



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA DE LA
PUBARQUIA PRECOZ: AUXOLOGÍA,
DESARROLLO PUBERAL Y POSIBLES
PATOLOGÍAS ASOCIADAS.**

M^a Luisa Sancho Rodríguez*

*Médico residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet

**Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo**

CURSO ACADÉMICO 2015-2016

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

TUTORES:

Dra. Gloria Bueno Lozano

Dr. Antonio De Arriba Muñoz

Zaragoza, Septiembre 2016.

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

RESUMEN

Introducción: La pubarquia precoz (PP) es el desarrollo de vello púbico antes de los 8 años en mujeres y 9 años en varones, por lo general es una enfermedad benigna, pero puede ser el primer signo de una enfermedad subyacente.

Objetivo: Analizar la etiología y evolución de parámetros antropométricos, analíticos y de riesgo metabólico, en una cohorte de pacientes con PP.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, mediante revisión de historias clínicas de pacientes afectas de PP. Se evaluaron medidas antropométricas, edad ósea, analíticas y marcadores de metabolismo lipídico.

Resultados: Muestra de 92 pacientes (67 mujeres y 25 varones) con PP con edad media de $7,1 \pm 0,6$ años las mujeres y $8,3 \pm 0,7$ los varones. El 7,7% fueron pequeños para la edad gestacional (PEG). La edad ósea estaba acelerada ($1,2 \pm 0,1$ años). 21 pacientes fueron clasificados como PP idiopática (23%), 60 como adrenarquia precoz (65%) y 11 como hiperplasia suprarrenal congénita no clásica – HSCNC (9%). La pubertad se mostró adelantada en ambos sexos ($11 \pm 0,9$ años en varones vs $9,9 \pm 0,8$ años en mujeres), así como la edad de la menarquia ($11,8 \pm 1,1$ años) en relación a la población control, $p < 0,001$. La talla final alcanzada es próxima a la talla genética. Existe una correlación positiva entre IMC SDS, glucemia y c-LDL, así como tendencia a hiperinsulinemia.

Conclusiones: La causa más frecuente de PP es la adrenarquia precoz. Un 9% de los casos fue diagnosticado de HSCNC. Existe un adelanto puberal en ambos sexos, así como de la edad de menarquia. El crecimiento fue adecuado, alcanzando prácticamente su talla genética. La PP asociada a obesidad podría relacionarse con alteraciones analíticas de riesgo metabólico.

Palabras claves: adrenarquia, pubarquia, precoz, pubertad.

ABSTRACT

Background: Premature Pubarche (PP) is the development of pubic hair before the age of 8 in girls and 9 in boys and is generally thought benign in nature, but it can also be the first sign of underlying disease.

Objective: To analyse the etiology and the evolution of the anthropometric, analytical and metabolic risk parameters of a group of patients with PP.

Material and Methods: An observational, descriptive and analytical retrospective study, by means of reviewing the clinical medical history of patients affected by PP. Anthropometry, bone age, analyses and indicators of lipid metabolism were all evaluated.

Results: From a sample of 92 patients (67 female and 25 male) with PP, with an average age of $7,1\pm 0.6$ for girls and $8,3\pm 0.7$ for boys. The 7.7% were small for gestational age (SGA). There was an accelerated bone age (1.20 ± 1 years). 21 patients with PP were classified as idiopathic (23%), 60 as having premature adrenarche (65%), and 11 with non-classic congenital adrenal hyperplasia - NCSH (9%). Puberty was reached early in both sexes (at 11 ± 0.9 years old in the boys and $9,9\pm 0.8$ in the girls), as was menstruation age in females ($11,8\pm 1,1$ years old), in relation to the control group, $p < 0,001$. The stature finally reached is close to the genetic stature. There is a positive correlation between IMC SDS, blood sugar and c-LDL, just like a tendency towards hyperinsulinemia.

Conclusions: The most frequent cause of PP is premature adrenarche. 9% of cases were diagnosed with Non-classic Congenital Suprarenal Hyperplasia. Menstruation started early and both sexes reached puberty early. Growth was normal, more or less in line with genetic size. PP associated with obesity could be linked with analytical variations of metabolic risks.

Keywords: adrenarche, pubarche, premature, puberty

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
PP	Pubarquia precoz
PPI	Pubarquia precoz idiopática
AP	Adrenarquia precoz
HSCNC	Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
17OHP	17-hidroxiprogesterona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DA4	Androstenediona
IMC	Índice de masa corporal
PC	Pronóstico de crecimiento
TF	Talla final
TH	Talla genética o diana
PEG	Pequeño para la edad gestacional
AEG	Adecuado para la edad gestacional
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
SDS	Desviación estándar

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4.1. Diseño del estudio.....	17
4.2. Método.....	18
4.3. Análisis estadístico.....	22
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSIÓN.....	42
7. LIMITACIONES.....	48
8. CONCLUSIONES.....	49
9. FUTURAS INVESTIGACIONES.....	50
10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	51

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN: PUBARQUIA Y ADRENARQUIA

El término descriptivo pubarquia indica la aparición de vello púbico. Este proceso se considera prematuro cuando aparece antes de los 8 años en las chicas y de los 9 en los chicos⁽¹⁻⁵⁾. La aparición de vello púbico puede ser un hecho aislado o puede ir acompañado de vello axilar, piel grasa, acné y aumento del olor corporal. Sin embargo, no se acompaña de ningún otro signo de pubertad, virilización franca o avance anormal de la edad ósea (≥ 2 años). El vello sexual evoluciona lentamente, la velocidad de crecimiento puede estar aumentada en relación a la edad cronológica sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni sobre la talla final. El tamaño testicular y el de la mama permanecen, siempre, a nivel prepuberal debido a que los mecanismos desencadenantes de la pubarquia y gonadarquia son diferentes⁽⁶⁾.

La pubarquia precoz (PP) se ha considerado, generalmente, una condición benigna, que no afecta al inicio ni la progresión de la pubertad^(7,8). Sin embargo, en la actualidad se piensa que debe ser considerada como una entidad clínica diferente e incluida dentro del hiperandrogenismo prepuberal⁽³⁾, ya que puede ser el primer signo de una elevación precoz de los andrógenos adrenales (adrenarquia precoz), errores moderados de la esteroidogénesis adrenal (hiperplasia suprarrenal congénita no clásica), tumores gonadales o suprarrenales y pubertad precoz⁽⁷⁾.

El término adrenarquia se refiere a la maduración del desarrollo de la glándula adrenal, también conocido como la "pubertad" de la glándula adrenal; y se caracteriza por la activación de la producción de andrógenos suprarrenales, con el consiguiente aumento de dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), ambos productos de la zona reticular de la glándula adrenal⁽⁸⁾. Este proceso bioquímico de maduración de la función adrenocortical comienza normalmente a alrededor de los 6-8 años de edad y se asocia con el desarrollo morfológico de la zona reticular y los cambios en la expresión de algunas enzimas claves implicadas en la producción de andrógenos. La activación de la zona reticular precede a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal con la subsiguiente gonadarquia aproximadamente a los 2 años. Los signos clínicos de la acción de los andrógenos suprarrenales normalmente se observan después de la edad de 8 y 9 años en las niñas y los niños, respectivamente⁽²⁾.

La adrenarquia precoz (AP) hace referencia a la producción prematura de andrógenos adrenales y es la causa más frecuente de pubarquia. Generalmente aparece entre los 3 y los 8 años, aunque puede presentarse tan pronto como a los 6 meses de vida ⁽⁶⁾. La prevalencia varía considerablemente dependiendo de los criterios que se empleen y de la etnia de la población estudiada, siendo mayor la incidencia en los niños de etnia afroamericana ⁽⁹⁾. Presenta un claro predominio femenino (relación mujer/varón: 9/10:1)⁽¹⁰⁾ y se caracteriza por ser un fenómeno independiente de la pubertad. Los andrógenos adrenales están elevados para la edad, pero suelen ser adecuados a la etapa de desarrollo de vello púbico. El mejor indicador de adrenarquia es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), niveles de este metabolito superiores a 40-50 µg/dl se consideran indicadores de su inicio.

Tradicionalmente, la adrenarquia precoz se ha considerado como una variante normal del desarrollo sin consecuencias a largo plazo; sin embargo, una serie de estudios en niños con adrenarquia precoz proporcionan una evidencia creciente sobre la idea de que estas niñas podrían mostrar hiperinsulismo prepuberal, aumento de la incidencia de disfunción ovárica, hiperandrogenismo ovárico funcional, dislipidemia y obesidad en la adolescencia, de forma que la adrenarquia precoz puede preceder el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP) ^(5,6,8).

Es importante señalar que la adrenarquia precoz no es equivalente a la pubarquia precoz. De hecho, hay una cierta incongruencia en la literatura, donde la pubarquia precoz se utiliza a menudo como sinónimo de adrenarquia precoz. Esto es debido, en primer lugar, a que algunos estudios sólo consideran la aparición de vello púbico, ignorando la confirmación bioquímica de aumento de la producción de andrógenos suprarrenales. En segundo lugar, al limitar la atención al desarrollo exclusivo de vello púbico, ignoran otros signos de aumento de la acción de andrógenos, como son el vello axilar, acné y el olor corporal apocrino. En último lugar, algunos investigadores han definido AP muy estrictamente como la detección bioquímica de un aumento prematuro de la producción de andrógenos suprarrenales independientemente de la presentación clínica ⁽⁹⁾.

Por otro lado, la presencia de pubarquia no se debe confundir con el inicio de la pubertad, ya que esta se manifiesta en las niñas con la aparición del botón mamario y en los niños con el aumento del volumen testicular (≥ 4 ml de Prader) ⁽⁴⁾.

En la actualidad, las definiciones usadas para describir pubarquia y adrenarquia precoz son las siguientes ^(1,2,5,8-10):

- *Pubarquia precoz o prematura (PP)*: es la presencia de vello sexual púbico sin otros caracteres sexuales secundarios, en las niñas antes de los 8 años y en los niños antes de los 9 años de edad. A veces se acompaña también de axilarquia, acné, aumento del olor corporal y piel grasa. Cuando los niveles de andrógenos y la respuesta al test de estimulación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) son normales hablamos de *pubarquia precoz idiopática (PPI)*.

- *Adrenarquia prematura o precoz (AP)*: es la causa más frecuente de pubarquia precoz. También denominada *adrenarquia precoz idiopática*. Los andrógenos suprarrenales, particularmente la DHEA y el DHEAS, se encuentran moderadamente elevados para la edad cronológica; pero en la mayoría de los casos sus niveles son adecuados para el estadio de desarrollo de vello pubiano. El término *adrenarquia exagerada o hiperandrogenismo suprarrenal funcional* hace referencia a una variante de adrenarquia precoz en donde la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) al test de ACTH es mayor que en los casos de adrenarquia precoz idiopática o también, cuando los niveles de DHEAS o androstenediona (DA4) están por encima de los valores típicos observados en la adrenarquia o son elevados para la edad⁽¹¹⁾.

1.2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia no está bien establecida.

Una comprensión básica de la esteroidogénesis adrenal es importante para entender los trastornos derivados de un exceso precoz de andrógenos (figura 1). La corteza suprarrenal comprende tres zonas distintas: la zona glomerulosa exterior responsable de la producción de los mineralocorticoides, la zona fasciculada media encargada de la síntesis de glucocorticoides y la zona reticulada interior que produce el precursor fundamental de andrógenos DHEA.

Durante la vida fetal la glándula suprarrenal es mayor que el riñón tanto estructural como funcionalmente. Después del nacimiento, la zona reticular involuciona y para mediados de la niñez es en gran parte inactiva, secretando solamente pequeñas cantidades de DHEA y androstenediona. Sin embargo, desde los 6 años de edad, tanto en niños como niñas, existe un aumento en la actividad de la enzima 17,20-liasa con un aumento asociado en la secreción de andrógenos suprarrenales de la zona reticular⁽⁸⁾.

La esteroidogénesis adrenal se ve facilitada por la entrada de ésteres de colesterol en las células de la corteza suprarrenal a través del receptor scavenger B1 y su escisión por la lipasa sensible a hormonas, para producir colesterol libre, que posteriormente

entra en la mitocondria por la acción de la proteína STAR. Para la síntesis de novo de DHEA a partir del colesterol, se requieren dos enzimas existentes en el citocromo P450 (CYP), CYP11A1 (o P450scc) y CYP17A1. La CYP11A1 se encuentra en la mitocondria y se une la cadena lateral del colesterol, produciendo pregnenolona y se expresa igualmente en las tres zonas de la corteza suprarrenal durante la infancia. El CYP17A1 es una enzima microsomal cualitativa, que regula la síntesis de esteroides suprarrenales y ejerce dos actividades catalíticas distintas. Su actividad 17 α -hidroxilasa cataliza la producción de los precursores de glucocorticoides 17OHP y 17OH-pregnenolona. La actividad de la 17,20 liasa del CYP17A1 cataliza su posterior conversión a los precursores de andrógenos suprarrenales, androstenediona y DHEA, respectivamente. En el momento de la adrenarquia existe un incremento característico en la actividad de la 17,20 liasa, destacando que esta enzima tiene una preferencia 100 veces mayor por la 17OH-pregnenolona que sobre 17OHP; por consiguiente, en situación fisiológica, casi toda la síntesis de andrógenos procede a través de la DHEA, que, por lo tanto, se considera el principal precursor de andrógenos humano⁽⁹⁾.

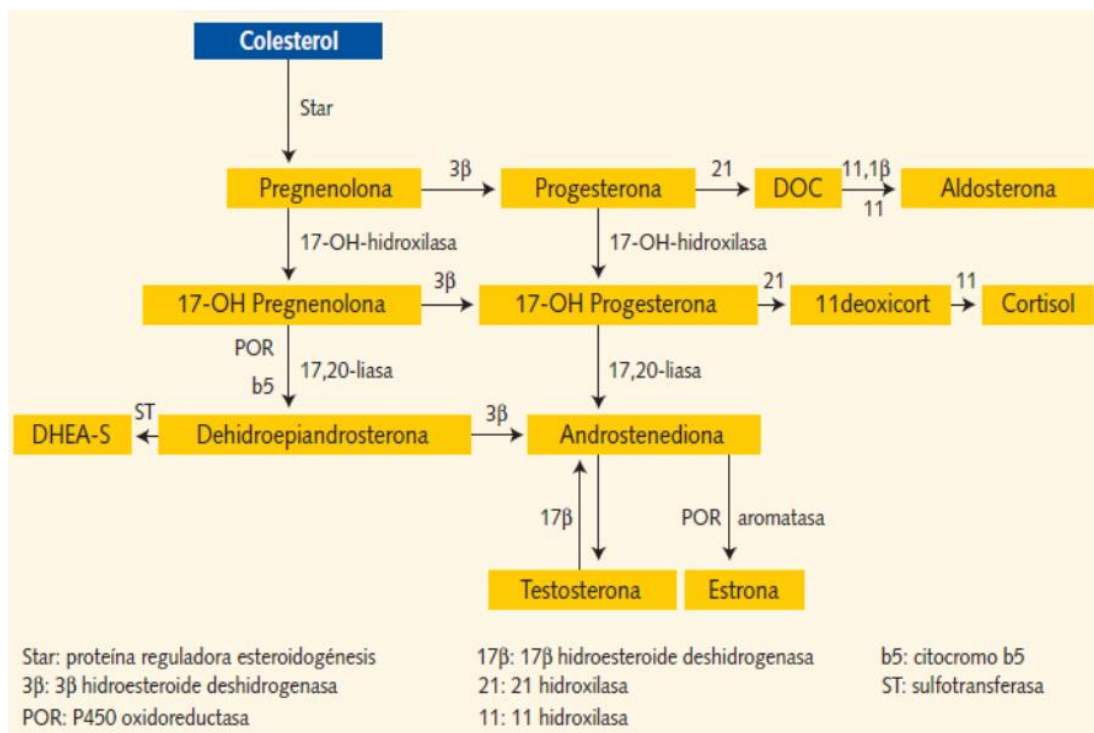


Figura 1. Esquema de las diferentes vías enzimáticas que participan en la biosíntesis de hormonas esteroideas en la glándula suprarrenal (4).

