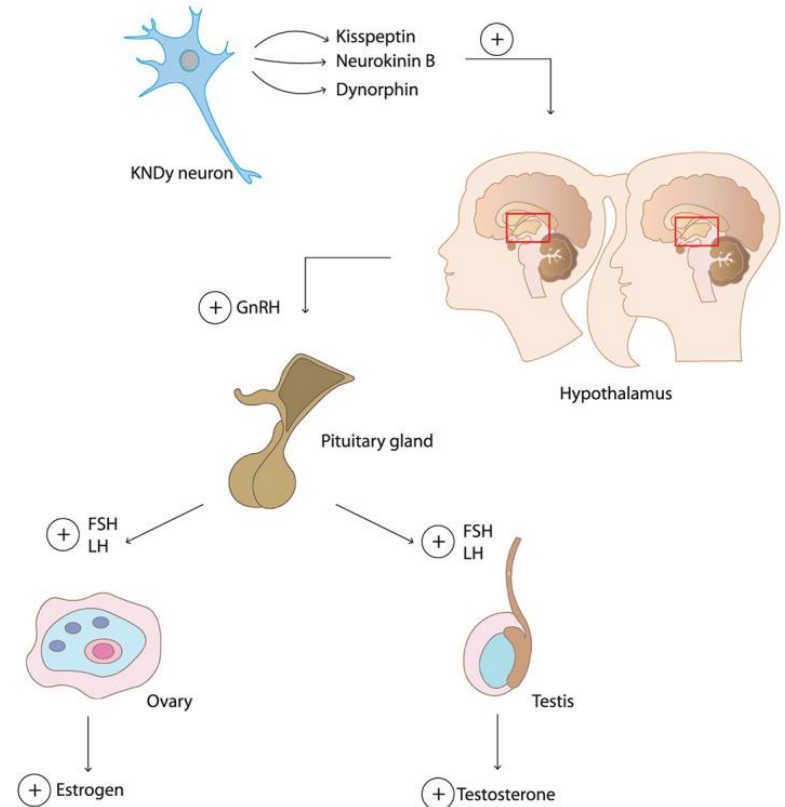


Eje hipotálamo hipófisis gónadas



Regulación hormonal en el inicio de la pubertad en niños y niñas.

- Los secreción de kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina de las neuronas KNDy estimulan la liberación (GnRH) del hipotálamo.
- Esto activa la hipófisis para producir y secretar LH y FSH, que estimulan a las gónadas a producir estrógeno y testosterona en las niñas y niños,



Activacion Eje H - H - G y Hormonas

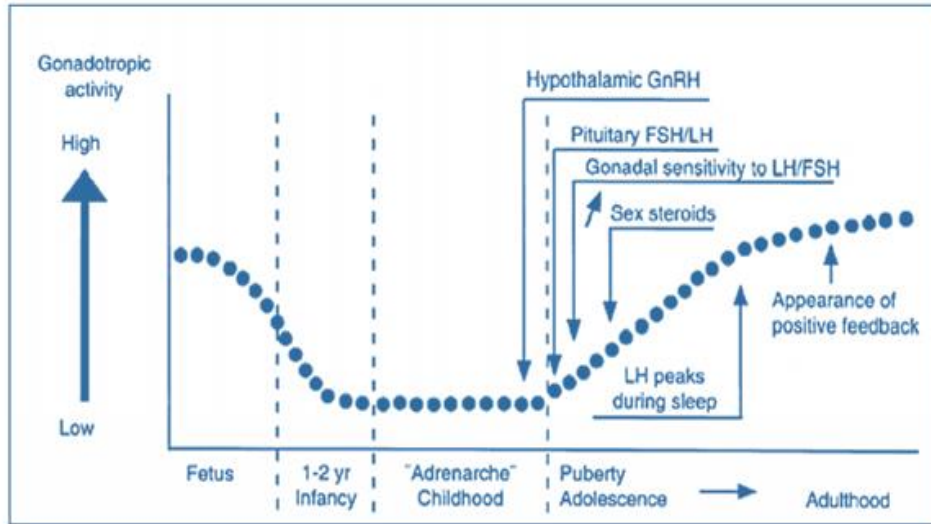


Table. Typical Early Morning Pubertal Hormone Blood Concentrations

Group	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	Estradiol (pg/mL)	TT (ng/dL)	DHEAS (μg/dL)
Prepubertal 1 to 5 yr	<0.3	<4.0	<10	<20	5 to 40*
Premenarchal females	≤12	1.0 to 12	<50	13 to 44	35 to 130
Postmenarchal females**	2.0 to 11	1.0 to 12	20 to 85	15 to 59	75 to 255
Adult men***	1.4 to 9.0	1.0 to 9.2	<60	300 to 950	100 to 460

DHEAS=dehydroepiandrosterone sulfate, FSH=follicle-stimulating hormone, LH=luteinizing hormone, TT=total testosterone

Conversions to SI units: estradiol×3.61=pmol/L, testosterone×0.0347=nmol/L, DHEAS×0.0271=μmol/L

Assay-specific ranges may vary.

*Prepubertal children 6 to 9 years of age may have adrenarchal DHEAS values up to approximately 70 μg/dL.

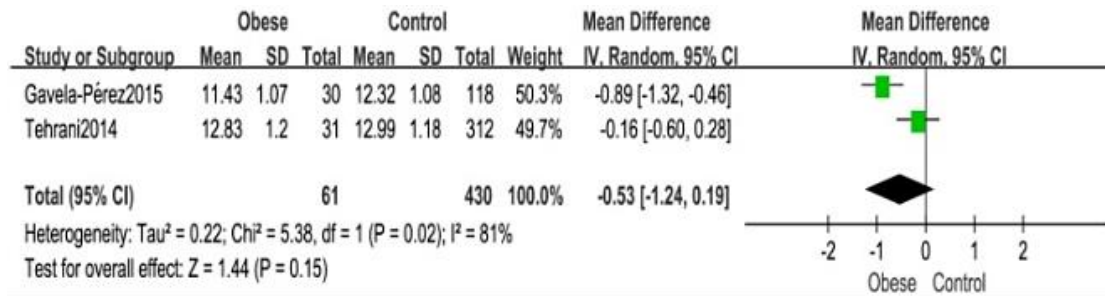
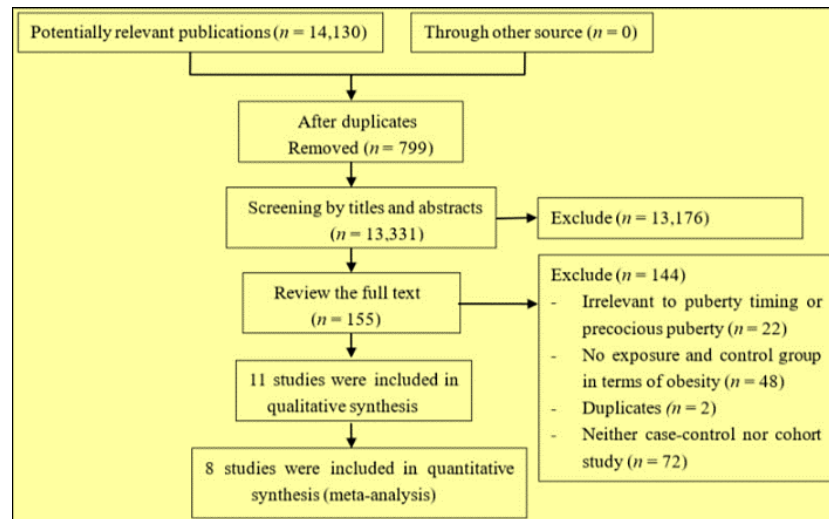
**Early follicular phase values given; mid-cycle LH up to 85 IU/L, FSH up to 19 U/L, estradiol up to 350 pg/mL.

***Pubertal males values are between and overlap with prepubertal and adult male values

Data from: Pediatric (7), Montgomery et al (8), Zimmerman et al (9), Mayo Clinical Laboratories (10), Endocrine Laboratory Services (11).

Asociación entre obesidad y pubertad

- La obesidad puede contribuir al inicio temprano de la pubertad en las niñas, mientras que en los niños no hay datos suficientes.
- Dado el número limitado de estudios de cohortes incluidos en este metanálisis, se necesitan estudios de alta calidad con fuertes marcadores de inicio de la pubertad, así como criterios estandarizados para definir la obesidad.



Asociación entre obesidad y pubertad

Una explicación del inicio temprano de la pubertad en niñas obesas pueden encontrarse en la secreción de adipokinas.

Por ejemplo, la leptina se asocia positivamente con la cantidad de grasa corporal.

Generalmente, concentraciones más altas de leptina inhiben la ingesta de alimentos y aumentan el gasto de energía

La leptina posiblemente puede desempeñar un papel en la adrenarquia ya que su nivel plasmático aumenta con niveles más altos de grasa corporal y como puede modular tanto los ejes HHA y HHG

Received: 26 November 2019 | Revised: 10 January 2020 | Accepted: 19 January 2020
DOI: 10.1111/obr.13005

PEDIATRICS/PHYSIOLOGY

OBESITY
Reviews WILEY

Adipokines: A gear shift in puberty

Desirée Nieuwenhuis | Natàlia Pujol-Gualdo | Ilse A.C. Arnoldussen  |
Amanda J. Kiliaan 

Department of Anatomy, Radboud university medical center, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Preclinical Imaging Center PRIME, Nijmegen, The Netherlands

Correspondence
Amanda J. Kiliaan, PhD, Associate Professor, Department of Anatomy, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behaviour, Preclinical Imaging Center PRIME, Radboud university medical center, 6500 HB Nijmegen, Geert Grooteplein 21N 6525 EZ Nijmegen, The Netherlands.
Email: amanda.kiliaan@radboudumc.nl

Funding information
Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO), Grant/Award Number: BriteN 2016

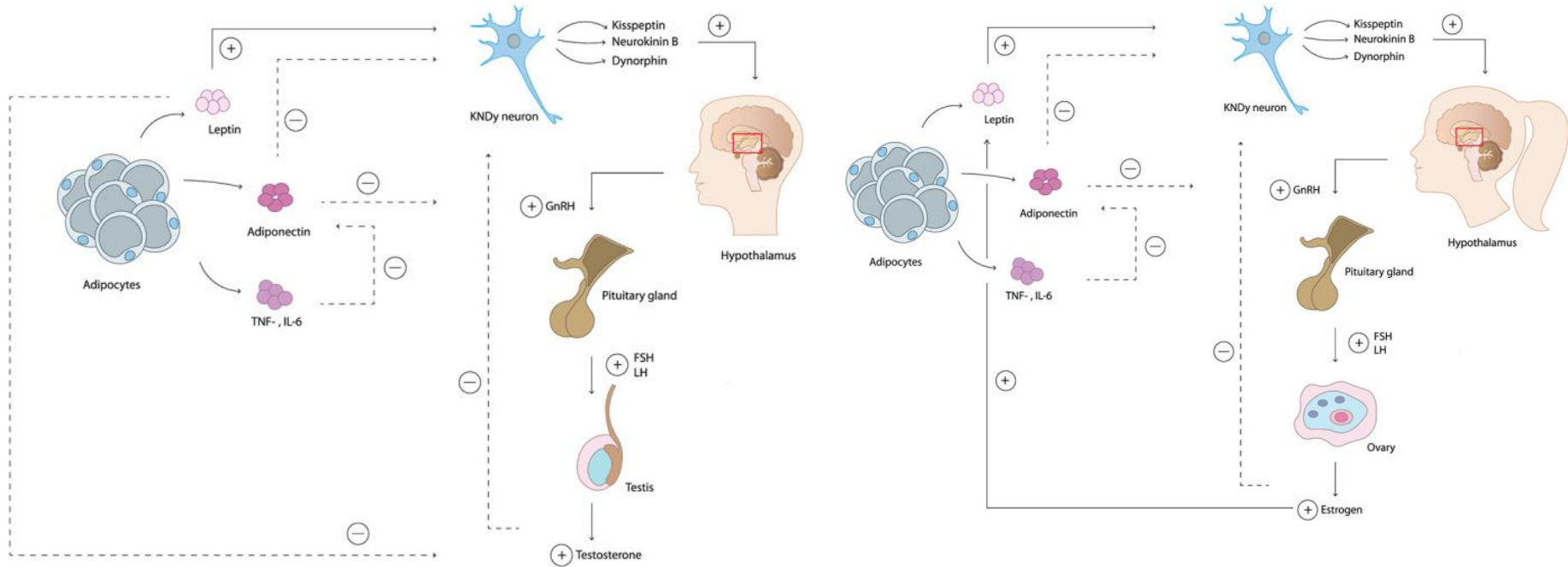
Summary

In this review, we discuss the role of adipokines in the onset of puberty in children with obesity during adrenarche and gonadarche and provide a clear and detailed overview of the biological processes of two major players, leptin and adiponectin. Adipokines, especially leptin and adiponectin, seem to induce an early onset of puberty in girls and boys with obesity by affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Moreover, adipokines and their receptors are expressed in the gonads, suggesting a role in sexual maturation and reproduction. All in all, adipokines may be a clue in understanding mechanisms underlying the onset of puberty in childhood obesity and puberty onset variability.

KEYWORDS

adipokines, obesity, puberty

Asociación entre obesidad y pubertad



RESEARCH ARTICLE

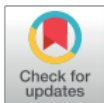
Association between a soy-based infant diet and the onset of puberty: A systematic review and meta-analysis

Flávia Ramos Kazan Oliveira^{1*}, Ana Flora Silva e Gustavo¹, Renan Braga Gonçalves¹, Fernanda Bolfi, Adriana Lúcia Mendes, Vania dos Santos Nunes-Nogueira^{1*}

Department of Internal Medicine, São Paulo State University (UNESP), Medical School, Botucatu, Sao Paulo, Brazil

* These authors contributed equally to this work.

* vania.nunes-nogueira@unesp.br



OPEN ACCESS

Citation: Oliveira FRK, Gustavo AFSe, Gonçalves RB, Bolfi F, Mendes AL, Nunes-Nogueira VdS (2021) Association between a soy-based infant diet

Abstract

The objective of this systematic review was to evaluate the association between a soy-based infant diet and the onset of puberty. We included studies in which children were fed a soy-based diet, and we compared them with those who were not. The primary outcomes were the onset of puberty in girls (thelarche, pubarche, and menarche age), boys (pubarche, voice change, testicular and penis enlargement age), and both (risk of delayed and precocious puberty [PP]). Search strategies were performed in PubMed, Embase, LILACS, and

No se encontró relación estadísticamente significativa

Disruptores endocrinos y desarrollo puberal

Research | Children's Health

Investigation of Relationships between Urinary Biomarkers of Phytoestrogens, Phthalates, and Phenols and Pubertal Stages in Girls

Mary S. Wolff,¹ Susan L. Teitelbaum,¹ Susan M. Pinney,² Gayle Windham,³ Laura Liao,⁴ Frank Biro,⁴ Lawrence H. Kushi,⁵ Chris Erdmann,⁶ Robert A. Hiatt,⁷ Michael E. Rybak,⁸ Antonia M. Calafat,⁹ and the Breast Cancer and Environment Research Centers⁹

¹Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; ²University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; ³California Department of Public Health, Richmond, California, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ⁵Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, California, USA; ⁶Department of Epidemiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ⁷Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA; ⁸National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; ⁹Breast Cancer and Environment Research Centers, <http://www.bccrc.org/index.htm>

BACKGROUND: Hormonally active environmental agents may alter the course of pubertal development in girls, which is controlled by steroids and gonadotropins.

OBJECTIVES: We investigated associations of concurrent exposures from three chemical classes (phenols, phthalates, and phytoestrogens) with pubertal stages in a multiethnic longitudinal study of 1,151 girls from New York City, New York, greater Cincinnati, Ohio, and northern California who were 6–8 years of age at enrollment (2004–2007).

METHODS: We measured urinary exposure biomarkers at visit 1 and examined associations with breast and pubic hair development (present or absent, assessed 1 year later) using multivariate adjusted prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CIs). Modification of biomarker associations by age-specific body mass index percentile (BMI%) was investigated, because adipose tissue is a source of peripubertal hormones.

RESULTS: Breast development was present in 30% of girls, and 22% had pubic hair. High-molecular-weight phthalate (high MWP) metabolites were weakly associated with pubic hair development (adjusted PR, 0.94 (95% CI, 0.88–1.00), fifth vs. first quintile). Small inverse associations were seen for dieldrin with breast stage and for triclosan and high MWP with pubic hair stage; a positive trend was observed for low-molecular-weight phthalate biomarkers with breast and pubic hair development. Enterolactone attenuated BMI associations with breast development. In the first enterolactone quintile, for the association of high BMI with any development, the PR was 1.34 (95% CI, 1.23–1.45 vs. low BMI). There was no BMI association in the fifth, highest quintile of enterolactone.

