

# Diagnóstico diferencial da telarca precoce: ainda um desafio

## *Differential diagnosis of premature thelarche: still a challenge*

Sarah Baccharini Cunha<sup>1</sup>, Ivani Novato Silva<sup>2</sup>, Antônio José das Chagas<sup>3</sup>, Eugênio Marcos Andrade Goulart<sup>4</sup>, Maria Teresa Filgueiras<sup>5</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** identificar as características de meninas com telarca precoce isolada (TP) que teriam utilidade no diagnóstico diferencial com puberdade precoce central (PPC). **Métodos:** foram estudadas 45 meninas entre 12 meses e seis anos de idade com relato de crescimento de mamas isoladamente, sem qualquer outro sinal de puberdade, atendidas na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Resultados:** o início da telarca ocorreu antes de 24 meses de idade em 97,8% delas. Não houve progressão para o quadro de puberdade durante acompanhamento mediano de 13 meses. Observou-se variação clínico-laboratorial, tendo ocorrido aceleração transitória da velocidade de crescimento ou avanço da idade óssea em 15% das meninas, além de alterações ultra-sonográficas. Esses achados caracterizam um quadro intermediário entre TP e PPC nesse percentual. Observou-se, ainda, que 33% das que tinham até quatro anos de idade apresentaram níveis puberais de LH após estímulo, mas níveis de FSH muito mais elevados e não evoluíram clinicamente para puberdade. Elevação acentuada e predominante de FSH foi observada em 100% da amostra após estímulo com GnRH, o que praticamente define o diagnóstico de TP. **Conclusões:** o quadro laboratorial na TP apresenta variações, o que reforça a importância do acompanhamento clínico no diagnóstico diferencial com PPC. O teste com GnRH deve ser interpretado com cautela em idades até quatro anos. Elevação acentuada e predominante de FSH praticamente define o diagnóstico de TP. **Palavras-chave:** Puberdade Precoce/ultra-Sonografia; Hormônio Liberador de Gonadotropina.

### ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate attributes of girls with isolated Premature Thelarche (PT) that could help in the differential diagnosis with central precocious puberty (CPP). **Methods:** We studied 45 girls, 12m to 6 years old, who presented with isolated thelarche and were followed up in the Pediatric Endocrinology Division of University Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais. **Results:** Breast increase began before 24 months of age in 97.8% of the girls. There was great variability in the parameters studied. Fifteen per cent of the girls presented transient acceleration of growth velocity or bone age advancement, and some alterations in ultrasonographic parameters. These girls showed an intermediate pattern between PT and CPP. Despite this no progression was observed in the puberty pattern during the median 13 months of follow-up. It was also observed that 33% of the girls under 4 years old presented pubertal LH levels after stimulus, but FSH levels were even higher and, none of them developed clinical puberty. After GnRH stimulus, 100% of the girls presented high levels of FSH, which hardly suggests PT diagnosis. **Conclusions:** Clinical follow-up is necessary to the differential diagnosis with CPP. GnRH stimulus test must be cautiously interpreted in girls before 4 years of age. A high predominant level of FSH after stimulus practically defines PT diagnostic.

**Key words:** Precocious Puberty/ultrasonography; Gonadotropin-Releasing Hormone.

<sup>1</sup> Médica-assistente da Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

<sup>2</sup> Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

<sup>4</sup> Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>5</sup> Médica-assistente do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da UFMG.

#### Instituição:

Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/ Departamento de Pediatria da UFMG; Belo Horizonte, MG.

#### Endereço para correspondência:

Ivani Novato Silva  
Depto de Pediatria da FM - UFMG  
Av. Alfredo Balena, 190 s/267 - 2º andar  
Belo Horizonte MG  
CEP 30130 - 100  
E-mail: ivanins@medicina.ufmg.br