Actualmente la etiología exacta de la adrenarquia precoz es desconocida. El origen parece deberse a una activación del citocromo P450, en concreto de la CYP17A1, que

cataliza las reacciones de las enzimas 17-OH- α -hidroxilasa y 17,20-liasa que conducen a la síntesis de DHEA, su sulfato (DHEAS) y androstenediona (D4A) (figura 1). En la adrenarquia, parecen estar implicados potenciadores (oxidorreductasa P450, el citocromo b5) y modificaciones posteriores a la traducción del CYP17 (fosforilación de la serina) que conducen a un aumento de la actividad independiente de 17,20-liasa. La disminución de actividad de la zona reticular de otra enzima clave implicada en la esteroidogénesis, la 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β), también tiene un papel en la iniciación de adrenarquia. La 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa compite con CYP17A1 por los sustratos (pregnelona y 17OH-pregnelona), de forma que la disminución de su actividad conllevará un aumento de la síntesis de DHEA. De hecho, se ha evidenciado que el nivel de expresión de la 3 β es más bajo en las células de la zona reticulada, antes de que los signos clínicos de adrenarquia se produzcan (2,9).

Los DHEA, DHEAS y androstenediona son los andrógenos débiles (o precursores de andrógenos), que son convertidos a los andrógenos biológicamente más activos en tejidos periféricos. Entre las enzimas implicadas en el metabolismo periférico de los precursores de andrógenos se encuentran la 3 β , 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa (17 β), 5 α -reductasa y la dihidrotestosterona (DHT). Además de los andrógenos suprarrenales circulantes y de su conversión periférica, los signos clínicos de AP dependen también de la sensibilidad periférica del individuo determinados por la actividad del receptor de andrógenos (2).

Aunque los mecanismos exactos de este fenómeno no han sido del todo aclarados, parece que el tejido adiposo juega un papel destacado en la etiología presumiblemente multifactorial. La obesidad se ha asociado con una mayor producción prepuberal de precursores de andrógenos, habiéndose sugerido como factores para mediar este efecto de la obesidad la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), y la leptina (2).

Debido a que la mitad de los pacientes con PP tienen niveles de andrógenos normales, también se ha propuesto como posible mecanismo implicado una hipersensibilidad del folículo piloso a las hormonas esteroideas; de hecho en los últimos años se ha relacionado también la presencia de pubarquia precoz con polimorfismos del gen del receptor del IGF-I y del receptor androgénico, explicando la mayor sensibilidad de los folículos pilosos a las hormonas esteroideas^(5,12,13).

Trabajos recientes también han puesto de manifiesto la importancia de otros sistemas enzimáticos en la regulación de la síntesis de andrógenos suprarrenales,

aportando mutaciones en enzimas, como la cortisona reductasa y la DHEA sulfatotransferasa, como nuevas causas monogénicas de AP⁽⁹⁾.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la adrenarquia precoz típica o aislada la clínica se caracteriza por^(8,14):

- La aparición del vello pubiano de tipo sexual, que suele ser oscuro, liso o rizado y grueso, localizado en la cara interna de los labios mayores en las mujeres y en el escroto en los varones, pudiendo invadir ligeramente el pubis.
- El crecimiento del vello axilar también puede observarse.
- Es poco frecuente observar una hipertrichosis suave con el pelo fino sobre las extremidades y la espalda.
- El aumento de olor corporal, la piel grasa, y el acné, por lo general en forma de microcomedones, pueden estar presentes.
- El aumento del tamaño del clítoris o del pene están generalmente ausentes, y los testículos y el tamaño del pecho permanecen en la etapa prepuberal.
- Puede observarse una aceleración del ritmo de crecimiento, así como una edad ósea moderadamente acelerada (< 2 años), sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni sobre la talla final.

1.4. ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1.4.1. Anamnesis, exploración física y edad ósea

La evaluación de la PP comienza con una anamnesis y examen físico detallados, valoración del crecimiento y determinación de la edad ósea. En función de los resultados de esta evaluación inicial, se indicará la realización de otras pruebas complementarias.

A. Anamnesis: Ha de constar de los siguientes puntos:

- Antecedentes personales: antropometría al nacimiento (los recién nacidos con peso y/o longitud bajos para la edad gestacional tienen un riesgo aumentado de presentar adrenarquia precoz⁽⁸⁾), cribado endocrino metabólico (analizar los valores de la 17OHP para descartar hiperplasia suprarrenal congénita), evolución de peso y talla, ganancia de peso en la primera infancia (los recién nacidos con bajo peso al nacer que muestran un incremento rápido postnatal del mismo tienen un riesgo aumentado de presentar adrenarquia precoz y de presentar complicaciones metabólicas, como el síndrome de

ovario poliquístico y el síndrome metabólico⁽⁸⁾), ingesta de fármacos o administración iatrogénica de andrógenos (valproico, fenitoina, ciclosporina, azetazolamida, glucocorticoides, penicilamina) y otras enfermedades de interés (obesidad, hiperprolactinemia, insulino-resistencia, tumores suprarrenales y gonadales).

- Antecedentes familiares: Es importante conocer el desarrollo de la pubertad en los padres y familiares, así como la existencia de familiares con hirsutismo, problemas de fertilidad, trastornos menstruales, diabetes mellitus tipo 2, hiperandrogenismo e hiperplasia suprarrenal.

- Enfermedad actual: detallar síntomas, momento de aparición y rapidez de evolución (si es llamativa puede ser indicativa de neoplasia suprarrenal o gonadal).

B. Exploración Física:

- Datos antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Los niños/as que presentan pubarquia precoz aislada suelen ser más altos que sus compañeros al inicio de la pubertad, pero inician la pubertad a la misma edad y alcanzan una talla final igual⁽⁴⁾.

- Exploración genital: vello en labios mayores, vello perianal, vello pubiano. El vello púbico una vez aparecido sigue evolucionando de forma progresiva, completando su desarrollo. Tras el vello púbico puede aparecer la axilarquia, incluso en algunos casos es a la inversa. Es importante descartar clitoromegalia (su presencia sugiere niveles elevados de andrógenos y es siempre un hallazgo anormal) y masa testicular.

- Signos acompañantes:

- Hiperandrogenismo: piel y/o cabello graso, olor, axilarquia, acné, acantosis. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con la hipertrichosis (vello en zonas no andrógeno dependientes). La presencia de vello en zona andrógeno dependiente (hirsutismo), excluyendo la zona púbica, en épocas tempranas de la vida puede ser expresión de patologías serias, como por ejemplo, un tumor suprarrenal o gonadal⁽¹¹⁾.
- Puberales: mamas, volumen testicular.
- Palpación abdominal (descartar masas abdominales).

C. Edad ósea:

La estimación de la edad ósea es una prueba importante, de ahí la importancia de que sea determinada por un médico entrenado y con experiencia en su interpretación, como un radiólogo pediátrico o un endocrinólogo pediátrico.

Se considera que la edad ósea es adecuada a la edad cronológica cuando se encuentra entre -1 y +1 año para su edad cronológica.

En base a ella realizaremos la predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento.

Además de los datos clínicos reseñados previamente, el aumento de la producción de andrógenos adrenales produce un aumento de la velocidad de crecimiento y aceleración moderada de la edad ósea, ya que la edad ósea suele ser superior a la cronológica por conversión periférica de andrógenos a estrógenos (acción de la aromatasas)^(4,11,15).

Con estos datos es posible hacer un enfoque diagnóstico de aproximación, que en la mayoría de los casos lleva al diagnóstico de sospecha de adrenaquia precoz.

1.4.2. Determinación hormonal:

La valoración hormonal está indicada si en la historia o en la exploración inicial se observan datos atípicos. Consistirá en la determinación de (figura 2):

A. 17-hidroxiprogesterona (17OHP):

Sirve para el despistaje de la hiperplasia suprarrenal congénita. Un valor superior a 2 ng/mL exige la realización de un test de ACTH, un valor superior a 10 ng/mL se considera compatible con un déficit de 21 hidroxilasa en su forma no clásica (hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica o HSCNC) y >100 ng/mL con la forma clásica. En los déficit de 3 β - hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD3B2), de 17 α -hidroxilasa (CYP17A1) y de 11 β - hidroxilasa (CYP11B1) aumentan las concentraciones estimuladas de 17- hidroxipregnenolona, de progesterona y de 11-desoxicortisol, respectivamente⁽¹⁶⁾.

B. Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), androstenediona (D4A) y testosterona total (T):

El DHEAS refleja mejor los niveles reales de DHEA, es de origen casi exclusivamente suprarrenal a esta edad. Nivel de DHEAS > 40-50 μ g/dl es indicador de adrenaquia^(1,2).

La androstenediona (D4A), sin embargo, tiene menos valor diagnóstico al tener un origen mixto (ovárico y suprarrenal).

La testosterona total (T), es menos específica a esta edad. Se considera normal si es inferior a 0,25 ng/ml.

C. Test de ACTH:

No debe formar parte de la rutina del protocolo diagnóstico de la pubarquia precoz típica, sino que debe reservarse para los casos en que el paciente presente avance anormal de la edad ósea, niveles elevados de andrógenos (superiores al estadio puberal II de Tanner), un cuadro clínico de pubarquia precoz atípica o exagerada y/o valores basales de 17OHP superiores a 2 ng/mL⁽⁶⁾.

Respuestas superiores a 10 ng/ml se consideran compatibles con HSCNC y requiere estudio genético molecular de confirmación, inicialmente para CYP21A2 (enzima 21 hidroxilasa, 6p21.33); en caso de negatividad deberá continuarse con el estudio molecular de la CYP11B1 (enzima 11 β hidroxilasa; 8q24.3)⁽¹¹⁾.

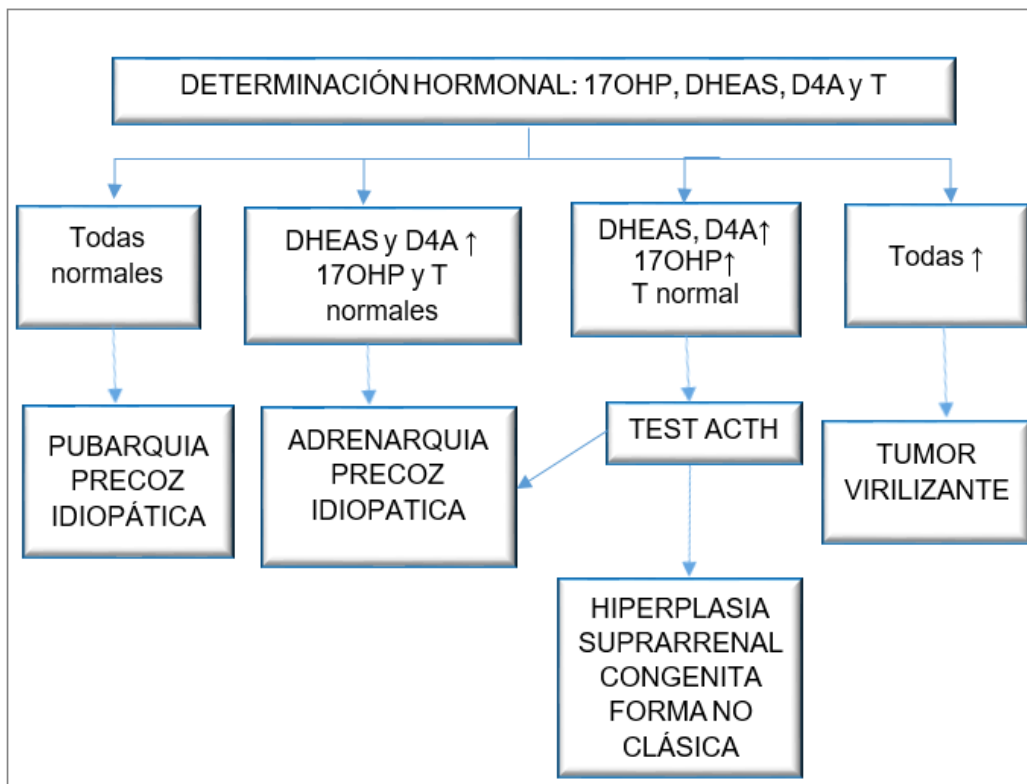


Figura 2: Diagnóstico diferencial de la elevación de andrógenos (nivel basal) en la pubarquia precoz. 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; Androstenediona (D4A); T: Testosterona. Adaptada(8,14).

1.4.3. Diagnóstico diferencial

Al diagnóstico de adrenarquia precoz se llega por exclusión. Aunque la causa más frecuente de pubarquia precoz es la adrenarquia precoz, su presencia obliga a descartar patologías en las que la pubarquia puede ser la primera manifestación clínica, sobre todo, la HSCNC (87% presentan pubarquia precoz), la pubertad precoz, o tumores virilizantes^(5,6,8,11) (tabla 1).

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

	CLÍNICA	ANALÍTICA		CRECIMIENTO	EDAD ÓSEA	OTROS DATOS
		ANDRÓGENOS	GONADOTROPINAS ESTEROIDES SEXUALES			
Pubarquia precoz idiopática	Vello pubiano + (+/- axilarquia) Signos de androgenismo +/- No signos de pubertad No virilización	DHEAS normales	Prepuberal	Normal	Normal	Relación con hipersensibilidad periférica a los andrógenos
Adrenarquia precoz	Vello pubiano ++ (+/- axilarquia) Signos de androgenismo ++ No signos de pubertad No virilización	DHEAS y D4A elevados (acordes Tanner II-III)	Prepuberal	Normal o aceleración leve	Moderadamente acelerada (< 2 años)	Más frecuente en niñas
Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica	Vello pubiano +++ (+/- axilarquia) Signos de androgenismo ++ No signos de pubertad Virilización variable (clitoromegalia / crecimiento pene)	Elevados (17OHP >2 ng/mL)	Prepuberal	Acelerada	Acelerada (> 2 años)	Déficit de 21 hidroxilasa es la forma más frecuente
Tumor virilizante	Vello pubiano ++ Signos de androgenismo ++ Signos de pubertad +/- (testes infantiles) Virilización +++ (clitoromegalia, pene grande)	Muy elevados	Prepuberal	Muy acelerado	Aceleración marcada y progresiva	Clínica muy explosiva Estudio de imagen y marcadores tumorales (bHCG) Poco frecuente
Exposición exógena / iatrogénica	Vello pubiano + Signos de androgenismo - Signos de pubertad variable (mamas +/-, testes infantiles) Virilización +/- variable	Elevación variable (en función de la exposición)	Prepuberal	Muy acelerado	Aceleración marcada y progresiva	Importante la anamnesis personal e interrogar al entorno Poco frecuente
Pubertad precoz	Vello pubiano ++ Signos de androgenismo ++ Signos de pubertad ++ (mamas / testes)	Normales para la edad	Puberales iniciales	Progresivamente acelerado	Progresivamente acelerada	Más frecuente en niñas Más organicidad en niños

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de la pubarquia precoz. 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; Androstenediona (D4A). Adaptada(8,14).

El patrón típico de la pubarquia precoz idiopática es la presencia de andrógenos normales, la edad ósea es adecuada a la cronológica y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla diana familiar. Refleja una hipersensibilidad pilosebácea a niveles de andrógenos normales, pudiendo desarrollar en el futuro un hirsutismo idiopático⁽¹⁷⁾.

Haremos un diagnóstico presuntivo de adrenarquia precoz si la concentración de DHEAS es apropiada para su estadio de vello púbico, el nivel de testosterona es normal, la edad ósea es adecuada a la cronológica y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla diana familiar. Algunos pacientes presentan una aceleración del crecimiento y una edad ósea adelantada sin que ello afecte a la talla final e inician la pubertad a una edad normal.

Ante el hallazgo clínico de hirsutismo y/o virilización de aparición brusca asociados a incremento, o no, de velocidad de crecimiento (clínica rápidamente progresiva) o de andrógenos excesivamente elevados, se debe sospechar la presencia de tumor virilizante suprarrenal o gonadal, y llevar a cabo una prueba de imagen urgente (ecografía, TAC o RM).

