

Pubertad retrasada

Definición y generalidades

Se considera retardo puberal a la ausencia de caracteres sexuales secundarios a una edad en la cual el 95% de los sujetos de esa población ya ha iniciado la maduración sexual, por lo que la edad límite puede variar de una población a otra. En general se considera retraso puberal en las niñas si a los 13 años no existe desarrollo mamario y en los varones si a los 14 años no presentan crecimiento testicular (> de 4 ml de volumen o > de 2.5 cm de diámetro), independiente de la presencia o no de vello púbico. También debe considerarse anormal si transcurren más de 4 a 4.5 años entre el primer signo puberal y la menarquia, o si los varones tardan más de cinco años en alcanzar un completo desarrollo sexual.

La pubertad retrasada, a diferencia de la pubertad precoz, es un cuadro más frecuente en hombres que en mujeres, que puede ser una variante normal del desarrollo (retraso constitucional) o bien expresión de una gran variedad de enfermedades crónicas sistémicas, endocrinas o cuadros genéticos.

El retraso puberal puede deberse a una falla funcional u orgánica a nivel hipotálamo-hipofisiario o bien por un trastorno gonadal. En el primer caso no existe la activación del eje hipotálamo-hipofisis propia de la pubertad, permaneciendo estos individuos con concentraciones bajas de gonadotrofinas y esteroides sexuales (hipogonadismos hipogonadotróficos); en el segundo caso, cuando la alteración radica a nivel gonadal, ocurre activación normal del eje hipotálamohipofisiario, pero la gónada no produce los esteroides sexuales, estableciéndose un estado de aumento permanente de gonadotrofinas en respuesta a concentraciones subnormales de estradiol o testosterona (hipogonadismos hipergonadotróficos).

Hipogonadismos hipogonadotróficos (Falla hipotálamo-hipofisiaria).

Retardo constitucional del crecimiento y desarrollo puberal.

De los retrasos puberales con gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales para el nivel de esteroides sexuales, el retraso constitucional es la causa más frecuente. Se produce por una maduración normal, aunque más tardía del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal. En un 65% existe el antecedente familiar de pubertad retrasada. Habitualmente son niños con talla baja evidenciada desde los dos a tres años de edad, con velocidad de crecimiento normal durante el período prepuberal, pero subóptima para la edad en etapa peripuberal. Son proporcionados, su edad ósea es menor que la cronológica pero concordante con la edad de talla. La mayoría de los adolescentes varones con retraso constitucional inician pubertad cuando alcanzan una edad ósea entre 12 y 14 años y las niñas cuando su edad ósea es entre 11 y 13 años. A diferencia de los déficit de gonadotrofinas, el retraso de constitucional generalmente se asocia a adrenergia mas tardía. El diagnóstico es de exclusión, debiendo siempre descartarse patologías asociadas a sub-nutrición crónica.

Habitualmente no requiere de tratamiento, salvo que ésta situación le provoque trastornos psicológicos y de adaptación con sus pares.

Deficiencias funcionales de gonadotrofinas

Las enfermedades crónicas sistémicas, particularmente si se asocian a desnutrición, son causa frecuente de retraso puberal. En general bajas de peso que se asocian a índices de peso/talla < a 80%, puede producir déficit de gonadotrofinas, situación que revierte una vez recuperado el peso, aunque en un período variable. Habitualmente son niños con mal ritmo de crecimiento pondoestatural, índice peso/talla disminuído, cuya historia y examen clínico no siempre orienta al diagnóstico, por lo que la evaluación de todo retraso puberal debe incluir exámenes orientados a descartar estas patologías digestivas (fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn),

renales (insuficiencia renal, síndrome nefrótico), hematológicas (anemia de células falciforme, talasemia), cardíacas y respiratorias.

