

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA**

**ULTRA-SONOGRAFIA PÉLVICA EM MENINAS
NORMAIS E NAS COM PRECOCIDADE SEXUAL**

Liliane Diefenthaler Herter

Tese de Doutorado

2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**ULTRA-SONOGRAFIA PÉLVICA EM MENINAS
NORMAIS E NAS COM PRECOCIDADE SEXUAL**

Liliane Diefenthaler Herter

Orientadora: Prof^ª Dra. Poli Mara Spritzer

Tese de Doutorado

2002

Catálogo na Fonte

H573a Herter, Liliâne Diefenthaeler.

Achados ovarianos e uterinos à ultra-sonografia pélvica em meninas normais e nas com precocidade sexual. Ultra-sonografia pélvica em meninas normais e nas com precocidade sexual. / Liliâne Diefenthaeler Herter. -- Porto Alegre: UFRGS, 2002.

140 f.

Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Adolescência: Maturidade sexual. 2. Ultra-sonografia. I. Título. II. Título: ultra-sonografia pélvica em meninas normais e nas com precocidade sexual. III. Spritzer, Poli Mara, orientadora.

CDU : 618.11-055.2

A **todos** que me auxiliaram a
chegar até aqui.

Agradecimentos

- À minha orientadora, **Prof^a Poli Mara Spritzer**, pelo estímulo à pesquisa.
- À **Dra. Eliete Golendziner** e ao **Dr. Marcelo Moretto**, pela realização das ultra-sonografias pélvicas.
- Ao **Dr. José Antônio Monteiro Flores**, pela interpretação das radiografias para avaliação da idade óssea.
- Às acadêmicas de medicina **Kristhiane Di Domenico** e **Luana L. Silveira**, e aos **Drs. Leonardo Mylius, Leopoldo Konzen** e **Rossana A. Marroni**, pela coleta de dados.
- Aos **Drs. Marcelo Moretto, Eduardo Becker Júnior** e **Ricardo Palma Dias** pelo aprendizado ultra-sonográfico.
- Às estatísticas **Norma Martinez** e **Vania Naomi Hirakata**, pela análise estatística.
- À **Scientific**, pela tradução para o inglês.
- À **Prof^a Maria do Horto Motta**, pela revisão do português.
- À Sra. **Iracema Soares**, pelas coletas de sangue.
- À Sra. **Clair Teresinha Azevedo**, pela elaboração da arte-final da tese.
- À **Faculdade de Medicina da Ulbra**, por oportunizar a docência.
- Ao **Programa de Pós-Graduação da UFRGS**, pelo suporte editorial e estatístico.
- À **equipe da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pela agradável maneira de fazer ciência e amigos.

- Aos colegas da disciplina do Sistema Reprodutor Feminino, **Dra. Bernadete Nonnenmacher, Dr. Francisco Cancian, Dr. Eduardo Becker Júnior e Dr. Ricardo Palma Dias**, pelo enriquecedor aprendizado médico e docente.
- À **Dra. Maira Poy**, ao **Dr. Ricardo Feijó** e ao **Dr. Eduardo Becker Júnior**, pela amizade, carinho e estímulo na conclusão da tese.
- Ao meu filho **Tiago**, por me estimular a lutar e a amar,
- Ao meu marido **Antonio Augusto Pasquali**, por seu amor, carinho, humor, serenidade e companheirismo presentes no nosso dia-a-dia.
- Aos meus **alunos**, por estimularem o estudo.
- Aos meus **amigos**, por sempre me apoiarem.
- Aos meus **funcionários**, pelo apoio, carinho e auxílio em todos os momentos em que deles precisei.
- Às **pacientes**, por fazerem da medicina uma profissão especial.
- À toda minha **família**, por me ensinar o verdadeiro significado das palavras amor, união, força e fé.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 – Características Anatomofuncionais do Útero e do Ovário na	
Infância e na Adolescência	16
2.1.1 – <i>Útero</i>	16
2.1.2 – <i>Ovários</i>	18
2.1.2.1 – <i>Anatomia</i>	18
2.1.2.2 – <i>Embriologia</i>	20
2.1.2.3 – <i>Foliculogênese</i>	22
2.1.3 – <i>Unidade Hipotálamo-Hipófise-Ovários</i>	24
2.2 – Precocidade Isossexual em Meninas	27
2.3 – Ultra-Sonografia da Pelve	29
2.3.1 – <i>Ultra-Sonografia em Meninas Normais</i>	29
2.3.1.1 – <i>Tamanho Uterino e Ovariano</i>	31
2.3.1.2 – <i>Estruturas Císticas Ovarianas</i>	35
2.3.1.3 – <i>Ovários de Aparência Policística</i>	38
2.3.2 – <i>Ultra-Sonografia na Precocidade Isossexual</i>	42

3 – OBJETIVOS	48
3.1 – Objetivo Geral	48
3.2 – Objetivos específicos	48
4 – REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	50
5 - ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS (ESTUDO 1)	60
Ovarian and uterine sonography in normal girls between 1 and 13 years of age: correlation of findings with age and pubertal status	
6 - ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS (ESTUDO 1)	81
Achados ultra-sonográficos ovarianos e uterinos em meninas entre 1 e 13 anos de idade: correlação com idade e estágio puberal	
7 - ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS (ESTUDO 2)	102
Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche and girls with central precocious puberty	
8 - ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS (ESTUDO 2)	124
achados ovarianos e uterinos à ultra-sonografia pélvica: comparação de meninas pré-púberes, com telarca isolada e com puberdade precoce ver- dadeira	

Listas de Abreviaturas

FSH	hormônio folículo-estimulante*
GnRH	hormônio liberador de gonadotrofinas*
HCG	gonadotrofina coriônica humana*
HH	Hipotálamo-hipófise
HHO	Hipotálamo-hipófise-ovários
LH	hormônio luteinizante*
PPP	puberdade precoce periférica
PPV	puberdade precoce verdadeira
RFC	relação fundo/cérvix
SNC	sistema nervoso central
TI	telarca isolada
US	Ultra-sonografia

* Foi utilizada a sigla do idioma inglês por ser usualmente empregada na literatura nacional

Lista de Figuras da Revisão Bibliográfica

Figura 1 - Desenvolvimento uterino da recém-nascida à mulher pós-menopáusia (adaptado de Netter, 1988).....	17
Figura 2 - Vista microscópica do ovário humano (adaptado de Ham & Li, 1961).....	19
Figura 3 - Alterações dos níveis circulantes de LH durante o desenvolvimento em meninas normais e em meninas sem gônadas (adaptado de Grumbach, 1980).....	25
Figura 4 - Ovário com microcistos de uma recém-nascida (adaptado de Peters <i>et al.</i> , 1978).....	39
Figura 5 - Ovário com microcistos de uma lactente de 3 meses (adaptado de Merrill, 1963).....	39
Figura 6 - Ovário com microcistos de uma menina de 9 anos (adaptado de Peters <i>et al.</i> , 1978).....	39
Figura 7 - Ovário com microcistos de uma paciente de 29 anos com a síndrome dos ovários policísticos (adaptado de Stein & Leventhal, 1935).....	40
Figura 8 - Porcentagem de ovários com microcistos encontrados por Spivack (1934), Curtis (1962) e Polhemus (1953) e níveis séricos de FSH (mUI/ml) (Carr & Wilson, 1987) na infância.....	42

Lista de Tabelas da Revisão Bibliográfica

Tabela 1 - Correlação entre as variáveis ultra-sonográficas e a idade.....	32
Tabela 2 - Correlação entre as variáveis ultra-sonográficas e o estadiamento mamário de Tanner.....	33
Tabela 3 - Classificação do padrão morfológico ovariano	37
Tabela 4 - Análise das variáveis ultra-sonográficas em pacientes controles e com precocidade sexual.....	43
Tabela 5 - Pontos de corte das variáveis ultra-sonográficas entre pacientes con- troles e pacientes com puberdade precoce verdadeira.....	44
Tabela 6 - Valores máximos encontrados para as variáveis ultra-sonográficas em meninas pré-púberes.....	44

1 – INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a ultra-sonografia (US) tem se mantido como um importante método de imagem na avaliação de doenças pélvicas. Por tratar-se de um procedimento não invasivo, indolor e isento de riscos, constitui também uma boa técnica diagnóstica para investigação em ginecologia infanto-juvenil (Lippe & Sample, 1978; Cambell *et al.*, 1988; Garel *et al.*, 2001). Em razão dessas características, ela tem sido muito utilizada na avaliação de pacientes com genitália ambígua, massa pélvica, puberdade tardia, puberdade precoce, sangramento genital e dor pélvica (Haller *et al.*, 1977; Kangaroo *et al.*, 1980; Comstock & Boal, 1984; Hayden & Swischuk, 1987; Salardi *et al.*, 1988; Siegel, 1991; Arbel-DeRowe *et al.*, 1997; Garel *et al.*, 2001).

Embora a tomografia computadorizada possa ser usada em alguns casos selecionados, a US deveria ser a escolha inicial para a avaliação pélvica de pacientes pediátricos (Hayden & Swischuk, 1987; Garel *et al.*, 2001).

No entanto, apesar de a US pélvica ser largamente utilizada na avaliação da pelve de meninas com sinais de precocidade sexual (Lippe & Sample, 1978; Cambell *et al.*, 1988; Salardi *et al.*, 1988; Oliveira *et al.*, 1994), seu uso em pediatria oferece algumas dificuldades técnicas, uma vez que o método exige distensão adequada da bexiga e cooperação das pacientes, o que nem sempre é possível nessa jovem população. Além disso, mesmo quando a técnica empregada é adequada, a falta de padronização é fator limitante na interpretação dos resultados, uma vez que a literatura é conflitante no que tange aos limites da normalidade.

A puberdade precoce é definida como o surgimento de caracteres sexuais na menina antes dos 8 anos de idade (O'Dea *et al.*, 1994; Brook, 1995). A investigação completa da precocidade sexual inclui dosagens hormonais basais, testes hormonais dinâmicos, radiografias de mãos e punhos para a avaliação da idade óssea, US pélvica, tomografia e/ou ressonância magnética do abdômen e/ou do crânio. Em meninas, na maioria dos casos de precocidade sexual a etiologia é benigna e pode não requerer tratamento. A avaliação ultra-sonográfica dessas pacientes auxilia no diagnóstico etiológico das formas isoladas de puberdade (telarca ou pubarca isolada), da puberdade precoce periférica ou da puberdade precoce verdadeira (Lippe & Sample, 1978; Cambell *et al.*, 1988; Salardi *et al.*, 1988; Oliveira *et al.*, 1994). Uma US normal poderia, na maioria dos casos, afastar a suspeita de tumores de anexo, de impregnação estrogênica (endométrio estimulado, relação fundo uterino/cérvix uterina > 1, volume e comprimento uterino aumentados) ou de estimulação gonadotrófica ovariana (volume ovariano aumentado e vários folículos estimulados) (Garel *et al.*, 2001).

Apesar de as dimensões uterinas e ovarianas das pacientes controles e com telarca isolada serem diferentes das com puberdade precoce verdadeira (Teixeira, 1993; Griffin *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998), a dificuldade tem sido a de verificar se existe um ponto de corte adequado que diferencie essas populações. A obtenção de padrões de normalidade para a morfologia uterina e ovariana poderá tornar a avaliação ultra-sonográfica pélvica um instrumento mais acurado para a avaliação etiológica dos distúrbios da puberdade em meninas, além de simplificar a investigação complementar numa parcela dos casos.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Características Anatomofuncionais do Útero e do Ovário na Infância e na Adolescência

2.1.1 - Útero

O útero é um órgão muscular em forma de pêra invertida situado entre a bexiga e o reto na pequena pelve (Netter, 1988). Varia em forma, tamanho, localização e estrutura, de acordo com a idade e outras circunstâncias, como a gravidez (Gardner *et al.*, 1978).

Morfologicamente, esse órgão é composto de quatro regiões: fundo, corpo, istmo e cérvix. O fundo tem uma forma de cúpula e está situado acima da entrada das tubas uterinas. O corpo situa-se abaixo do fundo e separa-se da cérvix por uma área de constrição, chamada de istmo. O corpo uterino contém uma cavidade achatada com a forma de um triângulo invertido e que se comunica com o canal cervical através do orifício interno. A cérvix, por sua vez, é cilíndrica e apresenta um canal que se comunica com a cavidade uterina por um orifício interno e, com a vagina, por um orifício externo. A parede uterina é composta pelas camadas serosa (peritônio), pela muscular (miométrio) e pela mucosa (endométrio) (Gardner *et al.*, 1978; Netter, 1988).

Até a sétima semana de vida intra-uterina, o útero cresce proporcionalmente ao desenvolvimento somático das demais estruturas do feto. Após esse período, ocorre um aumento rápido, provavelmente em decorrência dos altos níveis de estrogênios maternos. Ao nascimento, o útero encontra-se na altura da abertura superior da pelve (Gardner *et al.*, 1978). No entanto, poucos dias após, a recém-nascida deixa de receber o estímulo estrogênico materno e, como resposta, o útero diminui de tamanho. Na infância, ele volta a crescer, mas num ritmo lento e, na puberdade, cresce rapidamente até atingir o tamanho e a forma

adulta. Esse crescimento é um dos sinais mais precoces de puberdade e geralmente precede a menarca em 1 a 2 anos (Netter, 1988). Após a menopausa, com a nova perda do estímulo estrogênico, o útero volta a diminuir de tamanho, torna-se mais fibroso e adquire uma coloração mais pálida. A figura 1 ilustra as variações uterinas dependentes do estímulo estrogênico.

O tamanho da cérvix e do fundo também muda durante as diferentes fases. O útero neonatal, pela influência dos hormônios maternos e placentários, apresenta a cérvix maior do que o fundo (relação fundo/cérvix = 2). O útero pré-puberal tem uma configuração tubular (o diâmetro ântero-posterior da cérvix é igual ao diâmetro ântero-posterior do fundo uterino) ou de espada (o diâmetro ântero-posterior da cérvix é maior do que o diâmetro ântero-posterior do fundo uterino). O útero puberal tem uma forma de pêra (fundo uterino maior do que a cérvix), onde a relação fundo/cérvix (RFC) é de 2/1 a 3/1 (Garel *et al.*, 2001).

