



ARTIGO ORIGINAL

# Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty<sup>☆</sup>



Yue-Qin Xu<sup>a,b</sup>, Gui-Mei Li<sup>a,\*</sup> e Yan Li<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Department of Pediatrics, 9677 Jinshi Road, Jinan 250014, China

<sup>b</sup> Shandong Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Department of Children Healthcare, 16766 Jinshi Road, Jinan 250014, China

Recebido em 9 de dezembro de 2016; aceito em 15 de fevereiro de 2017

## KEYWORDS

Central precocious puberty;  
Bone age;  
Luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test;  
Growth velocity

## Abstract

**Objective:** Diagnosis of central precocious puberty has always been challenging in clinical practice. As an important method in the diagnosis of central precocious puberty, luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test is complex and time-consuming. In many cases, clinical traits are inconsistent with luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test results, therefore not reliable for diagnosis. In this study, the authors intended to find an indicator that predicts the results of the luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test among subjects with early pubertal signs.

**Methods:** Cases of 382 girls with early breast development before 8 years old and luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test before 9 years old were included and underwent follow-up tests. Patients with peak luteinizing hormone level  $\geq 5$  IU/L were considered positive in the luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test. Anthropometric data, body mass index, bone age evaluation, blood hormones levels of luteinizing hormone, estradiol, follicle-stimulating hormone, and uterine and ovarian volumes were analyzed.

**Results:** Subjects with positive results in the initial test demonstrated early bone maturation, accelerated growth, and elevated basal blood luteinizing hormone, estradiol, and follicle-stimulating hormone levels, when compared with subjects with negative results in the initial test. Subjects with positive results in the follow-up test presented a more advanced bone age and more accelerated linear growth, when compared with subjects with negative results in the follow-up test.

**Conclusions:** According to the statistical analysis, advanced bone age is the most effective predictor of the result of luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.010>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Xu Y-Q, Li G-M, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. J Pediatr (Rio J). 2018;94:69–75.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [liguimei0531@126.com](mailto:liguimei0531@126.com) (G. Li).

**PALAVRAS-CHAVE**

Puberdade precoce central;  
Idade óssea;  
Teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante;  
Velocidade de crescimento

**Idade óssea avançada como um indicador de facilitação do diagnóstico de puberdade precoce****Resumo**

**Objetivo:** O diagnóstico da puberdade precoce central sempre foi complicado na prática clínica. Como um importante método no diagnóstico de puberdade precoce central, o teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante é complexo e demorado. Em muitos casos, as características clínicas são incompatíveis com os resultados do teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante e, assim, não são confiáveis para o diagnóstico. Neste estudo, visamos constatar um indicador que previsse os resultados do teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante entre indivíduos com sinais puberais precoces. **Métodos:** Foram incluídos casos de 382 meninas com desenvolvimento precoce das mamas antes dos 8 anos de idade e teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante antes dos 9 anos e elas foram submetidas a testes de acompanhamento. Os resultados das pacientes com nível máximo de hormônio luteinizante  $\geq 5$  IU/L foram consideradas positivas no teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante. Foi feita uma análise dos dados antropométricos, do índice de massa corporal, da avaliação da idade óssea, dos níveis sanguíneos de hormônio luteinizante, volumes uterinos e ovarianos de estradiol (E2) e do hormônio folículo-estimulante.

**Resultados:** Os indivíduos com resultado positivo no teste inicial demonstraram maturação precoce do osso, crescimento acelerado e níveis sanguíneos elevados de hormônio luteinizante, estradiol e hormônio folículo-estimulante, em comparação aos indivíduos com resultados negativos no teste inicial. Os indivíduos com resultados positivos no teste de acompanhamento apresentaram um maior avanço na idade óssea e crescimento linear mais acelerado, em comparação aos indivíduos com resultados negativos no teste de acompanhamento.