Debe recordarse que un entrenamiento físico excesivo (10 a 12 horas semanales en niños prepúberes), como puede presentarse en bailarinas de ballet, atletas o gimnastas, no sólo puede retardar la pubertad, sino también disminuir el estirón puberal y dejar tallas finales menores que las esperadas. El estrés psíquico también pueden ser causa de retraso de la pubertad. Particular relevancia en este sentido tienen los trastornos del apetito (anorexia nervosa o bulimia), que presentan una prevalencia creciente en población adolescente y el cuadro clínico no siempre es evidente. El uso de marihuana habitualmente se asocia a ginecomastia, sin embargo también puede producir retraso puberal.

Diversos trastornos endocrinos pueden producir hipogonadismo hipogonadotrófico, entre ellos el hipotiroidismo adquirido es una de las causas más frecuente. Otras causas son el déficit de hormona de crecimiento particularmente cuando es parcial, la diabetes mellitus, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Hipopituitarismo. El trastorno puede ser congénito (por defectos de desarrollo del SNC) o adquirido. Si el trastorno es congénito los pacientes se presentarán con facies inmadura, mal ritmo de crecimiento, índice peso/talla en rango de sobrepeso u obesidad, con distribución de grasa de predominio troncal, evidencias clínicas de hipotiroidismo y/o hipocortisolismo y/o diabetes insípida y micropene. Dentro de los defectos de la línea media del hipotálamo, es importante recordar la displasia septo-óptica, producida por una malformación del prosencéfalo. Se caracteriza por compromiso del nervio óptico (ceguera parcial o total, nistagmo pendular) e hipopituitarismo.

El hipopituitarismo aún sin compromiso de gonadotrofinas, al igual que la deficiencia aislada de hormona de crecimiento, puede producir retraso puberal, la cuál se iniciará espontáneamente cuando la edad ósea esté entre los 11 a 13 años.

En las formas adquiridas es indispensable descartar tumores del SNC. Los tumores hipotálamo-hipofisarios, al igual que los defectos del desarrollo del SNC, habitualmente afectan la secreción de otras hormonas hipofisarias, especialmente hGH, TSH y vasopresina, de modo que en general son niños con mal ritmo de crecimiento y diabetes insípida (polidipsia y poliuria), con o sin evidencias de hipertensión endocraneana y/o compromiso de campo visual. El craneofaringeoma es el tumor cerebral más frecuente asociado a disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Hiperprolactinemia. El aumento de prolactina (PRL) es una causa poco frecuente de hipogonadismo en la adolescencia. Además de retraso en el inicio o progresión puberal, la hiperprolactinemia puede producir amenorrea y/o galactorrea. El mecanismo a través del cual el aumento de PRL produce trastorno del desarrollo es múltiple, ejerciendo su efecto a nivel gonadal, hipofisario e hipotalámico. Habitualmente este aumento es secundario a un adenoma productor de PRL (prolactinoma), aunque cualquier tumor que comprima el tallo hipofisario, puede producir alza de prolactina. Numerosas drogas, que disminuyen la dopamina o bloquean sus receptores producen hiperprolactinemia funcional, tales como reserpina, alfa-metildopa, fenotiazinas, butirofenonas, metoclorpramida, sulpiride, estrógenos entre otras. También puede observarse hiperprolactinemia en hipotiroidismo e insuficiencia renal. En general, niveles plasmáticos de prolactina menores de 100 ng/ml son funcionales; entre 100 y 250 ng/ml orientan a un microadenoma y niveles mayores a un macroadenoma (mayor de 10 mm de diámetro). Una vez descartada la posibilidad de hipotiroidismo, insuficiencia renal y uso de drogas como causa de la hiperprolactinemia, debe realizarse TAC o resonancia nuclear magnética de cerebro para descartar la causa orgánica. El tratamiento de primera elección, incluso en los macroprolactinomas, es el uso de agonistas de dopamina, con lo que se disminuyen los niveles plasmáticos de PRL y se reduce el tamaño tumoral. La única excepción para esta conducta terapéutica, son los macroprolactinomas con compromiso de campo visual, en cuyo caso la cirugía es prioritaria.

