

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Pubertad precoz en la niña.

Presentación de 23 casos

Por los Dres.:

MIRTA PRIETO VALDES,* JULIO GONZALEZ HERNANDEZ* y
RICARDO GÜELL GONZALEZ**

Prieto Valdés, M. y otros. *Pubertad precoz en la niña. Presentación de 23 casos.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Se presenta el estudio clínico, mediante exámenes complementarios y evolutivo de 23 pacientes del sexo femenino portadoras de pubertad precoz (14 idiopáticas y 9 secundarias), atendidas en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas en el periodo comprendido entre 1966 y 1975. De nuestras pacientes, 16 tenían talla superior a la que correspondía a su edad cronológica y 19 tenían aceleración de la maduración ósea. Se analizan éstos y otros hallazgos clínicos, de laboratorio y evolutivos entre nuestras pacientes y se comparan con lo informado en otras series. Se revisan las posibles causas del síndrome y se confirma la idiopática como la más frecuente en la hembra. Se presentan nuestros resultados con el tratamiento hormonal.

La pubertad es la época de la vida en que aparecen los caracteres sexuales secundarios, los órganos genitales se desarrollan hasta alcanzar el tamaño y la función del adulto y, finalmente, el sujeto adquiere la facultad de la reproducción. Desde el punto de vista fisiológico, la pubertad se corresponde con la puesta en marcha del complejo mecanismo hipotálamo-hipófisis-gónada-adrenal por la acción desencadenante de los factores liberadores hipotalámicos.¹⁻⁶ La aparición de caracteres sexuales secundarios en edades tempranas, antes de

la época en que normalmente debe suceder (los 8 años en la hembra y los 10 en el varón), es considerada como "desarrollo sexual precoz".^{1,2,7} Los niños que presentan este desarrollo sexual precoz podemos dividirlos en dos grandes grupos: a) los que presentan caracteres sexuales secundarios aislados, cuya causa u origen puede ser gonadal, adrenal o por administración de preparados con actividad hormonal; es lo que se conoce como "precocidad sexual"; y b) los niños que desarrollan una verdadera pubertad, acompañada del aumento precoz de la secreción de gonadotrofinas y, que se conoce como "pubertad precoz verdadera".

En este trabajo presentamos la experiencia que obtuvimos con un grupo de 23 niñas atendidas en nuestro departamento.

* Especialista de I grado en endocrinología. Departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM).

** Especialista de I grado. Jefe del departamento de endocrinología infantil del IEEM en el hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga", 27 y F, La Habana, 4, Cuba.

MATERIAL Y METODO

Se presentan los casos de 23 niñas con pubertad precoz verdadera, atendidas en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM), en el período comprendido de 1966 a 1975. Fueron excluidas de este trabajo las pacientes con precocidad sexual o con antecedentes de haberseles administrado preparados hormonales.

A cada niña se le realizó historia clínica y examen físico completo, precisando la época de comienzo de dicha pubertad precoz, y las características de ésta, tiempo de evolución y, relación con otras entidades. Se determinaron el grado de maduración somática de acuerdo con los estándares para peso y talla, de *Tanner y Whitehouse*⁸ y el grado de maduración ósea, mediante comparación de radiografía de mano y muñeca izquierdas con los atlas de *Greulich y Pyle*.⁹ Se determinó la excreción urinaria de gonadotrofinas,¹⁰ estrógenos totales,¹¹ 17-cetosteroides,¹² 17-hidroxiesteroides,¹³ pregnandiol, pregnantriol,¹⁴ y dehidroepiandrosterona.¹⁵ Se realizaron extensiones de mucosa vaginal para estudio citológico.¹⁶ Otros estudios radiográficos: cráneo y selectivo de silla turca, placa simple de abdomen y examen óseo. Otros estudios: se realizó cuidadosa valoración neurológica de cada paciente, que incluía examen de fondo de ojo, electroencefalograma, campimetría y prueba mental. En un grupo reducido de casos se realizó laparoscopia, laparotomía o ambas.

RESULTADOS

En nuestra serie encontramos que 8 niñas tenían antecedentes o manifestaciones de afectación neurológica: una niña presentaba el cuadro clínico del síndrome de McCune-Albright y en 14 no se pudo encontrar la causa de origen, por lo que fueron consideradas como idiopáticas (cuadro I). Al igual que lo informado en otras series,¹⁷⁻²² en nuestro grupo existía preponderancia de la causa idiopática.