**Conclusões:** De acordo com a análise estatística, a idade óssea avançada é o indicador mais efetivo do resultado do teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante. © 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A puberdade precoce (PP) é o início da puberdade antes dos oito anos em meninas ou nove anos em meninos.<sup>1</sup> Na maior parte dos casos, a PP é um resultado da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), é também chamada de puberdade precoce central (PPC). A PPC geralmente é idiopática, exceto quando há causas identificáveis (por exemplo, tumores, hidrocefalia, lesões cerebrais ou trauma craniano).<sup>2</sup> A maturação óssea precoce, o crescimento linear acelerado e alterações na ultrassonografia pélvica (USG), inclusive alterações anormais no volume ovariano, uterino e adrenal, geralmente estão presentes na PP,<sup>3,4</sup> além de outras características sexuais secundárias, como crescimento precoce dos pelos pubianos.<sup>5</sup> A PPC pode levar ao fechamento precoce da epífise, que consequentemente resulta em redução de estatura, entre outros impactos como estresse psicológico.<sup>6</sup> As literaturas relataram que as meninas com desenvolvimento puberal precoce apresentaram mais comportamentos problemáticos, em comparação com seus pares.<sup>7</sup> Assim, é muito importante haver uma avaliação detalhada do desenvolvimento puberal nas meninas com suspeita de PP e, caso seja feito um diagnóstico, deve-se iniciar um tratamento adequado.

A telarca prematura (TP) é definida pelo desenvolvimento isolado do tecido mamário, com outros sinais de maturação sexual, que normalmente acontece nos primeiros quatro

anos de vida. Na maior parte dos casos, a TP é vista como uma variação no desenvolvimento físico normal e não é considerada patológica.<sup>8,9</sup> As crianças com TP não apresentam sinais de aumento no crescimento nem maturação óssea avançada, com nível normal de gonadotropina basal e E2.<sup>10,11</sup> Com uma prevalência de 4,7%, a causa da telarca prematura é, em grande parte, desconhecida; 2-13% dos casos de TP podem progredir para PPC;<sup>12-14</sup> portanto, deve ser feita uma avaliação cuidadosa com relação às características clínicas, à idade óssea e às concentrações de gonadotropina basal e estimulada dos casos de TP.

O teste de estimulação do LH é um teste assistido que verifica a atividade do eixo HPG e diferencia os casos de PPC dos casos de TP. Para crianças com progressão precoce de sinais puberais, crescimento linear acelerado e maturação óssea precoce, é feito um diagnóstico de PPC quando confirmada a ativação prematura do eixo HPG.<sup>15</sup> Contudo, o teste de estimulação do LHRH exige um procedimento de amostragem complexo que dura um bom tempo e, às vezes, vários testes são necessários antes que um diagnóstico de PPC possa ser feito.<sup>9,13</sup> Foi relatado que a mensuração do nível de LH de duas amostras ao ponto de 45 minutos é necessária para um diagnóstico preciso de PPC.<sup>9</sup> Neste estudo, visamos a encontrar um indicador laboratorial ou clínico que preveja um resultado positivo no teste de estimulação do LHRH, pois conhecer esses indicadores pode facilitar o diagnóstico de PPC.

Aqui, os parâmetros clínicos e laboratoriais dos indivíduos com sinais puberais precoces são perfilados e comparados. Parâmetros relevantes foram correlacionados com os resultados do teste de estimulação do LHRH inicial e de acompanhamento para encontrar o indicador mais significativo.

## Métodos

### Indivíduos

Foram selecionadas para a pesquisa 382 meninas encaminhadas ao Hospital Shandong Provincial afiliado à Shandong University entre abril de 2010 e maio de 2015 para avaliação de suspeita de PP. Os pacientes selecionados para o estudo atenderam aos seguintes critérios: a) sexo feminino com desenvolvimento prematuro das mamas (estágio Tanner  $\geq$  B<sub>2</sub>) antes dos oito anos; b) idade óssea  $\geq$  1 ano acima da idade cronológica (IC); c) teste de estimulação do LHRH positivo antes dos nove anos; d) cada caso foi submetido a acompanhamento ( $\geq$  6 meses), cada caso deve ser acompanhado acima dos nove anos. Os pacientes com histórico de doenças endócrinas e lesões intracranianas foram excluídos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Pesquisa Clínica do Hospital Shandong Provincial afiliado à Shandong University. O consentimento informado foi obtido de cada responsável pela criança participante do estudo.

