

Pubertad adelantada y pequeño para la edad gestacional: seguimiento longitudinal en dos hermanas gemelas tratadas con sensibilizantes de la acción de la insulina

Ana María Prado-Carro, Ana María Velásquez-Rodríguez, Lourdes Ibáñez

Endocrinología Pediátrica. Hospital Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues. Barcelona.

Resumen

Introducción: más del 80% de los pacientes con antecedente de haber nacido pequeño para la edad gestacional, presentan una recuperación de su peso y talla en los primeros dos años de vida. Si esta recuperación es rápida y/o excesiva existe un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas que pueden determinar una pubertad adelantada rápidamente evolutiva y una reducción en la talla final. **Caso clínico:** niña de 8 años y 4 meses derivada para estudio de telarquía. Antecedentes perinatales: Gestación gemelar con parto pretérmino a las 33 semanas. Peso y longitud al nacimiento <-2 DE para el sexo y edad gestacional. Hermana con peso y longitud >-2 DE. En la segunda visita cinco meses más tarde, el estadio de Tanner era III. Dados los antecedentes de PEG y una evolución compatible con pubertad rápidamente progresiva, se inició Metformina (850 mg/día). El tratamiento fue bien tolerado y la progresión puberal se mantuvo con una adecuada velocidad de crecimiento. La paciente presentó la menarquia a los 10 años y 7 meses y la talla actual es acorde a la talla diana familiar. El seguimiento de la hermana gemela mostró un crecimiento en p50 y una pubertad de inicio a una edad normal (9 años y 3 meses). Conclusiones: el caso

de estas dos hermanas, ilustra el hecho de que las niñas con antecedente de PEG tienen mayor riesgo de presentar pubertad adelantada, tienen mayor riesgo de presentar además una progresión rápida de ésta, y un menor estirón puberal. El tratamiento con sensibilizantes a la acción de la insulina ha logrado, en este caso, enlentecer la progresión puberal y permitir alcanzar una talla acorde con el potencial genético.

Palabras clave: pubertad, pequeño para la edad gestacional, Metformina.

Early puberty and small for gestational age: longitudinal assesment of two twin sisters treated with insulin sensitizers

Abstract

Background: More than 80% of patients born small for gestational age (SGA) experience a catch-up growth during the first two years of life. If this catch-up is fast and/or excessive, there is a higher risk of developing metabolic abnormalities that may determine an early puberty onset with a rapid progression and decreased final height. **Case Report:** An 8 years and 4 months old girl referred for the study of breast development. Peri-natal history: Twin gestation with preterm delivery at 33 weeks. Birth weight and length <-2 SD for sex and gestational age. Twin sister with birth weight and length >-2 SD. At the second visit five months later, the patient presents a Tanner stage of III. Given the history of SGA and the rapid progression of puberty, Metformin was initiated (850 mg/day). Menarche occurred at the age of 10 years and 7 months; the patient's current height

Correspondencia:

Ana María Prado-Carro.
Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.
Passeig de Sant Joan de Déu, 2.
08950 Esplugues. Barcelona
Tel: 932 53 21 00
E-mail: aprado@hsjdbcn.org

is within the expected for the genetic potential. The follow up of the twin sister showed growth in the 50 percentile and a puberty that began at a normal age (9 years and 3 months old). **Conclusions:** This case illustrates the higher risk of girls with history of SGA, to develop an early puberty. The puberty progression in these patients tends to be faster and with a less pronounced growth spurt. Treatment with insulin sensitizers could slow puberty progression, as in our patient, and may help to attain height in accordance with the genetic potential.