## INTRODUÇÃO

Telarca precoce (TP) é considerada uma variante benigna do desenvolvimento puberal, definida como o crescimento de mamas sem qualquer outro sinal de maturação sexual, em meninas com idade inferior a oito anos de idade cronológica.<sup>1</sup> Entre seis e oito anos de idade, o aparecimento de mamas pode ser parte de um desenvolvimento puberal fisiológico adiantado e merece cuidadosa avaliação. A TP é muito freqüente, principalmente nos dois primeiros anos de vida, e pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce central (PPC), sendo, neste caso, patogênica e na maioria das vezes necessitando de tratamento. Classicamente, em meninas com TP, o crescimento e maturação óssea são considerados normais, não existem outros sinais de atividade estrogênica ou desenvolvimento de pêlos axilares e/ou pubianos, alterações de comportamento ou dificuldades escolares.<sup>2</sup>

O mecanismo fisiopatológico da TP ainda permanece desconhecido, sendo as principais hipóteses a maior sensibilidade do tecido alvo a discretas elevações do estrógeno, ativação parcial do eixo hipotálamico-hipofisário-gonadal com desequilíbrio da relação LH/FSH ou produção excessiva autônoma de estrógeno por cistos ovarianos.<sup>3-5</sup>

A descrição da evolução dessas crianças tem a finalidade de contribuir para o diagnóstico e a diferenciação com a PPC levando à correta identificação do quadro, uma vez que existe ainda muita diversidade de informações na literatura.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas, em coorte longitudinal, todas as meninas com TP, com idade cronológica (IC) entre 12 meses e seis anos, encaminhadas para a Divisão de Endocrinologia Pediátrica e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 2001-2002.

Foram incluídas 45 meninas com relato de crescimento isolado de mamas, sem qualquer outro sinal de puberdade. Crianças com síndromes genéticas que pudessem estar associadas à puberdade precoce (PP) ou com relato de uso de cosméticos ou medicamentos que contivessem estrógeno não foram admitidas no estudo.

O acompanhamento clínico foi realizado a cada

três meses, com ênfase na aferição de dados antropométricos, exame das mamas, classificadas pelo método de Tanner<sup>6</sup> e exame detalhado da área genital. A VC foi avaliada segundo critérios de Tanner *et al.*<sup>7</sup> Para avaliação antropométrica dos pacientes, foi utilizado o programa Epinutri do *software* Epiinfo, versão 6.03 que utiliza dados do *National Center for Health Statistics* – NCHS.<sup>8</sup>

Avaliação da idade óssea (IO) foi realizada pelo método de GP<sup>9</sup> por um mesmo avaliador. Foi analisada a relação  $\Delta IO/\Delta IC$ , isto é, a relação entre o ganho temporal entre as duas variáveis.

Relação acima de 1.4, valor máximo obtido considerando +2 DP da média para a IC, caracterizou avanço da IO.<sup>9</sup>

A ultra-sonografia pélvica foi realizada pelo mesmo examinador e, na avaliação do útero, relação corpo/colo > 1 foi relacionada ao início puberal.<sup>10-13</sup> Morfologicamente, os ovários foram classificados, de acordo com os trabalhos de Salardi<sup>12</sup> e Buzi<sup>11</sup>, em: homogêneo: ausência de folículos; paucicístico: aquele com menos de quatro folículos menores que 9 mm; microcístico: aquele que apresentasse quatro ou mais folículos menores que 9 mm; macrocístico: aquele que apresentasse cistos (folículo ovariano maior que 9 mm).

A avaliação laboratorial foi realizada, no mínimo, em dois momentos para cada menina, ao diagnóstico e após 3-6 meses de acompanhamento. As dosagens de LH, FSH e estradiol foram realizadas no Laboratório Central do HC-UFMG pelos métodos de radioimunoensaio (RIA) em 11 meninas e por quimioluminescência (ICMA) em 34 delas (após mudança metodológica no laboratório). A sensibilidade do estradiol em ensaios por RIA foi de 7 pg/mL, do FSH e do LH, de 0,2 mUI/mL, segundo dados dos fabricantes dos kits. A sensibilidade do estradiol em ensaios por ICMA foi de 12 pg/mL e as do LH e FSH de 0,1 mUI/mL.