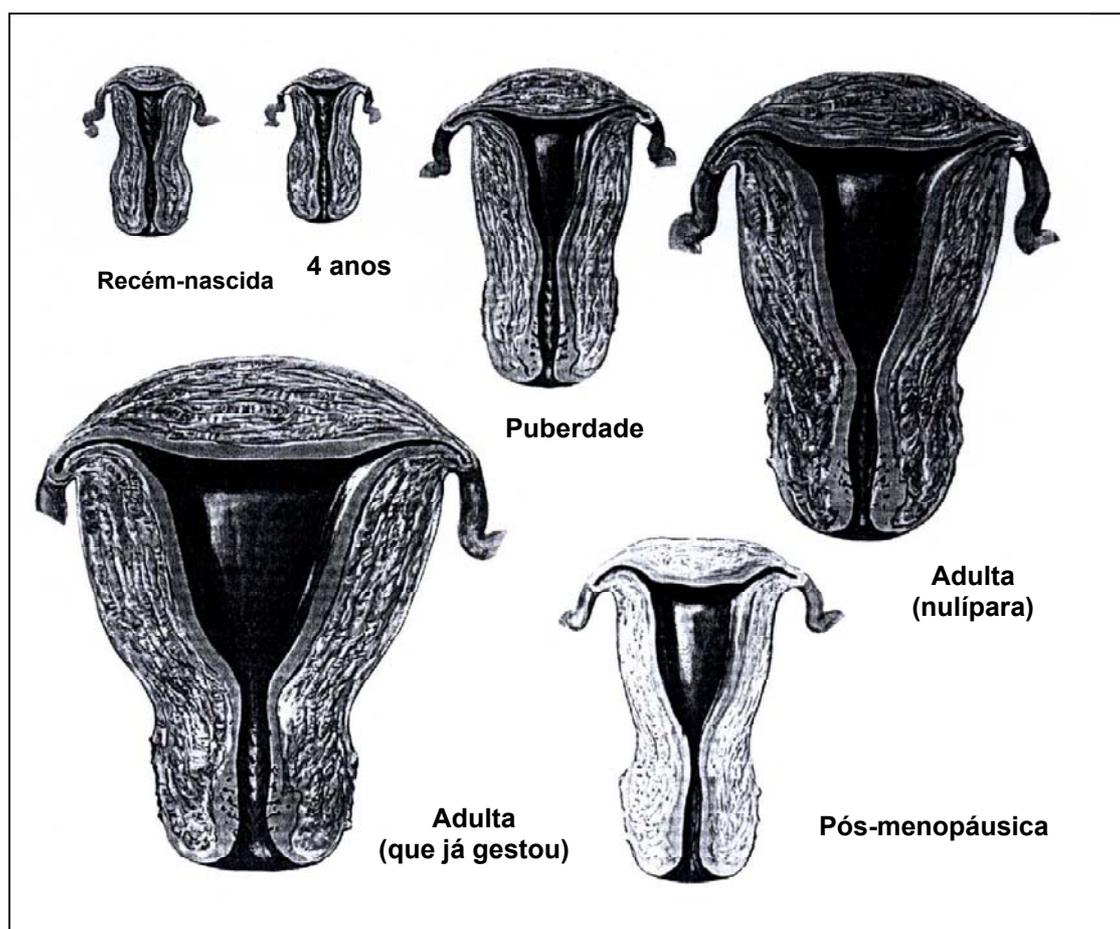


Fig. 1 - Desenvolvimento uterino da recém-nascida à mulher pós-menopáusia (adaptado de NETTER, 1988)

2.1.2 - Ovários

2.1.2.1 - Anatomia

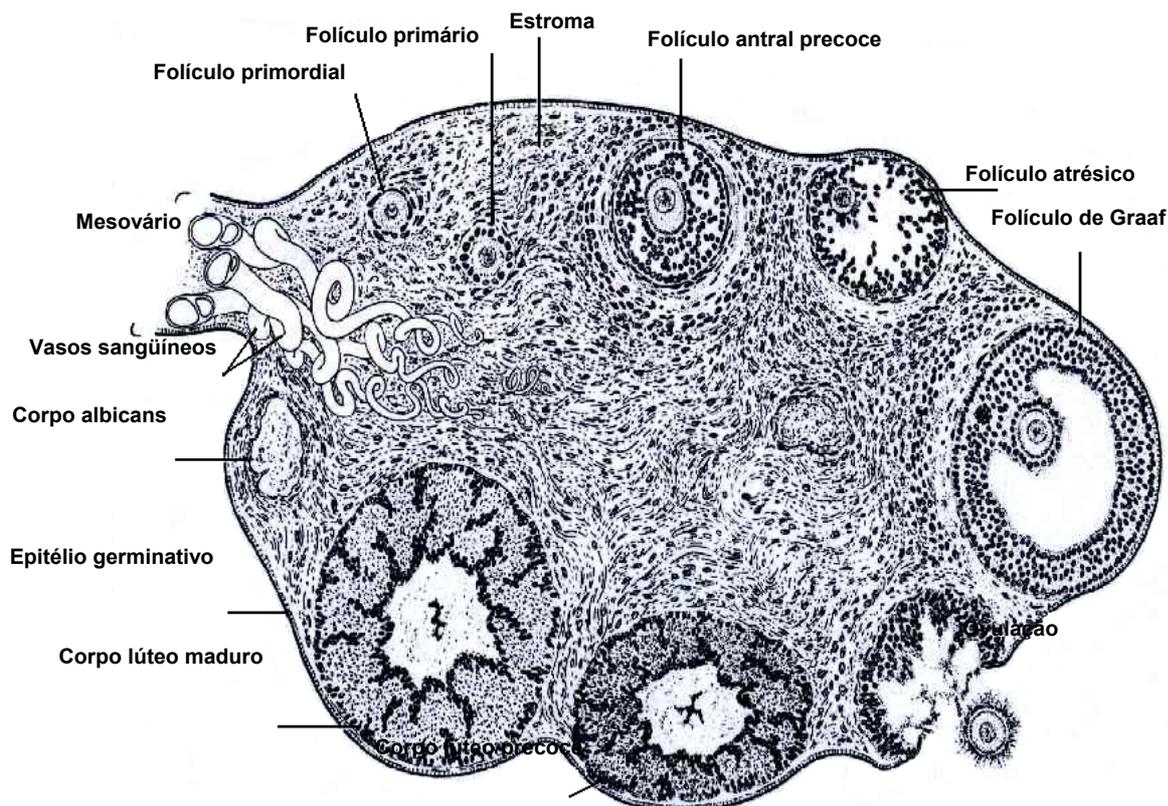
Os ovários são órgãos pares que se localizam lateralmente ao útero, próximo à parede pélvica, atrás do ligamento largo e anteriormente ao reto (Clement, 1997).

Embora o volume do ovário direito seja descrito como habitualmente maior do que o esquerdo (Sousa, 1962; Griffin *et al.*, 1995a), sobre esse achado não há unanimidade (Orsini *et al.*, 1984; Winer-Muram *et al.*, 1989; Cohen *et al.*, 1990).

Na recém-nascida, os ovários são freqüentemente lobulados e com algumas áreas de superfície granular, podendo ser alongados ou ovóides (Simkins, 1932). Essa aparência granular da superfície do ovário neonatal gradualmente muda para uma textura lisa, brilhosa e branco-rosada na infância precoce. Seu aumento ocorre desde a vida intra-uterina até a puberdade (Merrill, 1963; Ojeda, 1996).

Morfológicamente, o ovário tem três regiões (Speroff *et al.*, 1994; Ojeda, 1996): o córtex, a medula e o hilo. A figura 2 ilustra uma vista microscópica do ovário humano. O córtex é a camada externa do ovário e representa a maior parte da massa ovariana. Nessa região encontra-se a maioria dos folículos ovarianos, que constituem a unidade funcional do ovário. Cada folículo contém um oócito. Os folículos estão presentes em diferentes fases de desenvolvimento ou de atresia. Além do oócito, o folículo ovariano possui outros dois componentes: as células da granulosa, que cercam o oócito, e as células da teca, que estão separadas das células da granulosa por uma membrana basal e arranjadas em camadas concêntricas ao redor dessa membrana. Os folículos estão embebidos no estroma, o qual é composto por células de suporte conjuntivo, células intersticiais secretoras e elementos neurovasculares. Essas estruturas têm a habilidade de responder ao hormônio luteinizante (LH) e à gonadotrofina coriônica humana (HCG) com produção de androgênios. A camada mais externa do córtex é chamada de túnica albugínea. A medula é a camada interna formada

pelas células estromais produtoras de esteróides e tem uma população heterogênea de células, algumas delas similares às células de Leydig nos testículos. O hilo é o ponto de entrada de nervos e vasos sanguíneos no ovário. As células hilares têm potencial para tornarem-se ativas na esteroidogênese ou na formação de tumores. Essas células são muito similares às de Leydig e produzem testosterona (Ojeda, 1996).



Os ovários formam o ovo e secretam os hormônios que regulam a função endócrina feminina (Carr, 1998). Essas duas funções estão sob preciso e complexo retrocontrole pelo eixo hipotálamo-hipófise (HH). Alterações do ovário podem causar precocidade sexual, anormalidades do ciclo menstrual, excesso de androgênios e infertilidade (Carr, 1998).

A complexa regulação e compartimentalização do ovário que controla o crescimento folicular parece ser governada por fatores produzidos no interior do próprio órgão. O

estrogênio, principal hormônio secretado pelo ovário, promove o crescimento do útero, das tubas uterinas e da vagina, além de induzir outros aspectos da maturação sexual (Carr, 1998).

Os ovários apresentam um componente estromal, que aumenta discretamente do nascimento à maturidade, e um componente folicular, que é gonadotrofina-dependente (Adams, 1989). O rápido crescimento de um único folículo que se tornará dominante e liberará um ovo e a regularidade desse processo por aproximadamente quatro décadas constituem um fenômeno notável.

2.1.2.2 - Embriologia

Durante a vida fetal precoce, o ovário tem posição justarrenal que gradualmente descende até a pequena pelve (Bhatnagar, 1994).

O sexo genético é determinado na concepção, e o desenvolvimento fetal das gônadas ocorre precocemente (Carr, 1998). No entanto, a gônada inicialmente é indiferenciada, igual em ambos os sexos e pode ser identificada no embrião humano após 30 dias da fertilização. O ovário, por sua vez, só pode ser identificado histologicamente aos 70 dias (Gillman, 1948).

O ovário é composto por três principais tipos celulares: 1) células do epitélio celômico, que derivam da crista genital e após se diferenciam em células da granulosa; 2) células mesenquimais, que derivam da crista genital e após formam o estroma ovariano; 3) células germinativas primordiais, que derivam do endoderma do saco vitelino e migram até a crista genital antes da diferenciação do ovo (Carr, 1998).

As células germinativas primordiais são indiferenciadas e têm diâmetros entre 12 e 20 μm (Bhatnagar, 1994). No sexo feminino, essas células originarão os oócitos e, no masculino, os espermatogônios. Entre a quinta e a sétima semana de gestação, a gônada é indiferenciada e igual em ambos os sexos. Após esse período, em embriões 46 XX, o córtex se diferencia em ovário, e a medula regride. No embrião masculino, a medula se diferencia

em testículo, e o córtex regride. A túnica albugínea se desenvolve em ambos os sexos, mas no feminino isso ocorre mais tardiamente e ela é mais fina.

As células germinativas primordiais se multiplicam mitoticamente na gônada indiferenciada até alcançar um número aproximado de 100.000 oogônias ao fim da oitava semana de vida. As células seguem multiplicando-se ativamente e, ao redor de vinte semanas, seu número é máximo: 7.000.000 (Macklon & Fauser, 1999). Entre a décima e a décima primeira semana, inicia a divisão meiótica e são formados os oócitos primários.

No momento em que entram em meiose, os oócitos são rodeados por células foliculares provenientes do epitélio celômico e formam os folículos primordiais (Bhatnagar, 1994) que podem ser visualizados na décima sexta semana de gestação (Yen & Jaffe, 1991). As oogônias que persistirem após a décima sétima semana de gestação vão a atresia. Assim, nenhuma oogônia é usualmente encontrada ao nascimento.

Os folículos primordiais se multiplicam, e as células foliculares constituem a camada de células da granulosa. Também nessa etapa, muitos desses folículos vão a atresia.

Ao nascimento, cada ovário contém de 266.000 (Forabosco *et al.*, 1991) a 402.000 (Gougeon *et al.*, 1994) folículos primordiais. Desse total, apenas 400 evoluirão para folículos que amadurecem e ovulam. Do nascimento à menopausa, os outros 99,98% dos folículos iniciarão seu desenvolvimento, mas nunca o completarão (Hillier, 1994). Esse processo de atresia continua por toda a vida reprodutiva, mas é mais intenso após o nascimento, na puberdade e na gravidez (Curtis, 1962; Maqueo & Goldzieher, 1966; Himmelstein-Braw *et al.*, 1976; Peters *et al.*, 1976). São desconhecidos os fatores que iniciam e determinam a atresia (Clement, 1997; Macklon & Fauser, 1999).

Para cada folículo que atinge a ovulação, cerca de 1.000 sofrerão um processo de crescimento que se aborta em fases variáveis (Speroff *et al.*, 1994). Os folículos vão progressivamente diminuindo pelos processos de atresia e foliculogênese até seu eventual desaparecimento, o qual marca a menopausa (Clement, 1997).

2.1.2.3 - Foliculogênese

A foliculogênese além de ocorrer na idade adulta também existe no período pré-natal, ao longo da infância e durante a gravidez, embora folículos em maturação raramente alcancem o estado de folículo pré-ovulatório durante esses três períodos (Valdes-Dapena, 1967). Exceto o folículo pré-ovulatório, os demais em desenvolvimento e em atresia são constituintes anatômicos normais de ovários infantis (Spivack, 1934; Polhemus, 1953; Yen & Jaffe, 1991; Clement, 1997).

As células da granulosa podem ser identificadas tanto em neonatas quanto em meninas mais velhas, no entanto a luteinização dessas células aparentemente só ocorre quando a ovulação inicia (Curtis, 1962). Ao contrário, a luteinização da teca interna é vista desde o período neonatal.

A primeira evidência morfológica de maturação folicular é a aquisição da forma cubóide a colunar pela camada circunjacente de células granulosas e o aumento do oócito, o qual formará o folículo primário. A atividade mitótica das células granulosas resulta em uma estratificação de três a cinco camadas concêntricas em torno do oócito (folículo secundário ou pré-antral).

Os folículos pré-antrais, à medida que crescem, migram para o córtex mais profundo e para a medula (Clement, 1997). Simultaneamente, as células estromais circundantes especializam-se em várias camadas de células, a teca interna, e em uma mais externa e mal definida, a teca externa. As células granulosas secretam um fluido rico em mucopolissacarídeos e formam uma única grande cavidade ou antro (folículo terciário, antral ou vesicular). Os folículos aumentam progressivamente devido à continuada secreção fluida para o antro. Ao mesmo tempo, o oócito aumenta até o seu tamanho definitivo e assume uma posição excêntrica num pólo do folículo. Nesse local, as células granulosas proliferam para formar o *cumulus oophorus*, que, contendo o oócito em seu centro, protraí para o antro (folículo maduro ou de Graaf).

Por ocasião do nascimento, a proporção estromal e a folicular são semelhantes. Em menos de um ano, o tecido estromal ocupa 2/3 a 3/4 do total do ovário. Os folículos estão localizados no córtex, razão pela qual não é surpresa que o córtex se torne mais fino com o passar do tempo (Speroff *et al.*, 1994). Na menarca, o córtex está reduzido a uma fina camada (Krantz & Atkinson, 1967).

Durante a vida fetal e a infância, o folículo desenvolve-se até a fase antral precoce (Linter-Moore *et al.*, 1974). Da puberdade até a menopausa, ocorrem a completa maturação e a ovulação. Na infância, os folículos aumentam de tamanho, mas não atingem a superfície do órgão e não liberam o óvulo (Valdes-Dapena, 1967).

Tanto no ovário imaturo quanto no maduro, existem folículos em diferentes fases de desenvolvimento e folículos atrésicos (Spivack, 1934; Polhemus, 1953; Peters *et al.*, 1976; Forabosco *et al.*, 1991; Speroff *et al.*, 1994). Conclui-se, assim, que folículos em crescimento não descansam, e sim continuam a crescer até a atresia (Peters *et al.*, 1976). O ovário, portanto, mesmo na infância, não é quiescente.

A cada ciclo menstrual, os folículos primordiais também sofrem maturação (Clement, 1997). A maturação folicular inicia durante a fase lútea e continua durante toda a fase folicular do próximo ciclo. A cada mês, apenas um desses folículos, o pré-ovulatório ou dominante, atinge a maturação completa e promove a liberação do oócito (ovulação). Outros folículos que haviam iniciado o processo de maturação sofrem atresia em fases mais precoces de seu desenvolvimento.