Déficit aislado de gonadotrofina o síndrome de Kallmann. Es un cuadro congénito,

producido por un defecto en la migración de las neuronas neurosecretoras desde la placa olfatoria al hipotálamo medio basal, lo que se traduce en un déficit parcial o total de la secreción de LHRH. Puede ser esporádico o familiar. Las formas familiares habitualmente tienen herencia autosómica dominante, aunque también se han descrito con herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Afecta 4 veces más a hombres que mujeres. Tiene una prevalencia aproximada de 1/7500 hombres y 1/50000 mujeres. Debe sospecharse en pacientes con retardo puberal, sin compromiso de la talla, que pueden o no presentar: hipo o anosmia, defectos de la línea media facial (incisivo único, paladar ojival, labio leporino) e hipoacusia o sordera neurológica, y menos frecuentemente acortamiento del cuarto metacarpiano y malformaciones cardíacas o renales. Durante la niñez, pueden presentar microfalo (< de 2 cm de largo al nacer o < de 2.5 DS para edad) y/o criptorquidea. En edad puberal el tamaño testicular se correlaciona con el grado de déficit de LHRH. Las proporciones corporales inicialmente normales se hacen eunucoides a medida que avanza la edad. La adrenarquia se presenta a una edad normal. La resonancia nuclear magnética de cerebro puede mostrar hipoplasia o aplasia de los bulbos y/o cintillas olfatorias, aunque en alrededor de un 10% es normal. El diagnóstico diferencial con el retraso constitucional es difícil, y en general puede hacerse cuando el paciente llega a una edad ósea de 11 a 13 años, puesto que pacientes con retraso constitucional estimulados en forma aguda con LHRH, presentan una respuesta puberal de LH, no así los déficit de gonadotropinas, que requieren estímulos prolongados para responder. Este patrón de respuesta sugiere que la falla es hipotalámica.

Otros cuadros de tipo genético que pueden presentar hipogonadismo hipogonadotrófico son los síndromes de Prader-Willi y Laurence-Moon-Bield. El primero se caracteriza por obesidad marcada, hipotonía, talla baja, manos y pies pequeños e intolerancia a los hidratos de carbono; es de presentación esporádica. El síndrome de Laurence-Moon-Bield tiene una herencia autosómica recesiva, y clínicamente se presenta con obesidad, retardo mental, polidactilia y retinitis pigmentaria.

Hipogonadismo Hipergonadotrófico (Falla gonadal).



Figura 1



Figura 2

Pacientes de 15 años, portadoras de Síndrome de Turner

De los hipogonadismos hipergonadotróficos en la mujer, la causa más frecuente es el síndrome de Turner. Es un trastorno esporádico que tiene una incidencia de 1/2500 a 1/10000 recién nacidas. El cuadro clásico (45,X) se caracteriza por talla baja, infantilismo sexual por gónadas disgenéticas y una serie de estigmas físicos: ptosis palpebral, micrognatia, boca de pescado, paladar ojival y anomalías dentales, orejas y pelo de implantación baja, cuello ancho y corto, tórax en escudo con areolas separadas, anomalías cardíacas (coartación de la aorta, estenosis aórtica, válvula aórtica bicúspide), malformaciones renales, gastrointestinales (telangectasias, hemangiomatosis, enfermedad

inflamatoria) y esqueléticas (cúbito valgo, acortamiento de cuarto metacarpiano, escoliosis, entre otras). Tendencia a presentar enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes

mellitus). La inteligencia es normal, aunque pueden tener algunos problemas en la percepción temporo-espacial, coordinación viso-motora y habilidad matemática. Otro problema frecuente y que afecta el rendimiento escolar es el desarrollo de hipoacusia de conducción y neurosensorial, que siempre debe descartarse. Sólo el 60% tienen el cuadro clásico, el resto son mosaicos o alteraciones estructurales del cromosoma X. Estas pacientes tienen manifestaciones clínicas menos evidentes, siendo lo más constante la talla baja y grados variables de falla ovárica, desde una pubertad de inicio normal, con ciclos menstruales durante meses y posteriormente presentar una menopausia precoz (Figuras 1 y 2). El diagnóstico se hace con cariotipo.