En un porcentaje variable de pacientes, entre un 5 a 20 % de los casos, la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC)⁽¹⁸⁾. Tanto el déficit de 21 hidroxilasa como el de 11 hidroxilasa y de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa pueden tener, como único signo, una pubarquia precoz. La forma más frecuente es el déficit parcial de 21-hidroxilasa, que presenta una actividad 21 hidroxilasa suficiente para la síntesis de mineralcorticoides y cortisol, y se acompañan de una superproducción de andrógenos de aparición tardía. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro de hiperandrogenismo; habitualmente, aparece en la segunda infancia o en edades peri o postpuberales, que cursa con pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, alopecia en región temporal e infertilidad^(14,19). Algunos individuos, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad, aunque en ellos se demuestren alteraciones bioquímicas comparables a los que tienen síntomas, esta situación se denomina *HSCNC forma críptica*. El diagnóstico de la HSCNC se realiza mediante el test de ACTH, que sólo se realizará en aquellos pacientes que presentan una edad ósea avanzada o signos clínicos de adrenarquia precoz atípica o niveles basales de andrógenos suprarrenales elevados, o cualquier combinación de los tres criterios. Valores pico de 17OHP por encima de 10-20 ng/ml en el test de ACTH son diagnósticos⁽¹⁹⁾, de hecho se ha comprobado que valores de 17OHP > 20 ng/ml extraídos a las 8 am presentan una sensibilidad y especificidad

del 92% y 98%, respectivamente, para el diagnóstico de la HSCNC⁽¹⁾. Los niveles plasmáticos basales de androstendiona, DHEAS y testosterona suelen ser normales o discretamente elevados, y no son útiles para el diagnóstico. Si no se diagnostica, puede dar lugar a una maduración acelerada de hueso con una talla baja final y en la edad adulta puede generar acné quístico, hirsutismo e infertilidad⁽¹⁸⁾. La confirmación genética molecular del déficit de la 21 hidroxilasa se realizará mediante el estudio del gen CYP21A2 (antes denominado CYP21B). Mutaciones en este gen, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), son las responsables del déficit enzimático. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la forma no clásica son Val281Leu (exón 7), Pro30Leu (exón 1) y Pro453-Ser (exón 10)⁽¹⁴⁾.

1.5. TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y ASOCIACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

La pubarquia precoz es una condición benigna, una variante de la normalidad, que no necesita tratamiento, sin embargo es necesario programar controles periódicos, cada 6-12 meses, hasta el final de la pubertad, ya que el diagnóstico inicial puede no haber sido correcto y existen evidencias que sugieren que, un porcentaje de las niñas que presentan pubarquia precoz pueden, en ocasiones, ser un factor de riesgo para una disfunción del sistema endocrino reproductivo y presentar posteriormente hiperandrogenismo ovárico funcional, un hiperinsulinismo prepuberal y una obesidad en la adolescencia. Por ello, es conveniente vigilar durante la pubertad verdadera, el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico (SOP), DM tipo 2 y síndrome metabólico, en especial, en aquellas niñas que nacieron pequeñas para su edad gestacional (PEG) y que presentan obesidad^(8,14,17). Los pacientes con adrenarquia precoz deben ser informados de estas posibilidades, y de la no posibilidad, en el momento actual, de predecir su desarrollo. También deben ser informados de que estos trastornos son tratables, en caso de producirse, y pueden ser prevenibles o retrasados mediante el mantenimiento de una adecuada condición física y un peso corporal saludable, evitando el sobrepeso^(1,4).

Las niñas con pubarquia precoz parecen tener un riesgo del 15-20 % de desarrollar síndrome de ovario poliquístico, siendo el riesgo mayor en aquellas con adrenarquia exagerada, y es relativamente bajo en casos de adrenarquia precoz idiopática o en pubarquia precoz idiopática⁽¹⁾. El SOP conlleva un riesgo significativamente mayor de desarrollar el síndrome metabólico y representa la principal causa de infertilidad femenina. La adrenarquia prematura y el SOP en adolescentes están unidas por dos

similitudes, la aparición precoz del exceso de andrógenos y un aumento de la prevalencia de la resistencia a la insulina⁽⁹⁾.

En la adrenarquia exagerada a diferencia de la adrenarquia precoz idiopática existe un mayor porcentaje de portadores de mutación de hiperplasia suprarrenal congénita, existiendo más riesgo de desarrollo de una pubertad temprana, una menarquía temprana y futura evolución a hiperandrogenismo ovárico funcional, por lo que en estos casos se debe realizar un seguimiento clínico más estricto⁽¹¹⁾.

En los últimos años, Ibáñez et al.⁽²⁰⁾ demostraron que las niñas con pubarquia precoz que presentaban bajo peso al nacer con un incremento rápido postnatal del mismo, tienen un riesgo elevado de hiperandrogenismo ovárico funcional y con ello de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Esta secuencia es más probable cuanto menor sea el peso al nacer. Sin embargo, a día de hoy existen discrepancias y estos datos no han sido corroborados en otras poblaciones estudiadas^(4,8,9). En los pacientes con antecedentes de bajo peso al nacer, obesidad o antecedentes familiares de síndrome metabólico o DM tipo 2, es recomendable realizar mediciones de glucosa e insulina⁽²⁾, y fundamentalmente en presencia de sobrepeso u obesidad o si existe antecedente de nacer pequeño para la edad gestacional (PEG), debe descartarse hiperinsulinismo mediante el cálculo del índice HOMA (índice Homeostasis Model Assessment), definido $\text{glucemia} \times \text{insulina}/405$, e incluso a través de una sobrecarga oral de glucosa⁽¹¹⁾.

El énfasis del seguimiento debe estar en el mantenimiento o intentar alcanzar un peso normal mediante la modificación del estilo de vida como el ejercicio físico y la dieta sana.

El tratamiento precoz con metformina en niñas con pubarquia precoz y antecedente de bajo peso al nacer, se ha propuesto con el fin de prevenir el desarrollo de hirsutismo, exceso de andrógenos y otras características⁽²⁾. Estudios piloto realizados en pacientes con bajo peso al nacer y con recuperación rápida y exagerada del peso y talla y desarrollo de pubarquia precoz han demostrado que la administración de metformina normaliza el inicio y progresión de la pubertad y la edad de la menarquía, mejorando la talla final⁽²¹⁾. Estos efectos se acompañan de una reducción de la grasa total y visceral, retrasando la menarquía sin atenuar el crecimiento lineal, abriendo de este modo la perspectiva de que la talla adulta se puede incrementar⁽²²⁾. El seguimiento longitudinal de estas pacientes propone que, junto con medidas de mejora del estilo de vida, la metformina puede reducir también la incidencia de síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia y edad adulta⁽²³⁾. Actualmente, en vista de la escasez de datos sobre la

seguridad y la eficacia del uso a largo plazo de la metformina o fármacos sensibilizadores a la insulina en niños y adolescentes, el uso de estos medicamentos en los niños con pubarquia precoz no se recomienda fuera de los ensayos clínicos. Las indicaciones para el tratamiento con metformina y sensibilizantes a la insulina deben ser las mismas que para otros niños / adolescentes con obesidad , insulino-resistencia o DM tipo 2 ⁽²⁾.

En la HSCNC, la síntesis de cortisol y aldosterona, así como la respuesta al estrés son normales; por tanto, el tratamiento con esteroides no es esencial, ya que estos pacientes no presentan insuficiencia suprarrenal. Si existen signos clínicos de hiperandrogenismo, el tratamiento se realizará con glucocorticoides a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas^(14,19).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de pubarquia precoz seguidos hasta la edad adulta, haciendo referencia a datos antropométricos, analíticos y de riesgo metabólico.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar el peso y la longitud al nacer en los niños con pubarquia precoz con el objeto de determinar la presencia o no de nacer pequeño para la edad gestacional (PEG).
- Analizar la talla final alcanzada en relación con el pronóstico de talla al inicio de la pubarquia y pubertad.
- Valorar el índice de masa corporal y los parámetros metabólicos que sugieran riesgo metabólico en este grupo.
- Observar la posible prevalencia de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica, a raíz del estudio analítico.

3. JUSTIFICACIÓN

La pubarquia precoz se ha considerado como una variante normal del desarrollo sin consecuencias a largo plazo; sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto que podría mostrar hiperinsulinismo prepuberal, aumento de la incidencia de disfunción ovárica, hiperandrogenismo ovárico funcional, dislipidemia y obesidad en la adolescencia.

Por ello, se hace necesario la realización de estudios que confirmen la existencia de dichas relaciones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, de 92 pacientes afectos de pubarquia precoz controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza desde el año 2000.

Para la selección de casos se revisó la base de datos de la Unidad de Endocrinología Pediátrica de los pacientes afectos de pubarquia precoz; siendo los datos extraídos de las historias clínicas del servicio de archivos del hospital.

4.1.1. Pacientes

Para participar en este estudio, se han seleccionado todos los pacientes con diagnóstico de pubarquia precoz y que cumplieran los criterios de inclusión (figura 3).

- Criterios de inclusión:
 - Inicio de pubarquia aislada en niñas < 8 años o en niños < 9 años.
 - Seguimiento de los pacientes en la consulta hasta finalizar el crecimiento.
- Criterios de exclusión:
 - Ausencia de alguno de los criterios de inclusión.
 - Presencia de enfermedad cerebral o síndrome dismórfico que pueda afectar al crecimiento y/o desarrollo del paciente.

De la muestra formada por 134 pacientes se excluyeron 42 pacientes, 38 por no cumplir los criterios de inclusión y 4 por no haberse conseguido los datos (figura 3). De los 92 pacientes analizados, en 21 de ellos se concluyó con el diagnóstico de pubarquia precoz idiopática (PPI), 60 adrenarquia precoz (AP) y 11 con hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica (HSCNC).

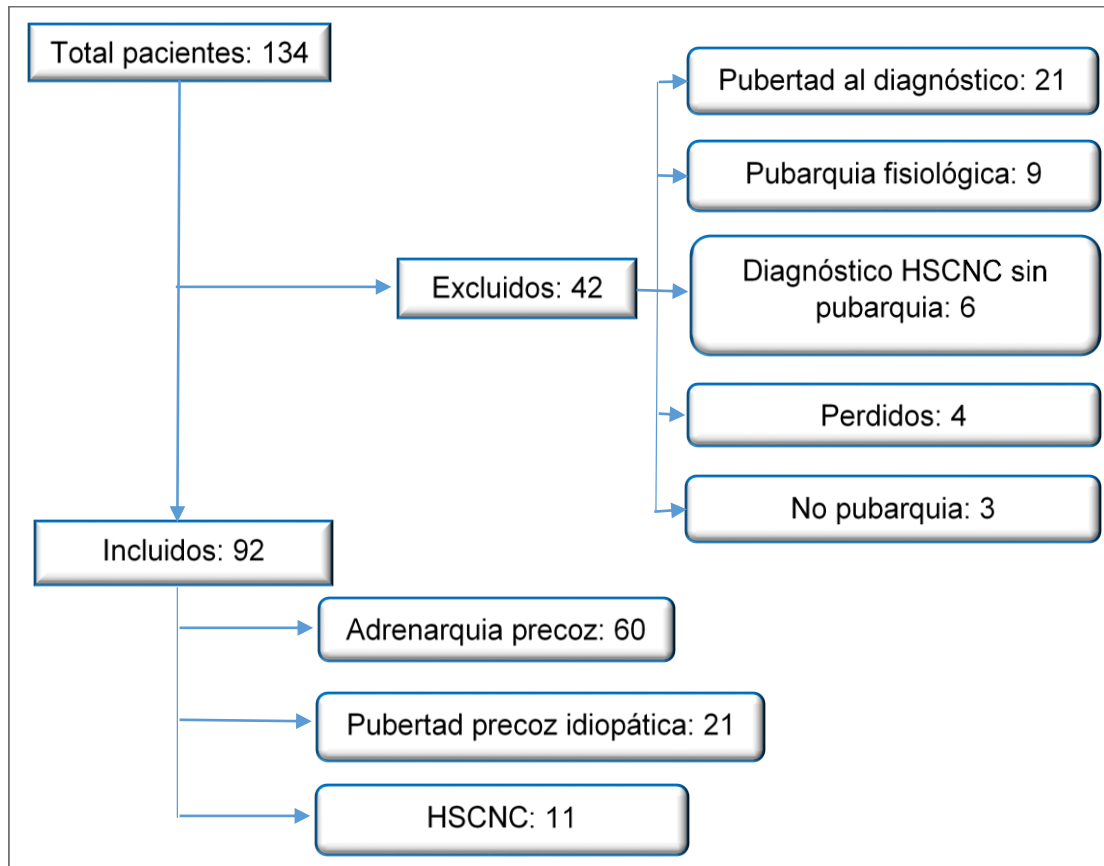


Figura 3: Diagrama de flujo de selección de pacientes para el estudio. HSCNC: Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica.

4.2. MÉTODO

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las historias clínicas, fueron los que a continuación se detallan.

4.2.1. Datos de filiación y antecedentes perinatales:

- Fecha de nacimiento (expresada en fecha decimal).
- Sexo.
- Auxología perinatal (en valor absoluto y SDS): Peso de recién nacido (PRN) expresado en kilogramos (kg), longitud de recién nacido (LRN) en centímetros (cm) y antecedente de nacer pequeño para la edad gestacional (PEG). La definición más aceptada de PEG es la del recién nacido con peso y/o longitud inferior o igual a 2 desviaciones estándar (SDS) para los estándares poblacionales de referencia, por sexo y por edad gestacional. Para el control de peso al nacimiento se empleó una báscula modelo SECA (peso mínimo 10 gramos) y el control de longitud al nacimiento se realizó con un infantómetro modelo Holtain.

4.2.2. Parámetros familiares:

- Talla genética o diana (en valor absoluto y SDS): calculada como la media entre la talla paterna y la materna, más 6,5 en el varón o menos 6,5 en la mujer.

4.2.3. Parámetros antropométricos:

- Edad cronológica (EC) (en años) en el momento de la exploración.

- Talla (en valor absoluto y SDS): Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en bipedestación. Las medidas se expresaron en centímetros (cm).

- Peso (en valor absoluto y SDS): Se ha obtenido con los niños desnudos (a excepción de ropa interior) utilizando básculas modelo Amgi-Imsa (peso mínimo 100 gramos). El niño debe estar de pie permaneciendo quieto y sin tener ningún punto de apoyo añadido. La medida se expresó en kilogramos (kg).

- Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m²) (IMC): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Se midió en valor absoluto y SDS. Permite valorar el peso en relación con la talla. Este índice cambia con la edad, por lo que para establecer los límites de sobrepeso y obesidad han de utilizarse puntos de corte que también varíen en función de la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Ha de tenerse en cuenta que estos límites pueden variar de unas poblaciones a otras.

El cálculo de SDS para la talla, peso e IMC se ha realizado según los valores de referencia para edad y sexo del estudio longitudinal español de crecimiento⁽²⁴⁾.

- Edad ósea (EO): Se obtuvo mediante la comparación de la radiografía de mano izquierda del niño examinado con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niños normales norteamericanos (método de Greulich y Pyle)⁽²⁵⁾.

- Predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento (PC) (en valor absoluto y SDS): Se midió en cm y se estableció con el método de Bayley y Pinneau, basado en la alta correlación existente entre el porcentaje de la talla adulta alcanzado y la edad ósea determinada por el método de Greulich y Pyle. Es capaz de proporcionar para cada edad ósea el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento, estableciendo tres categorías según la edad ósea se encuentre retrasada, normal o adelantada respecto a la cronológica⁽²⁶⁾.

- Talla adulta: Se han obtenido datos de 7 pacientes con talla adulta real y de 33 pacientes que presentaban una edad ósea mayor de 15 años en varones y 14 años en mujeres y/o una velocidad de crecimiento anual menor a 2 cm/año.

- Estadio puberal: Se valoró siguiendo la escala de Tanner de 5 estadios y volumen testicular mediante orquidómetro de Prader⁽¹⁴⁾; incluyéndose todos los sujetos que presentaban al menos un estadio II de desarrollo del vello pubiano.

- Estadio I: Infantil. En la mujer no existe ningún grado de desarrollo mamario. En el varón el volumen testicular es inferior a 4ml. En ningún caso existe vello pubiano.

- Estadio II: En la mujer se inicia la telarquia, palpándose un pequeño nódulo (botón mamario), con discreto aumento de diámetro de la areola. En el varón el volumen testicular es igual o mayor de 4ml. Comienza a aparecer vello pubiano en ambos sexos. En la mujer el vello es ligeramente rizado o no, algo pigmentado y disperso, situado en labios mayores. En el varón aparición de algún vello largo y pigmentado en la base del pene y del escroto. Éste estadio representa la puesta en marcha del eje hipofisario-gonadal, es decir, el inicio de la pubertad.

- Estadio III: En la mujer la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. En el varón el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml. En ambos, el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, más oscuro y fuerte.

