Telarquia Prematura

Dra. Ximena Cuello A.¹; Dra. Ximena Vivanco W.²;
Dra. Nelly Abodovsky G.¹⁻²

Premature thelarche

Forty eight cases of premature thelarche are analyzed. Patient's ages ranged from 1 month to 8 years. A detailed history and physical examination, anthropometric measurements, breast development evaluation (According to Tanner classification), x-ray examination of the skull, radiological evaluations for bone age, electroencephalogram (EEG), funduscopic examination, urinary 17-ketosteroids, 17 hidroxicorticoids, gonadotropins and vaginal cytology were done. Follicle-stimulating hormone (FSH), Luteinising hormone (LH) and Prolactin (PRL) were also measured by radioimmunoassay. All the girls were followed by periods of 3 months to 6.5 years (mean 2.5 years). Premature breast development was related with the presence of vaginal estrogenism in more than 50% of the cases. Acceleration of bone age was infrequently found. Plasma concentrations of FSH and LH were in normal ranges in most of the cases. No change in growth velocity was observed. We found only slight and not significant displacements of the rapid growth period to earlier ages in girls of older ages at the beginning of thelarche. No progression of premature telarche to precocious puberty was observed among our patients.

(Key words: Thelarche, premature. Gonadotropines. FSH and LH production. Bone age. Vaginal cytology).

Telarquia prematura es la aparición de desarrollo mamario antes de los 8 años de edad, sin otro signo de maduración sexual¹. Su hallazgo es relativamente frecuente y plantea el diagnóstico diferencial con pubertad precoz verdadera, o pseudo pubertad precoz. Su patogenia no ha sido aún aclarada. Grumbach y Kaplan²⁻³ sitúan el problema en el órgano efector, que presentaría una mayor sensibilidad a las concentraciones "fisiológicas" de estrógenos circulantes; otros autores piensan que sería causada por sobreproducción autónoma de estrógenos a partir de folículos ováricos que habrían experimentado transformación quística y luteinización³⁻⁴; un tercer grupo postula que existiría un aumento transitorio del factor liberador de hormona luteinizante (LHRH) con mayor respuesta de la hormona folículo estimulante (FSH)⁵⁻⁶.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar si la telarquia prematura representa un fenómeno aislado o si constituye la primera manifestación de pubertad precoz, y establecer si su aparición se asocia con alguna variación del ritmo de crecimiento. Para ello se analizaron los casos de telarquia prematura que consultaron en el Hospital San Juan de Dios, entre los años 1975 a 1981.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 48 niñas cuya edad fluctuaba entre 1 mes y 8 años y se distribuyeron en cuatro grupos etarios con intervalos de 2 años cada uno. En todos los casos se tomó historia clínica exhaustiva para descartar exposición a estrógenos.

Las pacientes fueron controladas por períodos que variaron entre 3 meses y 6 años 6 meses, desde el momento en que se hizo el diagnóstico: En 36 casos la observación fue mayor que 6 meses, y en 12 menor. El grado y la evolución del desarrollo mamarios fueron evaluados según Tanner⁷.

Para calificar la evolución de la telarquia, se usó el criterio de Kaplan y Cols.², que la identifica como Indeterminada, cuando el período de observación es menor de 3 meses; Estacionaria, si no se observan cambios en 3 o más meses de observación; Progesiva, si continúa el desarrollo mamario y Regresiva, cuando disminuye o desaparece la telarquia.

Se efectuaron mediciones radiológicas de edad ósea (EO), Radiografías de cráneo, Colpocitograma funcional—usando el índice de Kaufman y Leeds⁹⁻¹⁰⁻¹¹, mediciones plasmáticas de hormonas FSH (MRC 69/104), luteinizante (LH) (MRC 68/40) y prolactina (PRL) (MRC 75/504) por radioinmunoensayo (RIA). Se midieron, en orina de 24 hrs., Gonadotrofinas biológicas (G.T.), 17 hidroxicorticoides (17OH)²¹⁻²², 17 ketoesteroides (17ks)²³. En 10 niñas se efectuó electroencefalogramas (EEG) y en 12 fondo de ojos.

¹ Servicio de Pediatría, Departamento de Endocrinología Infantil, Hospital San Juan de Dios.