Foi feito diagnóstico de PPC quando: 1) houve apresentação de maturação sexual secundária abaixo dos oito anos; 2) idade óssea avançada; 3) nível máximo de LH  $\geq$  5 IU/L durante o teste de estimulação do LHRH. Os indivíduos foram agrupados de acordo com os resultados dos testes de estimulação do LHRH iniciais e de acompanhamento.

### Métodos

Os parâmetros de idade cronológica (IC), idade óssea (IO), peso, estatura, IMC e laboratoriais foram coletados no início do teste de estimulação do LHRH. O peso corporal e a estatura foram apresentados como escore de desvio-padrão (EDP). A velocidade de crescimento em seis meses foi determinada como aumento da estatura a partir do dia em que o teste de estimulação do LHRH (injeção de gonadorelina) foi feito. A proporção de velocidade de crescimento foi determinada por: aumento da estatura em seis meses dos indivíduos/incremento na altura das meninas chinesas no período de seis meses. O teste de estimulação do LHRH de acompanhamento foi feito a cada três ou seis meses de acordo com a velocidade de crescimento e a progressão puberal.

A avaliação do desenvolvimento das mamas foi feita com a escala de Tanner. A idade óssea foi determinada com o método Greulich-Pyle (com radiografia do pulso e da mão esquerda). A altura adulta prevista (AAP) foi medida com o método de Bayley-Pinneau, após a dedução da estatura média de mulheres chinesas de 20 anos (161,2 cm).

O nível sanguíneo do FSH e do LH foi determinado com kits de ensaio imunofluorimétrico (Roche®, FIA, IFMA, IN, EUA). A imunização por eletroquimioluminescência (Roche®, Cobas e601, IN, EUA) foi aplicada para avaliar os marcadores de tumor, inclusive alfa-fetoproteína (AFP) e gonadotrofina

coriônica humana (HCG). O nível sanguíneo de E2 foi determinado com os kits de radioimunoensaio (Cisbio Bioassays, França). No teste de estimulação do LHRH, amostras de sangue foram coletadas aos 30, 60 e 90 minutos após a administração do LHRH (100  $\mu$ g) e submetidas ao teste de LH e FSH. Os resultados das pacientes com nível máximo de LH  $\geq$  5 IU/L foram considerados positivos no teste de estimulação do LHRH.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis categóricas foram expressas como frequência e percentuais. O teste *t* de Student foi feito nas variáveis contínuas e foram feitos testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher nas variáveis categóricas. Uma análise de regressão logística binária e uma análise de regressão linear foram feitas para avaliar os indicadores significativos que podem prever os resultados do teste de estimulação do LHRH. Uma curva ROC também foi criada para obter o valor de corte da IO-IC na previsão diagnóstica de PPC. Todos os testes significativos foram bicaudais,  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram feitas com o *software* SPSS (SPSS, estatística para Windows, Versão 17.0. Chicago, EUA).

## Resultados

### Características clínicas e auxológicas dos indivíduos

Foram investigadas 382 meninas e as características clínicas e auxológicas dos indivíduos foram mostradas na [tabela 1](#) da seguinte forma: a idade cronológica dos indivíduos foi  $7,8 \pm 0,6$  anos no teste de estimulação do LHRH inicial; a idade óssea dos indivíduos foi  $9,3 \pm 0,8$  anos; o avanço da idade óssea (IA-IC) foi  $22,5 \pm 5,4$  meses; o peso foi  $1,4 \pm 0,4$ ; o EDP da altura dos indivíduos foi  $1,6 \pm 0,6$ ; a velocidade de crescimento em seis meses foi  $3,7 \pm 0,7$  cm; o IMC foi  $18,7 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>.