- Estadio IV: En la mujer la areola y el pezón crecen formando una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. En el varón el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml. El vello pubiano es similar al del adulto, ocupando menor superficie.

- Estadio V: En la mujer se objetiva una mama adulta. En el varón el volumen testicular es superior a 15ml, con vello pubiano adulto que puede extenderse por cara interna de muslos.

4.2.4. Parámetros analíticos:

- Estudio hormonal: Generalmente, la muestra fue tomada a primera hora de la mañana (antes de las 10 am) para evitar descenso circadiano de esteroides adrenales⁽¹¹⁾. Todas las muestras de sangre fueron tomadas y medidas en los laboratorios nuestro hospital. Se determinaron:

- 17-hidroxiprogesterona (17OHP), expresada en ng/ml. La interpretación de los valores es la siguiente:

- 17OHP < 1.5 ng/mL: normal
- 17OHP > 2 ng/mL: requiere realización de test ACTH.
- 17OHP > 10 ng/mL: diagnóstica de hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica.

El test de ACTH se realiza mediante la administración intravenosa de 250 µg/m² de Synacthen con extracción y medición basal, a los 30 minutos y a los 60 minutos post-ACTH de 17OHP y cortisol. La interpretación de los valores de 17OHP pico (tras estímulo), según los valores máximos de 17OHP en cualquiera de los tiempos, es la siguiente:

- < 5 ng/mL: normalidad.
 - 5-10 ng/mL: hiperandrogenismo suprarrenal funcional (posible estado de portador para HSCNC). No es necesario realizar más estudios.
 - > 10 ng/ml: compatible con HSCNC. Requiere estudio genético de confirmación.
- Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), expresada en µg/dl. Se determinó a nivel basal y tras estímulo con ACTH (test de ACTH). Los valores de referencia son los siguientes:
 - DHEAs < 40-50 µg/dl: normal
 - DHEAs > 50 µg/dl: indicador de adrenarquia.

- Estudio bioquímico: glucemia (mg/dl), insulina (µUI/mL), colesterol total (mg/dl), colesterol de baja densidad (c-LDL) (mg/dl); colesterol de alta densidad (c-HDL) (mg/dl). Se calculó el índice HOMA (índice Homeostasis Model Assessment), definido por glucemia x insulina/405, considerado como un marcador indirecto de resistencia insulínica.

- Estudio genético molecular: se realizó en aquellos pacientes con sospecha de HSCNC para identificar mutaciones en el gen responsable del déficit enzimático correspondiente.

Las variables antropométricas y analíticas se determinaron en los controles sucesivos realizados durante el periodo de observación, que fueron:

- Al año previo al inicio de la pubarquia (12+/-6 meses).
- Al diagnóstico de pubarquia.
- Al año del diagnóstico de pubarquia (12+/-6 meses).

- Al inicio de la pubertad.
- En la fecha de última exploración.

Todos los controles se llevaron a cabo en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet, a excepción de la exploración realizada el año previo al inicio de la pubarquia, que fue realizada en el Centro de Salud correspondiente.

4.2.5. Otros parámetros:

- Edad de la menarquia (en años).
- Tiempo transcurrido (en años) desde el diagnóstico de la pubarquia al inicio de la pubertad y durante este periodo analizar las ganancias de peso, talla e IMC medidas en SDS.
- Tiempo transcurrido (en años) desde el diagnóstico de pubarquia e inicio de pubertad a la menarquia.
- Otras pruebas complementarias realizadas: ecografía abdominal.
- Tratamientos recibidos: análogos de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (análogos de LHRH) o glucocorticoides.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al examen físico, niveles hormonales y edad ósea en los siguientes grupos: pubarquia precoz idiopática (PPI; niveles de DHEAs normales), adrenarquia precoz (AP; niveles de DHEAS dentro de la normalidad para el desarrollo puberal), e hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC; niveles de 17OHP post-ACTH mayores a 10 ng/ml).

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizaron el programa Microsoft Excel 2010 y SPSS 23.0 para Windows.

- Tipos de variables: cuantitativas (discreta o continua) y cualitativas.
- Los resultados descriptivos se expresaron mediante medidas de tendencia central (media, \bar{x}) y medidas de dispersión (desviación estándar, SDS).

- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
 - Test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas (Si $p > 0,05$ se asume normalidad; si $p < 0,05$ no se asume normalidad).
 - Variables cualitativas:
 - Test paramétrico (si menos del 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) análisis mediante el test de chi cuadrado.
 - Test no paramétrico (si más de 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) análisis mediante prueba exacta de Fisher.
 - Variables cuantitativas:
 - Test paramétricos (en aquellas donde se asume normalidad): t-student para 2 variables y ANOVA para más de 2 variables. Cuando se utiliza el test de ANOVA y $p < 0,05$, se realiza el test post-hoc para hallar las variables entre las que existe realmente significación, para lo cual se ha utilizado el test de Tuckey o Bonferroni.
 - Test no paramétricos (en aquellas donde no se asume normalidad): U de Mann-Whitney para 2 variables continuas independientes y Kruskal-Wallis para más de 2 variables continuas independientes.
 - Variables apareadas:
 - Test paramétricos: T-Student para datos apareados para comparar variables continuas en dos periodos de tiempo.
 - Test no paramétricos: Test de Wilcoxon para variables cuantitativas en 2 periodos de tiempo.
 - Correlación:
 - Test de correlación de Pearson para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente.

Se ha considerado significación estadística cuando se obtuvo $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. MOTIVO DE CONSULTA Y SEXO

Respecto al motivo de consulta, en el 80% casos de los casos fue pubarquia o axilarquia precoz, 4% adrenarquia precoz, 1% pubertad precoz, 12% pubertad adelantada y un 3% talla baja.

El estudio se realizó sobre un total de 92 pacientes, de las cuáles el 72,8% fueron mujeres y el 27,2% varones (gráfico 1 y tabla 2).

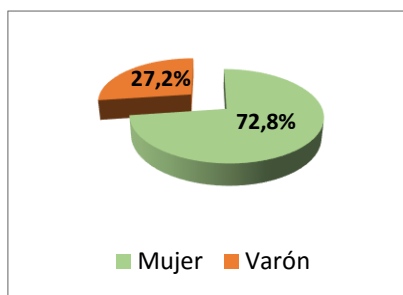


Gráfico 1: Descriptivo sexo

SEXO	Frecuencia	Porcentaje [%]
Mujer	67	72,8
Varón	25	27,2

Tabla 2: Descriptivo de la muestra según sexo

5.2. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Respecto a las características relativas al nacimiento, el peso medio al nacimiento fue de 2970 gramos (-0,4 SDS) y la longitud media fue 49,6 cm (0,1 SDS), sin diferencias significativas entre sexos.

En la siguiente tabla (tabla 3) se analizan los datos antropométricos al nacimiento y talla diana según el sexo:

		VARONES		MUJERES		TODOS	
		N	$\bar{X} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{X} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{X} \pm \text{SDS}$
Peso	[Kg]	25	2,98±0,65	66	2,97±0,49	91	2,97±0,53
	SDS	25	-0,69±1,19	66	-0,28±0,93	91	-0,4±1,02
Longitud	[cm]	24	49,97±1,88	62	49,45±1,64	86	49,6±1,71
	SDS	24	0,05±1,09	62	0,13±0,98	86	0,1±1
Talla diana	[cm]	25	173,4±3,93	66	160,38±5,18	91	163,95±7,6
	SDS	25	-0,63±0,61	66	-0,62±0,87	91	-0,63±0,8

Tabla 3: Descriptivo de antropometría al nacimiento y antecedentes familiares.

Se diagnosticó que el 7,7% (N=7) de los pacientes con pubarquia precoz nacieron PEG (peso de nacimiento $2,1\pm 0,6$ Kg y longitud $46,9\pm 2,3$ cm), de los cuales el 3,3% (N=3) fueron mujeres y el 4,4% (N=4) varones, sin diferencias significativas entre sexos.

5.3. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL Y ESTUDIO COMPARATIVO DE PARÁMETROS AUXOLÓGICOS DURANTE LOS PERIODOS DE SEGUIMIENTO EN FUNCIÓN DEL SEXO (tabla 4).

En la tabla 4 se expone la evolución longitudinal de los parámetros auxológicos, por sexo, en los diferentes periodos de seguimiento: el año previo al inicio de la pubarquia (12+/-6 meses), al diagnóstico de pubarquia, el año posterior al diagnóstico de pubarquia (12+/-6 meses), al inicio de la pubertad y en la última exploración.

La edad ósea se mostró ligeramente acelerada (relación EO/EC entre 1 y 2 años) en todos los periodos de seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

5.3.1. Parámetros auxológicos el año previo a la pubarquia

La edad media fue de $7,1\pm 0,7$ años en los varones y $5,9\pm 1,1$ años en las mujeres. La talla media fue $127,2\pm 13,3$ cm ($0,4\pm 0,9$ SDS) y $121\pm 8,7$ cm ($0,1\pm 1$ SDS) en varones y mujeres, respectivamente. El IMC medio fue $18,4\pm 3$ kg/m² ($0,6\pm 1,1$ SDS) en los varones y $17,7\pm 1,9$ kg/m² ($0,1\pm 1$ SDS) en las mujeres.

Al comparar estos parámetros con el resto de periodos de seguimiento no se han observado diferencias significativas en los varones, mientras que en las mujeres se ha encontrado una talla SDS significativamente menor al comparar con el año posterior a la pubarquia ($p=0,001$) y un IMC SDS mayor que en el inicio de la pubarquia ($p=0,048$).

5.3.2. Parámetros auxológicos al diagnóstico de pubarquia

La edad media al inicio de la pubarquia fue de $8,3\pm 0,7$ años en los varones y $7,1\pm 0,6$ años en las mujeres. En el momento de la consulta, el 92% presentaba un estadio Tanner II para vello púbico y el 8% restante estadio Tanner III; respecto al desarrollo mamario, el 98% de las mujeres presentaban un estadio Tanner I y el 2% restante un estadio Tanner II. Los varones, el 96% presentaban un estadio Tanner I para el desarrollo genital y el 4% restante un estadio Tanner II.

El peso medio en varones y mujeres fue $36,7 \pm 9,7$ kg ($0,6 \pm 0,9$ SDS) y $30,9 \pm 7,1$ kg ($0,5 \pm 0,9$ SDS) respectivamente. La talla media fue $137,5 \pm 11,6$ cm ($0,6 \pm 0,9$ SDS) y $128,9 \pm 11,4$ cm ($0,4 \pm 1$ SDS) en varones y mujeres, respectivamente. Ningún paciente presentaba talla baja al momento de la consulta y en el 5,4% del grupo total (N=5) se evidenció una talla mayor a 2 SDS para edad y sexo. El pronóstico de crecimiento medio fue $178,5 \pm 6,8$ cm ($0,2 \pm 1,1$ SDS) en los varones y $160,3 \pm 7,1$ cm ($-0,7 \pm 1,2$ SDS) en las mujeres. La diferencia entre la talla diana y el pronóstico de crecimiento en este momento fue $-5,3 \pm 6,3$ cm ($0,8 \pm 1$ SDS) en los varones y $0 \pm 6,5$ cm (0 ± 1 SDS) en las mujeres.

Al comparar estos parámetros con el resto de periodos de seguimiento se han observado diferencias significativas en los varones en cuanto a la talla SDS, siendo menor respecto a la última exploración ($p=0,025$). Comparando el pronóstico de crecimiento SDS y su diferencia con la talla diana SDS respecto al inicio de la pubertad, ambos han resultado ser mayores ($p=0,026$). En las mujeres las diferencias se han encontrado al comparar el peso SDS, siendo éste mayor que al inicio de la pubertad ($p=0,002$) y que en la exploración final ($p=0,041$); la talla SDS resultó ser mayor respecto al inicio de la pubertad y menor que en la última exploración ($p=0,001$ en ambos). Respecto al pronóstico de crecimiento SDS, éste resultó ser menor al compararlo con la última exploración realizada ($p=0,013$), mientras que su diferencia con la talla diana SDS respecto a la última exploración fue mayor ($p=0,015$).

5.3.3. Parámetros auxológicos el año posterior al diagnóstico de pubarquia

La edad media en este periodo de seguimiento fue de $10,1 \pm 1,3$ años en los varones y $8,9 \pm 1,2$ años en las mujeres. El peso medio en varones y mujeres fue $42 \pm 9,4$ kg ($0,5 \pm 0,8$ SDS) y $35,3 \pm 7,3$ kg ($0,5 \pm 0,8$ SDS) respectivamente. La talla media fue $144,5 \pm 9,6$ cm ($0,6 \pm 0,8$ SDS) y $135,9 \pm 8,4$ cm ($0,4 \pm 0,9$ SDS) en varones y mujeres, respectivamente.

Se analizó la evolución de los diferentes parámetros existiendo diferencias significativas en el grupo de los varones únicamente en la talla SDS, que resultó ser menor al compararla con la última exploración física ($p=0,025$). Sin embargo, en las mujeres se obtuvieron diferencias en el peso SDS siendo significativamente mayor respecto al peso de la última exploración física ($p=0,045$) y en la talla SDS que fue mayor al compararla con la obtenida en el inicio de la pubertad ($p=0,001$) y menor en la última exploración ($p=0,000$).

5.3.4. Parámetros auxológicos al inicio de la pubertad

La edad media al inicio de la pubertad fue de $11\pm 0,9$ años (rango entre 9,7 a 12,5 años) en los varones y $9,9\pm 0,8$ años en las mujeres (rango entre 8,2 a 11,9 años). El peso medio en varones y mujeres fue $46,2\pm 11$ kg ($0,5\pm 0,8$ SDS) y $39\pm 6,6$ kg ($0,3\pm 0,8$ SDS) respectivamente. La talla media fue $149,7\pm 8,2$ cm ($0,6\pm 0,9$ SDS) y $141\pm 6,9$ cm ($0,2\pm 1$ SDS) en varones y mujeres, respectivamente. El pronóstico de crecimiento medio fue $175,9\pm 8,4$ cm ($-0,2\pm 1,3$ SDS) en los varones y $158,9\pm 6,4$ cm ($-0,9\pm 1,1$ SDS) en las mujeres. La diferencia entre la talla diana y el pronóstico de crecimiento en este momento fue $-1,8\pm 7,6$ cm ($-0,3\pm 1,2$ SDS) en los varones y $1,6\pm 5,2$ cm ($0,3\pm 0,9$ SDS) en las mujeres.

Al comparar estos parámetros con la exploración final se han observado diferencias en los varones en cuanto a la talla SDS, siendo ésta menor al inicio de la pubertad ($p=0,047$). En las mujeres las diferencias se han encontrado al comparar la talla SDS, que igualmente resultó menor al inicio de la pubertad ($p=0,015$); y, respecto al pronóstico de crecimiento SDS y su diferencia con la talla diana SDS, en ambos resultó menor al inicio de la pubertad que en la última exploración realizada ($p=0,034$ y $p=0,021$ respectivamente).

Este periodo, tal como se ha descrito previamente, también mostraba diferencias significativas en varios parámetros con respecto al inicio de la pubarquia (ver apartado 5.3.2).

5.3.5. Parámetros auxológicos en la última exploración

En lo referente a las características de los pacientes en la última exploración realizada, la muestra estaba formada por 40 pacientes, la edad media fue de $13,2\pm 1,2$ años en los varones y $13,9\pm 1,8$ años en las mujeres. El peso medio en varones y mujeres fue $60,3\pm 10,3$ kg ($0,8\pm 0,9$ SDS) y $52,4\pm 8$ kg ($0,1\pm 0,8$ SDS) respectivamente. La talla media final fue $166,2\pm 7,5$ cm ($1,1\pm 1$ SDS) y $156,6\pm 5,7$ cm ($1\pm 6,5$ SDS) en varones y mujeres, respectivamente.

Este periodo final se ha analizado con respecto a los periodos previos descritos, encontrando diferencias significativas principalmente con los periodos correspondientes al inicio de la pubarquia y al inicio de la pubertad (ver apartados 5.3.2 y 5.3.4).