² Departamento de Pediatría, División Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La velocidad de crecimiento, es decir, el incremento de talla por año cronológico, se tabuló con la edad ósea, de acuerdo a los criterios enunciados por Bossi y cols.¹³. El cociente de desarrollo (C.D.), que es la relación entre la variación de la edad estatural (EE) y la variación de la edad ósea (EO) en un mismo período, fué calculado mediante la fórmula $CD = \frac{\Delta EE}{\Delta EO}$. El valor normal

$$\frac{\Delta EE}{\Delta EO}$$

es igual a 1; un valor superior indica un buen pronóstico de talla final; un valor inferior a 1 implica deterioro de crecimiento¹³.

Para el análisis del conjunto de antecedentes relativos a E.O. versus Edad cronológica y Gonadotrofinas biológicas versus FSH y LH, se aplicó el método de correlación lineal¹⁹.

RESULTADOS

Las 48 niñas con telarquia prematura se distribuyeron acumulándose de preferencia entre las edades inferiores a 2 años (n = 10), y 6 a 8 años (n = 22). Sólo 7 pacientes tenían 2 a <4 años y 3 entre 4 y <6 años.

El extendido vaginal practicado en 34 casos, mostró en 20 casos (58,8%) presencia de estrogenismo en grado variable: 11 leve (+), 5 moderado (++), 2 franco (+++) y 2 marcados (++++). y

ausencia de efecto estrogenico en 14 (41,2%) (Fig. 1).

En los 20 casos con estrogenismo vaginal, 11 tenían edad ósea normal (65%) y 7 edad ósea adelantada (35%). En 13 de 14 casos sin estrogenismo vaginal se midió la edad ósea que en 12 resultó normal (92%) y en otro adelantada.

En todas las pacientes se relacionó la edad ósea con la edad cronológica; en la mayoría ambos parámetros fueron concordantes con un rango de variación normal de más o menos 6 meses (coeficientes correlación lineal (EO/E Cr.), $r = 0,9655$ (Fig. 2). En 7 casos existía un adelanto de la edad ósea: Para establecer si en ellos había deterioro de la talla, se calculó el cociente de desarrollo (CD), que en 3 niñas fue inferior a 1 pero tendió a corregirse durante el período de observación: los otros 4 tenían CD inicialmente bueno que se deterioró con el transcurso del tiempo en 2 y no presentó variación en los restantes (Fig. 3).

La evolución de la telarquia se observó por separado en los 4 grupos etarios (Fig. 4). En los 3 primeros, con un total de 26 niñas menores de 6 años, la evolución de la telarquia fue estacionaria en 12, regresiva en 9, progresiva en 2 e indeterminada en 3. En el grupo de 6 a 8 años (22 niñas) la evolución fue estacionaria en 4, regresiva en 9, progresiva en 7, e indeterminada en 2.

Figura 1.

Magnitud del Estrogenismo en 34 casos de Telarquia Prematura, según edad. En el extremo superior izquierdo se expresan los criterios de calificación según la distribución porcentual de los distintos tipos de células.

Figura 2.
Relación edad ósea, edad cronológica en 48 casos de Telarquia Prematura ($r = 0.965$).

Figura 3.
Evolución del cociente de desarrollo en los 7 pacientes con Telarquia Prematura y edad ósea adelantada. $\Delta EE/\Delta EO$ = Cociente de desarrollo (Normal = 1; ver texto). En tres casos el cociente de desarrollo tiende a mejorar. En dos es inicialmente bueno y se deteriora y en otros dos no varía.

Figura 4.
Tipos de evolución del desarrollo mamario en 48 casos de Telarquia Prematura según edad, observados durante un período promedio de 2.5 años.

El comportamiento de los casos con evolución progresiva, en las dos pacientes menores de 6 años se caracterizó por un cambio de desarrollo mamario de B₂ a B₃. De las 7 mayores de 6 años, 2 sólo mostraron progresión del desarrollo mamario de B₂ a B₃ sin otras manifestaciones; las otras 5, cuya evolución se observó por períodos de 2,5 a 5 años, presentaron iniciación del vello pubiano entre los 9 años 7 meses y los 10 años 6 meses; en dos de ellas ocurrió la menarquia a los 11 años y 11 años 4 meses de edad respectivamente.

