
Análogos de factor liberador de hormona Luteinizante en precocidad sexual

Presentación de un caso clínico

Analogues of Luteinizing Hormone Releasing Factor in Sexual Precocity Case Presentation

Dr. J. Reyes Noyola, Dr. J. A. Osorio Murillo***

RESUMEN. Se presenta caso de paciente femenina de 7 años de edad que inicia cambios sexuales secundarios siendo diagnosticada como pubertad precoz isosexual. Se sometió a tratamiento con Análogos de Factor Liberador de Hormona Luteinizante (LHRH), en el Hospital General de Boston Massachusetts, obteniéndose resultados positivos tales como regresión de caracteres sexuales y una mayor talla final que la esperada

Palabras Claves:

- LHRH.: Factor Liberador de Hormona Luteinizante.
- LH.: Hormona Luteinizante.
- FSH.: Hormona Foliculo-Estimulante.

SUMMARY. We present a case of a seven years old female patient who begun secondary sexual precocious puberty. She was treated with analogues of luteinizing hormone realising factor (LHRH) at the Massachusetts General Hospital in Boston. Treatment results were positive since sexual characters declined and got a more than expected final height.

Key Words:

- LHRH: Luteinizing hormone realising factor.
- LH: Luteinizing hormone
- FSH: Follicle-stimulating hormone

Endocrinólogo de Pediatra, Hospital Materno Infantil

Residente de Pediatría, Hospital Materno Infantil

INTRODUCCIÓN

La pubertad es la maduración hormonal, psicológica y física dependiente de determinantes biológicas.

En este estado fisiológico se produce la capacidad reproductiva manifestada por la espermatogénesis en el varón y la ovulación en la mujer. La mayoría de cambios físicos durante este proceso se deben al desarrollo de las características sexuales secundarias, con alteraciones en la masa muscular y la distribución de la grasa, así como el rápido crecimiento óseo que termina con la fusión de las epífisis y la estatura final del adulto.

En los Estados Unidos la pubertad normal ocurre en la mayoría de los casos entre los 8 y 13 años en las niñas y entre los 9 y 14 años en los varones. Si hay evidencia de desarrollo sexual secundario antes de estas edades el diagnóstico de pubertad precoz podría ser apropiado. (3,4)

Esta presentación de caso se fundamenta en los últimos tratamientos para este problema de características isosexuales (6).

RESUMEN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina en el año de 1985, en el mes de enero, presenta aumento del volumen

mamario, de 6 meses de evolución; 3 meses después presenta vello púbico y axilar de manera progresiva. Niega poliuria, polidipsia, cefalea.

Un mes después tuvo episodio de sangrado transvaginal, con tres días de duración. Niega exposición a estrógenos. Sin antecedentes patológicos.

ANTECEDENTES PRENATALES: Peso al nacer de 2.5 Kgs.
Talla de 50 CD1S.

HISTORIA FAMILIAR: Menarquía en la madre a los 11 años.

EXAMEN FÍSICO: edad cronológica 7 6/2 años con peso 28 Kg. y talla de 153 cms. Con T/E mayor p30 para su edad P/A, 80/40. Tanner **III** para el desarrollo mamario. Tanner **II** en cuanto a vello púbico y axilar. Con datos de influencia estrogénica. a nivel de vaina.- tacto rectal, o masas.

EDAD OSEA: 11 años
17 cetoesteroides: 3.16 mg LE-5. Mg/dl
T4: 5 microgramos FSH= 5.5 Mg/dl
T3: 20 microgramos Prolactina= 3.8 Mg/dl
8 a.m. Cortisol: 12 mcg/dl Estradiol= 49 Mg/dl
CT Sean: normal Rx Cráneo: normal
Hemograma: HT= 37 HB:
12
GB= 7,000
Plaq= 267,000

Somatomedina C= 3.8 U./ml

Test LHRH: Hiper respuesta compatible con precocidad hipotalámica.

USG: en ovarios existen quistes pequeños, probablemente por estimulación, útero aumentando de tamaño.

índice de Maduración Vaginal: positivo por efecto estrogénico 0.88.

Diagnóstico: precocidad sexual central idiopática.

