

## Pubarquia precoz: Experiencia en 173 casos

Francisca Eyzaguirre<sup>1,2</sup>, Rodrigo Bancalari<sup>3</sup>, Ronald Youlton<sup>4</sup>,  
Rossana Román<sup>1,5</sup>, Ricardo Silva<sup>5</sup>, Hernán García<sup>5,6</sup>, Verónica Mericq<sup>1,4</sup>

## Precocious pubarche: Experience in 173 cases

**Background:** Precocious pubarche (PP), defined as the development of sexual pubic hair before 8 years of age in females and before 9 years in males, is usually a benign condition but it can also be the first sign of an underlying disease. Aim: To analyze the etiology and perform a short term follow up in a cohort of patients with PP. **Material and methods:** A group of 173 patients (158 females) consulted for PP with a mean age of  $7.4 \pm 0.1$  years. These patients were followed between 15 to 60 months. Anthropometric measurements, bone age, serum levels of total testosterone, 17 OH progesterone (17 OHP) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) were evaluated. **Results:** Mean birth weight and length was  $3024.1 \pm 50.5$  g and  $48.5 \pm 0.3$  cm, respectively. Ten percent of children were small for gestational age at birth. Bone age was accelerated by  $1.1 \pm 0.01$  years. One hundred and twelve patients were classified as having idiopathic PP (64.7%; 105 females), 29 as central precocious puberty (16.8%; only females), 16 as exaggerated adrenarche (EA 9.2%; 13 females) and 16 as non classical adrenal hyperplasia (9.2%; 11 females). **Conclusions:** PP represents a common and usually benign sign. However, 26% of cases had a pathologic underlying condition. Therefore, all children with PP should be evaluated by a pediatric endocrinologist. Low birth weight was not frequent in this cohort and these patients did not show EA (Rev Méd Chile 2009; 137: 31-8).

**Key words:** Adrenarche; Pubarche, precocious; Puberty.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Clínica las Condes, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María, Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Becada Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED)

Correspondencia a: Dra. Francisca Eyzaguirre Croxatto.  
Javier de la Rosa 4377, Las Condes.  
Teléfonos: 56-2-4248280 -  
09-2388477. Fax: 56-2-4247240.  
E-mail: panquisca@yahoo.com

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile. (Rev. Méd. Chile 2009; 137: 31-38).

La pubarquia precoz (PP) se define por la presencia de vello púbico de carácter sexual antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años de edad en los niños<sup>1-3</sup>. Este signo puede presentarse asociado a olor o vello axilar y acné, y asimismo, cada uno de estos eventos puede ocurrir como un fenómeno aislado que generalmente representa la adrenarquia fisiológica entre los 6 y 8 años de edad. Esta condición representa un cambio en el patrón de respuesta secretora en la zona reticularis suprarrenal a la hormona corticotrófica (ACTH), caracterizada por una elevación en los niveles de 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en relación con el cortisol y un relativo descenso en la actividad de la 3βhidroxiesteroide-deshidrogenasa<sup>4</sup>. Generalmente es considerada una condición benigna, asociada en algunos casos a un crecimiento acelerado o avance en la edad ósea<sup>5-10</sup>,

que no afecta el inicio ni la progresión de la pubertad<sup>11,12</sup>. Sin embargo, puede ser el primer signo de una hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC)<sup>13</sup> o de una pubertad precoz central (PPC). También se ha relacionado con el desarrollo futuro de hiperandrogenismo ovárico funcional<sup>14,15</sup>, disminución en la sensibilidad a la insulina<sup>15-17</sup> y bajo peso de nacimiento<sup>5-10</sup>. Actualmente, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es considerado un factor de riesgo para enfermedades endocrino-metabólicas en etapas más avanzadas de la vida y por lo tanto, la PP podría ser un marcador precoz de riesgos futuros<sup>2,5-8,14</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar una cohorte de pacientes con PP, atendiendo a su etiología y su seguimiento a corto plazo. También se estudió la correlación entre el peso de nacimiento y la presencia de PP.

