

TELARQUIA PRECOZ EN LA NIÑEZ: CAUSAS Y ESTUDIO

PREMATURE THELARCHE IN CHILDHOOD: CAUSES AND STUDY

DRA. VERÓNICA MERICQ G. (1), DR. JONATHAN KRAUS F. (2)

1. Endocrinología. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes. Profesora Titular, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Campus Centro, Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.
2. Becado de Endocrinología Pediátrica, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Campus Centro, Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.

Email: vmericq@med.uchile.cl

RESUMEN

Se define Telarquia Precoz como la aparición del botón mamario antes de los ocho años en ausencia de otros signos de pubertad. En los primeros años de vida puede ser secundaria al fenómeno de la minipubertad, mientras que en la etapa escolar podría ocurrir debido a la interacción entre disruptores endocrinológicos y la obesidad. Una parte importante se mantiene estacionaria o revierte, mientras que un pequeño porcentaje puede evolucionar hacia la pubertad precoz. Se debe realizar una anamnesis y examen físico adecuado buscando otros signos puberales, una buena curva de crecimiento y puede complementarse con imágenes y con un seguimiento para intentar determinar aquellas pacientes que evolucionarán hacia la pubertad precoz.

Palabras clave: Telarquia precoz, pubertad precoz, disruptores endocrinológicos, obesidad.

SUMMARY

Premature thelarche is defined as the breast bud appearance before eight years, without other signs of puberty development. During the first years of life it can be secondary to the minipuberty phenomenon, while during school period it's usually secondary to the interaction between endocrine disruptors and obesity. Although most of cases remain stable or regresses, a small percentage can evolve to precocious

puberty. An appropriate clinical history and physical exam looking for other signs of precocious puberty must be held, complemented with the correspondent follow up and images studies, in order to diagnose patients that will evolve to precocious puberty.

Key words: Premature thelarche, precocious puberty, endocrine disruptors, obesity.

INTRODUCCIÓN

Se define telarquia como la aparición del botón mamario por primera vez en la mujer. A su vez, Telarquia Precoz (TP) corresponde a la aparición del botón mamario en mujeres menores de ocho años, en ausencia de otros signos que sugieran el desarrollo de una pubertad precoz (1). Si bien en la mayoría de los casos corresponde a un evento benigno, que no implicará alteraciones en el desarrollo puberal y/o la talla final (2), existen ciertas condiciones en las cuales se registra una patología subyacente, o bien existe un agente exógeno que juega un rol en su patogénesis. En esta revisión se discutirán la epidemiología, las posibles etiologías y un algoritmo de estudio sugerido para la Telarquia Precoz.

EPIDEMIOLOGÍA

La normalidad de la edad de los eventos puberales fue inicialmente descrita por Tanner y cols. hace medio siglo en Inglaterra y todas

las definiciones de anormalidad se basaban en sus observaciones (3). En 1997 Herman-Giddens y cols. en un estudio transversal en Estados Unidos, mostraron que el 6,7% de niñas de raza blanca y el 27,2% de niñas afro-americanas presentaron telarquia antes de los ocho años (4). Más reciente, el estudio de Biro y cols. en 2010 evidenció que el porcentaje de niñas de raza blanca y afro-americana con telarquia antes de los ocho años correspondía al 10,4 y 23,4%, respectivamente (5). Estudios como el primero hicieron que en 1999, la organización *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* sugiriera que el estudio de pubertad precoz en niñas se llevara a cabo sólo si las manifestaciones clínicas se evidenciaban en niñas de raza blanca menores de siete años y de raza negra menores de seis años (6). Por otra parte, disminuir la edad para el diagnóstico y estudio de pacientes con sospecha de pubertad precoz llevaría a una subvalorización de las pacientes con una pubertad precoz real rápidamente progresiva (con el consecuente compromiso de talla y una menarquia precoz), al mismo tiempo que no permitiría el tratamiento de pacientes con patología potencialmente tratable (7). Es por esto que hasta el día de hoy se sigue manteniendo la edad de diagnóstico de Telarquia Precoz antes de los ocho años.