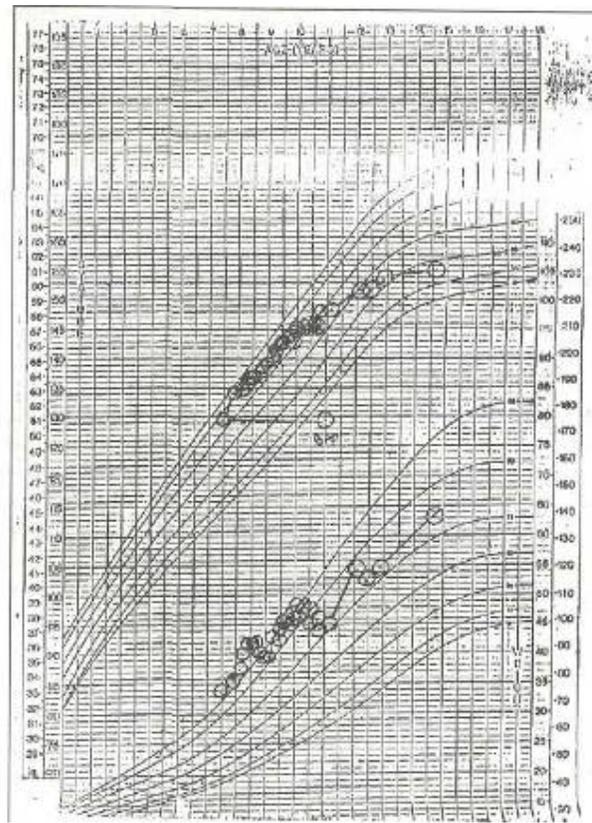
Por lo que fue remitida al Hospital General de Massachusetts, adscrito a Escuela de Medicina de Harvard, corroborando el diagnóstico anterior e ingresando al protocolo de manejo con análogos de LHRH. Este consiste en 8 mcg/kg subcutáneo cada día durante 6 años. Con seguimientos dados por índice de maduración en extendidos de mucosa vaginal y mediciones séricas de Estradiol y con Antropometría convencional.

Talla esperada 148 cms

Talla final obtenida 155 cm.

Lo que demuestra 6 cm sobre la talla esperada.

Curva de rendimiento en tabla adjunta.



Curva de crecimiento; muestra incremento estatural con el manejo establecido, Talla esperada 148 cms. y talla obtenida de 155 cms. B. A. = Edad osea.

DISCUSIÓN

La pubertad es el período de desarrollo, donde la maduración reproductiva ocurre; con cambios físicos y psíquicos destacando el aumento del tamaño de las gónadas, y los caracteres sexuales secundarios. Este período es marcado por un crecimiento físico acelerado (altura y peso); en las niñas las mamas crecen y se inicia la menstruación, en los niños hay un crecimiento del pene y los testículos. El vello púbico y axilar se desarrolla en ambos sexos, pero el cambio en la voz y el crecimiento de la barba ocurre únicamente en los niños.

La adenohipofisis ejerce su control sobre parte del sistema endocrino a través de las diversas hormonas que secreta. Entre ellas dos tienen actividad gonadotrófica:

LH (Hormona Luteinizante) y FH (Hormona Folículo Estimulante). Su secreción está determinada por la estimulación que el hipotálamo ejerce sobre la hipófisis mediante factores liberadores (releasing factors). (1,4)

La liberación de los factores está condicionada por un servomecanismo regulado principalmente por los niveles séricos de estrógenos y andrógenos, esto en condiciones normales.

Durante la infancia el hipotálamo es muy sensible a las pequeñas cantidades de esteroides sexuales provenientes del ovario, testículo y de las glándulas suprarrenales; lo que mantiene la inhibición de la secreción de gonadotropinas.(1)

Al iniciarse la pubertad se pueden detectar descargas de gonadotropinas durante el sueño las que posteriormente se producen durante las 24 horas.(1)

Si el inicio del desarrollo sexual es antes de los 10 años en varones y 8 años en las niñas el término a definirse es pubertad precoz. Este término incluye pubertad precoz verdadera, en la cual la maduración hipotálamo hipofisiaria ocurre muy tempranamente. También existe la pseudopubertad precoz en la que los caracteres sexuales secundarios se desarrollan en ausencia de maduración gonadal lo que significa que el desarrollo normal del ovario y del testis no ha ocurrido.

