

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo en los varones

F.J. Mejorado Molano, L. Soriano Guillén. Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) es una variante de la normalidad que constituye la causa más frecuente de retraso puberal en el varón. Su etiología es desconocida, pero en un alto porcentaje de casos existen antecedentes de retraso puberal en familiares de primer y segundo grado. Una adecuada anamnesis junto con exploración física dirigida y un patrón de crecimiento característico durante la infancia podría permitir orientar el diagnóstico de esta entidad sin necesidad de recurrir a pruebas complementarias. Característicamente, la edad ósea suele estar retrasada. Para algunos autores se trata de una forma de hipogonadismo hipogonadotrofo funcional y, por tanto, debe plantearse diagnóstico diferencial con algunas enfermedades crónicas que pueden condicionar retraso puberal. Asimismo, en ocasiones, resulta muy complicado el diagnóstico diferencial del RCCD con diferentes formas de hipogonadismo hipogonadotrofo congénito. Se trata de un proceso transitorio donde la gran mayoría de los pacientes conseguirán al final un desarrollo espontáneo y completo de la pubertad sin necesidad de tratamiento. Éste se podría plantear en casos donde haya gran afectación psicológica sobre el paciente y consistiría en la administración de un ciclo de tres a seis meses de testosterona intramuscular mensual que trataría de estimular el desarrollo de los caracteres sexuales.

Palabras clave: Pubertad; Pubertad tardía; Hipogonadismo hipogonadotrofo.

Abstract

Constitutional delay of growth and puberty (CDGP) is a variant of normality that constitutes the most frequent cause of delayed puberty in males. Its etiology is unknown, but in a high percentage of cases there is a history of delayed puberty in first and second degree relatives. An adequate history taking together with a focused physical examination and a characteristic growth pattern during childhood could guide the diagnosis of this entity without the need to resort to complementary tests. Bone age is, characteristically, often delayed. For some authors, it is a form of functional hypogonadotropic hypogonadism and, therefore, a differential diagnosis should be considered with certain chronic diseases that can condition pubertal delay. Likewise, the differential diagnosis of CDGP with different forms of congenital hypogonadotropic hypogonadism is sometimes highly complicated. It is a transitory process where the vast majority of patients will eventually achieve a spontaneous and complete development of puberty without the need for treatment. This could be considered in cases where there is great psychological affectation on the patient and would consist of the administration of a cycle of three to six months of monthly intramuscular testosterone that would try to stimulate the development of sexual characteristics.

Key words: Puberty; Delayed puberty; Hypogonadotropic hypogonadism.

Introducción

La pubertad es una etapa crucial entre la infancia y la edad adulta durante la que los niños y las niñas alcanzarán la maduración de los caracteres sexuales secundarios, su talla adulta y la capacidad de reproducción. Este complejo proceso está regulado por cambios biológicos en el hipotálamo que conducen al aumento de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, secundariamente, de hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). El incremento final de esteroides sexuales (estradiol y testosterona) conllevarán la aparición progresiva de los caracteres sexuales secundarios.

Mesa redonda II

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo en los varones

En niños, la pubertad normal se inicia con el aumento de volumen testicular (≥ 4 ml) entre los nueve y catorce años

La causa principal de pubertad retrasada es el llamado "retraso constitucional del crecimiento y desarrollo", mucho más frecuente entre varones que en mujeres. Se trata de un proceso transitorio, una variante de la normalidad sin causa identificable

Un 60-80% de los pacientes tienen familiares de primer grado con antecedente de retraso puberal

El motivo de consulta más habitual de las familias es por talla baja para su edad asociada a un escaso o nulo desarrollo puberal

El rango de normalidad de aparición de estos caracteres sexuales secundarios viene definido por criterios estadísticos. En niños, la pubertad normal se inicia con el aumento de volumen testicular (≥ 4 ml) entre los nueve y catorce años. Por tanto, hablaremos de pubertad retrasada cuando este aumento de volumen testicular no se haya producido tras cumplir los 14 años.

