

## CASOS CLINICOS

### Pubertad precoz en un lactante de diez meses, tratada con análogos LHRH

J. SÁNCHEZ MARTÍN, J. B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, G. DE LA MATA FRANCO,  
J. G. PARDO GARCÍA, C. ARNEMANN REY y A. AVELLANOSA ARNAIZ

RESUMEN: Los autores analizan el resultado del tratamiento con análogos LHRH-Depot, en una niña de diez meses de edad, con una pubertad precoz idiopática. Se destaca la precocidad del inicio de su cuadro clínico a los 5 meses y la excelente tolerancia y respuesta al tratamiento. Los aspectos más interesantes han sido la rápida respuesta de los caracteres sexuales, la disminución de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, después de 18 meses de terapéutica. PALABRAS CLAVE: PUBERTAD PRECOZ IDIOPÁTICA. ANÁLOGOS LHRH.

PUBERTY PRECOCIOUS IN A 10-MONTH OLD INFANT. LHRH ANALOGUES TREATMEN.(SUMMARY): The authors analyze the result of the treatment with LHRH-Depot analogues in a 10-month-old girl with idiopathic precocious puberty. They underline the precocity of the beginning of her clinical signs (5 month-old) the excellent tolerance and response to the treatment. The most interesting aspects, after 18-month treatment period, have been the rapid response in the sexual signs, the reduction of growth velocity and osseous age. KEY WORDS: IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY. LHRH ANALOGUES.

#### INTRODUCCIÓN

Estamos asistiendo a una revisión de las causas y del tratamiento de la pubertad precoz (PP), el mejor conocimiento del funcionalismo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la incorporación de análogos LHRH a la terapéutica y las nuevas técnicas de TAC y RNM de alta resolución, están cambiando algunos de nuestros conceptos clásicos.

En general se admiten tres grandes grupos de pubertad precoz, la pubertad precoz central, la PP periférica y la PP combinada o mixta. *La pubertad central* se produce por la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, por

mecanismos similares a los de la pubertad normal. Clásicamente se viene admitiendo que la mayoría de las pubertades precoces centrales en niñas son idiopáticas, pero los trabajos de CACCIARI (1), con técnicas de alta resolución, demuestran que un 33 % de sus enfermos estudiados tenían hamartomas pequeños, quistes del tercer ventrículo o gliomas. *La pubertad precoz periférica o pseudopubertad* de algunos autores no implica la activación de eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, resulta del incremento de los esteroides sexuales, y por tanto es una pubertad precoz gonadotrófica independiente (PPGI) y está representada fundamentalmente por los tumores de la gónadas, el Síndrome de Mc Cune

Albrigght y la pubertad precoz familiar en varones. Las *formas combinadas* resultan también de una estereogénesis sexual producida por las suprarrenales y a la vez por activación del eje hipofiso-suprarrenal como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita.

En el año 1981 se comenzó a conocer el efecto inhibitor y desensibilizante de los análogos LHRH del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en niños afectos de PP, CROWLEY (2) COMITE (3).

En el año 1986, se dan a conocer los primeros resultados del tratamiento de 6 niños con PP tratados con análogos LHRH durante 4 años, COMITE y CASSORLA (4). La respuesta inhibitoria sobre las gonadotropinas y la mejoría en la estimación de la talla definitiva fueron las conclusiones más interesantes.

En los últimos años estamos asistiendo a una numerosa bibliografía y experiencia sobre el uso de análogos por distintas vías terapéuticas y a una mejoría en las expectativas de la talla definitiva de estos pacientes. RODRÍGUEZ ARNAO y col. (5) PESCOVITZ (6), LEE y PAGE (7).

Nuestro interés es comentar la respuesta al tratamiento con análogo LHRH-Depot (Décapeptyl) durante año y medio, de una niña de 10 meses de edad, portadora de PP idiopática.