2.1.3 - Unidade Hipotálamo-Hipófise-Ovários

A aquisição de um aparelho reprodutor feminino competente é um processo longo e complexo, que leva em média 12 a 14 anos para se completar (Ojeda, 1996). Durante a

gravidez, há um notável aumento dos hormônios esteróides, os quais são produzidos em maior quantidade pela placenta (progesterona), pela mãe (corticóides e androgênios) ou pela interação do feto com a placenta (estrogênios) (Ariê, 1999).

Além disso, a unidade hipotálamo-hipófise-ovários (HHO) está funcionando desde a vida intra-uterina. O hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é identificado no hipotálamo fetal desde a 12^a semana de vida (Bangnoli *et al.*, 1999). O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) são hormônios gonadotróficos liberados pela hipófise a partir da 10^a ou 14^a semana de gestação (Kulin & Reiter, 1973) e seus níveis plasmáticos variam significativamente durante as diferentes fases da vida da mulher.

Durante o segundo trimestre do desenvolvimento fetal, as concentrações fetais circulantes de gonadotrofinas plasmáticas (LH, FSH) aumentam muito e podem chegar, inclusive, a níveis semelhantes aos da menopausa. Esse pico coincide com o maior número de folículos ovarianos (Carr, 1998), o que pode caracterizar a dependência do folículo ovariano ao FSH e à interação HHO, mesmo na vida fetal.

No segundo trimestre de gestação, o eixo HHO amadurece e torna-se mais sensível aos efeitos supressivos dos altos níveis de esteróides secretados pela placenta. Esse processo é denominado de retrocontrole negativo (Guerra, 1999). Por esse mecanismo, a partir desse momento, os altos níveis séricos fetais de estrogênio e progesterona placentários inibem a liberação hipotalâmica do GnRH. Assim, como a hipófise não é estimulada a liberar gonadotrofinas, as concentrações plasmáticas fetais de LH e FSH decrescem e tornam-se virtualmente indetectáveis até o nascimento.

Os altos níveis de esteróides placentários fetais circulantes podem também causar alterações clínicas na recém-nascida e que caracterizam a crise genital ou estrogenização neonatal: desenvolvimento do broto mamário, produção mamária de leite, alterações secretórias no endométrio, estrogenização da vulva e leucorréia (Forest, 1979). O sangramento vaginal pode ocorrer em 3% a 4% dos casos (Kaiser *et al.*, 1974). No entanto, tal fato parece dever-se à retirada dos estrogênios placentários, já que ocorre quando os níveis urinários de estrogênios estão baixos (Silver & Kirchner, 1966).

Após o parto, os esteróides placentários são rapidamente eliminados da circulação fetal. Essa queda provoca, na recém-nascida, um aumento na secreção de gonadotrofinas a partir do final da primeira semana de vida, o qual atinge seu nível máximo ao redor do terceiro mês de vida (Winter *et al.*, 1978).

Assim, nos primeiros meses após o nascimento, os níveis do FSH são altos e podem, inclusive, exceder os observados em mulheres adultas em idade reprodutiva (Neely *et al.*, 1995). Essa elevação nas concentrações séricas de gonadotrofinas causa uma ativação gonadal e, por conseqüência, um aumento na secreção ovariana de esteróides sexuais. As gonadotrofinas, após atingirem seu valor máximo no terceiro mês de vida, passam a declinar e alcançam um nadir em torno dos três a quatro anos de idade (Winter *et al.*, 1975). A figura 3 ilustra esse declínio.

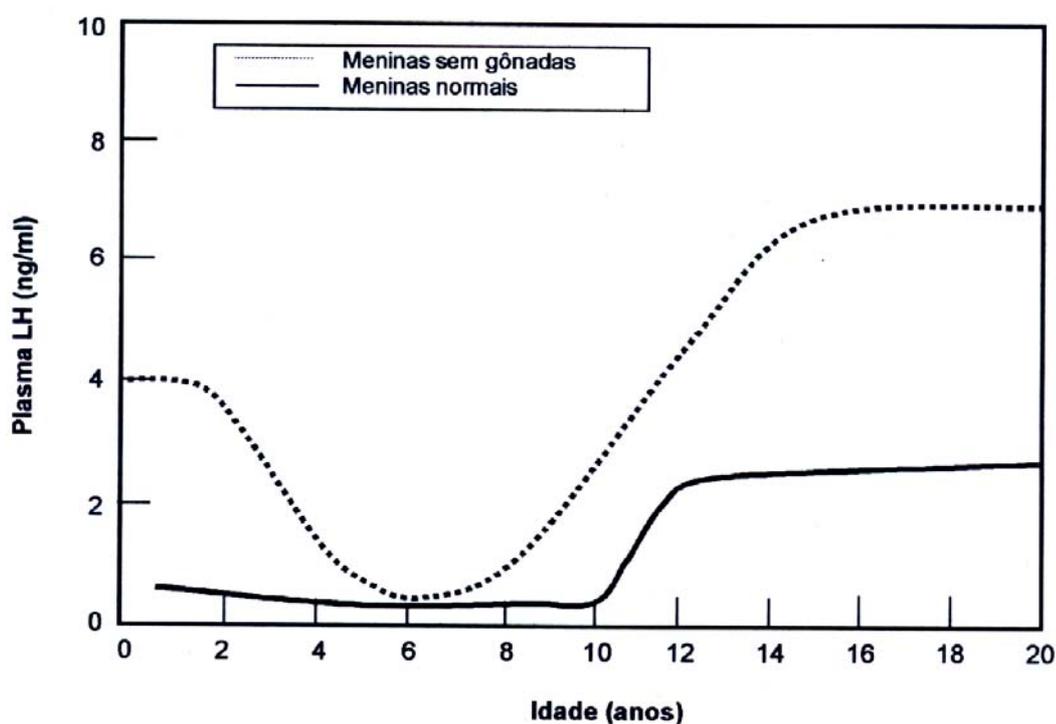


Fig. 3 - Alterações dos níveis circulantes de LH durante o desenvolvimento em meninas normais e em meninas sem gônadas (adaptado de Grumbach, 1980)

Por outro lado, crianças com disgenesia gonadal ou com ovários removidos apresentam níveis de gonadotrofinas muito mais altos após o nascimento e que demoram

mais a baixar do que os de meninas normais, pois, por não haver produção de estrogênios ovarianos, o mecanismo de retrocontrole negativo não pode ser reativado (Carr, 1998).

Essa atividade ovariana da lactente também foi demonstrada pela observação de altos níveis de estradiol nesse grupo etário (Winter *et al.*, 1978; Forest, 1979). A análise histológica dos ovários foi capaz de demonstrar atividade ovariana durante os quatro primeiros meses de vida. Houve aumento progressivo do número de folículos antrais maiores, os quais são presumivelmente capazes de sintetizar algum estrogênio (Winter *et al.*, 1978). Além disso, outra possível correlação clínica desse aumento de estrogênios ovarianos é o desenvolvimento transitório de mamas (telarca isolada) que inicia no primeiro ano de vida e usualmente regride espontaneamente aos 2 ou 3 anos de idade (Winter *et al.*, 1978).

Por outro lado, o período dos quatro aos oito anos de vida é caracterizado pelos baixos níveis de gonadotrofinas e esteróides sexuais em ambos os sexos (Winter *et al.*, 1978), fato relacionado, em grande parte, ao alto limiar de sensibilidade do eixo HHO, que permanece suprimido apesar dos níveis extremamente baixos de esteróides gonadais circulantes. Esse mecanismo de retrocontrole negativo do eixo HH ao estrogênio é seis a quinze vezes mais sensível em crianças normais pré-púberes do que em mulheres adultas.

Um outro mecanismo intrínseco de inibição do sistema nervoso central (SNC) ocorre entre os cinco e onze anos de idade e é independente dos esteróides gonadais, pois pode ser observado mesmo nas pacientes castradas ou nas com disgenesia gonadal (figura 3). Assim, o aumento da sensibilidade do gonadostato e o mecanismo inibitório intrínseco do SNC parecem ser importantes determinantes do declínio da secreção de gonadotrofinas que caracteriza o período de pausa juvenil (Ojeda, 1996).

Desde o período neonatal até o pré-puberal, os níveis de FSH são maiores do que os de LH e a pulsatilidade da secreção de LH é mínima (Yen, 1980). No entanto, apesar de a secreção basal de gonadotrofinas em meninas pré-púberes ser baixa, observam-se pequenos pulsos em intervalos de duas a três horas (Jakacki *et al.*, 1982).

Durante a puberdade, a hipófise torna-se mais sensível às infusões de GnRH, e sua resposta ao GnRH na liberação de LH e FSH também aumenta (Carr, 1998). Próximo à puberdade, verifica-se aumento da secreção de LH durante o sono. Quando o processo da puberdade está completo, a secreção de LH passa a ser maior do que a de FSH, e a liberação cíclica de gonadotrofinas ocorre durante o dia e a noite (Carr, 1998).

Outro importante evento passa a ocorrer nas meninas a partir da puberdade média: o retrocontrole positivo, que se caracteriza pela capacidade de o hormônio gonadal exercer um efeito positivo na liberação de gonadotrofinas (Carr, 1998). A liberação de estradiol na metade do ciclo menstrual aumenta a responsividade do LH ao GnRH e, imediatamente antes do pico pré-ovulatório do LH, a amplitude dos pulsos também aumenta (Guerra, 1999).

Assim, três eventos podem ser identificados durante a puberdade: (1) adrenaquia: ativação da secreção androgênica da adrenal; (2) diminuição da sensibilidade do gonadostato ao retrocontrole dos esteróides gonadais levando à ativação ou desinibição dos neurônios secretores de GnRH no hipotálamo médio basal, com conseqüente aumento da liberação das gonadotrofinas; e (3) gonadarquia: aumento da produção estrogênica do ovário (Carr, 1998).

2.2 - Precocidade Isossexual em Meninas

A puberdade precoce na menina caracteriza-se pelo aparecimento de caracteres sexuais antes dos oito anos de idade (O'Dea *et al.*, 1994; Brook, 1995) e pode ser classificada em isossexual (estrogênica) ou heterossexual (androgênica). A presença da telarca (broto mamário) como sinal de precocidade sexual isossexual pode ser classificada em puberdade precoce verdadeira (PPV), puberdade precoce periférica (PPP) ou telarca isolada (TI).

A PPV apresenta uma ativação prematura do eixo HHO e é dependente do GnRH (Root, 2000). Pode ter causa idiopática, familiar ou ser secundária a uma disfunção

do SNC (tumor, malformação, trauma, infecção, etc). A cronologia dos eventos é semelhante à da puberdade normal, apenas ocorrendo em idades mais precoces. Usualmente, inicia com a telarca, seguida da pubarca e, por fim, da menarca. Nesse processo, há aceleração da velocidade do crescimento e da maturação óssea, progressão dos caracteres sexuais e aumento uterino e ovariano.

A PPP é independente do GnRH e está relacionada a uma fonte hormonal que não é conseqüente da ativação prematura de eixo HHO. Sua etiologia inclui cistos ou tumores de ovário, tumores da adrenal, fonte exógena de hormônios e síndrome de McCune Albright (O'Dea *et al.*, 1994; Root, 2000). Os níveis circulantes de FSH e LH são baixos ou suprimidos se ocorrerem altos níveis de estrogênios (retrocontrole negativo). Os ovários podem estar aumentados se a causa primária envolver lesão ovariana, seja cística ou tumoral. O útero pode estar aumentado caso tenha sido estimulado por estrogênios endógenos ou exógenos.

A TI é uma condição benigna e autolimitada, embora 10% dos casos possam evoluir para PPV (Root, 2000). Ela pode ser uni ou bilateral e não é associada com o desenvolvimento da aréola (O'Dea *et al.*, 1994). Mais freqüentemente, ocorre antes dos 2 anos de idade, quando o sistema de retrocontrole negativo entre as gonadotrofinas e o estradiol ainda é imaturo. Não há outros sinais de progressão puberal, como aumento da velocidade de crescimento, aceleração da idade óssea e progressão ou surgimento de outros caracteres sexuais secundários. Os níveis séricos de FSH e LH e o teste de estímulo com GnRH têm padrão pré-puberal, os níveis de estradiol são baixos ou muito pouco elevados e a idade óssea é normal. Além disso, o volume uterino e ovariano também é pré-puberal (Teixeira, 1993; Griffin *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998). Macrocisto (folículo entre 10 e 20 mm de diâmetro) também pode ser encontrado nessas pacientes com TI (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Oliveira *et al.*, 1994; Buzi *et al.*, 1998).

Uma variante da telarca tem sido descrita mais recentemente (Stanhope & Brook, 1990) e apresenta achados intermediários entre TI e PPV. Ocorre um desenvolvimento mamário persistente e, por vezes, há sangramento vaginal. Não existem evidências de aumento da secreção de gonadotrofinas e a resposta ao GnRH é pré-puberal. Além disso, postula-se que a causa seja um defeito na foliculogênese.

2.3 - Ultra-Sonografia da Pelve

2.3.1 - Ultra-Sonografia em Meninas Normais

A US é um método diagnóstico muito utilizado atualmente; entretanto, existe um número reduzido de trabalhos que avalie as características uterinas e ovarianas desde a infância até a adolescência.

A imagem sonográfica da pelve requer adequada distensão da bexiga para que a transmissão do som alcance as estruturas profundas da pelve. Em pacientes com menos de dois anos, a obtenção dessa imagem ultra-sonográfica é mais trabalhosa em razão da ausência do controle esfinteriano nessa faixa etária e das reduzidas dimensões da pelve, o que dificulta a obtenção de ângulos necessários (Lippe & Sample, 1978). Até os dois anos de idade o ovário costuma ser de difícil identificação; entre dois e cinco anos, um ou ambos os ovários são visíveis; após os cinco anos, a grande maioria dos ovários pode ser vista (Hayden & Scwischuk, 1987). O útero, no entanto, nesse mesmo período, costuma ser visualizado com maior facilidade (Hayden & Scwischuk, 1987).

Com a finalidade de melhorar a resolução da imagem de pequenas estruturas, deve-se empregar transdutores de alta frequência. A US transvaginal, embora ofereça imagens de melhor qualidade, não é utilizada em meninas virgens devido às dimensões do equipamento.

Podem ocorrer diferenças na medida do comprimento uterino motivadas pelos diferentes graus de repleção vesical exigidos pelos ultra-sonografistas, uma vez que o comprimento uterino pode se alongar quando a bexiga urinária está excessivamente distendida. Segundo Mauad Filho *et al.* (2001), tanto a US transvaginal quanto a transabdominal são equivalentes na medida do volume uterino; entretanto a repleção vesical na transabdominal permite melhor avaliação do comprimento uterino.

O endométrio é pouco visualizado em meninas pré-púberes. Griffin *et al.* (1995a) observaram eco endometrial apenas em meninas com menos de seis meses de idade e após os onze anos. Nesse sentido, quando o endométrio for mensurável, ele estará provavelmente associado a um estímulo estrogênico.

As variáveis ultra-sonográficas apresentam valores não padronizados nessa faixa etária, o que poderia ser atribuído às diferentes metodologias empregadas. Entre elas podem-se citar a não separação de meninas púberes de pré-púberes na constituição da amostra (Orsini *et al.*, 1984), o número reduzido de crianças incluídas (Sample *et al.*, 1977; Ivarsson *et al.*, 1983; Stanhope *et al.*, 1985), a análise não quantitativa de meninas pré-púberes com menos de 8 anos (Sample *et al.*, 1977; Orsini *et al.*, 1984; Buzi *et al.*, 1998; Orbak *et al.*, 1998), o emprego apenas de análise descritiva (Orsini *et al.*, 1984; Stanhope *et al.*, 1985) e o uso de fórmulas associadas à transformação logarítmica, o que dificulta o uso na prática diária (Griffin *et al.*, 1995a).

