

PUBARCA PRECOZ

Dres. Gabriela Guercio, Marco A. Rivarola y Alicia Belgorosky
Editoras Dras. Roxana Martinitto y Liliana Campmany

PUBARCA Y ADRENARCA NORMAL

Concepto

La **pubarca** se refiere a la aparición del vello sexual dependiente de andrógenos en ambos sexos. La pubarca normalmente se desarrolla al mismo tiempo o posteriormente a la aparición de los signos puberales (telarca en la niña y aumento del volumen testicular en el varón) aunque en un pequeño porcentaje de casos puede preceder a los mismos¹.

La pubarca debe diferenciarse del término adre-narca. La **adre-narca** o maduración sexual de los andrógenos adrenales se refiere a un fenómeno bioquímico que ocurre en los primates superiores durante el período prepuberal tardío, caracterizado por el aumento progresivo de los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) sin un aumento concomitante del cortisol². Este evento fisiológico acontece en el humano entre los 6 y 8 años de edad cuando se desarrolla la zona reticularis en la corteza adrenal¹. Si bien se han propuesto varias hipótesis, el mecanismo de este fenómeno no se conoce aún, como así tampoco su implicancia fisiológica²⁻³. La adre-narca ocurre como un evento independiente de la secreción gonadotrófica y no parecería ser un paso limitante en el comienzo de la maduración gonadal o pubertad. Sin embargo, estos dos eventos están temporalmente ligados dado que en niños normales, la adre-narca es seguida de la pubertad luego de un período aproximado de dos años⁴.

El crecimiento del vello sexual (pubarca) en humanos está relacionado a la activación del receptor de andrógenos en el folículo piloso, siendo la testosterona y su metabolito, la dehidrotestosterona (DHT) los más potentes activadores. Debido a que el aumento en los niveles sé-

ricos de SDHEA suele estar sincronizado con el crecimiento del vello sexual⁵, los términos pubarca y adre-narca suelen ser utilizados como sinónimos. Si bien, la conversión periférica de SDHEA a testosterona y DHT puede estimular el desarrollo del vello axilar y pubiano, como así también el desarrollo de las glándulas apócrinas y sebáceas², la disociación entre la edad de inicio de la adre-narca y la aparición de la pubarca que se observa en muchas situaciones clínicas, sugiere que la gónada juega un rol importante en el desarrollo del vello sexual⁴. Se ha sugerido, que el desarrollo del folículo piloso estaría influenciado por la acción compleja de los esteroides gonadales y adrenales dependiendo esta del tipo de esteroide, su concentración local y posiblemente de componentes temporales que modifiquen el impacto del estímulo hormonal sobre el crecimiento del vello sexual⁵.

Si bien el rol de la adre-narca en la fisiología humana no está claramente establecido, se ha sugerido que los andrógenos adrenales al momento de la adre-narca también poseen efectos sobre la maduración esquelética durante la infancia, independientes de los esteroides gonadales⁵.

PUBARCA PRECOZ – ADRENARCA PREMATURA

Definición

La **pubarca precoz** es un término clínico usado para describir la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los varones en ausencia de otros signos de pubertad⁶.

Adre-narca prematura o **exagerada** se define como una elevación de los andrógenos suprarrenales encima de los valores normales prepuberales⁷⁻⁸.

La **pubarca precoz idiopática** es en general un evento autolimitado debido a una maduración temprana aislada de la glándula suprarrenal o adre-narca prematura con un moderado incremen-

Servicio de Endocrinología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

to en la secreción de andrógenos para la edad cronológica (pero adecuados a estadios puberales tempranos)⁶.

Si bien la etiología es incierta, estudios in vivo e in vitro sugieren un rol del sistema Insulina/Insulin Growth factors (IGFs) como factor etiológico del hiperandrogenismo en este cuadro⁹. La pubarca precoz se presenta más frecuentemente en el sexo femenino con una incidencia de 10:1 en relación a los varones.