### Análise das características clínicas e laboratoriais

Foram diagnosticados 237 indivíduos com PPC de acordo com o teste de estimulação do LHRH inicial e agrupados no

**Tabela 1** Características básicas dos indivíduos

Características	Indivíduos (n = 382)
Idade óssea (anos)	$9,3 \pm 0,8$
Idade cronológica (anos)	$7,8 \pm 0,6$
(IO-IC) (meses)	$22,5 \pm 5,4$
EDP da altura	$1,6 \pm 0,6$
EDP do peso corporal	$1,4 \pm 0,4$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$18,7 \pm 2,9$
Velocidade de crescimento (cm/6 meses)	$3,7 \pm 0,7$
Nível máximo de LH (IU/L)	$5,7 \pm 2,8$

EDP, escore de desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; IO-IC, a diferença entre a idade óssea e a idade cronológica. Dados apresentados como média  $\pm$  DP.

**Tabela 2** Características clínicas e bioquímicas dos participantes no teste de estimulação do LHRH inicial (n = 382)

Características	Grupo CN inicial (n = 145)	Grupo de PPC inicial (n = 237)	Valor de p
Idade óssea (anos)	9,1 ± 0,7	10,4 ± 0,9	< 0,001
Idade cronológica (anos)	7,7 ± 0,7	7,9 ± 0,9	0,02
IO-IC (meses)	20,1 ± 6,9	23,7 ± 7,5	< 0,001
EDP da altura	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,7	0,15
EDP do peso corporal	1,5 ± 0,9	1,3 ± 0,9	0,04
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,2 ± 3,7	18,1 ± 3,4	0,003
Velocidade de crescimento (cm/6 meses)	3,3 ± 0,6	4,2 ± 0,8	< 0,001
Proporção de velocidade de crescimento	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3	< 0,001
LH (IL/L)	0,8 ± 0,1	1,3 ± 0,2	< 0,001
FSH (IU/L)	1,7 ± 0,6	2,5 ± 0,8	< 0,001
E2 (pg/mL)	9,6 ± 3,6	11,2 ± 4,7	< 0,001
IGF-1 (ng/mL)	237,1 ± 52,3	327,4 ± 62,5	< 0,001
HCG (mIU/mL)	0,3 ± 0,06	0,3 ± 0,05	> 0,99
AFP (ng/mL)	3,5 ± 2,5	3,7 ± 2,9	0,49
Nível máximo de LH (IL/L)	2,8 ± 0,7	7,5 ± 2,1	< 0,001

AFP, alfa-fetoproteína; CN, controle negativo; E2, estradiol; EDP, escore de desvio padrão; FSH, hormônio foliculo-estimulante; HCG, gonadotrofina coriônica humana; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IMC, índice de massa corporal; IO-IC, diferença entre a idade óssea e a idade cronológica; LH, hormônio luteinizante; PPC, puberdade precoce central. Dados apresentados como média ± DP.

grupo de PPC, 145 indivíduos com resultados negativos foram tratado como controle negativo (grupo CN). Conforme mostrado na [tabela 2](#), idade óssea (10,4 ± 0,9 anos para o grupo de PPC e 9,1 ± 0,7 anos para o grupo CN, p < 0,001) e idade cronológica (7,9 ± 0,9 anos para o grupo de PPC e 7,7 ± 0,7 anos para o grupo CN, p < 0,02) maiores foram observadas entre os grupos de PPC e CN. Além disso, foi encontrado IMC significativamente menor (18,1 ± 3,4 kg/m<sup>2</sup> para o grupo de PPC e 19,2 ± 3,7 kg/m<sup>2</sup> para o grupo CN, p = 0,003), IO-IC maiores (23,7 ± 7,5 meses para o grupo de PPC e 20,1 ± 6,9 meses para o grupo CN, p < 0,001), maior velocidade de crescimento do período de seis meses (4,2 ± 0,8 cm para o grupo de PPC e 3,3 ± 0,6 cm para o grupo CN, p < 0,001) e maior proporção de velocidade de crescimento (1,4 ± 0,3 para o grupo de PPC e 1,1 ± 0,2 para o grupo CN, p < 0,001) nos indivíduos com diagnóstico de PPC, em comparação com o grupo CN. Além disso, foram detectadas maior concentração basal de LH, concentrações sanguíneas basais de FSH, E2 e IGF-1 no grupo de PPC, em comparação com o grupo de CN. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos em termos de estatura e níveis sanguíneos de AFP e HCG.