2.3.1.1 - Tamanho Uterino e Ovariano

O estudo ultra-sonográfico da pelve feminina realizado por Sample *et al.* (1977) é um trabalho clássico e muito consultado até hoje para valores de normalidade em crianças e adolescentes. No entanto, os autores avaliaram apenas 45 meninas, a variação da idade

foi ampla (1 a 20 anos) e a amostra incluiu meninas controles voluntárias e pacientes avaliadas para telarca. Os valores do volume ovarianos publicado foram: entre meninas de 1 a 2 anos de idade, de 0 a 0,7 cm³; os das meninas pré-púberes entre 2 e 12 anos, de 0,13 a 0,9 cm³ (média = 0,46 cm³) e os das meninas púberes entre 13 e 20 anos, de 1,8 a 5,7 cm³ (média = 4,0 cm³). Os valores do comprimento uterino das meninas pré-púberes entre 1 e 12 anos variaram de 2,0 a 3,3 cm (média = 2,8 cm) e os das meninas pós-púbere entre 13 e 20 anos, de 5 a 8 cm (média = 6,7 cm). Os autores não avaliaram as pacientes por idade cronológica, nem fizeram análise estatística.

Outro trabalho clássico de US é o de Orsini *et al.* (1984), que avaliaram um grupo maior: 114 meninas pré-menárquicas normais voluntárias ou pacientes com pequenas alterações não endocrinológicas entre 2 e 13 anos de idade. Os autores também não efetuaram análise estatística nem separaram as pacientes púberes das pré-púberes. Concluíram, no entanto, que, até os 7 anos de idade, o tamanho uterino foi estável, não sofreu influência da idade e a cérvix prevaleceu sobre o fundo (RFC < 1). Dos 7 anos em diante, foi observada relação entre o tamanho uterino e a idade, além de a RFC ser > 1. O volume ovariano mostrou-se estável até os 5 anos e, após esse período, o aumento correlacionou-se com a idade.

Um ano depois, esse mesmo grupo publicou outro trabalho (Salardi *et al.*, 1985) com a mesma amostra, mas com análise estatística e separação das pacientes púberes das pré-púberes. As meninas entre 8 e 13 anos de idade e as entre 9 e 11 anos púberes foram diferentes das pré-púberes quando analisado o volume uterino ($P < 0,001$ e $P < 0,025$ respectivamente). O tamanho uterino permaneceu estável até os 7 anos e, após, aumentou com a idade e com as concentrações de estradiol. A RFC > 1 ocorreu após os 7 anos. O volume ovariano começou a aumentar em idade precoce, embora não tenha sido possível definir exatamente quando. Esse aumento pareceu ser influenciado apenas pela idade. Em meninas entre 2 e 4 anos, o volume ovariano foi diferente do registrado na faixa

entre 5 e 7 anos. Não houve diferença entre o volume ovariano das meninas de 9 a 11 anos púberes e pré-púberes.

Nesse sentido, pode-se concluir que, na adolescência, o útero e os ovários aumentam com a idade e com o estadiamento mamário de Tanner. No entanto, o aumento dessas estruturas na infância não está totalmente entendido. Dos trabalhos consultados, os poucos que avaliaram o aumento uterino e ovariano com análise de correlação estão indicados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Correlação entre as variáveis ultra-sonográficas e a idade

Autores	Variável	Idade (anos)	n	r	P
Cambell <i>et al.</i> , 1988	Comprimento uterino	7-15	33	0,999	?
Winer-Muram <i>et al.</i> , 1989	Comprimento uterino	7-16	75	0,59	?
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	1-15	117	0,57	< 0,001
Griffin <i>et al.</i> , 1995a	Comprimento uterino	0-14	153	+	?
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	8-16	75	0,83	< 0,001
Griffin <i>et al.</i> , 1995a	Relação fundo/cérvix	0-14	153	+	?
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Relação fundo/cérvix	8-16	75	0,86	< 0,001
Salardi <i>et al.</i> , 1985	Volume uterino	2-7	55	?	NS
Cambell <i>et al.</i> , 1988	Volume ovariano	7-15	33	0,996	?
Winer-Muram <i>et al.</i> , 1989	Volume ovariano	7-16	75	0,342	?
Griffin <i>et al.</i> , 1995a	Volume ovariano	0-14	153	+	?
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Volume ovariano D	8-16	75	0,72	< 0,001

n = número de pacientes; *r* = coeficiente de correlação; *P* = nível de significância

Tabela 2 - Correlação entre as variáveis ultra-sonográficas e o estadiamento mamário de Tanner

Autores	Variável	Idade	n	Tanner	r	P
Bridges <i>et al.</i> , 1996	Comprimento uterino	0-16	358	B1-B5	0,50	< 0,05
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	? -15	53	B2-B4	+	< 0,001
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	8-16	75	B1-B5	0,80	< 0,001
Ivarsson <i>et al.</i> , 1983	Volume uterino	7-17	34	B1-B5	0,91	?
Haber & Mayer, 1994	Volume uterino	0-14	178	B1-B5	+	< 0,01
Bridges <i>et al.</i> , 1996	Relação fundo/cérvix	0-16	358	B1-B4		< 0,05
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Área uterina	? -15	53	B2-B4	0,61	< 0,001
Ivarsson <i>et al.</i> , 1983	Volume ovariano	7-17	34	B2-B5	0,82	?
Haber & Mayer, 1994	Volume ovariano	0-14	178	B1-B5	+	< 0,05
Griffin <i>et al.</i> , 1995a	Volume ovariano	0-14	153	B1-B5	?	NS
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Volume ovariano direito	8-16	75	B1-B5	+	< 0,001
Bridges <i>et al.</i> , 1996	Espessura endometrial	0-16	358	B1-B5	?	< 0,05

n = número de pacientes; *r* = coeficiente de correlação; *P* = nível de significância; Tanner = estadiamento puberal de Marshal & Tanner, 1969

A forma uterina mostrou-se um ótimo marcador para o desenvolvimento puberal (Bridges *et al.*, 1996). O formato piriforme do útero é típico do período pré-puberal (Mauad Filho *et al.*, 2001). Segundo Buzi *et al.* (1998), a RFC foi estável até os 9 anos, elevando-se a partir daí.

Winer-Muram *et al.* (1989) registraram uma correlação positiva entre o volume e o comprimento uterino ($r = 0,595$) e entre o ovário direito e o esquerdo ($r = 0,471$) e enfatizaram que o aumento ovariano é simétrico e acompanhado do aumento uterino. Quando o aumento for assimétrico ou inexistir aumento uterino concomitante, os autores reforçam a necessidade de uma avaliação adicional para afastar a suspeita de tumor anexial.

Bridges *et al.* (1993) observaram que os ovários aumentaram durante a infância, com dois picos na velocidade de crescimento: aproximadamente aos 8 anos de idade e imediatamente antes ou durante a puberdade. O primeiro coincidiu com o aumento da secreção hormonal da adrena, e o segundo, com o aumento das gonadotrofinas as quais são seguidas por elevação das concentrações do hormônio do crescimento, do fator de crescimento I tipo insulina (IGF-I), de estrogênios e de insulina.

Holm *et al.* (1995) demonstraram que o crescimento do útero e dos ovários foi anterior ao desenvolvimento mamário e pubiano.

Haber & Mayer (1994) verificaram que o volume uterino e ovariano permaneceu inalterado entre o primeiro e o sétimo ano de vida. Após esse período, o aumento ovariano foi influenciado pela idade, mas ocorreu 2 anos após o aumento uterino.

Na adolescência, o volume ovariano apresenta seu pico na época da menarca e diminui após esse período em meninas normais (Giorlandino *et al.*, 1989), porém, em meninas com ciclos menstruais irregulares, ele se encontra aumentado (Venturoli *et al.*, 1984; Venturoli *et al.*, 1995). Um maior volume ovariano também foi correlacionado com maiores níveis séricos de LH, androstenediona e testosterona em adolescentes com distúrbio menstrual (Herter *et al.*, 1993; Herter *et al.*, 1996).

Recentemente, Garel *et al.* (2001) publicaram que a média do volume ovariano em meninas com menos de 6 anos de idade é menor ou igual a 1 cm³. Nas pré-púberes mais velhas (6-10 anos de idade) o volume ovariano variou de 1,2 a 2,3 cm³, nas pré-menárquicas (11-12 anos de idade) a variação foi de 2 a 4 cm³ e, nas pós-menárquicas, a média foi de 8 cm³ (2,5 – 20 cm³).

2.3.1.2 - Estruturas Císticas Ovarianas

Pequenos cistos são achados comuns à US (Orsini *et al.*, 1984; Stanhope *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988; Winer-Muram *et al.*, 1989; Cohen *et al.*, 1993; King *et al.*, 1993; Millar *et al.*, 1993; Griffin *et al.*, 1995a; Lewitan *et al.*, 1995; Holm *et al.*, 1995; Qublan & Abdel-

Hadi, 2000) e à análise histológica (Simkins, 1932; Spivack, 1934; Polhemus, 1952) desde o nascimento até a puberdade. Essas pequenas estruturas císticas são chamadas de folículos (originado do latim e significando saco).

Valisnerus (1739) foi provavelmente o primeiro autor a observar folículos de Graaf em crianças pequenas e em embriões (*apud* Nagel, 1888).

Rokitansky, em 1861, descreveu a presença de folículos císticos na análise histológica de ovários de crianças, de lactentes e de fetos (*apud* Spivack, 1934).

As estruturas císticas ovarianas podem derivar do folículo de Graaf ou não (Spivack, 1934). Além disso, o aspecto cístico pode representar um folículo com uma cavidade central em desenvolvimento, chamada antro (folículo antral), ou em atresia. A degeneração cística do folículo pode alterar a estrutura, e freqüentemente o ovo não é identificado. Portanto, para um cisto ser considerado como derivado do folículo de Graaf, ou as camadas da granulosa ou o ovo devem ser identificados (Spivack, 1934).

Esses pequenos cistos funcionais costumam ter desde poucos milímetros até alguns centímetros e podem ser reconhecidos por microscopia, macroscopia e ultra-sonografia. A média do maior folículo encontrado em imagem ultra-sonográfica de meninas com ovários normais aumentou com o estadiamento mamário de Tanner (Bridges *et al.*, 1993): Tanner 1 = 4,65 mm (2-12 mm); Tanner 2 = 6,00 mm (2-11 mm); Tanner 3 = 6,81 mm (2- 21 mm) e Tanner 4 e 5 = 8,37 mm (3-17 mm).

Os folículos podem sofrer a atresia por inadequado estímulo do FSH. Até o tamanho de 0,25 mm, o folículo foi descrito como independente do estímulo do FSH. No entanto, o antral entre 2 e 5 mm de diâmetro é potencialmente capaz de iniciar o desenvolvimento pré-ovulatório e requer tônica estimulação desse hormônio. Antes do início da puberdade, a concentração sérica de FSH não aumenta suficientemente para garantir seu desenvolvimento e, como conseqüência, todos os folículos antrais tornam-se atrésicos. Após a puberdade, a cada ciclo menstrual as concentrações séricas de FSH aumentam a um limite crítico, e múltiplos folículos são recrutados para o desenvolvimento pré-ovulatório. Devido ao

aumento na sua responsividade ao FSH e ao LH, um dos folículos é selecionado para ovular e cresce até aproximadamente 20 mm de diâmetro, enquanto os demais folículos recrutados tornam-se atresícos (Hillier, 1994).

A imagem de uma estrutura cística simples no ovário com mais de 2,0 a 2,5 cm sugere o diagnóstico ultra-sonográfico de cisto folicular. No entanto, esses casos devem ter um seguimento, pois a US não é específica e nem sempre consegue afastar outras causas como tumores por exemplo (Winer-Muram *et al.*, 1989).

Microcistos (folículo < 10 mm de diâmetro) e macrocistos (folículo entre 10 a 20 mm de diâmetro) foram vistos em crianças e adolescentes na pré-menarca (Cohen *et al.*, 1992; Qublan & Abdel-hadi, 2000).

A presença dessas estruturas císticas tem gerado confusão quanto à sua classificação ultra-sonográfica. Os autores adotam critérios diferentes para os mesmos termos, ou termos diferentes para o mesmo critério (tabela 3). São referidos na literatura os seguintes termos quanto ao padrão morfológico ovariano à US: cisto ovariano isolado, hipertecose, ovários ativos, ovários foliculares, ovários homogêneos, ovários macrocísticos, ovários megalocísticos, ovários microcísticos, ovários multicísticos, ovários multifoliculares, ovários não homogêneos, ovários paucicísticos, ovários policísticos e ovários silentes.

Tabela 3 - Classificação do padrão morfológico ovariano

Morfologia	Autor	Critério
Cisto ovariano isolado	•	•
Hipertecose	•	• prevalente
Ovários ativos	•	• homogêneo e 1 ou + cistos subcorticais
Ovários foliculares	•	•
Ovários homogêneos	•	•

	• Venturoli et al., 1995	•
Ovários macrocísticos	• • 1984; Qublan & Abdel-Hadi, 2000	• • •
Ovários megalocísticos	•	•
Ovários microcísticos	• • • •	• • • • cais 5 – 20 mm
Ovários multicísticos	• • • •	• • • estroma normal •
Ovários multifoliculares	• • • •	• • mentados com 6 ou + cistos 4 - 10 mm e estroma normal • dispersos na área subcortical e intraparenquimatosa • estroma não ecogênico
Ovários não homogêneos	•	•
Ovários paucicísticos	•	•
Ovários policísticos	• • 1985 •	• gem do Mickey Mouse • ecogênico • ecogênico e 10 ou + folículos entre 2 - 10 mm arranjados periféricamente num estroma denso ou aumentado • mente ou na parte interna do ovário e estroma ecodenso
Ovários silentes	•	•

Cistos com menos de 1 cm de diâmetro são encontrados à US em 2% a 5 % das meninas pré-púberes, sendo clinicamente insignificantes (Millar *et al.*, 1993). Stein & Leventhal (1935) já chamavam de cisto as estruturas císticas visíveis a olho nu, e de folículo quando visto apenas à microscopia.

Giorlandino *et al.*, (1989) observaram que todos os ovários no período peri-menárquico eram multifoliculares (ovários com mais de 6 cm³ com folículos com menos de 9 mm dispersos na área subcortical e intraparenquimatosa). Após a menarca, o ovário multifoli-

cular foi gradualmente sendo substituído pelo padrão ativo (ovários entre 4 e 6 cm³, padrão homogêneo e com atividade funcional como a presença de um ou mais folículos subcorticais).

Ovários multifolliculares (ovários com 4 ou mais cistos com menos de 15 mm de diâmetro), altos níveis de LH e de androgênios e anovulação foram mais freqüentes em adolescentes com ciclos irregulares do que nas controles (Venturoli *et al.*, 1984; Venturoli *et al.*, 1986). Por outro lado, os ovários homogêneos prevalecem em pacientes com ciclos menstruais regulares e ovulatórios (Venturoli *et al.*, 1995). Embora esse padrão multifollicular na puberdade apresente vários folículos medindo entre 5 e 12 mm de diâmetro, ele se distingue da imagem dos ovários policísticos porque o estroma presente é escasso (Holm *et al.*, 1995).

Por outro lado, o padrão microcístico (ovários com mais de 8 cm³ com imagens anecogênicas subcorticais entre 5 e 20 mm de diâmetro) representou um achado persistente do primeiro ao oitavo ano após a menarca (Giorlandino *et al.*, 1989).