A resposta das gonadotrofinas ao GnRH (100 mcg, IV) foi medida coletando-se amostras de sangue para determinação do LH e FSH basais, 30 e 60 minutos após estímulo. A resposta puberal foi caracterizada pela concentração de LH maior que 5 mUI/mL na metodologia ICMA<sup>14</sup> e pela elevação do LH de pelo menos 15 mUI/mL em relação ao basal ou valor absoluto maior ou igual a 25 mUI/mL no método RIA.<sup>15</sup>

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. As crianças foram incluídas após assinatura de termo de consentimento pelo responsável, após informação detalhada do estudo.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi avaliada a distribuição de frequência das variáveis temporais e de classificação das mamas e da presença de folículos e cistos ovarianos. O ganho estatural foi analisado pela diferença de escore Z (estatura/idade) em relação ao tempo. O teste “t” de Student foi utilizado para comparação de médias e o teste do qui-quadrado para as associações entre concentração de LH, volume uterino e ovariano com a IC e IO, considerando-se significativo o valor de  $p$ -alfa < 0,05.

## RESULTADOS

Foram acompanhadas 45 meninas com idade média de  $2,5 \pm 1,4$  anos na primeira consulta, durante o período de 6-46m (mediana de 13 meses). Não foram observados, durante o período, sinais clínicos compatíveis com quadro evolutivo para PPC.

A telarca ocorreu antes de dois anos de idade em 97,8% das meninas, sendo 35,6% desde o nascimento. À primeira consulta, 37,8% das meninas tinham mamas M2 e 62,2% M3, que evoluíram durante o acompanhamento com aumento em 8,9%, regressão em 24,4%, tamanho inalterado em 60% e flutuação (aumento e regressão) em 6,7% delas. A telarca era unilateral em 11% das meninas.

Seis meninas (13%) apresentaram aceleração da VC. Observou-se, nesse grupo,  $SDS=0,24 \pm 1,1$  na primeira consulta e  $0,48 \pm 1,05$  após 13 meses de seguimento, com diferença significativa ( $p=0,006$ ). Durante o período não foram observados outros dados clínicos de puberdade. A análise das outras 39 meninas não

mostrou aceleração da VC durante o estudo ( $p=0,11$ ).

A relação  $\Delta IO/\Delta IC$  foi de  $1,02 \pm 0,4$ , mostrando que não houve avanço da IO do grupo de 45 meninas durante o acompanhamento de 13 meses. Sete (15,5%) apresentaram IO avançada em relação à IC na primeira avaliação, não tendo apresentado, no entanto, aceleração da VC.

A concentração média do estradiol basal dos exames realizados por RIA estava dentro dos valores de referência, enquanto a média de estradiol por ICMA estava acima do valor de referência para a idade nas duas avaliações (Tabela 1).

As concentrações de LH e FSH basais estavam dentro do valor de referência. Após estímulo com GnRH o FSH mostrou hiper-resposta em relação ao basal, nas duas avaliações, independentemente do método usado (Tabela 1).

As concentrações de LH após estímulo com GnRH estavam de acordo com os valores de referência nas meninas que realizaram exames por RIA. Quinze (33%) até quatro anos de idade (mediana=18 meses) mostraram resposta puberal do LH ao estímulo com GnRH aos 30 e 60 minutos, quando o exame foi feito pelo método ICMA. As outras mostraram valores pré-púberes (Tabela 1).

A IC foi inversamente associada à maior probabilidade de resposta puberal ao estímulo com GnRH nas meninas. Na primeira avaliação, meninas com idade igual ou inferior a dois anos tinham sete vezes mais chance de apresentarem resposta púbere após estímulo com GnRH ( $p=0,02$ ;  $OR=7,43$ ;  $IC\ 95\%=1,21$  a  $58,5$ ). Na segunda, tinham 5,6 vezes mais chance de apresentarem esta resposta ( $p=0,04$ ;  $OR=5,6$ ;  $IC\ 95\%=1,02$  a  $33,01$ ).