La causa principal de pubertad retrasada es el llamado "retraso constitucional del crecimiento y desarrollo", mucho más frecuente entre varones que en mujeres. Se trata de un proceso transitorio, una variante de la normalidad sin causa identificable, donde la gran mayoría de los pacientes conseguirán al final un desarrollo espontáneo y completo de la pubertad. Su etiología es desconocida, pero con un claro origen genético puesto que hasta en un 60-80% de los pacientes tienen familiares de primer grado con antecedente de retraso puberal.

Otras causas de retraso puberal y con las cuales hay que hacer un diagnóstico diferencial son los hipogonadismos. En el hipogonadotropo, encontramos una secreción deficitaria de gonadotropinas centrales y puede ser transitorio secundariamente a enfermedades crónicas o permanente. En el hipergonadotropo, existe un aumento de gonadotropinas por fallo gonadal que no produce suficientes esteroides sexuales, como en el síndrome de Turner o Klinefelter.

Clínica

El motivo de consulta más habitual de las familias es por talla baja para su edad asociada a un escaso o nulo desarrollo puberal que suele crear cierto impacto psicológico negativo sobre el niño. Al nacimiento, estos pacientes presentan datos antropométricos normales para situarse desde los 2-3 años de edad en percentiles bajos de talla, con una velocidad de crecimiento adecuada pero también en percentiles bajos. En general, en estos niños se observa un retraso del crecimiento durante la infancia para su edad cronológica pero acorde al retraso en su maduración ósea. Además, suelen padecer una ralentización muy acusada de la velocidad de crecimiento cercana a la pubertad para iniciar, con posterioridad, un estirón puberal de forma más tardía que la mayoría de adolescentes de su edad. Esta aceleración del crecimiento suele ser menos marcada que en sujetos con pubertad normal. Característicamente, la fusión de los cartílagos de crecimiento es mucho más tardía. Este hecho va a permitir, en la mayoría de ocasiones, alcanzar una talla adulta acorde a su talla genética a edades más avanzadas de lo habitual.

Aproximación diagnóstica

Aunque el RCCD es la causa más frecuente de retraso puberal, se trata de un diagnóstico de exclusión. Por ello, es importante establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades crónicas causantes de hipogonadismo hipogonadotropo funcional como por ejemplo, la enfermedad celiaca, desnutrición, hipotiroidismo o enfermedad inflamatoria intestinal. Pero también, con diferentes causas de hipogonadismo hipogonadotropo permanente, particularmente con hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC). Con este propósito, va a resultar de suma importancia de la realización de una minuciosa anamnesis, el conocimiento de las curvas de crecimiento y un examen físico dirigido.

Anamnesis

Historia reciente

- ¿Desde cuándo se ha dado cuenta que no ha comenzado el desarrollo puberal? ¿Cambios de tamaño de pene? ¿Cambios de tamaño de bolsa escrotal? ¿Pubarquia y/o axilarquia?
- ¿Cómo ha sido el crecimiento en el último año?
- ¿Ha perdido peso? ¿Realiza deporte de élite?
- Breve encuesta nutricional.
- ¿Presenta dolor abdominal recurrente? ¿Cómo es el ritmo deposicional?
- ¿Sufre de episodios frecuentes de cefalea? Si es así, ¿cómo son?

Antecedentes familiares

- Datos antropométricos: cálculo de la talla diana.
- Edad menarquia de la madre.
- Edad del cambio de voz y primer afeitado del padre.
- Alteraciones del olfato: hiposmia/anosmia.
- Infertilidad.

Antecedentes personales

- Edad gestacional.

- Datos antropométricos al nacimiento.
- Gráficas de crecimiento.
- Antecedente de criptorquidia y/o micropene.
- Cuadro sindrómico.
- Retraso psicomotor.
- Anomalías de la línea media.
- Alteraciones del olfato.
- Terapia crónica.
- Trastorno de la conducta alimentaria.