El estudio comparativo de la telarquia con el estrogenismo vaginal y la maduración ósea mostró que en 6 casos de telarquia regresiva, 5 tenían estrogenismo leve (+) y uno moderado (++), con edad ósea normal en 5 y adelantada en uno. En 9 casos con telarquia estacionaria, había 4 con estrogenismo leve (+), 2 moderado (++), 2 marcado (+++) y uno franco (+++), mientras la edad ósea era normal en 7, adelantada en uno y atrasada en otro. En 4 niñas con telarquia de evolución progresiva, 2 tenían estrogenismo leve (+) y 2 moderado. La edad ósea era normal en 2 y adelantada en 2. (Fig. 5).

En 24 pacientes se hicieron mediciones plasmáticas de FSH y LH: En 16 ambos valores estaban dentro del rango normal, 9 niñas tenían el FSH (n = 5) o el LH (n = 4) por encima del valor máximo normal. En un caso ambas hormonas estaban concomitantemente elevadas y en otro había aumento de LH con FSH normal (Fig. 6).

En los 9 casos con aumento de FSH, LH o ambos en el plasma, se analizó el comportamien-

to del estrogenismo vaginal y la maduración ósea. En 5 con edad ósea normal, habían 2 con estrogenismo leve a moderado y 3 sin estrogenismo. En 2 casos con edad ósea adelantada, uno tenía colpocitograma con estrogenismo leve y en el otro no se determinó. En 2 casos no se evaluó la edad ósea.

Edad	Evol. telarquia	Colpo	E. O.
8 ms.	↓	+	N
8 ms.	↓	+	N
6 ms.	↓	++	N
2 a	↓	+	N
5 a 4 ms.	↓	+	< 1a 1 ms
7 a 6 ms.	↓	+	N
1a 8 ms.	→	++	> 8 ms
1a 2 ms.	→	+++	N
2a 8 ms.	→	+	N
2a 8 ms.	→	+	N
2a 7 ms.	→	++	N
4a 8 ms.	→	+++	< 2a 2 ms
5a 7 ms.	→	+	N
6a 2 ms.	→	+	N
6a 11 ms.	→	+++	N
2a 7 ms.	↑	++	N
7a 11 ms.	↑	++	< 3 a
7a 11 ms.	↑	+	N
7a 10 ms.	↑	+	< 1a 6 ms

Figura 5.
Relación entre la evolución de la Telarquia, el grado de estrogenismo vaginal (colpocitograma) y la edad ósea (EO) en 48 casos de Telarquia Prematura.
Evolución regresiva (↓); evolución estacionaria (→); evolución progresiva (↑).

Figura 6.
 Valores plasmáticos de FSH y LH en 24 niñas con Telarquia Prematura.
 Línea horizontal (---) límite superior prepuberal normal.
 x̄ = Valor promedio del grupo etario.

En 17 casos se midieron Gonadotrofinas (G.T.) biológicas en la orina de 24 hrs. sin encontrar correlación entre ellas y los valores de FSH o LH (coeficiente de correlación lineal para FSH y G.T. = 0,26; para LH y GT = -0,169).

En 8 pacientes se efectuaron mediciones plasmáticas de prolactina obteniendo valores dentro del rango normal¹⁵.

En todos los casos el EEG y fondo de ojo fueron normales.

En todas las pacientes se estudió la velocidad de crecimiento en relación con el incremento de la edad ósea. En la mayoría fué normal. En dos casos se encontraron velocidades de crecimiento más lentas. En el grupo de niñas mayores se apreció un desplazamiento del período de crecimiento rápido hacia edades más tempranas que no tuvo significación estadística.

DISCUSION

Nuestros casos de telarquia prematura se distribuyeron preferentemente entre los menores de 2 años y las niñas de 6 a 8 años.

En las publicaciones revisadas no hemos podido constatar similar hallazgo, tal vez porque todas ellas cuentan con una muestra reducida de casos (entre 3 y 10 pacientes)³⁻⁵⁻⁶⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷.

Entre las hipótesis que podrían plantearse para explicar este hallazgo están el mayor control programático de ambos grupos etarios, los primeros por el programa materno infantil y los programas escolares en los segundos y cabe también la posibilidad que durante estos períodos exista diferente sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que pudiese determinar, en menores de 2 años y mayores de 6, la aparición precoz de telarquia. Algunos autores describen valores elevados de FSH en el primer año de vida y en la etapa pre-puberal, precediendo un año a la elevación de L.H.⁵⁻⁶.