Key Words: *puberty, small for gestational age, Metformin.*

INTRODUCCIÓN

Más del 80% de los pacientes con antecedente de haber nacido pequeño para la edad gestacional (PEG), recuperan de modo espontáneo el peso y la talla adecuados a su talla genética en los primeros dos años de vida¹. En el caso de que esta recuperación de peso postnatal sea rápida (antes de los dos años de vida) y/o excesiva (definida como una ganancia de peso superior a 2 desviaciones estándar (DE) según los estándares correspondientes por género, edad y población de referencia, con respecto al peso al nacimiento), existe un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas durante el periodo prepuberal que conllevan al desarrollo de pubertad adelantada, fundamentalmente en el sexo femenino². Estas alteraciones incluyen resistencia a la insulina, dislipemia, exceso de adiposidad visceral y hepática^{3,4,5}, alteraciones del perfil de adipocinas (proteínas producidas por el tejido adiposo)⁶, maduración ósea acelerada, disminución de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (SHBG), adelanto en la edad de la adrenarquia con niveles de andrógenos suprarrenales elevados^{7,8}, pubertad adelantada con menarquia precoz y talla final por debajo de su potencial genético⁹. Varios estudios demuestran que el tratamiento con sensibilizantes de la acción de la insulina en pacientes con antecedente de bajo peso al nacimiento enlentece la progresión de la pubertad y la edad de la menarquia permitiendo alcanzar la talla media parental^{10,11}.

Presentamos el caso clínico de una paciente nacida PEG, junto al seguimiento de su hermana gemela de peso adecuado a su edad gestacional, a modo de ilustrar cómo el antecedente de PEG ha influido en el desarrollo puberal, y de la utilidad potencial del empleo de metformina en la regulación de éste.

CASO CLÍNICO

Niña de 8 años y 4 meses que es derivada a la consulta de endocrinología por aparición de botón ma-

mario (telarquia). Presenta pubarquia desde los 7 años, por lo que previamente se había realizado estudio hormonal para descartar hiperplasia suprarrenal congénita. Como antecedentes perinatales, cabe destacar que corresponde a una gestación gemelar, finalizada a las 33 semanas de gestación. En la antropometría al nacimiento presenta un peso de 1230 g (-2,3 DE para su género, edad gestacional y población de referencia, según las tablas españolas de 2008)¹², una longitud de 39 centímetros (cm) (-2,1 DE)¹² y un perímetro craneal de 28 cm (-1,8 DE)¹². Su hermana gemela pesó 1700 g (-0,7 DE), y midió 41 cm (-1,1 DE), está sana y con un crecimiento estable en el percentil 50 para su edad y sexo. La talla materna es de 157 cm (-1,2 DE)¹³, la talla paterna de 165 cm (-2,0 DE)¹³, y con estos datos, su talla diana familiar corresponde a 154,5 ± 5 cm (-1,1 DE)¹³.

A la exploración física presenta un peso de 27,4 kilogramos (Kg) (-1,8 DE)¹³, y una talla de 131 cm (-3,0 DE)¹³, lo que resulta en un índice de masa corporal (IMC) de 15,9 Kg/m² (-1,1 DE)¹³. Destaca la presencia de botón mamario bilateral y pubarquia (correspondientes a un estadio de II Tanner: S2P2A1)¹⁴. No presenta rasgos dismórficos, y el resto de la exploración no revela ningún otro hallazgo de interés.

Nos encontramos ante una paciente con antecedente de PEG, pubarquia precoz y pubertad adelantada. Realizamos las siguientes exploraciones complementarias: Analítica sanguínea con glucosa y perfil lipídico normal, insulina 12,5 mU/L (valor de referencia 6,6 ± 6,4 (VR, media ± 2DE)), IGF1 635 ng/ml (VR 89-369), DHEAS 1,94 µmol/L (VR 0,4-3,8), SHBG 43 nmol/L (VR 64,6 ± 70,2). La radiografía de la mano y muñeca izquierda, revela una edad ósea de 10 años, según el método de Greulich y Pyle¹⁵. La ecografía pélvica es informada como prepuberal, normal. en la tabla 1 se resumen los datos antropométricos y bioquímicos de la paciente y su hermana gemela sin el antecedente de PEG.