## Artículo Original

### Sujetos y Método

Estudio retrospectivo, incluyendo todos los niños con pubarquia precoz que consultaron entre los años 1998 y 2004 en el Centro Endocrinológico de la Clínica Santa María y en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de la Clínica Las Condes, Santiago, Chile. Se incluyó un grupo de 9 pacientes mujeres que consultaron después de los 8 años de edad y hombres después de los 9 años, siempre y cuando hubiesen desarrollado la PP antes de esa edad, cumpliendo así con la definición antes descrita. Todos los pacientes fueron examinados por endocrinólogos pediátricos de las Unidades de Endocrinología Pediátrica de las Clínicas Santa María y Las Condes de Santiago, Chile. Se excluyeron los sujetos que consultaron sólo por presentar olor axilar o los lactantes menores de un año. Se registraron el peso y talla de nacimiento y la población se clasificó usando las curvas de peso de nacimiento de Juez et al<sup>18</sup> ajustadas por sexo y edad gestacional definidas para población chilena y aceptadas por la Sociedad Chilena de Pediatría. Los niños pequeños para la edad gestacional fueron aquellos nacidos con peso menor al percentil 10 (PEG) y los adecuados a la edad gestacional, entre los percentiles 10 y 90 (AEG) de dicha curva. La clasificación se basa en que un peso de nacimiento menor al percentil 10 identifica al grupo de niños que presentan complicaciones perinatales asociadas al bajo peso de nacimiento y podrían reflejar un retraso de crecimiento intrauterino con mayor sensibilidad que aquellos bajo -2 DE (desviación estándar) sugerido como definición de PEG por el consenso de sociedades mundiales de endocrinología infantil<sup>19</sup>. Esta última definición claramente establece que el punto de corte de menos de -2 DE identifica aquellos niños de mayor riesgo de presentar talla baja en la adultez.

En el momento de la consulta se realizó una evaluación antropométrica; el peso fue establecido con una balanza Seca® y la talla, con un estadiómetro de pared fijo, datos con los que se calculó el puntaje z (DE) para el índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) utilizando las curvas de crecimiento *National Center for Health Statistics* (NCHS), aplicables en población chilena<sup>20</sup>. Los niños fueron clasificados en sobrepeso si el IMC era superior al percentil 85 y en obesidad si este valor superaba el percentil 95 y en talla baja si ésta era inferior a -2DE y talla normal entre -2 y 2 DE para edad y sexo.

La presencia de vello púbico se clasificó de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>21</sup>, incluyéndose todos los sujetos que presentaban al menos un estadio II. Se registraron otros hallazgos al examen físico tales como telarquia, aumento del volumen testicular o del vello corporal, presencia de olor axilar y acné.

Se obtuvo una muestra de sangre matinal en ayunas para determinar niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP; muestra no fue procesada por extracción), testosterona y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS). Cuando se sospechó una HSCNC de acuerdo a historia familiar,

niveles basales de 17OHP mayor a 1 ng/ml o avance de la edad ósea, se realizó un test de estímulo con ACTH<sup>22</sup>. Se midieron niveles de 17OHP basales y 60 min posterior a la administración intravenosa de 250 µg de ACTH sintética (Synacthen®) y se interpretaron de acuerdo a los valores definidos por New et al<sup>23</sup>. En un grupo de pacientes se realizó estudio molecular para identificar mutaciones en la enzima 21-hidroxilasa (CYP21) por reacción de polimerasa en cadena con el método de secuencia específica de oligonucleótidos, descrito para el estudio de estos pacientes<sup>24</sup>. El grupo que realiza el estudio molecular logra identificar 85% de los alelos estudiados<sup>25</sup>.

Todos los pacientes tuvieron una radiografía de carpo para estimar la edad ósea por el método de Greulich y Pyle<sup>26</sup>, evaluada por un solo radiólogo infantil ciego para los diagnósticos de los niños y luego confirmada por cada médico tratante.

Todos los pacientes que mostraron evidencia de telarquia o volumen testicular mayor a 3 cc fueron evaluados para descartar la presencia de pubertad precoz, realizándose determinaciones de testosterona en varones y estradiol en niñas y un test con GnRH nativo con medición seriada de gonadotropinas (LH y FSH). Todos los niños que presentaban evidencias de desarrollo puberal al momento de la primera evaluación, habían iniciado el desarrollo con la presencia de vello púbico, siendo éste su motivo de consulta.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al examen físico, niveles hormonales, edad ósea y seguimiento en los cuatro grupos siguientes: pubarquia precoz idiopática (PPI; niveles hormonales normales prepuberales), adrenarquia exagerada (AE; niveles de DHEAS dentro de valores según desarrollo puberal<sup>27</sup>), pubertad precoz central (PPC; niveles de LH estimulados en el test de GnRH mayor o igual a 6 uUI/ml<sup>28</sup> y una ecografía pelviana que demostró volúmenes ováricos mayores a 2 cc, aceleración de la velocidad de crecimiento y avance en la edad ósea y como sugerentes de hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC; niveles de 17OHP post-ACTH mayores a 10 ng/ml)<sup>22,23</sup>.