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

			PREVIA PUBARQUIA		INICIO PUBARQUIA		POSTERIOR PUBARQUIA		INICIO PUBERTAD		ÚLTIMA EXPLORACIÓN	
			N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$
VARÓN	EC	[años]	25	7,1±0,7	25	8,3±0,7	24	10,1±1,3	20	11±0,9	10	13,2±1,2
	Peso	[Kg]	25	30,4±9,4	25	36,7±9,7	24	42±9,4	20	46,2±11	10	60,3±10,3
		SDS	25	0,6±1,1	25	0,6±0,9	24	0,5±0,8	20	0,5±0,8	10	0,8±0,9
	Talla	[cm]	25	127,2±13,3	25	137,5±11,6	24	144,5±9,6	20	149,7±8,2	10	166,2±7,5
		SDS	25	0,4±0,9	25	0,6±0,9	24	0,6±0,8	20	0,6±0,9	10	1,1±1,0
	IMC	[Kg/m ²]	25	18,4±3	25	19,1±2,8	24	19,9±2,7	20	20,4±3,4	10	21,7±2,5
		SDS	25	0,6±1,1	25	0,4±0,9	24	0,4±0,8	20	0,3±0,9	10	0,3±0,7
	EO	[años]			25	10,3±2,0	19	11,8±1,4	16	12,5±1,0	9	14,6±0,9
	EO/EC	[años]			25	1,2±0,1	19	1,2±0,1	16	1,2±0,1	9	1,1±0,1
	PC	[cm]			25	178,5±6,8	19	176,3±7,7	16	175,9±8,4	9	173,1±8,0
SDS				25	0,2±1,1	19	-0,2±1,2	16	-0,2±1,3	9	0±0,5	
TH-PC	[cm]			25	-5,3±6,3	19	2,9±7,2	16	-1,8±7,6	9	0,8±7,2	
	SDS			25	0,8±1	19	-0,5±1,1	16	-0,3±1,2	9	-0,6±0,6	
MUJER	EC	[años]	44	5,9±1,1	67	7,1±0,6	65	8,9±1,2	63	9,9±0,8	30	13,9±1,8
	Peso	[Kg]	44	26,3±5,1	67	30,9±7,1	65	35,3±7,3	63	39±6,6	30	52,4±8,0
		SDS	44	0,5±0,9	67	0,5±0,9	65	0,5±0,8	63	0,3±0,8	30	0,1±0,8
	Talla	[cm]	44	121,1±8,7	67	128,9±11,4	65	135,9±8,4	63	141,0±6,9	30	156,6±5,7
		SDS	44	0,1±1,0	67	0,4±1,0	65	0,4±0,9	63	0,2±1,0	30	1,0±6,5
	IMC	[Kg/m ²]	44	17,7±1,9	67	18,5±2,5	65	19,0±3,0	63	19,6±2,5	30	21,4±3,3
		SDS	44	0,6±0,9	67	0,5±0,9	65	0,4±0,8	63	0,4±0,8	30	0,3±0,9
	EO	[años]			66	9,1±1,6	58	1,2±0,1	60	11,2±0,9	24	14,3±1,0
	EO/EC	[años]			66	1,1±0,1	58	1,4±0,9	60	1,1±0,1	24	1,1±0,1
	PC	[cm]			66	160,3±7,1	58	158,5±6,3	60	158,9±6,4	24	160,5±6,4
SDS				66	-0,7±1,2	58	-0,9±1,1	60	-0,9±1,1	24	-0,6±1,0	
TH-PC	[cm]			66	0±6,5	58	2,2±5,7	60	1,6±5,2	24	-0,7±4,0	
	SDS			66	0±1,0	58	0,4±1	60	0,3±0,9	24	-0,1±0,7	

Tabla 4: Evolución longitudinal de datos auxológicos durante el seguimiento clínico en función del sexo. EC: edad cronológica; IMC: índice de masa corporal; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica; TH: talla genética.

En la tabla 5 se exponen las ganancias de peso, talla e IMC en SDS (años), distribuidas por sexo, en el periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de la pubarquia al inicio de la pubertad.

			VARONES		MUJERES		TODOS	
			N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$
PERIODO PUBARQUIA A PUBERTAD	Tiempo transcurrido	[años]	18	2,72±1,90	61	2,79±1,64	79	2,77±1,69
	Ppubertad - Ppubarquia	SDS	20	0,01±0,27	63	-0,15±0,38	83	-0,12±0,36
	Tpubertad- Tpubarquia	SDS	20	0,11±0,27	63	-0,22±0,47	83	-0,16±0,44
	IMCpubertad- IMCpubarquia	SDS	20	0,01±0,26	63	-0,07±0,47	83	-0,05±0,43

Tabla 5: Ganancia de peso, talla e IMC distribuidas por sexo durante el periodo transcurrido de pubarquia a pubertad.

Entre los parámetros estudiados, se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos en la ganancia de talla SDS, siendo ésta mayor en los varones ($p=0,041$).

5.4. DIAGNÓSTICO FINAL

De acuerdo al examen físico, niveles hormonales, edad ósea y el seguimiento, 60 pacientes fueron clasificados como adrenarquia precoz (AP), 21 casos como pubarquia precoz idiopática (PPI) y 11 casos como hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica (HSCNC) (tabla 6 y gráfico 2).

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

	VARONES		MUJERES		TODOS	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
PPI	4	16%	17	25%	21	23%
AP	18	72%	42	63%	60	65%
HSCNC	3	12%	8	12%	11	9%

Tabla 6: Diagnóstico final según sexo. PPI: pubarquia precoz idiopática; AP: adrenarquia precoz; HSCNS: hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica.

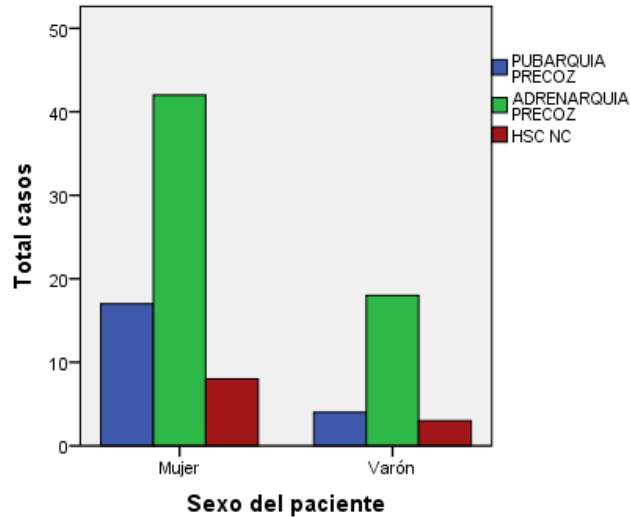


Gráfico 2: Descriptivo diagnóstico final según sexo.

5.5. DATOS ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO

Los datos analíticos por sexos al diagnóstico son los que se describen en la tabla 7.

			PPI (N=21)		AP (N=60)		HSCNC (N=11)	
			N	$\bar{x}\pm\text{SDS}$	N	$\bar{x}\pm\text{SDS}$	N	$\bar{x}\pm\text{SDS}$
Test ACHT	Glucemia	mg/dl	8	86,8±10,6	44	80±7,4	11	79,7±9,4
	Insulina	μUI/ml	6	10,9±6,3	21	10±7,9	6	10,7±5,5
	HOMA		6	2,3±0,2	21	2±0,1	6	2,1±0,1
	Colesterol T	mg/dl	8	167,1±41,8	42	164,1±22,5	11	176,7±31
	c-LDL	mg/dl	7	106±36,8	24	93,9±19,5	10	99,3±25,7
	c-HDL	mg/dl	7	47,3±10,7	24	53,9±7,9	10	54,8±10,9
	17OHP	ng/ml	20	0,6±0,4	59	0,8±0,8	11	14,6±14,9
	DHEAS	μgr/ml	16	0,5±0,3	57	1,2±0,7	11	1,7±1,4
	17OHP basal	ng/ml	0		16	1,3±0,9	10	10,6±5,1
	17OHP pico	ng/ml	0		16	4,5±3,2	10	28,8±23

Tabla 7: Determinación analítica de acuerdo al diagnóstico final. HOMA: Índice homeostasis model assessment; Colesterol T: colesterol total; c-LDL: colesterol de baja densidad; c-HDL: colesterol de alta densidad; 17OHP: 17-hidroxioprogesterona; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato.

Los niveles séricos medios de glucemia, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL estuvieron en rango de normalidad. Los niveles de insulina estuvieron levemente elevados en los 3 grupos. El índice HOMA no mostró valores elevados en ningún grupo diagnóstico. No se objetivaron diferencias significativas en los parámetros descritos entre los distintos grupos diagnósticos.

Los pacientes con adrenarquia precoz e HSCNC exhibieron mayores niveles de DHEAS, existiendo diferencias significativas con respecto a los afectos de pubarquia precoz idiopática, $p=0,001$ (gráfico 3).

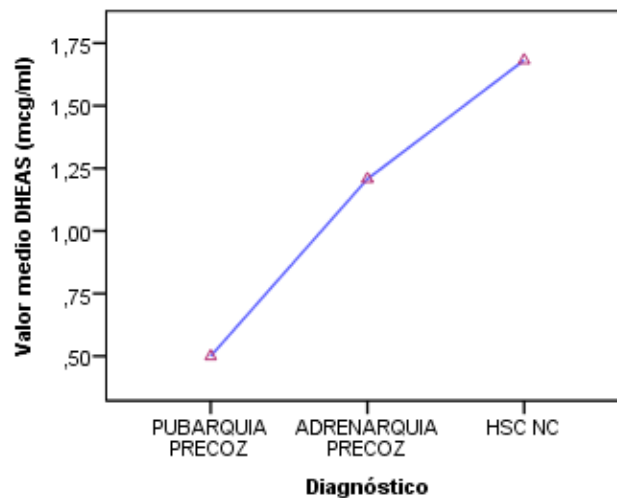


Gráfico 3: Valores medios de DHEAS en función del diagnóstico.

Se diagnosticaron 11 niños con HSCNC, siendo los niveles de 17OHP tanto basales ($14,6\pm 15$ vs $0,6\pm 0,4$ en PPI y $0,8\pm 0,7$ ng/ml en AP), como post-ACTH ($28,7\pm 23$ vs $4,5\pm 3,2$ en AP), significativamente más altos en este grupo ($p=0,009$). Todos los niños que no presentaron HSCNC evidenciaron niveles basales de 17OHP $< 2,2$ ng/ml, y el 17,4% en los que se realizó el test de ACTH presentaron niveles post-ACTH inferiores a 10 ng/ml.

Los niños con pubarquia precoz que nacieron PEG consultaron a una edad promedio de $7,7\pm 0,8$ años y sus niveles de DHEAS ($1,2\pm 0,4$ ugr/ml) y 17OHP ($0,7\pm 0,3$ ng/ml) e insulina ($10,1\pm 2,6$ μ UI/ml) fueron similares a los de los niños nacidos adecuados para la edad gestacional (AEG) ($1,1\pm 0,9$ ugr/dl, $2,6\pm 7,1$ ng/ml y $10,6\pm 6$ μ UI/ml, respectivamente). El IMC SDS en ellos fue similar al de los AEG: $0,1\pm 0,6$ vs $0,5\pm 0,9$ ($p>0,05$), respectivamente y el cambio en el peso SDS entre el nacimiento y la primera consulta fue $1,4\pm 1,7$; siendo mayor comparado con los niños nacidos AEG $0,4\pm 1,2$

($p=0,04$). Entre los niños PEG, 2 casos fueron clasificados con PPI, 5 de ellos con AP y ninguno con HSCNC.

5.6. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS

5.6.1. Estudio genético molecular

Fue posible estudiar las mutaciones del gen de la CYP21 en todos los casos de HSCNC, encontrándose mutaciones en todos ellos. En 9 casos (82%), la técnica detectó mutaciones homocigotas Val281Leu/Val281Leu y también se reportaron dos mutaciones heterocigotas Val281Leu y Pro453Ser.

En 2 pacientes no afectados de HSCNC se realizó el estudio genético y se detectó mutación en heterocigosis (estado de portador) Val281Leu. En estos 2 casos los niveles de niveles basales de 17OHP fueron < 2 ng/ml y los niveles post-ACTH inferiores a 10 ng/ml.

5.6.2. Ecografía abdominal

Se ha realizado estudio ecográfico en 23 pacientes por elevación del IMC o de los niveles de 17OHP. En un 17,4% (N=4) de los casos se han encontrado signos ecográficos compatibles con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

5.7. TRATAMIENTOS RECIBIDOS

5.7.1. Análogos de LHRH (gráfico 4)

El 11,1% (N=10) de los pacientes recibieron tratamiento con análogos de LHRH, ellos el 80% eran mujeres (N=8) y el 20% varones (N=2).

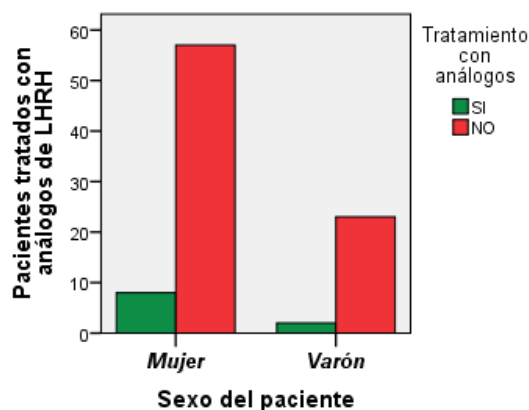


Gráfico 4: Descriptivo pacientes que han recibido tratamiento con análogos de LHRH según sexo.

5.7.2. Glucocorticoides

El 11,2% (N=11) de los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides, de ellos el 72,7% eran mujeres (N=8) y el 27,3% varones (N=3), siendo estos pacientes los diagnosticados de hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica.

5.8. ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES AUXÓLOGICAS EN DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO (tabla 8).

Los pacientes que han recibido tratamiento con análogos de LHRH se analizan como grupo independiente, ya que dicho tratamiento puede modificar la evolución de peso, talla e IMC de la muestra.

La edad ósea se mostró moderadamente acelerada (relación EO/EC entre 1-2 años) en todos los periodos de seguimiento, independientemente del diagnóstico final.

5.8.1. Parámetros auxológicos al inicio de la pubarquia.

Los pacientes afectados de HSCNS muestran una edad media de inicio de pubarquia menor que los pacientes afectados de adrenarquia precoz ($p=0,01$).

La talla SDS es menor en los pacientes tratados con análogos de LHRH, al compararla con el resto de grupos diagnósticos ($p=0,009$).

La relación EO/EC edad ósea resultó menor en los pacientes tratados con análogos y mayor en los afectados de HSCNC ($0,4\pm 0,6$ años vs $1,3\pm 0,9$ años en AP y $1,7\pm 0,9$ años en HSCNC), $p=0,005$.

5.8.2. Parámetros auxológicos al inicio de la pubertad.

No se observan diferencias en la edad de inicio de la pubertad en los diferentes grupos diagnósticos ($10,2\pm 0,8$ años en PPI, $10,4\pm 0,9$ años en AP y $10\pm 0,9$ años en HSCNC).

Los pacientes tratados con análogos de LHRH exhiben una edad media de inicio de pubertad ($9,5\pm 0,9$ años) menor que los afectados de adrenarquia precoz ($10,4\pm 0,9$ años), $p=0,038$.

Al desglosar por sexo, tampoco se observan diferencias en la edad de inicio de la pubertad entre los distintos grupos diagnósticos,

La talla SDS resultó menor en los pacientes que habían recibido tratamiento con análogos de LHRH, al compararla con los pacientes afectados de pubarquia precoz idiopática ($-0,5 \pm 0,9$ vs $0,3 \pm 0,6$ en PPI), $p=0,046$. De la misma forma, el pronóstico de crecimiento SDS fue significativamente menor en los pacientes tratados con análogos de LHRH ($-1,7 \pm 0,8$ vs $-0,2 \pm 1,3$ en PPI), $p=0,006$.

5.8.3. Cambio de parámetros auxológicos durante el periodo transcurrido de pubarquia a pubertad.

El cambio en la aceleración de la edad ósea durante este periodo resultó discretamente mayor en los pacientes tratados con análogos de LHRH respecto al resto de diagnósticos ($0,1 \pm 0,1$ vs $0 \pm 0,1$ en PPI y AP, $-0,1 \pm 0,2$ en HSCNC), $p=0,001$.

5.8.4. Última exploración

La edad en la que se lleva a cabo la exploración final resultó ser mayor en aquellos diagnosticados de HSCNC ($16,6 \pm 1,2$ años vs $13 \pm 1,8$ años en PPI, $13,2 \pm 0,9$ años en AP y $14,3 \pm 0,9$ años en tratados con análogos), $p < 0,001$.