En el cuadro II se presentan los factores causales relacionados con la pubertad precoz de causa neurogénica en nuestras pacientes. En 2 niñas se recogió el antecedente de traumatismo obstétrico. Una niña había sido operada a los 40 días de nacida por hidrocefalia, sin que tengamos otros datos de ese hecho. Dos niñas tenían historia de meningoencefalitis a los 4 meses y 5 años de edad, respectivamente, de causa bacteriana en el primer caso y viral en el segundo. Otros datos que encontramos fueron: la porosis del dorso de la silla turca asociada a retraso mental grave en una niña de 8 años; y convulsiones crónicas en otra niña, también de 8 años. Aunque la causa tumoral es mucho más frecuente entre los varones, en nuestra serie, había una niña con historia de haber sido operada por un tumor hipotalámico a los 4 años de edad. La operación se realizó en otro centro y no hemos podido obtener más datos referentes al tumor.

En una de nuestras pacientes se refirió el antecedente de sangramiento va-

CUADRO I
PUBERTAD PRECOZ FEMENINA

| Causa | No. de casos |
|-----------------------------|--------------|
| Idiopática | 14 |
| Neurogénica | 8 |
| Síndrome de McCune-Albright | 1 |
| Total | 23 |

CUADRO II
CAUSA NEUROGENICA

| Origen | No. de casos |
|-------------------------------------|--------------|
| Anoxia cerebral (trauma obstétrico) | 2 |
| Meningoencefalitis | 2 |
| Hidrocefalia | 1 |
| Tumor hipotalámico | 1 |
| Porosis del dorso selar | 1 |
| Convulsiones | 1 |

ginal a los 5 meses de edad. Esta paciente presentaba, además, manchas en la piel color "café con leche" de bordes dentados, elípticas, de varios centímetros de extensión, localizadas en la región lumbosacra. En el examen óseo se constataron imágenes escleróticas del contorno interno de la cortical del fémur y la tibia izquierdos, lo que hizo plantear el diagnóstico de displasia fibrosa. A esta niña se le había realizado laparotomía, en la que se extirpó pequeño quiste folicular del ovario izquierdo; después de operada persistían las manifestaciones puberales.

La edad de comienzo más frecuente fue entre los 4 y 7 años, con la misma frecuencia para las causas neurogénicas e idiopáticas (cuadro III). En 2 pacientes se refirieron cambios puberales al nacimiento, aunque esto no pudo ser constatado por nosotros.

Primeras manifestaciones

El primer signo fue el aumento de volumen de las mamas, solo o acompañado de vello pubiano en la mayoría de los casos (cuadro IV). En 9 pacientes, el sangramiento vaginal fue la primera manifestación; en 3 de ellas se presentó a los 5 meses, 11 meses y 2 años y 6 meses de edad, respectivamente; a partir de entonces, siguieron menstruando cíclicamente.

El vello pubiano existía en 13 niñas; sólo en 3 de ellas apareció vello axilar en una, a los 3 años después del pubiano, y en todas antes de la menarquía. Nueve niñas tenían aumento del tamaño y la pigmentación de los labios mayores y menores. Nueve niñas refirieron secreción vaginal blanquecina, glerosa, en el período previo a la menarquía (cuadro V). En un grupo de pacientes no se presentó sangramiento vaginal en ningún momento, lo que pudiera estar en relación con el tratamiento precozmente establecido. De 13 pacientes a quienes se realizó tacto rectal, 3 tenían aumento de tamaño de los ovarios. En estas 3 pacientes el signo de comienzo había sido el sangramiento vaginal. A 2 de ellas se les realizó laparotomía en la que se

constató: quiste folicular único del ovario izquierdo en una, y pequeños quistes del ovario izquierdo en la otra; a las dos se les extirparon, por lo que planteamos que tales quistes eran consecuencia y no causa del proceso, pues éste no se detuvo con la extirpación.^{2,3,22} El índice de sexualización (diferencia cadera-tórax mayor de 6 cm a expensas de la primera)² se determinó en 12 niñas y fue positivo en 5 de ellas.

Otras manifestaciones (cuadro VI)

Obesidad: 8 niñas se encontraban por encima del peso ideal para su talla, en dos la obesidad era marcada. Una de estas dos niñas tenía, además, marcado *genus varum* bilateral.

Se constató bocio en una niña. Las pruebas de función tiroidea eran normales y no había antecedentes familiares de afección tiroidea, por lo que se consideró semejante al llamado bocio puberal.