2.3.1.3 - Ovários de aparência policística

A expressão “ovários policísticos” foi empregada quase ao mesmo tempo por autores diferentes e com significados clínico e histológico também distintos.

Em 1934, Mary Spivack descreveu um achado fisiológico de múltiplos cistos ovarianos em fetos, recém-nascidas e lactentes, o qual foi denominado de ovários policísticos (figuras 4, 5 e 6).



Fig. 4 - Ovário com microcistos de uma recém-nascida (adaptado de Peters *et al.*, 1978)



Fig. 5 - Ovário com microcistos de uma lactente de 3 meses (adaptado de Merrill, 1963)

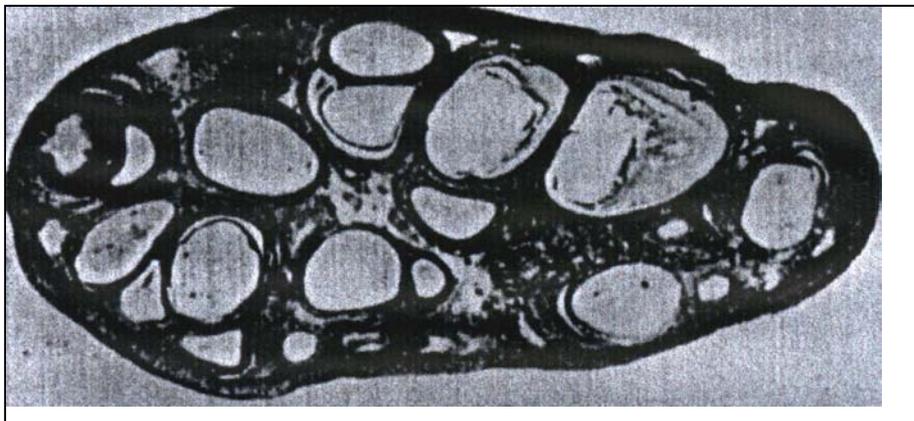


Fig. 6 - Ovário com microcistos de uma menina de 9 anos (adaptado de Peters *et al.*, 1978)

Um ano após, em 1935, Stein & Leventhal publicaram a associação entre amenorréia e ovários policísticos bilaterais em mulheres adultas (figura 7). Esse achado, diferente do anterior relatado por Spivack, era patológico e estava relacionado com estímulo aumentado das gonadotrofinas. Além disso, postularam que a amenorréia associada era usualmente secundária e que os múltiplos cistos decorriam de uma base hormonal e não de uma base inflamatória como havia sido sugerido anteriormente.



Fig. 7 - Ovário com microcistos de uma paciente de 29 anos com a síndrome dos ovários policísticos (adaptado de Stein & Leventhal, 1935)

Múltiplos folículos em desenvolvimento e em atresia foram observados nesses dois trabalhos. Além disso, os cistos apresentaram uma fina camada de células da granulosa ao redor de uma fina camada de células da teca interna. A maior diferença, no entanto, residiu no fato de que os ovários de aparência policística (infantis) apresentavam um estroma menos proeminente do que os de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos (Curtis, 1962).

Além de Spivack, outros autores também relataram o achado de ovários com aparência policística em fetos, lactentes e crianças (Spivack, 1934; Polhemus, 1953; Curtis, 1962; Merrill, 1963).

Delson (1949) observou distorção das características das artérias espiraladas dos ovários em meninas com 4 anos de idade e atribuiu a formação cística a essas alterações. O autor sugeriu que a espiralização era dependente da influência de hormônios maternos e que a perda dessas características coincidia com a perda desse estímulo hormonal.

Merrill (1963), estudando ovários desde o nascimento até 15 anos de idade, observou que a maioria deles continham múltiplos folículos císticos, folículos atrésicos e luteinização, além de hiperplasia da teca. O folículo ovariano cresceu e desenvolveu-se durante toda a infância. Os ovários de adolescentes entre 10 e 15 anos tinham, no mínimo, o tamanho dos das adultas, além do achado adicional de fibrose cortical. Tais similitudes

levaram o autor a considerar que as alterações microscópicas ovarianas seriam apenas específicas de anovulação. Os folículos e a atividade da teca na recém-nascida poderiam ser relacionadas à influência materna de gonadotrofinas. A proeminência da luteinização da teca observada tanto em recém-nascidas como nas gestantes sugeriu altos níveis de LH. O desaparecimento dos cistos e da fibrose poderia estar relacionado à variação cíclica das gonadotrofinas e posterior ovulação regular.

Portanto, o termo histológico ovários policísticos, quando utilizado em meninas pré-púberes, não reflete qualquer anormalidade nem está associado a futuros problemas ginecológicos (Krantz & Atkinson, 1967).

Reunindo dados da literatura, elaboramos a figura 8 que ilustra os valores de FSH durante os diversos períodos da vida da menina e a maior prevalência de microcistos ovarianos encontrados. Os dados parecem reforçar que a presença de microcistos ovarianos é maior aos 6 meses de vida, quando os níveis de FSH também são mais elevados.

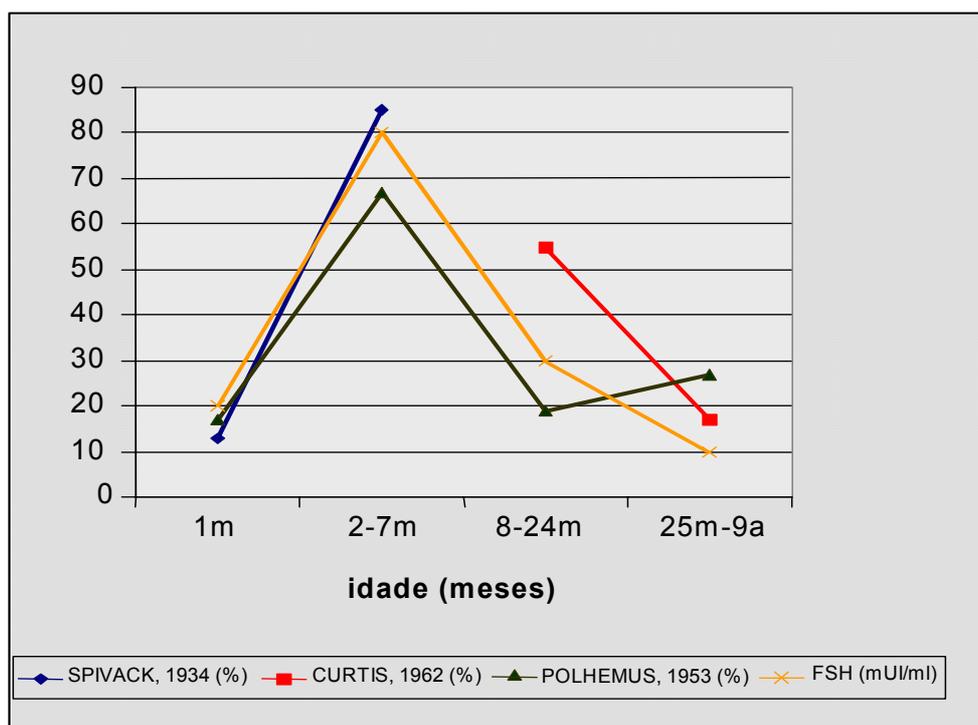


Fig. 8 - Porcentagem de ovários com microcistos encontrados por Spivack (1934), Curtis (1962) e Polhemus (1953) e níveis séricos de FSH (mUI/ml) (Carr & Wilson, 1987) na infância

2.3.2 - Ultra-Sonografia na Precocidade Isossexual

A US é um método diagnóstico auxiliar bastante usado em casos de precocidade sexual, demonstrando grande sensibilidade e especificidade na detecção precoce de casos de puberdade precoce central (Haber *et al.*, 1995).

Parece haver consenso na literatura quanto a serem o tamanho uterino e o ovariano maiores nas pacientes com PPV do que nas pacientes controles e nas com TI (tabela 4).

Tabela 4 - Análise das variáveis ultra-sonográficas em pacientes controles e com precocidade sexual

Variável	Autor	Conclusão
Comprimento uterino	Teixeira, 1993	Controles < PPV
Comprimento uterino	Griffin <i>et al.</i> , 1995b	Controles < PPV
Comprimento uterino	Haber <i>et al.</i> , 1995	Controles < PPV
Comprimento uterino	Blogowska, 1997	Controles < PPV
Comprimento uterino	Buzi <i>et al.</i> , 1998	Controles < PPV
Área uterina	Teixeira, 1993	Controles, TI < PPV
Área uterina	Buzi <i>et al.</i> , 1998	Controles, TI < PPV
Volume uterino	Salardi <i>et al.</i> , 1988	Controles < PPV
Volume uterino	Teixeira, 1993	Controles < PPV
Volume uterino	Haber <i>et al.</i> , 1995	Controles < PPV
Volume uterino	Blogowska, 1997	Controles < PPV
Volume uterino	Haber <i>et al.</i> , 1995	Controles = TI
Volume uterino	Blogowska, 1997	Controles = TI

Eco endometrial	Griffin <i>et al.</i> , 1995b	TI < PPV
Volume ovariano	King <i>et al.</i> , 1993	Controles < PPV
Volume ovariano	Teixeira, 1993	Controles < PPV
Volume ovariano	Bridges <i>et al.</i> , 1995	Controles < PPV
Volume ovariano	Ciotti <i>et al.</i> , 1995	Controles < PPV
Volume ovariano	Griffin <i>et al.</i> , 1995b	Controles < PPV
Volume ovariano	Haber <i>et al.</i> , 1995	Controles < PPV
Volume ovariano	Buzi <i>et al.</i> , 1998	Controles < PPV

Controles = pacientes controles; PPV = pacientes com puberdade precoce verdadeira; TI = pacientes com telarca isolada

No entanto, apesar de haver diferença entre as pacientes com PPV, não está claro se existe um ponto de corte capaz de diferenciá-las. Poucos trabalhos foram capazes de encontrar tal diferença e estão referidos nas tabelas 5 e 6. Griffin *et al.* (1995b) relataram uma sobreposição considerável entre valores de US pélvica entre meninas com PPV e controles.

Tabela 5 - Pontos de corte das variáveis ultra-sonográficas entre controles e pacientes com puberdade precoce verdadeira

Autor	Variável	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Haber <i>et al.</i> , 1995	Comprimento uterino	3,6 cm	90	100
Griffin <i>et al.</i> , 1995b	Comprimento uterino	Percentil 97	46	98
Vasconcellos <i>et al.</i> , 1994	Volume uterino	4,1 cm ³ *	100	100
Haber <i>et al.</i> , 1995	Volume uterino	1,8 cm ³	100	100
Vasconcellos <i>et al.</i> , 1994	Volume ovariano	1,7 cm ³ *	80	35
Haber <i>et al.</i> , 1995	Volume ovariano	1,2 cm ³	82	95

* menor valor encontrado nas pacientes com puberdade precoce verdadeira

Tabela 6 - Valores máximos encontrados para as variáveis ultra-sonográficas em meninas pré-púberes

Autor	Variável	Valor máximo
Lippe & Sample, 1978	Comprimento uterino	3,3 cm
Ivarsson <i>et al.</i> , 1983	Comprimento uterino	3,5 cm
Haber <i>et al.</i> , 1995	Comprimento uterino	4,1 cm
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	4,3 cm
Orbak <i>et al.</i> , 1998	Comprimento uterino	4,9 cm
Vasconcellos <i>et al.</i> , 1994	Volume uterino	2,2 cm ³
Haber <i>et al.</i> , 1995	Volume uterino	1,6 cm ³
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Relação fundo/cérvix	2
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Área uterina	4,0 cm ²
Lippe & Sample, 1978	Volume ovariano	1,0 cm ³
King <i>et al.</i> , 1993	Volume ovariano	1,0 cm ³
Vasconcellos <i>et al.</i> , 1994	Volume ovariano	1,2 cm ³
Haber <i>et al.</i> , 1995	Volume ovariano	1,3 cm ³
Buzi <i>et al.</i> , 1998	Volume ovariano	5,2 cm ³

King *et al.* (1993) concluíram que o aumento ovariano bilateral foi o melhor indicador para o diagnóstico de PPV e que um aumento unilateral em combinação com macrocistos era sugestivo de puberdade precoce periférica.

Além disso, trabalhos anteriores relacionaram volume ovariano acima de 3 cm³ a diagnóstico de PPV (Stanhope *et al.*, 1985; Teixeira, 1993).

Macrocistos (cistos com mais de 10 mm de diâmetro) são raros em meninas com menos de 10 anos (Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988; Cohen *et al.*, 1993; Millar *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998). Por outro lado, macrocistos também podem ser encontrados em pacientes com mais de 10 anos, com TI (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Millar *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998), com a síndrome de McCune Albright (Shawker *et al.*, 1984) ou com PPV (Oliveira *et al.*, 1994).

A média do maior folículo entre as pacientes com puberdade precoce não tratadas foi maior do que a das pacientes controles pré-púberes (Bridges *et al.*, 1995).

Freedman *et al.* (1993) encontraram um aumento significativo na frequência de microcistos ovarianos à US de pacientes com TI em relação às controles. A média do maior

folículo foi $5,2 \pm 0,7$ mm nas controles e $6,4 \pm 2,3$ mm nas com TI, mas essa diferença não foi significativa.

A análise não quantitativa da presença de folículos ovarianos (com menos de 10 mm de diâmetro) não foi específica para diferenciar pacientes com as diferentes formas de precocidade sexual (King *et al.*, 1993) ou controles (Griffin *et al.*, 1995b). No entanto, a classificação quantitativa dos folículos demonstrou diferença entre os diversos grupos. Ovários multicísticos (ovário com mais de 6 folículos com menos de 10 mm) foram mais frequentemente encontrados em pacientes com PPV (Stanhope *et al.*, 1985; Lyon *et al.*, 1985; Stanhope *et al.*, 1986; Teixeira, 1993; Oliveira *et al.*, 1994; Buzi *et al.*, 1998). Esses ovários contendo mais de 6 folículos, descritos como multicísticos (Buzi *et al.*, 1998) ou megalo-císticos (Stanhope *et al.*, 1985), parecem preceder a ocorrência de folículos dominantes, são GnRH-dependentes e podem ser suprimidos por análogos do GnRH.

Considerando esse contexto bibliográfico, elaboramos dois trabalhos para estudar a US pélvica em meninas. O primeiro refere-se aos achados ultra-sonográficos de meninas normais entre 1 e 13 anos de idade. O segundo avalia pacientes com até 7 anos de idade e compara as meninas normais com as portadoras de precocidade sexual (TI e PPV).

3 - OBJETIVOS

3 - OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

- Descrever os achados ultra-sonográficos em meninas normais e em meninas com sinais de precocidade sexual (telarca isolada e puberdade precoce verdadeira).

3.2 - Objetivos Específicos

- Descrever o comprimento, o volume e a área uterina, a relação fundo/cérvix e o volume ovariano em meninas normais entre 1 e 13 anos de idade.
- Descrever o padrão morfológico ovariano de meninas normais de 1 a 13 anos de idade.
- Correlacionar o volume e a morfologia ovariana, o comprimento, a área e o volume uterino de meninas normais com a idade cronológica, a idade óssea e o estágio puberal mamário.
- Comparar os achados ultra-sonográficos entre meninas normais, com telarca isolada e com puberdade precoce verdadeira.
- Verificar a acurácia das medidas ultra-sonográficas na diferenciação entre meninas pré-púberes e meninas com puberdade precoce verdadeira.

