

Telarquia prematura: Aumento de la actividad estrogénica total en el plasma

Hernán García B.¹; Ronald Youlton R.²; Luis Valladares B.³; Alejandra Jara G.⁴; Andreína Cattani O.⁵; Matías Tijmes E.³; Cristián García B.⁵

Premature thelarche: evidence of increased serum total estrogenic activity

Hormone profile and pelvic ultrasonography were studied in 41 girls with premature thelarche aged 21.2 ± 9.7 months and in 39 non affected control girls of the same age and social status. Estrogenic contaminants were looked for both in girls sera and in poultry samples through serum and tissue levels of zearalenone and diethylbestrol. Total estrogenic activity was measured by radioreceptor assay. Basal serum levels of LH, FSH, prolactine and estradiol (E2) were not different between both groups. Total estrogenic activity was significantly higher in girls with thelarche (201 ± 102 vs 78 ± 20 pg E2 equivalent), turning later to similar levels than in controls in five patients in which thelarche eventually subsided. After LHRH greater FSH than LH peak response was observed (28.7 ± 17.5 U μ /ml vs 5.1 ± 2.7 U μ /ml). No differences were detected in uterine size and skeletal maturation, but a greater mean ovarian volume was seen in patients with thelarche. No estrogenic contaminants were detected in poultry samples. Partial activation of the hypothalamus-pituitary-axis, mainly through FSH secretion, might thus be the responsible of ovarian secretion of E2 or another substance with estrogenic action.

(Key words: thelarche premature, estrogens, LH, FSH, releasing hormone, gonadorelin, food contamination.)

La telarquia prematura es el crecimiento uni o bilateral del tejido mamario, de carácter benigno, sin otros signos de desarrollo sexual, que ocurre en niñas entre 6 meses y 8 años de edad¹. No se conoce exactamente su etiología y los estudios hormonales realizados no han sido concluyentes. En esta comunicación se describen las principales características de laboratorio de un grupo de 41 pacientes con telarquia, y se discuten sus posibles factores etiológicos, en especial la posibilidad de contaminación de algunos alimentos de consumo habitual por niños de esta edad.

Materiales y métodos

En un estudio colaborativo se examinaron prospectivamente 41 niñas de $21,15 \pm 9,74$ meses de edad (rango: 6 a 36 meses) que consultaron en las unidades de endocrinología pediátrica de cinco establecimientos de la ciudad de Santiago (Chile), incluyendo los hospitales Sótero del Río (sector sur oriente), Roberto del Río (sector norte), Clínico de la Universidad Católica (sector central) y las clínicas Las Condes y Santa María (sector oriente). por presentar telarquia (aumento de volumen mamario palpable mayor a 2 cm de diámetro, uni o bilateral) prematura. No se admitieron pacientes que presentaban, además, vello pubiano, aceleración del crecimiento, edad ósea adelantada o sangramiento vaginal. En todas las niñas estudiadas se registraron la historia clínica (incluyendo el antecedente de exposición a hormonas o drogas desde la vida intrauterina y la administración de substancias de uso tópico), examen físico y antropometría completa, realizados por uno de los autores. El diámetro mamario se midió con calibrador (Storme), la estatura en estadiómetro Harpenden(R) y el peso con balanza Seca(R). Además se determinó la edad ósea (mediante radiografía de mano y el método de Greulich y Pyle) y se hizo ecotomografía pelviana. ambos procedimientos fueron realizados e interpretados por un mismo observador. En la ecotomografía pelviana se usó un equipo de alta resolución Afoka 650, con transductores de 5 y 7,5 Mhz y en ella se midieron los diámetros

1. Hospital Sótero del Río. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
2. Clínica Las Condes. Departamento de Genética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
3. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).
4. Hospital Roberto del Río.
5. Hospital Clínico. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Chile.

longitudinal y anteroposterior del útero y el volumen ovárico, empleando la fórmula "volumen ovárico = (largo x ancho x alto)/2", modificada de Sample². Como grupo control para los exámenes de imágenes se eligió a 39 niñas de 20,41 ± 7,96 meses de edad, que no tenían tejido mamario palpable y debían realizarse ecografía abdominal por infección urinaria o dolor abdominal.

Las mediciones de LH, FSH, prolactina y estradiol en el plasma se realizaron por métodos de radioinmunoensayo. En todas las pacientes con telarquia prematura —no así en los controles—, se realizó además una prueba de estímulo, inyectando 100 µg del factor liberador de gonadotropinas (LHRH, Elea), tomando muestras de sangre para medir FSH y LH basales y 30, 60, 90 y 120 minutos después. Asimismo se determinaron niveles plasmáticos de zearalenona y dietilbesterol; separándolos previamente mediante cromatografía en placa fina (CPF). La actividad estrogénica total en el plasma se midió a través del método de ensayo de radioreceptor (RRA)^{3,4}.