Disgenesia gonadal pura. Son mujeres con infantilismo sexual, el cariotipo puede ser 46, XX o 46,XY sin anomalía cromosómica identificable. Pueden ser de presentación esporádica o familiar. La disgenesia gonadal 46,XX, son mujeres con talla normal, genitales internos y externos femeninos normales. Habitualmente no inician pubertad, aunque ocasionalmente, en las formas incompletas las gónadas pueden producir estrógenos o testosterona. Si producen estrógenos habrá desarrollo mamario, iniciar algunos ciclos, y posteriormente presentar una amenorrea secundaria. Si producen testosterona, manifestarán grados variables de virilización (hipertrofia de clítoris, hirsutismo, acné).

Las mujeres con disgenesia gonadal 46,XY, tienen talla normal o grande, hábito eunucoide, genitales externos e internos femeninos. La formas incompletas pueden dar grados variables de ambigüedad genital. La presencia del Y, aumenta significativamente el riesgo de gonadoblastoma, de modo que está indicada la gonadectomía profiláctica. Se puede transmitir en forma autosómica dominante, autosómica recesiva y más habitualmente ligada al cromosoma X.

La ooforitis autoinmune es una causa infrecuente de retraso puberal, generalmente se presenta como amenorrea secundaria y menopausia precoz. Habitualmente se asocia a otras enfermedades autoinmunes, especialmente insuficiencia suprarrenal,

aunque también se puede presentar concomitante a hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, hepatitis crónica, candidiasis mucocutánea, vitiligo, alopecia y síndromes de malabsorción intestinal. Raras veces se demuestra falla ovárica autoinmune antes de los 20 años. Se han descrito diversos anticuerpos, algunos órganos específicos, otros contra el citocromo P450 donde se sintetizan enzimas de la esteroidogénesis. La terapia con glucocorticoides puede temporalmente mejorar la función ovárica.



Figura 3
Adolescente de 15 años, con hábitos eunucoides, ginecomastia, testículos de 2 ml, escaso vello púbico.

pubertad. En etapa puberal, el diagnóstico se plantea en pacientes con ginecomastia, grados variables de virilización (crecimiento peneano y vello púbico), pero con testículos pequeños, de consistencia firme (Figura 10). La cromatina de Barr es positiva y el cariotipo más frecuente es 47,XXY, pudiendo tener múltiples X e Y.

En ambos sexos se ha observado un aumento de la prevalencia de falla gonadal secundaria al efecto citotóxico de la quimioterapia y/o radioterapia, como resultado de una mayor

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrófico es el síndrome de Klinefelter. Ocurre en uno de cada 600 recién nacidos varones, y posee una incidencia de 1 en 1000 en población masculina. En la etapa prepuberal se puede sospechar en pacientes con testículos no descendidos o pequeños y/o con micropene, con talla mayor que lo esperado para la carga genética y relación segmento superior/inferior disminuido, incluso antes de la

sobrevida de los pacientes con cáncer. En relación a radioterapia, una dosis de 4 Gy sobre los ovarios produce 30% de esterilidad en mujeres jóvenes y 100% en las mayores. La quimioterapia usada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, al igual que los compuestos nitrosos empleados en tumores cerebrales, producen extenso daño de las células germinales en ambos sexos.

El análisis de las otras causas de hipogonadismo exceden el objetivo de esta presentación, pero están muy bien descritas en la bibliografía sugerida.

Enfoque del paciente con retraso puberal

La historia y examen físico deben estar orientados a descartar enfermedades crónicas, secuelas de injurias sobre SNC (hipóxica, traumática, infecciosa, radio o quimioterapia), trastornos del apetito, exceso de ejercicio, trastornos psicológicos, antecedente de criptorquidea, uso de drogas, manifestaciones de hipertensión endocraneana (cefalea, trastornos visuales) o de compromiso neurohipofisario (polidipsia, poliuria, nicturia, enuresis secundaria) e hipotiroidismo. Se debe objetivar la velocidad de crecimiento y conocer edad de menarquia de la madre, estirón puberal del padre y de hermanos, historia familiar de retraso puberal y/o infertilidad, hiposmia o anosmia.