**Tabela 1** - Dados hormonais de 45 meninas com TP, basais e após estímulo com GnRH<sup>1</sup>

Hormônios (mUI/ml)		1º exame		2º exame	
		1-3 anos (n=36)	4-6 anos (n=9)	1-3 anos (n=34)	4-6 anos (n=11)
LH	basal	0,57 (0,3)	0,58 (0,3)	0,34 (0,3)	0,47 (0,3)
	30 minutos	6,24 (4,0)	2,8 (1,6)	4,82 (3,6)	3,82 (1,5)
	60 minutos	5,23 (3,6)	2,3 (1,1)	4,11 (2,9)	3,44 (1,3)
FSH	basal	3,04 (3,1)	1 (0,39)	2,09 (1,7)	1,05 (0,7)
	30 minutos	26,06 (11,3)	11,05 (9,5)	21,1 (12,5)	10,3 (6)
	60 minutos	30,32 (14,8)	15,8 (13,2)	25,8 (13,8)	14,1 (9,3)
ESTRADIOL		n=34		n=36	
		35,03 (22,8)		24,03 (9,4)	

<sup>1</sup> média ( $\pm DP$ ); VR (ICMA): LH-basal < 1,9; após estímulo < 5mUI/mL; FSH-basal < 3,3 mUI/mL; Estradiol: < 20 pg/mL

Não foi observada diferença entre os valores de LH basal ou máximo após estímulo, quando as meninas que apresentaram aceleração da VC ou avanço da IO foram comparadas às que não apresentaram essas alterações ( $p=0,13$  e  $p=0,99$ , respectivamente). Os valores de estradiol foram significativamente mais elevados nas que apresentaram essas alterações ( $p=0,045$ ).

Os resultados da avaliação ultra-sonográfica são apresentados na Tabela 2.

Nas duas avaliações realizadas, 6,7% das meninas apresentaram ovários homogêneos ( $n=3$ ), 44,4% ovários microcísticos ( $n=20$ ), 40% paucicísticos ( $n=18$ ) e 8,9% macrocísticos ( $n=4$ ). O volume ovariano ou uterino estava acima de 2DP da média para a idade em 20% das meninas, sem associação com os dados hormonais ou aparecimento de outros dados clínicos. Não houve evidências de crescimento progressivo de ovários ou útero durante o período de observação.

## DISCUSSÃO

A correta caracterização de meninas com TP é fundamental, porque seu diagnóstico implica apenas acompanhamento clínico, com a perspectiva de bom prognóstico em longo prazo, ao contrário do seu principal diagnóstico diferencial, a PPC, um quadro evolutivo, com aceleração da VC e da maturação óssea, que necessita de tratamento prolongado e oneroso, caso seja confirmado.

As 45 meninas estudadas apresentavam TP isolada, confirmada pelo acompanhamento durante no mínimo um ano sem evolução clínico-laboratorial. Algumas características clínicas dessas meninas sugerem fortemente o diagnóstico de TP isolada, como o aparecimento das mamas antes de dois anos de idade. Os achados de estadiamento em M2-M3 ou crescimento unilateral também são frequentemente relatados.<sup>16-18</sup>

Foram observadas alterações no tamanho das

mamas, como regressão ou crescimento, durante um ano de acompanhamento, sendo que 6,7% das meninas apresentaram flutuação de tamanho. Embora a presença de cistos ovarianos seja uma possível causa para essas flutuações durante o seguimento, não foi possível relacioná-las com cistos ao ultra-som ou outros sinais de estimulação estrogênica neste estudo, como também relatado por outros autores.<sup>19</sup>

No entanto, foram observadas várias características não esperadas para meninas com TP, em relação à maioria das publicações. Um percentual delas (13%) apresentou aceleração da velocidade de crescimento, sem outros sinais de evolução puberal. Esse achado está em desacordo com inúmeros relatos que descrevem VC normal em meninas com TP e consideram este dado um dos pontos importantes para diagnóstico diferencial com PPC.<sup>3,20-22</sup>

Observações semelhantes levaram à descrição, por alguns autores, de um quadro intermediário entre TP e PPC, caracterizado como “variante de telarca”.<sup>23-25</sup> Essas meninas apresentariam características parciais de uma e outra entidade, sem evoluírem para o quadro clássico de PPC. Nossa observação sugere que a aceleração transitória da VC pode acontecer em crianças com TP sem significar PPC, visto que nenhuma delas com essa característica evoluiu para PPC após período mínimo de um ano de acompanhamento. Sales *et al.* descreveram valores intermediários de IGF-1 e da relação IGF-1/IGFBP-3 entre meninas com TP e crianças pré-pubescentes e PPC, sugerindo um padrão diferente de funcionamento do eixo GH-IGF-1 nessas crianças.<sup>26</sup>