MINIPUBERTAD DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Un fenómeno fisiológico que ocurre tanto en hombres como en mujeres, corresponde a la minipubertad, período de activación fisiológica del eje hipotálamo hipofisiario gonadal durante el primer año de vida (8). A partir de la segunda semana de vida, los niveles de gonadotropinas comienzan a elevarse, alcanzando un *peak* alrededor del 3^{er} mes de vida, manteniéndose elevadas incluso hasta el 3^{er} y 4^{to} año de vida en caso de los prematuros (9). En la mujer, la alza de gonadotropinas se caracteriza por niveles mayores de FSH por sobre LH, generando niveles de estradiol más elevados que los de la prepubertad y oscilantes durante los primeros dos años de vida. Esta alza de niveles de estradiol se asocia a un aumento de folículos a nivel ovárico, así como también a un aumento del volumen de éstos. Al mismo tiempo, existe un aumento de volumen uterino y de la actividad estrogénica a nivel de la glándula mamaria (10), lo que explicaría la presencia de botón mamario en estas etapas de la vida.

EL ROL DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOLÓGICOS

Los disruptores endocrinológicos se definen como aquellas sustancias químicas presentes en el ambiente que pueden imitar la acción de una hormona o antagonizar su actividad (11). En el contexto de la Telarquia Precoz, es importante considerar la ingesta de fitoestrógenos, cuyo representante de mayor relevancia son los isoflavonoides. Se tratan de compuestos de actividad estrogénica que se encuentran en forma natural en plantas y que en el caso de los alimentos, el poroto de soya es la principal fuente de ellos. Es así como el consumo de los productos derivados o que contienen este alimento, como la carne y leche de soya, pueden causar TP mientras se esté expuesto a ellos. Otro reconocido agente disruptor es la lavanda y sus derivados, así como también los

productos que la contienen, ya que se ha visto que este compuesto presenta un importante nivel de actividad estrogénica frente a células de cáncer de mama (12). Al mismo tiempo, los productos de cuidado corporal como cremas y *shampoos* que son manufacturados en base a extractos de placenta, también pueden generar aumento de volumen glandular.

Por otro lado, los *ftalatos* (sustancias con efecto antiandrogénico) se encuentran presentes en juguetes plásticos, productos de higiene infantil, cosméticos y químicos. En pacientes con TP se ha observado una mayor concentración de metabolitos de *ftalatos* en comparación a un grupo control (13). Finalmente, existe una amplia gama de productos como pesticidas, herbicidas y derivados de la industria química los que, por medio de una actividad directa hacia el receptor de estrógenos o a través de un aumento de la actividad de la enzima aromatasa, pueden generar un aumento de volumen glandular (14).

Es importante destacar que muchos de estos productos, al ser ingeridos o al estar en contacto con la madre, pueden ser traspasados a la leche materna, por lo que se debe considerar este antecedente al momento de evaluar lactantes con TP. En un estudio chileno en niñas con TP menores de dos años, en quienes se midió el nivel de estrógenos ultrasensibles, aquellas con TP tenían niveles más elevados que las controles. Esto significa que existirían compuestos con actividad estrogénica y no necesariamente estrógenos cuyo origen se encuentra en el ovario (15).

EL SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT

El Síndrome de *McCune Albright* se caracteriza por la presencia de dos de los siguientes tres elementos: manchas café con leche; displasia fibrosa poliostótica; y una endocrinopatía, habitualmente pubertad precoz periférica (16). Cabe señalar que la aparición de los distintos componentes es evolutiva y pueden ir manifestándose a lo largo del tiempo. Es causado por una mutación activante post cigótica en el gen *GNAS*, específicamente de la sub-unidad alfa de la proteína G. De acuerdo al momento en que ocurre dicha mutación y los tejidos que comprometen las células afectadas, varía la manifestación clínica. La pubertad precoz en la mujer en el contexto del Síndrome de *McCune Albright* se caracteriza por ser periférica, es decir, independiente de las gonadotropinas hipofisiarias y está dada habitualmente por la aparición cíclica de quistes ováricos que producen estrógenos en forma autónoma (17). Clínicamente se caracteriza por la ocurrencia de un sangrado vaginal indoloro, en el contexto de una telarquia fluctuante asociada a un importante grado de pigmentación areolar, dados por los altos niveles de estrógenos causados por el quiste autónomo y su posterior desaparición.