CUADRO III
EDAD DE COMIENZO

| Edad en años | No. de casos | | |
|--------------|--------------|-------------|--------------------------|
| | Idiopática | Neurogénica | Síndrome McCune-Albright |
| 0-1 | 1 | | |
| 1-4 | 5 | 2 | 1 |
| 4-7 | 8 | 6 | |

CUADRO IV
PRIMER SIGNO AL COMIENZO (REFERIDO)

| Causa | No. de casos | | |
|-----------------------------|---------------|----------------|---------------------|
| | Tela- quia | Pubar- quia | Me- nar- quia |
| Neurogénica | 7 | 5 | 2 |
| Idiopática | 12 | 8 | 5 |
| Síndrome de McCune-Albright | 1 | — | 1 |
| Total | 20 | 13 | 9 |

CUADRO V
SIGNOS EN EL PRIMER EXAMEN

| Signos | Idiopática n = 14 | Neurogénica n = 8 | Síndrome McCune- Albrigh n = 1 | Total |
|------------------------------|----------------------|----------------------|---|-------|
| Vello pubiano | 7 | 5 | 1 | 13 |
| Vello axilar | 1 | 2 | — | 3 |
| Aumento de las mamas | 13 | 6 | 1 | 20 |
| Sangramiento vaginal | 5 | 3 | 1 | 9 |
| Índice de sexualización (—) | 2 | 2 | 1 | 5 |
| Pigmentación de genitales | 6 | 2 | 1 | 9 |
| Pérdidas blanquecinas | 5 | 3 | 1 | 9 |
| Aumento de tamaño de ovarios | 2 | — | 1 | 3 |

Ptosis palpebral: en una niña de 8 años sin ninguna otra manifestación; y comunicación interauricular en otra niña de 5 años de edad.

Talla

En 16 de nuestras pacientes la talla estaba entre el 90 y 97 percentiles (gráfico). Estaba por debajo del 10 percentil en una niña de 6 años, que además tenía historia de convulsiones crónicas y antecedentes de encefalitis, lo que pudiera estar en relación con su retraso somático. En ninguno de nuestros casos tenemos la talla final, ya que todos se encuentran aún en período de crecimiento.

Hay autores¹² que consideran la extrema precocidad del proceso como un elemento pronóstico para la talla final. Mientras más temprano se presenta, más pronto será la detención del crecimiento por cierre precoz de la epifisis ósea y, por consiguiente, la talla final será más baja de lo que pudiera esperarse. No obstante esto, no es posible excluir fácilmente la influencia de los factores genéticos y ambientales sobre la talla y, al igual que sucede en la pubertad normal, se mantiene la diferencia de la talla en relación con el sexo.¹² Frecuentemente no se alcanzan las proporciones del adulto, y el segmento in-

ferior queda relativamente corto en relación con la talla.¹

En nuestra serie, la edad ósea estaba acelerada entre 1 y 7 años en 19 niñas. En 18 de ellas, la edad ósea estaba más acelerada que la talla en relación con la edad cronológica. En 4 niñas la edad ósea se correspondía con la talla (gráfico).

Maduración psicosexual

El cociente de inteligencia se determinó en 13 niñas; de ellas, 5 eran normales, 6 estaban en el límite inferior y 2 tenían retraso mental grave. No se detectaron alteraciones o aberraciones de la conducta sexual.

El electroencefalograma no fue normal sólo en 2 niñas; una de ellas, tenía

CUADRO VI
OTROS HALLAZGOS

| | No. de casos |
|-----------------------------|--------------|
| Obesidad | 2 |
| Genus varum bilateral | 1 |
| Ptosis palpebral | 1 |
| Bocio | 1 |
| Comunicación interauricular | 1 |

antecedentes de meningoencefalitis a los 4 meses de edad.

Manifestaciones radiográficas

La placa simple de cráneo no fue normal solo en la niña con antecedentes de hidrocefalia; y en otra con porosis del dorso de la silla turca. En 9 niñas se realizó placa simple de abdomen, y sus resultados fueron negativos en todas. La pelvineumografía se realizó sólo en 3, en quienes se palpaban los ovarios aumentados de tamaño, y clínicamente se planteaba un tumor gonadal. En la placa no se constató el tumor referido a la palpación.

