

CAPÍTULO 6

ALTERACIONES CRONOLÓGICAS DE LA PUBERTAD. PUBERTAD TARDÍA

“Cuando se es joven de verdad, se es joven para toda la vida”

Pablo Ruiz Picasso

JOSÉ VICENTE GONZÁLEZ NAVARRO

JOSÉ LUIS DUEÑAS DÍEZ

EDUARDO LÓPEZ ARREGUI

JUAN ORDÁS SANTO TOMÁS

RAFAEL SÁNCHEZ BORREGO

INTRODUCCIÓN / CONCEPTO

En el extremo contrario de los trastornos cronológicos de la pubertad, nos encontramos con el retraso en la aparición de la misma, conocido como “pubertad tardía o retardada”. En este cuadro no se produce la aparición de los caracteres sexuales ni de la menstruación, una vez superada la edad considerada como extremo superior de la normalidad.

En función de la edad cronológica de la niña, podemos definir la pubertad tardía, usando un intervalo de confianza del 99% (2,5 DS), como la ausencia de desarrollo mamario después de los trece años, o la ausencia de menstruación después de los dieciséis. Podemos igualmente etiquetar la aparición de la pubertad como tardía cuando se detiene la progresión de la misma durante más de dos años.

Además de las consecuencias genitales y

El retraso en el tiempo de maduración puberal provoca un mayor riesgo de osteoporosis

psicológicas que puede tener el retraso en la aparición de la pubertad, estudios recientes sugieren que el retraso en el tiempo de maduración puberal puede interferir en la ganancia ósea que ocurre durante este periodo, con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis en épocas más precoces.

Su aparición es más frecuente que la de la pubertad precoz, pudiendo afectar al 2-3% de las niñas.

En este capítulo no trataremos aquellos cuadros clínicos que cursan con amenorrea primaria secundarios a alteraciones anatómicas genitales.

ETIOPATOGENIA / CLASIFICACIÓN

Como vimos en capítulos precedentes, la llegada de la pubertad es la consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), y en último término del influjo que los esteroides ováricos producen sobre los órganos diana.

La aparición tardía de la pubertad puede deberse simplemente a un retraso en la normal aparición de los mecanismos de activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) que originan el despertar puberal (*pubertad tardía constitucional o idiopática*). En este caso nos encontramos con un potencial funcional normal, aunque no se haya realizado todavía su puesta en marcha.

Por otro lado, existe la posibilidad de que el retraso puberal se deba a procesos que alteran el correcto funcionamiento del eje HHO. La localización del trastorno, dentro del eje, nos ayuda a completar la clasificación de la pubertad tardía. Aquellas que se deben a un fallo en la actividad hipotalámica, o de la transmisión hipofisaria de la señal hipotalámica cursan con un *hipogonadismo hipogonadotropo*, mientras que

las que se originan por un fallo ovárico primitivo

cursan con un *hipogonadismo*
I. Pubertad tardía constitucional.
hipergonadotropo (tabla nº 1).

II. Hipogonadismo hipogonadotropo.

Tabla 1

- A. Alteraciones del sistema nervioso central (hipotálamo/hipófisis).
- Hipogonadismo hipogonadotropo familiar.
 - Anomalías congénitas: displasia septo-óptica, disrafias completas, holoprosencefalia, fisura palatina, labio leporino.
 - Tumoral: prolactinoma, craneofaringioma, glioma óptico, astrocitoma, histiocitosis X, granulomas, etc.
 - Trastornos inflamatorios: encefalitis viral, tuberculosis.
 - Traumatismos craneoencefálicos.
 - Postquirúrgicos.
 - Postradioterapia.
 - Accidentes vasculares.
- B. Déficit múltiple de hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo).
- C. Déficit aislado idiopático de hormona liberadora de gonadotropinas.
- Con sentido del olfato normal.
 - Síndrome de Kallmann.
- D. Miscelánea
- Síndromes polimorfomatosos:
 - Síndrome de Lauren-Moon-Biedl.
 - Síndrome de Prader-Willi.
 - Síndrome de Alström.
 - Síndrome de Rud.
 - Síndrome de Bloom.
 - Enfermedades crónicas sistémicas:
 - Gastrointestinales: enfermedad celíaca, fibrosis quística, cirrosis, atresia biliar.
 - Renales.
 - Hematológicas: anemia de Fanconi, drepanocitosis, talasemia mayor, anemia de células falciformes.
 - Endocrinopatías: déficit aislado idiopático de Gh, hipotiroidismo primario, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hiperandrogenismos, diabetes (s. de Mauriac)
 - Anorexia y bulimia.
 - Neurológicas: ataxia de Friedreich.
 - Psíquicas: amenorrea psicógena, estrés psicosocial, deprivación afectiva.
 - Cardiopatías congénitas.
 - Colagenosis: artritis reumatoide juvenil, Lupus eritematoso, sarcoidosis.
 - Errores congénitos del metabolismo: glucogenosis, lipoidosis, fenilcetonuria.
 - Infecciosas: VIH.
 - Degenerativas: ataxia de Friedreich
 - Neoplasias.
 - Ejercicio intenso: deporte, ballet.