En la revisión 5 meses más tarde, se detecta la progresión puberal rápida pues ha evolucionado hasta llegar a un estadio III de Tanner¹⁴. Dados los antecedentes de bajo peso para la edad gestacional y que presenta una evolución compatible con una pubertad rápidamente progresiva (avance de más de un estadio de Tanner en menos de 6 meses), se inicia tratamiento con metformina (850 mg/día) en ese momento, previa obtención del consentimiento informado de los padres. El tratamiento es bien tolerado y la progresión puberal se mantiene con una adecuada velocidad de crecimiento (9-10 cm/año). Durante este periodo se produce también una importante ganancia ponderal que no se acompaña de un aumento de los marcadores de resistencia a la insulina. La paciente presenta la menarquia a los

10 años y 7 meses, habiendo sido por tanto su duración total de 26,6 meses y con un estirón puberal de 20 cm. Actualmente su talla es acorde a la talla diana familiar (Figura 1).

Su hermana gemela (Figura 2), que presentó un peso y una talla adecuados al nacimiento, inició el desarrollo puberal 11 meses más tarde y la duración de la pubertad fue de 20 meses, presentando la menarquia a los 11 años y 4 meses. El estirón puberal fue de 14,4 cm (menor que el de su hermana). Esta paciente recibió tratamiento con metformina (también con el consentimiento informado de los padres) durante un período más corto, lo que puede explicar su menor efectividad.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra a nuestro entender, cómo en dos niñas con genética y ambiente social y familiar similar, el condicionante de restricción de crecimiento intrauterino que presenta una de ellas (caso 1) determina un inicio más temprano de la pubertad, y una progresión más rápida de ésta, lo que puede ser reflejo de su diferente situación metabólica y

hormonal en este periodo de la vida con respecto a su hermana.

En la población general, las niñas que inician más temprano la pubertad (8-9 años), presentan una evolución más lenta, con un efecto compensador sobre la talla, no viéndose afectado el pronóstico de talla⁹. Este fenómeno compensador se pierde en las niñas con antecedente de PEG, quedando estas pacientes en una situación de “desamparo terapéutico” por no ser candidatas a tratamientos convencionales. El inicio puberal suele ser demasiado tardío como para recibir tratamiento frenador con análogos de GnRH, y el pronóstico de talla, aún estando por debajo de la talla parental, no es tan desfavorable para plantear tratamiento con hormona de crecimiento recombinante².

La resistencia a la insulina se ha descrito en pacientes con antecedente de PEG que presentan una recuperación de peso rápida y/o excesiva en los primeros años. Nuestra paciente (caso 1) presenta en el momento de la aparición del botón mamario, una menor sensibilidad a la insulina que su hermana, con valores plasmáticos de insulina, HOMA y androstendiona superiores a ésta (tabla 1). Clínica-