CONCLUSIONS: Weak hormonally active xenobiotic agents investigated in this study had small asso-

ciations with puberty. It is part of a consortium of four centers with transdisciplinary research collaborations integrated across biologic, epidemiologic, and community outreach projects. Enrollment of 1,239 girls during 2004–2007 occurred at three sites: Mount Sinai School of Medicine (MSSM), which recruited in East Harlem in New York City; Cincinnati Children's Hospital (Cincinnati), which recruited in the greater Cincinnati, Ohio, metropolitan area, and through the Breast Cancer Registry of Greater Cincinnati; and Kaiser Permanente Northern California (KPNC), which recruited members of the KPNC Health Plan in the San Francisco Bay Area. All sites obtained informed consent from parent or guardian and independently verified child assent, approved by the institutional review boards at each institution and at the CDC. Eligibility

Children (Basel), 2021 Jun; 8(6): 492.

Published online 2021 Jun 10. doi: [10.3390/children8060492](https://doi.org/10.3390/children8060492)

PMCID: PMC8226958

PMID: [34200537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200537/)

Endocrine-Disrupting Chemicals and Early Puberty in Girls

Anastasios Papadimitriou^{1,*} and Dimitrios T. Papadimitriou^{2,3}

Pierluigi Marzullo, Academic Editor

• Author information • Article notes • Copyright and License information • [Disclaimer](#)

Associated Data

• Data Availability Statement

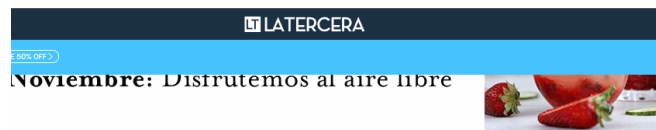
Abstract

Go to: 

In recent decades, pubertal onset in girls has been considered to occur at an earlier age than previously. Exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) has been associated with alterations in pubertal timing, with several reports suggesting that EDCs may have a role in the secular trend in pubertal maturation, at least in girls. However, relevant studies give inconsistent results. On the other hand, the majority of girls with idiopathic precocious or early puberty present the growth pattern of constitutional advancement of growth (CAG), i.e., growth acceleration soon after birth. Herein, we show that the growth pattern of CAG is unrelated to exposure to endocrine-disrupting chemicals and is the major determinant of precocious or early puberty. Presented data suggest that EDCs, at most, have a minor effect on the timing of pubertal onset in girls.

Numerosas publicaciones.

Tema controvertido ya que se ha reportado que algunos químicos acelerarían y otros retrasarían el inicio puberal.



Pubertad precoz y adelanto de la primera menstruación ¿Efecto de la pandemia?

Patricia Morales
y
Collage: Sofia Valenzuela
8 OCT 2021 01:00 PM



Lee and Spence *Global Health Research and Policy* (2016) 1:19
DOI 10.1186/s41256-016-0019-2

Global Health
Research and Policy

RESEARCH

Open Access



Pubertal development and screen time among South Korean adolescents: testing body mass index and psychological well-being as mediators

Eun-Young Lee¹ and John C. Spence^{2*}

ORIGINAL ARTICLE

DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-12-11
J Clin Res Pediatr Endocrinol 2022;14(3):302-307

Has the Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic?

● Kübra Yüksek Acinikli, ● İbrahim Mert Erbaş, ● Özge Besci, ● Korcan Demir, ● Ayhan Abacı, ● Ece Böber

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, İzmir, Turkey

What is already known on this topic?

The timing of puberty is under the control of several factors, such as environmental and nutritional factors, endocrine disruptors, sleep, stress, and bone maturation. However, which one of these factors is the main determinant is not known.

What this study adds?

We found that the incidence of newly diagnosed central precocious puberty and rapidly progressive early puberty cases increased during the Coronavirus disease-2019 pandemic period.

Abstract

Objective: Early puberty is development of secondary sex characteristics earlier than the expected normal age range. We subjectively observed an increased frequency of early puberty during the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) lockdown and aimed to show the clinical, demographic characteristics of the cases and the change in its incidence.

Methods: Female patients with central precocious puberty (CPP, n = 28) and rapidly progressive early puberty (RPEP, n = 61), presenting to our clinic before (January 2019-March 2020) and during the COVID-19 pandemic (April 2020-June 2021) were included.

Results: Among 89 female patients, 55 (61.9%) were diagnosed before the pandemic period and 34 (38.1%) were diagnosed during the

Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic

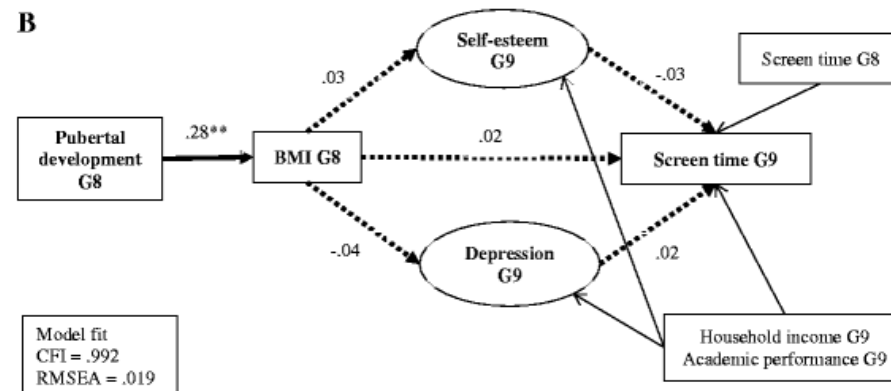
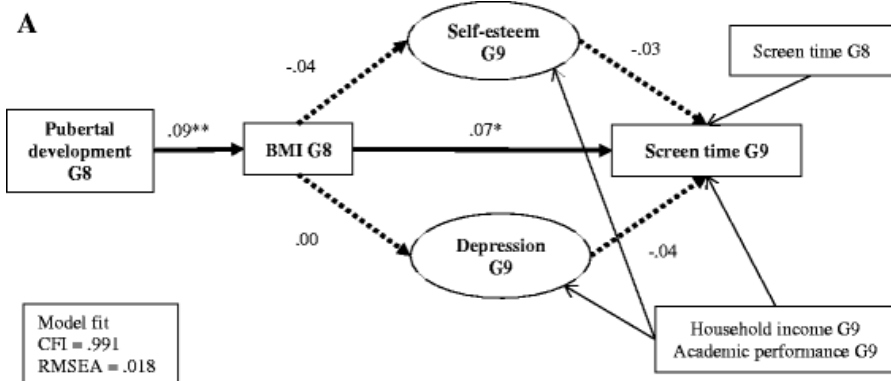
Stefano Stagi , Salvatore De Masi, Erica Bencini, Stefania Losi, Silvia Paci, Maria Parpagnoli, Franco Ricci, Daniele Ciofi & Chiara Azzari

Italian Journal of Pediatrics 46, Article number: 165 (2020) | [Cite this article](#)

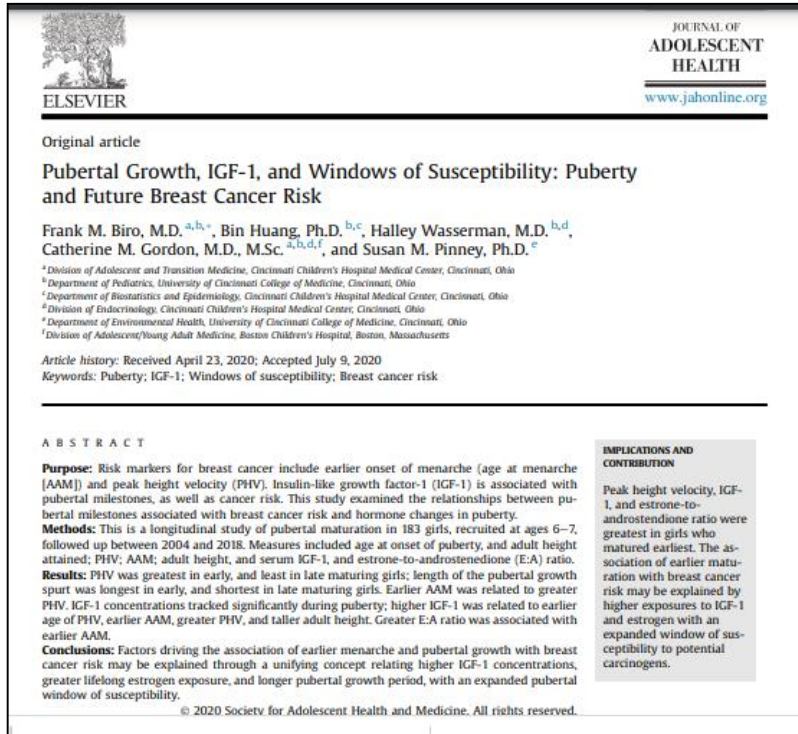
5606 Accesses | 5 Citations | 45 Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Variable	Group 2	
	before lockdown	after lockdown
Population number	12	12
Chronological age at diagnosis (yr)	7.47 ± 0.53	–
Chronological age at follow-up (yr)	7.95 ± 0.49	8.26 ± 0.47
Time between the two visits (yr)	–	0.31 ± 0.02
Height, SDS	0.87 ± 1.22	0.89 ± 1.25
BMI, SDS	0.61 ± 0.85	0.92 ± 0.87
Δ BMI, SDS	–	0.32 ± 0.02***
Tanner stage, percentage		
II	47.6	–***
III	52.4	71.4***
IV	–	28.6***
V	–	–
Basal LH (IU/L)	0.8 ± 0.6*	1.4 ± 0.6*
Basal FHS (IU/L)	1.9 ± 1.5	1.5 ± 1.3
Peak LH at GnRH stimulation (IU/L)	9.6 ± 3.4*	12.5 ± 3.1*



Cáncer y Pubertad



- Estudio longitudinal de 183 niñas.
- El pick de velocidad máximo, el IGF1 y la relación estrona-androstendiona fueron mayores en niñas con pubertad temprana.
- Existe asociación de una maduración más temprana con el cáncer de mama
- El riesgo puede explicarse por exposiciones más altas a IGF-1 y estrógeno en niñas con suceptabilidad y potencial carcinogénico

Cáncer y Pubertad

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort

Mandy Goldberg¹, Aimee A. D'Aloisio², Katie M. O'Brien¹, Shanshan Zhao³ and Dale P. Sandler^{1*}



Abstract

Background: Earlier age at menarche is an established risk factor for breast cancer. While age at menarche has been fairly stable over the past half-century, age at breast development (thelarche) has continued to decrease. Recently, earlier age at thelarche and a longer time between thelarche and menarche (pubertal tempo) were shown to be associated with increased breast cancer risk. Our objective was to examine how breast cancer risk was associated with pubertal timing and tempo in a prospective US cohort.

Methods: Women ages 35–74 years without a history of breast cancer, but who had a sister previously diagnosed with breast cancer, were enrolled in the Sister Study from 2003 to 2009 ($N = 50,884$). At enrollment, participants reported their ages at thelarche and menarche. Pubertal tempo was age at menarche minus age at thelarche. We estimated adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for each pubertal milestone and risk of breast cancer (invasive or ductal carcinoma in situ) using Cox proportional hazards regression. We examined whether associations between age at thelarche and breast cancer risk were modified by birth cohort, race/ethnicity, weight at age 10, and extent of breast cancer family history, as characterized by a Bayesian score based on first-degree family structure.

Results: During follow-up (mean = 9.3 years), 3295 eligible women were diagnosed with breast cancer. Early ages at thelarche (HR = 1.23, 95% CI 1.03–1.46 for < 10 vs. 12–13 years) and menarche (HR = 1.10, 95% CI 1.01–1.20 for < 12 vs. 12–13 years) were positively associated with breast cancer risk. Pubertal tempo was not associated with breast cancer risk (HR = 0.99, 95% CI 0.97–1.02 per 1-year longer tempo). When considering early thelarche (< 10 years) and early menarche (< 12 years) jointly, women with both had a 30% greater risk of breast cancer compared with women with neither risk factor (95% CI 1.07–1.57). The association between age at thelarche and breast cancer risk did not significantly vary by birth cohort, race/ethnicity, childhood weight, or Bayesian family history score.

Conclusions: Earlier ages at thelarche and menarche may enhance susceptibility to breast carcinogenesis. Age at thelarche is an important risk factor to consider given secular trends towards earlier development.

Keywords: Breast cancer, Puberty, Menarche, Breast development, Thelarche

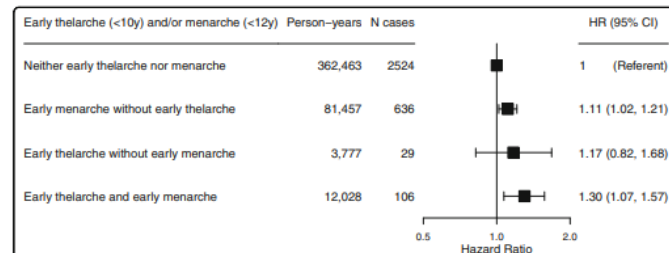


Fig. 1 Associations between early thelarche, early menarche, and incident breast cancer in the Sister Study cohort. $N = 49,686$ women. Early thelarche is defined as < 10 years (vs. ≥ 10 years), and early menarche is defined as < 12 years (vs. ≥ 12 years). Estimates are adjusted for attained age, race/ethnicity, and family income level growing up and stratified by birth cohort. p for interaction between early thelarche and early menarche = 0.99. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) are plotted on the log scale

[29]. Puberty is triggered by the re-activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in childhood. This causes an increase in endogenous hormones; the appearance of physical markers of pubertal development, including breast growth and the pubertal growth spurt in height;

and the onset of menses in girls (reviewed in [30]). Hormones and growth factors, particularly estrogen and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), work together to regulate breast development during puberty [31, 32]. Rapid breast cell proliferation occurs, including ductal

Desarrollo telarquia y menarquia más tempranas se han relacionado con carcinogénesis de la mama



Advances in Pediatrics 67 (2020) 93–104

ADVANCES IN PEDIATRICS

Update on Precocious Puberty Who Should Be Treated?



Paul B. Kaplowitz, MD, PhD

Division of Endocrinology, Children's National Hospital, George Washington University School of Medicine and the Health Sciences, 111 Michigan Avenue, Northwest, Washington, DC 20010, USA

Keywords

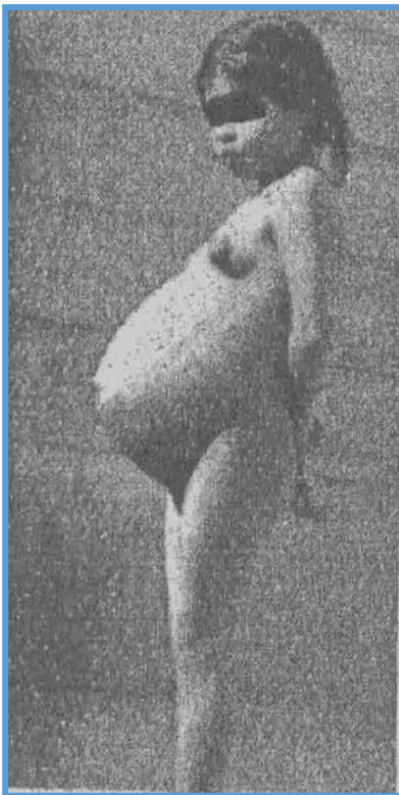
- Timing of female puberty • Early puberty • Central precocious puberty
- Predicted adult height • Gonadotropin-releasing hormone analogues

Key points

Niña con pubertad precoz y embarazo a los 5 años



Lina Medina (Antacancha: 450 kms de Lima) embarazada de 7 meses. "Mal del Apu" causado por Espíritu de los Andes Evaluada por chamanes de la aldea (1939)



Edmundo Escomel :La Presse Medicale Mayo 1939



Lina Medina,
Gerardito y
Dr.Gerado Lozada
su ginecólogo

“Pubertad en la mujer chilena” 1886



Tesis Dra. Eloísa Díaz: “Pubertad en la mujer chilena ”
1886

...En esta época de la vida el organismo femenino entero, ha adquirido un cierto grado de desarrollo, la vitalidad propia de sus órganos genitales comienza a despertarse, vitalidad cuya primera manifestación es la aparición del fenómeno menstrual.

