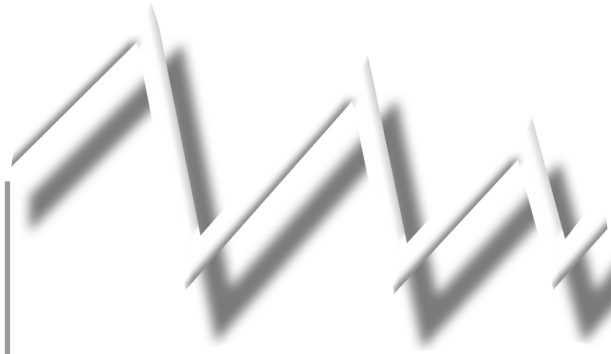


3

Gónadas





Telarquia en niña de 16 meses

S. Aznar Rodríguez, P. Revert Marrahí,
S. Martínez Fuster, N. Arias Mendoza

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). Alicante

SUPERVISIÓN

E. Boix Carreño¹, F. Moreno Macián²

¹Médico Adjunto y Tutor de Residentes de Endocrinología y Nutrición (HGUA)

²Médico Adjunto de Endocrinología Pediátrica (Hospital La Fe, Valencia)

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Niña de 16 meses que consulta por telarquia (S2) de dos semanas de evolución sin más sintomatología acompañante. Se evidencia un adelantamiento de la edad ósea (30 meses), por lo que se realiza una ecografía pélvica y una determinación de gonadotropinas y estradiol, siendo ambas prepuberales. Cinco meses más tarde, se produce una resolución espontánea de la telarquia, siendo diagnosticada de telarquia del lactante y sometiéndola a observación seriada cada 6 meses. A los 27 meses de edad, presenta de nuevo telarquia en estadio S3 de Tanner junto con sangrado vaginal de 5 días de duración y aumento discreto del tamaño de los labios menores.

Exploración física

- Nacimiento: peso 3,900 g (percentil [p] 70); longitud 51 cm (p60).
- 16 meses (1ª visita): peso 16,1 kg (> p97); talla 84,5 cm (> p97, 1,9 SDS), estadio de Tanner: S2P1. Talla madre 165 cm; talla padre 170 cm; talla diana 161 cm ± 6 cm.
- 27 meses: peso 20 kg (> p99); talla 95,5 cm (p99, 3,2 SDS); estadio de Tanner S3P1. No hirsutismo ni signos de virilización.

Pruebas complementarias (edad cronológica 27 meses)

- Hormonas basales: folitropina (FSH) < 0,1 µUI/ml; lutropina (LH) 0,1 µUI/ml; estradiol 58 pg/ml; testosterona 0,1 mg/dl; androstendiona 0,1 mg/dl; 17-hidroxiprogesterona 0,4 ng/ml; 11-desoxicortisol 3,4 ng/ml; tiroxina (T₄) libre 1,12 ng/dl; T₄T 11,9 ng/dl; tirotrópina (TSH) 1,17 µUI/l; cor-

ticotropina (ACTH) 20 pg/ml; cortisol 8 mg/100 ml; deshidroepiandrosterona (DHEA) < 20 ng/dl; somatomedina-C 339 ng/ml.

- Bioquímica: calcio 10,13 mg/dl; fósforo 5,8 mg/dl; fosfatasa alcalina 287 UI/l. Resto normal.

- Marcadores tumorales: β -gonadotropina coriónica humana (β -HCG) < 0,1; alfafetoproteína (AFP) 1,86 mg/ml; antígeno carcinoembrionario (CEA) 0,7 ng/ml; antígeno canceroso (CA) 8,17 U/ml.

- Prueba de la hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH): FSH basal < 0,1 μ UI/ml, pico < 0,1 μ UI/ml; LH basal 0,1 μ UI/ml, pico 0,2 μ UI/ml.

- Edad ósea: cinco años.

- Ecografía pélvica: útero postpuberal de 21 cc (4,7 x 2,1 x 3,9 cm). Línea endometrial. Ovario derecho de 3,7 cc (2,1 x 2 x 1,6 cm) con abundante estroma de tejido ovárico y pequeños folículos. Ovario izquierdo de 1,4 cc (1,3 x 1,3 x 1,4 cm).

- Resonancia magnética (RM) craneal: sin hallazgos patológicos. Hipófisis de 5 mm redondeada sin evidencia de lesiones hipocaptantes o hiperaptantes.

- Serie ósea: displasia fibrosa a nivel tibial y femoral proximal derecho (fig. 1).

- Estudio molecular: no datos concluyentes en sangre periférica.

Diagnóstico

- Pubertad precoz periférica.
- Displasia fibrosa ósea.
- Síndrome de McCune-Albright.

Tratamiento

A los 3,7 años se inicia tratamiento con acetato de ciproterona a dosis de 100 mg/m²/día. No resulta eficaz con persistencia de sangrado vaginal por lo que tres meses después se inicia tratamiento con testolactona a dosis inicial de 10 mg/kg/día con elevación progresiva de la dosis hasta 40 mg/kg/día repartido en cuatro tomas.