### Testes de estimulação do LHRH de acompanhamento

As 145 meninas com resultados negativos no teste de estimulação do LHRH inicial foram submetidas aos testes de estimulação do LHRH de acompanhamento. Dentre os 145 indivíduos, 42 foram diagnosticados com PPC nos testes de estimulação do LHRH de acompanhamento (grupo positivo de acompanhamento) e 103 meninas apresentaram resultados negativos (grupo negativo de acompanhamento). Foram encontradas maior idade óssea (9,5 ± 0,8 anos para o grupo positivo de acompanhamento e 9,1 ± 0,7 anos para o grupo negativo de acompanhamento, p < 0,005), maior IO-IC (22,8 ± 6,8 meses para o grupo positivo de acom-

panhamento e 19,5 ± 6,4 meses para o grupo negativo de acompanhamento, p = 0,006), maior velocidade de crescimento durante seis meses (3,5 ± 0,9 cm para o grupo positivo de acompanhamento e 3,1 ± 0,8 cm para o grupo negativo de acompanhamento, p = 0,009) e proporção de velocidade de crescimento (1,2 ± 0,4 para o grupo positivo de acompanhamento e 1,0 ± 0,2 para o grupo negativo de acompanhamento, p < 0,001), em comparação com os indivíduos com resultado positivo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos em termos de IMC, EDP do peso corporal, EDP da estatura, concentrações sanguíneas basais de E2 e sanguínea de IGF-1 e os níveis sanguíneos de AFP e HCG ([tabela 3](#)). Usamos os dados de IO-IC do teste inicial para criar uma curva ROC e criamos uma área abaixo da curva ROC de 0,605 (0,605 ± 0,03). O tempo de 19,5 meses como valor de corte de IO-IC apresentou uma sensibilidade de 0,7 e uma taxa de falso positivo de 0,53 na previsão de diagnóstico de PPC no acompanhamento.

### Análise de regressão logística binária

Foi criado um modelo de regressão logística binária para analisar os parâmetros relevantes, como IO-IC, EDP do peso corporal IMC, proporção da velocidade de crescimento, concentrações sanguíneas basais de E2, LH e FSH e sanguíneas de IGF-1 para avaliar os indicadores significativos que podem prever os resultados do teste de simulação do LHRH. De acordo com a análise de regressão logística binária, quatro parâmetros foram associados aos resultados do teste de estimulação do LHRH no teste de estimulação do LHRH inicial: IO-IC (RC, 5,62; IC de 95%, 3,08-8,96; p < 0,001), proporção da velocidade de crescimento (RC, 3,63; IC de 95%, 2,17-5,34; p < 0,001), nível sanguíneo basal de FSH (RC, 2,11; IC de 95%, 1,52-3,49; p < 0,01), concentração sanguínea basal de LH (RC, 1,46; IC de 95%, 1,03-2,47; p = 0,02) ([tabela 4](#)). Além disso, fizemos também uma análise

**Tabela 3** Características clínicas e bioquímicas dos participantes no teste de estimulação do LHRH de acompanhamento (n = 145)

