

CASO CLÍNICO

PSEUDO-PUBERTAD PRECOZ DEBIDA A QUISTES FOLICULARES OVÁRICOS AUTÓNOMOS BILATERALES

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 81-86

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de pseudo-pubertad precoz debida a quistes foliculares ováricos autónomos bilaterales.

Caso Clínico: Paciente femenina de 24 meses de edad que presentó aumento de volumen de ambas mamas seguido por sangrado genital. Al examen físico se observó aumento de volumen de ambas mamas, acompañada de desarrollo de pezones y marcada pigmentación de areolas (etapa 3 de Tanner), con genitales externos y clítoris normales (etapa 1 de Tanner). No vello axilar o púbico. Las pruebas de laboratorio demostraron altas concentraciones de estradiol con valores bajos de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante. La ecografía pélvica demostró la presencia de tumores quísticos que en el ovario derecho medía 6 x 5 cm y en el izquierdo 9 x 6 cm, de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas. El útero normal con endometrio hiperecoico e intacto. Se realizó laparoscopia en la que se encontraron tumoraciones ováricas bilaterales densamente adheridas a los tejidos vecinos, realizando cistectomía ovárica bilateral. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico de quistes ováricos funcionales bilaterales benignos. Las concentraciones hormonales se normalizaron luego de la cirugía.

Conclusión: La pubertad precoz está definida por aparición de características puberales en edades inferiores a la edad promedio del inicio de la pubertad y puede ser clasificada en central (o verdadera) y periférica (o pseudo-pubertad). Los quistes foliculares ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas y pueden involucionar espontáneamente o con tratamiento. La cirugía está indicada cuando existen complicaciones.

Palabras Clave: Pseudo-pubertad; pubertad precoz; quistes foliculares; ovario.

PSEUDO-PUBERTY DUE TO BILATERAL AUTONOMOUS OVARIAN FOLLICULAR CYSTS

ABSTRACT

Objective: To report a case of early pseudo-puberty due to bilateral autonomous ovarian follicular cysts.

Clinical case: This is a 24-month-old female patient who presented an increase in the volume of both breasts followed by genital bleeding. The physical examination showed an increase in the volume of both breasts, accompanied by the development of nipples and marked pigmentation of areolas (stage 3 of the Tanner classification), with normal external genitalia and clitoris (stage 1 of Tanner). No axillary or pubic hair was found. Laboratory tests demonstrated high concentrations of estradiol with low levels of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. Pelvic ultrasound showed the presence of cystic tumors measuring 6 x 5 cm in the right ovary

Artículo recibido en: Agosto 2019. Aceptado para publicación en: Junio 2020

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

and 9 x 6 centimeters in the left ovary, with smooth, multilocular walls, thick internal echoes and absence of solid portions. Uterus was normal with hyperechoic and intact endometrium. Laparoscopy was performed in which bilateral ovarian tumors densely adhered to neighboring tissues were found, performing a bilateral ovarian cystectomy. Histopathological examination confirmed the diagnosis of benign bilateral functional ovarian cysts. Hormonal concentrations normalized after surgery.

Conclusion: Precocious puberty is defined by the appearance of pubertal characteristics at ages below the average age at the onset of puberty and can be classified as central (or true) and peripheral (or pseudo-puberty). Autonomous functional ovarian follicular cysts are the most common cause of precocious puberty independent of gonadotropins and may involve spontaneously or with treatment. Surgery is indicated when there are complications.

Keywords: Pseudo-puberty; early puberty; follicular cysts; ovary.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz está definida por la aparición de características puberales en edades de 2,5 - 3,0 desviaciones estándar inferiores a la edad promedio del inicio de la pubertad. El límite inferior de edad aceptada para el inicio de la pubertad es de 8 años para las niñas y 9 años para los niños¹. La prevalencia reportada de pubertad precoz es casi diez veces mayor en el sexo femenino². Esta puede ser clasificada en central (o verdadera) y periférica (o pseudo-pubertad). Esta última generalmente resulta del exceso de esteroides sexuales, sin activación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y está asociada a diagnóstico de quistes ováricos, hipotiroidismo primario crónico, tumores suprarrenales - gonadales y síndrome de McCune-Albright³.