Menarquia en 4600 pacientes a lo largo de Chile :

- Norte 13 años
- Centro 14 años
- Santiago 16 años
- Sur 12 años
- Insular 13 años

Edad Inicio de Pubertad Marshall y Tanner

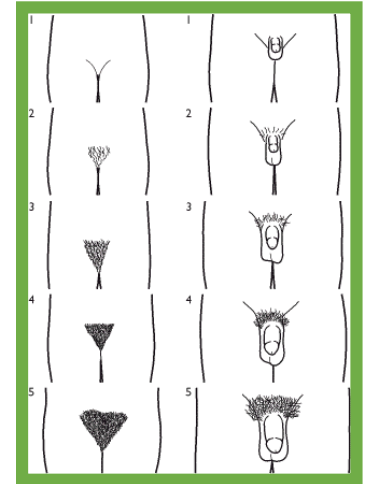


WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970;45:13-23.

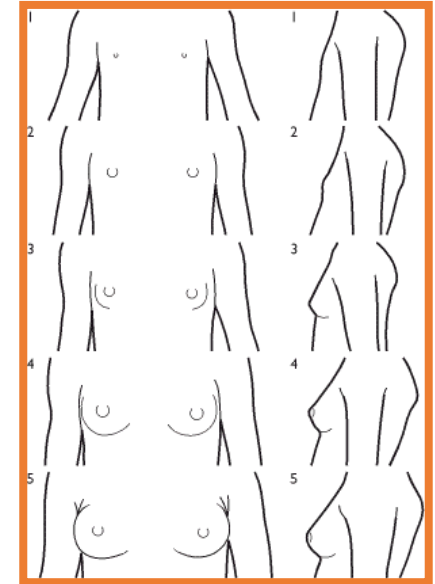
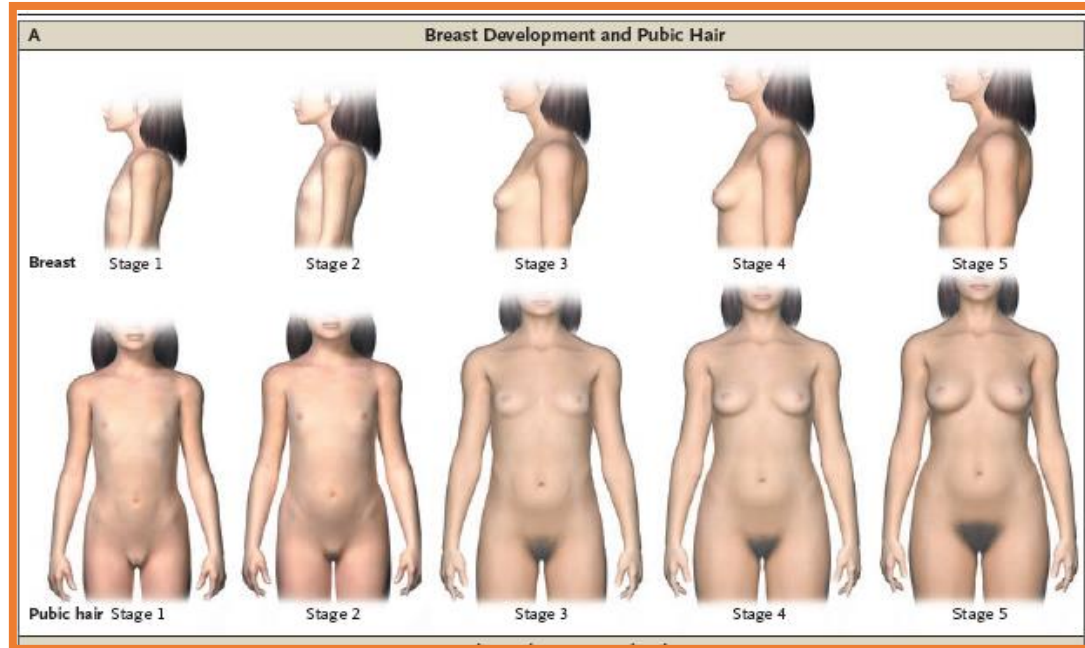
Grados de Tanner en Varón y Mujer en el adolescente

Recordar grado I es prepuberal y grado IV tiene 3 contornos la mama



Grados de Tanner en Varón y Mujer en el adolescente

Recordar grado I es prepuberal y grado IV tiene 3 contornos la mama



Gonadarquia Varones: Crecimiento Testicular

Es la primera manifestación de pubertad en los varones

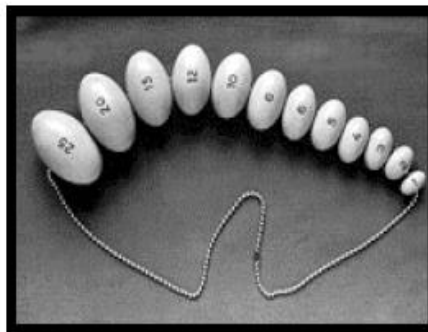
Prepúber:

- 1-3 ml (azules)

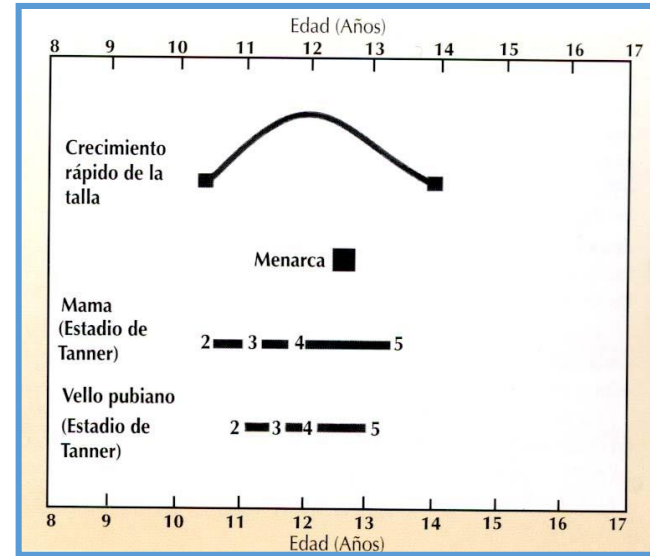
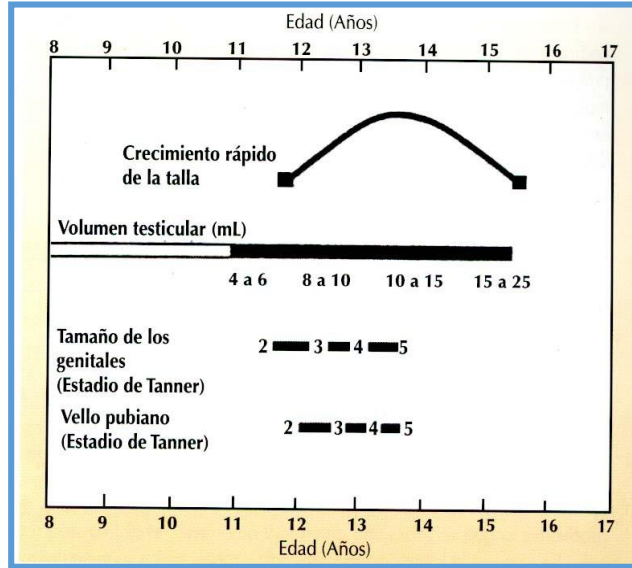
Púber:

- 4 –25 ml

Orquidómetro



Tanner	MI3	CMS
I	< 3	< 2,5
II	> 4	2,5-3,2
III	> 6	3,3-4
IV	> 10	4,1-4,5
V	> 15	> 4,5



Dimorfismo sexual en secuencia de aparición de caracteres sexuales

Gonadarquia en Niñas: Genitales Internos Femeninos y Menarquia

Ovarios: prepúber

- <2 ml (a/v pqños quistes)
- Adulto: > 30 ml (con ↑ folículos)

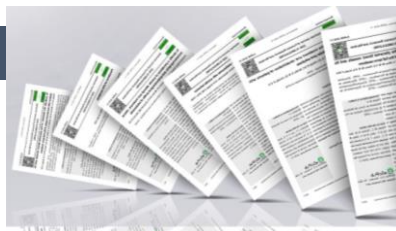
Utero:

- Prepúber: <3.5 cm
Cuerpo: cuello = 1:2
- *Púber: >3,5 cm largo
- Cuerpo: cuello = 2:1
Línea endometrial (+)

Menarquia

- 18 - 24 meses después de la telarquia.
- En Tanner 4
- Influído por factores genéticos y ambientales (NTC, clima, socioeconómicos).
- Primeros 12 - 18 meses ciclos irregulares y anovularios





PRACTICE

PRACTICE POINTER

Precocious puberty

Stephen H Bradley *research fellow¹ general practitioner¹*, Neil Lawrence *paediatric trainee ST2³*, Caroline Steele *consultant paediatric endocrinologist⁴*, Zainaba Mohamed *consultant paediatric endocrinologist⁵*

¹Academic Unit of Primary Care, University of Leeds, Leeds, UK; ²York Street Practice, Leeds, UK; ³Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK; ⁴Leeds Children's Hospital, Leeds, UK; ⁵Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK

What you need to know

- The onset and increased growth velocity before age 8 in girls and genital development in boys before age 9 suggests precocious puberty.
- Precocious puberty in boys represents a substantial risk of underlying pathology and requires urgent referral to a paediatric endocrinologist.
- Many cases of precocious puberty in girls over 6 have benign causes, but precocious puberty can indicate serious pathology in some cases.
- Precocious puberty can be hard for patients and families to discuss. Invite them to share their concerns.
- Timely referral is important to ensure children can benefit from treatment for precocious puberty, but be clear with patients about the uncertainty over benefits and harms from investigation and treatment.

A 7 year old girl presents with history of body odour. She is tall for her age and her mother reports noticeable breast development and pubic hair growth over the last six months. The girl's height is between the 75th and 91st centiles. Her mother recalls that her own periods began at age 11.

What is precocious puberty?

Puberty is the process of maturation that occurs during adolescence and includes acquisition of secondary sexual characteristics, rapid bone maturation, and acceleration of

How common is precocious puberty?

Observational data from the US show that at age 7, 10% of white girls and 23% of black girls have started puberty.⁴ In Europe, approximately 5% of girls are thought to begin breast development before age 8.⁵ A registry based Danish study using ICD-10 diagnoses estimated prevalence of precocious puberty at 0.2% for girls and <0.05% of boys.⁶ As well as occurring less frequently than in girls, precocious puberty in boys is more likely to reflect a serious cause.⁷

Several studies have shown that breast development now occurs earlier compared with findings from the 1960s; however, age of menarche has remained relatively unchanged over recent decades.^{1,8,9} Earlier puberty in girls may be due, at least in part, to increased rates of childhood obesity.¹⁰ In the US, concerns about the potential for overdiagnosis have led to alternative recommendations which lower the age threshold at which to diagnose precocious puberty, but concerns have been raised that this could lead to missed pathological causes.^{5,14,15}

What causes precocious puberty?

EXPERT REVIEW OF ENDOCRINOLOGY & METABOLISM
<https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1575726>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group



REVIEW

Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes

Sena Cantas-Orsdemir^a and Erica A. Eugster^b

^aDepartment of Pediatrics/Division of Pediatric Endocrinology, University of California School of Medicine, Orange, CA, USA; ^bDepartment of Pediatrics/Division of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

ABSTRACT

Introduction: Precocious puberty (PP) is one of the most common reasons for referral to pediatric endocrinologists. Gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHs) are the gold standard for the treatment of central precocious puberty (CPP) and have an impressive record of safety and efficacy. However, ongoing refinements in diagnosis and management continue to lead to important advancements in clinical care.

Areas covered: The aim of this review is to cover current considerations and controversies regarding the diagnosis of CPP, as well as new findings in regards to etiology and treatment modalities.

Expert opinion: There is emerging evidence of monogenic etiologies of CPP and significant progress in the expansion of newer formulations of GnRHs. Despite these exciting developments, areas of uncertainty in the diagnosis and treatment of CPP remain. While long-term outcomes of patients treated for CPP are encouraging, only short-term follow-up is available with respect to the newer extended release GnRHs preparations, and how they compare with historically used formulations is unknown. A particular shortage of information exists pertaining to CPP in boys and regarding the psychological implications of PP in girls, and more research is needed. Continued investigation will yield new insights into the underlying genetics and optimal treatment strategies for CPP.

ARTICLE HISTORY

Received 1 November 2018
Accepted 22 January 2019

KEYWORDS

Central precocious puberty;
etiology; treatment;
genetics; outcomes

PUBERTAD PRECOZ: Consideraciones iniciales

Tema muy discutido y produce ansiedad en los padres por la relación con probable talla baja.

En series extranjeras se ha estimado una incidencia de 1:5000 casos.

La pubertad precoz central o dependiente de gonadotrofina afecta a las mujeres en proporción 10:1 en relación a los varones porque la activación del eje requiere una menor dosis de GnRH en las niñas.

Activación de eje hipotálamo hipófisis estimula producción de esteroides sexuales y crecimiento.

Hay avance de edad ósea y aparición precoz de caracteres secundarios.

Cierre prematuro de cartílago de crecimiento con consecuente deterioro de talla final.

PUBERTAD PRECOZ: Consideraciones iniciales

Se ha generado una fuerte presión para tratar con análogos de LHRH a pacientes que no son portadores de pubertad precoz para mejorar talla.

La experiencia clínica ha demostrado que la mayoría de los casos especialmente las niñas son benignos y no tienen deterioro de la talla final.

Pronóstico de talla final que se hace al inicio no corresponde con la realidad y la talla adulta alcanzada es menor.

La decisión de tratamiento debe ser individual y no todos los casos deben ser tratados

Hay una gran variación en la presentación clínica y la evolución de la pubertad; algunas lo hacen en forma lenta y otras rápidamente progresivas.

Entre los factores involucrados en el inicio de la pubertad están:

- El padrón familiar, la etnia, factores ambientales, estado nutricional y la presencia de enfermedades crónicas

Pubertad precoz en niñas se asocia a mayor riesgo de obesidad, diabetes, cáncer de mama y mortalidad

Etiología: Rol de la Genética

La pubertad precoz central es mucho más común en niñas que en niños.

Es idiopática en 80 a 90 % de los casos en niñas. En varones se han detectado lesiones intracraneales en más de la mitad de los casos. Hay algunas publicaciones recientes que muestran una disminución en niños.

Los factores de riesgo para la pubertad precoz central incluyen trastornos congénitos o adquiridos del SNC, así como la adopción internacional.

Varios síndromes genéticos también están asociados con la pubertad precoz central.

La PCP secundaria puede presentarse en pacientes que inicialmente han tenido una PP periférica especialmente cuando la edad ósea está excepcionalmente avanzada.

También se han notificado casos familiares

Etiología: Rol de la Genética

La mutación más frecuente encontrada en pubertad precoz central esporádica como en la familiar se encuentra en el gen MKRN3 que codifica la makorina que es una proteína en dedos de zinc .

Estudios en animales han demostrado que una disminución en la expresión de MKNR 3 se correlaciona con aumento en la expresión de kiss1, lo que implicaría que la regulación negativa de MKRN3 es permisiva para los pulsos de GnRH durante la pubertad .

La deficiencia de MKRN3 produciría una pérdida de inhibición de la activación del eje HPG.

Durante la última década han aparecido evidencias en investigaciones en curso relacionadas con causas genéticas de pubertad precoz central

Estas se relacionan con mutaciones genéticas en el gen que codifica la kisspeptina (KISS1) y su receptor (KISS1R) encontradas en pacientes con pubertad precoz central, lo que resultó en una mayor amplitud de la pulsatilidad de GnRH y / o señalización intracelular prolongada .

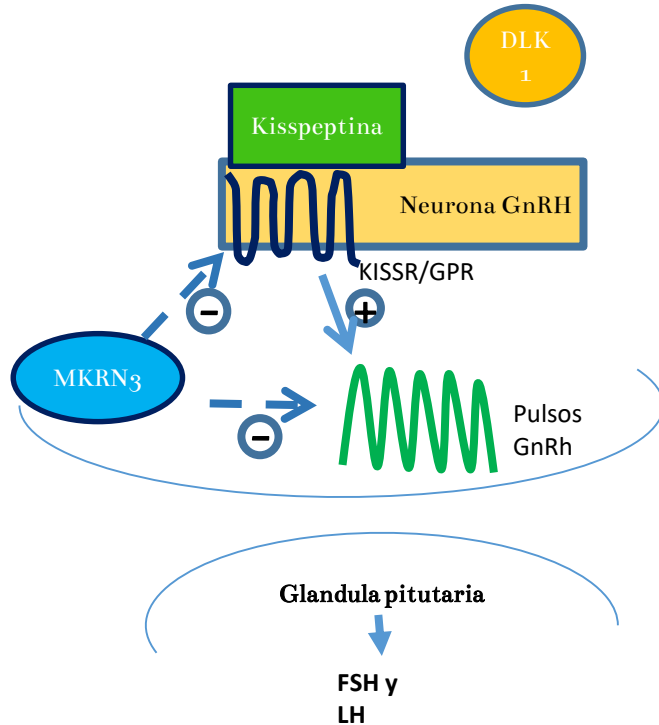
Etiología: Rol de la Genética

Un segundo gen impreso, DLK1, también se ha encontrado en parientes o descendientes con pubertad precoz central en los que la expresión se limita a individuos que heredan el alelo paterno .