Características	Grupo CN de acompanhamento (n = 103)	Grupo PPC de acompanhamento (n = 42)	Valor de p
Idade óssea (anos)	9,1 ± 0,7	9,5 ± 0,8	0,003
Idade cronológica (anos)	8,0 ± 0,9	7,5 ± 0,8	0,002
IO-IC (meses)	19,5 ± 6,4	22,8 ± 6,8	0,006
EDP da altura	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,7	> 0,99
EDP do peso corporal	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,9	0,51
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,3 ± 3,9	19,1 ± 3,1	0,77
Velocidade de crescimento (cm/6 meses)	3,1 ± 0,8	3,5 ± 0,9	0,009
Proporção de velocidade de crescimento	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4	< 0,001
LH (IL/L)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,3	0,003
FSH (IU/L)	1,7 ± 0,5	2,0 ± 0,7	0,004
E2 (pg/mL)	9,7 ± 5,2	10,4 ± 5,1	0,46
IGF-1 (ng/mL)	232,7 ± 49,6	248,5 ± 58,3	0,11
HCG (mIU/mL)	0,3 ± 0,07	0,3 ± 0,04	> 0,99
AFP (ng/mL)	3,6 ± 2,6	3,4 ± 2,8	0,68
Nível máximo de LH (IL/L)	2,4 ± 0,6	7,2 ± 2,3	< 0,001

AFP, alfa-fetoproteína; CN, controle negativo; E2, estradiol; EDP, escore de desvio padrão; FSH, hormônio folículo-estimulante; HCG, gonadotrofina coriônica humana; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IMC, índice de massa corporal; IO-IC, diferença entre a idade óssea e a idade cronológica; LH, hormônio luteinizante; PPC, puberdade precoce central. Dados apresentados como média ± DP.

**Tabela 4** Análise de regressão logística dos fatores associados aos resultados do teste de estimulação do LHRH inicial

Fatores	Razão de chance	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
IO-IC (meses)	5,62	3,08-8,96	< 0,001
EDP do peso corporal	0,92	0,56-1,77	0,16
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,27	0,94-1,86	0,21
Proporção de velocidade de crescimento	3,63	2,17-5,34	< 0,001
LH (IL/L)	1,46	1,03-2,47	0,02
FSH (IU/L)	2,11	1,52-3,49	< 0,001
E2 (pg/mL)	1,14	0,96-1,56	0,36
IGF-1 (ng/mL)	1,24	1,05-1,62	0,27

E2, estradiol; EDP, escore de desvio padrão; FSH, hormônio folículo-estimulante; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IO-IC, diferença entre a idade óssea e a idade cronológica; LH, hormônio luteinizante. Os fatores do grupo de resultados positivos iniciais (n = 237) foram comparados com os do grupo de resultados negativos iniciais (n = 145).

de regressão linear sobre a correlação entre IO-IC e o nível máximo de LH. No modelo de regressão linear, os dados de IO-IC do teste inicial e do teste de acompanhamento foram positivamente correlacionados ao nível máximo de LH, com um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,78 e 0,65.

## Discussão

Neste estudo, 382 meninas foram submetidas aos testes de estimulação do LHRH inicial em nosso hospital e 145 delas apresentaram resultados negativos para os testes. Com uma noção de que podemos ter errado em algum diagnóstico (negativo no teste de estimulação do LHRH inicial), acompanhamos esses 145 casos regularmente. Usamos os dados iniciais dos 382 casos, conduzimos uma análise de regressão binária e encontramos uma forte correlação entre o avanço na idade óssea e o resultado do teste de estimulação do

LHRH (e o diagnóstico de PPC). Também foi encontrado o maior nível sanguíneo basal de LH, E2 e FSH, em comparação com os indivíduos com resposta negativa durante o teste de estimulação do LHRH. Com os dados iniciais do diagnóstico de IO-IC e de PPC, criamos uma curva ROC e usamos o valor de corte para prever o diagnóstico de PPC (com uma sensibilidade de 0,7 e taxa de falso positivo de 0,53). Apresentamos diagnóstico de PPC durante o teste de acompanhamento 42 meninas. Comparamos essas 42 meninas com as meninas com resultado negativo (e outras 103 meninas) e encontramos um avanço na idade óssea significativamente maior entre as meninas com PPC. O avanço na idade óssea sozinho prevê de maneira efetiva um valor de diagnóstico de PPC.