Los quistes ováricos son comunes en las niñas de todas las edades y la mayoría de ellos no tienen importancia clínica. Aunque ocurren comúnmente (2-5% de las niñas pre-púberes), solo 5% secreta estrógenos y el consiguiente riesgo estimado de pubertad precoz periférica es de 1 en 400 (0,25%)⁴. Los quistes foliculares ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas. Estos aparecen a cualquier edad y pueden involucionar espontáneamente o con tratamiento, para luego reaparecer en cualquier momento de la vida³. Se presenta un caso de pseudo-pubertad precoz debida a quistes

foliculares ováricos autónomos bilaterales.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 24 meses de edad que fue llevada a la consulta por presentar aumento de volumen de ambas mamas desde hacía 5 meses, seguido por 3 episodios de sangrado genital en los 15 días previos. Los padres negaron aumento de peso y talla. Los padres negaban antecedentes de cirugías, uso de drogas o fármacos, patologías endocrinológicas, neurológicas o familiares de pubertad precoz. El nacimiento fue a término con peso y talla apropiado para la edad gestacional.

El examen físico demostró que el peso correspondía al percentil 85 para la edad y la talla al percentil 70 para su edad. Se observó aumento de volumen de ambas mamas, acompañada de desarrollo de los pezones y marcada pigmentación de ambas areolas, correspondiendo a la etapa 3 de la clasificación de Tanner, mientras que los genitales externos y clítoris eran normales y correspondían a la etapa 1 de Tanner. No se encontró vello axilar o púbico. Tampoco se observaron zonas de pigmentación cutánea anormal o deformidades óseas de las extremidades. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Las pruebas de laboratorio demostraron altas concentraciones de estradiol (156 pg/mL) con valores bajos de hormona folículo estimulante (0,1 mUI/mL, valor de referencia, mayor de 4 mUI/mL)

y hormona luteinizante (0,1 mUI/mL, valor de referencia, mayor de 0,3 mUI/mL). Los valores de 17-hidroxiprogesterona, triyodotironina, cortisol, hormona adrenocorticotrópica, prolactina, hormona tiroestimulante estaban dentro de los valores de referencia para la edad. Los valores de los marcadores tumorales (inhibina A, gonadotropina coriónica, CA-125 y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales.

La ecografía pélvica demostró la presencia de tumores quísticos presentes en cada ovario, de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas. El del ovario derecho medía 6 x 5 centímetros y el del izquierdo medía 9 x 6 centímetros, con un volumen combinado de 257 mm³ y puntuación de Sassone de 6 puntos (figura 1). El útero de aspecto normal, medía 3,2 x 2,0 centímetros con endometrio hiperecoico e intacto (figura 2). No se observaron otras patologías abdominales o pélvicas. La determinación de la edad ósea de la paciente era comparable a la de sujetos femeninos de 32 meses según la puntuación de Greulich-Pyle, por lo que fue considerada como normal. Las imágenes de resonancia magnética cerebral



Figura 1. Imagen de ecografía pélvica en la que se observan dos lesiones quísticas de paredes lisas, multiloculares, ecos internos gruesos y ausencia de porciones sólidas, localizadas superior y anterior del útero.



Figura 2. Imagen de ecografía pélvica que muestra útero de tamaño normal para la edad y endometrio hiperecoico e intacto.

no mostraron lesiones o tumoraciones. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de pseudo-pubertad precoz debida a quistes foliculares ováricos autónomos bilaterales.

Se procedió a realizar laparoscopia en la que se encontraron tumoraciones ováricas bilaterales densamente adheridas a los tejidos vecinos. La evaluación de una sección congelada reveló un quiste folicular benigno, por lo que se decidió realizar cistectomía ovárica bilateral. El examen histopatológico demostró pared de quiste folicular revestida por capa de granulosa interna y células de la teca con estroma ovárico circundante compuesto de células fibroblásticas. También se encontraron folículos primordiales dispersos irregularmente, confirmando el diagnóstico de quistes ováricos funcionales bilaterales benignos.

DISCUSIÓN

Existen afecciones benignas que llevan al desarrollo precoz y aislado de ciertas características sexuales secundarias. La pubertad precoz puede clasificarse según la etiología en central (dependiente de gonadotropina) y periférica (independiente de gonadotropina), también conocida como pseudo-pubertad precoz⁴.

En la pubertad precoz central, el mecanismo principal es la activación temprana de la secreción pulsátil de hormonas liberadores de gonadotropinas por el hipotálamo. La causa es idiopática en 80% de los casos y la mayoría de los casos ocurren en niñas⁵. La activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-ovario también puede ser causada por lesiones del sistema nervioso central y la causa más común es el hamartoma hipotalámico⁶, aunque también se han descrito casos secundarios a gliomas ópticos - hipotalámicos, astrocitomas y defectos congénitos en la línea media. Las causas menos comunes incluyen mutaciones genéticas específicas (síndrome de McCune-Albright, mutaciones DAX1) e hipotiroidismo primario⁵.