El grupo control para las determinaciones hormonales estuvo constituido por 18 niñas sin telarquia, de la misma edad (21,48 ± 10,33 meses) y nivel socioeconómico, elegidas al azar entre niñas hospitalizadas para cirugía electiva, que debían someterse a extracción de sangre para exámenes preoperatorios. En cinco pacientes con telarquia prematura, en quienes eventualmente desapareció el brote mamario, se midió nuevamente actividad estrogénica total en plasma.

Se estudió además la presencia de dietilbesterol, zearalenona (toxina de efecto estrogénico producida por un hongo que puede desarrollarse en el maíz), y actividad estrogénica total (RRA) en plasma y tejidos de pollo. Para ello se revisaron pollos de 30-35 días de edad (machos y hembras Broiler) obtenidas directamente de distintos productores avícolas del país. Estos se mantuvieron por 24 horas en vivero, alimentados con su fórmula habitual y posteriormente fueron sacrificados por decapitación. Las muestras de sangre (12 ml) fueron recolectadas en tubos heparinizados, a partir de las cuales se aisló el plasma utilizado en los análisis posteriores. De las mismas aves se obtuvo muestras de tejido (100 g de músculo y de grasa). Además se analizaron muestras de aves provenientes de músculo, grasa y distintos órganos, adquiridas en diferentes supermercados de la Región Metropolitana. La medición de hormonas en los tejidos se realizó de acuerdo al método de Verbeke modificado⁴.

En el análisis estadístico se empleó la prueba de Student, considerando significativo un valor $p < 0,05$, excepto en la comparación de la actividad estrogénica en el plasma de las niñas en las que desapareció la telarquia, donde se aplicó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados

Los niveles basales de LH, FSH, prolactina y estradiol no mostraron diferencias significativas entre las pacientes con telarquia prematura y las niñas control (tabla 1). Asimismo, la relación LH/FSH basal fue similar en las niñas con o sin

telarquia prematura (0,37 ± 0,23 vs. 0,38 ± 0,87). La respuesta al estímulo con LHRH fue predominantemente de FSH, con escasa variación de LH. Las relaciones basal y máxima LH/FSH en pacientes con telarquia prematura fueron inferiores a 0,4 (tabla 2), siendo sospechosa de pubertad precoz una relación superior a 0,66⁵. La actividad estrogénica total expresada como pg equivalentes de estradiol, fue significativamente mayor en las pacientes con telarquia prematura, con respecto a los controles, existiendo, sin embargo, sobreposición de valores en dos casos. En cinco pacientes con telarquia prematura, en cuyo seguimiento se constató regresión de la telarquia, la medición subsiguiente de actividad estrogénica dio resultados significativamente menores que la inicial y muy parecidos a los de las niñas controles (tabla 3).

El tamaño del útero no mostró diferencias entre pacientes con telarquia prematura y controles. El volumen medio de los ovarios fue mayor en pacientes con telarquia prematura, pero la diferencia no fue significativa. No se detectaron quistes ováricos o folículos mayores a 0,8 cm de diámetro (tabla 4).

La actividad estrogénica en tejidos de pollo (tabla 5) estaba dentro de los márgenes de las recomendaciones de FAO⁶.

Tabla 1

Concentraciones hormonales basales en niñas con telarquia y controles

	n	Estradiol (pg/ml)	Prolactina (ng/dl)	FSH (µU/ml)	LH (µU/ml)
Telarquia	41	28,5 ± 11,5	20,7 ± 15,6	2,7 ± 1,4	0,8 ± 0,4
Controles	18	30,6 ± 12,1	20,3 ± 11,6	1,9 ± 1,1	0,4 ± 0,4
		ns	ns	ns	ns

Tabla 2

Respuesta a la estimulación con LHRH en 41 niñas con telarquia prematura

Tiempo (min)	FS (Uµ/ml)	LH (Uµ/ml)	Relación FSH/LH (µU/ml)
-15	2,72 ± 1,40	0,82 ± 0,48	0,37 ± 0,23
0	2,40 ± 1,25	0,77 ± 0,52	
30	20,11 ± 14,02	5,04 ± 3,05	
60	28,74 ± 17,59	5,01 ± 2,75	0,28 ± 0,19
90	28,39 ± 18,10	3,71 ± 1,75	