III. Hipogonadismo hipergonadotropo.

A. Disgenesia gonadal:

- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Noonan.
- Disgenesia gonadal pura:
 - Disgenesia gonadal XX.
 - Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer).
 - Disgenesia gonadal mixta.

B. Otras formas de insuficiencia ovárica primaria:

- Ovariectomía bilateral.
- Tratamiento antineoplásico.
- Ooforitis autoinmune.
- Síndrome de ovario resistente (S. de Savage).
- Tóxicos ováricos: galactosemia.

C. Déficit de 17-hidroxilasa.

DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Ante una niña que acude a consulta por el retraso en el inicio de las modificaciones puberales, debemos dirigir nuestros esfuerzos a realizar un correcto diagnóstico diferencial, que nos permita etiquetar el origen de su retraso. A este diagnóstico podremos llegar tras la realización de una anamnesis personal y familiar detallada, seguida de una exploración física lo más completa posible y de la solicitud de estudios complementarios, tal como se detallan a continuación.

Diagnóstico:

- Historia
- Analítico
- Exploración

HISTORIA CLÍNICA

En la historia clínica se recogerá información sobre el nacimiento, desarrollo posterior de la niña (gráficas de crecimiento), antecedentes de enfermedades sistémicas, así como de los hábitos

alimentarios y de la realización de ejercicio. Una detallada anamnesis por aparatos nos ayudará a descartar procesos sistémicos desapercibidos hasta ese momento.

Se recabará igualmente información de las características auxológicas del resto de los miembros de la familia, así como de las edades de desarrollo puberal de la madre y hermanas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La medida de la talla y del peso, además de comprobar el desarrollo somático, nos permite valorar el estado nutricional, mediante el cálculo del índice de masa corporal (peso/cuadrado de la talla). Constataremos también las proporciones de los segmentos corporales (extremidades superiores/inferiores).

Para establecer el grado de maduración sexual se utilizan los estadios de desarrollo de Tanner.

Deberemos igualmente realizar una exploración general lo más completa posible, incluyendo una valoración tiroidea, pulmonar, cardíaca, abdominal y neurológica.

La exploración ginecológica nos permite comprobar el grado de estrogenización de la niña, así como la permeabilidad de las vías inferiores del aparato genital.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La realización de un hemograma y un perfil bioquímico básico nos permitirán valorar el estado general de la adolescente y descartar algunas patologías sistémicas.

En aquellos casos que cursen con hipogonadismo hipergonadotropo es necesaria la realización del cariotipo, para el diagnóstico de

disgenesia gonadal.

La valoración hormonal basal deberá incluir la determinación de los niveles plasmáticos de gonadotropinas (LH, FSH), tiroestimulina (TSH), tiroxina (T4), prolactina y de esteroides sexuales (estradiol, progesterona y andrógenos, en caso de virilización).

En la mayoría de las ocasiones, los valores hormonales basales no nos permiten diferenciar una pubertad tardía constitucional de un H. hipogonadotropo

En la mayoría de las ocasiones los valores hormonales basales no nos permiten diferenciar una pubertad tardía constitucional de un hipogonadismo hipogonadotropo, por lo que es necesario recurrir a la realización de estudios hormonales dinámicos. No disponemos de ningún procedimiento definitivo para el diagnóstico diferencial de estas entidades, y será el tiempo en muchos casos, el encargado de etiquetar finalmente el cuadro.

Estudios hormonales

1. *Test de estimulación con LH-RH.* Puede ayudar a determinar si una paciente tiene una función hipofisaria normal, pues refleja la cantidad disponible de gonadotropinas en los depósitos de liberación inmediata y la capacidad de las células gonadotropas para sintetizar nuevas moléculas de gonadotropinas.

Previamente y después de la perfusión de 0,1 mg/m² LH-RH se determina la cantidad de LH y FSH en suero cada treinta minutos, durante tres horas. En la pubertad tardía constitucional la respuesta es pequeña, pero acorde con el estado puberal y edad ósea de la niña, mientras que en el fallo hipofisario se observará un ligero aumento. La medición de los esteroides sexuales nos ayudará a interpretar los niveles de gonadotropinas.

2. *Test de análogos de GnRH (aGnRH).* Tras la administración de un aGnRH, tal como se describió en el capítulo anterior, se produce un aumento de LH en la pubertad tardía

constitucional, no habiendo respuesta en los hipogonadismos hipogonadotropos.

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

La valoración de la madurez ósea de la niña se determinará tras la realización de una radiografía anteroposterior de la mano izquierda.