En la pubertad precoz periférica o pseudo-pubertad precoz, el mecanismo de producción es secreción excesiva de hormonas sexuales derivadas de gónadas, glándulas suprarrenales o fuentes exógenas. Esta forma puede ser apropiada al género (isosexual) o inapropiada (contrasexual) con virilización de niñas o feminización de niños. A diferencia de la central, las gonadotropinas son suprimidas. Los quistes ováricos son comunes en las niñas normales de todas las edades, pero ocasionalmente pueden aumentar de tamaño e incrementar la producción de estrógenos, llevando al desarrollo de las mamas, sangrado o flujo vaginal y/o aumento de volumen de los labios menores^{4,7}.

La evaluación de todos los casos con sospecha de pubertad precoz debe comenzar con la historia clínica completa y el examen físico para establecer la progresión del desarrollo puberal. El inicio, duración y tipo de desarrollo de las características sexuales secundarias pueden proporcionar elementos diagnósticos para determinar la posible etiología del cuadro clínico. En algunos casos, el desarrollo de las glándulas mamarias puede aparecer en un tiempo variable antes del sangrado vaginal. Si bien el desarrollo mamario es el primer signo de pubertad normal, generalmente aparece alrededor de 2 años antes del inicio de la menarquía⁷. Existe evidencia que demuestra que, si una niña con desarrollo precoz de mamas progresa a sangrado genital

en los siguientes 12 meses, es más probable que la causa sea de origen ovárico⁸. Además, ya que las características sexuales secundarias son de feminización, como en el presente caso que fue isosexual, varias etiologías pueden ser excluidas, como arrenoblastoma ovárico, cuya característica principal es la producción de andrógenos.

Las pruebas de laboratorio ayudan a confirmar el diagnóstico de pubertad precoz. Los estudios hormonales pueden identificar la etiología y la necesidad de tratamiento. El primer paso es confirmar si la etiología es periférica o central. La prueba de estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina es la prueba estándar para realizar el diagnóstico. Después de la prueba, las concentraciones de gonadotropinas permanecen bajas en los casos de pubertad precoz periférica, pero aumentan en los casos de pubertad precoz central³. Si las concentraciones de hormona luteinizante están por encima de 5 mUI/mL, se puede diagnosticar pubertad precoz central sin realizar la prueba de estimulación. Sin embargo, en algunos casos con concentraciones basales bajas o intermedias de hormona luteinizante, se debe realizar la prueba para definir el diagnóstico⁹. En este caso no se realizó la prueba, ya que la paciente presentaba valores muy bajos de hormona luteinizante junto con elevación de los valores séricos de estradiol.

Otras pruebas que ayudan a confirmar la posible causa de la pubertad precoz incluyen concentraciones de hormonas sexuales (en especial, estradiol) y marcadores tumorales. Dado que la mayoría de los tumores ováricos son feminizantes, las pruebas de causa de hiperandrogenismo como cortisol, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona pueden ser innecesarias. Los resultados negativos en los marcadores tumorales proporcionan más evidencia de que la tumoración ovárica quística es la causa del hiperestrogenismo¹⁰.

Los estudios por imágenes permiten establecer la etiología definitiva luego que las pruebas hormonales diferencian la pubertad precoz central de la periférica. La ecografía pélvica ayuda a

diferenciar lesiones benignas y malignas que pueden causar pubertad precoz periférica. El quiste ovárico recurrente o persistente con componente sólido sugiere tumor ovárico. El tumor de células de la granulosa juvenil es la neoplasia ovárica más frecuente en la pubertad precoz periférica³. Los quistes menores de 10 mm de diámetro son clínicamente insignificantes, mientras aquellos asociados a pseudo-pubertad precoz son generalmente mayores de 20 mm de diámetro¹¹ como lo demuestran los hallazgos en este caso. Por otra parte, los cambios uterinos causados por los estrógenos también pueden ser útiles para el diagnóstico. Un volumen uterino mayor a 2,0 cm³ tiene una sensibilidad y especificidad del 89% para el diagnóstico de pubertad precoz¹⁰.