*Exámenes hormonales.* Todas las muestras de sangre fueron tomadas y medidas en los laboratorios de las Clínicas Santa María y Las Condes. Los niveles séricos de 17OHP, DHEA-S, testosterona y estradiol se determinaron por RIAs con uniones específicas competitivas y LH y FSH, por ensayos inmunoradiométricos, con *kits de Diagnostic System Laboratories* (Webster, TX). Los coeficientes de variación intraensayo fueron 4,2% para 17OHP, 3,5% para DHEA-S, 5,1% para testosterona, 6,5% para LH y 3,6% para FSH y los coeficientes de variación interensayo fueron 5,5%, 5,1%, 6,4%, 7,6% y 6,2%, respectivamente.

*Estadística.* El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.0 (Chicago, IL, USA) y los resultados se expresaron en promedio y error estándar de la media (EEM). La distribución normal de las variables se evaluó con el test

Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó t de Student para aquellas con distribución normal y test no paramétricos (Wilcoxon) para las variables sin esa distribución.

Se realizaron correlaciones lineales y se obtuvieron los coeficientes de Pearson®. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se evaluaron 173 pacientes con pubarquia precoz y en todos ellos se registró la antropometría y examen físico. Fueron estudiados con exámenes de laboratorio y completaron al menos un año de seguimiento. Al momento de la consulta, 93% presentaba un estadio Tanner II para vello púbico y el 7% restante, estadio Tanner III. Setenta y nueve coma dos por ciento de los casos presentaba además olor axilar. La mayoría de los pacientes eran mujeres

(91,3%) y su edad promedio en la primera evaluación fue significativamente menor que en los niños. El peso y longitud de nacimiento promedio del grupo total fue normal, sin diferencias entre ambos sexos (Tabla 1).

De acuerdo al examen físico, niveles hormonales, edad ósea y el seguimiento (15-60 meses), 112 pacientes (64,7%; 105 mujeres) fueron clasificados como PPI, 16 casos (9,2%; 13 niñas) como AE, HSCNC en 16 casos (9,2%; 11 mujeres) y PPC en 29 casos (16,8%). El grupo de PPC eran todas de sexo femenino y presentaban telarquia al inicio de la evaluación, pero todas ellas habían iniciado su desarrollo con la aparición de vello púbico y ese fue su motivo de consulta. La edad, talla, puntaje z de IMC o ganancia de peso entre el nacimiento y el peso al momento de la primera evaluación, fue similar entre las cuatro categorías diagnósticas (Tabla 2). Ningún niño presentaba talla baja al momento de la consulta y 5,2% del grupo total evidenció una talla mayor a 2 DE para edad y sexo.

**Tabla 1.** Características clínicas y comparación entre mujeres y varones al momento de la primera evaluación

	Todos (n = 173)	Mujeres (n = 158)	Hombres (n = 15)
Peso de nacimiento (g)	3.024,0 ± 50,5	3.024,9 ± 52,6	3.017,3 ± 178,1
Rango	(1.160 - 4.250)	(1.160 - 4.250)	(1.470 - 3.790)
Puntaje z de peso de nacimiento	-0,3 ± 1,0 (-2,4 - 2,5)	-0,3 ± 1,1 (-2,4 - 2,5)	-0,1 ± 1,0 (-1,4 - 1,3)
Longitud de nacimiento (cm)	48,5 ± 0,3	48,6 ± 0,3	48,2 ± 1,0
Rango	(35 - 54,5)	(35 - 54,5)	(38 - 53)
Edad (años)	7,4 ± 0,1	7,3 ± 0,1	8,3 ± 0,6*
Rango	(1 - 11)	(3,75 - 9,08)	(1 - 11)
IMC (puntaje z)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2
Rango	(-2,5 - 3,3)	(-2,5 - 3,3)	(-0,3 - 2,3)
Talla (puntaje z)	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,3
Rango	(-1,8 - 3,3)	(-1,8 - 3)	(-1,7 - 2,5)
Niños con sobrepeso (%)	31,8	31,6	33,3
Niños con obesidad (%)	9,8	10,8	0