Examen físico

- Peso, talla, IMC: percentiles y SDS.
- Grado de hidratación.
- Estado nutricional.
- Tensión arterial.
- Fenotipo.
- Auscultación cardiopulmonar y palpación abdominal.
- Estadio puberal de Tanner: describir vello púbico, axilar, volumen testicular, tamaño del pene.
- Examen neurológico que incluya fondo de ojo.

Pruebas complementarias que pudieran resultar de utilidad en la valoración de un varón con RCCP

- **Edad ósea:** generalmente, se encuentra **retrasada de manera llamativa** y es adecuada al desarrollo puberal del niño mientras que en el hipogonadismo hipogonadotrofo congénito suele ser acorde a la edad del paciente.
- **Analítica sanguínea básica** que incluya hemograma, reactantes de fase aguda, función tiroidea y despistaje de enfermedad celiaca para excluir patologías orgánicas habituales.
- **Determinación de testosterona basal:** de poca utilidad en el diagnóstico diferencial del RCCD. Tanto en el RCCD como en diferentes formas de hipogonadismo puede que se encuentre por debajo del límite de detección acorde a un estadio puberal Tanner I.
- **Cuantificación de inhibina B:** es un buen marcador de la función de las células de Sertoli y sus valores sanguíneos guardan una buena correlación con el volumen testicular, incluso en la etapa prepuberal. De mayor utilidad para el diagnóstico diferencial entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrofo congénito. Así, valores inferiores a la normalidad sugieren la presencia de HHC.
- **Valoración de niveles basales de gonadotropinas (LH y FSH):** de utilidad para el diagnóstico diferencial con hipogonadismo hipergonadotrofo en el que encontraremos valores elevados de gonadotropinas. Por el contrario, los niveles de gonadotropinas aparecerán por debajo del límite de detección o en el límite inferior de la normalidad tanto en el RCCP como en el hipogonadismo hipogonadotrofo. Nótese que en el momento actual no existe un punto de corte de LH con la suficiente sensibilidad y especificidad para poder diagnosticar hipogonadismo hipogonadotrofo frente a RCCD.
- **Test de hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH):** permite evaluar la integridad del eje gonadotrofo. Para ello, se cuantificarán los niveles de LH y FSH de forma basal y tras la administración de LHRH en varios momentos (30, 60 y 90', dependiendo del protocolo). Esta prueba tampoco presenta una suficiente sensibilidad y especificidad en el diagnóstico diferencial entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrofo. Por lo tanto, no es una prueba que deba generalizarse. A nuestro juicio debería individualizarse teniendo en cuenta los datos recogidos en la anamnesis y el examen físico, así como el resultado de pruebas de primer nivel entre las que se encuentra inhibina B.
- **RM craneal y de bulbos olfatorios:** recomendable en sujetos en los que, tras la realización de las pruebas anteriormente citadas, el diagnóstico diferencial entre RCCP e hipogonadismo hipogonadotrofo sea complejo. En estas situaciones, la mayoría de expertos recomienda su realización a partir de los 15-16 años. No obstante, conviene precisar que, si existe la sospecha nítida de un hipogonadismo hipogonadotrofo permanente, deberá solicitarse de inmediato para descartar patología endocraneal adquirida o la presencia de malformaciones congénitas (ausencia de bulbos olfatorios en el HHC).

Finalmente, conviene apuntar que en no pocas ocasiones únicamente el seguimiento clínico a lo largo del tiempo nos va a permitir discernir si se trata de RCCD versus HHC.