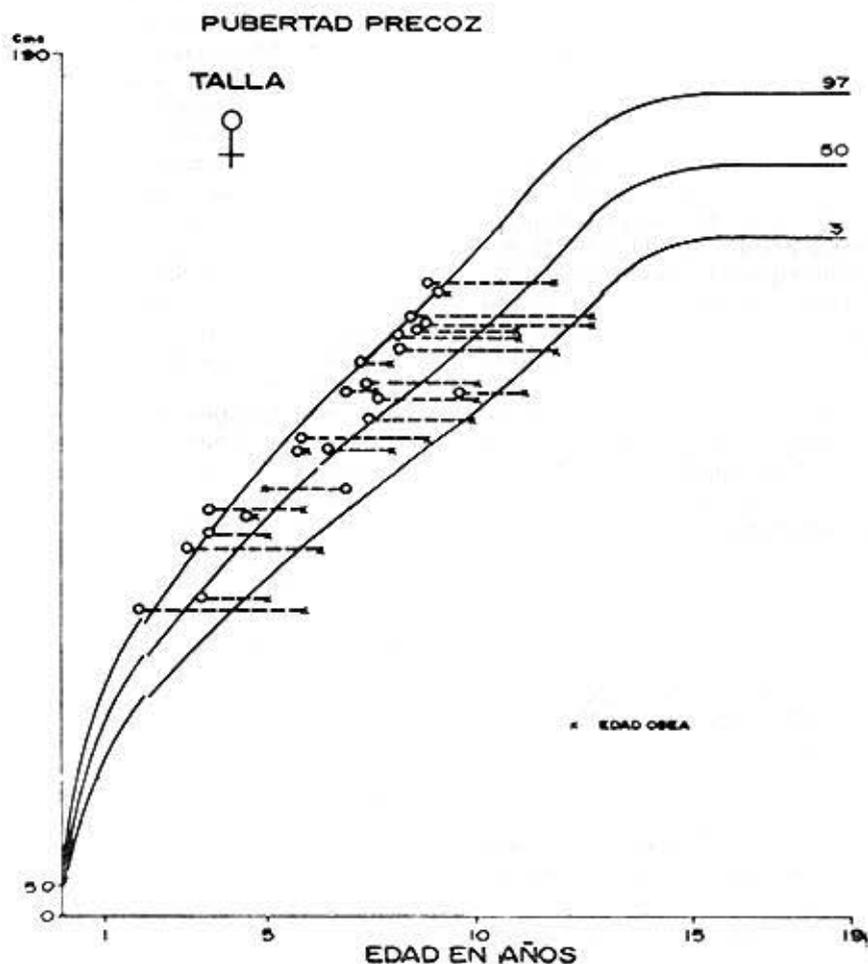
Aspectos biológicos

Gonadotropinas urinarias: se determinaron sólo en 3 pacientes y en la niña de 8 años con porosis del dorso se la estaban elevadas.

Exudado vaginal: se constató actividad estrogénica marcada en 14 de las 20 pacientes a quienes se realizó este estudio. Consideramos que esta investigación refleja fielmente la actividad hormonal, y sus variaciones van paralelas al estado clínico o lo preceden.

Estrógeno urinario: estaba elevado ligeramente (20 mg/24 horas) sólo en 2 niñas.

Gráfico



17-cetosteroides, 17-hidroxicorticoides, pregnandiol, pregnantriol, DHA: se determinaron en 14 pacientes, y en todas, los resultados fueron dentro de límites normales.

Consideraciones etiopatológicas

La aparición de signos o cambios puberales antes de la época en que esto normalmente deba ocurrir, puede corresponder a un fenómeno aislado como es el caso de la telarquía, la pubarquía o la macrogenitosomía precoz, que son consecuencia de un aumento en los niveles de sustancias estrogénicas o androgénicas, cuyo origen es adrenal o gonadal, sin que en esta hiperfunción intervenga el mecanismo de control hipotálamo-hipófisis-glándula periférica. Estos casos son considerados como fenómenos de precocidad sexual o pseudopubertad precoz.^{2,5,17,24-27} Otras veces, los signos puberales se suceden en un orden similar a lo que ocurre en la pubertad verdadera. En tales casos se produce una activación gonadal por verdaderas hormonas tróficas y, en ellos, es posible constatar elevados niveles plasmáticos de gonadotropinas (LH y FSH), por lo que es considerada como verdadera pubertad precoz. Desde el punto de vista de su origen, la pubertad precoz verdadera podemos dividirla en dos grandes grupos:⁵ a) aquella en que no es posible precisar la lesión o trastorno causal del proceso y, por consiguiente, considerada idiopática o criptogénica;^{19,22,28,29} b) secundaria, cuando es posible precisar la causa que la originó; ésta a su vez puede ser:

- Lesiones intracraneanas: inflamatorias, tumorales, malformativas, infecciosas, vasculares.^{6,30-34}
- Displasia fibrosa poliostótica o síndrome de McCune-Albright.^{3,35,36}
- Síndrome de Silver.^{5,6,37}
- Hipotiroidismo.^{38,39}
- Tumores (corioepiteliomas, teratomas, hepatomas) productores de gonadotropinas.^{1,15}