La aparición de la pubarca puede estar acompañada o no de la aparición de vello axilar, olor apócrino y acné. Si bien puede ocurrir una aceleración transitoria del crecimiento y maduración esquelética, estos pacientes presentan en general un crecimiento, desarrollo puberal y talla final normales. Debido a ello, la pubarca precoz ha sido considerada como un fenómeno benigno. Sin embargo, ciertas niñas presentan al momento del diagnóstico insulina resistencia y alteraciones en el perfil lipídico asociadas a la misma⁹. Así mismo, el seguimiento a largo plazo de estas pacientes ha revelado una mayor incidencia de hiperandrogenismo ovárico y disfunción ovulatoria en la adolescencia¹⁰.

Existe una vinculación entre la pubarca precoz con adrenarca exagerada y el riesgo de padecer enfermedades crónicas en la vida adulta. La pubarca precoz con adrenarca exagerada, el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo ovárico están asociados a un menor peso al nacer¹⁰ y se ha sugerido que la restricción del crecimiento fetal podrían influenciar el desarrollo de varias alteraciones del adulto tales como la obesidad central, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular¹¹ a través de una re-programación de múltiples vías metabólicas que pueden llegar a tener consecuencias desfavorables para la salud a largo plazo¹².

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En la evaluación de un niño con pubarca precoz, es importante descartar enfermedades que lleven a un exceso de andrógenos de origen adrenal, gonadal o más raramente exógeno.

El exceso de andrógenos debe considerarse ante la presencia de otros signos de virilización como hipertrofia de clítoris o aumento del tamaño del pene, aceleración del crecimiento y la maduración esquelética¹³.

1) En ambos sexos deben considerarse los siguientes diagnósticos diferenciales:

A) Defectos en la esteroidogénesis adrenal (Hiperplasia Suprarrenal Congénita): en las niñas, la pubarca precoz puede ser el primer signo de la deficiencia no clásica o de comienzo tardío de la enzima 21-hidroxilasa (14) y menos

frecuentemente de las enzimas 11 β -hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa. En los varones, la condición más frecuente a diferenciar es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) virilizante simple debida a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa donde la pubarca precoz suele ser el primer signo de exceso de andrógenos.

- B) Tumores adrenales virilizantes o mixtos. En este último caso pueden existir signos de hiper-cortisolismo (Síndrome de Cushing).
- C) Tumores gonadales virilizantes ováricos y testiculares.
- D) Pubertad precoz verdadera: como mencionamos previamente, en ciertos casos la pubarca puede ser la primera manifestación del inicio de la pubertad gonadal y preceder al desarrollo de los signos clínicos de la pubertad.
- E) Enfermedad de Cushing: el hiperandrogenismo es consecuencia de la estimulación adrenal secundaria al exceso de ACTH. Pueden existir otros signos de hiper-cortisolismo.
- F) Resistencia primaria al cortisol: comprende un raro síndrome debido a la mutación en el receptor de glucocorticoides que cursa con hiper-cortisolismo, hiperandrogenismo y virilización debido a la excesiva estimulación adrenal por ACTH sin síntomas de síndrome de Cushing.
- G) Administración exógena de esteroides o efectos secundarios de diferentes tratamientos (drogas anabolizantes como ej. Oxandrolona, fármacos utilizados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central como las fenitoínas).

2) En el varón deben considerarse entre los diagnósticos diferenciales la producción testicular de andrógenos secundaria a una mutación activante del receptor de LH (Testotoxicosis), a un Coriocarcinoma central o periférico secretor de β hCG (acción LH-símil) o más raramente al Síndrome de McCune-Albright (mutación activante de la subunidad α de la proteína-G que causa hiperfunción glandular endócrina).

3) En la niña, si bien resulta infrecuente, puede considerarse la presencia de un tumor productor de β hCG que cause ligera virilización por acción LH símil estimuladora de la producción de andrógenos en la teca ovárica.

EVALUACION DIAGNOSTICA

Ante un niño/a prepúber con pubarca precoz deben evaluarse detenidamente el peso, la talla y la velocidad de crecimiento.

En la anamnesis es necesario preguntar antecedentes de enfermedades familiares como la HSC y la Testotoxicosis.