Resultados: promedio ± EEM. \* $p = 0,001$  entre mujeres y hombres (Wilcoxon)

**Tabla 2.** Comparación entre características antropométricas de acuerdo al diagnóstico final

	PPI (n = 112)	AE (n = 16)	PPC (n = 29)	HSCNC (n = 16)
Edad (años)	7,4 ± 0,1	7,9 ± 0,4	7,1 ± 0,2	7,3 ± 0,7
Relación M/H	10,2/ 1	4,3/ 1	1/ 0	7/ 1
Talla (puntaje z)	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,2
IMC (puntaje z)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,5 ± 0,3
Cambio de peso (puntaje z)	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,8 ± 0,2
Edad ósea (años)	8,2 ± 0,2	9,6 ± 0,6*	8,5 ± 0,2	7,7 ± 0,6
EO/EC	1,1 ± 0,1	1,2 ± 1,2	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2

Resultados: promedio ± EEM. M: mujeres; H: hombres; AE: adrenarquia exagerada; PPI: pubarquia precoz idiopática; PPC: pubertad precoz central; HSCNC: hiperplasia suprarrenal no clásica; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica. \* $p = 0,034$  AE vs los otros 3 grupos (Wilcoxon)

## Artículo Original

**Tabla 3. Niveles de DHEAS y testosterona en todos los pacientes de acuerdo a su categoría diagnóstica final (PPI, AE, PPC y HSCNC) y sexo**

	PP (n = 173)	PPI (n = 112)	AE (n = 16)	PPC (n = 29)	HSCNC (n = 16)
DHEAS (ug/dl)	72,0 ± 4,4	55,3 ± 3,3	163,5 ± 16,6 §	67,8 ± 8,0	75,6 ± 11,2
Mujeres	69,5 ± 4,4	55,5 ± 3,3	161,1 ± 19,9	67,8 ± 8,0	70,6 ± 10,8
Hombres	94,5 ± 21,7	47,2 ± 11,9	174,0 ± 25,0	-	79,8 ± 9,6
Testosterona (ng/dl)	20,8 ± 2,0	21,4 ± 2,8	21,2 ± 4,8	21,6 ± 5,6	15,6 ± 2,0
Mujeres	20,7 ± 2,1	21,9 ± 3,2	16,2 ± 1,8	21,6 ± 5,6	15,5 ± 2,4
Hombres	21,6 ± 6,0	15,8 ± 6,0	41,3 ± 21,3	-	16,4 ± 2,7

Resultados: promedio ± EEM; \*p < 0,0001 entre los cuatro grupos diagnósticos (Wilcoxon); AE: adrenarquia exagerada; PPI: pubarquia precoz idiopática; PPC: pubertad precoz central; HSCNC: hiperplasia suprarrenal no clásica

La edad ósea (EO) estuvo ligeramente acelerada en la mayoría de los pacientes (relación EO/edad cronológica 1,1 ± 0,01), independiente de su diagnóstico final. Sin embargo, sólo los pacientes con AE mostraron un avance significativo (Tabla 2), siendo llamativa la ausencia de adelanto en la EO en el grupo con PPC. En este último grupo, el diagnóstico de PPC se confirmó con los hallazgos clínicos y el test de GnRH que demostró activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Los niveles séricos de testosterona estuvieron levemente elevados en los cuatro grupos, pero normales para estadio Tanner II de vello púbico en ambos sexos. Los pacientes con AE exhibieron mayores niveles de DHEAS, resultado esperable de acuerdo a la definición (Tabla 3).