Otro elemento importante a considerar es la velocidad de progresión del desarrollo puberal. El crecimiento generalmente aumenta en los casos de pubertad precoz y puede ser un hallazgo útil¹². La maduración esquelética, medida como edad ósea, suele ser mayor en los casos de pubertad precoz. Una edad ósea mayor a la real sugiere precocidad, al igual que la telarquia prematura. En este caso, la edad ósea, con referencia a la clasificación de Greulich-Pyle, era ligeramente superior a la edad cronológica, pero esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, este hallazgo no excluye la necesidad de evaluaciones adicionales, especialmente si el desarrollo puberal continúa progresando.

Entre los diagnósticos diferenciales de pubertad precoz periférica se debe considerar el síndrome de McCune-Albright. Este trastorno es causado por mutación de la proteína G que conduce a estimulación continua de la función endocrina y está caracterizado por la tríada clínica de pubertad precoz periférica, pigmentación cutánea y displasia fibrosa polioestótica. Los síntomas clínicos del síndrome aparecen de 18 a 40 meses después del diagnóstico de pubertad precoz¹¹.

El manejo de los casos de pubertad precoz periférica se dirige al tratamiento de la patología subyacente. Los quistes ováricos funcionales autónomos son auto-limitados y generalmente

no necesitan tratamiento, ya que involucionan espontáneamente en los 2 - 3 meses siguientes a la detección. Se debe considerar que la exposición prolongada o repetida a estrógenos puede llevar a maduración temprana del eje hipotalámico-pituitario-gonadal, resultando en progresión de la pseudo-pubertad precoz a pubertad precoz central, llamada "pubertad precoz combinada", que puede necesitar tratamiento⁴. El tratamiento intervencionista debe retrasarse para evitar efectos adversos y/o complicaciones¹³. La cirugía está indicada en caso de torsión ovárica, si el desarrollo de características sexuales secundarias continua y si el quiste ovárico no se resuelve o disminuye de tamaño luego de 3 meses⁷. En este caso la persistencia de los tumores por 5 meses, junto con el tamaño y la posibilidad de torsión ovárica llevaron a tomar la decisión de realizar la cirugía. Los inhibidores de la aromataza y moduladores selectivos del receptor de estrógenos pueden contrarrestar los efectos del hiperestrogenismo en la pubertad precoz periférica, sin embargo, no existe consenso en el manejo de quistes ováricos autónomos en niñas pre-púberes. Por esta razón estos tratamientos están reservados solo a casos con síndrome de McCune-Albright^{14,15}.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de características sexuales secundarias en niñas menores de 8 años puede sugerir el diagnóstico de pseudo-pubertad precoz, que generalmente es causada por quistes ováricos funcionales autónomos. Las pruebas de laboratorio permiten diferenciar la pubertad precoz central y periférica. Los quistes ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz periférica. Dado que estos quistes suelen involucionar luego de 2 - 3 meses, se prefiere un tratamiento conservador. La cirugía sólo está indicada si existen signos de torsión ovárica o si el desarrollo puberal y el crecimiento del quiste persisten por más de 3 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;48:62-89.
2. Topor LS, Bowerman K, Machan JT, Gilbert CL, Kangarloo T, Shaw ND. Central precocious puberty in Boston boys: A 10-year single center experience. *PLoS One* 2018;13:e0199019.
3. Chae HS, Rheu CH. Precocious pseudopuberty due to an autonomous ovarian follicular cyst: case report with a review of literatures. *BMC Res Notes* 2013;6:319. doi: 10.1186/1756-0500-6-319.
4. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:292-296.
5. Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W, Kalifa C, Doz F, Zerah M, Brauner R. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:239-245.
6. Chan YM, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng YT, Johnsonbaugh RE, Coons SW, Prenger EC, Kerrigan JF Jr, Seminara SB. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGFalpha, or KISS1. *Horm Res Paediatr* 2010;73:312-319.
7. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:164-174.
8. Dwiggin M, Gomez-Lobo V. Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:322-327.
9. Ságodi L, Sóllyom E, Lombay B, Almási A, Vámosi I. Effect of treatment with gonadotropin releasing hormone analogues in girls with idiopathic central precocious puberty. *Orv Hetil* 2012;153:418-424.
10. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:819-827.
11. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008;7:170-174.
12. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009;154:882-887.
13. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: An approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2017;96:590-599.
14. Wang X, Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect* 2018;7:1424-1431.
15. de G Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: A long follow-up. *Horm Res Paediatr* 2015;84:184-189.