#### CASO CLÍNICO

Lactante de 10 meses de edad, procedente de embarazo que cursó con normalidad, no ingestión de medicamentos durante el mismo, parto a las 40 semanas según última regla, por cesárea por falta de dilatación. Peso al nacer de 3,520 Kgrs. Padres sanos, 46 años ambos, tercera de una serie de tres. Dos abortos entre la 2.<sup>a</sup>

y 3.<sup>a</sup> hija. Alimentación reglada por su Pediatra, actualmente come de todo, normal para su edad. Calendario vacunal completo para su edad.

No se recogen datos de administración de hormonas ni otros medicamentos, ni aplicación de pomadas.

Consultan por notar a la niña tumefacción mamaria, prácticamente desde que nació, aunque según refieren los padres ha aumentado en las últimas semanas. A los 4 meses de edad, aprecian flujo vaginal sonrosado, que se ha repetido hace unos 15-20 días. Asimismo, en la actualidad presenta de nuevo flujo vaginal rojo-sonrosado. La notan vello pubiano desde los 6-7 meses de edad. La ganancia de peso y talla ha sido normal para su edad.

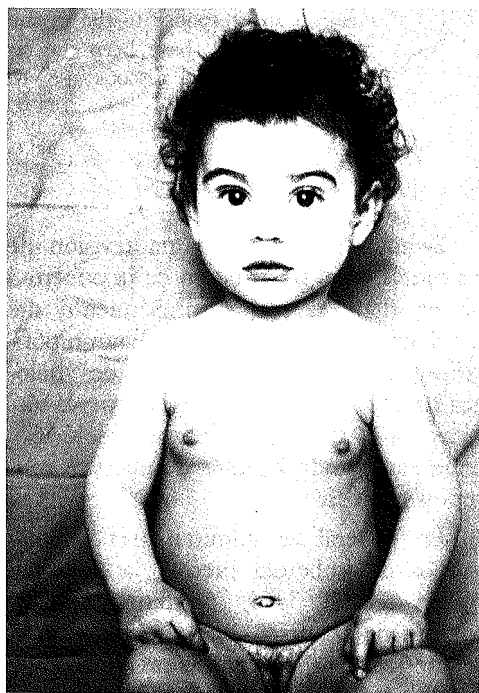


FIG. 1. Aspecto general. Desarrollo mamario y vello pubiano

La exploración clínica pone de manifiesto un lactante con buena nutrición, buen estado general, tumefacción mamaria bilateral en estadio III de Tanner. Cráneo normal, con fontanela cerrada. Vello axilar incipiente. A.C.P. normal. Abdomen normal, con buena cantidad de panículo adiposo, no megalias. Vello pubiano, labios mayores manifiestos, así como labios menores y clítoris, en estadio II-III de Tanner. Boca y faringe normal.

Peso: 10,900 Kgrs. (P. 75-90). Talla: 80 cm. (Por encima de P. 97). Fig. 1.

#### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

*Sangre:* Hemograma, perfil general, perfil óseo y perfil tiroideo: Normales.

Hormona folículo estimulante (FSH): 6,4 y 3,2 mUI/ml (en niños, normal hasta 3 mUI/ml).

Hormona Luteinizante (LH): 1,5 y 2,1 mUI/ml (en niños, normal hasta 3 mUI/ml).

17 beta estradiol en suero: 25 pg/ml (en niños, normal hasta 25 pg/ml).

Estrona en suero: 46 pg/ml.

Cariotipo: Fórmula cromosómica 46 XX.

*Prueba dinámica de estimulación hipofisaria con LHRH:* Hormona luteinizante (LH): Basal: 4,4 mUI/ml; 20 minutos: 60,7 mUI/ml; 60 minutos: 46,6 mUI/ml.

Hormona foliculoestimulante (FSH): Basal: 6,5 mUI/ml; 20 minutos: 17,6 mUI/ml; 60 minutos: 20,8 mUI/ml.

*Orina:* Sistemático y sedimento normales. Urocultivo: Negativo. 17 Cetosteroides y 17 Hidroxicorticoides en orina de 12 horas: Normal.