La pubertad precoz verdadera es más frecuente en la hembra (75%) que en

el varón.^{17,18,20,21} En el varón es mucho más frecuente la pubertad precoz de causa neurogénica, en tanto que en la hembra, la mayor parte de las veces no es posible encontrar la causa y se considera, por tanto, como idiopática.^{40,41} El hecho de que la pubertad precoz idiopática sea más frecuente en la hembra nos obliga a pensar que este término no sea más que un epígrafe bajo el cual estén incluidos procesos fisiológicos y entidades mal conocidas aún. Por otra parte, hay una diferencia muy marcada en la liberación de FSH en la mujer prepuberal y puberal, donde la liberación de FSH es significativamente mayor que en el hombre en todos los estados sexuales de su maduración. Esto indicaría que en la niña prepuberal existe gran cantidad de FSH, almacenada en la hipófisis, que es fácilmente liberable, lo que pudiera estar relacionado con la alta frecuencia de pubertad precoz idiopática que se observa en la niña, y así como alta frecuencia de pubertad diferida que se observa en el varón.¹² Algunos autores han considerado la pubertad precoz idiopática como una variante constitucional del desarrollo y han planteado que la regulación hipofisaria puede depender de factores genéticos anormales.^{21,22,43} En distintas series se ha informado una alta incidencia familiar, sobre todo en los varones.^{28,44} La diferencia entre la pubertad precoz idiopática y la de causa neurogénica no relacionada con tumores, a veces es muy difícil. En ambas, tanto el examen físico como las pruebas de laboratorio pueden ser negativas. Esta "normalidad" es necesario tomarla con reserva por la posibilidad de una lesión orgánica no detectable en el momento del estudio, sobre todo cuando éste es realizado próximo al comienzo. El descubrimiento de signos de localización o el antecedente de manifestaciones neurológicas o visuales facilita el diagnóstico. En todo caso de pubertad precoz verdadera es preciso insistir en la búsqueda periódica de lesiones orgánicas, especialmente, si se trata de un varón. Se sabe que las manifestaciones puberales no guardan relación con el tamaño del tumor, por lo

que tumores estremadamente pequeños, no demostrables clínica o radiográficamente, son capaces de provocar el cuadro completo de la pubertad sin dar manifestaciones de localización. Posteriormente, su crecimiento invasivo o destructivo, al afectar otras áreas determinará distintas manifestaciones. Se han descrito hamartomas, astrocitomas, neurofibromas, corionepiteliomas y otros tumores que, comprimiendo la glándula pineal, la región hipotalámica o el suelo del tercer ventrículo, son capaces de provocar una pubertad precoz. Con el tiempo, bien por su extensión, bien por un proceso degenerativo, agravan el cuadro clínico y finalmente llevan al paciente a la muerte.

Además de los tumores, otras causas orgánicas neurológicas como las encefalitis, la toxoplasmosis, las malformaciones congénitas del cerebro o la región hipotalámica pueden presentarse con signos generales de hipertensión intracraneana, alteraciones visuales, retraso del crecimiento, problemas psíquicos, cambios de carácter y otras manifestaciones.

Aunque originalmente fue descrito en mujeres, hoy en día se sabe que la displasia fibrosa poliostótica se presenta también en varones. El cuadro clínico completo de la entidad incluye: a) lesiones óseas de osteitis fibrosa hiperostótica o hipostóticas múltiples, localizadas en extremidades inferiores, superiores o cráneo, en orden de frecuencia; b) manchas de la piel "café con leche", de tipo geográficas, que a menudo coinciden con las zonas de afectación ósea; c) precocidad sexual. Otras alteraciones que pueden verse en el síndrome son: bocio, exoftalmos, hipertiroidismo e hiperfosfatemia,^{25,26} aunque en nuestra paciente no estuvieron presentes tales manifestaciones.

Los tumores productores de gonadotrofinas son menos frecuentes. En la hembra sólo se ha descrito el corioepitelioma ovárico, extremadamente maligno; en tanto que en el varón, se han descrito el corioepitelioma cerebral, teratomas presacros y tumores hepáticos

malignos.² Además de gonadotrofinas, estos tumores son capaces de producir sustancias con actividad hormonal androgénica o estrogénica.