El estrogenismo vaginal es un hallazgo frecuente en la telarquia prematura³⁻²⁻¹⁰⁻⁶. En nuestra casuística se presentó en 58% de los casos. Es conocido que la telarquia prematura puede atribuirse a estrógenos secretados por folículos de Graaf, especialmente aquellos que llegan a ser quísticos y luteinizados. Se han descrito con cierta frecuencia, durante la infancia, diferentes grados de maduración folicular en folículos primordiales; en cambio la telarquia prematura es un hallazgo relativamente poco común, de tal manera que parecería que sólo los folículos que alcanzan cierta etapa crítica de maduración o tamaño tendrían capacidad de secretar una cantidad de

estrógenos suficiente para provocar algún grado de desarrollo mamario. Un efecto transitorio ejercido por el folículo ovárico luteinizado, podría explicar la presencia aislada de estrogenismo en el epitelio vaginal. Sin embargo, hay autores que han logrado detectar concentraciones significativas de estradiol plasmático en pacientes con telarquía prematura²⁻⁴. Nosotros no encontramos relación entre el grado de estrogenismo vaginal, la evolución de la telarquía y la magnitud del desarrollo mamario. Esto concuerda con lo descrito por otros autores⁶⁻²⁴ y podría deberse a diferentes sensibilidad de los efectores mamario y vaginal.

En la mayoría de nuestros pacientes la E.O. se encontró en el rango normal, hecho también descrito en otros trabajos⁶⁻¹⁵⁻¹⁸. De las pacientes con E.O. adelantada, algunas presentaron evolución regresiva o estacionaria de la telarquía, y otras progresiva. La aceleración de la E.O. podría corresponder a un patrón genético diferente o ser un signo de pubertad iniciada más temprano: sin embargo, ninguno de nuestros casos con telarquía prematura evolucionó hacia pubertad precoz.

El estudio de los valores de FSH y LH plasmático mostró aumentos en pocos casos y casi siempre de pequeña magnitud. Diferentes autores²⁻⁵⁻⁶⁻¹⁷ han obtenido resultados dispares: Algunos⁶ reportaron valores basales elevados de FSH e hiperrespuesta de ésta a LHRH. Otros encontraron cifras basales normales²⁻⁵⁻¹⁷, con respuesta en concentraciones prepuberales de LH a LHRH y tendencia a mayor respuesta de FSH a LHRH⁵. Estos últimos han sugerido que podría ser de utilidad realizar la prueba de LHRH para el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz (P.P.) en etapas iniciales y telarquía prematura. En la P.P. se encuentra un aumento significativo de la respuesta de LH a la estimulación con LHRH, lo que no ocurre en la telarquía prematura. En nuestros pacientes no pudimos realizar esta prueba y creemos que en el futuro sería interesante aplicarla.

Del estudio de nuestros pacientes podemos concluir que la telarquía prematura aparentemente no condiciona una alteración de la velocidad de crecimiento, ya que si bien en las niñas mayores se observó un desplazamiento del período de crecimiento rápido hacia edades más tempranas, éste no tiene significado estadístico.

RESUMEN

Se estudiaron 48 casos de telarquía prematura cuyas edades de consulta fluctuaron entre 1 mes y 8 años. Se realizó historia clínica, examen an-

tropométrico, evaluación de grado de desarrollo mamario (según Tanner) y exámenes de Laboratorio: Rx. de cráneo E.O., EEG., fondo de ojo, 17 ks, 170H, y GT en orina 24 hrs., Colpocitograma, FSH, LH y PRL plasmática por RIA. Las pacientes fueron observadas por períodos de 3 meses a 6 años 6 meses, con un promedio de 2 años 6 meses. Se encontró relación entre desarrollo mamario y la presencia de estrogenismo vaginal en más del 50% de los casos. La aceleración de la edad ósea fué un hallazgo poco frecuente. Las concentraciones de FSH y LH plasmáticas estaban en la mayoría de los casos dentro del rango normal. No se observaron modificaciones significativas de la velocidad de crecimiento ni progresión de la telarquía prematura a pubertad precoz.