Tabla 3

Actividad estrogénica total en plasma en niñas con telarquia prematura, controles y en las pacientes en que la telarquia remitió (Ex)

		Actividad estrogénica (RRE) (pg E2 equiv/ml)	Márgenes
Telarquia	25	201,12 ± 102,37*	(89-493)
Controles	9	78,83 ± 20,56	(43-121)
Ex-telarquia	5	75,66 ± 8,59	(62- 89)

* = p < 0,01

Tabla 4

Ecografía pelviana en niñas con y sin telarquia prematura

	n	Long. útero (cm)	Diám. útero (cc)	Vol. ovario (cm)
Telarquia	41	2,97 ± 0,36	0,64 ± 0,14	0,74 ± 0,37
Controles	39	2,68 ± 0,28	0,60 ± 0,15	0,54 ± 0,24
		ns	ns	ns

Long: longitud Diám: diámetro Vol: volumen

Tabla 5

Actividad estrogénica total en 25 muestras de tejidos de pollo

	Actividad estrogénica (ng/g de tejido)
Músculo	0,187 ± 0,023
Grasa	0,295 ± 0,043
Hígado	0,306 ± 0,051

Comentario

El desarrollo mamario es el primer signo puberal en las niñas y ocurre, en promedio, a los 10,9 años⁷. Se considera que es precoz si aparece antes de los 8 años (-2,5 DE del promedio), lo que plantea el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz y telarquia aislada (la que no progresa al desarrollo puberal completo). La telarquia prematura es benigna, afecta predominantemente a niñas menores de tres años, es un motivo de consulta relativamente frecuente. No se conoce su causa. Los mecanismos etiopatogénicos sugeridos incluyen el aumento de la

concentración de estrógenos plasmáticos (E2), debido a secreción ovárica transitoria⁷ o administración de hormonas por vía exógena⁸⁻¹¹; estrógenos totales normales con aumento de estrógenos libres debido a disminución de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SBG)⁷; aumento de la sensibilidad del tejido mamario a concentraciones fisiológicas de estrógenos (en la mayoría de las afectadas los niveles circulantes de E2 son normales)¹¹; exceso fisiológico de andrógenos suprarrenales, cuya aromatización a estrógenos, podría explicar el desarrollo mamario precoz¹². No ha sido posible, por otra parte, confirmar que drogas empleadas por la madre durante el embarazo (p.e. anticoncepcionales orales) estén involucrados. Entre las causas exógenas, la más discutida ha sido la contaminación de alimentos con hormonas estrogénicas. En Puerto Rico, Italia y Estados Unidos se ha encontrado indicios que sugieren que la ingestión de carne de vacuno contaminada con compuestos anabolizantes implantados en estos animales (zeranol, trembolona o compudose (R))¹² o de pollo, en cuya crianza podría haberse utilizado estrógenos o sustancias con acción estrogénica⁹⁻¹¹, serían responsables de la aparición de telarquia en determinadas zonas geográficas. La zearalenona toxina con efecto estrogénico derivada del *Fusarium*, un hongo que puede desarrollarse en los depósitos de maíz, fuente habitual del alimento de las aves, es una fuente potencial de contaminación.

En la denominada "epidemia" de telarquia descrita en Puerto Rico¹¹ un tercio de los 482 casos estudiados tenía estrógenos plasmáticos aumentados, ovarios de mayor volumen que lo esperado y quistes ováricos. Habiéndose descartado trastornos endocrinológicos, se planteó la posibilidad de contaminación alimentaria por anabólicos, pues se encontró aumento de la actividad estrogénica en diferentes tipos de carnes analizadas por estudio de receptor citosólico, si bien no fue posible identificar exactamente a la sustancia responsable. Por otra parte el dietilbestrol fue responsable del desarrollo precoz, en 7 niños (4 mujeres y 3 varones) tratados por tuberculosis en San Francisco, EUA, donde, por error, se contaminó la isoniazida con este producto. Las niñas sufrieron telarquia, pigmentación aerolar y sangramiento vaginal, los varones ginecomastia y, en dos pacientes (un varón de 9 años y una niña de 10), se inició precozmente la

pubertad¹⁴. La pigmentación areolar, constante en aquellos casos, no se registró en las niñas de nuestra serie.