En el estudio de Román y cols. (18) se estudiaron 23 pacientes chilenas con la presencia de Telarquia Precoz fluctuante o exagerada antes de los siete años y con la ausencia de otros signos sugerentes del Síndrome de *McCune Albright*. Del total, un 26% presentó mutación de proteína G en

sangre periférica positivo, con lo que se concluyó que el antecedente de TP fluctuante o exagerada (definida como la presencia de TP, asociada a avance de la edad ósea y aumento de la velocidad de crecimiento) debe hacer sospechar un Síndrome de *McCune Albright*. Este síndrome puede tener una evolución muy benigna en caso de formación esporádica de quistes y poco avance de edad ósea.

EL PAPEL DE LA OBESIDAD EN EL ADELANTO DE LA PUBERTAD Y LA TELARQUIA PRECOZ

En el contexto de los altos niveles de obesidad que se registran en nuestros días, existe una clara relación entre el grado de obesidad (dado por el nivel de Índice de Masa Corporal) y un inicio precoz de la pubertad (19). Existen diversas teorías que explicarían esta relación, teniendo todas como eje central el aumento de obesidad visceral y como consecuencia de esto último, insulino resistencia. La presencia de esta última lleva una disminución en la síntesis hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), con el consecuente aumento de la fracción libre de los esteroides sexuales, permitiendo su unión al receptor de estrógenos. Por otra parte, la insulino resistencia determina un aumento de la síntesis de andrógenos a nivel ovárico, así como también un aumento de los andrógenos durante la adrenarquia (fenómeno de maduración de la zona reticular de la corteza suprarrenal) (20). Esto, sumado al incremento del tejido adiposo, favorece la conversión de andrógenos a estrógenos por la enzima aromatasa (presente en el tejido adiposo y en otros tejidos periféricos), aumentando los niveles circulantes de estrógenos y su posibilidad de acción en el receptor de estrógenos (21).

TELARQUIA PRECOZ EN PACIENTES PERIPUBERALES

Un escenario clínico habitual es el encontrarse frente a casos de pacientes en etapa escolar, cercanas a la edad del inicio puberal, que consultan por TP. En un porcentaje importante de los casos, sólo se trata de una variante de la normalidad del desarrollo puberal, pero se debe ser muy acucioso en la anamnesis y el examen físico para confirmar que se trate de una variante normal y permitir un seguimiento en el tiempo.

En la tabla 1 se observan los elemento anamnésicos y del examen físico que deben ser considerados al momento de evaluar una paciente con Telarquia Precoz.

Por definición, la TP, como variante normal, se caracteriza por no presentar otros signos de desarrollo puberal (cambios en pigmentación areolar y en mucosa genital, aumento de la velocidad de crecimiento, signos de acción androgénica), así como tampoco acompañarse de un avance de la edad ósea ni de cambios ecográficos de útero y ovarios. De esta forma, son éstos los elementos que se deben evaluar para definir si se trata de una TP como variante normal o si se está ante la presencia del evento inicial de una pubertad precoz.