Una ecografía pélvica nos permitirá comprobar la morfología del aparato genital.

Deberemos completar el estudio con la realización de una radiografía de silla turca y de una tomografía axial computerizada y/o una resonancia nuclear magnética cerebral, para valorar la integridad anatómica cerebral.

CUADROS CLÍNICOS

PUBERTAD RETARDADA CONSTITUCIONAL O IDIOPÁTICA

Es la causa más frecuente de retraso puberal, representando el 90-95% de los diagnósticos.

Su etiología se desconoce, aunque casi todas las evidencias sugieren que se debe a un retraso fisiológico en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Presentan una mayor correlación entre el desarrollo puberal y la maduración esquelética (edad ósea), que con la edad cronológica de la adolescente. Con frecuencia encontramos antecedentes semejantes en otros miembros de la familia.

Al diagnóstico se llega por exclusión, tras la realización del estudio diagnóstico referido. Neinstein estableció una serie de criterios diagnósticos, cuyo uso puede ser de utilidad práctica, y que diferenció en criterios necesarios y criterios secundarios:

La pubertad retardada constitucional es la causa más frecuente de retraso puberal

1. Criterios necesarios:

- Anamnesis detallada por sistemas negativa.
- Estado nutricional adecuado.
- Crecimiento lineal de al menos 3,7 cm/año.
- Exploración física normal, incluyendo aparato genital, olfato y relación en los sistemas corporales de los segmentos inferior y superior.
- Hematimetría y bioquímica normales.
- LH, FSH, T4, en suero, normales.
- Radiografía de cráneo con silla turca normal.
- Edad ósea retrasada de 1,5 a 4 años con respecto a la edad cronológica.

2. Criterios secundarios:

- Historia familiar de retraso puberal.
- Estatura entre el percentil 3 y 25 para su edad cronológica.

Tras la realización de los estudios dinámicos hormonales nos encontraremos con una respuesta normal prepuberal o puberal inicial en el caso de una pubertad tardía constitucional (PTC).

H. Hipogonadotropos

- Ausencia total
- Ausencia parcial

HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTROPOS

El retraso en la aparición de la pubertad se debe a una deficiente función gonadal secundaria a una secreción baja o nula de gonadotropinas. Puede tratarse de una ausencia total o parcial de una o ambas gonadotropinas, y su origen puede ser hipofisario, hipotalámico o suprahipotalámico.

Los estudios hormonales basales revelarán unos niveles de gonadotropinas y de estradiol inapropiadamente bajos. Los tests dinámicos hormonales demostrarán una respuesta normal a la estimulación con GnRH si se debe a una causa

hipotalámica, pero anormal si es de causa hipofisaria.

En la tabla nº 1 se relaciona las múltiples causas de pubertad tardía que cursan con hipogonadismo hipogonadotrofo, de las que queremos destacar por su especial significación algunos cuadros clínicos.

Déficit aislado idiopático de hormona liberadora de gonadotropinas con sentido del olfato normal

Cuadro de aparición esporádica o transmitido de manera autosómica recesiva que cursa con un déficit completo o incompleto de gonadotropinas. Podemos encontrar tres situaciones diferentes en función de la respuesta a la administración exógena de GnRH: que se produzca la posterior liberación de LH y FSH, que haya una liberación única y escasa de LH o la ausencia de respuesta de ambas gonadotropinas.

Tan sólo con el control evolutivo de la adolescente podremos diferenciar una pubertad tardía constitucional de un déficit de hormona liberadora de gonadotropinas, ya que en el último caso se produce un retraso puberal permanente.

- S. Kallman
- Esporádico
 - Familiar

Síndrome de Kallmann o de maestro de San Juan

Se debe a la aplasia del bulbo olfatorio, con hipófisis normal e hipoplasia hipotalámica. Este trastorno origina el fallo de la migración de las neuronas productoras de GnRH de la placa medial hasta el hipotálamo, a lo largo de los nervios olfatorios, durante la diferenciación fetal. La causa probablemente sea el déficit de la proteína KAL, molécula codificada por el gen KAL (situado en la región Xp 22,3). Su aparición puede ser esporádica o familiar. Su frecuencia es baja (1/50.000 mujeres) y cursa con la triada de “hiposmia o anosmia”, “hipogonadismo” y “ceguera cromática”.

La evaluación de la función de la

adenohipófisis es normal, con niveles bajos de LH y FSH. La estimulación con GnRH sugiere niveles bajos hipotalámicos de GnRH.

La realización de un TAC o RNM pone de manifiesto la hipoplasia del bulbo olfatorio. El compuesto que se ha demostrado más eficaz para la comprobación del olfato ha sido el feniletilmetilcarbimol.

La estructura gonadal es la de unos ovarios normales, pero inmaduros.