En nuestro estudio no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de prolactina, FSH, LH, o estradiol entre pacientes y controles, sin embargo, la actividad estrogénica medida por RRA fue cuatro veces mayor en las niñas con telarquia prematura y descendió a valores similares que en los controles en los casos en cuyo seguimiento se comprobó desaparición posterior de la telarquia. También en ellas la respuesta de la FSH al factor liberador fue exagerada, lo que difiere de lo descrito en niñas normales y con pubertad precoz^{15, 16}. La respuesta de LH a LHRH en niñas con telarquia prematura es como en las normales, pero la de FSH es igual que en las que sufren de pubertad precoz, sugiriendo que en telarquia prematura habría una activación parcial del eje hipotálamo hipofisiario y gonadal que sólo afectaría a la hormona folículo estimulante¹⁷⁻¹⁹. Las concentraciones de FSH son, desde la primera semana de vida, mayores en las niñas que en los varones, alcanzan su máximo alrededor de los tres meses de edad, luego descienden lentamente a lo largo de los primeros dieciocho meses, alcanzando las tasas bajas y estables del período prepuberal. Otro tanto ocurre con los estrógenos plasmáticos¹⁸. La secreción nocturna de FSH aumenta en niñas con telarquia prematura, mientras en las niñas normales esto ocurre sólo inmediatamente antes de la pubertad.

Por lo expuesto anteriormente es posible postular que, durante los primeros años de vida en la mujer, habría un estado de resistencia fisiológica para una mayor actividad estrogénica FSH dependiente, que —en condiciones normales— impediría las manifestaciones de una precocidad sexual. La telarquia prematura podría ser considerada entonces como una forma de precocidad sexual incompleta, resultante de una alteración transitoria de esta resistencia fisiológica en el eje hipotálamo, hipófisis y ovario.

La mayor respuesta de FSH y el aumento del volumen ovárico en las pacientes con telarquia prematura de esta serie, si bien no eran estadísticamente significativos, junto con el aumento de la actividad estrogénica, sugieren fuertemente activación parcial del eje hipotalámico, hipofisiario y gonadal, predominantemente para FSH, lo que podría explicar la consecuente pro-

ducción endógena, probablemente ovárica, de E2 u otra sustancia no detectada por el RIA para estradiol, pero con actividad estrogénica al método de RRA. También puede postularse que una activación gonadal primaria, capaz de producir sustancias con acción estrogénica, pudiese sensibilizar el hipotálamo y la hipófisis, facilitando la secreción parcial de FSH. El hecho que no varíen las concentraciones de estradiol en ambos grupos puede deberse a que el RIA para E2 no tiene la sensibilidad y la precisión requeridas para las concentraciones existentes en las pacientes. El RRA es un método más sensible, capaz de detectar bajas concentraciones de E2 y de otras sustancias con actividad estrogénica.

La posibilidad que sustancias exógenas con actividad estrogénica fuesen responsables del desarrollo mamario, haría sospechar contaminación de alimentos habituales en los niños, pero ello parece poco probable ante la activación parcial del eje y el aumento de volumen de los ovarios y la ausencia de actividad estrogénica anómala en las muestras obtenidas de las aves de cocina. No obstante, se requeriría el análisis de mayor número de muestras y otros alimentos infantiles para obtener conclusiones más definidas sobre este punto.

La confirmación de la desaparición de la actividad estrogénica total, medida por RRA, junto con la de la telarquia, aun cuando el número de estas pacientes es bajo, es muy significativa y permite plantear una relación causa efecto entre ambas variables.

La ecografía pelviana es muy útil para estudiar la telarquia y descartar la pubertad precoz, trastorno en el cual la longitud del útero es mayor a 4,5 cm y el volumen ovárico supera los 2 cm cúbicos. Lamentablemente hay muy pocos informes que comparan los resultados de la ultrasonografía pelviana entre niñas normales y con telarquia o pubertad precoz que permitan una adecuada orientación^{15, 21}.

La ausencia de cambios en los niveles de prolactina en nuestros casos, coincide con otras series en las que, además, ella no aumentó después de estímulos con TRH, indicando que no juega ningún rol en la patogenia de la telarquia prematura^{18, 22}.

A pesar que la telarquia prematura continuó siendo, en muchos aspectos, un misterio, cuya etiopatogenia específica no se conoce, se demuestra que en las niñas afectadas hay activa-

ción parcial del eje hipotalámico, hipofisario y gonadal a predominio de FSH y actividad estrogénica plasmática total aumentada, no siendo posible concluir sobre cuál de estos fenómenos ocurre en primer lugar.