TABLA 1. ELEMENTOS A CONSIDERAR EN LA ANAMNESIS Y EL EXAMEN FÍSICO EN UNA PACIENTE CON TELARQUIA PRECOZ

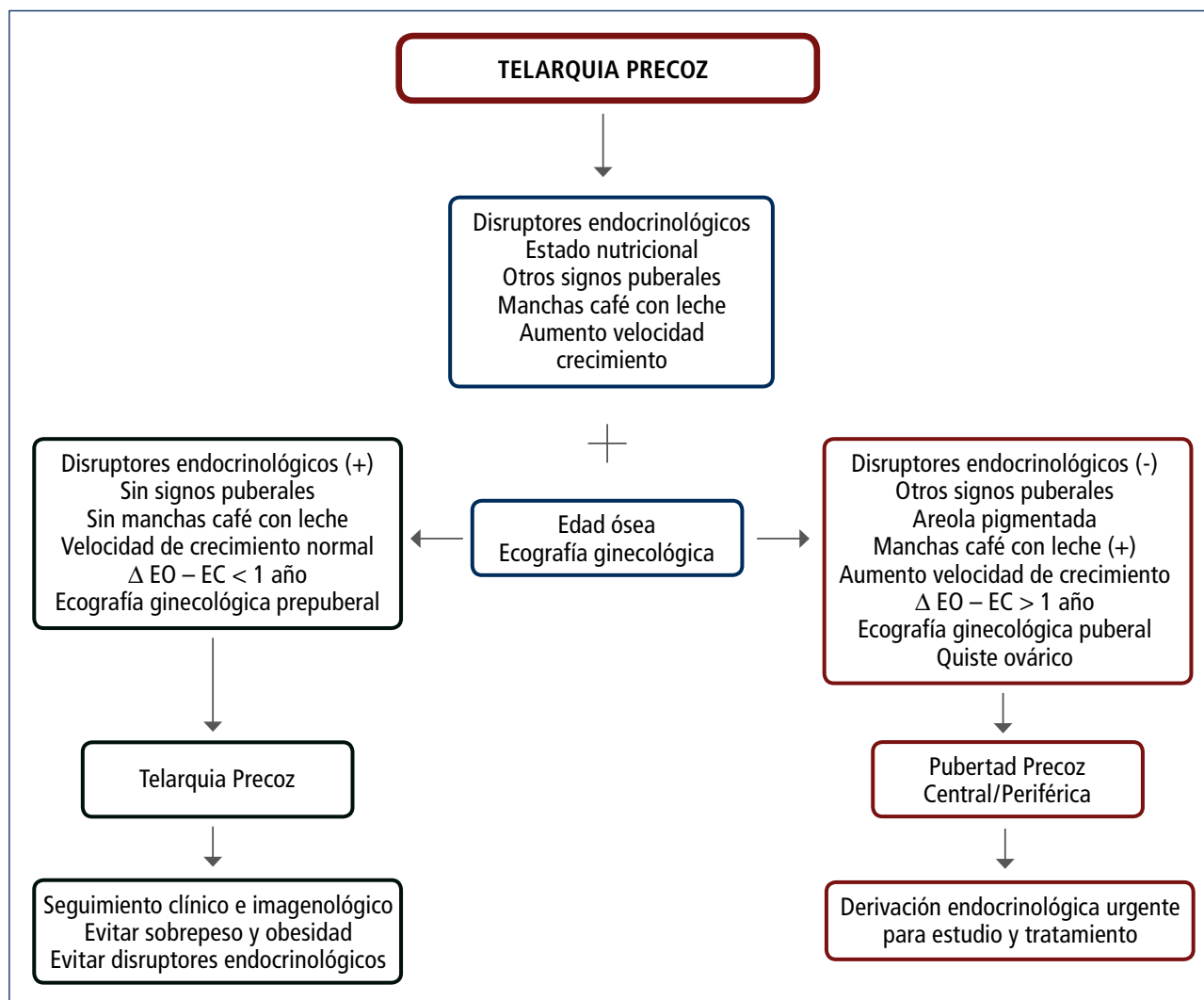
ANAMNESIS	EXAMEN FÍSICO
Antropometría al nacer	Antropometría (peso, talla e Índice de Masa Corporal)
Antecedentes mórbidos	Estado de Tanner mamario
Consumo de medicamentos	Pigmentación areolar
Exposición a disruptores endocrinológicos	Signos de exposición a andrógenos (vello axilar, acné)
Signos de exposición a andrógenos	Manchas café con leche
Evolución pondoestatural	Grado de estrogenización de mucosa genital
	Vello púbico

Es importante destacar que para una completa evaluación, es fundamental contar con una buena curva de crecimiento (que incluya el peso y talla actuales, así como también la mayor cantidad de datos antropométricos previos), ya que ellos permitirán evaluar de forma fidedigna la velocidad de crecimiento y el incremento en peso de las pacientes.

En la figura 1 se observa un algoritmo de estudio al momento de evaluar una paciente con TP.