Frecuentemente el hipotiroidismo evoluciona con retraso puberal; sin embargo, se han descrito casos con pubertad precoz. En éstos, el déficit tiroideo era grave y de larga duración, y la silla turca estaba agrandada. Puede faltar la adrenarquía, y en la hembra las mamas pueden estar poco desarrolladas. Los altos niveles circulantes de gonadotrofinas sugieren como causa, un mecanismo de imbricación u "over-lap" entre la secreción aumentada de TSH y las gonadotrofinas.¹⁴

En el síndrome de Silver²⁷ son característicos: el retraso del crecimiento desde el nacimiento, distintas anomalías, tales como macrocefalia, asimetría corporal, mandíbulas pequeñas, manchas de "café con leche" y el retraso de la maduración esquelética.^{28,29}

Evolución

En la mayoría de los casos es mal definida. Después del debut clínico se precipitan los cambios puberales y, posteriormente, se instala un período de estabilización. En los pacientes con pubertad precoz de causa neurogénica, el pronóstico es más sombrío por la conducta terapéutica a seguir. Asimismo sucede en los casos cuyo origen se relaciona a tumores productores de gonadotrofinas. En los pacientes hipotiroideos el pronóstico es mejor, ya que el cuadro clínico suele regresar al instituirse el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Es necesario vigilar estrictamente estos pacientes, no sólo por la posibilidad de detectar manifestaciones neurológicas previas a la constatación de un tumor intracraneano, sino porque pueden presentarse otras alteraciones relacionadas con la pubertad. Tanto la posibilidad de la fertilidad precoz, como la certeza de que estos niños puedan quedar con una talla adulta por debajo de la esperada son factores que deben considerarse en la evolución de estos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido —siempre que se pueda— a erradicar la causa de origen y, ante la imposibilidad de conseguir esto, a controlar o retrasar el proceso del desarrollo sexual acelerado y brindar un manejo psicológico adecuado, tanto al niño como a sus familiares. En el caso de la pubertad precoz idiopática constitucional, teóricamente es posible su control con medicamentos que sirvan para inhibir la secreción hipofisaria de gonadotropinas, bloquear su acción estimulante sobre las gónadas, o evitar la acción de las hormonas gonadales (andrógenos o estrógenos) sobre los órganos periféricos. Se han utilizado distintos tratamientos para frenar la evolución de los signos puberales y mejorar el pronóstico de la talla adulta final. En 1962¹² se comenzó a utilizar con éxito el acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de estos pacientes; a partir de entonces han aparecido distintos trabajos.^{13,14} En nuestro grupo hemos utilizado este medicamento en 7 pacientes; 6 eran portadoras de pubertad precoz idiopática. Otra niña tratada había sido operada por un tumor hipotalámico. Tres niñas tenían un año de tratamiento y los caracteres sexuales se habían detenido en el estadio de su comienzo. Otras 3 a quienes les comenzó con sangramiento vaginal, éste había cesado antes del año de tratamiento. En una niña, a pesar del tratamiento el proceso siguió su evolución.

En nuestras pacientes comenzamos con 30 mg/día de acetato de medroxiprogesterona por vía oral; o 100 mg de depoprovera intramuscular cada 10 días. Las dosis fueron variables, y aumentaron o disminuyeron, de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Aunque con este tratamiento hubo detención de la maduración sexual en todos menos en

una paciente, la maduración ósea no se modificó y ésta continuó progresando rápidamente.

Este es uno de los problemas que quedan por resolver con el tratamiento. A pesar de los distintos esquemas y dosis utilizados, la mayoría de los autores están de acuerdo en que, no es posible conseguir la detención de la maduración ósea que continúa acelerada hasta llegar al cierre precoz de las epífisis y con esto, dejar como secuela baja talla.^{15,16} Actualmente el acetato de cypoterona (un antiandrógeno) abre una nueva posibilidad en el tratamiento.^{17,18}

El tratamiento de la variedad neurogénica consiste en actuar sobre la causa de origen. En caso de tumor, su extirpación siempre que sea posible; y en aquellos que por su localización o por malformaciones no son susceptibles de tratamiento quirúrgico, es posible ensayar el tratamiento medicamentoso.

Además de las medidas expuestas en cada caso, es preciso enfatizar en que estas niñas requieren una estricta vigilancia y un asesoramiento psicológico adecuado, ya que no es infrecuente que por su desarrollo exagerado sean motivo de comparación con otras niñas, comentarios y burlas. Aunque potencialmente estas niñas son capaces de procrear, su maduración mental no corre pareja con su maduración sexual y se han informado relativamente pocos casos de fecundación entre ellas;¹⁹ sin embargo, es posible que adultos mal intencionados puedan utilizarlas en prácticas sexuales. Es imprescindible explicar todo esto a los padres para evitar que puedan presentarse situaciones desagradables.

Finalmente, es necesario examinar periódicamente estas niñas, aun después de haber alcanzado la época normal de la pubertad, por la posible aparición tardía de lesiones latentes no detectadas.