As análises de tendências no início de puberdade mostraram uma tendência de puberdade precoce em meninas em todo o mundo. De acordo com uma pesquisa feita com 17.077 meninas americanas em 1997 pela rede *Pediatric Research in Office Settings*, a média da idade de início



da telarca foi 9,96 anos.<sup>16</sup> Com uma tendência de início puberal precoce, foi observado um número crescente de meninas encaminhadas para a clínica de endocrinologia pediátrica para avaliação dos sinais puberais precoces. Em alguns casos, o diagnóstico de puberdade precoce pode ser desafiador devido à inconsistência entre as características clínicas e os resultados do teste de estimulação do LHRH.<sup>17,18</sup> Apesar de o teste de estimulação do LHRH ser o padrão-ouro no diagnóstico de PPC, o teste em si é demorado e exige amostragem frequente.<sup>19</sup> Neste estudo, 382 meninas investigadas apresentaram vários sinais puberais precoces, como desenvolvimento prematuro das mamas, maturação óssea avançada e crescimento linear acelerado. No teste de estimulação do LHRH inicial, 237 indivíduos apresentaram diagnósticos positivos de PPC. Os indivíduos com resultados positivos no teste inicial apresentaram menor IMC, maior IO-IC, velocidade de crescimento mais rápida, maiores níveis sanguíneos basais de LH, FSH e E2 e maiores níveis sanguíneos de IGF-1, em comparação com os indivíduos com resultados negativos no teste inicial.

De acordo com Della Manna et al.,<sup>20</sup> foram observados crescimento linear acelerado, aumento no tamanho do útero e ovário, idade óssea avançada e alta concentração espontânea de LH nos indivíduos com PP. Também foram encontradas diferenças nos achados clínicos e no parâmetro bioquímico entre os dois grupos, porém nenhuma investigação adicional foi conduzida a respeito dessas correlações.<sup>15</sup> Também foram encontrados aumento significativo do crescimento em anos, maturação precoce do esqueleto, LH sanguíneo basal, nível máximo de LH e FSH no teste de simulação do LHRH nas meninas diagnosticadas com PP.<sup>21</sup> Neste estudo, descobrimos que a idade óssea foi o indicador mais sensível do teste de estimulação do LHRH entre indivíduos com sinais puberais precoces. As pesquisas demonstraram uma correlação positiva entre a maturação puberal precoce e aumento no IMC.<sup>22,23</sup> Neste estudo, foi observada uma diferença significativa do IMC entre os indivíduos nos diferentes resultados dos testes iniciais e todos os valores estavam dentro da faixa etária geral das crianças. É importante mencionar que alguns sinais de desenvolvimento das mamas observados em indivíduos com resultados de teste negativos no teste inicial foram apenas tecidos adiposos e telarca não verdadeira.

Foi feita uma pesquisa sobre a diferenciação de diagnóstico entre PP e TP. As pesquisas sugeriram que a concentração sanguínea basal de LH pode revelar a atividade do eixo HPG na maior parte dos pacientes com PPC.<sup>24</sup> Um nível maior de IGF-1 no sangue em indivíduos com PPC também foi encontrado quando comparado com o dos indivíduos com TP.<sup>25</sup> O nível máximo de LH durante o teste de estimulação do LHRH mostrou-se um indicador significativo de PPC nos indivíduos com desenvolvimento prematuro das mamas. O desenvolvimento prematuro das mamas acontece no estágio inicial tanto nos casos de TP quanto PP; assim, devida atenção deve ser dada aos casos com telarca anormal.<sup>26</sup> Um estudo recente demonstrou que o crescimento linear acelerado é um poderoso indicador para resultados positivos de testes do LHRH em meninas com sinais puberais precoces.<sup>17</sup> Nesse estudo, 29% dos indivíduos com resultados negativos do teste inicial apresentaram diagnóstico de PPC durante o teste de acompanhamento. Foi observado um crescimento significativamente maior e mais rápido da IO-IC em indivíduos com resultados posi-