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen FSHB y el gen LHB y las mutaciones en el receptor del subtipo Y1 para el neuropéptido Y también podrían en teoría causar PP, pero esto no se ha demostrado.

También se ha encontrado que varios genes involucrados en hamartomas hipotalámicos tienen expresión incrementada en pacientes con pubertad precoz central lo que probaría etiología genética de la enfermedad.

La ruta en la que cada gen juega un papel en la pubertad precoz



Kisspeptin está codificada por el gen KISS1 estimula la activación de neuronas GnRH interactuando con su receptor, KISS1R. MKRN3 actúa como un inhibidor de GnRH

Secreción previa a la pubertad.

Mutaciones en gen MKRN3 disminuyen la expresión de MKRN3 resultando en aumento de los factores estimuladores de GnRH y / o GnRH que lleva al inicio de pubertad.

Etiologías y factores de riesgo para la pubertad precoz central.

- Idiopático, Condiciones asociadas con un mayor riesgo de CPP

Lesiones SNC

- Hamartoma
- hipotalámico
Hipoplasia hipofisaria
- Quiste aracnoideo

Malignidades del SNC

- Craneofaringioma
- Ependimoma
- Germinoma
- Gliomas de bajo grado
- Astrocitoma
- Tumor pineal

Injurias del SNC

- Parálisis cerebral
- Irradiación del SNC
- Sangrado intracraneal
- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Trauma de la cabeza

Síndromes

- Síndrome de Sturge-Weber
- Neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Infecciones del SNC y enfermedades granulomatosas

Causas genéticas

- Ganancia de la función mutaciones en el receptor de kisspeptina / kisspeptina
- Mutaciones MKRN3
- Mutaciones DLK1

Adopción internacional

PUBERTAD PRECOZ: Clasificación

Pubertad precoz central o Gn-RH dependiente:

- Idiopática(90% en mujeres y 10% en varones)
- Secundaria: tumores (hamartoma, glioma, craneofaringioma astrocitoma) infecciones, traumatismos, malformaciones, irradiación del SNC, parálisis cerebral, displasia septo-óptica, mutaciones activantes de función GPR54 que interactúa con Kisspeptina para activar GNRH.etc.
- También en tratamiento tardío del hipotiroidismo y de la HSRC.

Pubertad precoz periférica o GnRH independiente o pseudopubertad precoz: puede ser isosexual (a) o heterosexual (b)

- Síndrome de McCune Albright, tumores ováricos, testiculares o suprarrenales productores de estrógenos, iatrogenia (exposición a estrógenos)
- Hiperplasia suprarrenal virilizante, tumores virilizantes (suprarrenales u ováricos), exposición a andrógenos
- Exposición a hormonas exógenas como anticonceptivos o gels de testosterona, exposición ambiental a estrógenos

Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz dependiente de gonadotropina

Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz dependiente de gonadotropina

- Idiopático
 - Esporádicos
 - Familiar
 - Adopción de un país en desarrollo
 - Después de una exposición crónica al esteroides sexuales
- Genético
 - Mutaciones en MKRN-3, DLK-1, KISS-1
- Trastornos del sistema nervioso central
 - Hamartoma hipotalámico
 - hidrocefalia

Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz dependiente de gonadotropina

- Anomalías congénitas
 - Mielomeningocele
 - Defectos del desarrollo del mesencéfalo
- Quistes
 - Aracnoides
 - Glial
 - Pineal
- Neoplasias
 - Astrocitoma
 - Craneofaringioma
 - Ependimoma
 - Glioma
 - Neuroblastoma
 - Pinealoma
- Histiocitosis X
- Lesión vascular
- Lesión global del SNC
- Irradiación craneal
- Infección
 - Absceso
 - Encefalitis
 - Meningitis

Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz independiente de gonadotropina

- Función gonadal autónoma
 - Síndrome de McCune-Albright
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
 - Pubertad precoz limitada masculina familiar(testotoxicosis)
 - Quistes de ovario
- Tumores gonadales
 - Ovárico
 - Célula de la granulosa
 - Célula de la teca
 - Combinación
 - Testiculares
 - Células de Leydig
 - Célula de Sertoli

- Ingestión/exposición a esteroides exógenos tumores secretores de hCGa
 - Hepatoblastoma
 - Pinealomas
 - Germinoma
 - tumores tímicos
 - Tumores testiculares
 - Coriocarcinoma
 - Teratoma
- Trastornos suprarrenales
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Adenoma
 - Carcinoma
 - Hipotiroidismo primario severo

PUBERTAD PRECOZ : Clasificación (2)

Pubertad precoz combinada

Pubertad precoz incompleta o
variantes de la normalidad

Telarquia precoz aislada

Pubarquia precoz aislada

PUBERTAD PRECOZ Definiciones importantes: formas incompletas

TELARQUIA PREMATURA:

Desarrollo mamario uni o bilateral de la mama antes de la edad considerada normal (aquí en Chile los 8 años en la niña), sin otros signos puberales.

No hay aceleración del crecimiento ni de la edad ósea (y si las hubiere sería leve)

Niveles plasmáticos de estrógenos y de gonadotropinas son normales o levemente aumentados.

Puede ser transitoria o permanente hasta la pubertad. Frecuencia es mayor entre los 0 y 2 años y no progresa a pubertad precoz. Mayor número de casos posteriormente ocurre entre los 5 a 7 años .

PUBERTAD PRECOZ Definiciones importantes: Formas incompletas

TELARQUIA PREMATURA:

La progresión a pubertad precoz central puede ocurrir algunos años después de iniciarse la telarquia precoz: importante el seguimiento.

La telarquia precoz puede ser forma de manifestación de síndrome de McCune-Albright que no siempre se acompaña de manchas café con leche o lesiones óseas características.

Es importante el diagnóstico diferencial realizado por anamnesis, examen físico y exámenes.

Evolución de su velocidad de crecimiento evaluada cada 4 meses y la edad ósea son de gran utilidad en el seguimiento.

PUBERTAD PRECOZ Definiciones importantes:

Formas incompletas



PUBARQUIA PRECOZ O ADRENARQUIA PRECOZ:

- Aparición de vello axilar o púbico sin otros signos puberales antes de la edad normal para la edad (en Chile 8 años en la mujer y 9 años en el hombre).
- Es más frecuente en niñas
- No progresa
- La pubertad es normal a la edad que le corresponde
- La velocidad de crecimiento y edad ósea son normales o están ligeramente aumentadas.
- Se ha relacionado con antecedentes de ser PEG al nacimiento y posteriormente con Insulinorresistencia y Síndrome de Ovario Poliquístico.

PUBERTAD PRECOZ: DIAGNÓSTICO

Anamnesis

- Averiguar edad de inicio real de signos puberales y secuencia de ellos .Presencia de sangramientos vaginales intermitentes.
- Observación de los padres en relación a cambio en canal de crecimiento y aumento de la velocidad de crecimiento.
- Tallas previas:Relación de canal de crecimiento vs talla diana:
- $(\text{Talla padre} + \text{talla de la madre})/2$ más o menos 6.5 si es varón o mujer
- $(\text{Talla del padre} - 13) + \text{talla de la madre}$ en mujeres y $(\text{talla de la madre} + 13) + \text{talla del padre}$ en varones.
- Preguntar por síntomas de hipertensión endocraneana.
- Presencia de contaminantes estrogénicos en la alimentación como fitoestrógenos, uso de cremas, medicamentos o shampoos que puedan contener estrógenos. Vida cerca de pesticidas (Solo como antecedente)

También puede preguntar:

¿Qué signos de pubertad han notado el niño o sus padres, y en qué orden?

- Un orden asincrónico de las etapas de desarrollo de Tanner sugiere que es más probable una causa patológica.
- p. Ej., Vello púbico, aceleración de la estatura, acné, vello grasoso, olor corporal, desarrollo de las mamas y genitales

¿Cuándo notaron por primera vez los cambios y qué tan rápido han progresado?

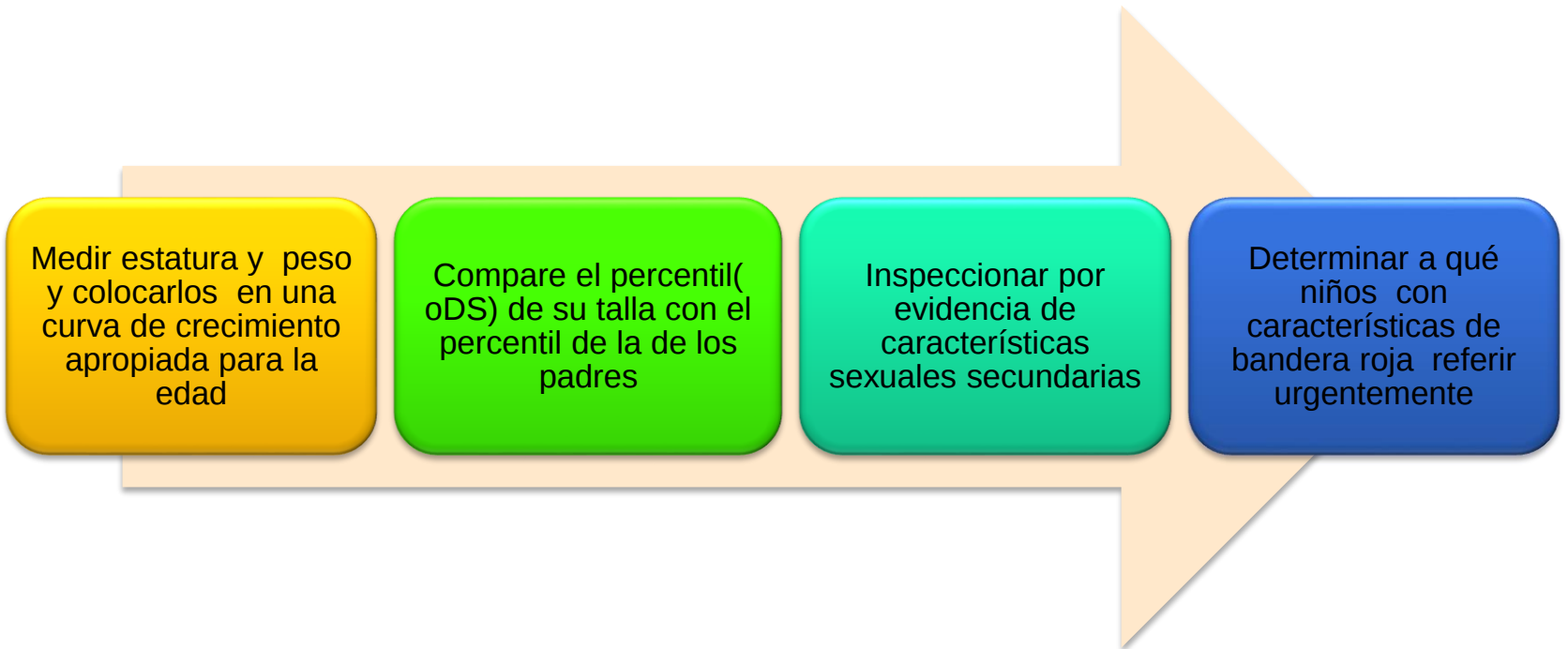
- La progresión muy rápida de los cambios físicos es más probable que resulte de una causa grave de GIPP, como los tumores o quistes gonadales.

¿Han notado otros síntomas?

- Síntomas como dolor de cabeza, poliuria o polidipsia, o deficiencias en la visión, podrían indicar patologías subyacentes graves como las neoplasias cerebrales.

¿A qué edades experimentaron los padres la pubertad?

Qué examinar y realizar en la atención primaria o pediatría?



Medir estatura y peso y colocarlos en una curva de crecimiento apropiada para la edad

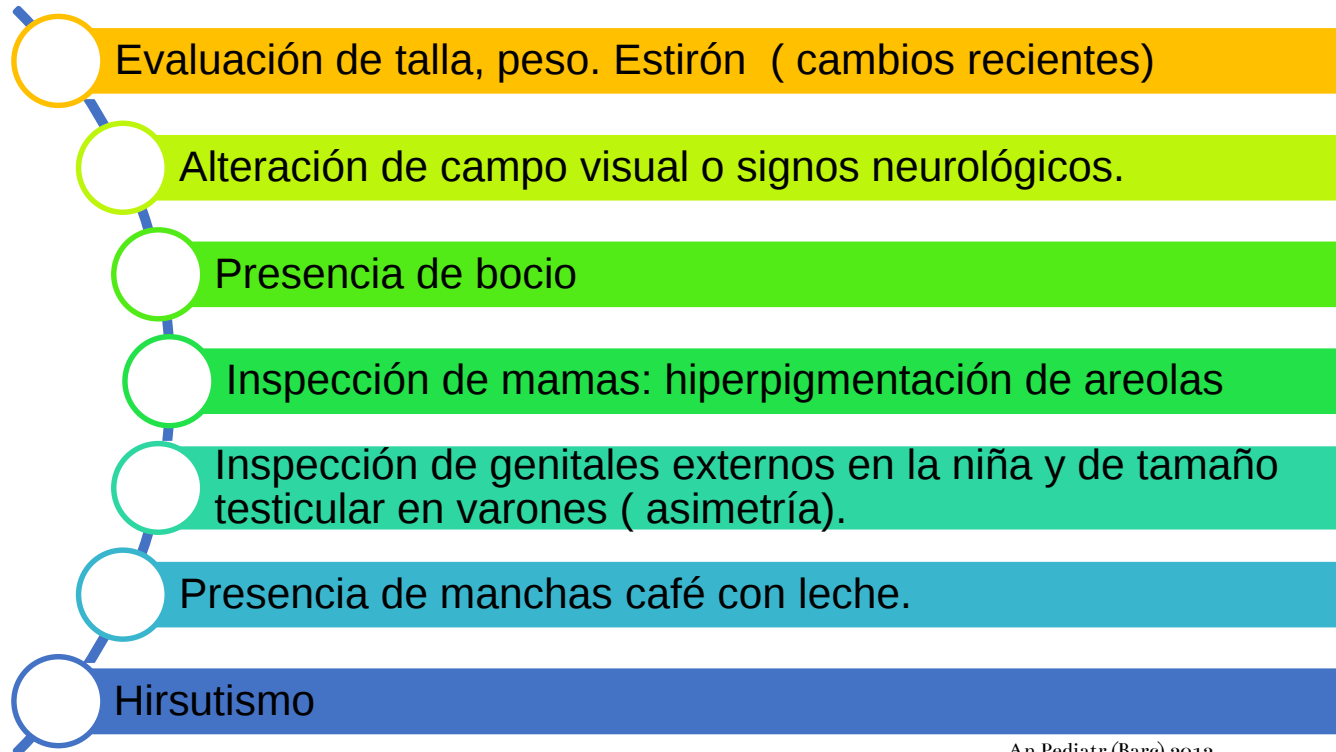
Compare el percentil(oDS) de su talla con el percentil de la de los padres

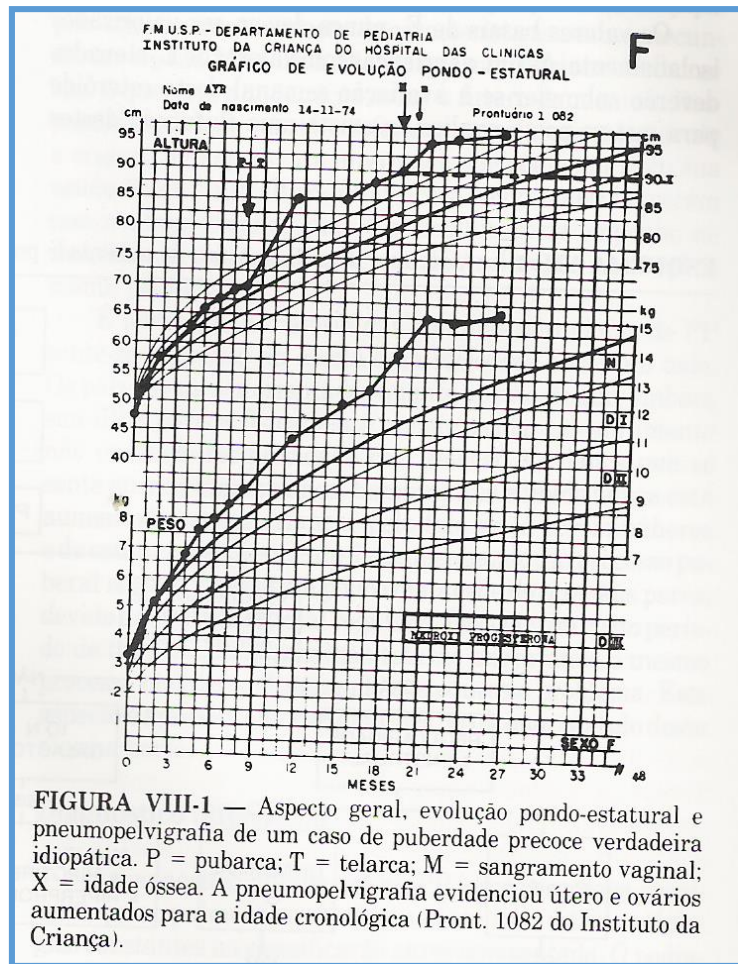
Inspeccionar por evidencia de características sexuales secundarias

Determinar a qué niños con características de bandera roja referir urgentemente

PUBERTAD PRECOZ, DIAGNÓSTICO:

Exámen físico





Quebre curva de crescimento

PUBERTAD PRECOZ

DIAGNÓSTICO: Exámenes

Rx de carpo :

- Para determinación de edad ósea

**Ecotomografía
pélvica:**

- Utero mayor de 3.5 y volumen ovárico mayor de 2ml.