Foi observada, também, idade óssea avançada em relação à IC em 15,5% das meninas, sem que se pudesse detectar aceleração concomitante da VC. Esse dado está presente em alguns relatos da literatura<sup>18</sup>, mas não é consenso.<sup>22</sup> O mais importante, no entanto, é que não foi encontrada aceleração progressiva da idade óssea, um fator importante para

**Tabela 2 - Avaliação ultra-sonográfica de 45 meninas com TP**

	1º exame		2º exame	
	n=45		n=45	
Relação corpo/colo > 1	8 (17,8%)		6 (13%)	
Cisto Ovariano	4 (8,8%)		2 (4,4%)	
	Adequado para idade	>2DP	Adequado para idade	>2DP
Vol Uterino	39 (87%)	6 (13%)	38 (84%)	7 (16%)
Vol Ovariano	36 (80%)	9 (20%)	33 (73%)	12 (27%)

caracterizar a TP no diagnóstico diferencial com a PPC. Também aqui a observação clínica, que não mostrou evolução das meninas para PPC, é fator preponderante para essa diferenciação.

Pacientes com telarca isolada podem apresentar graus leves de ação estrogênica vulvar, o que poderia estar refletindo secreção de estrogênio ocasional.<sup>4,27,28</sup> Existe grande sobreposição entre os níveis de estradiol em meninas com TP, PPC e meninas pre-púberes normais<sup>29-31</sup>, em parte relacionada à metodologia de realização do exame. No presente estudo, o estradiol, dosado por ICMA, mostrou-se elevado, sem associação com evolução puberal. Dessa forma, e especialmente devido à sua grande variação, concordamos com seu valor limitado no diagnóstico diferencial com a PPC.

O teste de estímulo com GnRH tem sido usado para identificar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG), no diagnóstico diferencial entre PPC e TP.<sup>5,31,32</sup> O desenvolvimento de ensaios mais sensíveis melhorou essa diferenciação, dado observado neste estudo, quando identificaram-se crianças com estímulo hormonal por meio de exames realizados pelo método ICMA e não RIA. Desde a década de 70, vários trabalhos relataram resposta predominante do FSH após estímulo com GnRH em meninas com TP, em relação a outras meninas pre-púberes.<sup>5,31,32</sup> Devido às diferenças encontradas entre as concentrações de gonadotrofinas, postulou-se que em meninas com TP haveria ativação parcial do eixo HHG afetando somente o FSH. Um distúrbio da sensibilidade de receptores hipotalâmicos para o FSH levaria à alteração na sua liberação e poderia induzir o desenvolvimento de pequenos folículos nos ovários. A produção de estrogênio resultante poderia levar ao desenvolvimento de mamas.<sup>5,32</sup> A elevação exagerada da concentração de FSH após estímulo com GnRH, característica da TP, foi encontrada em todas as crianças do presente estudo, corroborando os achados do acompanhamento clínico.

No entanto, deve ser enfatizado que um número significativo de meninas com idade inferior a quatro anos, e especialmente abaixo de dois anos, apresentou elevação também do LH em concentrações freqüentemente acima dos níveis de corte aceitos como diagnósticos de PPC e não evoluíram com esse quadro clínico. Foi o que ocorreu, p.ex., com uma das meninas, com 25 meses de idade, que apresentou FSH basal de 5,8 e 45,2 mUI/mL após 30', enquanto o LH foi de 0,7 no basal para 17,0 mUI/mL após o estímulo. Nesses casos, os valores des-

proporcionalmente elevados de FSH e a baixa relação LH/FSH são importantes para a exclusão do diagnóstico de PPC. Algumas vezes esses valores do FSH (ou do LH) são inadvertidamente interpretados como resposta positiva ao teste de estímulo com GnRH, justificando diagnóstico e tratamento inadequados, com graves conseqüências para a criança e sua família. Várias evidências indicam que o eixo HHG está ativo, especialmente nos primeiros dois anos de vida, quando as gonadotrofinas, LH e FSH, são detectáveis no sangue em níveis puberais. Foi sugerido que, aparentemente em resposta a esse estímulo, a formação de folículos ovarianos aumentaria.<sup>33</sup> Como já enfatizado, cuidado especial deve ser tomado na interpretação da concentração de gonadotrofinas em crianças nessa faixa etária, já que tanto o LH como o FSH podem estar elevados e conduzir ao falso diagnóstico de PPC.<sup>34,35</sup>