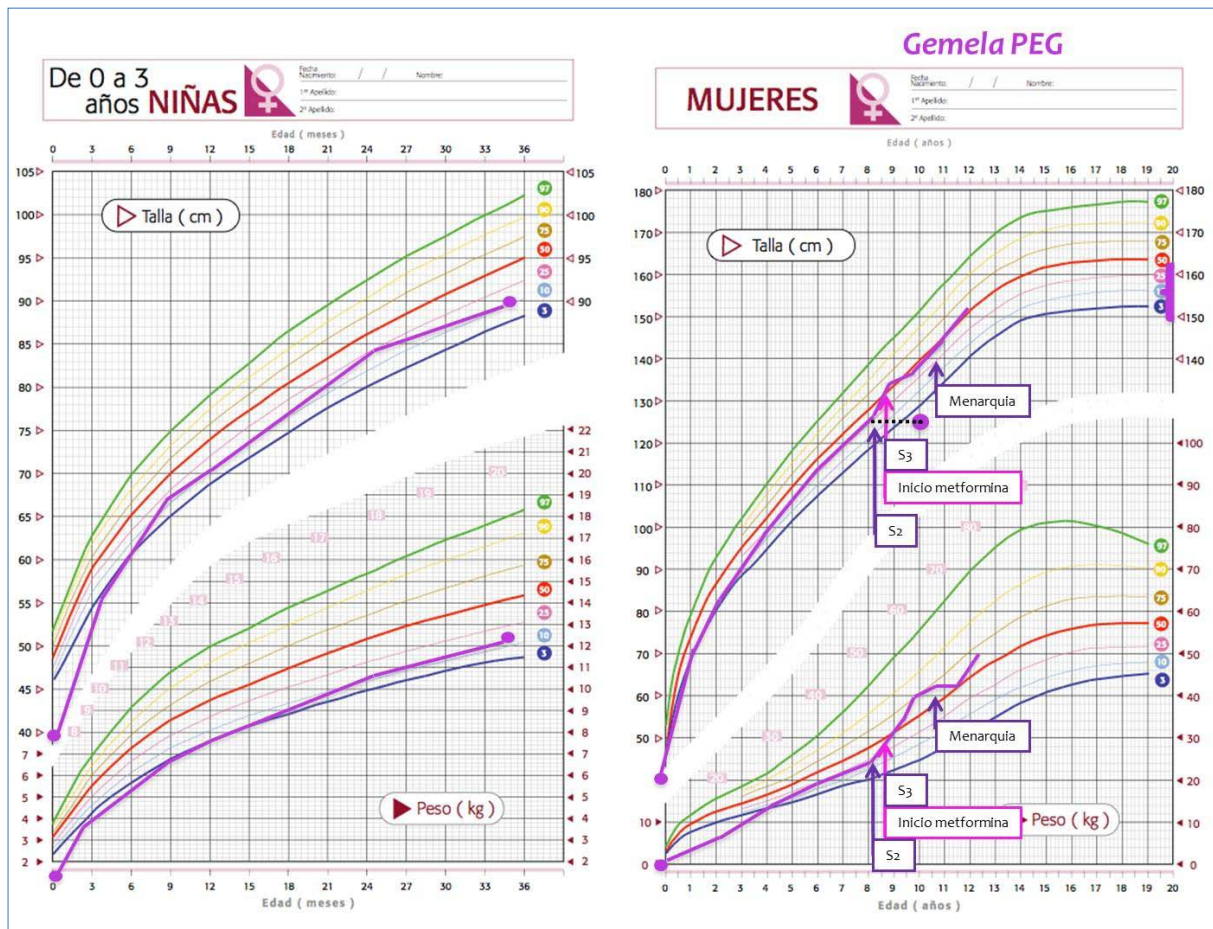


Figura 1. Gráfica de peso y talla caso 1.