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Además de con pubertad tardía, cursa con retraso mental, polidactilia, obesidad, retinitis pigmentaria, sordera nerviosa, estatura baja y diabetes insípida.

Síndrome de Prader-Willi

Cuadro clínico caracterizado por la aparición de hipotonía neonatal, retraso mental, estatura corta, hipogonadismo y obesidad marcada.

Su etiología parece deberse a un trastorno genético, pues en muchas pacientes afectas de este síndrome se ha encontrado una delección de la región q11-13 del cromosoma 15.

Enfermedades crónicas sistémicas

La mayoría de las enfermedades sistémicas crónicas, si no están compensadas, pueden producir una deceleración del crecimiento y una ausencia o retraso del inicio de la pubertad, así como su detención, si ésta se había producido. Los mecanismos son multifactoriales, en los que la nutrición tiene una función relevante. Los déficits de macro o micronutrientes, la falta de aporte de oxígeno a los tejidos, el acúmulo de sustancias tóxicas, algunas medidas terapéuticas (corticoides), la carencia afectiva, infecciones o factores

genéticos conducen a la malnutrición e influyen negativamente sobre el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con retraso de pubertad. Retraso, que es transitorio y se recupera espontáneamente cuando se instaura el tratamiento adecuado de la enfermedad que lo originó.

La relación de los procesos sistémicos que cursan con pubertad tardía (tabla nº 1) incluye patologías de todos los órganos de la economía.

Ejercicio intenso (deporte, ballet)

Un amplio espectro de disfunciones menstruales, como la deficiencia de la fase lútea, oligomenorrea, anovulación, amenorrea y *pubertad tardía*, han sido relacionadas con la realización de ejercicio físico intenso, especialmente en disciplinas como el atletismo, la gimnasia rítmica o el ballet. La incorporación de la mujer al deporte de elite ha supuesto que el inicio de la formación y entrenamiento intensivo se produzca en edades cada vez más tempranas, por lo que los posibles efectos deletéreos sobre la función reproductiva se manifieste ya en niñas, condicionando un retraso en la aparición de la pubertad. Algunos estudios reflejan un retraso en la aparición de la menarquia de 0,4 años por cada año de entrenamiento intenso, respecto a la media de edad de su entorno.

Una observación común en atletas con disfunciones menstruales es la reducción de los episodios de secreción de GnRH. El mecanismo que da origen a estos trastornos es desconocido, barajándose la posible influencia inhibitoria sobre la secreción de GnRH de diversos factores como los péptidos opiáceos, la actividad de catecolamina mediada por el ácido gammaaminobutírico (GABA), la hormona liberadora de corticotropina o el factor de crecimiento insulina-like tipo I.

Ejercicio intenso:

- Multifactorial

Porcentaje de grasa corporal
mínima: 17%

Múltiples factores etiológicos pueden contribuir al retraso puberal inducido por el ejercicio, siendo los que se mencionan a continuación, los más frecuentemente relacionados con estos trastornos.

La composición corporal

Frisch y McArthur (1974) fueron los primeros en postular la asociación entre la ausencia de menstruación y la reducción del porcentaje de grasa corporal, resultante del ejercicio intenso o de dietas excesivas. Ellos refieren que es necesario un 17% de grasa corporal para el inicio de las menstruaciones. A partir de esta afirmación, la alteración en la composición corporal ha sido la explicación más frecuentemente utilizada para justificar la aparición tardía de la pubertad, en relación con el ejercicio. La disminución en la proporción de grasa podría alterar los niveles circulantes de estrógenos y andrógenos, y en consecuencia alterar los mecanismos de *feedback* sobre el hipotálamo o la hipófisis. Recientemente se ha investigado el posible efecto de la leptina como mediador entre el tejido adiposo y el sistema reproductivo. La leptina es una proteína codificada en el gen de la obesidad (gen Ob) y producida por los adipocitos. Kopp reportó que un nivel crítico de leptina es necesario para la maduración y el mantenimiento de la función menstrual. Laughlin y Yen encontraron una reducción en los niveles de leptina en atletas con alto nivel de entrenamiento.

La dieta

La ingesta de proteínas y grasas está disminuida en las atletas que presentan alteraciones menstruales. Además la ingesta calórica total suele sufrir una disminución relativa, debido al incremento de la demanda de energía.

El tipo de deporte

La presencia de amenorrea es más frecuente en

adolescentes que practican atletismo, gimnasia rítmica o ballet, que entre las que realizan otras disciplinas deportivas. Esto podría deberse al diferente tipo de ejercicio requerido en cada deporte.

Las adolescentes que practican la natación, también suelen presentar trastornos menstruales con más frecuencia, pero el origen de estas alteraciones no parece asociarse a un hipoestronismo, sino a un moderado hiperandrogenismo (aumento de DHEAS y androstenediona con valores de testosterona normales).