vos para o teste inicial, em comparação com os indivíduos com resultados negativos para o teste de acompanhamento. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em termos de IMC, níveis de LH sanguíneo basal, FSH sanguíneo basal, E2 sanguíneo basal e concentração sanguínea de IGF-1. O diagnóstico de diferenciação de PPC de casos com resultado negativo inicial (TP, por exemplo), por meio da simples avaliação de características clínicas e laboratoriais, é difícil. Os achados nesta pesquisa sugerem que é necessária uma avaliação detalhada sobre a idade óssea para determinar se os pacientes precisam de teste de estimulação do LHRH de acompanhamento e tratamento com o agonista LHRH.

É necessária uma pesquisa adicional para abordar as limitações deste estudo. Primeiro, um número limitado de casos levou a um tamanho da amostra relativamente pequeno; segundo, este ensaio incluiu apenas participantes chineses. Assim, nossos achados podem não ser aplicáveis à população geral; terceiro, este estudo é um ensaio em um único centro. São necessários um estudo de coorte multicêntrico com um tamanho da amostra maior e mais etnias. Vale lembrar também que, apesar de a idade óssea avançada ser um parâmetro útil no diagnóstico de PPC ou PP, os médicos nunca devem enfatizar demais qualquer parâmetro exclusivo na prática clínica. Uma boa tomada de decisões na prática clínica deve ser flexível e incluir todos os parâmetros úteis. Os estudos futuros devem incluir mais parâmetros para obter um diagnóstico mais preciso.

Os pacientes com puberdade precoce central com resultados positivos do teste de estimulação do LHRH apresentaram idade óssea mais avançada, crescimento linear mais rápido e altas concentrações sanguíneas de gonadotrofina. Idade óssea avançada, em especial, é o indicador mais significativo para o teste de estimulação do LHRH, ao diagnosticar casos com suspeita de PPC.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Merke DP, Cutler GB Jr. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1996;75:269-71.
2. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:695-701.
3. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2005;36:73-94.
4. Mazgaj M. Sonography of abdominal organs in precocious puberty in girls. *J Ultrason.* 2013;13:418.
5. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997;47:54-61.
6. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:415-20.
7. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult

- stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:331–4.
8. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:414–24.
  9. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med.* 2011;31:244–9.
  10. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:165–89.
  11. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:196–201.
  12. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Muncichi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;126:11–4.
  13. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res.* 2012;44:851–4.
  14. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, 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.* 2013;99:433–9.
  15. Suh J, Choi MH, Kwon AR, Kim YJ, Jeong JW, Ahn JM, et al. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:202–7.
  16. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, 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;99:505–12.
  17. Nam HK, Rhie YJ, Son CS, Park SH, Lee KH. Factors to predict positive results of gonadotropin releasing hormone stimulation test in girls with suspected precocious puberty. *J Korean Med Sci.* 2012;27:194–9.
  18. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127:47–52.
  19. Partsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1989;137:284–8.
  20. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchenian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 2002;57:49–54.
  21. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:295–9.
  22. Biro FM, Lucky AW, Simbartl LA, Barton BA, Daniels SR, Striegel-Moore R, et al. Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J Pediatr.* 2003;142:643–6.
  23. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr.* 2009;154:882–7.
  24. Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai.* 2003;86:5145–51.
  25. Sales DS, Moreira AC, Camacho-Hubner C, Ricco RG, Daneluzzi JC, Campos AD, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:827–33.
  26. Borges MF, Pacheco KD, Oliveira AA, Rita CV, Pacheco KD, Resende EA, et al. Premature thelarche: clinical and laboratory assessment by immunochemiluminescent assay. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:93–100.