*R.X. de cráneo:* Normal.

*T.A.C. craneal:* Normal.

*R.X. de carpo:* Edad ósea aumentada (3,5-4 años).

*Ecografía pelviana:* Útero grande, con línea endometrial gruesa y centrada.

*Frotis vaginal:* Mucosa vaginal en situación intermedia hormonalmente con I.M.: 0/85/15 (Perimenarquia).

*Fondo de ojo:* Normal.

**Juicio clínico:** Pubertad precoz.

#### **Evolución:**

Inicialmente se comienza tratamiento con acetato de Leuprolide (Nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de Gonadotropina de acción rápida) a la dosis de 20 microgramos por Kgr. durante 10 días consecutivos y posteriormente con el Superagonista de GnRh, Triptoreline (Decapeptyl) a la dosis de 1 mgr. por vía intramuscular cada 28 días.

A los 14 días de iniciado el tratamiento, presenta una nueva regla, si cabe más manifiesta que las anteriores, con acentuación de los caracteres sexuales.

Posteriormente, y de forma progresiva, los caracteres sexuales secundarios van retornando a una situación normal.

A las dos y cuatro semanas de iniciado el tratamiento, se realizan pruebas dinámicas de estimulación hipofisaria con LHRH, con los siguientes resultados:

Hormona Luteinizante: Basal: 0,8 y 1,6 mUI/ml. 20 minutos: 12,3 y 7,3 mUI/ml. 60 minutos: 3,3 y 2,9 mUI/ml.

Hormona foliculoestimulante: Basal: 1,7 y 1,1 mUI/ml. 20 minutos: 3,1 y 1,6 mUI/ml. 60 minutos: 2,3 y 1,4 mUI/ml. (Fig. 3).

Al año de tratamiento, muestra unos caracteres sexuales secundarios completamente normales para su edad, no ha vuel-

to a tener ninguna regla, la edad ósea es de 4,5-5 años, la velocidad de crecimiento en este año ha sido de 11 cm./año. El frotis vaginal es normal para una niña desde el nacimiento hasta la pubertad, con un I.M. de 100/0/0.

## COMENTARIOS

Nuestra enferma ha tenido una excelente respuesta y una buena tolerancia terapéutica. No hemos apreciado efectos secundarios y hemos asistido a una regresión de los caracteres sexuales secundarios, así como del útero, a los 3 meses de terapéutica. Se ha obtenido una detención de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea (Fig. 2).

La velocidad de crecimiento antes de iniciado el tratamiento había sido de 36

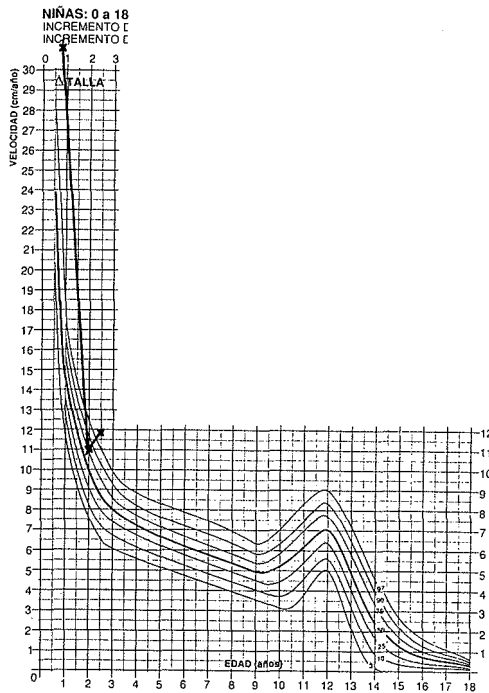


FIG. 2. *Velocidad de crecimiento*

cm. al año y después de iniciado el tratamiento de 11 cm. en un año. La edad ósea era de 4 años a los 10 meses de edad, y de 4,5 años a los dos años, es decir después de un año de tratamiento.