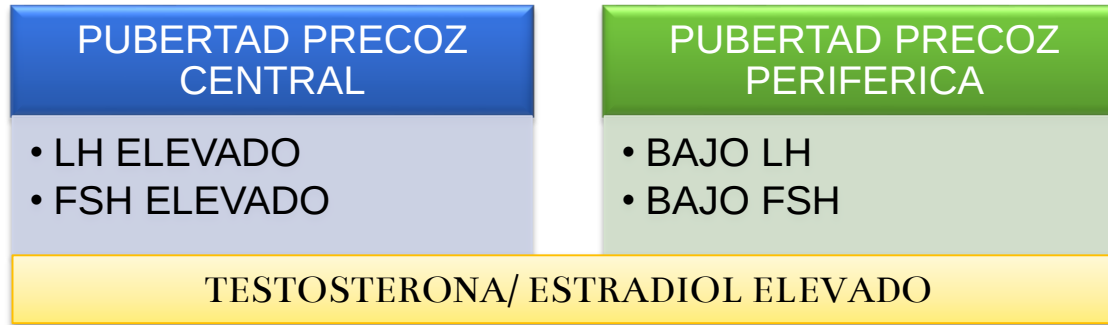
**Determinaciones
hormonales:**

- Niveles basales de gonadotropinas y esteroides sexuales: diferencia según sexo.

LH

- Test de LHRH

LABORATORIO: Hormonas basales



PUBERTAD PRECOZ DIAGNÓSTICO: Exámenes

Testosterona en varones. Estradiol no útil en niñas

DHEAS

T4 libre, TSH

BHCG

LH, FSH

Colpocitograma y eventualmente estudio de proteína G

Estudio de imágenes: Rx de carpo, Eco ginecológica, RNM o TAC de SNC

Review

Sena Cantas-Orsdemir*, Jane L. Garb and Holley F. Allen

Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis

<https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0052>

Received January 29, 2018; accepted May 14, 2018; previously published online June 14, 2018

Abstract

Background: Some pediatric endocrinologists recommend that girls with central precocious puberty (CPP) have cranial magnetic resonance imaging (MRI) performed only if they are younger than 6 years of age. However, no practice guidelines exist. The objective of this review was to assess the frequency of intracranial lesions in girls with CPP.

the few studies stratified by age group, pooled prevalence was 25% in girls <6 years vs. 3% in girls 6–8 of age.

Outlook: Our results support that the benefit of routine MRIs in girls with CPP older than 6 years of age without any neurological concerns is not clear-cut.

Keywords: central precocious puberty (CPP) and magnetic resonance imaging (MRI); CPP and neuroimaging; precocious puberty work-up; precocious puberty and neuroimaging.

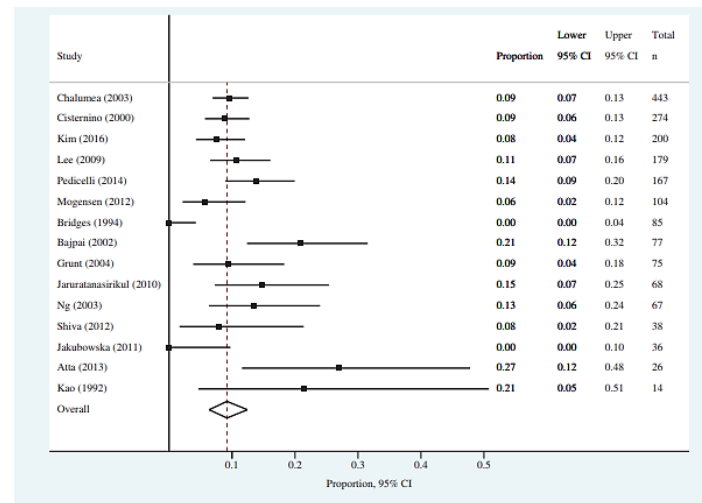


Figure 2: Forest plot of the proportion of the girls <8 years with positive MRI findings.

La prevalencia de lesiones orgánicas es mayor en niñas con pubertad precoz < de 6 años que en las > de 6 años

PUBERTAD PRECOZ

Criterios Diagnósticos

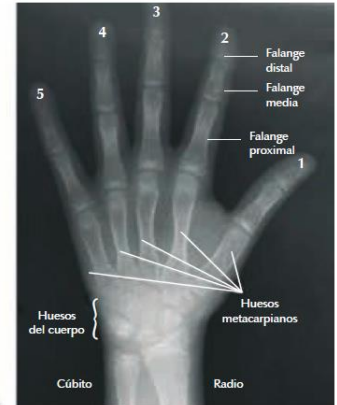
Edad ósea >2DS que edad cronológica

Edad talla mayor que edad cronológica

LH elevado y test GnRH reactivo

Estradiol mayor de 15 pg/ml en mujeres y testosterona elevada en varones

Longitud útero >3.4 cm. Y cuerpo > cuello. Volumen ovárico mayor de 2 ml



PUBERTAD PRECOZ

Criterios de derivación: Banderas rojas

Pubertad precoz en varones: aumento de volumen testicular y/o crecimiento del pene.
En niñas clitoromegalia

Tendencia ascendente del percentil de crecimiento, por ej., por debajo del percentil 50 al 75, en 3-6 meses).

Menarquia antes de los 8 años (considerar otras causas de sangrado vaginal)

Aumento progresivo de los mamas antes de los 8 años, en período menor de 6 meses, junto con el cambio de percentil de altura

Inicio de polidipsia / poliuria, que podría manifestarse como orinarse en la cama (puede indicar una posible patología hipofisaria / hipotalámica)

PUBERTAD PRECOZ

Criterios de derivación: Banderas rojas

Presencia de cefalea, trastornos visuales o signos de hipertensión endocraneana

Máculas de café con leche unilaterales (presente en / poco después del nacimiento), asimetría facial, signos de hipertiroidismo o síndrome de Cushing (indicativo del síndrome de McCune-Albright)

Presencia de vello púbico con o sin desarrollo mamario en la infancia

Antecedentes de trastornos o lesiones del sistema nervioso central, como meningitis previa, traumatismo del sistema nervioso central, irradiación craneal, lesión hipóxico-isquémica o neurofibromatosis

Tabla 1. Criterios para la diferenciación de las formas progresiva y no progresiva de pubertad precoz en las niñas^a

Criterio	Pubertad central progresiva	Pubertad precoz no progresiva
Clínico		
Progresión a través de las etapas puberales	Progresión de una etapa a la siguiente en 3 a 6 meses	Estabilización o regresión de los signos de la pubertad o la progresión de una etapa a la siguiente durante al menos un año
Velocidad de crecimiento	Acelerado (mayor de 6 cm por año)	Por lo general, normal para la edad
Edad ósea	Por lo general, avanzada en más de un año por cada año	No acelerada en relación con el avance
Estatura adulta prevista	Por debajo del rango de altura objetivo o un descenso en las evaluaciones seriadas	Dentro del rango de la altura objetivo
Desarrollo uterino		
Exploración ecográfica pélvica ^b	Volumen uterino > 2,0 ml o longitud > 34 mm; útero en forma de pera Engrosamiento endometrial (por eco de endometrio)	Volumen uterino ≤ 2,0 ml o longitud ≤ 34 mm; prepuberal, útero en forma tubular
Niveles hormonales		
Estradiol	Niveles de estradiol usualmente medibles, con desarrollo puberal avanzado	Estradiol no detectable o cerca del límite de detección
Pico de LH después de GnRH o prueba con GnRH agonista ^c	En rango puberal	En rango prepuberal

LH: hormona luteinizante GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

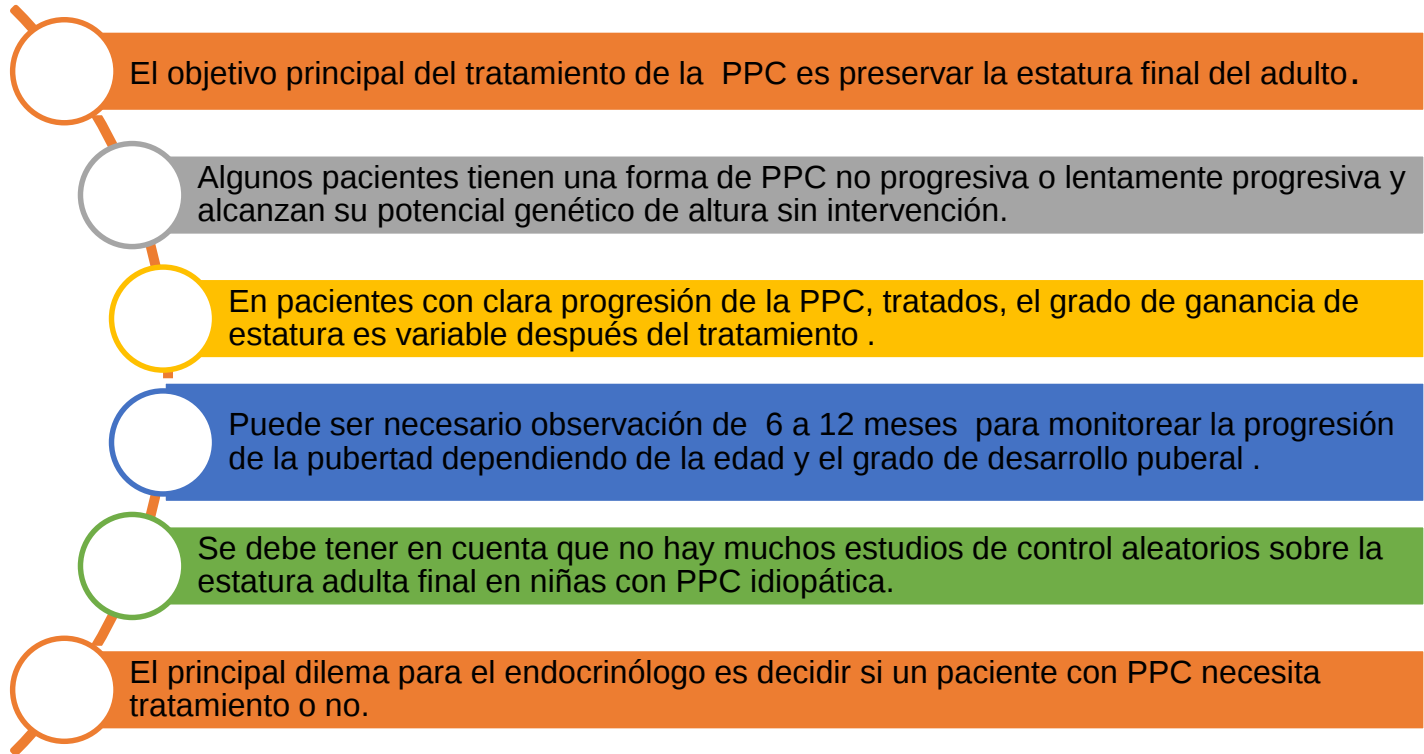
a. Estos criterios se desarrollaron para distinguir la pubertad precoz central progresiva (caracterizada por una activación sostenida del eje gonadotrópico) de la pubertad precoz no progresiva (en la que el eje gonadotrópico no está activado), obtenidos en estudios de sección transversal y longitudinales pequeños; su fiabilidad no ha sido evaluada por completo.

b. Ecografía pélvica, se utiliza con mucha más frecuencia en Europa que en los Estados Unidos. El desarrollo uterino refleja la exposición prolongada a los estrógenos y es un marcador de pubertad progresiva.

c. GnRH no está disponible en los Estados Unidos para su uso en pruebas.

Fuente: Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 2008;358(22):2366-77.

Tratamiento: Objetivo principal



Tratamiento: Según Edad de inicio

Se han demostrado que las niñas menores de 6 años con progresión puberal rápida obtienen el mayor beneficio del tratamiento en términos de aumentar estatura adulta .

Las niñas entre los 6 y los 8 años de edad tienen un resultado variable

Las niñas mayores de 8 años y aquellas con PPC lentamente progresiva no obtienen beneficio e incluso pueden perder potencial de estatura con el tratamiento.

La gran mayoría de las niñas derivadas por PP eran mayores de 6 años y los estudios han indicado que muchas de las niñas tratadas con GnRHs era mayores de 8 años cuando se inició la terapia.

Hay pocos datos sobre los niños porque hay muchos menos varones con PPC. La evidencia demuestra un incremento significativo en la talla final después del tratamiento

Un panel de expertos concluyó que se debe tratar con GnRH a niños con PPC progresiva si se presentan antes de los 9 años de edad. La terapia con GnRH resulta en un aumento de la estatura mayor para los niños con una edad ósea menor al inicio de la terapia

Tratamiento: Tiempo de la maduración sexual

El tiempo de la maduración sexual también es un factor importante para determinar la necesidad de tratamiento.



Si es lento, la pubertad temprana es menos probable que comprometa la estatura final del adulto y el tratamiento no es necesario .



Se han realizado diferentes estudios que han mostrado que aunque no se realice tratamiento, todas las pacientes alcanzaron una estatura adulta normal .



A pesar de la aparición temprana del desarrollo mamario en este grupo, la menarquia ocurrió a una edad normal.