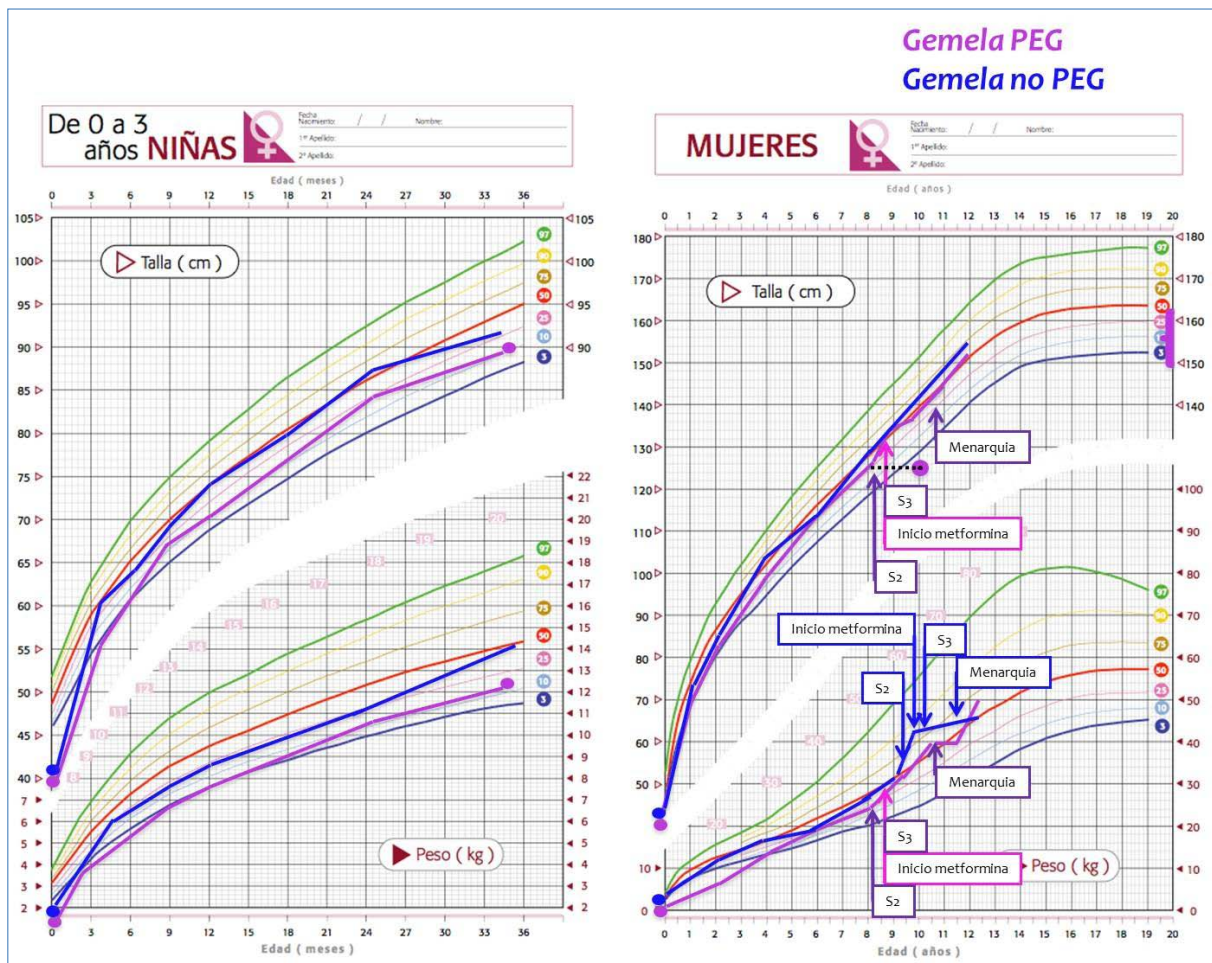


Figura 2. Gráfica de peso y talla casos 1 y 2.

mente se acompaña de un adelanto en el inicio de la pubertad de 11 meses con respecto a su hermana gemela.

Nuestro grupo acumula una amplia experiencia investigadora en este área de conocimiento, habiendo demostrado con ensayos clínicos, que el tratamiento con metformina en estas pacientes, además de ser seguro¹⁶ consigue mejorar las alteraciones metabólicas de estas pacientes. En el estudio de Ibañez y cols¹⁰ muestra que el tratamiento con metformina reduce los niveles plasmáticos de insulina, leptina e IGF1, y aumenta los valores de SHBG e IGFBP1. También mejora el perfil lipídico, logrando un perfil menos aterogénico, y aumenta proporcionalmente la masa magra a nivel de composición corporal¹⁰. La reducción en los niveles plasmáticos de insulina e IGF1 parece mediar en la disminución de la actividad aromatasa y la síntesis de estrógenos a nivel ovárico^{17,18}.