5.8.5. Tiempo transcurrido hasta la menarquia

La edad media de la menarquia fue de $11,8 \pm 1,1$ años; sin mostrar diferencias significativas entre los distintos grupos diagnósticos ($11,5 \pm 0,5$ años en PPI vs $11,4 \pm 0,9$ años en AP vs $11,9 \pm 0,6$ años en HSCN). En los pacientes que recibieron tratamiento con análogos de LHRH la edad de la menarquia se mostró más retrasada ($12,7 \pm 1,6$ años), sin existir diferencias con el resto de diagnósticos.

Respecto al tiempo medio transcurrido del inicio de la pubarquia a la menarquia, éste fue de $5,2 \pm 2,2$ años (mínimo de 2 años y máximo de 11 años). Al analizar en función de los diferentes diagnósticos, excluyendo a los pacientes tratados con análogos de LHRH, se objetivan un periodo de tiempo significativamente menor en los pacientes afectados de adrenarquia precoz ($4 \pm 1,5$ años vs $7,1 \pm 3,9$ años en PPI), $p=0,030$.

Respecto al tiempo medio transcurrido del inicio de la pubertad a la menarquia, éste fue de $2,2 \pm 1,2$ años (rango de 0,9 a 5,5 años). Este periodo resultó menor en los pacientes afectados de AP ($1,7 \pm 0,8$ años vs $3,4 \pm 1,7$ años en tratados con análogos), $p=0,016$. No se objetivan diferencias entre los pacientes con PPI y AP ($1,7 \pm 0,8$ años vs $2,1 \pm 0,9$ años respectivamente).

Respecto a los PEG se aprecia un adelanto de la edad media de inicio de pubertad de $9,9 \pm 0,6$ años y edad media de la menarquia de $11,1 \pm 1,5$ años, con respecto a la que presentan los AEG ($10,2 \pm 1$ años vs $11,8 \pm 1,2$ años), sin existir diferencias significativas entre ambos. El tiempo medio transcurrido desde el inicio de la pubarquia a la menarquia ($3,8 \pm 2,1$ años en PEG vs $5,2 \pm 2,2$ años en AEG) y del inicio de la pubertad a la menarquia ($1,4 \pm 0,4$ años en PEG vs $2,2 \pm 1,2$ años en AEG), se mostró más reducido en los PEG, pero sin existir diferencias significativas respecto a los AEG. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la talla final alcanzada ($159,8 \pm 7,6$ cm vs $161,1 \pm 5$ cm en AEG).

			PUBARQUIA PRECOZ IDIOPATICA		ADRENARQUIA PRECOZ		HSCNC		TRATADOS CON ANÁLOGOS	
			N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS
INICIO PUBARQUIA	EC	[años]	20	7,1±2,3	52	7,9±1,1	11	5,7±1,9**	10	7,2±1,2
	Peso	[Kg]	20	32,4±9,5	52	34,3±8	11	27,7±6,1	10	28,4±5,8
		SDS	20	0,6±0,7	52	0,6±0,8	11	0,8±1	10	-0,1±0,9
	Talla	[cm]	20	130,6±18,8	52	133,9±8,6	11	123,7±10,9	10	126,1±6,2
		SDS	20	0,7±0,9	52	0,5±0,9	11	0,7±0,6	10	-0,5±0,8***
	IMC	[Kg/m ²]	20	18,6±2,8	52	18,9±2,6	11	18±2,4	10	17,7±2,3
		SDS	20	0,5±1	52	0,5±0,8	11	0,7±0,1	10	0,2±0,8
	EO	[años]	19	9,2±1,8	52	9,8±1,6	11	8,4±2,2	10	8,8±1,4
EO/EC	[años]	19	1±0,7	52	1,3±0,9	11	1,7±0,9	10	0,4±0,6**	
PC	[cm]	19	167±11,7	52	165,7±11	11	164,3±8,3	10	159,7±8,8	
	SDS	19	0±1,2	52	-0,4±1,2	11	-0,4±1	10	-1,2±1,1	
INICIO PUBERTAD	EC	[años]	20	10,2±0,8	47	10,4±0,9	7	10±0,9	10	9,5±0,9*
	Peso	[Kg]	20	40,5±6,3	47	42±8,4	7	41,7±11	10	34,3±7,9
		SDS	20	0,3±0,6	47	0,4±0,8	7	0,6±0,9	10	0±0,9
	Talla	[cm]	20	145,2±7,5	47	144,2±7,5	7	142,3±8,5	10	134,5±7
		SDS	20	0,5±0,9	47	0,3±1	7	0,3±0,7	10	-0,5±0,9*
	IMC	[Kg/m ²]	20	19,2±2,5	47	20±2,8	7	20,4±3,6	10	18,9±2,6
		SDS	20	0,2±0,7	47	0,4±0,8	7	0,6±1	10	0,3±0,8
	EO	[años]	16	11±0,9	43	11,7±0,9	7	11,6±1,2	10	11±1,1
EO/EC	[años]	16	0,9±0,9	43	1,5±0,8	7	1,6±1	10	1,5±0,4	
PC	[cm]	16	165±11,7	43	163±9,1	7	162,3±10,6	10	156,4±6,7	
	SDS	16	-0,2±1,3	43	-0,7±1	7	-0,9±0,9	10	-1,7±0,8**	
PERIODO PUBARQUIA-PUBERTAD	Tiempo	[años]	19	3,4±2	47	2,5±1,2	7	4±3	10	2,2±1,5
	Peso	SDS	19	-0,3±0,4	47	-0,1±0,4	7	0±0,3	10	0,1±0,2
	Talla	SDS	19	-0,2±0,4	47	-0,1±0,4	7	-0,2±0,5	10	-0,1±0,4
	IMC	SDS	19	-0,2±0,4	47	0±0,4	7	0,1±0,3	10	0,1±0,1
	EO	[años]	15	2,3±1,7	43	1,9±1,4	7	2,9±3	10	2,2±1,3
	EO/EC	[años]	15	0,0±0,1	43	0,0±0,1	7	-0,1±0,2	10	0,1±0,1***
	PC	[cm]	15	0,0±2,2	43	-1±4,2	7	-4,6±7,2	10	-3,3±5,1
		SDS	15	0±0,4	43	-0,2±0,7	7	-0,8±1,2	10	-0,5±0,8
ÚLTIMA EXPLORACIÓN	EC	[años]	8	13±1,8	20	13,2±0,9	5	16,6±1,2***	7	14,3±0,9
	Peso	[Kg]	8	51,8±4,3	20	55,5±9,1	5	57,1±10,7	7	55,1±10,5
		SDS	8	0,2±0,4	20	0,5±1,0	5	0,0±0,6	7	0,2±1,1
	Talla	[cm]	8	156,4±8,5	20	159,2±7,7	5	164,3±8,1	7	157,5±3,7
		SDS	8	0,0±1,4	20	0,2±1,3	5	0,0±1,1	7	-0,4±0,7
	IMC	[Kg/m ²]	8	20,9±2,8	20	21,9±3,2	5	21±2,2	7	22,1±3,2
		SDS	8	0,2±0,7	20	0,4±0,9	5	0,3±0,8	7	0,4±0,9
	EO	[años]	7	13,9±0,8	20	14,4±1	1	15	6	14,9±0,8
	EO/EC	[años]	7	1,1±0,1	19	1,1±0,1	1	1,1	6	1,1±0,0
	PC	[cm]	7	162±8,2	19	165,4±9,7	1	175,4	6	159,9±4,6
SDS		7	-0,6±1	19	-0,4±1	1	-0,1	6	-0,5±0,8	
TH-TF	[cm]	8	2,1±5,6	19	5,2±5,7	5	3,9±4	7	4,2±5,6	
	SDS	8	-1,2±1,0	19	-0,9±1	5	-0,1±0,9	7	-0,3±0,5	

Tabla 8: Evolución parámetros auxológicos en distintos periodos de tiempo según el diagnóstico final. EC: edad cronológica; IMC: Índice de Masa Corporal; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica; TH: talla genética; TF: talla final alcanzada; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$.

5.9. VALORACIÓN DE LOS PRONÓSTICOS DE CRECIMIENTO EN FUNCIÓN DE LA TALLA GENÉTICA Y TALLA FINAL ALCANZADA (tabla 9).

En la tabla 9 se detallan las diferencias entre la talla final alcanzada con la talla genética y el pronóstico de crecimiento. Se realizó en 35 pacientes (30 mujeres y 5 varones) que habían alcanzado la talla final considerada como talla adulta.

		PREVIA PUBARQUIA		INICIO PUBARQUIA		POSTERIOR PUBARQUIA		INICIO PUBERTAD		ADULTO	
		N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$	N	$\bar{x} \pm \text{SDS}$
EC	[años]	22	7,1±1,6	35	6,8±1,9	32	9±1,4	34	10±1	35	13,9±1,8
Talla	[cm]	22	122±11,9	35	127,9±14,9	32	136,8±10,5	34	142±8,5	35	158,7±7,6
	SDS	22	0,2±1,1	35	0,4±1	32	0,4±1	34	0,3±1	35	0±1,2
IMC	[Kg/m²]	22	17,8±2,2	35	18,6±2,6	32	19±2,7	34	19,9±2,9	35	21,7±3
	SDS	22	0,6±0,9	35	0,5±0,9	32	0,4±0,8	34	0,4±0,8	35	0,4±0,8
EO	[años]			34	9,2±1,9	26	10,7±1,6	31	11,4±1,1	33	14,4±1
EO/EC	[años]			34	1,2±0,1	26	1,2±0,1	31	1,2±0,1	33	1,1±0,1
PC	[cm]			34	161,2±10,5	26	160±7,8	31	161,2±9,5	33	162,9±8,5
	SDS			34	-0,8±1,2	26	-0,8±1	31	-0,7±1,1	33	-0,5±0,9
TH-PC	[cm]			32	0,1±6,6	25	1,9±5	30	0,9±5,4	33	-0,8±3,9
	SDS			32	0,1±1,1	25	0,3±0,9	30	0,1±0,8	33	-0,1±0,7
TF-PC	[cm]			32	-3,1±5,2	26	-2,1±4,2	31	-2,5±4,6	33	-4,6±2,8
	SDS			32	0,7±0,8	26	0,7±0,9	31	0,7±0,8	33	0,6±0,7
TH-TF	[cm]									33	3,2±4,2
	SDS									33	-0,7±0,9

Tabla 9: Evolución de los parámetros auxológicos hasta la talla adulta. EC: edad cronológica; IMC: índice de Masa Corporal; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica; TH: talla genética; TF: talla final alcanzada.

Se observa que los pacientes mejoran su talla en SDS progresivamente desde el inicio de pubarquia al inicio de la pubertad ($p=0,021$), y hasta la talla adulta ($p<0,001$).

Respecto al pronóstico de crecimiento SDS, se produce una mejoría entre el inicio de la pubertad y la última exploración realizada ($p=0,019$), sin producirse grandes variaciones entre el resto de periodos.

No se observan diferencias importantes entre el IMC, la relación EO/EC, la diferencia de TH-PC o TH-TF en los distintos momentos estudiados.

En el gráfico 5 se muestra la evolución de la talla en SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta por sexo. En las mujeres se aprecia una mejoría de la talla SDS entre el año previo a la pubarquia y al diagnóstico de pubarquia ($p=0,03$), mientras que los varones exhiben una mejoría significativa entre el inicio de la pubertad y la última exploración ($p=0,047$).

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

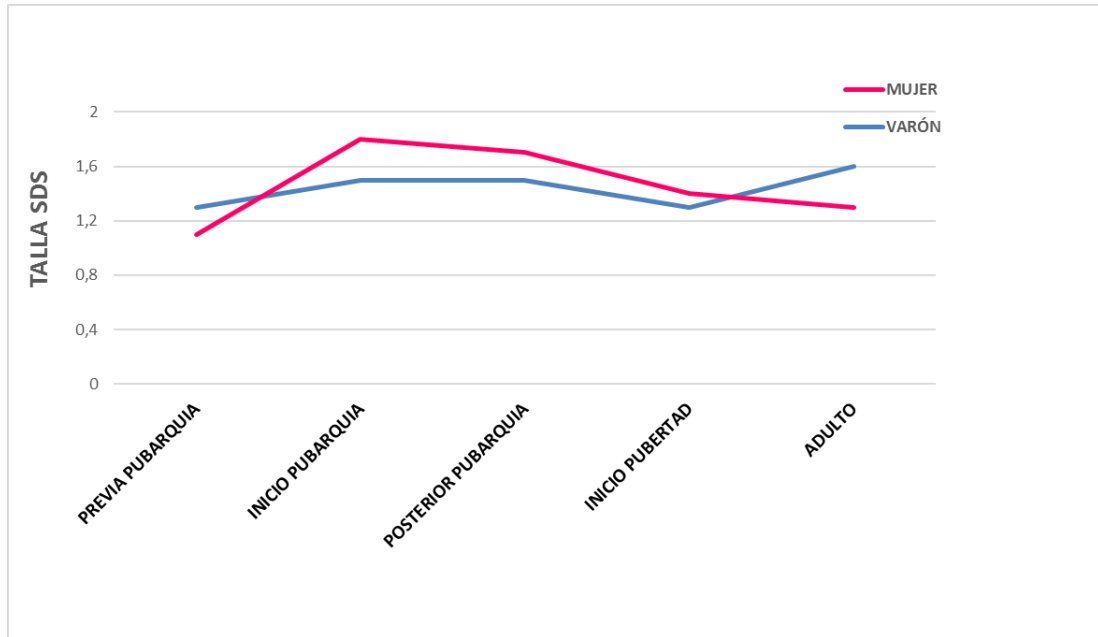


Gráfico 5: Evolución de la talla SDS por sexo.

En el gráfico 6 se observa la evolución del pronóstico de crecimiento (PC) en SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta. En las mujeres destaca una mejoría entre el inicio de la pubertad y la última exploración realizada ($p=0,034$). En los varones se aprecia un empeoramiento al comparar el PC SDS entre el inicio de la pubarquia y el inicio de la pubertad ($p=0,046$).

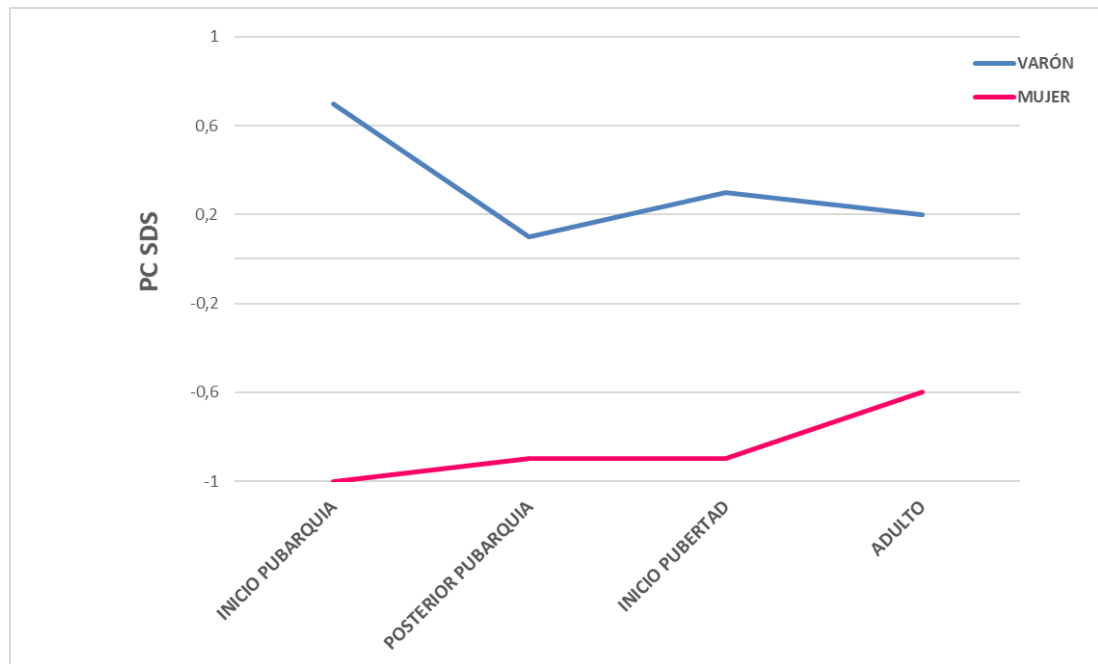


Gráfico 6: Evolución del pronóstico de crecimiento (PC) SDS por sexo.