Como coadyuvante en el estudio de las pacientes con Telarquia Precoz, la imagenología es de gran utilidad. La evaluación de la madurez ósea por medio de la edad ósea con una radiografía de carpo, es una forma práctica de evaluar la actividad estrogénica sistémica, ya que a mayor grado de actividad estrogénica, mayor cierre de los cartílagos de crecimiento y, por consiguiente, mayor avance de la edad ósea. Al mismo tiempo, la ecografía ginecológica es un elemento útil y complementario que permite evidenciar en forma accesible la acción de los estrógenos a nivel uterino y ovárico (22): diámetro longitudinal del útero mayor a 2,5 cm, predominio del diámetro del cuerpo uterino por sobre el diámetro del cuello uterino, presencia de línea endometrial y/o un volumen ovárico mayor o igual a 2 cc. Al mismo tiempo, la presencia de un quiste único o un quiste dominante debe generar la sospecha de un Síndrome de *McCune Albright*, en especial el antecedente de TP fluctuante y/o pigmentación areolar.

Ante cualquier elemento, sea clínico o imagenológico, sugerente de alguna alteración puberal, es fundamental derivar a la paciente en forma precoz al endocrinólogo, para poder hacer un estudio que permita llegar al diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado.

FIGURA 1. ALGORITMO DE ESTUDIO PARA PACIENTES CON TELARQUIA PRECOZ

$\Delta EO - EC > 1$ año: diferencia entre edad ósea y edad cronológica mayor a 1 año. Ecografía ginecológica puberal: signos ecográficos de actividad estrogénica (ver texto).

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA TELARQUIA PRECOZ

Se ha evidenciado que la TP es habitualmente un fenómeno benigno y que en una parte importante de las pacientes, el aumento de volumen mamario regresa. Sin embargo, estudios han mostrado que entre el 10 y 18,4% de las pacientes que se presentan con TP pueden evolucionar hacia una pubertad precoz central (23,24). Al mismo tiempo, se ha visto que aquellas pacientes que presentan TP a edad más temprana (antes de los dos años) tienden a regresar más frecuentemente y a progresar hacia una pubertad precoz en un menor porcentaje que las pacientes que presentan desarrollo mamario a partir de los dos años (25). Sin embargo, a pesar de los intentos realizados, hasta el minuto no existe alguna característica clínica o un examen de laboratorio o imagenológico que permita predecir qué pacientes evolucionarán hacia una pubertad precoz y quiénes no

(25,26). Es por eso que se hace fundamental el seguimiento clínico e imagenológico de las pacientes con TP, para así poder diagnosticar a tiempo un posible trastorno de la pubertad e iniciar en forma precoz el tratamiento correspondiente.

SÍNTESIS

La Telarquia Precoz es una entidad generalmente benigna, cuya manifestación en las primeras etapas de la vida se asocia a un fenómeno hormonal normal y que en etapas más avanzadas se asocia a la interrelación existente con el ambiente y el estilo de vida. Sin embargo, hay que tener en consideración diferentes elementos anamnésticos, clínicos e imagenológicos con el fin de lograr diferenciarla de la pubertad precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 5: 760-765.
2. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazolli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 173-174.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997; 99: 505-512.
4. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics.* 2010; 126: e583-e590.
5. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* 1999; 104: 936-941.
6. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009; 123: e932-e939.
7. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Sloth Mogensen S, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:137-145.
8. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary- Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:73-80.
9. Kuiri-Hänninen T, Kallio S, Seuri R, et al. Postnatal developmental changes in the pituitary ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3432-3439.
10. Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U et al. Postnatal Ovarian Activation Has Effects in Estrogen Target Tissues in Infant Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4709-4716.
11. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:63-75.
12. Henley DV, Lipson, N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. *N Engl J Med* 2007; 356: 479-85.
13. Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22: 69-77.
14. Ozen S, Darcan S. Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. *J Clin Res Ped Endo.* 2011;3:1-6.
15. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr.* 1999; 134: 190-192.
16. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:12-23.
17. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: S4-S17.
18. Román R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, Ávila A, Cassorla F. Activating GNAS Gene Mutations in Patients with Premature Thelarche. *J Pediatr.* 2004; 145: 218-222.
19. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007; 119: e624-e630.
20. Corvalán C, Uauy R, Mericq V. Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 318-325.
21. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20: 237-242.
22. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 891-898.
23. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, et al. Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child.* 1985; 60:1180-1192.
24. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21:180-183.
25. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* 2010; 156: 466-471.
26. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G et al. The Response to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test Does Not Predict the Progression to True Precocious Puberty in Girls With Onset of Premature Thelarche in the First Three Years of Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 433-439.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.