Se diagnosticó que 9,8% de los niños con PP nacieron PEG (peso de nacimiento 2.399,4 ± 74,4 gr y talla 47,0 ± 0,7 cm). Este grupo consultó a una edad promedio de 7,2 ± 0,4 años. Sus niveles de DHEAS (68,8 ± 12,2 ug/dl), testosterona (19,4 ± 2,7 ng/dl) y 17OHP (0,8 ± 0,2 ng/ml) fueron similares a los de los niños nacidos AEG (71,6 ± 4,7 ug/dl, 20,9 ± 2,2 ng/dl y 1,1 ± 0,3 ng/ml, respectivamente). El puntaje z para IMC en ellos fue similar al de los AEG o GEG; 0,6 ± 0,3 vs 0,9 ± 0,1 (p > 0,05), respectivamente y el cambio en el peso (en puntaje z) entre el nacimiento y la consulta fue 2,4 ± 0,2 (rango 1,3–3,6 DE), siendo mayor comparado con los niños nacidos AEG o GEG 1,1 ± 0,1 DE (rango -1,3–3,6 DE) (p = 0,038; Wilcoxon). Los pacientes con AE tuvieron un cambio de peso de 1,4 ± 0,2 DE durante el mismo periodo, similar a los otros pacientes, sin una correlación significativa entre la DHEAS y el cambio de peso en ese grupo, como tampoco en el grupo total. Su edad ósea no presentó un adelanto importante (edad ósea/edad cronológica fue 1,1 ± 0,02). Entre los niños PEG, doce casos fueron clasificados con PPI, dos de ellos con AE, 3 con PPC y ninguno con HSCNC. En los niños GEG y AEG la distribución entre las diferentes etiologías fue mayor sólo para la incidencia de HSCNC (10,3% vs 0% en los niños PEG).

Se diagnosticaron 16 niños con HSCNC, siendo los niveles de 17OHP tanto basales (5,4 ± 2,2 vs 0,5 ± 0,1 en

PPC; 0,6 ± 0,1 en PPI y 0,7 ± 0,1 ng/ml en AE), como post ACTH (19,7 ± 7,9 vs 3,2 ± 0,6 en PPC; 3,8 ± 0,5 en PPI y 4,6 ± 1,1 ng/ml en AE), significativamente más altos en este grupo (p < 0,0001). El 12,1% de los niños que no presentaron HSCNC evidenciaron niveles basales de 17OHP entre 1 y 2,5 ng/ml, con niveles postACTH inferiores a 10 ng/ml. Fue posible estudiar las mutaciones del gen de la CYP21 en sólo doce de ellos, encontrándose mutaciones en 9 pacientes. En 6 casos, la técnica detectó una mutación heterocigota: Val282Leu y también se reportaron dos mutaciones homocigotas en 2 hermanos (una niña y un niño) Val282Leu/In2splice y una en una niña (Val282Leu/Val282Leu). En el grupo de niños con HSCNC, 7 de ellos presentaron niveles de 17OHP post ACTH entre 10-15 ng/ml y dentro de los que presentaron un estudio molecular heterocigoto, sólo uno de ellos (6,3%) presentó niveles en ese rango.

## Discusión

Se presentan las características clínicas y el estudio hormonal de una cohorte de niños con PP con un seguimiento a corto plazo. El 64,7% de ellos fueron clasificados como PPI, 16,8% de los casos presentó una PPC, seguido de una proporción similar con AE y por último, HSCNC en 9,2% de los casos, sin diferencias entre los grupos en la antropometría al nacer ni al diagnóstico. Los niveles de testosterona fueron similares entre los grupos, la 17OHP basal y post ACTH fue significativamente más alta en los niños con HSCNC y por definición, la DHEAS fue más alta en el grupo con AE, asociado a un ligero mayor avance de la EO.

La PP idiopática es una condición frecuente y la carga genética dada por la etnia probablemente influye en su manifestación, siendo más frecuente en niños de origen mediterráneo. Diversos mecanismos podrían contribuir a una mayor frecuencia de PP. En 181 mujeres españolas con PP, se observó en promedio un menor número de repeticiones CAG en el receptor de andrógenos comparado con niñas control<sup>29</sup>. Vottero reportó un menor número de

repeticiones CAG y menor grado de metilación del gen del receptor de andrógenos en niñas con PP comparadas con niñas normales prepuberales y niñas con desarrollo mamario Tanner II, sugiriendo que la hipersensibilidad de los folículos pilosos a las hormonas esteroidales podría explicar la PP en este grupo<sup>30</sup>.

Se ha relacionado la insulina y los factores de crecimiento insulino-símiles y el eje GH/IGF-I como mediadores para el desarrollo de PP, al menos en niñas<sup>31,32</sup>. La disminución de la sensibilidad a insulina en los inicios de la pubertad podría modular la síntesis de andrógenos suprarrenales durante la transición entre la prepubertad tardía y pubertad temprana<sup>33</sup>. En casos de aumento de peso durante el período de adrenarquía fisiológica, un aumento de insulina podría contribuir a un incremento en la síntesis de andrógenos suprarrenales.