En no pocas ocasiones únicamente el seguimiento clínico a lo largo del tiempo nos va a permitir discernir si se trata de RCCD versus HHC

En general, estos niños no precisarán de ningún tratamiento ya que podrán conseguir de forma espontánea el inicio de la pubertad y su desarrollo completo

Tratamiento

En general, estos niños no precisarán de ningún tratamiento ya que podrán conseguir de forma espontánea el inicio de la pubertad y su desarrollo completo. Por tanto, es importante tranquilizar y explicar a las familias y al propio paciente el curso natural transitorio del proceso, ofreciéndoles un seguimiento clínico periódico para vigilar el desarrollo de los caracteres sexuales y la velocidad de crecimiento.

En casos individualizados, cuando existe una repercusión psicológica por el retraso puberal, puede plantearse el tratamiento hormonal. Éste consiste en la administración mensual a dosis bajas de ésteres de testosterona intramuscular en forma depot, generalmente 50 mg/mes, estimulando el desarrollo de los caracteres sexuales. Es necesario precisar que por el propio tratamiento con testosterona no se va a conseguir aumento del tamaño testicular.

En la mayoría de ocasiones, se recomiendan ciclos de tres a seis meses con posterior valoración clínica. Si se objetiva aumento del tamaño testicular (≥ 4 ml) indica que se ha activado el desarrollo puberal y confirma el diagnóstico de RCCD. Por el contrario, de no objetivar aumento del tamaño testicular, se realizará seguimiento estrecho valorando repetir un nuevo ciclo si persiste preocupación en el paciente por ausencia de progresión de la pubertad. Conforme nos acercamos a los 18 años, si no se ha objetivado incremento del tamaño testicular, aumenta considerablemente la posibilidad del diagnóstico de HHC.

Bibliografía

- Gaudino R, De Filippo G, Bozzola E, Gasparri M, Bozzola M, Villani A, Radetti G. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1): 45.
- Gavela Pérez T, Soriano Guillén L. Hipogonadismos. En: *IV Manual de Pediatría Prof. Cruz. Madrid: editorial Ergon; 2019. p. 806-811.*
- Harrington J, R. Palmert M. An Approach to the Patient with Delayed Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(6): 1739–1750.
- Persani L, Bonomi M, Cools M, Dattani M, Dunkel L, Gravholt CH, Juul A. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. *Endocrine.* 2021; 71(3): 681-688.
- Raivio T, J. Miettinen P. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3): 101316.
- Saengkaew T, R Howard A. Genetics of pubertal delay. *Clinical Endocrinology.* 2021;1-10.

PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. Señale la respuesta INCORRECTA entre las siguientes afirmaciones sobre el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo en varones:**
 - a) Es una variante de la normalidad.
 - b) Es más frecuente en varones.
 - c) Suelen ser casos esporádicos sin antecedentes familiares.
 - d) El inicio de la pubertad viene marcado por el aumento del volumen testicular.
 - e) Es la causa más frecuente de pubertad retrasada.
- 2. Sobre las pruebas complementarias en el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo en varones, señale la afirmación FALSA:**
 - a) La edad ósea suele estar retrasada de manera habitual.
 - b) El nivel de testosterona en época prepuberal no diferencia retraso constitucional de un hipogonadismo.
 - c) Los niveles de inhibina B guardan relación con el grado de volumen testicular.
 - d) La LH basal es el mejor marcador de pubertad ya que siempre está elevada si hay inicio puberal.
 - e) Una adecuada anamnesis y exploración física pueden evitar realizar pruebas complementarias.
- 3. Señale la afirmación VERDADERA sobre el tratamiento en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo en varones:**
 - a) Casi el 100% de pacientes precisan testosterona intramuscular para inducir el inicio puberal.
 - b) En el caso de iniciar tratamiento, éste debe mantenerse durante al menos 2-3 años hasta que el paciente haya finalizado su desarrollo puberal.
 - c) La falta de aumento testicular tras varios ciclos de testosterona intramuscular a lo largo del tiempo es sugestiva de hipogonadismo.
 - d) La dosis inicial no debe ser inferior a 100 mg de forma semanal.
 - e) La principal vía de administración de testosterona en el tratamiento del retraso constitucional y del crecimiento es la oral.

Respuestas en la página 158