SUMMARY

Prieto Valdés, M. et al. *Early puberty in the girl. Report of 23 cases.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Twenty three female patients with early puberty (14 idiopathic and 9 secondary) were clinically investigated through complementary and follow up tests in the infant endocri-

nology service of the Institute of Endocrinology and Metabolic Diseases between 1966 and 1975. In sixteen out of them the height was over that corresponding to their chronological age and 19 had an acceleration of bone maturation. These as well as other clinical, laboratory and follow up findings among our patients are analyzed, and they are compared to those reported from other series. The possible causes of this syndrome are reviewed, and the idiopathic cause is confirmed as the most frequent among females. Results obtained from hormone therapy are presented.

RESUME

Prieto Valdés, M. et al. *Puberté précoce chez la petite fille. A propos de 23 cas.* Rev Cub Ped 50: 6, 1978.

Le travail porte sur l'étude clinique évolutive, au moyen des examens complémentaires, de 23 patientes porteuses de puberté précoce (14 idiopathiques et 9 secondaires), traitées dans le département d'endocrinologie infantile de l'Institut d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques pendant la période comprise entre 1966 et 1975. 16 patientes avaient une taille supérieure à celle qui correspondait à l'âge chronologique, et 19 présentaient accélération de la maturation osseuse. Les trouvailles cliniques, de laboratoire et évolutives de nos patientes sont analysées et comparées à ce qui a été rapporté dans d'autres séries. Les possibles causes du syndrome sont revues et l'on constate que la cause idiopathique est la plus fréquente chez la femelle. Les résultats obtenus avec le traitement hormonal sont présentés.

РЕЗЮМЕ

Прието Вальдес, М. и др. *Ранняя половая зрелость у девочек. Представление 23 случаев.* Rev. Cub. Ped. 50: 6, 1978

Представляется клиническое исследование, проведённое посредством дополнительных и оценивающих обследований группе пациентов, чьё число равнялось 23, все они были женского рода и имели раннюю половую зрелость (14 идиопатические и 9 незначительные). Все эти маленькие пациентки были лечимы в детском эндокринологическом отделении Института Эндокринологии и Метаболических Заболеваний, в период между 1966 годом и 1975 годом. — 16 из наших пациенток имели высокий рост, несоответствовавший их хронологическому возрасту, а 19 пациенток имели ускоренную костную зрелость. Проводится анализ этих характеристик и других клинических, лабораторных и эволюционных находок у наших пациенток, и полученные результаты сравниваются с результатами, проинформированными в других сериях. Проводится просмотр возможных причин, могущих вызвать этот синдром и утверждается что идиопатия является частой причиной возникновения этого синдрома у девочки. Представляются результаты, полученные посредством нормального лечения.

BIBLIOGRAFIA

1. Hubble, D. Puberty. En Hubble, D. (ed), Paediatric endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
2. Werl Ten Bosch; Van der, J. J. Precocidad isosexual. En Gardner, L. I. (ed) Enfermedades genéticas y endocrinas de la infancia. Salvat editores S. A., Barcelona, 1971.
3. Talbot, N. B. et al. Functional endocrinology from birth through adolescence. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1952.
4. Visser, H. K. A. Some physiological and clinical aspects of puberty. Arch Dis Child 48: 1969, 1973.
5. Güell, R. Temas de endocrinología infantil. Cap. IX. Editorial Organismos, La Habana, 1974.
6. Laron, Z. The hypothalamus and the pituitary gland (hypophysis). En Hubble, D. (ed), Paediatric endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.