Evolución

Tras inicio de tratamiento con testolactona se produjo un cese del sangrado vaginal y un descenso inicial de la velocidad de crecimiento (p28) manteniéndose la aceleración de la edad ósea (+ 2,5 años). El tamaño de los anejos y de los quistes ováricos experimentó una regresión importante tras el inicio de tratamiento.

Debido al mecanismo de acción de la testolactona (inhibidor de aromatasas) durante el tratamiento se detectó una progresiva elevación de los precursores androgénicos con cifras de androstenediona de hasta 71 ng/ml, aunque esta elevación no se acompañó de signos de virilización en la paciente. Se realizó una resonancia pélvica que puso de manifiesto la normalidad de las glándulas suprarrenales.

Durante su control evolutivo mantuvo una talla > p97 con una velocidad de crecimiento > p97, por lo que se realizó un estudio hormonal y de imagen del eje hipotálamo-hipofisario-somatotrofo, descartándose la

hipersecreción de somatotropina (GH) tras la realización de la RM craneal y sobrecarga oral con 75 g de glucosa (GH basal 3,31 ng/ml; nadir los 120 min 0,38 ng/ml), aunque se mantuvieron cifras elevadas de somatomedina-C (1.257 ng/ml).

Actualmente, la paciente tiene una edad cronológica de 6,6 años. Se ha producido una regresión de la telarquia (S1) y no han progresado los caracteres sexuales secundarios. (Tanner I) siendo la talla de 135 cm (> p97). Aunque típicamente asociadas a esta patología, no se ha evidenciado la presencia de manchas “café con leche”.

Mantiene un decalaje de edad ósea con respecto a la cronológica de 3 años, siendo la altura adulta prevista según la edad ósea de 161 cm.

La velocidad de crecimiento ha vuelto a elevarse (> p97) con reaparición de la menarquia, por lo que se ha asociado testolactona más acetato de ciproterona y se está a la espera de iniciar tratamiento con anastrozole.

Está siendo controlada por cirugía ortopédica y traumatología con realización periódica de serie ósea. No se ha observado hasta el momento progresión de la displasia ósea, fracturas patológicas ni dolor óseo.

DISCUSIÓN

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad poco frecuente que afecta fundamentalmente al sexo



Fig. 1. Displasia ósea en tibia a nivel proximal. Lesiones osteolíticas (flechas).

femenino (3:2). Está producida por una mutación somática esporádica en el gen *GNAS1* localizado en el cromosoma 20q13,5 (codón 201, exón 4), que codifica la subunidad alfa de la proteína estimuladora G. Esta mutación activa el sistema adenilatoclasa produciendo una hiperestimulación tisular a distintos niveles (hueso, piel, ovario, etc.)^{1,2}. La diferente expresión tisular es la responsable de la heterogeneidad en la presentación clínica. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en el hallazgo de la siguiente tríada: displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y endocrinopatía

autónoma hiperfuncionante². La endocrinopatía más frecuentemente asociada con este trastorno es la pseudopubertad precoz, caracterizada en niñas por presentar concentraciones elevadas de estrógenos con gonadotropinas prepuberales y asimetría ovárica con quistes hiperfuncionantes. La pubertad precoz periférica en niñas es atípica, alternando periodos de progresión y regresión del desarrollo puberal y de los quistes ováricos³. Es posible realizar un diagnóstico molecular que detecte la mutación a nivel del tejido afecto. En cuanto al tratamiento, no existe consenso sobre cuál podría ser el tratamiento ideal⁴. En niñas, clásicamente se ha utilizado acetato de medroxi-

progesterona y acetato de ciproterona. En las últimas décadas se ha utilizado un inhibidor de la aromatasas (testolactona) para disminuir los niveles séricos de estrógenos y controlar así la hemorragia vaginal y la aceleración del crecimiento lineal y la edad ósea¹. Debido a la dificultad de adherencia adecuada al tratamiento por la tediosa posología (20-22 tabletas/día) recientemente se ha introducido el anastrozole, un inhibidor de aromatasas de tercera generación más potente y selectivo que la testolactona, con escasos efectos secundarios y administración más cómoda (1 mg/día/monodosis), aunque todavía existe escasa experiencia de su utilización en la edad pediátrica^{4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zacharin M. Paediatric management of endocrine complications in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18 (1): 33-41.
2. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein a subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev.* 2001; 22 (5): 675-705.
3. De Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, Andreo M, de Sanctis L. Pubertal development in patients with McCune-Albright or pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 (Suppl 2): 293-6.
4. Alberts N, Jörgens S, Deiss D, Hauffa BP. McCune-Albright syndrome-The German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 897-901.
5. Roth C, Freiberg C, Zappel H, Albers N. Effective aromatase inhibition by anastrozole in patient with gonadotropin-independent precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 945-8.