5.10. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH (tabla 10).

En todos los pacientes que han recibido tratamiento con análogos de LHRH, de los cuales 8 son mujeres y 2 son varones, se objetiva un incremento progresivo de la talla SDS, alcanzando una talla final media de 157,5±3,7 cm (0,4±0,7 SDS); y objetivándose un empeoramiento de la talla en SDS entre el periodo previo a pubarquia con respecto al inicio de la pubarquia y al año posterior a ésta (0,7±0,9 vs -0,5±0,8 y -0,4±0,8; siendo la p=0,046 y p=0,009 respectivamente). Se aprecia que estos pacientes alcanzan una talla próxima a la talla genética y acorde con el pronóstico de crecimiento al diagnóstico.

En todos los periodos existe una discreta aceleración de la edad ósea (relación EO/EC > 1 año), siendo ésta significativamente mayor al inicio de la pubertad (1,2±0,1 años) si la comparamos con el inicio de la pubarquia (1±0,1 años), p=0,003.

Los pronósticos de crecimiento SDS son menores al inicio de la pubarquia (-1,2±1,1) y al inicio de la pubertad (-1,7±0,8) respecto a la última exploración realizada (-0,5±0,8), p=0,023. La diferencia entre la talla final alcanzada y el pronóstico de crecimiento en el momento de evaluación en SDS es mayor en los periodos de inicio de pubarquia y pubertad con respecto a la última exploración física (p=0,023 en ambos).

		PREVIA PUBARQUIA		INICIO PUBARQUIA		POSTERIOR PUBARQUIA		INICIO PUBERTAD		ÚLTIMA EXPLORACIÓN	
		N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS	N	$\bar{x}\pm$ SDS
EC	[años]	8	6,1±0,9	10	7,2±1,2	10	9±0,9	10	9,5±0,9	7	14,3±0,9
Talla	[cm]	8	117,4±6,7	10	126,1±6,2	10	131,7±7,1	10	134,5±7	7	157,5±3,7
	SDS	8	-0,7±0,9	10	-0,5±0,8	10	-0,4±0,8	10	-0,5±1	7	-0,4±0,7
IMC	[Kg/m ²]	8	17±1,7	10	17,7±2,3	10	18,5±2,4	10	18,9±2,6	7	22,1±3,2
	SDS	8	0,3±0,6	10	0,2±0,8	10	0,2±0,8	10	0,3±0,8	7	0,4±0,9
EO	[años]			10	8,8±1,4	10	10,7±1	10	11±1,1	6	14,9±0,8
EO/EC	[años]			10	1±0,1	10	1,2±0,1	10	1,2±0,1	6	1,1±0,1
PC	[cm]			10	159,7±8,8	10	157,3±6,9	10	156,4±6,7	6	159,9±4,7
	SDS			10	-1,2±1,1	10	-1,6±0,9	10	-1,7±0,8	6	-0,5±0,8
TH-PC	[cm]			10	2,8±6,1	10	5,2±6,1	10	6,1±4,8	6	2,9±4,1
	SDS			10	0,5±1	10	0,9±1	10	1±0,8	6	-0,1±0,8
TF-PC	[cm]			7	-1,7±8,3	7	-0,6±4,1	7	0,6±4,6	6	-2,6±1,2
	SDS			7	0,7±0,9	7	0,8±0,9	7	1,1±0,8	6	0,1±0,3
TH-TF	[cm]									7	4,2±5,6
	SDS									7	-0,3±0,5

Tabla 10: Evolución de los parámetros auxológicos en los pacientes en los pacientes tratados con análogos de LHRH.

EC: edad cronológica; IMC: índice de Masa Corporal; EO: edad ósea; PC: pronóstico de crecimiento; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica; TH: talla genética; TF: talla final alcanzada.

Evolución espontánea de la pubarquia precoz: auxología, desarrollo puberal y posibles patologías asociadas

En el gráfico 7 se observa la evolución de la talla SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta por sexo.

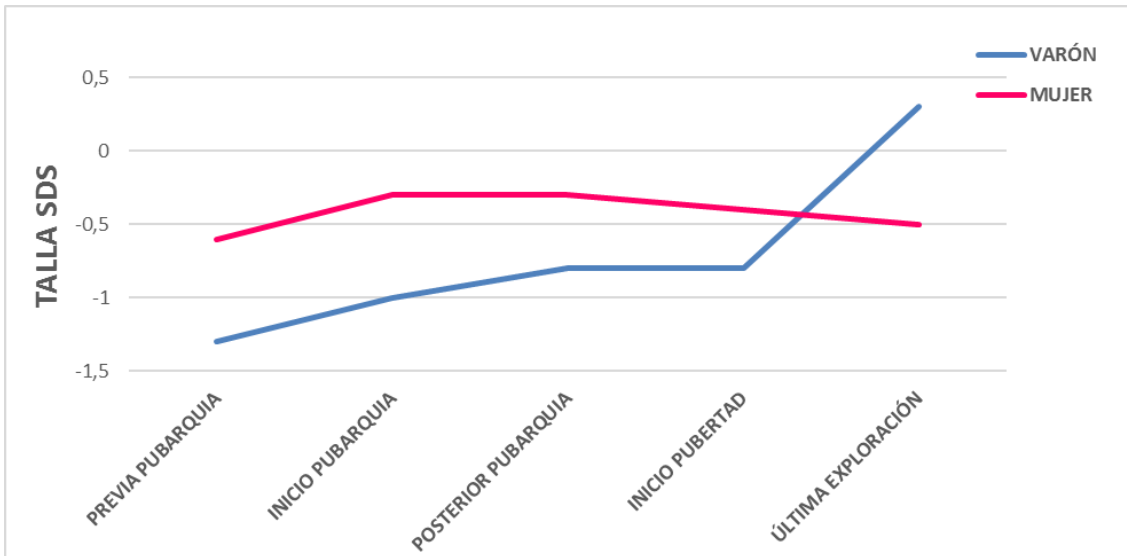


Gráfico 7: Evolución de la talla en SDS por sexo.

El gráfico 8 muestra la evolución del pronóstico de crecimiento SDS desde el diagnóstico hasta alcanzar la talla adulta.

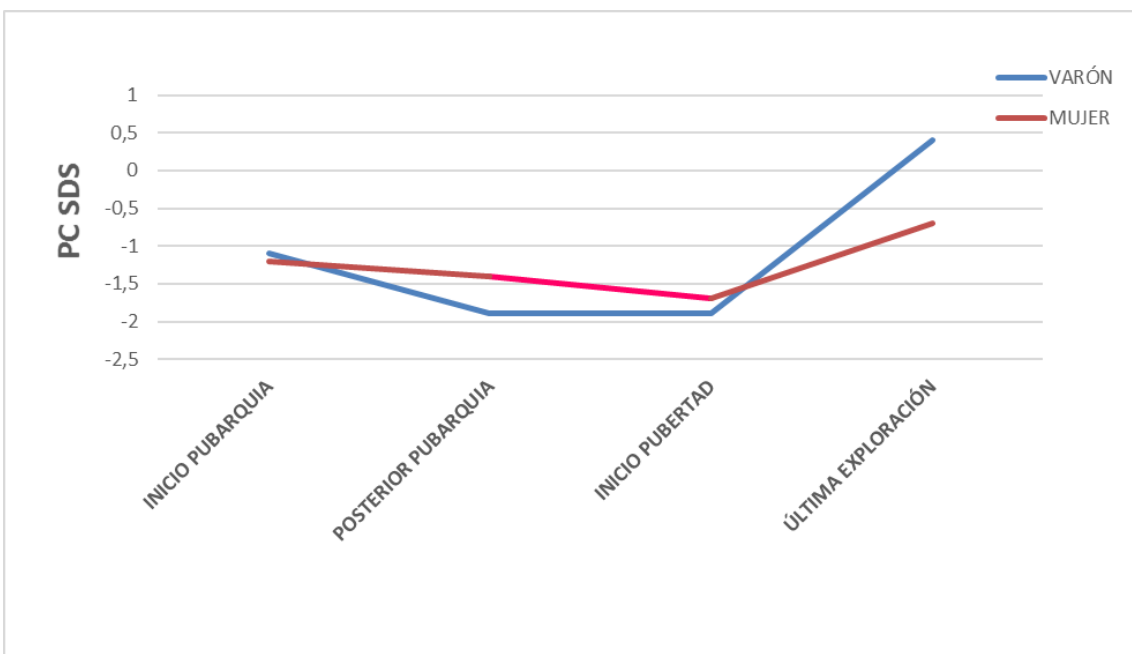


Gráfico 8: Evolución del pronóstico de crecimiento (PC) en SDS por sexo.

Al comparar ambos sexos entre sí, no se objetivan diferencias significativas en la talla SDS ni en el PC SDS.

5.11. EVALUACIÓN DE DISTINTOS PARÁMETROS DE RIESGO METABÓLICO

Del total de pacientes estudiados (N=92), un 6,2% (N=6), presentaban un IMC \geq 2 SDS en el momento del diagnóstico de pubarquia.

En la tabla 11 se muestra el estudio de correlaciones realizado en función de IMC en 33 pacientes en los que se completó el estudio analítico.

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	R	p
Glucemia (mg/dl)	IMC (kg/m ²)	0,296	0,123
	IMC (SDS)	0,252	0,046
Insulina (μ UI/ml)	IMC (kg/m ²)	-0,224	0,21
	IMC (SDS)	-0,239	0,18
Colesterol total (mg/dl)	IMC (kg/m ²)	0,105	0,42
	IMC (SDS)	0,174	0,18
c-LDL (mg/dl)	IMC (kg/m ²)	0,208	0,19
	IMC (SDS)	0,318	0,043
c-HDL (mg/dl)	IMC (kg/m ²)	0,095	0,6
	IMC (SDS)	-0,032	0,84

Tabla 11: Parámetros predictores de riesgo metabólico en función del índice de masa corporal (en valor absoluto y SDS). c-LDL: colesterol de baja densidad; c-HDL: colesterol de alta densidad; R: Coeficiente de correlación.

Se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de glucemia y c-LDL respecto al IMC en SDS.

6. DISCUSIÓN

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

6.1.1. Características epidemiológicas

La pubarquia precoz es un motivo frecuente de consulta en Endocrinología pediátrica y muestra un claro predominio femenino (72,8% mujeres frente a un 27,2% en varones), siendo la causa más frecuente la adrenarquia precoz (65%); hallazgos que coinciden con lo descrito en diferentes estudios^(1,4). La prevalencia varía considerablemente dependiendo de los criterios diagnósticos que se utilicen y de la etnia de la población estudiada, lo cual ya fue reportado por Ibañez et al.⁽⁸⁾, siendo actualmente la incidencia mayor en los niños de etnia afroamericana⁽²⁾, pero en general, es aproximadamente diez veces mayor en las niñas que en los niños⁽⁹⁾. La alta incidencia de adrenarquia precoz, sobre todo en las niñas afroamericanas, no es sorprendente, ya que un estudio reciente longitudinal realizado por Biro et al⁽²⁷⁾ sobre las características básicas de la pubertad femenina en niñas americanas, mostró que las niñas afroamericanas tenían una probabilidad de dos a tres veces mayor de tener pubarquia precoz que las niñas blancas.

La edad media al diagnóstico fue de $8,3 \pm 1,6$ años en los varones y $7,1 \pm 1,6$ años en las mujeres con una discreta aceleración de la edad ósea de $1,2 \pm 0,1$ años y $1,1 \pm 0,1$ años respectivamente. Estos hallazgos contrastan con los datos de referencia del estudio longitudinal en niños sanos del Centro Andrea Prader⁽²⁴⁾, el cual muestra una edad media de inicio de pubarquia de $12,4 \pm 0,9$ años (rango de edad entre 10,5 a 15 años) en los varones y $10,9 \pm 1$ años en las mujeres (rango de edad de 9 a 13 años).

La gran mayoría de los pacientes (96% varones y 92% mujeres) fueron diagnosticados en un estadio puberal para vello púbico temprano (Tanner II). Respecto al desarrollo mamario el 98% de las mujeres presentaban un estadio Tanner I y el 2% restante un estadio Tanner II, mientras que los varones el 96% presentaban un estadio Tanner I para el desarrollo genital y el 4% restante un estadio Tanner II. En estos pacientes con estadio Tanner II (telarquia II/testes 4-6 cc), se había demorado la primera visita, pero todos habían iniciado su desarrollo con pubarquia exclusivamente, siendo éste el motivo de consulta.

6.1.2. Características analíticas y evaluación de los parámetros de riesgo metabólico

Por otro lado, junto a los datos clínicos, es importante la determinación hormonal, para establecer el diagnóstico.

De la cohorte estudiada, el 65% de ellos fueron clasificados como adrenaquia precoz, el 23% de los casos presentó una pubarquia precoz idiopática, y el 9% restante de los casos presentó HSCNC; porcentaje que entra dentro del rango de variabilidad descrito previamente en los que la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita^(18,28). Como es esperable y por definición, los niveles de 17OHP basal y tras la realización del test ACTH fueron significativamente más altos en los niños con HSCNC. Los pacientes con AP e HSCNC exhibieron mayores niveles de DHEAS, existiendo diferencias con respecto a los afectados de pubarquia precoz idiopática, ($p=0,001$).

En los pacientes prepuberales en los que se realizó el estudio analítico completo al diagnóstico (N=33), los niveles séricos medios de glucemia, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL estuvieron dentro de los niveles de referencia de normalidad⁽²⁹⁾; sin embargo, los niveles de insulina se mostraron incrementados. Respecto a la dislipemia e hiperinsulinemia asociada a la adrenaquia precoz existen discrepancias en la literatura. El estudio realizado por Ibañez et al⁽³⁰⁾ muestra valores elevados tanto de insulina como de marcadores de metabolismo lipídico, existiendo una mayor prevalencia de síndrome metabólico en niñas con pubarquia precoz en comparación con la población control. Sin embargo, hay estudios⁽³¹⁾ que apoyan los resultados obtenidos, mostrando únicamente una discreta hiperinsulinemia y niveles de lípidos similares entre los pacientes afectados de adrenaquia precoz y la población control, proponiendo que la resistencia insulínica es un factor de riesgo independiente de la obesidad para el desarrollo de síndrome metabólico en las pacientes que presentan adrenaquia precoz.

En este estudio se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de glucemia y c-LDL con respecto al IMC SDS, de forma que a mayor IMC SDS mayores serán los niveles de glucemia y c-LDL y con ello mayor posibilidad de riesgo metabólico. No ha sido evaluado la existencia de síndrome metabólico en los pacientes presentados al no disponer datos de perímetro abdominal y niveles séricos de triglicéridos.

6.2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS AUXOLÓGICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

6.2.1. En función del sexo

En la cohorte estudiada, comparando los resultados obtenidos con los datos de referencia⁽²⁴⁾, se objetiva un adelanto del inicio puberal en los varones ($11 \pm 0,9$ años vs $12,3 \pm 1,1$ años), $p < 0,001$. En las mujeres también se aprecia un adelanto del inicio puberal ($9,9 \pm 0,8$ años vs $10,7 \pm 1$ años), $p < 0,001$, y de la edad media de la menarquia ($11,8 \pm 1,1$ años vs $12,6 \pm 1$ años), $p < 0,001$. A pesar de esto, el tiempo transcurrido desde el inicio puberal a la menarquia no se acorta y se mantiene similar ($2,2 \pm 1,2$ años vs $2,1 \pm 1$ años). Estos datos coinciden con lo reportado por Ibañez et al⁽³²⁾ en el que estudiaban una población de niñas europeas (españolas e italianas) con adrenarquia prematura, mostrando una edad media de inicio de la pubertad de $9,7 \pm 0,9$ años y de la menarquia de $12,0 \pm 1$ años.

La edad ósea se mostró ligeramente acelerada (relación EO/EC > 1 año) en todos los pacientes, mostrando un rango de variabilidad de $1,1 \pm 0,1$ a $1,2 \pm 0,1$ años en los varones y $1,1 \pm 0,1$ a $1,4 \pm 0,9$ años en las mujeres, durante los distintos periodos de seguimiento, sin diferencias entre ellos. Estos datos coinciden con lo descrito en gran parte de estudios longitudinales realizados en pacientes afectados de pubarquia precoz^(8,33,34).