En la precocidad sexual verdadera el paciente es fértil a una edad temprana. Esta condición se presenta en 1 de 10,000 niños. (1)

La etiología de la pubertad precoz se puede subdividir en completa o isosexual, que generalmente es idiopática y la incompleta o heterosexual debidas a causas neuroendocrinas, adrenales, gonadales, ectópicas y exógenos. (2)

En la pubertad precoz verdadera o completa hay una activación del sistema hipotalámico hipofisiario de manera prematura, algunas patologías que alteran los tractos que inhiben la pubertad tal como tuberculomas, tumores hipotalámicos o pineales, hamartomas secretores de hormona liberadora de gonadotropina y la parálisis cerebral pueden ser causa de este desorden.

El 50% de los casos en niños tienen causa orgánica y 5% de las niñas tienen origen orgánico. (3)

Siempre son importantes datos como la edad de pubertad de otros miembros de la familia? uso de medicamentos, problemas durante el embarazo de la madre o la infancia del niño para eliminar otras causas de esta condición.

Un cuidadoso examen físico se debe llevar a cabo para evaluar el período de desarrollo en la pubertad, basado en la talla y la forma de las mamas, la presencia de vello púbico y axilar y la maduración genital. Esta evaluación ayuda a excluir las inusuales causas de precocidad como tumores o desordenes adrenales.(4) Ver cuadro # 2.

Cuadro No. 2

ESTUDIOS INICIALES PARA DESORDENES DE LA PUBERTAD	
1-	Historia y Examen Atención especial a: tasa de evolución, tasa de crecimiento lineal, nutrición, SNC, estapa de los senos, tamaño gonadal.
2-	Edad ósea
3-	Pruebas con esteroides sexuales
4-	Gonadotropinas

En cuanto al diagnóstico diferencial hay que tomar en cuenta los aspectos considerados en el cuadro #2 para orientar el diagnóstico, por ejemplo los desordenes adrenales se distinguen por la ausencia de evidencia de desarrollo gonadal.

También está la pubertad precoz constitucional en los cuales no se encuentra evidencia de desorden endocrinológico generalmente con predisposición familiar. (3)

La pubarquía prematura del niño como un fenómeno aislado o acompañado por microacne, se debe por lo general a una adrenaarquía prematura. No se presenta ni aceleración del crecimiento ni cliteromegalia y no hay otros signos de maduración gonadal. Los tumores del sistema nervioso central podrían causar pubertad precoz, de estos los hamartomas del tuber cinerium son los que más frecuentemente se encuentran demostrados por tomografía o resonancia magnética, estos hamartomas no son progresivos. El mecanismo de acción es la producción ectópica de factor liberador de hormona gonadotrópica hipotalámica; se reportan raros casos de astrocitomas, ependimomas y gliomas

como raras causas de pubertad precoz siempre se debe descartar la exposición a androgenos como una condición virilizante. Ver cuadro #1.

También hay que mencionar el Síndrome McCune-Albright con su triada clásica de manchas café con leche, pubertad precoz y displasia fibrosa de huesos largos y cráneo. (2,3)

Existen variaciones normales en el desarrollo puberal que pueden causar errores diagnóstico como la telarquía prematura sin otros signos de efecto estrógeno: la adrenaarquía prematura con niveles normales de androgenos adrenales, la menarquia prematura en la cual el sangrado no es recurrente y la ginecomastía adolescente benigna.

Un examen de sangre y una variedad de otros procedimientos como un ultrasonido pélvico o testicular, una tomografía adrenal y una tomografía de cráneo también pueden ayudar en estos casos.

Niños con inicio temprano de la pubertad pueden experimentar ciertas dificultades psicológicas y emocionales.

CUADRO No. 1 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE PRECOCIDAD PUBERAL