REFERENCIAS

- 1 Wilkins L., The Diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in childhood and Adolescence 3 rd Ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1965 pp 206-7.
- 2 Jenner M.R., Kelch R.P., Kaplan S.L., Grumbach, M.M.: Hormonal Changes in puberty: IV Plasma estradiol, LH-FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J. Clin. Endocrinol Metab. 34: 521, 1972.
- 3 Collet-Solberg P.R., Grumbach M.M.A.: A simplified procedure for evaluating estrogenic effects and the sex chromatin pattern in exfoliated cells in urine: Studies in premature thelarche and Gynecomastia of adolescence. J. Pediatr. 66: 883, 1965.
- 4 Escobar M.E., Rivarola Bergadà C.: Plasma concentration of estradiol 17 β in premature thelarche and in different types of sexual precocity. Acta Endocrinol 81: 351, 1976.
- 5 Reiter E.O., Kaplan S.L., Conte F.A., and Grumbach M.M.: Responsivity of Pituitary Gonadotropes of Luteinizing Hormone-releasing Factor in Idiopathic Precocious Puberty, Precocious Thelarche, Precocious Adrenarche, and in Patients Treated with Meroxiprogesterone Acetate. Pediatrics 9: 111, 1975.
- 6 Pasquino A.M., Piccolo F., Scalapandre A., et al Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. Arch dis Child 55: 941, 1980.
- 7 Marshall W.A., and Tanner J.M.: Variations in Pattern of pubertal changes in Girls. Arch. Dis. Child. 44: 291, 1969.
- 8 Greulich V.W. and Pyle, S.Y.: Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist 2nd Ed Stanford University Press. 1955.
- 9 Kaufman R.H., Leed, L.J.: Cervical and vaginal cytology in the child and adolescent. Pediatr. Clin. North Am. 19: 547, 1972.
- 10 Preeyasombat Ch., and Kenny, F.: Urocytograms in normal children and various abnormal conditions. Pediatrics 38: 436, 1966.
- 11 Novak Edmund R. Tratado de Ginecología 9º Ed, México, Interamericana, 1977 pp 729-753.

- 12 *Avendaño A., Neira M., Smith S., Et. al.* Edades óseas de escolares fiscales del Area Hospitalaria Norte de Santiago, según percentiles de estatura. *Pediatría* 17: 23, 1974.
- 13 *Bossi E.E., Joss and Zurbrugg R.P.*: Evaluation of the effectiveness of Treatment on Adult Height Prognosis in disorders with advances and Retarded Bone Age. *Acta Paediatr. Scand.* 62: 401, 1973.
- 14 *Kenny F.M., Midgley A.R., Jaffe R.B., et al.*: Radioimmuno assayable serum LH and FSH in girls with sexual Precocity, premature thelarche and adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 1272, 1969.
- 15 *Gaufriez A., Wolter R., Govaerts M., et al.* Gonadotropins and prolactin pituitary reserve in premature thelarche. *J. Pediatric* 91: 751, 1977.
- 16 *Sánchez F., Forsbach C., Zárate A., et. al.* Clinical use of the LH-RH in assessing gonadotrophic reserve in children with idiopathic precocious puberty, premature thelarche and premature adrenarche. *Arch Invest Med. (Mex)* 7: 123, 1976.
- 17 *De Sanctis C., LALA R., Dogliani P. et. al.* Dinámica funzionale delle gonadotropine in bambine con pubertà precoce idiopatica, con pubarca e Telarca prematuro, *Minerva Pediatr.* 29: 2425, 1977.
- 18 *Luchy A.W., Rich B.H., Rosenfiel R.L.* Bioactive LH: A test to discriminate true precocious puberty from premature thelarche and Adrenarche. *J. Pediatr.* 97: 214, 1980.
- 19 *Spiegel M.R.*, Theory and problems of statistics N. York. Schaum publishing company, 1961 pp. 241-244.
- 20 *Vivanco X., Abodovsky N.*, Determinaciones de FS y LH en niños sanos de diferentes edades. Comunicación personal.
- 21 *Silber, R.H., Porter, C.C.*: Determinations of 17, 21 dihydroxy-20 - Ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. chem.* 210: 923, 1954.
- 22 *Brener, H.* Methods of hormone analysis. Stuttgart Germany 1976, pp 189-194.
- 23 *M.R.C. Committee on Clinical endocrinology.* Proposed standar method of 17 - Ketosteroid determination. *Lancet* 2: 585, 1951.