La madurez del eje reproductivo

Estrés. Multifactorial

El efecto del ejercicio parece ser más intenso cuanto más precozmente se inicie la práctica del deporte, y por lo tanto mayor sea la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

El estrés psicológico

El estrés psicológico durante la competición es otro de los factores frecuentemente asociado a este tipo de trastornos en las deportistas, sin embargo hay pocas evidencias que soporten esta hipótesis. Las deportistas con tendencia a presentar desórdenes en la alimentación pueden representar una categoría especial, y tener signos psicológicos similares a las pacientes con anorexia nerviosa.

Más relevante puede ser el impacto del estrés psicológico durante el entrenamiento, y más si éste es precoz. La liberación de cortisol puede suprimir la secreción de gonadotropinas por la hipófisis y el factor de liberación de corticotropina suprimir la secreción de GnRH por el hipotálamo, por un incremento de la inhibición opiácea hipotalámica.

Características personales

Una explicación alternativa a la común

observación de retraso en la pubertad de estas adolescentes es que las niñas que son constitucionalmente destinadas a tener una pubertad tardía tienen una ventaja competitiva respecto al resto de las niñas de su edad, lo que condiciona su mayor dedicación a las actividades deportivas mencionadas.

HIPOGONADISMOS HIPERGONADOTROPOS

Se trata de situaciones en las que el fallo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario se produce a nivel gonadal, con una actividad hipotálamo-hipofisaria normal. Las gonadotropinas hipofisarias están elevadas como consecuencia de la pérdida del “feedback” negativo de los esteroides sexuales.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner fue descrito por este autor en 1938 como “infantilismo sexual, estatura baja, cuello corto y ancho a veces con pliegue cutáneo y cubitus valgus”. Posteriormente Grumbach utilizó el término de “Disgenesia gonadal” por primera vez, y más adelante se determinaría la ausencia de un cromosoma sexual, presentando las pacientes un cariotipo 45 X. Su incidencia es de 1/3000 mujeres nacidas vivas.

El síndrome de Turner se caracteriza por la existencia de un fenotipo propio, con un amplio espectro de signos clínicos y una estructura gonadal que incluye la presencia de al menos una cintilla gonadal. Entendemos por cintilla gonadal a la existencia de una gónada rudimentaria, de pequeño tamaño, constituida por tejido estromal y conjuntivo, con ausencia de elementos germinales.

En el 98-99% de los embriones con síndrome de Turner se produce un aborto espontáneo, y el 10% de los fetos de abortos espontáneos presentan un síndrome de Turner.

Los cariotipos más frecuentemente encontrados

son: 45 X [el más frecuente, 50-60%], 45 X/46XX [10-15%] y 45 X/46 XY [2-5%], aunque caben otras posibilidades de mosaicismos, así como la de anomalías estructurales consistentes en delección o microdelección de un fragmento del brazo corto o en un isocromosoma [20%]. Estos cariotipos no siempre pueden ser determinados en cultivo de leucocitos periféricos, siendo preciso en muchos casos el cultivo de material gonadal.

Es importante conocer la presencia de cromosoma Y, dado el mayor riesgo de malignización gonadal (gonadoblastoma, disgerminoma) que existe en estos casos. Los disgerminomas pueden aparecer en pacientes 45 X (sin Y), aunque es más frecuente en los casos de mosaicismos con Y.

Las pacientes 45 X tienen una estructura gonadal normal hasta el 4º mes de gestación, a partir de ese momento la alteración en la maduración y la degeneración acelerada de los gonadocitos progresa hasta un punto en que el ovario queda constituido únicamente por estroma conjuntivo, sin folículos. Se ha especulado que estos hechos se deban a una ausencia de material genético en el cromosoma X, deficiencia que se mantiene al aportar el folículo primario y el óvulo.

S. Turner. Gran variedad fenotípica

En el síndrome de Turner (45 X) se ha descrito una gran relación de signos clínicos acompañantes (tabla nº 2), entre los que destacaremos como más habituales:

- Talla baja (142 cm-147 cm), con proporciones corporales anormales; extremidades inferiores muy cortas. Puede influir en su aparición un retraso en el crecimiento intrauterino, la disminución gradual de la progresión de la estatura durante la infancia, la ausencia de estímulo puberal, y la resistencia de los órganos terminales por displasia esquelética.
- Implantación baja del cabello.