Um parâmetro de grande utilidade para o diagnóstico diferencial entre TP e PPC é a avaliação da ultra-sonografia pélvica. Na literatura, não há uniformidade de padrões esperados para cada idade<sup>36-38</sup> e este é um dado a ser considerado. Apesar disso, muitos autores observaram que o volume uterino nas meninas com telarca precoce está dentro dos valores de referência para a idade.<sup>13,39,40</sup> No presente estudo, 13% das meninas apresentaram volume uterino acima de +2 DP da média e 19% tinham volume ovariano maior que +2 DP, sem outros achados puberais. Herter *et al.*<sup>12</sup> também encontraram essa variação em meninas com TP. Acredita-se que esses achados possam refletir variações individuais, não sendo, necessariamente, patogênicos. A relação corpo/colo uterino > 1, considerada por alguns autores sugestiva de PPC<sup>38</sup>, também não auxiliou o diagnóstico em nosso estudo, considerando que 15,7% das meninas com TP tiveram essa relação maior que 1 e não apresentaram evolução de seu quadro clínico. Esses achados poderiam estar relacionados à ação de estrogênio produzido por cisto ovariano, que não se pôde documentar, ou outras causas como alterações dietéticas com exagerado consumo de fitoestrógenos, como recentemente sugerido.<sup>41</sup> No entanto, a constatação periódica à ultra-sonografia de ausência do crescimento uterino e de endométrio configurando quadro não evolutivo, característico de TP e excludente de PPC, é mais importante que os achados isolados de aumento do volume uterino ou da relação corpo/colo.

Verificou-se predomínio de ovários não homogê-

neos nas meninas com TP, principalmente de ovários microcísticos e paucicísticos. Apesar do ovário homogêneo ser típico do estágio pré-puberal<sup>12</sup>, estrutura ovariana não homogênea tem sido descrita em meninas com TP. Herter *et al.*<sup>12</sup> relataram ovários paucicístico e macrocístico na TP. Della Manna *et al.* descreveram a mesma frequência de ovários microcísticos em meninas com PPC e com TP. Crofton *et al.* encontraram ovários com estrutura não homogênea em meninas com TP e sugeriram que o desenvolvimento folicular aumentado estaria, provavelmente, sob influência do FSH.<sup>42</sup> No presente estudo, não foi possível correlacionar variações do tamanho das mamas e as outras alterações com a presença e o tamanho dos cistos ovarianos detectados. Observou-se que, mesmo quando a ultra-sonografia pélvica é realizada por profissional experiente, é preciso considerar a variabilidade dos padrões ultra-sonográficos esperados para cada idade.<sup>36-38</sup> É desejável, portanto, muito critério na interpretação desses dados e que, preferencialmente, a evolução das imagens seja acompanhada pelo mesmo profissional.

Concluiu-se que houve grande variabilidade dos dados hormonais, radiológicos e ultra-sonográficos no grupo de meninas com TP. Como a apresentação não é uniforme, elas necessitam de avaliação cuidadosa e acompanhamento em longo prazo. Esse acompanhamento a cada 3-4 meses, para avaliar a progressão de caracteres sexuais, a velocidade de crescimento, a idade óssea e o volume uterino ao ultra-som, é que vai permitir caracterizar o quadro em estacionário ou em regressão, no caso da TP, ou evolutivo, na PPC. O diagnóstico diferencial com a PPC deve ser criteriosamente estabelecido, especialmente nas meninas com IC inferior a dois anos, antes da decisão terapêutica. A observação clínica cuidadosa e a adequada orientação aos pais pode evitar um longo tratamento, com riscos para a criança, além de oneroso. Neste estudo, apenas o achado de FSH muito elevado em relação ao LH, após estímulo com GnRH, esteve presente em 100% das meninas, podendo, na prática, sugerir fortemente o diagnóstico de TP e excluir PPC.