DESORDEN	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE GONADOTROPINA	RESPUESTA LH A LA LHRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEO
1 PUBERTAD PRECOZ VERDADERA LHRH DEPENDIENTE	PULSOS PROMINENTES DE LH INICIAL DURANTE SUEÑO	RESPUESTA PUBERAL DE LH	VALORES PUBERALES DE TESTOSTERONA O ESTRADIOL	AUMENTO DE LOS TESTÍCULOS OVARIOS Y ÚTERO	TOMOGRAFÍA CEREBRAL RESONANCIA MAGNÉTICA DESCARTANDO TUMORES EN SNC
2 PUBERTAD PRECOZ INCOMPLETA LHRH INDEPENDIENTE VARONES; TUMORES SECRETANTES DE GONADOTROPINAS	HORMONA GONADOTRÓPICA ALTA	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	VALORES PUBERALES DE TESTOSTERONA	LEVE AUMENTO DE LAS GONADAS	EPITELIOMEALIA SUGIERE HEPATOBLASTOMA, TCC Y MTR; NIVELES DE ALFA FETOPROTEINA
TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG	PULSOS DE LH DE LH	RESPUESTA A LH PREPUBERAL	ALTOS NIVELES TESTOSTERONA	ASIMÉTRICO DE TESTÍCULOS	
TESTOXICOSIS	PULSOS DE LH PREPUBERALES	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	VALORES PUBERALES DE TESTOSTERONA	TESTÍCULOS SIMÉTRICOS > 2.5 CMS. ESPERMATOGÉNESIS	AUTOSOMICA DOMINANTE
ADRENAARQUÍA PREMATURA	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	PREPUBERAL ALTO NIVEL VALOR PROPIO PARA ELLO PUBICO ESTRADIOL	TESTÍCULOS PREPUBERALES	INICIO DESPUÉS DE LOS 6 AÑOS, FRECUENTE EN LESIONES CEREBRALES PREVIAS
MUJERES: TUMORES CAPA GRANULOSA	BAJO	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	MUY ALTO ESTRADIOL	DE OVARIOS EN ULTRASONIDO	TUMOR PALPABLE (ABDOMINALMENTE)
QUISTE FOLICULAR	BAJO	RESPUESTA ALTA PREPUBERAL	PREPUBERAL ALTO NIVEL ESTRADIOL	AUMENTO DE LOS OVARIOS (ULTRASONOGRAFIA)	EXCLUIR SÍNDROME MCCUNE ALBRIGHT.
TUMOR ADRENAL FEMINIZANTE	BAJO	RESPUESTA PREPUBERAL LH	ALTO ESTRADIOL Y DHEAS	OVARIOS PREPUBERALES	MASA ADRENAL UNILATERAL
TELARQUÍA PREMATURA	PULSOS PREPUBERALES DE LH EN ALGUNAS FSH NOCTURNA	LEVEMENTE PREPUBERAL SIEMPRE CON FSH INCREMENTADA	ESTRADIOL PREPUBERAL CON QUISTES ÚTERO PREPUBERAL	OVARIOS PREPUBERALES CON QUISTES, ÚTERO PREPUBERAL	
ADRENAARQUÍA PREMATURA	PULSOS PREPUBERALES DE LH	RESPUESTA PREPUBERAL DE LH	ESTRADIOL BAJO CON AUMENTO DE DHEAS	OVARIOS PREPUBERALES	INICIO ANTES DE LOS 8 AÑOS ANTECEDENTES TRAUMA CEFALICO.

LH: HORMONA LUTEINIZANTE FSH: HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE DHEA: DEHIDRO EPIANDROSTERONA
 GnRH: FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS * : AUMENTO

Como adolescentes normales ellos están sometidos a cambios de carácter. En suma, estos niños pueden tener problemas de conducta con su rápido desarrollo físico en relación con sus amigos, así como con las funciones como la menstruación. Los adultos frecuentemente tratan a estos niños en una forma compatible con su tamaño y desarrollo y no en relación con su edad. (6)

Así, aún cuando los niños precoces son inicialmente más grandes que los de su grupo, ellos frecuentemente paran de crecer temprano y pueden llegar a tener una estatura pequeña como adultos.

Este fenómeno es explicado por el hecho de que las hormonas de la adolescencia promueven la maduración ósea y cuando se desarrollan prematuramente, ello causa un paro en el crecimiento a una edad temprana.

Medroxyprogesterona (Provera), danazol y acetato de cyproterona, son los principales medicamentos que han venido siendo utilizados para el tratamiento del desarrollo prematuro en adolescentes. Cada droga controla parcialmente el desarrollo sexual pero ninguna ha sido totalmente satisfactoria. (16)

Ningún medicamento ha podido aún normalizar el rápido crecimiento que se ha venido viendo en los niños precoces con características que los hacen demasiado altos como niños y demasiado pequeños como adultos. En suma, cada droga tiene significantes efectos colaterales.