Tabla 2

Características clínicas del Síndrome de Turner

- Talla baja.
- Linfedema congénito.
- Implantación baja del cabello.
- Pterigium Colli.
- Orejas prominentes.
- Paladar escavado.
- Micrognatia.
- Tórax escavado.
- Cubitus valgus.
- Acortamiento del cuarto metacarpiano.
- Ensanchamiento y deformidad del cóndilo tibial.
- Nevus pigmentados.
- Anomalías de las uñas.
- Riñones en herradura.
- Teleangiectasias intestinales.
- Pezones hipoplásicos.
- Anomalías cardiovasculares:
 - Coartación aórtica.
 - Disección aneurismática de senos aórticos y aorta descendente.
 - Hipertensión arterial.
 - Estenosis valvular aórtica.
 - Drenaje venoso pulmonar parcial anómalo.
 - Prolapso de válvula mitral.
 - Válvula aórtica bicúspide aislada.
- Tiroiditis linfocítica crónica.
- Mayor frecuencia de diabetes.
- Predisposición a la formación de queloides.
- Déficit específico en la capacidad espacial y disfunción motora.

- Pterigium colli, que parece deberse a la persistencia intrauterina de sacos linfáticos embrionarios con el resultado de linfedema severo.
- Tórax escavado.
- Cubitus valgus.
- Múltiples nevus pigmentados.
- Pezones hipoplásicos y separados.

Las pacientes con mosaicismos parecen tener menos estigmas fenotípicos.

Se estima que del 3-8% de las pacientes con un cariotipo 45 X y el 12-21% de los mosaicismos pueden tener un desarrollo normal de la pubertad y periodos menstruales espontáneos. Algunas presentaciones de fallo ovárico precoz en mujeres jóvenes no son más que mosaicismos de un síndrome de Turner, incluso se han descrito gestaciones en mujeres con cariotipos 45 X y 45 X/46 XX.

Síndrome de Noonan

Se trata de mujeres con rasgos fenotípicos de Turner, pero con gónadas normales, que, aunque generalmente tienen una función ovárica normal, pueden presentar amenorrea. Su etiología es desconocida y presentan un cariotipo 46 XX.

A las características fenotípicas propias del síndrome de Turner, ya referidas, pueden asociarse otras más específicas como son un puente nasal aplanado, ptosis parpebral, orejas grandes y de implantación baja, pliegues epicánticos y moderado retraso mental.

Disgenesia:

XX

XY

Mosaico XX/XY

Disgenesia gonadal pura

Son mujeres con fenotipo femenino, cariotipo XX, genitales normales, desarrollo normal del conducto de Müller, cintillas gonadales bilaterales, ausencia o escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y amenorrea primaria. Podemos distinguir tres tipos:

1. *Disgenesia gonadal XX*. Presentan un fenotipo femenino, con cariotipo 46 XX, estatura normal, ausencia o escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (hábito eunocoide) y amenorrea primaria o secundaria.

Tiene una presentación esporádica o familiar

con un patrón autosómico recesivo.

La estructura gonadal es de una “cintilla”, exactamente igualmente que en el síndrome de Turner. Puede presentar signos de hirsutismo por la producción androgénica por las cintillas gonadales.

Tras la sospecha ecográfica de la existencia de cintillas gonadales, el diagnóstico definitivo se establece por biopsia laparoscópica.

2. *Disgenesia gonadal XY (Síndrome de Swyer).*

Es un síndrome de regresión gonadal, que ocurre debido a mecanismos no aclarados, antes de la semana octava de gestación. Puede presentarse de forma aislada o de transmisión familiar. Aparentemente la etiología del síndrome de Swyer aislado son mutaciones en el gen relacionado con el sexo (SRY) localizado en Yp que interfiere el desarrollo testicular. El síndrome de Swyer familiar probablemente se debe a un segundo gen en la cascada de desarrollo testicular que está situado en los cromosomas X. Las mutaciones en este gen, que puede ser la diana de la proteína SRY, interrumpen el desarrollo testicular y originan el fenotipo Swyer.

Clínicamente presentan cintillas gonadales bilaterales, con estatura normal o alta, infantilismo sexual, genitales externos e internos femeninos, y cariotipo XY. Pueden presentar signos de virilización (mayor tamaño del clítoris).

3. *Disgenesia gonadal mixta.* Son individuos cromatín negativos y que pueden presentar varias formas de cariotipo (mosaicos), el más frecuente es X/XY, aunque podemos encontrar XX/XY, X/XX/XY.

Desde el punto de vista gonadal podemos hallar una cintilla gonadal en un lado y una disgenesia testicular en el otro lado. Otras formas de presentación menos frecuentes pueden ser testículo en ambos lados, una gónada rudimentaria

Cintillas gonadales
Extirpar si XY

en un lado y un tumor en el otro, un testículo y un tumor contralateral, o sólo tumor.

Las estructuras mullerianas son normales. El fenotipo puede ser parecido o no al del síndrome de Turner. Los genitales externos están virilizados.