Resumen

Con el propósito de estudiar las causas de la telarquia prematura (telarquia), se comparó el perfil hormonal y las características de los genitales internos mediante ultrasonografía pelviana en 41 niñas afectadas, de $21,15 \pm 9,74$ meses de edad y en 31 controles de la misma edad y nivel socioeconómico y se buscó contaminación de los alimentos con zearalenona y dietilbestrol por cromatografía en capa delgada. La actividad estrogénica total en el plasma de las niñas, así como plasma y tejidos de pollo, se midió por el método de radioreceptor (RRA). Las concentraciones basales de LH, FSH, prolactina y estradiol eran similares en pacientes y controles. La actividad estrogénica total fue significativamente mayor en las niñas con telarquia (201 ± 102 vs. 78 ± 20 pg E2 equivalente) y descendió a niveles similares que en los controles (75 ± 8 pg E2) al desaparecer la telarquia. La respuesta a LHRH en pacientes con telarquia fue mayor para FSH ($28,7 \pm 17,5$ U μ /ml) que para LH ($5,01 \pm 2,7$ U μ /ml). El tamaño del útero y la maduración ósea fueron similares en ambos grupos, pero el volumen ovárico medio fue mayor en pacientes con telarquia. No se detectaron contaminantes exógenos en la sangre de las niñas y los tejidos de 25 pollos. La actividad estrogénica en el plasma de las aves cumplía las recomendaciones internacionales (FAO). La respuesta de FSH al factor liberador, el mayor volumen ovárico y el aumento de la actividad estrogénica sugieren activación parcial del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal de predominio FSH en las niñas con telarquia prematura.

(Palabras clave: telarquia prematura, estrógenos, LH, FSH, hormona liberadora, gonadorelina, contaminación de alimentos.)

Referencias

1. Wilkins S: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Third edition, Springfield: Thomas, 1965: 206.

2. Sample WF, Lippe B, Gypas MT: Gray scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477-83.
3. Scatchard G: The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann N Y Acad Sci* 1949; 51: 660-672.
4. Verbeke R: Sensitive multi-residue method for detection of anabolics in urine and tissues of slaughtered animals. *Journal of Chromatography* 1979; 177: 69-84.
5. Oerter KE, Uriarte M, Rose SR, Burnes KM, Cutler GB: Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 71: 1251-1258.
6. Ferrando R.: Alimentos tradicionales y no tradicionales. Roma. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), 1980.
7. Escobar ME, Rivarola C, Bergadá C: Plasma concentration of 17-B estradiol in premature thelarche and in different types of sexual precocity. *Acta Endocrinol* 1976; 81: 351.
8. Fara G, Del Corvo G, Bermuzzi S et al.: Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet* 1979; 11: 295-297.
9. Montague-Brown K: Premature thelarche in Puerto Rico (letter). *Am J Dis Child* 1987; 141: 1250-1251.
10. Nizzoli G, Del Corvo G, Fara GM, Chiumello G: Gynaecomastia and premature thelarche in a school children population of northern Italy. *Acta Endocrinol (Copenh) (Suppl)* 1986; 279: 227-231.
11. Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Conde de Borrego L: An epidemic of precocious development in Puerto Rico's children. *J Pediatr* 1985; 107: 393-396.
12. Landier F, Chaussain JL, Job JC: Isolated breast prematurity in young girls. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40: 549-552.
13. Chasalow FI, Granoff AB, Tse TF, Blethen SL: Adrenal steroid secretion in girls with pseudoprecocious puberty due to autonomous ovarian cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 828-834.
14. Weber W, Grossmann M, Thom J, et al.: Drug contamination with diethylbestrol. *New Engl J Med* 1963; 268: 411-415.
15. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CG: Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 190-194.
16. Pescovitz OH, Hench KD, Burnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr.: Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 474-479.
17. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, Cives C, Finocchi G, Maciucci M, Mancuso G, Boscherini B: Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1180-1182.
18. Beck W, Wuttke W: Diurnal variations of plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin in boys and girls from birth to puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 635-639.

19. *Ittcki A, Prager Lewin R, Kauti R, Kaufman H, Schachter A, Laron Z*: Premature thelarche natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 756-762
20. *Beck W, Stubbe S*: Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche. *Eur J Pediatr* 1984; 141: 168-170.
21. *Shawker TH, Comite F, Rieth KG, Dwyer AJ, Cutler GB Jr, Loriaux DL*: Ultrasound evaluation of female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1984; 3: 309-316.
22. *Abe K, Matsuura N, Nohara Y, Fujita H, Fujieda K, Kato T, Mikami Y*: Prolactine response to thyrotropin-releasing hormone in children with gynecomastia, premature thelarche and idiopathic precocious puberty. *J Exp Med* 1984; 142: 283-288.

Esta publicación está disponible en copias de microfilms de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms International
300 North Zeeb Road
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through

*University Microfilms International,
300 North Zeeb Road,
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.*