Al examen físico deben explorarse los caracteres sexuales secundarios según estándares de

Tanner y evaluar la presencia de otros signos de virilización. En el varón, es importante la palpación y estimación del volumen testicular dado que en los casos de producción de andrógenos no dependientes de gonadotrofinas, los testículos pueden ser pequeños (HSC, tumor productor de β hCG), asimétricos (tumor testicular) o disociados (testotoxicosis) con respecto al grado de virilización. La exploración general debe incluir la palpación abdominal y la valoración neurológica.

Los estudios de imágenes y las pruebas hormonales de laboratorio son útiles para establecer un diagnóstico correcto en los dos sexos. La edad ósea debe solicitarse para evaluar el impacto androgénico sobre la maduración esquelética. El estudio ecográfico permitirá evaluar el área adrenal, ovárica y testicular.

Debido a que la etiología de la pubarca precoz idiopática es desconocida, el diagnóstico se apoya en la detección de una moderada elevación de la concentración de SDHEA en suero y la exclusión de las alteraciones mencionadas previamente.

Debe tenerse en cuenta que los niveles séricos de DHEAS se modifican con la edad en ambos sexos⁷⁻⁸.

Dependiendo de las posibles etiologías se determinarán la concentración sérica de gonadotrofinas, 17 hidroxiprogesterona (17OHP) y otros esteroides para la valoración de la función adrenal y gonadal.

Para el diagnóstico de HSC no clásica puede ser necesario la realización de la prueba de respuesta de la 17OHP sérica al estímulo con ACTH exógena. Se considerará la determinación de β hCG y otros marcadores tumorales en el caso de tumores secretores.

En todo paciente con exceso de andrógenos es necesario evaluar los niveles de insulina en ayunas, la resistencia a la insulina mediante la utilización de los índices derivados de las determinaciones de insulina y glucemia en ayunas (Ej. HOMA) y el perfil lipídico dado que como hemos mencionado previamente, estas alteraciones pueden aparecer tempranamente en la infancia.

En casos seleccionados, como la HSC, la Testotoxicosis o el Síndrome de McCune-Albright, el estudio molecular del gen involucrado en la patología es una herramienta valiosa para confirmar el diagnóstico.

COMENTARIO FINAL

El crecimiento del vello pubiano y la secreción de andrógenos adrenales fueron considerados como eventos fisiológicos triviales, y la pubarca pre-

matura como una desviación menor de la normalidad. Hasta el presente, el desarrollo de la adrenarca normal y prematura representan uno de los inquietantes misterios de la Endocrinología. Sin embargo, las múltiples etiologías subyacentes a la aparición precoz del vello pubiano obligan a una evaluación minuciosa y detenida y cambian nuestro concepto actual en relación a este signo por lo que se sugiere una consulta temprana al Pediatra Endocrinólogo.

Finalmente, la vinculación del exceso de andrógenos con la enfermedad en la vida adulta obliga a una evaluación integral y un seguimiento a largo plazo de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Biro FM, Lucky AW, Simbarti LA Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J Pediatric* 2003; 142:643-646.
2. Auchus RJ, Rainey WE Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinology* 2004; 60:288-296.
3. Dardis A, Saraco N, Rivarola MA, Belgorosky A Decrease in the expression of the β 3hydroxysteroid dehydrogenase gene in human adrenal tissue during prepuberty and early puberty: implication to the mechanism of adrenarche. *Pediatr Res* 1999; 45:384-388.
4. Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:548-556.
5. Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crigler JF, Mansfield MJ, Bode HH, Boepple PA, Kushner DC, Crowley Jr WF Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J Clin Invest* 1986; 77:121-126.
6. Ibañez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Allisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:254-257.
7. Guercio G, Rivarola MA, Chaler M, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the GH/IGF-1 axis, insulin sensitivity and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1162-1169.
8. Guercio G, Rivarola MA, Chaler M, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the GH/IGF-1 axis, insulin sensitivity and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1389-1393.
9. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE Elevated free IGF-1 levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:398-403.
10. Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher F Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3558-3562.
11. Gillman MW. Developmental origins of health and disease *N Engl J Med* 2005; 353:1848-1850.
12. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JS, Robinson JS Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life *Lancet* 1993; 341:938-941.
13. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarca Normal y Prematura. *Endocrinología Pediátrica Online* (www.endopedonline.com.ar) 2006; Número 9.
14. Dacou-Voutektakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1570-74.