En el presente estudio no se han encontrado diferencias en el peso SDS, talla SDS o IMC SDS en los diferentes momentos de evaluación respecto a la población normal; aunque existen estudios^(30,34) que reportan que las pacientes prepúberes afectas de adrenarquia precoz muestran mayor peso y talla corporal durante los primeros años de seguimiento respecto a la población control.

Esta discrepancia de resultados con respecto a estudios anteriores, probablemente se deba a diferencias en las poblaciones estudiadas así como a los criterios diagnósticos utilizados; ya que este estudio incluyó únicamente niñas con pubarquia sin considerar otros signos de adrenarquia, lo cual podría limitar la comparación de los resultados obtenidos con los de otros estudios que utilizaron unos criterios diagnósticos de adrenarquia precoz más amplios (es decir, más signos compatibles con adrenarquia precoz, además de la pubarquia precoz).

6.2.2. En función del diagnóstico final

En este estudio, los pacientes que han recibido tratamiento con análogos de LHRH han sido analizados como grupo independiente, ya que dicho tratamiento puede modificar la evolución de peso, talla e IMC de la muestra.

En el presente estudio no se han encontrado diferencias en el peso SDS, talla SDS o IMC SDS entre los diferentes grupos diagnósticos (PPI, AP e HSCNC) en los diferentes momentos de evaluación.

La edad ósea se mostró moderadamente acelerada (relación EO/EC entre 1-2 años) en todos los periodos de seguimiento, independientemente del diagnóstico final.

Se objetiva que el tiempo medio transcurrido del inicio de la pubarquia a la menarquia resultó significativamente menor en los pacientes afectos de adrenarquia precoz ($4\pm 1,5$ años vs $7,1\pm 3,9$ años en PPI), $p=0,030$; sin embargo, respecto al tiempo medio transcurrido desde el inicio de la pubertad a la menarquia, no se objetivaron diferencias significativas ($2,2\pm 1,2$ años vs en $1,7\pm 0,8$ años PPI). Comparando con los datos de referencia⁽²⁴⁾, se demuestra que existe concordancia en cuanto al tiempo transcurrido desde el inicio de pubertad a menarquia ($2,1\pm 1$ años), lo cual permite concluir que no existen cambios en cuanto al tiempo transcurrido entre la pubertad y la menarquia en los pacientes que presentan pubarquia precoz, independientemente del diagnóstico final.

La edad en la que se lleva a cabo la exploración final durante el seguimiento de los pacientes resultó mayor en aquellos diagnosticados de HSCNC ($16,6\pm 1,2$ años vs $13\pm 1,8$ años en PPI, $13,2\pm 0,9$ años en AP y $14,3\pm 0,9$ años en tratados con análogos), $p < 0,001$; lo cual significa que estos pacientes son seguidos en consulta y dados de alta más tarde que el resto de pacientes afectos de pubarquia precoz.

6.2.3. Pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG)

De la cohorte de pacientes estudiada, el 7,7% (N=7) nacieron PEG. A pesar de lo que lo reportado en diferentes estudios^(35,36), no se objetivaron cifras más elevadas de insulina, ni IMC (medido en SDS) en el momento del diagnóstico respecto a las cifras presentadas por los pacientes que nacieron AEG. Coincidiendo con el estudio realizado por Boonstra et al⁽³⁷⁾, los niveles de DHEAS resultaron similares al resto de pacientes afectos de pubarquia precoz. Se aprecia una tendencia a presentar un adelanto de la edad media de inicio de pubertad ($9,9\pm 0,6$ años) y edad media de la menarquia ($11,1 \pm 1,5$ años), con respecto a la que presentan los AEG; así como un tiempo medio

transcurrido menor desde el inicio de la pubarquia a la menarquia ($3,8\pm 2,1$ años) y del inicio de la pubertad a la menarquia ($1,4\pm 0,4$ años). La talla final alcanzada resultó ser discretamente menor en los PEG ($159,8\pm 7,6$ cm), pero sin existir diferencias significativas respecto a los AEG. Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Ibañez et al⁽³⁰⁾ que establece que los pacientes nacidos PEG que desarrollan pubarquia precoz muestra un inicio más precoz de pubertad, la menarquia se adelanta y la estatura adulta disminuye, en comparación con las niñas que presentan pubarquia precoz pero un peso adecuado para su edad gestacional al nacimiento.

6.2.4. Pacientes tratados con análogos de LHRH

En los pacientes que han recibido tratamiento con análogos de LHRH (N=10), se objetiva un empeoramiento progresivo de la talla SDS entre el periodo previo a pubarquia y el año posterior a ésta ($0,7\pm 0,9$ vs $-0,5\pm 0,8$ y $-0,4\pm 0,8$; siendo la $p=0,046$ y $p=0,009$ respectivamente); así como unos pronósticos de crecimiento SDS significativamente menores al inicio de la pubarquia ($-1,2\pm 1,1$) y al inicio de la pubertad ($-1,7\pm 0,8$) respecto a la última exploración realizada ($-0,5\pm 0,8$), $p=0,023$. Esto justifica el inicio del tratamiento con análogos de LHRH y se observa como tras él alcanzan una talla próxima a la talla genética y acorde con el pronóstico de crecimiento al diagnóstico.

Los pacientes tratados con análogos, a diferencia del resto de pacientes, no mostraron una edad ósea moderadamente acelerada al diagnóstico ($0,4\pm 0,6$ años), siendo menor en este grupo que en el resto de grupos diagnósticos ($1,3\pm 0,9$ años en AP y $1,7\pm 0,9$ años en HSCNC), $p=0,005$. A su vez muestran una edad media de inicio de pubertad ($9,5\pm 0,9$ años) menor que los pacientes afectados de adrenarquia precoz ($10,4\pm 0,9$ años), $p=0,038$; así como, una edad de la menarquia más retrasada ($12,7 \pm 1,6$ años), sin existir diferencias con el resto de diagnósticos. Respecto al tiempo medio transcurrido del inicio de la pubertad a la menarquia, éste fue significativamente mayor ($3,4\pm 1,7$ años) respecto a los pacientes afectados de AP ($1,7\pm 0,8$ años), $p=0,016$. Estos resultados coinciden con lo esperado en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento.

6.3. VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO EN FUNCIÓN DE LA TALLA GENÉTICA Y TALLA FINAL ALCANZADA

Se han obtenido datos de talla adulta de 35 pacientes. Las mujeres presentaban una talla final de $156,6\pm 5,8$ cm la cual difería mínimamente del pronóstico de crecimiento al

diagnóstico de pubarquia precoz ($158,3\pm 7,1$ cm) y al inicio de la pubertad ($158,4\pm 6,5$ cm). En los varones, la diferencia entre talla adulta y los pronósticos de crecimiento al diagnóstico de pubarquia precoz y al inicio de la pubertad resultó algo más marcada que en las mujeres ($171,3\pm 4$ cm vs $178,5\pm 6,5$ cm vs $175,1\pm 7,6$ cm). En ambos sexos, no se consiguió alcanzar la talla genética con una discreta diferencia entre talla diana y talla final de $5\pm 4,9$ cm en los varones y de $2,8\pm 4$ cm en las mujeres. Estos datos concuerdan con las revisiones existentes, que concluyen que la aceleración de la edad ósea causada por adrenarquia precoz no reduce sensiblemente la talla final y que las tallas adultas correlacionan bien con el pronóstico de crecimiento establecido en el momento del diagnóstico y en el inicio de la pubertad^(2,8,32,38). Los resultados obtenidos presentan varias limitaciones: por un lado, únicamente 7 pacientes habían alcanzado la talla adulta real, el resto se ha tomado como talla adulta estimada; por otro lado, el escaso número de pacientes en ambos grupos supone un inconveniente a la hora de comparar y poder generalizar resultados, sobre todo el grupo de los varones que es el más reducido ($N=5$) y en el que mayores discrepancias se han encontrado.

Tal como describe la literatura^(2,8,38), las niñas afectas de adrenarquia precoz utilizan una mayor parte de su potencial de crecimiento genético antes de la pubertad, lo cual queda reflejado en este estudio con la mejoría de la talla SDS existente antes de la pubertad, fundamentalmente entre el año previo a la pubarquia y al diagnóstico de pubarquia ($p=0,03$). Por el contrario, los varones exhiben una mejoría significativa entre el inicio de la pubertad y la última exploración ($p=0,047$).

6.4. FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON PUBARQUIA PRECOZ

El hecho de presentar una pubarquia precoz representa en la mayoría de los casos una entidad benigna, como se demuestra en el presente trabajo. Sin embargo, en determinadas circunstancias puede ser necesario algún tratamiento en función de su diagnóstico y/o evolución (corticoterapia, análogos LHRH).

En los últimos años el grupo de Ibañez et al^(21,23) ha presentado estudios preliminares sobre los beneficios del tratamiento preventivo con metformina en el avance puberal, la composición corporal, y el patrón endocrino-metabólico en las niñas con pubarquia precoz. Se precisan más estudios para confirmar la utilidad y seguridad de este tratamiento, de forma que el uso de este medicamento en las niñas con pubarquia precoz no se recomienda fuera de los ensayos clínicos.

7. LIMITACIONES

El estudio se realizó a partir de un tamaño muestral de 92 pacientes, de los cuales sólo 35 pacientes se estudiaron hasta llegar a la edad adulta, lo cual limitó la capacidad de reflejar la realidad evolutiva de los pacientes afectados de pubarquia precoz y pudo afectar a los resultados de los diferentes estudios realizados. El escaso tamaño muestral es más acusado aún en los varones, dada la baja incidencia que en ellos representa esta entidad. Además, existen escasos estudios longitudinales hasta alcanzar la talla final en los varones, ya que la mayoría se llevan a cabo en mujeres.

Respecto al estudio de los pacientes PEG, su tamaño muestral fue muy limitado (N=7) ya que la mayoría son derivados por talla baja, por lo cual no han sido recogidos ni seguidos a lo largo de este estudio a pesar de haber podido desarrollar pubarquia precoz durante su seguimiento en la consulta. Además, en este grupo, no se dispone de los datos clínicos auxológicos de los primeros años de vida, lo cual ha limitado la posibilidad de poder analizar la evolución pondoestatural.

También hay que tener en cuenta el posible sesgo de selección que pueda existir, pues en primer lugar se han incluido únicamente niños controlados en una consulta de Endocrinología Pediátrica, por lo que quizás esta muestra presente diferencias con el total de la población pediátrica que presente pubarquia precoz y que son controlados por su pediatra.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, existen parámetros que no se han podido añadir, entre los que se encuentran aquellos que nos permitirían poder completar la evaluación del síndrome metabólico: determinación de los niveles séricos de triglicéridos y medición del perímetro abdominal.

Al hacer la revisión de este tema, se observa que las niñas afectas de pubarquia precoz tienen un riesgo aumentado de desarrollar un hiperandrogenismo funcional y síndrome de ovario poliquístico. Debido al escaso número de pacientes en las que se ha realizado ecografías en este estudio, no ha sido posible buscar una asociación causal.

8. CONCLUSIONES

1. La pubarquia precoz es una condición frecuente, sobre todo en el sexo femenino, y en la mayoría de los casos, presenta una evolución benigna.
2. El diagnóstico más frecuente es adrenarquia precoz, seguido de pubarquia precoz idiopática.
3. Es necesario realizar un estudio suprarrenal en estos pacientes, ya que casi un 10% de los pacientes fueron diagnosticado de HSCNC.
4. Los pacientes afectos de HSCNC presentan una edad cronológica de inicio de pubarquia menor y con mayor aceleración de la edad ósea.
5. Existe un adelanto puberal en ambos sexos, más acusado en los varones, con una edad de menarquia adelantada en relación a la población control. Sin embargo, el tiempo transcurrido desde el inicio puberal a la menarquia no se afecta.
6. Los pacientes nacidos PEG presentan un mayor adelanto del inicio puberal y de la edad de la menarquia en relación a los nacidos AEG.
7. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta una pubertad adelantada que, en caso de ser necesario, evolucionan de forma satisfactoria bajo tratamiento con análogos de LHRH.
8. El crecimiento de estos pacientes es adecuado, alcanzando una talla próxima a su talla genética.
9. La asociación de pubarquia precoz con obesidad se relaciona con alteraciones analíticas de riesgo metabólico (elevación de cifras de glucemia y c-LDL).

9. FUTURAS INVESTIGACIONES

La realización de estudios de seguimiento prospectivos a largo plazo de estos pacientes nos permitirá confirmar si existe asociación entre la pubarquia precoz, disminución de la sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico e hiperandrogenismo ovárico.

Como sugerencia para futuros estudios sería interesante incorporar la medición del perímetro abdominal en la rutina de la consulta de estos pacientes; añadir en los controles analíticos niveles séricos de triglicéridos; revisar los pacientes con antecedente de haber nacidos pequeño para la edad gestacional controlados por talla baja que desarrollen pubarquia precoz durante el seguimiento y así analizar su evolución; y, prestar más atención en las mujeres al hiperandrogenismo ovárico, realizando ecografías ováricas y suprarrenales en aquellas que presenten algún signo o síntoma.

Como recomendaciones tras el estudio realizado sería interesante establecer un protocolo de actuación conjunto con los pediatras de atención primaria ante los niños que presenten pubarquia precoz, en el cual sería interesante establecer las pautas de actuación previas a la derivación del paciente al especialista endocrinólogo, entre las cuales se encuentran la realización de un estudio hormonal suprarrenal, determinación de la edad ósea, vigilar el desarrollo puberal y evitar sobrepeso/obesidad.

10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Rosenfield RL. Premature adrenarche. [Monografía en Internet]. Waltham, (MA): UpToDate; 2016 [acceso 8 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
2. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche -A common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221–31.
3. Marcos Salas MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105.
4. García C B. Pubarquia, Adrenarquia, Hirsutismo. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11(16):143–154.
5. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:420–422.
6. Blasco L, Albisu J, Garagorri J, Ramírez J. Pubarquia precoz, telarquia aislada, ginecomastia. *Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinol Pediátrica.* 2003; 5-18.
7. Eyzaguirre F, Bancalari R, Youlton R, Román R, et al. Pubarquia precoz: Experiencia en 173 casos. *Rev chil endocrinol diabetes.* 2009;2(2):87–93.
8. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21:671–96.
9. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2011;165(2):189–207.
10. Soriano Guillén L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatr Integral* 2015;19(6):380-388.
11. Bezanilla López C, Sastre Martínez A. Hiperandrogenismo. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica* 2015: 21.1-21.12. Disponible en: <http://www.webpediatria.com/endocrinoped/endocrinopedia>.
12. Vottero A, Capelletti M, Giuliadori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM, et al. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: A novel pathogenetic mechanism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):968–72.

13. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Expression of the IGF and the aromatase/estrogen receptor systems in human adrenal tissues from early infancy to late puberty: implications for the development of adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:51–61.
14. Muñoz Calvo, M.T, Pozo Román J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011;15(6):507–518.
15. Roldán Martín M, Martín Frías M, Alonso Blanco M. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integral* 2015;19(7):498-508.
16. Alfayate R, García C, Álvarez E, Audí L, Casamitjana R, Granada ML, et al. Catálogo de pruebas funcionales en endocrinología. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). 2010.
17. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:193-204.
18. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M: Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from pre-mature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2835–2840.
19. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:117-128.
20. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4331–4337.
21. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, De Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2888–91.
22. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1841–1845.
23. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, De Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1262–7.

24. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(Suppl 4):423-642.
25. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2ª ed. Stanford, Stanford University Press, 1959.
26. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr*. 1952;14:423-41.
27. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics* 2010;126:583–590.
28. Ghanny BA, Malhotra S, Kumta S, Kazachkova I, Homel P, Jacobson-Dickman E, et al. Should children with isolated premature adrenarche be routinely evaluated for non-classical congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:15–20.
29. Ferranti SD, Newburger JW. Dyslipidemia in children. [Monografía en Internet]. Waltham, (MA): UpToDate; 2016 [acceso 12 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
30. Ibañez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10:63–76.
31. Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R: Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4282–4285.
32. Ibañez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizonni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:254–7.
33. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J: Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009; 154: 882–887.
34. Azziz R, Farah LA, Moran C, Knochenhauer ES, Potter HD, Boots LR. Early adrenarche in normal prepubertal girls: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(9):1231–7.

35. Ibañez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117(1):117–121

36. 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.

37. Boonstra VH, Mulder PGH, de Jong FH, Hokken-Koelega ACS. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:712–717.

38. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995;154:346–352.