La enzima aromatasas cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos y variaciones en su gen podrían contribuir al desarrollo de exceso de andrógenos y PP en mujeres. El haplotipo AGGG de la aromatasas (reduce su actividad enzimática), aumenta el riesgo de presentar PP, comparado con el haplotipo GAGG y durante el periodo postpuberal, ese mismo haplotipo se asocia con hiperandrogenismo ovárico funcional<sup>34</sup>.

Witchel encontró la presencia de múltiples variantes en la secuencia de cinco *loci* de susceptibilidad en dos genes de enzimas esteroidogénicas (21-hidroxilasa y 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenada tipo 2 (HSD3B2)) y en IRS-1, GRL y ADRB3 en niños con PP y adolescentes con hiperandrogenismo<sup>35</sup>. En niñas con PP el haplotipo de la región promotora del gen de la insulina (*insulin gene variable number of tandem repeat; VNTR*), comparadas con niñas control, tiene una distribución similar. Sin embargo, los haplotipos I/I y I/III se han relacionado con un menor peso de nacimiento y sensibilidad a la insulina en pacientes con PP<sup>36</sup>. Otro mecanismo propuesto son las mutaciones en el gen de la HSD3B2. Sin embargo, estas mutaciones son infrecuentes y se caracterizan por niveles muy elevados de los precursores<sup>37</sup>. La actividad aumentada de las enzimas 5alfa-reductasa y 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, han sido descartadas como mecanismos capaces de explicar la presencia de PP<sup>38</sup>.

En 9,2% de nuestra cohorte se diagnosticó HSCNC secundaria a un defecto en la CYP21. Esta proporción es más baja que en otras series de países como Grecia: 45,8%<sup>39</sup>, Brasil: 21,4%<sup>40</sup>, EE.UU. de Norteamérica: 30%<sup>41</sup>, y España; 25%<sup>42</sup>, pero más alta comparada con una serie italiana: 5,8%<sup>43</sup>. Es importante destacar que esas diferentes proporciones pueden deberse al uso de diferentes métodos y criterios para definir el diagnóstico (bioquímico, genético e incluso el estado de portador).

Como método de tamizaje, una muestra de sangre matinal para medir 17OHP permite orientarse acerca del diagnóstico de HSCNC. En adultas que consultan por signos de hiperandrogenismo, niveles basales de 17OHP mayores a 1,7 ng/ml tienen sensibilidad de 100% y especificidad de

88,6% para el diagnóstico de HSCNC<sup>44</sup>. El nivel de 17OHP post-estímulo con ACTH, es otro criterio muy importante, de gran sensibilidad, aunque no definitivo. Considerando los elevados niveles de 17OHP de los niños con HSCNC comparado con el resto de los grupos, es llamativo observar ausencia de avance de edad ósea mayor en este grupo de pacientes con PP. Sin embargo, este hecho podría atribuirse a la consulta precoz dentro del desarrollo de la patología. En doce de los 16 pacientes afectados de nuestra serie, se realizó el estudio molecular y fue positivo en un alelo en 75% de ellos. La mayoría de los pacientes mostró ser heterocigotos para el gen de la CYP21. Sin embargo, en el rango de 17OHP estimulada entre 10 y 15 ng/ml podrían corresponder tanto a heterocigotos<sup>45</sup> o a pacientes con HSCNC, lo que implica que el otro alelo probablemente tendría alguna mutación que no fue posible identificar con ese método. Esta baja tasa de detección en nuestros pacientes bioquímicamente afectados hace surgir la pregunta acerca de su carga genética étnica, la cual podría no ser representativa de la población chilena, ya que los dos centros analizados son privados, a los cuales asiste una población de nivel socioeconómico medio-alto, que posee una muy baja mezcla amerindia.

Respecto a la relación del peso de nacimiento y desarrollo de PP, 9,8% de los sujetos estudiados nació PEG, lo que correspondió casi exactamente a la definición utilizada (peso de nacimiento menor al percentil 10). En niños españoles y australianos esta condición se ha asociado con la elevación de DHEAS y PP5-10, siendo un hallazgo inconstante en otras poblaciones<sup>46,47</sup>. Probablemente no todos los niños PEG tienen mayor susceptibilidad a presentar una AE, pero en aquellos con rápida ganancia de peso postnatal se ha observado una mayor secreción de andrógenos suprarrenales<sup>48</sup>. En nuestro estudio, la proporción de niños PEG dentro de los que presentaron PP, fue semejante a la de la población chilena y no mostraron diferentes niveles de DHEAS ni ganancia de peso, inclusive en los niños diagnosticados con AE.