Disfunción ovárica tras tratamiento antineoplásico

La mayor supervivencia de los niños afectados de patología neoplásica en los primeros años de vida, que se ha conseguido gracias a la aplicación de tratamientos de quimio y radioterapia, ha condicionado que cada día sean mas las niñas que alcanzan la edad puberal tras haber sido sometida a alguno de estos procesos terapéuticos. En este sentido podemos encontrarnos con trastornos gonadales secundarios al uso en la infancia de:

- Quimioterapia (Citostásicos). El uso de sustancias citotóxicas (como la ciclofosmida, clorambucil, busulfan, etc.) produce la inhibición de la madurez folicular más que depleción de los folículos primordiales, por lo que se asocian con cambios funcionales reversibles, más que permanentes.
- Radioterapia. El posible efecto de la radioterapia sobre la estructura gonadal es dosis dependiente, de manera que dosis mayores a 1.500 rads en la pelvis puede producir la destrucción de las células germinales.

Ooforitis autoinmune

Es un proceso que puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, vitíligo, hipotiroidismo, anemia falciforme) e incluye cambios histológicos ováricos, presencia de anticuerpos antiovárico circulante, y recuperación de la menstruación en algunos individuos tras el tratamiento con glucocorticoides.

La biopsia de ovario manifiesta una infiltración de las células plasmáticas y linfocitos alrededor de los quistes en desarrollo y folículos atrésicos.

Síndrome de ovario resistente o de Savage

El síndrome de ovario resistente puede cursar con retraso en el desarrollo de la pubertad y amenorrea primaria.

Los criterios diagnósticos para etiquetar el cuadro son el aumento de las gonadotropinas séricas, la presencia de numerosos folículos primordiales en la biopsia ovárica (algunos de los cuales progresa hasta el estado antral, sin que ninguno llegue más allá) y la respuesta insuficiente de los ovarios a la estimulación exógena con gonadotropinas.

Su etiología es desconocida, postulándose la teoría de que se deba a un déficit en la proteína del receptor específico de la FSH.

Tomar la tensión arterial

Sustancias tóxicas

En pacientes afectas de “Galactosemia”, es frecuente (85%) el retraso en la aparición de la pubertad, probablemente secundario a los efectos tóxicos de la galactosa o de sus metabolitos sobre el parénquima ovárico.

Déficit de 17-Hidroxilasa

Como consecuencia de esta alteración enzimática se produce la disminución en la síntesis de todos los glucocorticoides y esteroides sexuales y un aumento de la secreción de mineralcorticoides. Cursa, a nivel sistémico, con hipertensión arterial y alcalosis hipopotasémica. Mientras que ginecológicamente destaca la existencia de un infantilismo sexual y amenorrea primaria, debido a que la 17-hidroxilasa es necesaria para la síntesis ovárica y adrenal de estrógenos y andrógenos.

Las pruebas de laboratorio nos reflejan niveles descendidos de glucocorticoides, estradiol y andrógenos; aumento de la corticosterona y desoxicorticosterona; y aumento de las gonadotropinas.

TRATAMIENTO

La instauración de tratamiento en adolescentes con pubertad tardía va a depender más de los objetivos que queramos alcanzar con el mismo, que de su causa, con independencia del tratamiento etiológico de aquellos procesos que originen el retraso puberal (enfermedades sistémicas, tumoral, etc.). La finalidad del tratamiento es producir el desarrollo puberal lo más parecido al fisiológico y, así mismo, el mantenimiento posterior de los caracteres sexuales secundarios, conseguir un crecimiento adecuado optimizando la talla adulta, evitar la pérdida de masa ósea, asegurar la libido y relaciones sexuales correctas y alcanzada la edad de reproducción, favorecer su fertilidad.

Con independencia de las medidas terapéuticas que adoptemos no debemos olvidar el realizar un apoyo psicológico, tanto a la adolescente como a su familia.

Reposición de estrógenos y gestágenos

PUBERTAD TARDÍA CONSTITUCIONAL

El primer paso es tranquilizar a la adolescente y a su familia, manifestando un pronóstico favorable, tanto en lo que se refiere al desarrollo sexual posterior, como a su futura fertilidad. El control evolutivo posterior nos permitirá seguir la cronología del desarrollo puberal y confirmar el diagnóstico.

En aquellas adolescentes con importante desequilibrio emocional por el retraso, podemos plantearnos un tratamiento hormonal sustitutivo,

Tabla 3

<p>Tratamiento hormonal sustitutivo</p> <p>1. Estrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etinilestradiol: 2,5-5-10 mcg/día, oral. • Estrógenos conjugados: 0,3-0,625-1,25 mg/día, oral. • 17 Beta estradiol transdérmico: 5-10-25 mcg/día. <p>2. Gestágeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de medroxiprogesterona: 5-10 mg/día, 12 días por ciclo.

que mantendríamos hasta que alcance el estadio III de Tanner. El uso de estrógenos puede contribuir al cierre precoz de las epífisis óseas y comprometer la estatura definitiva, además de contribuir a retrasar aún mas la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, por lo que deberemos seleccionar cuidadosamente las adolescentes a tratar.