7. Marshall, W. A.; Tanner, J. M. Variations in patterns of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291, 1969.
8. Tanner, J. M. et al. Standards from birth to maturity height, weight, height velocity and weight velocity. *Arch Dis Child* 41: 454, 613, 1966.
9. Greulich, W. W.; Pyle, S. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. Stanford University Press, Stanford, 1959.
10. Albort, A. Human urinary gonadotrophin. *Recent Prog Horm Res* 12: 227, 1956.
11. Jayle, M. F. et al. Phenol stéroïdes urinaires. I Méthode de dosage. *Clin Chem Acta* 4: 276, 1959.
12. Jayle, M. F. et al. Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires. *Sem Hop Paris (Arch Biol Med)* 33: 4, 1957.
13. Schöller, R. et al. En: Jayle, M. F. (ed). Analyse des stéroïdes hormonaux II, p. 137. Masson et cie Editeurs, Paris, 1962.
14. Goldzieher, J. N. A quémical method for the determination of urinary pregnandiol and pregnantriol. *Acta Endocrinol (Kbh)* 41: 371, 1962.
15. Drosdowsky, M. et al. Analyse des stéroïdes hormonaux par. M. F. Jayle. Masson et Cie. Editeurs II: 64, Paris, 1962.
16. Papanicolaou, G. H. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anat* 52: 519, 1933.
17. Thandrup, E. Precocious sexual development. Munksgaard, Copenhagen, 1961.
18. Wilkins, L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 3 ed. Charles C. Thomas, Springfield Ill., 1965.
19. Kaplan, S. A. et al. Idiopathic isosexual precocity. *Am J Dis Child* 116: 591, 1968.
20. Sigurjonsdottir, T. J.; Hayles, A. B. Precocious puberty. *Am J Dis Child* 115: 309, 1968.
21. Bovier-Lapierre, M., et al. Aspects étiologiques, cliniques et biologiques des pubertés précoces. *Pediatric* 27: 587, 1972.
22. Collip, P. P. et al. Constitutional isosexual precocious puberty. *Am J Dis Child* 108: 399, 1964.
23. Eberlein, W. R. et al. Ovarian tumors and cysts associated with sexual precocity. Report of three cases and review of the literature. *J Pediatr* 57: 484, 1960.
24. Silverman, S. H. et al. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development: "premature pubarche" a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 10: 426, 1952.
25. Dresch, C. et al. Etude de 22 cas de développement prématuré isolé de seins ou "premature telarche". *Helve Paediatr Acta* 15: 585, 1960.
26. Güell, R. et al. Pubarquía precoz. (En prensa).
27. Güell, R. et al. Telarquía precoz. (En prensa).
28. Jacobsen, A. W.; Macklin, M. T. Hereditary sexual precocity: report of a family with twenty-seven affected members. *Pediatrics* 9: 682, 1952.
29. Jungck, E. C. et al. Constitutional precocious puberty in the male. *Am J Dis Child* 91: 138, 1956.
30. Barbizot, J. et al. Puberté précoce dissociée séquelle d'une méningite tuberculeuse. *Ann Pediatr* 38: 433, 1962.
31. Bruhl, H. W. et al. Sexual precocity associated with congenital toxoplasmosis. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin Proc* 33: 682, 1958.
32. Bruton, O. C. et al. Precocious puberty due to secreting Chorionepithelioma (teratoma) of the brain. *J Pediatr* 59: 719, 1961.
33. McCullagh, E. P. et al. Tumor of the tuber cinereum with precocious puberty, case report with hormone assay. *J Clin Endocrinol* 20: 1286, 1960.
34. Channick, B. J.; Sokhos, D. Androgenic precocity and congenital cerebral cortical atrophy. *J Pediatr* 49: 80, 1956.
35. Benedict, P. H. Endocrine features in Albright's syndrome (Fibrous dysplasia of bone). *Metabolism* 11: 30, 1962.
36. Benedict, P. H. Sex precocity and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Dis Child* 11: 426, 1966.
37. Silver, H. K. Asymetry, short stature and variations in sexual development: a syndrome of congenital malformations. *Am J Dis Child* 107: 495, 1964.
38. Wyk, J. J. Van; Grumbach, M. M. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr* 57: 416, 1960.
39. Jenkins, M. E. Precocious menstruation in hypothyroidism. *Am J Dis Child* 109: 252, 1965.

40. *Termini-Morhange, A.* Puberté féminine précoce. *Gynecologie Prac* 22: 417, 1971.
41. *Marie, J.* Pubertés précoce de la fillette. *Maroc Med* 51: (551) 629, 1971.
42. *Guell, R.* Gonadotropinas y función testicular en el niño. V Jornada del IEEM. La Habana, 1975.
43. *Novak, E.* The constitutional type of female precocious puberty with a report of nine cases. *Am J Obstet Gynecol* 47: 20, 1944.
44. *Ferrier, P. et al.* Growth disturbances and values for hormone excretion in various forms of precocious sexual development. *Pediatrics* 28: 258, 1961.
45. *Kuperman, H. S.; Epstein, J. A.* Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 22: 456, 1962.
46. *Hahn, H. B., Jr. et al.* Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. *Mayo Clin Proc* 39: 182, 1964.
47. *Schoen, E. J.* Treatment of idiopathic precocious puberty in boys. *J Clin Endocrinol* 26: 363, 1966.
48. *Bossi, E. et al.* Improvement of adult height prognosis in precocious puberty by cyproterone acetate. *Acta Paediatr Scand* 62: 405, 1973.
49. *Bossi, E. et al.* Evaluation of the effectiveness of treatment on adult height prognosis in disorders with advanced and retarded bone age. *Acta Paediatr Scand* 62: 401, 1973.
50. *Beyer, J. et al.* Cyproterone acetate in the treatment of infantile adrenogenital syndrome with precocious puberty. *Acta Endocrinol (Suppl 73)*: 169, 1973.

Recibido: septiembre 29, 1977.

Aprobado: febrero 6, 1978.