En el protocolo de el Hospital General de Massachusetts, se utiliza un derivado análogo de la hormona LHRH (Factor Liberador de Hormona Luteinizante), la cual normalmente activa el desarrollo del adolescente.

Esta análoga LHRH bloquea la acción de la hormona natural al nivel de la pituitaria y revierte la pubertad.

Muchos estudios han documentado la seguridad de esta droga en animales y humanos. En observaciones preliminares de nuestro estudio, algunos de los casos que han sido reportados indican que este tratamiento causa una regresión de la maduración sexual, un cambio en los niveles hormonales al estado prepubertal, disminuyendo a la tasa normal de crecimiento y siendo más dramática la disminución de la maduración ósea. (6,7)

Nuestras metas son ayudar a retrasar el desarrollo sexual secundario asociado con la pubertad precoz en estos niños e incrementar su talla final.

El tratamiento consiste de un seguimiento diario con inyecciones subcutáneas de la análoga LHRH usando una jeringa de insulina. El seguimiento durante la terapia comprende re-evaluaciones periódicas en el hospital en intervalos de 3-6 meses incluyendo exámenes físicos, exámenes de sangre rayos x de los huesos y ultrasonidos. La duración de el tratamiento puede ser determinada individualmente en seguimientos y discusiones con la familia y los médicos referentes. Siguiendo la discontinuación de la terapia, a cada niño se le puede ofrecer la oportunidad de hacerle un seguimiento a través de la adolescencia para conocer a largo tiempo las consecuencias de este tratamiento, sobre el subsecuente crecimiento y desarrollo sexual.

Como una consecuencia de este protocolo, se espera que este estudio pueda revelar una considerable cantidad de información científica útil, sobre el complicado proceso que controla la pubertad.

En resumen la pubertad precoz es una incomún pero significativa aceleración de el patrón normal desarrollo humano.

Entre las indicaciones sugeridas para este tipo de terapia están según Rosserifield:

- 1- Pubertad precoz completa
- 2- Aumento en las hormonas sexuales
 - a) Altura predictiva menor de percentil 5 para la talla del adulto.
 - b) Consideraciones psicosociales
 - 1 - menstruaciones en personas inmaduras psicológicamente
 - 2.- disturbios emotivos y de comportamiento. (6)

Este proyecto utilizando una terapia con análogos LHRH puede permitirnos ayudar individualmente a niños con esta condición así como puede contribuir significativamente para el entendimiento de el proceso que controla la pubertad.

Últimamente se utilizan dosis completa de 3.75 Mcg/Kg mensualmente.- Presentación en forma de depósito. (Leuprolide[12]).

REFERENCIAS

1. Endocrine disorders "A Pathophysiologic Approach" in ovary and testis and sexual differentiation. PP 132-135, segunda ed. 1980. Year book, Medical Publisher, Chicago.
2. Precocious puberty in "A current review of Pediatrics Endocrinology 1991" Lawson Willians/ Pediatrics Endocrine Society, New Orleans, 1991.
3. Rosenfield, Roberta "Desordenes Andrógenos en niños: demasiado, muy pronto, muy poco o muy tarde." Ped. Review. Vol. 3, No. 5, Año 3.
4. Nelson Textbook.- Richard Beherman editor, 14 edition: WB Saunder, Filadelfia, 1992.
5. Grumbach, M.M; Styne DM; Puberty PP. 1139-1229.).D. Wilson and D.W. Foster (EDS) Willians Texbook of Endocrinology, eighth edition. W.B. Saunders, Filadelfia, Pennsylvania.
6. Rossenfield, R. "Selection of Children With Precocious Puberty for Treatment with Gonadotropin Releasing Hormone Analogs." Journal of Pediatrics 1994; 124; 939-994.
7. Kreiter M.; Bumstein S., Rossenfiels R.C. et. al. "Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty." J. Pediatrics. 1990;117:364-70.
8. Wheeler M.D; Styne D. "Diagnosis and Management of Precocious Puberty". Ped. Clinics of Northamerica. 1990. 37 1255-1271.

"Los años enseñan calidad e inducen a la caridad, que los años nada quitan siempre que uno tenga vigencia moral y física para seguir aprendiendo más y más".

E. Castro Claramount