El examen físico debe evaluar: talla, índice de masa corporal, relación de los segmentos corporales, envergadura (no debe exceder más de 5 cm la talla, de lo contrario se está frente a un hábito eunucoide característico de los hipogonadismos); buscar estigmas de disgenesia gonadal u otros síndromes genéticos; manchas color café con leche en la piel (neurofibromatosis); vitiligo (enfermedad autoinmune); pigmentación patológica (déficit enzimáticos suprarrenales); evaluar olfato y examen neuro-oftalmológico (fondo de ojo, agudeza visual y campimetría por confrontación). Buscar la presencia de bocio, galactorrea, de ginecomastia; evaluar tamaño testicular y peneano en el varón. Consignar diámetro de las glándulas mamarias y aréolas en las niñas. Si el retardo puberal se asocia a retraso de crecimiento deben descartarse enfermedades crónicas endocrinas y no

endocrinas. Testes pequeños y ginecomastia orientan a Klinefelter.

La evaluación de laboratorio debe incluir exámenes orientados a descartar desnutrición, enfermedades crónicas (sistémicas y endocrinas) y mediciones basales de gonadotrofinas (FSH, LH), estradiol o testosterona.

El diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico fácilmente se establece al encontrar FSH y LH basalmente elevadas concomitante con esteroides sexuales bajos. Sin embargo el diagnóstico diferencial entre retraso constitucional e hipogonadismo hipogonadotrófico es difícil de precisar, sobre todo si se emplean RIA convencionales para determinar FSH y LH, puesto que éstos no discriminan entre hipogonadismo hipogonadotrófico y pubertad inicial. La determinación de LH matinal con RIA ultrasensible permite diagnosticar una pubertad inicial. El incremento > de 7.5 UI/L de LH (RIA convencional policlonal) posterior a la administración de 100 ug de LHRH, precede a los signos físicos de maduración sexual en menos de un año. En el varón una testosterona a las 8 AM > de 20 ng/dl predice crecimiento testicular (> de 4 ml) dentro de los próximos 15 meses en el 100% de los casos.

En los pacientes con retraso constitucional, la adrenarquia también se atrasa en relación a su edad cronológica, no así en los déficits de gonadotrofinas, de modo que si se mide DHEA-S (andrógeno exclusivamente de origen suprarrenal y marcador de la adrenarquia), generalmente está bajo en pacientes con retraso constitucional y normal en los déficit de LHRH.

Diversos estudios dinámicos han sido propuestos para discriminar entre retraso constitucional y déficit de gonadotrofinas (respuesta de PRL a TRH, a metoclorpramida, a domperidona, respuesta de LH a LHRH sensibilizado con LHRH agonistas, entre otros), sin embargo los resultados han sido inconsistentes.

A veces se requieren años de observación para establecer el diagnóstico diferencial, en general ausencia de caracteres sexuales o falta de

respuesta de LH a LHRH a los 18 años, es altamente sugerente de deficiencia aislada de gonadotropinas.

Tratamiento del retraso puberal

En el varón con retraso puberal constitucional, el tratamiento sólo está indicado si el paciente tiene problemas psicológicos y no presenta evidencias de virilización a los 14 años. Se puede tratar durante un período de tres a seis meses con dosis bajas de enantato de testosterona u oxandrolona, con lo que mejora transitoriamente su velocidad de crecimiento, se logra cierto grado de virilización y no se compromete su talla final. Las niñas, en general se ven menos afectadas psicológicamente, por lo que habitualmente no necesitan terapia de sustitución; si el retraso es muy importante, se pueden usar dosis bajas de etinil estradiol por tres a seis meses y luego observar la evolución.

En los hipogonadismos hipo o hipergonadotróficos, se deben administrar esteroides sexuales en dosis crecientes para llegar a la dosis total en dos a tres años, tratando de imitar el curso normal de la pubertad. En pacientes con déficit de gonadotropinas, debe igualmente efectuarse un tratamiento con esteroides sexuales, y en el momento que deseen fertilidad usar LHRH en pulsos mediante bombas de infusión.

El tratamiento del retraso puberal es de resorte del especialista.