Hasta hace pocos años, la terapéutica de la PP estaba limitada al uso de progestágenos que inhiben la síntesis de gonadotropinas a través de un mecanismo de retroalimentación negativo hipotálamo-hipofisario. Aunque estos agentes producen regresión de los caracteres secundarios, no actúan interfiriendo la velocidad de crecimiento y el avance de la edad ósea, además de sus efectos secundarios.

No se conoce el verdadero mecanismo de acción de los análogos LHRH. Se especula sobre la inactivación o del bloqueo de los receptores hipofisarios, aunque también se hable de una interferencia en la actividad biológica de las gonadotropinas. Su buena tolerancia, el carácter reversible de su acción, junto a una presumible mejoría en la talla definitiva bajo su tratamiento, hace de los análogos la terapéutica de elección para las PP centrales e idiopáticas. Solamente una excepción a esta regla, la pubertad precoz idiopática gonadotropín independiente (PPIGI), en la que se han ensayado otras sustancias del tipo de Ketokonazol, con resultados eficaces (HOLLAND, F. J. (8)).

El mejor índice del control de estos enfermos lo constituye el nivel de estradiol plasmático, para evitar fenómenos de escape, haciendo una supresión completa y permanente del estradiol. Para esto es necesario aportar niveles altos de análogos LHRH y producir una verdadera castración.

Respecto a la etiología de la PP, según los criterios de CACCIARI (1), la edad inferior a dos años, la rapidez de instauración del proceso y los niveles muy elevados de las gonadotropinas, hablarían en favor de una causa secundaria, como pequeños ha-

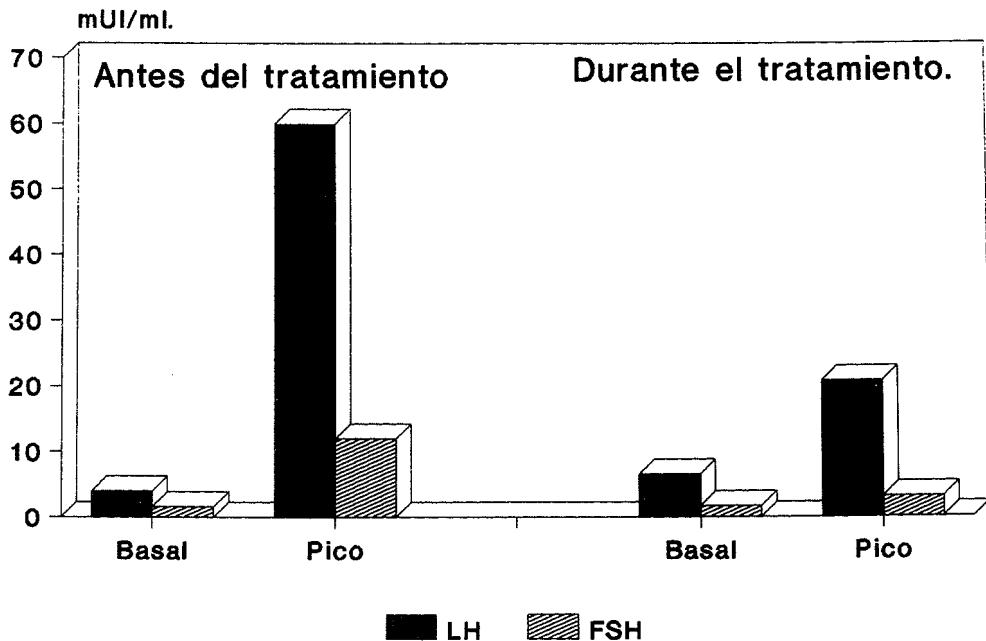


FIG. 3. Prueba de estimulación LHRH. Basal y pico de LH y FSH antes y durante el tratamiento

martomas, pero en nuestra paciente, a pesar de la precocidad de su inicio, hacia los 4-5 meses, y de la rapidez de instauración, no hemos podido hallar una causa orgánica.