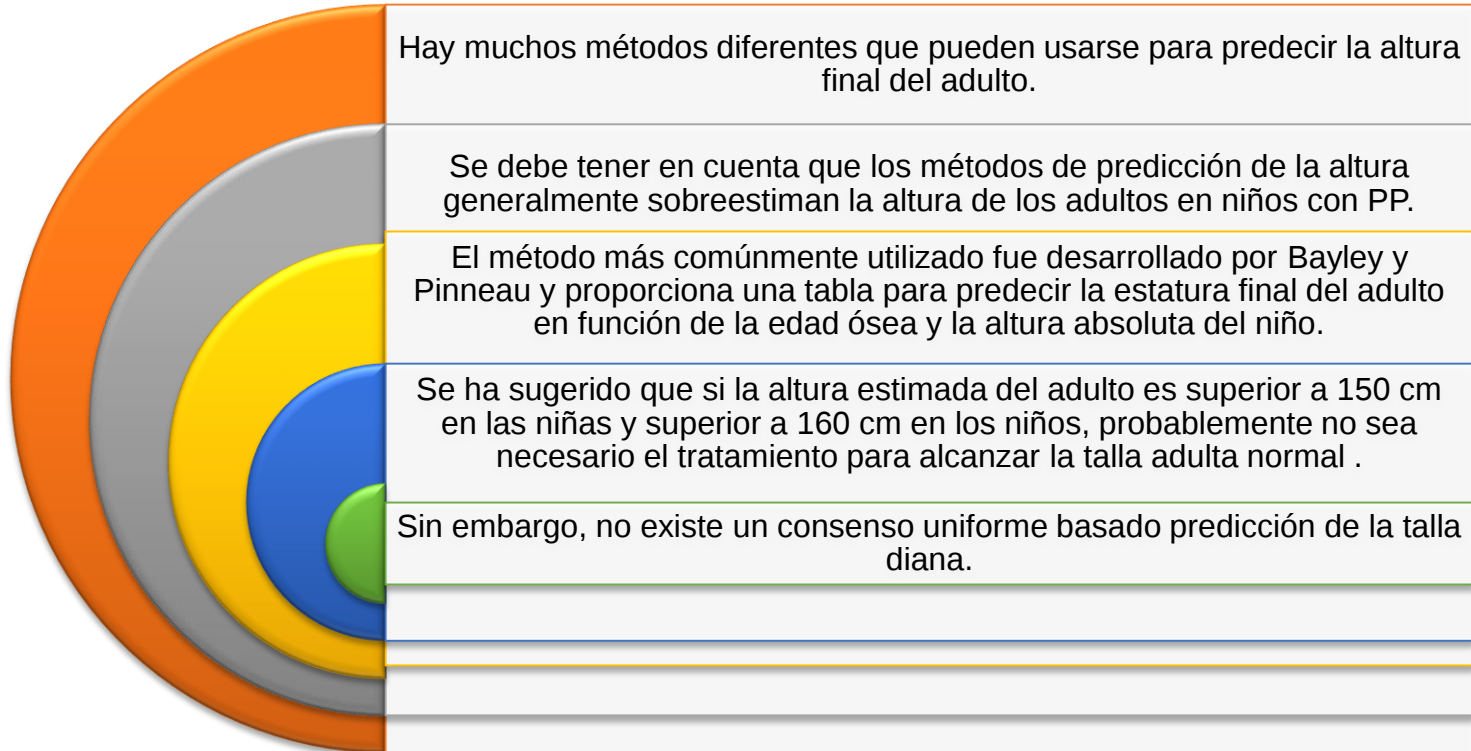


Un estudio en 35 niños con pubertad lentamente progresiva que no fueron tratados, se encontró estatura adulta dentro del rango de talla objetivo

Palmert MR, Unsustained or slowly progressive puberty in Young girls. J Clin. Endocrinol Metab. 1999

Goldberg M, D'Aloisio AA. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. Breast Cancer Res. 2020

Tratamiento: Pronóstico de estatura final



Tratamiento: Otros Objetivos

Aliviar estrés psicosocial causado por los cambios puberales

Padres preocupados por menstruación temprana.

Se ha relacionado pubertad precoz con tasas altas de depresión, pensamientos suicidas, trastornos de comportamiento y drogadicción .

Otros estudios no han encontrado diferencias en autoimagen, autoestima o trastornos de conducta en niños con pubertad precoz

Beneficio psicológico del tratamiento fue considerada no concluyente por Consenso de GnRHa,

Cuando la p. precoz es causada por lesión del SNC, la patología subyacente debe tratarse con prioridad

PUBERTAD PRECOZ : TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser médico, quirúrgico, radioterapia o quimioterapia.

Médico: su indicación debe hacerse antes

La aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 7 años

Evolución rápida del desarrollo puberal

Progresión de edad ósea acelerada.

Debe mantenerse periodo de observación previo por posibilidad de curso lento que no altere la talla final o pubertad transitoria.

SPECIAL ARTICLE

Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children

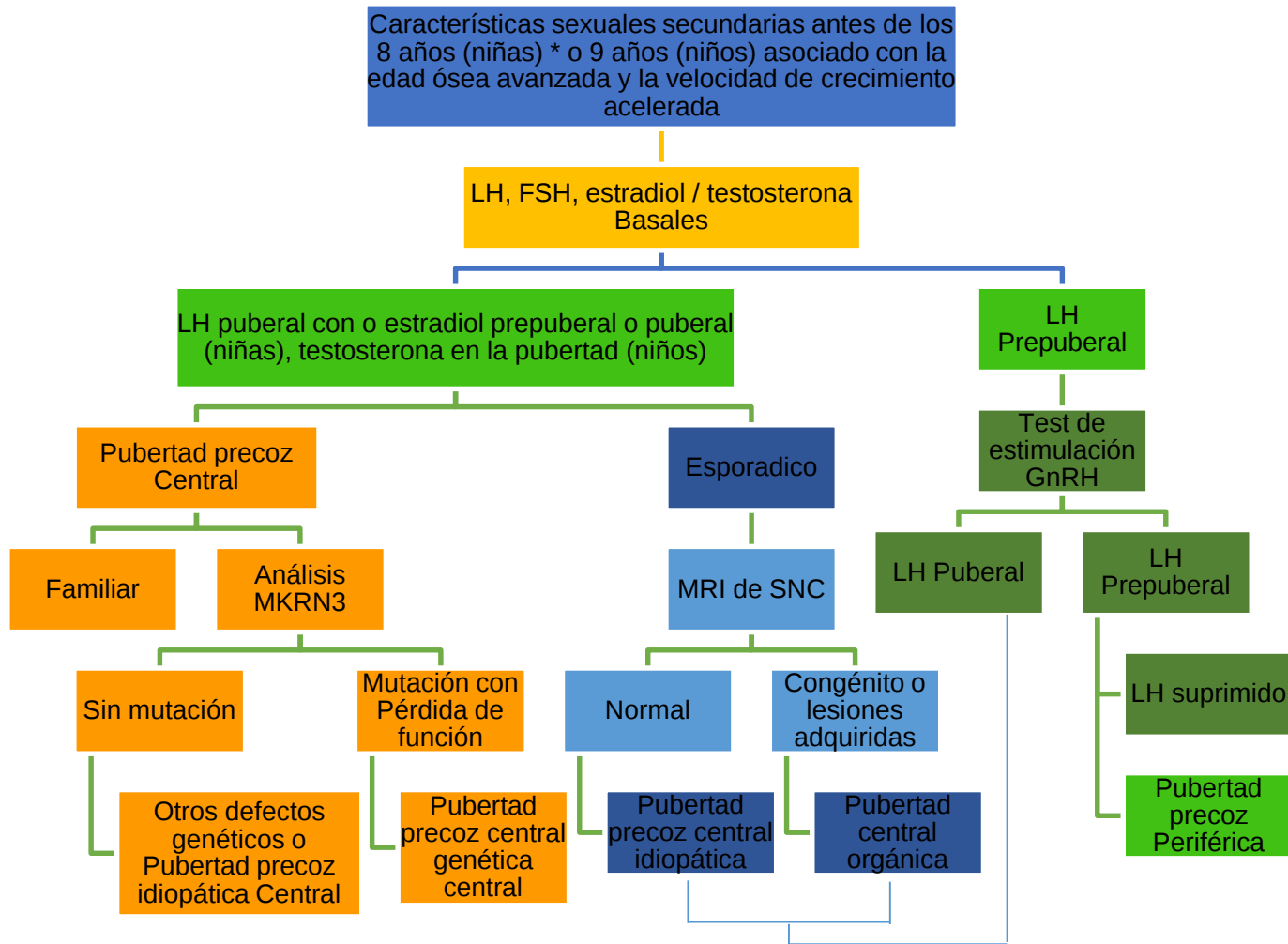
Jean-Claude Carel, MD, PhD^a, Erica A. Eugster, MD^b, Alan Rogol, MD, PhD^{b,c}, Lucia Ghizzoni, MD^d, Mark R. Palmert, MD, members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group

TABLE 1 Characteristics of GnRHs

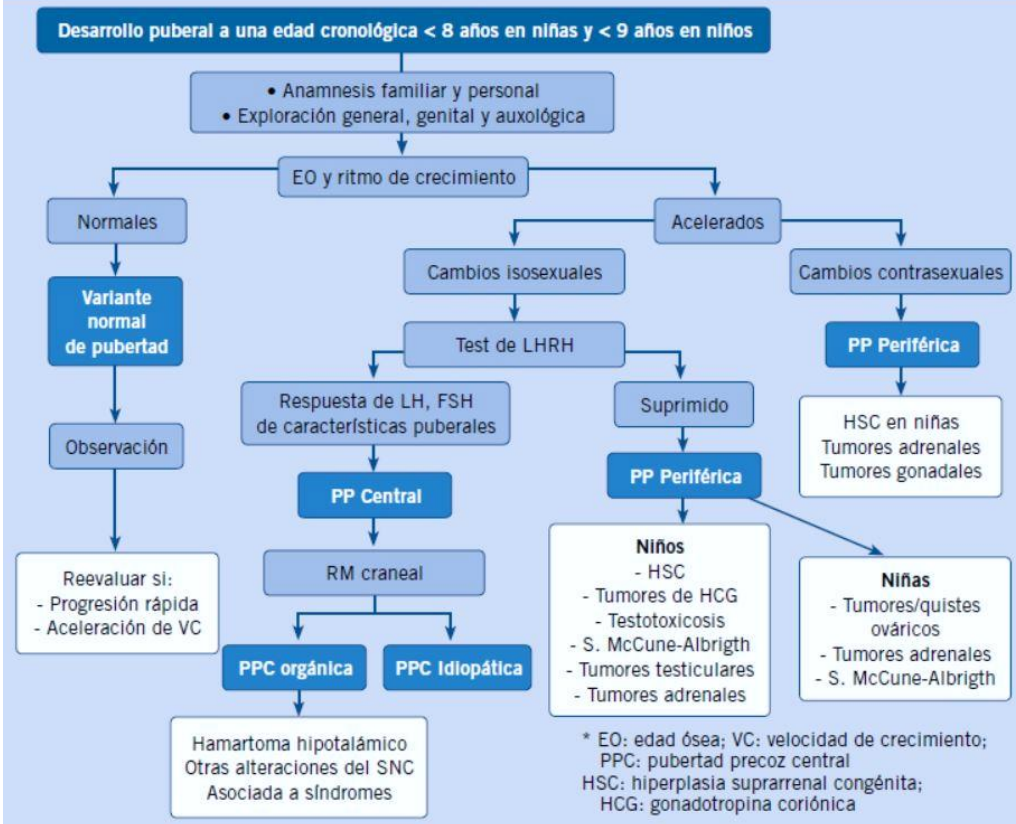
	Rapid Acting	Monthly Depot	3-mo Depot	12-mo Implant
Dosing	3–4 times daily (Intranasal) or every day (subcutaneous)	Every 28 d	Every 90 d	Every year
Peak serum concentrations	10–45 min	4 h	4–8 h	1 mo
Onset of therapeutic suppression	2–4 wk	1 mo	1 mo	1 mo
Advantage	Quick on/off	Dosing and efficacy well studied	Fewer injections and fewer compliance concerns	No injections needed
Disadvantage	Multiple daily doses needed/ compliance very difficult	Painful injections/suboptimal compliance	Painful injection	Requires surgical procedure for insertion and removal

Preparaciones de liberación prolongada de análogos de GnRH disponibles en los Estados Unidos

Nombre Generico	Nombre de marca (manufactura)	Ruta de administración	Disponible Dosis	Duración de acción
3 meses Leuprolide	Lupron Depot-PED 3 mo (AbbVie, Chicago, IL)	IM	11,25,30	3 meses
6 meses Triptorelin	Triptodur (Arbor Pharmaceuticals, Atlanta, GA)	IM	22,5	6 meses
Implante Histrelin	Supprelin LA (Endo Pharmaceuticals, Malvern, PA)	Implante Subcutaneo	50	> 2 años



Algoritmo 1. Orientación diagnóstica de una pubertad precoz (PP)



PUBERTAD PRECOZ : Resumen de TRATAMIENTO

Droga de elección: Análogo de GnRH.

- Antes de iniciar tratamiento se debe tener periodo de observación de 3 a 6 meses.
- Se observa mejores resultados cuando inicio de tratamiento es antes de los 6 años.
- Dosis de Triptorelina “Decapeptyl” 60 -70 ug/Kg
- Dosis de Leuprolide acetato”Lupron” 90-300 ug/kg.
- Con estas dosis más del 95% de los pacientes tratados logra una frenación.

PUBERTAD PRECOZ : TRATAMIENTO

Efectos adversos del tratamiento médico :

- Aumento de peso
- Alteraciones en metabolismo óseo:
Osteopenia

CLINICS 2012;67(6):591-596

DOI:10.6061/clinics/2012(06)08

CLINICAL SCIENCE

Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist

Sandra B. Alessandri,¹ Francisco de A. Pereira,¹ Rosângela A. Villela,¹ Sonir R. R. Antonini,¹¹ Paula C. L. Elias,¹ Carlos E. Martinelli Jr.,¹¹ Margaret de Castro,¹ Ayrton C. Moreira,¹ Francisco J. A. de Paula¹

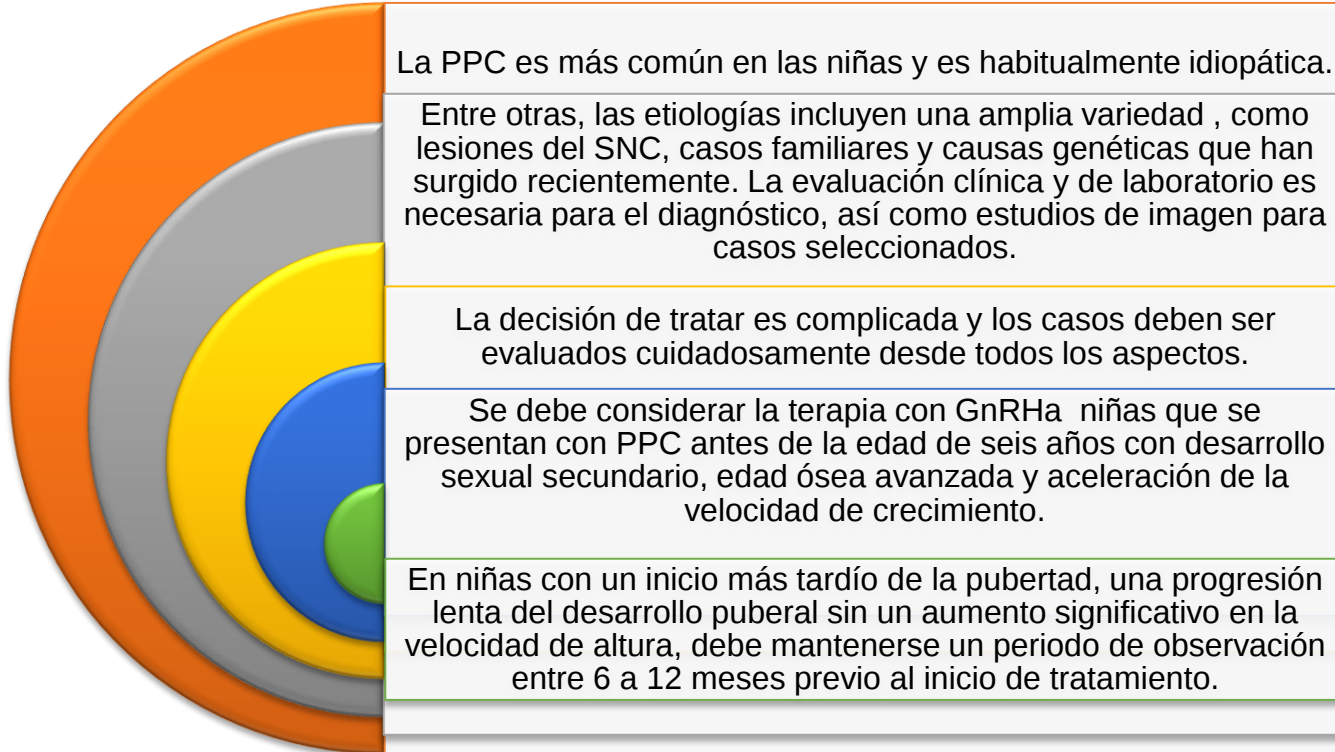
¹ Universidade de São Paulo, School of Medicine of Ribeirão Preto, Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto/SP, Brazil. ¹¹ Universidade de São Paulo, School of Medicine of Ribeirão Preto, Department of Pediatrics, Ribeirão Preto/SP, Brazil.

OBJECTIVES: Idiopathic central precocious puberty and its postponement with a (gonadotropin-releasing hormone) GnRH agonist are complex conditions, the final effects of which on bone mass are difficult to define. We evaluated bone mass, body composition, and bone remodeling in two groups of girls with idiopathic central precocious puberty, namely one group that was assessed at diagnosis and a second group that was assessed three years after GnRH agonist treatment.