## REFERÊNCIAS

- Toumba M, Stanhope R. How can a child with premature sexual maturation be evaluated? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20:273-9.
- Stanhope R. Premature thelarche: Clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:827-30.
- Pasquino AM, Piccolo F, Scalandre M, Malvaso M, Ortolani R, Boscherini B. Hypothalamic-Pituitary-Gonadotropic function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child.* 1980; 55:941-4.
- Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, Cives C, Finocchi G, Maciocci M, et al. Premature Thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child.* 1985; 60:1180-92.
- Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, and Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1986; 145:190-4.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
- Tanner JW, Davies PWS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985; 107:307.
- Epiinfo 6: A world Processing Database and Statistics Program of Public Health. Version 6.03, January 1996.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2<sup>a</sup> ed. Stanford, California: Stanford University Press; 1955.
- Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology.* 1977; 125:477-83.
- Buzi F, Pillota A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic Ultrasonography in normal girls and in girls with precocious puberty. *Acta Paediatr.* 1998; 87:1138-45.
- Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker EJ, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic ultrasonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002; 21:1237-46.
- Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Cicognani A, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. *J Pediatr.* 1988; 112: 880-7.
- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995; 127:40-6.
- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Stene M. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995; 127:47-52.
- Mills JL, Stolley PD, Davies J. Premature thelarche- natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child.* 1981; 135:743-45.
- Verrotti A, Ferrari M, Marqese G, Chiarelli F. Premature thelarche: a long-term follow-up. *Gynecol Endocrinol.* 1996; 10:241-7.
- Illicki A, Prager LA, Kaulin R, Kaufman H, Schachter A, Laron L. Premature thelarche- Natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand.* 1984; 73:756-2.
- Stanhope R. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 74:454-5.
- Teixeira RJ, Bordallo MAN, Silva VCG, Freitas JR, Dimetz T, Gazolla HM, et al. Telarche Precoce Estudo clinico, hormonal e ultra-sonográfico. *Clin Pediatr.* 1996; 20: 9-17.
- Tenore A, Franzese A, Quattrim T, Sandomenico ML, Aloï G, Gallo

- Pet al. Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. *J Endocrinol Invest.* 1991; 14:375-81.
22. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtcheke-nian V. Premature Thelarche: Identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2002; 57:49-54.
  23. Stanhope R, Brook CCD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious maturation? *Acta Endocrinol.* 1990; 123:481-6.
  24. Garibaldi LR, Aceto Jr T, Collen W. The Pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol.* 1993; 128: 345-50.
  25. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Furzetti A, Street ME, *et al.* Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21:180-3.
  26. Sales DS, Moreira AC, Camacho-Hubner C, Ricco RG, Daneluzzi JC, Campos AD, *et al.* Serum insulin-like growth factor (IGF)- 1 and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 july-aug; 16: 827-33.
  27. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in puberal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res.* 1994; 41:7-13.
  28. Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42:679-86.
  29. Klein KO, Meric 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 an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr.* 1999; 134:190-2.
  30. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002; 56:129-48.
  31. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM. 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; 67:474-9.
  32. Wang C, Zhong CQ, Leung A, Low LCR. Serum bioactive follicle-stimulating hormone levels in girls with precocious sexual development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:615-9.
  33. Kulin HE, Reiter EO. Gonadotropins during childhood and adolescence: A review. *Pediatrics.* 1973; 51:260-71.
  34. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders; 1996: 329-85.
  35. Bridges NA, Matthews DR, Hindmarsh PC, Brook CGC. Changes in gonadotrophin secretion during childhood and puberty. *J Endocrinol.* 1994; 141:169-76.
  36. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker Jr E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *Am J Roentgenol.* 2002; 178:1531-6.
  37. Bundscherer E, Freundl K. Die Uterusentwicklung im Kindesalter. sonographische normalwerte und vergleich mit klinischen zeichen der pubertären entwicklung. *Ultraschall Klin Prax.* 1992; 7:32-6.
  38. Griffin JJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr.* 1995; 84:536-43.
  39. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child.* 1985; 60:120-5.
  40. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Philip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 156:891-8.
  41. Fortes EM, Malerba MI, Luchini PD, Sugawara EK, Sumodjo L, Ribeiro-Neto LM *et al.* Ingestão excessiva de fitoestrógenos e Telarca Precoce: relato de caso com possível correlação. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51:500-3.
  42. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Keluar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 205-9.