4 - REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

4 - REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M *et al.*. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375-1379.
2. Adams J. The role of pelvic ultrasound in the management of pediatric endocrine disorders. In: Brook CGD, ed. *Clinical pediatric endocrinology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:675–691
3. Arbel-DeRowe Y, Tepper R, Rosen DJ, Beyth Y. The contribution of pelvic ultrasonography to the diagnostic process in pediatric and adolescent gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10: 3-12.
4. Ariê WMY. Esteroidogênese na gravidez. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA eds. *Fisiologia menstrual*. Atheneu. São Paulo, 1999: 127-128.
5. Bhatnagar KP. Embriology and normal anatomy. In: Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J, Lee PA eds. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1994: 6-19.
6. Blogowska A. [Significance of ultrasonographic examinations in diagnostics of premature and normal puberty in girls.] *Ann Acad Med Stetin* 1997; 43: 161-180.
7. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60 (3): 456-460.
8. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 135-140.
9. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth of the uterus. *Arch Dis Child* 1996; 75: 330-331.

10. Brook CGD. Precocious puberty. Clin Endocrinol 1995; 42: 647-650.
11. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Paediatr 1998; 87: 1138-1145.
12. Cambell A, Lastra IC, López DM. Determinacion por ecotomografia del volumen ovarico y longitud uterina en niñas sanas pre y post puberales. Bol Med del Cobre 1988; 1: 3-6.
13. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR ed. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. WB Saunders Company. Philadelphia. 1998: 751-817.
14. Carr BR & Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. New York: MacGraw-Hill, 1987: 1818-1837.
15. Ciotti G, Gabrielli O, Carloni I, Gangale AM, Bevilacqua M, Principi F *et al.*. Studio ecografico e flussimetrico delle ovaie in bambine con pubertà precoce. Minerva Pediatr 1995; 47: 107-110.
16. Clement PB. Histology of the ovary. In: Sternberg SS ed. Histology for pathologists. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1997: 929-959.
17. Cohen HL, Tice HM, Mandel FS. Ovarian volumes measured by US: bigger than we think. Radiology 1990; 177: 189-192.
18. Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. AJR 1992; 159: 89-91.
19. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. AJR 1993; 160: 583-586.

20. Comstock CH, Boal DK. Pelvic sonography of the pediatric patient. *Semin Ultrasound* 1984; 5 (1): 54-67.
21. Curtis EA. Normal ovarian histology in infancy and childhood. *Obstet Gynecol* 1962; 19 (4): 444-454.
22. Delson B. Nonneoplastic ovarian cysts; their relation to spiral arteries in the human ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 57: 1120-1132.
23. Forabosco A, Sforza C, Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Record* 1991; 231: 201-208.
24. Forest MG. Function of the ovary in the neonate and infant. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1979; 9/3: 145-160.
25. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N, Leonidas JC. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993; 122: 246-249.
26. Gardner E, Gray DJ, Rahilly RO. *Anatomia*. Editora Guanabara Koogan SA. Rio de Janeiro, 1978; 815p.
27. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Vliet GV. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics* 2001; 21: 1393-1407.
28. Gillman J. The development of the gonads in man, with a consideration of the whole fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. *Contrib Embriol Carnegie Inst Wash* 1948; 32: 67-80.
29. Giorlandino C, Gleicher N, Taramanni C, Vizzone A, Gentili P, Mancuso S *et al.* Ovarian development of the female child and adolescent: I. Morphology *Int J Gynecol Obstet* 1989; 29: 57-63.
30. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1 (2): 81-87.

31. Gougeon A , Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50: 653-663.
32. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr* 1995; 84: 544-549.
33. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* 1995; 84: 536-543.
34. Griffin IJ, Donaldson MDC. Pelvic ultrasonography in sexual precocity. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 78-82
35. Grumbach MM. The neuroendocrinology of puberty. In: Krieger DT, Hughes JC eds. *Neuroendocrinology*. Sinauer, Sunderland, 1980: 249-258.
36. Guerra DMM. Retroalimentação hormonal, feedback hipotálamo/hipófise/ovários. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JÁ eds. *Fisiologia menstrual*. Atheneu. São Paulo, 1999: 21-25.
37. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 11-13.
38. Haber HP, Wollmann HÁ, Ranke MA. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 182-186.
39. Ham AW, Li TS. *Histology*. 4th ed. Lippincott. Philadelphia, 1961: 847-899.
40. Haller JO, Schneider M, Kassner EG, Staiano SJ, Noyes MB, Campos EM *et al.*. Ultrasonography in pediatric gynecology and obstetrics. *Am J Roentgenol* 1977; 128: 423-429.
41. Hayden CK, Scwischuk LE. The reproductive system. In: Hayden CK, Scwischuk LE, ed. *Pediatric ultrasonography*. Williams & Wilkins. Baltimore. 1987: 347-379.

42. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Association of ovarian volume and serum LH levels in adolescent patients with menstrual disorders and/or hirsutism. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26 (10): 1041-1046.
43. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 243-248.
44. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994; 9 (2): 188-191.
45. Himmelstein-Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M. Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fert* 1976; 46: 55-59.
46. Hohleuwerger R, Silva VCG, Bordallo MAN, Dimetz T, Gazolla HM. Espectro ultrasonográfico no hiperandrogenismo: ovários policísticos x ovários multicísticos. *RBGO* 1996; 18 (8): 637-641.
47. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Muller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: na ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(3): 175-181.
48. Ivarsson AS, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* 1983; 58: 352-354.
49. Jakacki RI, Kelch RP, Sauder SE, Lloyd JS, Hopwood NJ, Marshall JC. Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 453-458.
50. Kaiser R, Grassel G, Berger-Lang R. Über die uterine blutung neugeborener madchen. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99: 1769-1771.
51. Kangaroo H, Dennis AS, Sample WF. Ultrasound of the pediatric pelvis. *Sem Ultrasound* 1980; 1 (1): 51-60.

52. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty . J Ultrasound Med 1993; 12: 577-581.
53. Krantz KE, Atkinson JP. Gross anatomy. Ann NY Acad Sci 1967; 142: 551-575.
54. Kulin HE, Reiter EO. Gonadotropins during childhood and adolescence: a review. Pediatrics 1973; 51: 260-271.
55. Lewitan G, Poncelas M, Bulaccio S. Hallazgos ecográficos em ovários de niñas normales entre 3 y 13 años de edad. Ver Soc Arg Ginecol Inf Juv 1995, 2 (3): 67 – 74.
56. Linter-Moore S, Peters H, Moore GP, Faber M. Follicular development in the infant human ovary. J Reprod Fertil 1974; 39: 53-64.
57. Lippe BM, Sample WF. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. J Pediatr 1978; 92 (6): 897-902.
58. Lyon AJ, Bruyn R, Grant DB. Isosexual precocious puberty in girls. Acta Paediatr Scand 1985; 74: 950-955.
59. Macklon NS, Fauser BCJM. Aspects of ovarian follicle development throughout life. Horm Res 1999; 52: 161-170.
60. Maqueo M, Goldzieher JW. Hormone-induced alterations of ovarian morphology. Fertil Steril 1966; 17: 676-683.
61. Mauad Filho F, Beduschi AF, Meschino RAG, Mauad FM, Casanova MS, Ferreira AC. Avaliação ultra-sonográfica das variações do volume uterino. RBGO 2001; 23 (3): 175-179.
62. Merrill JA. The morphology of the prepubertal ovary: relationship tp the polycystic ovary syndrome. South Med J 1963; 56: 225-231.
63. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. Obstet Gynecol 1993; 81 (3): 434-438.
64. Neely EK , Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J *et al.*. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. J Pediatr 1995; 127 (1): 40-46.

65. Netter FH. The Ciba collection of medical illustrations. Vol 2. Reproductive System. Colorpress. New York, 1988; 287 p.
66. Ojeda SR. Female reproductive function. In: Griffin JE & Ojeda SR, eds. Textbook of endocrine physiology. 3rd ed. Oxford University Press. New York. 1996: 164-200.
67. O’Dea LSL, Siegel SF, Lee PA. Pubertal disorders: precocious and delayed puberty. In: Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J, Lee PA eds. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1994: 53-76.
68. Oliveira MC, Hoffmann KS, Pereira-Lima JFS, Maia CR, Wolff H. O papel da ecografia pélvica no diagnóstico diferencial das precocidades sexuais. Rev Amrigs 1994; 38 (1): 39-43.
69. Orbak Z, Sagsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and Sex hormone concentration. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11: 525-530.
70. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. Radiology 1984; 153: 113-116.
71. Peters H, Himelstein-Braw R, Faber M. The normal development of the ovary in childhood. Acta Endocrinol 1976; 82: 617-630.
72. Peters H, Byskov AG, Gristed J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries in humans and others primates. Clin Endocrinol Metab 1978; 7: 469-485.
73. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. Pediatrics 1953; 11: 588-594.
74. Polson DW, Adams JÁ, Wadsworth J, Frank S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988, i: 870-872.
75. Qublan HS, Abdel-hadi J. Simple ovarian cysts: frequency and outcome in girls aged 2-9 years. Clin Exp Obstet Gynecol 2000; 27 (1): 51-53.
76. Root AW. Precocious puberty. Pediatr Rev 2000; 21 (1): 10-19.

77. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to the puberty and Sex hormone concentration. *Arch Dis Child* 1985; 60: 120-125.
78. 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: 880-887.
79. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT, Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477-483.
80. Shawker TH, Comite F, Rieth KG, Dwyer AJ, Cutler GB, Loriaux L. Ultrasound evaluation of female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1984; 3: 309-316.
81. Siegel MJ. Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 1991; 179: 593-600.
82. Silver HK, Kirchner RL. Cytologic study of urinary sediment in the evaluation of sex hormone production in childhood. *Pediatrics* 1966; 38: 886-891.
83. Simkins CS. Development of the human ovary from birth to sexual maturity. *Am J Anat* 1932; 51: 465-505.
84. Sousa OM. Plano de construção do corpo humano. In: Souza OM, ed. *Anatomia topográfica*. 2ª ed. Editora Gráfica Rossolillo Ltda. São Paulo. 1962: 40-43.
85. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The ovary – embryology and development. In: Speroff L, Glass RH & Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5 ed. Williams & Wilkins. Baltimore. 1994: 93-107.
86. Spivack M. Polycystic ovaries in the newborn and early infancy and their relation to the structure of the endometrium. *AM J Obstet Gynecol* 1934; 27 (2): 157-173.
87. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CGD. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin realising hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 60: 116-119.

88. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 190-194.
89. Stanhope R, Brook CCD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol* 1990; 123: 481-486.
90. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 181-191.
91. Teixeira RJ. Cistos ovarianos na precocidade sexual. Dissertação de Mestrado, Centro Biomédico da Universidade do estado do Rio de Janeiro, 1993.
92. Valdes-Dapena MA. The normal ovary of childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 142: 597-613.
93. Vasconcellos R, Póvoa LC, Rotstein S, Tourinho EK. Puberdade precoce: sensibilidade e especificidade do diagnóstico ultra-sonográfico. *Femina* 1994; 22 (5): 323-332.
94. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 219-222.
95. Venturoli S, Porcu E, Fabri R, Paradisi R, Gammi L, Passarini M *et al.* Ovarian multifollicularity, high LH and androgen plasm levels, and anovulation are frequent and strongly linked in adolescent irregular cycles. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 368.
96. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli *et al.* Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995; 38 (6): 974-980.
97. Winer-Muram HT, Emerson DE, Muram D, Boulden TS. The sonographic features of the peripubertal ovaries. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1989; 2: 160-163.

98. Winter JSD, Faiman C, Hobson WC, Prasad AV, Reyes FI. Pituitary gonadal relations in infancy: 1. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 545-551.
99. Winter JSD, Faiman C, Reyes FI, Hobson WC. Gonadotrophins and steroid hormones in the blood and urine of prepubertal girls and other primates. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7: 513-530.
100. Yen SSC: In: *Neuroendocrinology*. Krieger DT, Hughes JC eds. Sinauer, Sunderland MA. 1980: 259-272.
101. Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive endocrinology*. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 3 ed. 1991; 1016p.

ESTUDO 1

Versão em Inglês

OVARIAN AND UTERINE SONOGRAPHY IN NORMAL GIRLS BETWEEN 1 AND 13 YEARS OF AGE: CORRELATION OF FINDINGS WITH AGE AND PUBERTAL STATUS

OVARIAN AND UTERINE SONOGRAPHY IN NORMAL GIRLS BETWEEN 1 AND 13 YEARS OF AGE: CORRELATION OF FINDINGS WITH AGE AND PUBERTAL STATUS

Liliane Diefenthaler Herter¹, Eliete Golendziner², José Antônio Monteiro Flores², Eduardo Becker Júnior³, Poli Mara Spritzer¹

¹ Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-903, Porto Alegre, Brazil.

² Radiology Service, Hospital da Criança Santo Antônio. Avenida Ceará 1549, 90240-512, Porto Alegre, Brazil.

³ Graduate Program in Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-903, Porto Alegre, Brazil.

- Presented in part at the XIII World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Buenos Aires/Argentina, April 2001.
- Published at *American Journal of Roentgenology*, 178 (6): 1531-1536, 2002.

Correspondence to:

Liliane Diefenthaler Herter, MD

Avenida Independência, 1211/201

90035-077, Porto Alegre, RS

Brazil

Phone/Fax: +55-51-3331-3123

E-mail: lherter@cpovo.net

ABSTRACT

Objective: Our objective was to correlate ovarian and uterine sonographic variables with chronological age, bone age and pubertal status in a sample of normal girls between 1 to 13-years-old girls.

Subjects and Methods: In this cross-sectional study, 139 consecutive patients between 1 and 13 years (mean 6.0 ± 3.4 years) were submitted to sonography and hand radiography (bone age determination). Pubertal development was classified according to Tanner stages (117 pre-pubertal, 5.0 ± 2.7 years; 22 pubertal, 11.2 ± 1.2 years). Uterine and ovarian longitudinal, transverse, and anteroposterior diameters were measured. Uterine fundal/cervical ratio was determined. Ovaries were morphologically classified as homogeneous, paucicystic, multicystic, macrocystic, and presenting isolated cysts. A *P* less than or equal to 0.05 was considered significant.

Results: The uterus was identified in 96% of the patients (6.1 ± 3.4 years). One ovary was visible in 93% (6.2 ± 3.4 years), and both ovaries in 81% (6.5 ± 3.3 years). Neither ovary was visualized in 10 girls (2.6 ± 2.2 years). Uterine parameters and ovarian volume were smaller in patients without thelarche ($P < 0.0001$). Mean ovarian and uterine size was smaller in girls until 8 years, intermediate between 9 and 11, and larger after 12 years ($P < 0.0001$). Chronological age, bone age, and Tanner stage were correlated even before 7 years ($P < 0.0001$). Patients with and without thelarche presented different ovarian morphology ($P = 0.01$).

Conclusion: Uterine and ovarian growth was associated with chronological age, bone age and puberty. Multicystic ovaries seemed to be correlated with pubertal stimuli.

KEYWORDS: *ultrasonography; ovary; uterus; child; child, preschool*

INTRODUCTION

Ultrasound (US) is a non-invasive and painless technique used for assessing pelvic disorders in children and adolescents [1]. This low-risk procedure has been used to evaluate patients with ambiguous genitalia, pelvic tumors, late or premature puberty, and pelvic pain [2, 3].