METHODS: The precocious puberty diagnosis and precocious puberty treatment groups consisted of 12 girls matched for age and weight to corresponding control groups of 12 (CD) and 14 (CT) girls, respectively. Bone mineral density and body composition were assessed by dual X-ray absorptiometry. Lumbar spine bone mineral density was estimated after correction for bone age and the mathematical calculation of volumetric bone mineral density. CONEP: CAAE-0311.0.004.000-06.

RESULTS: Lumbar spine bone mineral density was slightly increased in individuals diagnosed with precocious puberty compared with controls; however, after correction for bone age, this tendency disappeared ($CD = -0.74 \pm 0.9$ vs. precocious puberty diagnosis $= -1.73 \pm 1.2$). The bone mineral density values of girls in the precocious puberty treatment group did not differ from those observed in the CT group.

Conclusión



PUBERTAD PRECOZ

RESUMEN

Edad de inicio de la pubertad pareció estar adelantándose por estudios extranjeros. Hasta la fecha se cree que es importante mantener los límites.

La pubertad precoz central es más frecuente que la periférica (independiente de gonadotrofinas)

Para el diagnóstico de pubertad precoz central es importante demostrar acción de esteroides sexuales y estimulación del eje, por clínica y laboratorio.

Es importante no tratar los casos con respuesta al test de LHRH inmadura. En casos dudosos repetir el test a los 3 meses.

PUBERTAD PRECOZ

RESUMEN

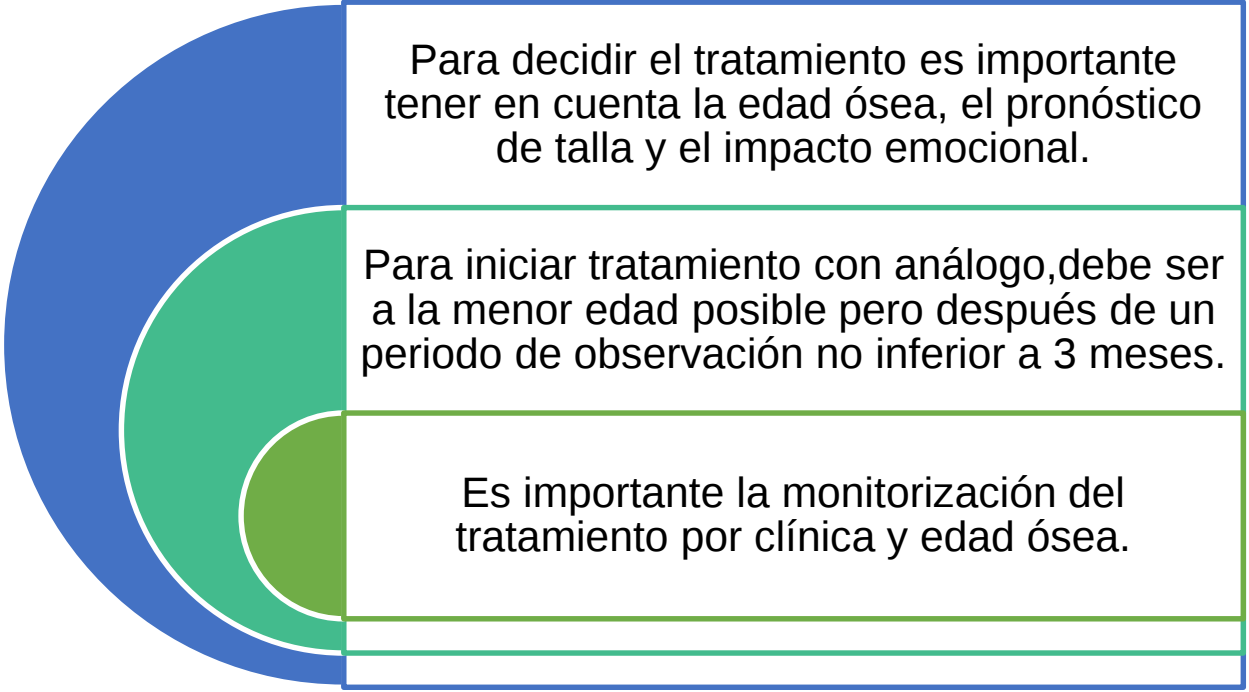
Los pacientes con pubarquia o telarquia precoz deben ser seguidos hasta la pubertad sin tratamiento.

No olvidar de descartar una lesión del SNC la que se encuentra en 15% de las niñas y 50% de los varones.

Los objetivos del tratamiento son evitar el deterioro de la talla adulta y los trastornos emocionales que puede tener la paciente y su familia por el desarrollo prematuro.

PUBERTAD PRECOZ

RESUMEN



Para decidir el tratamiento es importante tener en cuenta la edad ósea, el pronóstico de talla y el impacto emocional.
Para iniciar tratamiento con análogo, debe ser a la menor edad posible pero después de un periodo de observación no inferior a 3 meses.
Es importante la monitorización del tratamiento por clínica y edad ósea.

Para decidir el tratamiento es importante tener en cuenta la edad ósea, el pronóstico de talla y el impacto emocional.

Para iniciar tratamiento con análogo, debe ser a la menor edad posible pero después de un periodo de observación no inferior a 3 meses.

Es importante la monitorización del tratamiento por clínica y edad ósea.

PUBERTAD PRECOZ

RESUMEN

Para suspender el tratamiento no debe ser mayor de 12 años la niña y 14 el hombre.

El pediatra juega un rol muy importante en la detección de los casos y en el seguimiento.

Definición: Pubertad atrasada

Se entiende por pubertad retrasada, cuando a la edad de 14 años en el varón no hay aumento de volumen testicular y es inferior a 4 ml y en la niña a los 13 años no hay desarrollo mamario (botón mamario)

El concepto pubertad retrasada también incluye la detención de la pubertad ya iniciada o si su progresión es muy lenta y no alcanza el estadio final en tiempo normal

La existencia o aparición del vello púbico no es un criterio válido de inicio de pubertad

Cómo definir una pubertad atrasada?

Pubertad Atrasada

Mujer:

- Sin desarrollo puberal hasta los 13 años:
- Sin menarquia hasta los 15 años

Hombre:

- Sin desarrollo hasta los 14 años

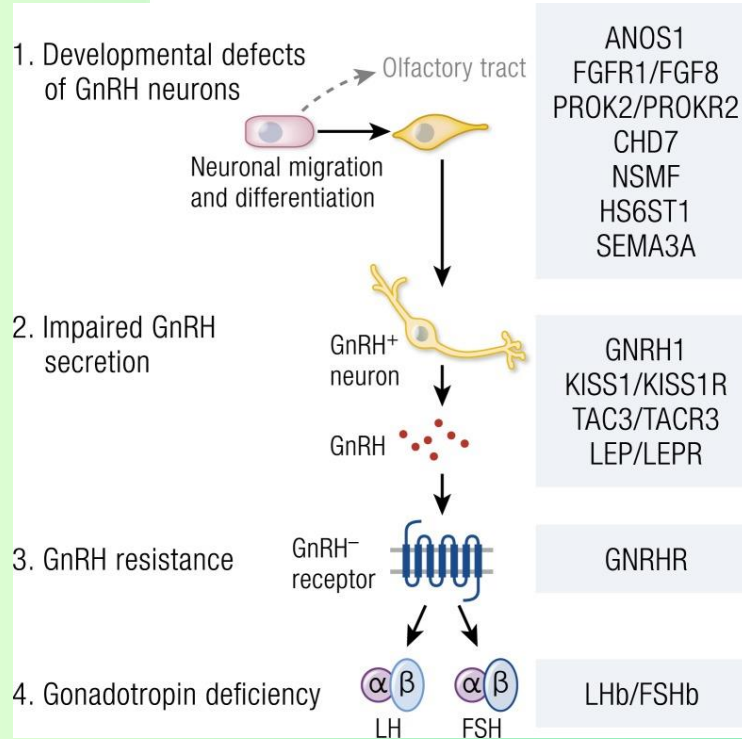
Ambos sexos, pubertad detenida por más de 4 años

European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment

Ulrich Boehm, Pierre-Marc Bouloux, Mehul T. Dattani, Nicolas de Roux, Catherine Dodé, Leo Dunkel, Andrew A. Dwyer, Paolo Giacobini, Jean-Pierre Hardelin, Anders Juul, Mohamad Maghnie, Nelly Pitteloud, Vincent Prevot, Taneli Raivio, Manuel Tena-Sempere, Richard Quinton and Jacques Young

Abstract | Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a rare disorder caused by the deficient production, secretion or action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which is the master hormone regulating the reproductive axis. CHH is clinically and genetically heterogeneous, with >25 different causal genes identified to date. Clinically, the disorder is characterized by an absence of puberty and infertility. The association of CHH with a defective sense of smell (anosmia or hyposmia), which is found in ~50% of patients with CHH is termed Kallmann syndrome and results from incomplete embryonic migration of GnRH-synthesizing neurons. CHH can be challenging to diagnose, particularly when attempting to differentiate it from constitutional delay of puberty. A timely diagnosis and treatment to induce puberty can be beneficial for sexual, bone and metabolic health, and might help minimize some of the psychological effects of CHH. In most cases, fertility can be induced using specialized treatment regimens and several predictors of outcome have been identified. Patients typically require lifelong treatment, yet ~10–20% of patients exhibit a spontaneous recovery of reproductive function. This Consensus Statement summarizes approaches for the diagnosis and treatment of CHH and discusses important unanswered questions in the field.

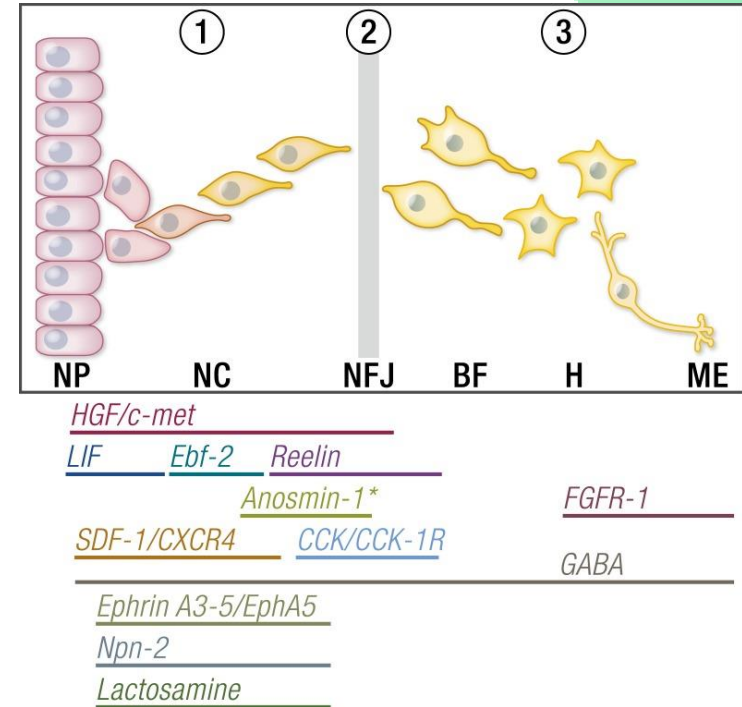
Sistema GnRH

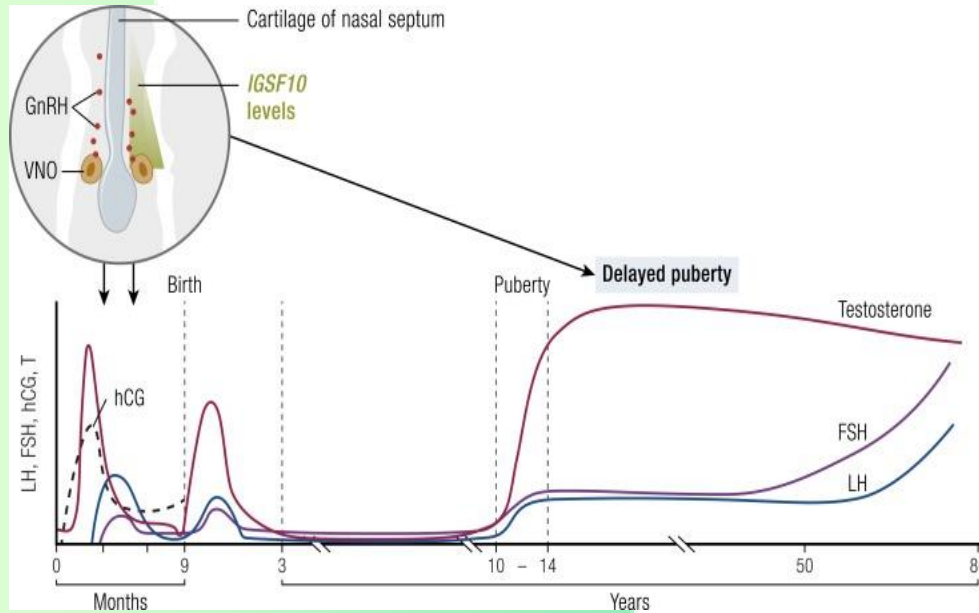


Se han descrito diferentes defectos del sistema GnRH que dan lugar a insuficiencia puberal

- Defectos en la síntesis de GnRH, que resulta en migración anormal de neuronas GnRH desde la placa olfatoria al hipotálamo durante el primer trimestre de vida fetal
- Baja secreción de GnRH debido a un defecto de la bioactividad del secretagogo de GnRH tal como kisspeptina o neuroquinina B
- Inadecuada maduración de la red neuronal GnRH
- Pérdida de función de la propia GnRH, también conocida como defecto de la bioactividad de la GnRH o su receptor

- Movimiento de las neuronas GnRH desde su origen en la placa nasal (NP), a través del compartimento nasal (NC), y su desviación a nivel de la unión nasal-prosencéfalo (NFJ) a medida que avanzan hacia el prosencéfalo basal (BF) .
- Su migración termina en el hipotálamo (H) desde donde se proyectan a la eminencia media (ME).
- Los factores que se ha demostrado que afectan a las neuronas GnRH en diferentes etapas de su viaje. CCK, colecistoquinina; CXCR4, receptor de quimiocina CXC tipo 4; Ebf-2, factor 2 de células B temprano; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos, LIF, factor inhibidor de la leucemia; Npn-2, progresión neoplásica 2; SDF1, factor 1 derivado de células estromales.





Esquema del mecanismo por el cual las mutaciones de IGSF10 conducen a un retraso en la pubertad.

- Los niveles reducidos de expresión de IGSF10 durante la embriogénesis en el corredor del mesénquima nasal desde el órgano vomeronasal (VNO) hasta los bulbos olfatorios dan como resultado una migración retardada de las neuronas GnRH al hipotálamo.
- Esto se presenta por primera vez en la adolescencia como un fenotipo de pubertad retrasada debido a anomalías de la red neuronal GnRH.