En conclusión, la pubarquia precoz es una condición frecuente en niños y en la mayoría de los casos, es una condición benigna. Sin embargo, el hecho que 26% de los pacientes de nuestra muestra haya sido diagnosticado con alguna patología (PPC/HSCNC), que requirió terapia y seguimiento para evitar un impacto negativo en su evolución, sugiere que se realice una mínima evaluación no invasiva por especialista, en todos los niños con PP. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes nos permitirá confirmar si existe asociación entre la PP, disminución de la sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico e hiperandrogenismo ovárico.

## Referencias

1. Ibáñez, Potau N, Carrascosa A. Androgens in adrenarche and pubarche. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 73-84.

## Artículo Original

2. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41 Suppl 2: 7-13.
3. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 239-47.
4. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW, Helke JC, Otto P. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1129-36.
5. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-603.
6. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 523-7.
7. Ibáñez 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: 3558-62.
8. Ibáñez L, Ong K, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5788-93.
9. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117-21.
10. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 258-61.
11. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche. An auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 254-7.
12. Saenger P, Reiter EO. Editorial: premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 236-8.
13. Moran C. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S3.
14. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, 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 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4331-7.
15. de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S4-5.
16. Ibáñez L, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F. Aparición de signos puberales en la niña, In Beas F: *Endocrinología del Niño y del Adolescente*, Ed. Mediterráneo, 2ª edición, 2002; 160-71.
17. Ong K. Adrenal function of low-birthweight children. *Endocr Dev* 2005; 8: 34-53.
18. Juez G, Lucero E, Ventura-Juncá P: Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de clase media. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 198-202.
19. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-10.
20. Youlton R, Valenzuela C. Growth patterns in height and weight in children aged 0 to 17 years and cranial circumference in children aged 0 to 2 years from medium-high and high socioeconomic status in Santiago. Comparison with growth in children from medium-low and low status in the Northern area of Santiago. *Rev Chil Pediatr* 1990; Spec No: 1-22.
21. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39: 43-55.
22. Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N, Wilson RC, New M. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. In *Diagnosis and treatment of the unborn child*. First edition, 1998; 75-84.
23. New M. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205-14.
24. Fardella CE, Poggi H, Pineda P, Soto J, Torrealba I, Cattani A, et al. Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia: Detection of Mutations in CYP21B Gene in a Chilean Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3357-60.
25. Martínez A, Rumie K, Poggi H, García H, Mericq V, Arteaga E, et al. Hiperplasia suprarrenal no clásica, características clínicas y genéticas. *Rev Chile Endocrinol Diabetes* 2008; 2: 92-7.
26. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford (CA): Stanford University Press, 1959.
27. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1005-13.
28. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127: 40-6.
29. Ibañez L, Ong KK, Mongan N, Jaaskelainen J, Marcos MV, Hughes IA, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3333-8.
30. 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: 968-72.
31. Mesiano S, Katz SL, Lee JY, Jaffe RB. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1390-6.
32. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE. Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 398-403.
33. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Macciras M, Belgorosky A. Relationship between the GH/IGF-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1162-9.

34. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1837-43.
35. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2001; 75: 724-30.
36. Ibáñez L, Ong K, Potau N, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5788-93.
37. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2611-22.
38. Silfen ME, Shackleton CH, Manibo AM, Levine LS, Sekhar D, McMahon DJ, et al. 5 alpha-reductase and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4647-51.
39. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1570-4.
40. Accetta SG, Di Domenico K, Ritter CG, Ritter AT, Capp E, Spritzer PM. Anthropometric and endocrine features in girls with isolated premature pubarche or non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 767-73.
41. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 609-17.
42. Potau N, Rique S, Eduardo I, Marcos V, Ibañez L. Molecular defects of the CYP21 gene in Spanish girls with isolated precocious pubarche. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 485-8.
43. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 582-9.
44. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 527-33.
45. Speiser PW, New MI. Genotype and hormonal phenotype in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 86-91.
46. Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. 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: 712-7.
47. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Leger J, Cabrol S, Czernichow P, et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 101-6.
48. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2647-51.