Although US is routinely performed, there is a wide variation in the results of several studies concerning sonographic pelvic findings in children and adolescents. Uterine and ovarian growth patterns during infancy and puberty are not completely understood; also, there is no consensus about the normal measures and morphologic appearance of the ovaries. This may be attributed to the methodological limitations of most studies, such as inclusion of both pubertal and prepubertal girls in the same analysis [4], small populations [5-7], absence of prepubertal girls younger than 8 years from the analyses [4, 8, 9], lack of statistical analyses [4, 5, 7], and use of formulae associated with logarithmic transformation, whose application is not practical [10]. In addition, although cystic ovarian structures are also commonly observed on US, the classification of these structures is confusing and nonuniform. Investigators employ either identical terms for different concepts or different terms for identical concepts, making the comparison between different studies more difficult. For these reasons, physicians often do not know how to interpret sonographic results.

The aim of the present study was to correlate ovarian volume, ovarian morphology, uterine volume, uterine area, and uterine length as observed on pelvic US with chronological and bone age and breast pubertal status (Tanner scale) in a sample of normal girls.

SUBJECTS AND METHODS

The present cross-sectional study included girls between 1 and 13 years of age (mean = 6.0 ± 3.4 years; median = 6 years) referred to the Radiology Service at Hospital da Criança Santo Antônio between August 1998 and April 1999. Girls presenting gynecological or endocrine disorders, severe or weakening conditions, urogynecological malformation or pelvic pain, and those who had had the uterus and/or ovaries surgically removed were excluded from the study. One hundred thirty-nine consecutive patients without any abdominal or pelvic abnormality on US were selected. The local ethics committee approved the research project. Informed consent was obtained from every parent or guardian.

Pubertal development was classified according to Tanner puberty stages [11]. The presence of thelarche (onset of breast development) was the criterion used to distinguish pubertal girls from prepubertal girls. One hundred seventeen patients were classified as prepubertal (Tanner 1 for breast development; mean age 5.0 ± 2.7 , 1-12 years) and 22 as pubertal (Tanner score 2 to 4 for breast development; mean age 11.2 ± 1.2 , 9-13 years).

All the patients were submitted to pelvic US, which was carried out and interpreted by the same physician. All examinations were performed with a full bladder, but a Foley catheter was not used. Although transvaginal US offers better image quality, it is not used in children due to the dimensions of the equipment. US was thus carried out using a Sono Line Ultrasonographer (Sono Line Siemens, Erlang, Germany) with 3.5 and 5 MHz transducers. Uterine measurements performed were: longitudinal diameter (A), transverse diameter (B), anteroposterior diameter (C), and diameter at the fundus/diameter at the cervix (fundal/cervical ratio = FCR). Uterine volume was calculated in cubic centimeters using the ellipse formula ($A \times B \times C \times 0.5233$). Uterine area was obtained in square centimeters by multiplying longitudinal diameter by transverse diameter ($A \times B$). FCR was measured to investigate the existence of a correlation between uterine morphology and thelarche (FCR = 1 indicates prepubertal status; FCR > 1 indicates pubertal status).

The volume of each ovary was calculated using the same formula employed for calculation of uterine volume. Since the volumes of the right ovary ($0.7 \pm 0.8 \text{ cm}^3$) and left ovary ($0.7 \pm 0.7 \text{ cm}^3$) were not significantly different (Wilcoxon, $P = 0.87$), the final volume considered was the average volume for both ovaries for each patient.

The morphological appearance of the ovaries was also assessed. Since in most adult individuals the average dimensions of a mature follicle ranges from 15 to 20 mm [12], completely cystic structures measuring up to 20 mm were classified as follicles, and larger structures were classified as cysts. To simplify and unify the varied nomenclature used to classify ovaries in terms of morphology, the following definitions were used: homogeneous ovaries (absence of cysts or visible follicles) [13]; paucicystic ovaries (up to 5 follicles measuring less than 10 mm in diameter) [8]; multicystic ovaries (6 or more follicles measuring less than 10 mm in diameter) [8, 14]; macrocystic ovaries (1 or more follicles measuring between 10 and 20 mm in diameter) [4, 8, 15]; and ovaries presenting isolated cysts (1 or more cyst measuring more than 20 mm in diameter) [8].

After US, patients were submitted to hand and wrist radiograph for assessment of bone age. The radiological tests of 73 girls were obtained and interpreted by the same radiologist using the Greulich and Pyle scoring system [16]. Thirty-one films (42%) were later reviewed by the same physician, with an excellent correlation ($r = 0.91$; $P < 0.0001$).

A significance level of 0.05 was used for the statistical analyses. Results were expressed as means \pm standard deviation (SD). For variables without a normal distribution, the following nonparametric tests were used: Wilcoxon's test for related samples; Mann Whitney's test for comparison between continuous variables in two groups; Kruskal-Wallis test for comparison between continuous variables in more than two groups; Fisher's exact test for comparison between categorical variables; and Spearman's correlation for testing ordinal variables. For variables with a normal distribution (bone age), the Pearson correlation coefficient for testing continuous variables was employed.

The curve estimation for uterine length, uterine area, uterine and ovarian volume according to chronological age was calculated using the linear, logarithmic, quadratic, cubic, and exponential models (SPSS 8.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

The uterus was identified in 96% of the 139 patients ($n = 133$) (mean age 6.06 ± 3.43 , 1-13 years). At least one ovary was visible in 93% ($n = 129$) (mean age 6.22 ± 3.35 , 1-13 years). Both ovaries were visualized in 81% of the sample ($n = 113$) (mean age 6.45 ± 3.34 , 1-13 years). In 10 girls we were not able to visualize either ovary (mean age 2.50 ± 2.22 years, 1-7 years).

The best curve estimation for uterine length, uterine area, uterine volume and ovarian volume according to age was achieved with the cubic model. In the cubic equation ($Y = A + BX + CX^2 + DX^3$), Y stands for uterine length, uterine area, uterine volume, or ovarian volume; X stands for age in years; and A, B, C, D are constants calculated using the SPSS software for each of the variables. Therefore, the following equations were used:

- a) uterine length = $2.2434 + 0.4479 \text{ age} - 0.0789 \text{ age}^2 + 0.0052 \text{ age}^3$ ($r = 0.60$; $P < 0.0001$);
- b) uterine area = $0.7729 + 1.1011 \text{ age} - 0.2200 \text{ age}^2 + 0.0149 \text{ age}^3$ ($r = 0.65$; $P < 0.0001$);
- c) uterine volume = $-2.2671 + 2.7312 \text{ age} - 0.5558 \text{ age}^2 + 0.0345 \text{ age}^3$ ($r = 0.63$; $P < 0.0001$);
- d) ovarian volume = $-0.2408 + 0.4186 \text{ age} - 0.0754 \text{ age}^2 + 0.0046 \text{ age}^3$ ($r = 0.50$; $P < 0.0001$).

Uterine volume, area and length and ovarian volume were smaller in patients without thelarche than in patients with thelarche (Mann-Whitney's test, $P < 0.0001$): uterine volume was $1.8 \pm 1.2 \text{ cm}^3$ versus $8.1 \pm 6.6 \text{ cm}^3$ in patients without and with thelarche, respectively; uterine area was $2.7 \pm 1.2 \text{ cm}^2$ versus $7.1 \pm 3.3 \text{ cm}^2$; uterine length was $3.2 \pm 0.7 \text{ cm}$ versus $4.9 \pm 1.1 \text{ cm}$; and ovarian volume was $0.5 \pm 0.3 \text{ cm}^3$ versus $1.7 \pm 1.2 \text{ cm}^3$.

The group between 9 and 12 years of age included pre- and postpubertal patients. In this age group, mean uterine length and ovarian volume were higher in patients with thelarche (Mann-Whitney, $P < 0.03$) when compared to age-matched girls without thelarche.

Figures 1 and 2 show the increase in uterine and ovarian volume according to chronological age and pubertal stage. Table 1 shows uterine and ovarian volume according to chronological age. A progressive increase in these parameters can be observed with age. Figure 3 shows the distribution in percentiles 2.5, 50, and 97.5 of uterine length according to chronological age. The patients with breast development are also identified in this figure. The cubic equation reveals different growth patterns for uterine area, uterine length, and uterine and ovarian volume. The mean ovarian and uterine size was smaller in girls up to 8 years, intermediate between 9 and 11 years, and larger after 12 years (Kruskal-Wallis; $P < 0.0001$).

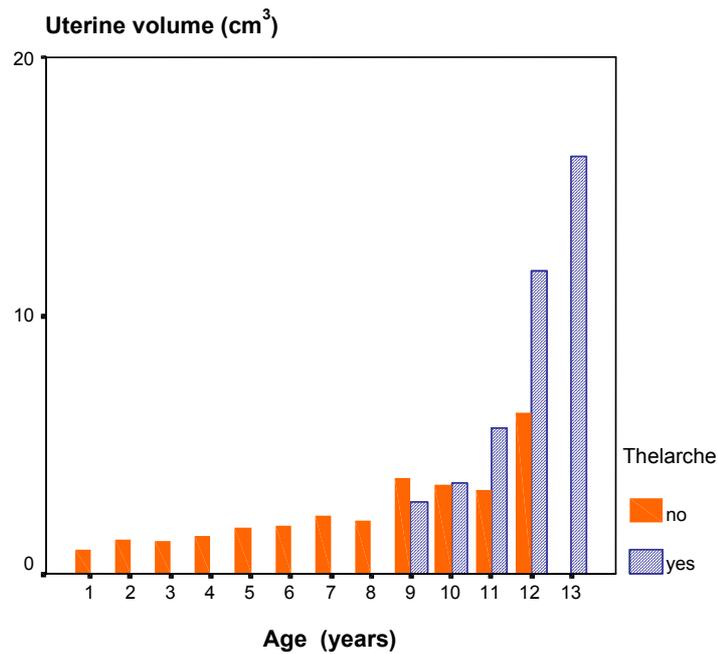


Fig. 1 - UTERINE VOLUME VERSUS AGE. Bar chart shows uterine volume in patients without thelarche ($1.8 \pm 1.2 \text{ cm}^3$) and with thelarche ($8.1 \pm 6.6 \text{ cm}^3$) (Mann-Whitney, $P < 0.0001$)

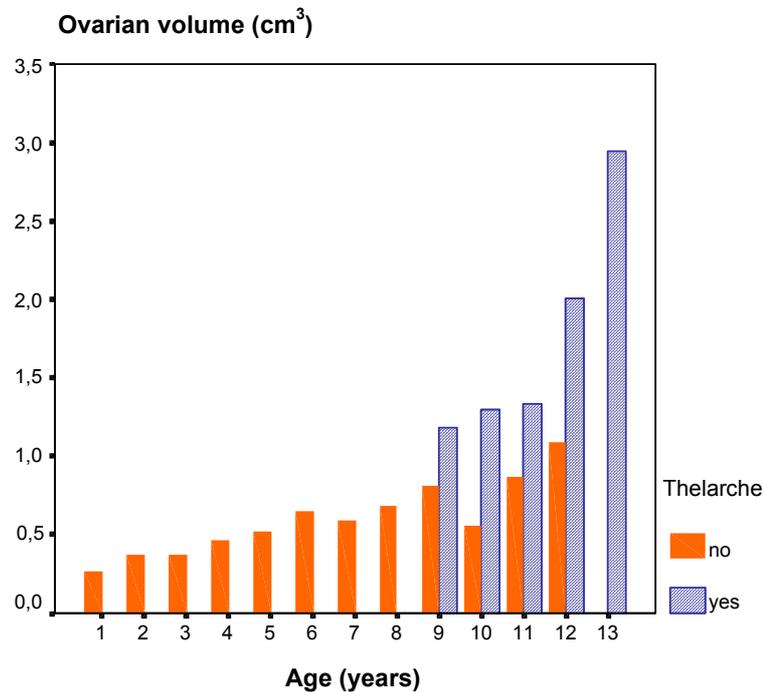


Fig. 2 - OVARIAN VOLUME VERSUS AGE. Bar chart shows ovarian volume in patients without thelarche ($0.5 \pm 0.3 \text{ cm}^3$) and with thelarche ($1.7 \pm 1.2 \text{ cm}^3$) (Mann-Whitney, $P < 0.0001$). In the group between 9 and 12 years of age, a statistically significant difference in ovarian volume was observed when comparing patients with and without thelarche (Mann-Whitney, $P = 0.014$).

Table 1 - Uterine and ovarian volume according to chronological age

Age	Uterine volume (cm ³)				Ovarian volume (cm ³)			
	<i>n</i>	Mean	<i>SD</i>	Median	<i>n</i>	Mean	<i>SD</i>	Median
1	8	0.91	0.40	0.91	3	0.26	0.12	0.24
2	14	1.30	0.68	1.10	10	0.38	0.11	0.38
3	18	1.26	0.44	1.22	13	0.37	0.11	0.32
4	14	1.48	0.79	1.35	14	0.46	0.14	0.47
5	10	1.81	0.44	1.77	10	0.52	0.22	0.49
6	14	1.84	1.09	2.03	12	0.65	0.23	0.70
7	12	2.27	1.23	2.41	11	0.59	0.25	0.47
8	8	2.07	1.38	1.55	8	0.69	0.30	0.65
9	7	3.43	1.08	2.97	6	0.93	0.23	0.95
10	6	3.50	2.70	2.50	5	1.15	1.18	0.70
11	12	4.63	2.70	3.85	11	1.12	0.43	1.21
12	7	10.92	5.27	9.94	7	1.88	1.56	1.37
13	3	16.15	10.78	14.56	3	2.94	1.30	3.03
Total	133	2.87	3.68	1.75	113	0.77	0.73	0.56

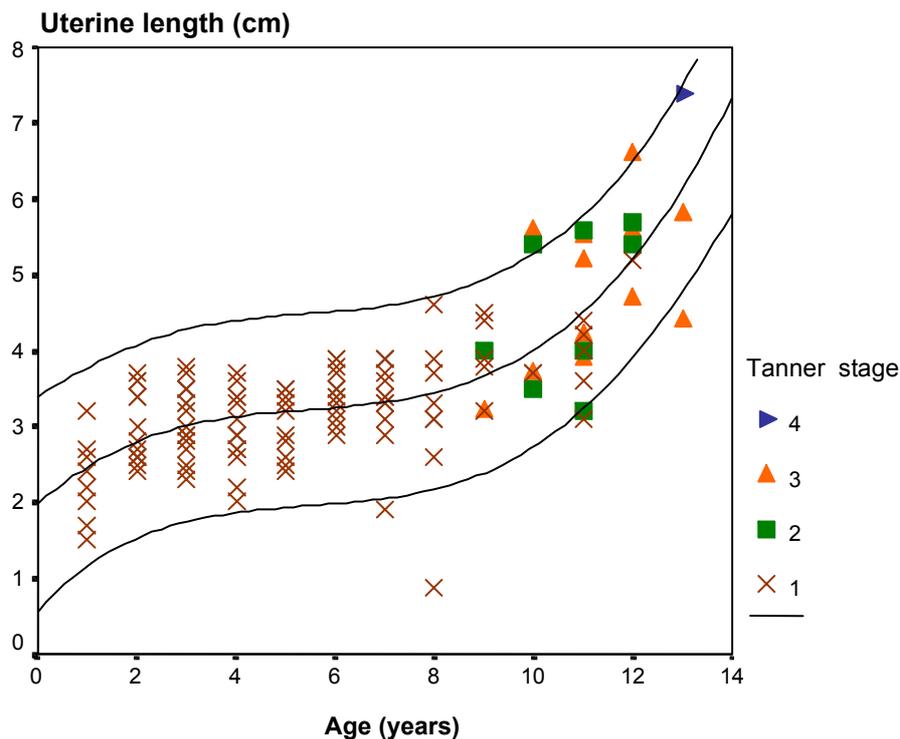


Fig. 3 - UTERINE LENGTH VERSUS AGE. Scatter graph shows distribution of uterine length according to age and Tanner stage. Lines represent percentiles 2.5, 50, and 97.5. Uterine length curve was best fitted by cubic model. Equation obtained with this mathematical model was $uterine\ length = 2.2434 + 0.4479\ age - 0.0789\ age^2 + 0.0052\ age^3$ ($r = 0.60$, $P < 0.0001$)

There was a statistically significant correlation between chronological age, bone age, and breast stage when compared to uterine length, uterine area, and uterine and ovarian volume, even in girls up to 7 years, as illustrated in Table 2. The association between sonographic variables and chronological age is present both in the total sample ($n = 133$), in the prepubertal group (1-12 years old), and in patients up to 7 years of age. Table 3 shows sonographic findings according to Tanner stages. All the sonographic variables assessed increased with the progression of pubertal development (Spearman, $P < 0.0001$).