Un aspecto interesante es el de la talla definitiva de estos enfermos, pues como señala STANNOPE (9) y WERDER (10), la disminución de la velocidad de crecimiento, y a la vez de la edad ósea, es muy probable que nos permita obtener aumentos netos de talla escasos. Al disminuir los esteroides sexuales bajo el tratamiento, se disminuye la secreción de somatomedina (IGF-1) y de la hormona de crecimiento,

por tanto se disminuiría la velocidad de crecimiento BRINSTEIN (11), RAPPAPORT (12). Necesitamos unos años de experiencia en este tipo de tratamientos, para valorar de una forma definitiva la expectativa en los aumentos de talla definitiva.

De confirmarse estos resultados, muy pronto surgirán otras múltiples aplicaciones de los análogos en Pediatría, niños en pubertad con talla baja, niños con hiperplasia suprarrenal virilizante, así como niños con déficit de GH y pubertad iniciada, todos podrían retrasar la fusión esquelética y prolongar su período de crecimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. CACCIARI, E.; FREJAVILLE, E.; CICOGNANI, A.; PIRAZZOLI, P.; FRANK, G., BÁLSAMO, A. y col.: *How many cases of true precocious puberty in girls are idiopathic.* J. Pediatr. 1983, 102: 357-360,

2. CROWLEY, W. F.; COMITE, F.; VALE, W.; RIVIER, J.; LORIAUX, D. L.; CUTLER, G. B.: *Therapeutic use of pituitary desensitization with long-acting LHRH agonist: A potential new treatment for idiopathic precocious puberty.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1981; 52: 270-2.
3. COMITE, F.; CUTLER, G. B.; RIVIER, J. y col.: *Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone.* N. Engl. J. Med. 1981; 305: 1546.
4. COMITE, F.; CASSORLA, F.; BARNES, K. M. y col.: *Luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty: long-term effect on somatic growth, bone maturation and height prediction.* JAMA, 1986; 255: 2.613-6.
5. RODRÍGUEZ ARNAO, M.; RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, I. G. y col.: *Utilidad terapéutica del agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas D-Trp-6-LHRH en el tratamiento de la pubertad precoz.* An. Esp. Pediatr. 1988; 29: 445-451.
6. PESCOVITZ, O. H.; MANASCO, P. K.; SUVIMOL, C.; JONES, J. M. y col.: *Six-year results of luteinizing hormone releasing hormone LHRH agonist treatment in children with LHRH-dependent precocious puberty.* J. Pediatr., 1989; 115: 105-108.
7. LEE, P.; PAGE, J. G.: *Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty.* J. Pediatr. 1989; 114: 331-324.
8. HOLLAND, F. J.; FISHMAN, L.; BAILEY, J. D.; ATILLA, T. A.; FAZEKAS, M.: *Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LHRH-analogue therapy.* New Engl. J. of Med., 1985; 312: 1.023-1.028.
9. STAHOPE, R.; PRINGLE, P. J.; BROOK, G. D.: *Growth hormones and sex steroid secretion in central precocious puberty treated with GnRH analogue.* Ac. Ped. Scand. 1988; 77: 525-530.
10. WERDER, E. A.; ILLIG, R.; ZACHMANN, M.; TORRESIN, T.; PRADER, A.: *Treatment of precocious puberty in girls with intranasal LHRH-agonist (Buserelin).* Pediat. Res. 1986; 20: 1185.
11. BRUNSTEIN, S.; CARA, J. F.; CUTLER, L.; WILLIAM, G. and RONSEWFIELD, R. L.: *Growth hormone deficiency impedes the rise in plasma insulin-like Growth factor-1 levels associated with precocious puberty.* J. Pediatr. 1989; 115: 64-68.
12. RAPPAPORT, R.; PREVOT, C.; BRAUNER, R.: *Somatomedin-C and growth in children with precocious puberty: a study of the effect of the level of growth hormone secretion.* J. Clin. Endocrinol Metab. 1987; 65: 1.112-7.