El tratamiento hormonal sustitutivo consiste en la reposición estrogénica mediante el uso de uno de los preparados referidos en la tabla nº 3. Su administración se realizará de manera progresiva, con incrementos de su dosificación cada 6-9 meses, hasta alcanzar las dosis definitivas. A partir de los 18-24 meses de tratamiento es necesaria la asociación de un gestágeno para evitar la excesiva estimulación endometrial, y el desarrollo de hiperplasias de endometrio. El desarrollo mamario suele iniciarse a los tres meses de tratamiento, y el inicio de las menstruaciones a los dos años.

En adolescentes con relaciones sexuales, el uso de un anticonceptivo oral, con baja dosis de estrógeno y un gestágeno de tercera generación, puede ser una alternativa, que además de aportarle la reposición hormonal deseada evitará un posible embarazo.

Se han referido buenos resultados con la

administración de GnRH de forma pulsátil a dosis bajas, por vía subcutánea, mediante bombas; pero es un tratamiento caro, complicado y difícil de cumplir en la niña, por lo que su uso es excepcional.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Además del tratamiento etiológico en aquellos casos que lo permita su origen (enfermedades sistémicas, tumores, etc.), la inducción del inicio puberal se realiza mediante la utilización del tratamiento hormonal de reposición, en los términos ya referidos.

En niñas el empleo de gonadotropinas (HCG) está contraindicado por el riesgo de producir un síndrome de hiperestimulación con dolor abdominal, quistes ováricos con ruptura hemorrágica y ascitis.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

El tratamiento de todos estos cuadros será la reposición hormonal, ya comentada, para estimular y mantener el desarrollo puberal. En muchas ocasiones el diagnóstico se habrá realizado antes de la edad de pubertad, por lo que se puede plantear la duda de cuándo iniciar el tratamiento de reposición, recomendándose en estos casos que se comience al alcanzar la edad de inicio familiar.

Además algunas de las entidades englobadas en este grupo precisarán unos cuidados terapéuticos específicos.

En pacientes con síndrome de Turner se ha utilizado hormona del crecimiento, consiguiéndose una mejora en la velocidad de crecimiento y probablemente una mayor estatura final.

En la disgenesia gonadal XY (s. de Swyer), ante el riesgo de malignización, se procederá a la extirpación de las gónadas, lo antes posible.

En la disgenesia gonadal mixta, además de la extirpación de las cintillas, por el riesgo de malignización, es recomendable la realización de clitoroplastia en edades tempranas, en caso de clitoromegalia.

El tratamiento en caso de déficit de 17-hidroxilasa, consiste en la reposición de glucocorticoides y estrógenos, que corregirán la hipertensión, la hipopotasemia e inducirán la feminización.

BIBLIOGRAFÍA

Calaf J. Pubertad y menopausia normal y patológica. En Fertilidad y esterilidad humana. Vanrell JA. Masson-Salvat Barcelona, 79-96, 1992.

Cañete R. Patología de la pubertad. *Pediatr. Integral*, 3(2): 124-145, 1998.

Carrascosa Lezcano A. Patología del desarrollo puberal en niñas. *Protocolos de la SEGO*.

Constantini NW., Warren MP. Menstrual dysfunction in swimmers: a distinct entity. *J. Clin Endocrinol Metab.*, 80(9): 2740-4, 1995.

Conte-Dovolx B. Retard pubertaire. En *Gynecologie de l'adolescente* de Blanc B. Eska editores, París, 1998.

Chen EC., Brzyshi RG. Exercise and reproductive dysfunction *Fertility and Sterility*, 77(1): 1-6, 1999.

Emans SJH., Goldstein DP. Irregularidades Menstruales en Ginecología de la niña y de la adolescente. Editorial Médica y Técnica S.A. Barcelona, 83-118, 1981.

Garagorri JM. Pubertad retrasada. En *Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos*. De Ergón. Madrid, 121-130, 1993.

Grumbah MM., Van Wyk JJ., Wilkins L. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian dysgenesis) relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 15: 1161, 1955.

Neinstein LS. Crecimiento y desarrollo anormales. En *Salud del adolescente*. De Prous JR., Barcelona, 119-144, 1991.

Mayayo-Dehesa E. Anomalías del desarrollo puberal en la adolescencia: pubertad retrasada. *Anales Españoles de Pediatría*, 4-17, 1998.

O'Dea LL., Siegel S., Lee PA. Pubertal disorders: precocious and delayed puberty. En *Growth and development de Asan Filipino*, Muran-Lee-Dewhurst. W.B. Saunders Company editores, 1994.

Turner HH. A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23: 566, 1938.

Wellington H. Ovarios y variantes del desarrollo sexual femenino. En *Endocrinología pediátrica clínica*. De. Mosby, Madrid, 226-267, 1992.