Definición

Se considera que existe un desarrollo incompleto de la pubertad cuando trascurren más de 4 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo del varón y la menarquia en la mujer

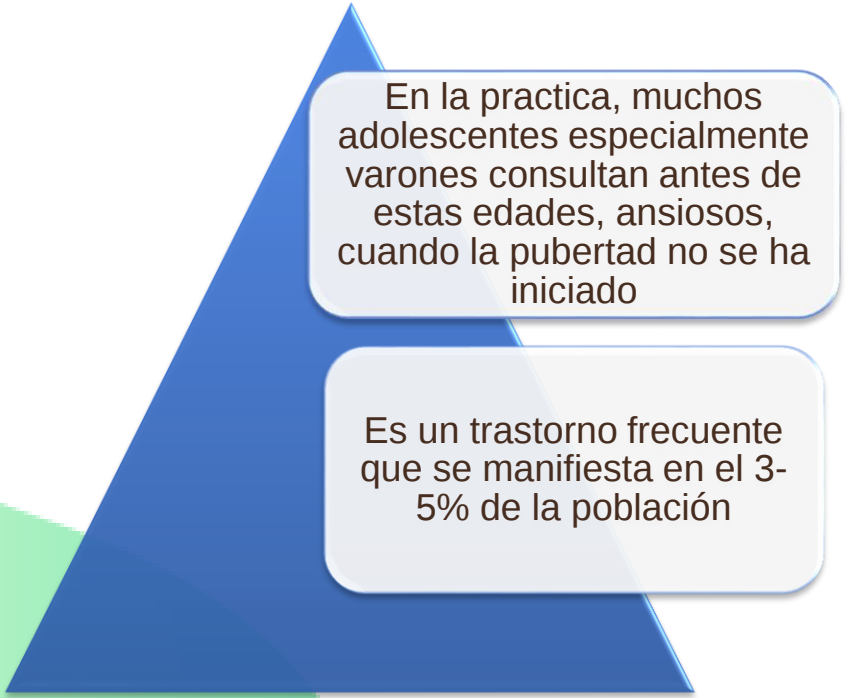


Se entiende por amenorrea secundaria la ausencia de menstruación tras la existencia de un sangrado uterino previo durante 6 meses o tras un período de tiempo igual a 3 ciclos previos



Cuando la falta de desarrollo sexual no es un simple retraso, sino la expresión de un trastorno permanente, se está frente a un hipogonadismo

Epidemiología



En la practica, muchos adolescentes especialmente varones consultan antes de estas edades, ansiosos, cuando la pubertad no se ha iniciado

Es un trastorno frecuente que se manifiesta en el 3-5% de la población

Clasificación

Retraso
constitucional
del crecimiento
y desarrollo
(RCCD):

- Es la causa más frecuente de pubertad retrasada y se considera una variante del crecimiento normal

Pubertad
retrasada
secundaria a
enfermedades
crónicas:

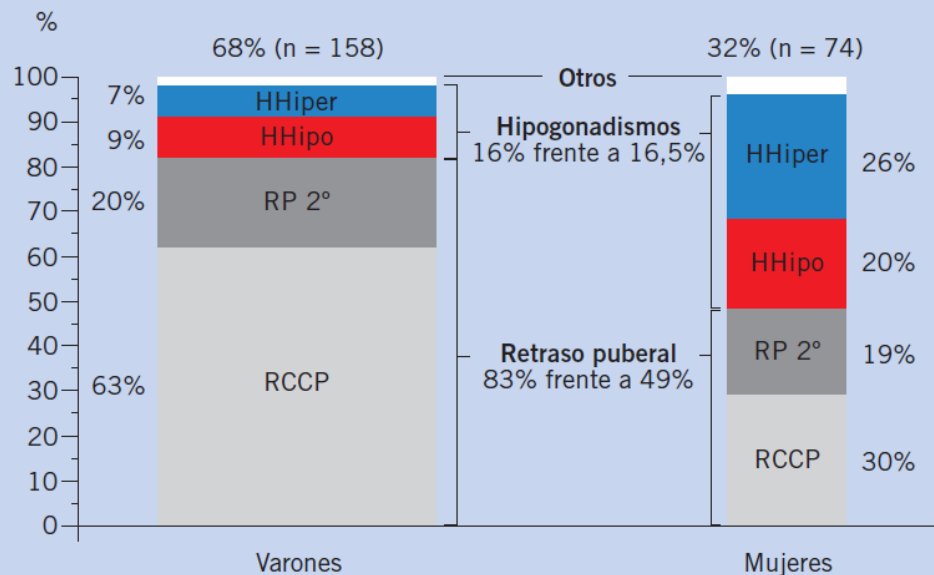
- Generalmente es secundaria a una disfunción hipotálamo-hipofisiaria y es reversible si lo es la enfermedad causal

Hipogonadismos
hipogonatropos
secundarios o
terciarios:

- Están producidos por una secreción baja o nula y permanente de gonadotropinas y como consecuencia, la función gonadal es deficiente

Hipogonadismo
hipergonadotrófi
co o primario:

- Se debe a una lesión congénita o adquirida de las gónadas



Sedlmeyer IL y Palmert MR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1613-20. RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; RP2°: retraso puberal secundario a patología crónica (hipogonadismo hipogonadotrofo transitorio); HHipo: hipogonadismo hipogonadotrofo permanente; HHiper: hipogonadismo hipergonadotrofo permanente; Otros: etiología no clasificada claramente.

Figura 2. Distribución por categorías diagnósticas en varones y mujeres con pubertad retrasada. La figura muestra los resultados, en porcentajes, de una serie de 232 casos, recogidos en Boston, EE.UU.

Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito (HHC): Introducción

Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito (HHC)

- Es causado por una producción, secreción o acción deficiente de GnRH, un neuropéptido clave que orchestra la reproducción de los mamíferos.
- Puede presentarse únicamente como deficiencia congénita de GnRH o asociarse con otras anomalías del desarrollo como labio leporino o paladar hendido, agenesia dental, anomalías del oído, deficiencia auditiva congénita, agenesia renal, sinquinesia bimanual o anomalías esqueléticas.
- Cuando se asocia con anosmia o hiposmia, la HHC se denomina síndrome de Kallmann, que resulta de la migración embrionaria anormal de las neuronas GnRH desde su origen en la placa olfativa al prosencéfalo.
- HHC tiene un predominio masculino de 3-5 a 1,
- La mayoría de los pacientes con HHC se diagnostican al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, ya que es difícil de diferenciar de otras causas de pubertad tardía

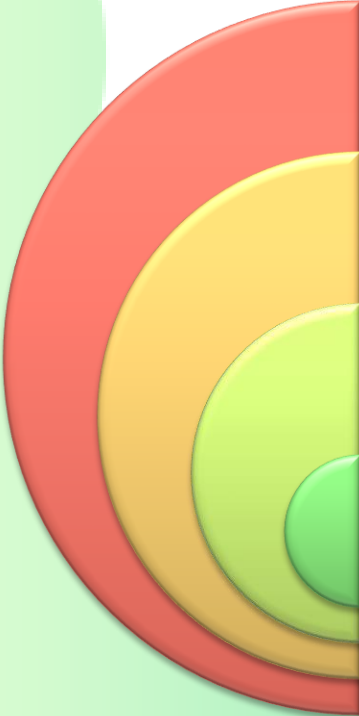
Genética de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito (HHC)

- El conocimiento de la genética molecular de la HHC y el síndrome de Kallmann ha avanzado en los últimos 20 años, desde que se identificó el primer gen asociado con el síndrome de Kallmann (KAL1 [ANOS1]) mediante una estrategia de clonación posicional en 1991.
- KAL1 (ANOS1) codifica anosmina-1, una glicoproteína de matrices extracelulares embrionarias de expresión transitoria y restringida localmente que participa en la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
- Clásicamente se ha clasificado como un trastorno monogénico, lo que significa que un gen defectuoso es suficiente para explicar el fenotipo de la enfermedad.

Gene	OMIM	CTO	CHH phenotypes			Overlapping syndromes									
			KS	CHH	CHH reversal	CPHD	CPHD + SOD	WS	CHARGE	HS	SHFM	D-WS	MGS	PEPNS	GHS
<i>KAL1</i> (ANOS1)	300836	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>SEMA3A</i>	614897	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>SOX10</i>	602229	×	✓	×	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×
<i>OL14RD</i>	606807	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>HESX1</i>	182230	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>FEZF1</i>	613301	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>FGFR1</i>	147950	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×
<i>FGF8</i>	612702	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>CHD7</i>	612370	×	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×
<i>FGF17</i>	603725	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×	×
<i>HS6ST1</i>	614880	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>PROK2</i>	610628	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>PROKR2</i>	147950	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓	×	×
<i>SEMA7A</i>	607961	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>WDR11</i>	614858	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>NSMF</i>	614838	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>AXL</i>	109135	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>GNRH1</i>	614841	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>GNRHR</i>	146110	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>KISS1</i>	614842	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>KISS1R</i>	614837	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>TAC3</i>	614839	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
<i>TACR3</i>	614840	✓													

Boehm, U., Bouloux, P.-M., Dattani, M. T., (2015). European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(9), 547-564.

Diagnóstico de Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito (HHC)



Se realiza durante la adolescencia o la edad adulta temprana . Aproximadamente la mitad de los pacientes con CHH tienen síndrome de Kallmann.

El autoinforme de anosmia es confiable, sin embargo, las afirmaciones de tener un "buen" sentido del olfato no siempre se alinean con las pruebas formales del olfato.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Kallmann presentan hipoplasia y / o aplasia del bulbo olfatorio en la resonancia magnética cerebral; sin embargo, este hallazgo no concuerda completamente con el sentido del olfato.

Evaluación de los antecedentes familiares es importante para identificar los casos familiares. Antecedentes familiares de Retraso constitucional del crecimiento no excluyen el HHC, ya que los pacientes con HHC tienen antecedentes familiares de pubertad tardía, subfertilidad y anosmia o hiposmia.

Formas de HHC y diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial

Causas funcionales

- Desnutrición y / o malabsorción.
- Cualquier enfermedad crónica (por ejemplo, IBS o asma)
- Enfermedad celíaca
- Trastornos de la alimentación
- Ejercicio excesivo

Causas sistémicas

- Hemocromatosis
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Talasemia

Causas adquiridas adenomas hipofisarios y / o tumores cerebrales

- Quiste de Rathke
- Apoplejía hipofisaria
- Radiación (cerebro o pituitaria)
- Inducidos por medicamentos (por ejemplo, por esteroides, opiáceos o quimioterapia)

Diagnóstico de HHC

Un aspecto fundamental del proceso de evaluación para el diagnóstico de HHC es la exclusión de diagnósticos diferenciales como el tumor hipofisario o las causas funcionales.

- CHH normósico
- Síndromes complejos que incluyen HHC o KS
- Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
- Displasia septoóptica
- Síndrome de CHARGE
- Hipoplasia suprarrenal congénita con HH
- Síndrome de Waardenburg
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Síndrome de Gordon Holmes

Retardo Constitucional Crecimiento : Laboratorio



No existe ningún procedimiento fidedigno y eficaz que permita distinguir con certeza el RCCD y un hipogonadismo hipogonadotrofo

Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito (HHC)

Prueba genética

- Las pruebas genéticas son útiles para el diagnóstico, el pronóstico y el asesoramiento genético en el HH
- Esta característica es típica de las mutaciones de KAL1 (ANOS1) subyacentes al síndrome de Kallmann.
- Se observa una herencia autosómica dominante en una familia con transmisión vertical del fenotipo de la enfermedad a través de una o más generaciones.

Diagnóstico RCCD

- ▶ Testosterona en niños y estradiol en niñas disminuidos
- ▶ FSH/LH en plasma a nivel de prepúber hasta iniciar desarrollo puberal
- ▶ Test de bhCG en el varón normal
- ▶ Test de LH-RH disminuido o normal
- ▶ Puede haber déficit de GH transitorio con IGF-1 bajo.
 - IGF-1 e IGF-BP3 normales para la EO

2. Hipogonadismo hipogonadotrofo funcional

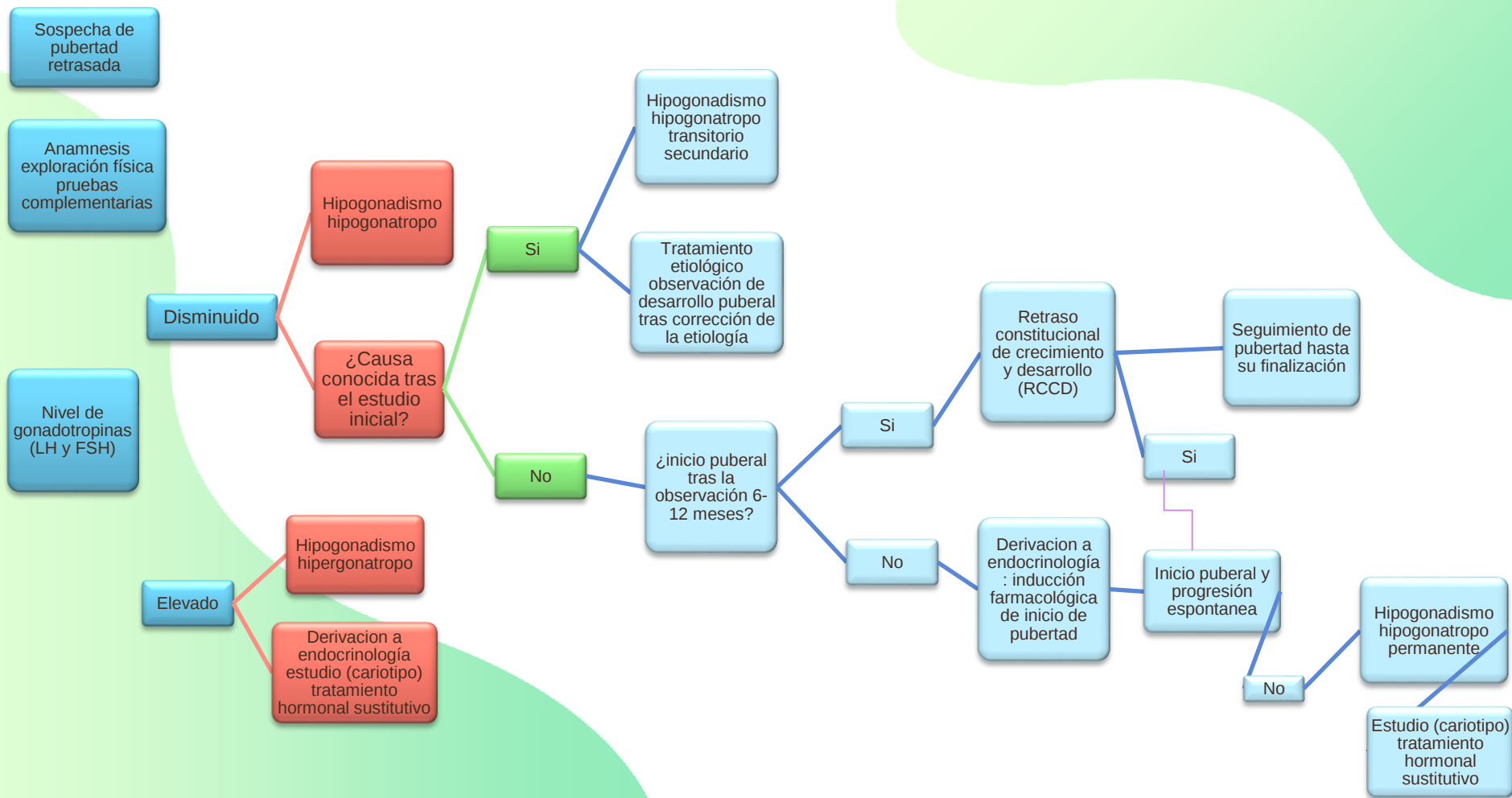
- ▶ 10-20% de la PR en hombres y 20-30% en mujeres
- ▶ Etiología heterogénea:
 - Enfermedades crónicas (Crohn, E. Celíaca, ERC, Anorexia, entre otras).
 - Medicamentos (corticoides)
 - Patología aguda sistémica
 - Ejercicio excesivo o pérdida de peso
 - Endocrinopatías: Hiperprolactinemia, hipotiroidismo, DM

3. Hipogonadismo hipogonadotrofo permanente

- ▶ 10% de la PR en hombres y 10-20% en mujeres
- ▶ Causas adquiridas
 - Tumores (craneofaringeoma, germinomas), RT, TEC, infección SNC, lesiones infiltrativas (hist. de Langerhans)
- ▶ Causas congénitas
 - MPHD
 - Sd genéticos (Prader Willi, CHARGE)
 - Hh congénito aislado: Kallmann o sin anosmia (>30 genes implicados)

4. Hipogonadismo hipergonadotropo

- ▶ 5% de la PR en hombres y 15-25% en mujeres
- ▶ Causas adquiridas
 - RT, QMT, paperas, trauma ovárico o testicular, medicamentos, autoinmune, idiopático, etc.
- ▶ Causas congénitas
 - Síndromes Klinefelter, Turner, Down
 - Disgenesia gonadal, defectos enzimáticos, anorquia, causas genéticas



PUBERTAD ATRASADA: RESUMEN

La pubertad retrasada es un trastorno frecuente que afecta al 3-5% de la población y se clasifica en:

- RCCD pubertad retrasada secundaria a enfermedades crónicas, hipogonadismo hipogonadotropo, secundarios terciarios, e hipogonadismo primario

El RCCD es el mas frecuente en el existe una maduración biológica lenta que se traduce en retraso en el crecimiento estatural, en la edad ósea y en el desarrollo puberal

Generalmente, no necesita tratamiento aunque en ocasiones hay que administrar pequeñas dosis de andrógenos o estrógenos en periodos de tiempo corto

Respecto a la pubertad retrasada secundaria a enfermedades crónicas, la mayoría de los procesos crónicos, si no están compensados, provocan una deceleración del crecimiento y la ausencia de pubertad o bien una detención de ésta si ya se había iniciado

La malnutrición es un factor determinante aunque los mecanismos pueden ser multifactoriales, el tratamiento por lo general es el de la enfermedad causante

El hipogonadismo hipogonadotropo es la deficiente función gonadal como consecuencia de insuficiente estímulo debido a escasa o nula secreción de gonadotropinas hipofisarias. Su sospecha antes de la pubertad es difícil y solo se puede intuir si hay estigmas sugerentes

Preguntas??

mavypf@gmail.com