Nuestra paciente recibió tratamiento con metformina a dosis de 850 mg/día desde los 6 meses post-inicio de desarrollo puberal, que se mantuvo durante todo el periodo puberal. A pesar de presentar

una ganancia de peso excesiva durante este periodo, los niveles de insulina se mantuvieron estables y la menarquia se presentó 2 años y 3 meses tras la telarquia. Aunque el mecanismo de acción de la metformina aún no está del todo claro, se ha observado que puede modificar la capacidad de expansión del tejido adiposo. Esto es importante en pacientes con antecedente de PEG en quienes se ha descrito una reducción en la expansibilidad del tejido adiposo condicionando que ante un aumento rápido y/o excesivo de peso se acumule grasa ectópica (intrahepática, intravisceral), determinando lipotoxicidad y resistencia a la insulina¹¹.

CONCLUSIONES

El caso de estas dos hermanas, ilustra el hecho de que las niñas con antecedente de PEG tienen mayor riesgo de presentar pubertad adelantada, y de que ésta además puede presentarse con una progresión más rápida, lo que podría limitar el estirón puberal, comprometiendo la talla adulta. Atribuimos el enlentecimiento en la progresión de la pubertad

Tabla 1. Resumen comparativo de los datos antropométricos y bioquímicos de las dos gemelas.

	Caso 1 (PEG)	Caso 2 (no PEG)
Peso al nacer kg (DE ^a)	1230 (-2,3)	1700 (-0,7)
Longitud al nacer cm (DE)	39 (-2,1)	41 (-1,1)
Edad telarquia (años)	8,4	9,3
Peso al inicio telarquia kg (DE)	27,4 (-0,5)	38,5 (-0,5)
Talla al inicio telarquia cm (DE)	131 (0,1)	139,6 (0,7)
IMC ^b al inicio telarquia kg/m ² (DE)	15,9 (-0,4)	19,7 (0,4)
Progresión s2-s3 (meses)	6,8	13,2
Edad menarquia (años)	10,7	11,2
Duración pubertad (s2-menarquia) (meses)	26,6	20,7
Edad inicio metformina (años)	8,6	9,4
Glucosa inicio metformina (mg/dl)	95	92
Insulina inicio metformina (mu/l)	12,5	10
Homa	2,9	2,3
Androstendiona (nmol/l)	2,2	<1,1
DHEAS ^c (mcg/ml)	0,8	0,8
SHBG ^d (nmol/l)	43	30
IAL ^e	2,6	2,3
Talla al final del tratamiento con metformina cm (DE)	151 (0,0)	154 (0,5)
Peso al final del tratamiento con metformina kg (DE)	49,9 (0,5)	47,1 (0,2)
IMC al final del tratamiento con metformina kg/m ² (DE)	21,9 (0,7)	19,8 (0,1)

^a DE: desviaciones estándar.

^b IMC: índice de masa corporal.

^c DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

^d SHBG: sex hormone binding globulin.

^e IAL: índice de andrógenos libres.

de nuestra paciente, al tratamiento con con sensibilizantes a la acción de la insulina. dicho enlentecimiento le ha permitido alcanzar una talla acorde con su potencial genético.

Referencias Bibliográficas

- Hokken-Koelega AC, de Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-271.
- Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez F, de Zegher F. Early puberty: Rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106:e72.
- Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *J Endocrinol Metab* 2006;91:2153-2158.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril*. 2011;96:220-223.
- Ibáñez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:925-928.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Ángulo M, Sebastiani G, de Zegher F. High-Molecular-Weight Adiponectin in Children Born Small- or Appropriate-for-Gestational-Age. *J Pediatr*. 2009;155:740-742.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Endocrinol Metab*. 2009;94:3696-3699.
- Ibáñez L, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV. Endocrinology & gynecology of girls and women with low birthweight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:243-249.
- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131:618-621.
- Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Endocrinol Metab*. 2006;91:2068-2073.
- Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril* 2011;95:727-730.
- Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo R, Copil A y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544-551.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-569.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 1959. Stanford, CA: Stanford University Press.

16. Sanchez-Infantes D, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV, De Zegher F, Ibañez L. Pharmacokinetics of Metformin in Girls Aged 9 Years. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50:735-738.
17. La Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F, De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78: 1234-1239.
18. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:535-582.