Table 2 - Correlation of uterine length, uterine area, uterine and ovarian volume with chronological age, bone age, and breast stage in patients between 1 and 13 years

Variable	Pre and post pubertal (1-13 years)	Prepubertal (1-12 years)	Prepubertal (1-7 years)	Bone age (1-14 years)	Breast development stage (1 to 4) (1-13 years)
Correlation test	Spearman $P < 0.0001$	Spearman $P < 0.0001$	Spearman $P < 0.0001$	Pearson $P < 0.0001$	Spearman $P < 0.0001$
Uterine length (cm)	$r = 0.68$ $n = 133$	$r = 0.53$ $n = 111$	$r = 0.43$ $n = 90$	$r = 0.65$ $n = 71$	$r = 0.54$ $n = 133$
Uterine area (cm ²)	$r = 0.67$ $n = 133$	$r = 0.49$ $n = 111$	$r = 0.38$ $n = 90$	$r = 0.69$ $n = 71$	$r = 0.56$ $n = 133$
Uterine volume (cm ³)	$r = 0.67$ $n = 133$	$r = 0.52$ $n = 111$	$r = 0.42$ $n = 90$	$r = 0.62$ $n = 71$	$r = 0.53$ $n = 133$
Ovarian volume (cm ³)	$r = 0.72$ $n = 113$	$r = 0.59$ $n = 92$	$r = 0.47$ $n = 73$	$r = 0.57$ $n = 61$	$r = 0.57$ $n = 113$

Table 3 - Spearman's correlation between pelvic sonographic parameters and Tanner stage in girls between 1 and 13 years of age

Variable	Tanner stage			
	M1	M2	M3	M4
Uterine length (cm) <i>r</i> = 0.54; <i>P</i> < 0.0001				
<i>n</i>	111	9	12	1
Mean	3.17 ^{a,b}	4.72	4.87	7.40
SD	0.66	1.03	1.01	–
Uterine area (cm²) <i>r</i> = 0.56; <i>P</i> < 0.0001				
<i>n</i>	111	9	12	1
Mean	2.74 ^{a,b}	5.70 ^c	7.40	15.54
SD	1.20	2.70	2.74	–
Uterine volume (cm³) <i>r</i> = 0.53; <i>P</i> < 0.0001				
<i>n</i>	111	9	12	1
Mean	1.84 ^{a,b}	5.48 ^c	8.40	27.64
SD	1.23	5.01	4.89	–
Mean ovarian volume (cm³) <i>r</i> = 0.57; <i>P</i> < 0.0001				
<i>n</i>	92	8	12	1
Mean	0.54 ^{a,b}	1.09 ^c	1.96	4.19
SD	0.25	0.43	1.31	–

a = Tanner stage 1 is different from stage 2 (*P* < 0.05); b = Tanner stage 1 is different from stage 3 (*P* < 0.05); c = Tanner stage 2 is different from stage 3 (*P* < 0.05).

In all patients without thelarche, FCR was equal to 1 (*n* = 107). However, in patients with thelarche, 60% (*n* = 12) had a FCR equal to 1, and 40% (*n* = 8) had a FCR greater than 1. Thus, FCR equal to 1 was very specific (100%) to identify pre-pubertal girls, but less specific to identify pubertal one.

Ovarian follicles were observed starting at 2 years of age, as shown in Figure 4 (18/139). Ovarian morphology was significantly different in patients with and without thelarche (Fisher, $P = 0.01$). A homogeneous pattern was found in 105 of 117 patients without thelarche and in 16 of 22 patients with thelarche. A paucicystic appearance was observed in 12 of 117 girls without thelarche and in 4 of 22 with thelarche. Multicystic ovaries were found in only two patients with thelarche (12 and 13 years old). Macrocysts and isolated cysts were not observed among the studied patients.

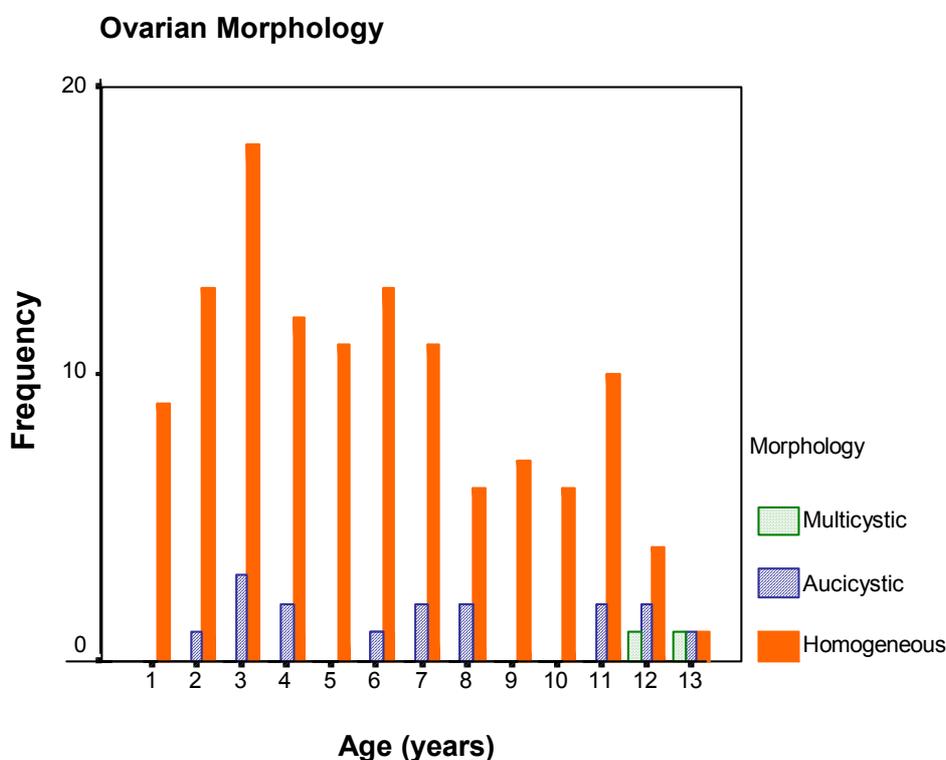


Fig. 4 - OVARIAN MORPHOLOGY VERSUS AGE. Bar chart shows ovarian morphology versus age: homogeneous = absence of visible follicles; paucicystic = up to 5 follicles measuring less than 10 mm in diameter; multicystic = 6 or more follicles measuring less than 10 mm of diameter.

DISCUSSION

There is no consensus regarding standard values for uterine and ovarian measurements in normal girls, although these standards are essential to identify pelvic disorders in this population [17].

In the present study, a correlation was found between chronological age, bone age, Tanner breast stage and ovarian volume, uterine volume, uterine area and uterine length, as also described in other studies [6, 8, 9, 18]. However, as far as we know, our data are original in the sense that we demonstrated that this increase is also true for the group between 1 and 7 years of age, which is the reference population in the study of patients with premature signs of puberty (isolated thelarche or central precocious puberty). In addition, the cubic equations calculated in the present study can be used to predict uterine volume, uterine length, uterine area, and ovarian volume in girls between 1 and 13 years. We found no previous reports with these formulae.

Although some investigators [9, 10] argue that the ellipse formula is not the best method to calculate uterine volume, since the uterus is not shaped as an ellipse – and in fact its shape changes over time – this is still the most common method employed in sonographic studies [2, 4, 6, 17-21]. Therefore we chose to use the ellipse formula in this study. However, as discussed by others [9, 10], future studies should pay more attention to uterine length, which in this study had also a good correlation with age.

Bridges *et al.* [22] suggest that uterine shape, expressed as FCR, is a better marker of pubertal development than other uterine dimensions. According to the present results, FCR provided reliable information concerning pubertal status in girls up to 7 years of age (FCR = 1); however, after this age, FCR did not discriminate between prepubertal and pubertal girls.

Some authors state that ovarian growth is influenced by age and by the onset of puberty [5, 23], while others state that it is influenced only by age [4, 17]. In the present study, the difference in ovarian volume and uterine length observed between 9 to 12 year-old

patients with and without thelarche demonstrates that both age and puberty interfere with uterine and ovarian size.

It was previously described [24] that, there are two different stages of ovarian growth: the first one occurs at approximately 8 years of age and results from adrenarche, and the second one occurs before the clinical manifestation of puberty and results from gonadotropin pulsatility. However, our results suggest that ovarian growth was influenced by age and by gonadarche.

Concerning ovarian morphology, it is known that ovaries are dynamic organs that present both a stromal component, which increases discreetly from birth to maturity, and a gonadotropin-dependent follicular component [25]. Both the immature and the mature ovary have follicles in several stages of development or in atresia [26-30]. In addition, both types of follicles (atresic or not) may be cystic and can be observed from delivery until puberty by sonographic [2, 4, 7, 10, 15, 17, 23, 27] or by histological analyses [26, 27, 31]. This shows that follicular activity starts during intrauterine life [28]. During lactation and during the prepubertal and pubertal periods, higher levels of follicle-stimulating hormone (FSH) are present [32]. Since microcysts are also frequently observed during these periods, we can postulate that the presence of ovarian follicles may be related with the increase in FSH levels.

In addition, it is possible to postulate that the presence of microcysts at any age is physiological, merely indicating the presence of anovulation and FSH stimulus. Thus, in infants or children, the usual ovarian pattern should be homogeneous or paucicystic. On the other hand, multicystic or macrocystic ovaries are usually associated with puberty or premature gonadal activity. Furthermore, in adolescents, ovarian volume and hypercogenic stroma, rather than the isolated findings of microcysts, seem to be an important variable to differentiate multicystic from polycystic ovaries [33].

In the present study, we employed a simplified classification of ovarian morphology. This was done because the current classifications used are not standardized. In

addition, their application in clinical practice is compromised by the variations in nomenclature. Therefore, we believe that a simplification in this terminology can be useful for clinicians. According to our classification, homogeneous ovaries were more frequent in patients without thelarche, and multicystic ovaries in patients with thelarche. There were no differences in the frequency of paucicystic ovaries in patients with or without thelarche. Buzi *et al.* [8] reported similar findings.

In conclusion, the growth of the uterus and ovaries is proportional to chronological age, bone age and puberty. Even in prepubertal girls, age influenced sonographic variables. The mean rate of uterine and ovarian growth was slower until 8 years of age, intermediate between 9 and 11 years of age, and higher after this age because of the progression of puberty. Moreover, the presence of some ovarian follicles is nonspecific and physiological in infants, children, and adolescents. However, the presence of six or more follicles (multicystic ovaries) seems to be correlated with pubertal stimuli.

REFERENCES

1. Lippe BM, Sample WF. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978;92:897–902.
2. 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;112:880–887.
3. Siegel MJ. Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 1991;179:593–600.
4. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real time ultrasonography. *Radiology* 1984;153:113–116.
5. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977;125:477–483.
6. Ivarsson AS, Nilsson KO, Persson P-H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* 1983;58:352–354.
7. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile GnRH therapy of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985;60:116–119.
8. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998;87:1138–1145.
9. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:525–530.
10. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* 1995;84:536–543.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303.

12. Fleisher AC, Daniell J, Rodier J. Sonographic monitoring of ovarian follicular development. *J Clin Ultrasound* 1981;9:275–280.
13. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:219–222.
14. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145:190–194.
15. Qublan HS, Abdel-hadi J. Simple ovarian cysts: frequency and outcome in girls aged 2-9 years. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27:51–53.
16. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959. 252 p.
17. 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;60:120–125.
18. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994;24:11–13.
19. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1985;43:709–714.
20. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182–186.
21. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105–108.
22. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. *Arch Dis Child* 1996;75:330–331.

23. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1993;12:577–581.
24. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993;60:456–460.
25. Adams J. The role of pelvic ultrasound in the management of pediatric endocrine disorders. In: Brook CGD, ed. *Clinical pediatric endocrinology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:675–691.
26. Spivack M. Polycystic ovaries in the newborn and early infancy and their relation to the structure of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1934;27:157–173.
27. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics* 1953;11:588–594.
28. Maqueo M, Goldzieher JW. Hormone-induced alterations of ovarian morphology. *Fertil Steril* 1966;17:676–683.
29. Forabosco A, Sforza C, Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec* 1991;231:201–208.
30. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The ovary – embryology and development. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:93–107.
31. Simkins CS. Development of the human ovary from birth to sexual maturity. *Am J Anat* 1932;51:465–505.
32. Carr BR, Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987:1818–1837.
33. Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243–248.

ESTUDO 1

Versão em Português

ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS OVARIANOS E UTERINOS EM MENINAS ENTRE 1 E 13 ANOS DE IDADE: CORRELAÇÃO COM IDADE E ESTÁGIO PUBERAL

ACHADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS OVARIANOS E UTERINOS EM MENINAS ENTRE 1 E 13 ANOS DE IDADE: CORRELAÇÃO COM IDADE E ESTÁGIO PUBERAL

Liliane Diefenthaler Herter¹, Eliete Golendziner², José Antônio Monteiro Flores², Eduardo Becker Júnior³, Poli Mara Spritzer¹

¹ Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Divisão de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Radiologia, Hospital da Criança Santo Antônio. Avenida Ceará, 1549, CEP 90240-512, Porto Alegre, Brasil.

³ Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brasil.

- Apresentado parcialmente no XIII Congresso Mundial de Ginecologia Pediátrica e de Adolescentes, Buenos Aires/Argentina, abril 2001.
- Publicado na *American Journal of Roentgenology*, 178 (6): 1531-1536, 2002.

Correspondência:

Liliane Diefenthaler Herter, MD

Avenida Independência, 1211/201

CEP 90035-077, Porto Alegre, RS

Brasil

Fone/Fax: 51-3331-3123

E-mail: lherter@cpovo.net

RESUMO

Objetivo: Correlacionar as variáveis ultra-sonográficas ovarianas e uterinas com a idade cronológica, idade óssea e o estágio puberal em uma amostra de meninas normais entre 1 e 13 anos de idade.

Material e Métodos: O estudo transversal incluiu 139 pacientes consecutivas com idades entre 1 e 13 anos (média $6,0 \pm 3,4$ anos) submetidas à US pélvica e à radiografia de mãos e punhos (para avaliação da idade óssea). O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com os estágios de desenvolvimento de Tanner (117 pré-púberes, $5,0 \pm 2,7$ anos; 22 púberes, $11,2 \pm 1,2$ anos). Foram medidos os diâmetros uterinos e ovarianos (longitudinal, transverso e ântero-posterior). A relação fundo/cérvix uterina foi calculada. Morfologicamente os ovários foram classificados como homogêneos, paucicísticos, multicísticos, macrocísticos e com cisto isolado. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

Resultados: O útero foi identificado em 96% das meninas ($6,1 \pm 3,4$ anos). Um ovário foi visível em 93% das vezes ($6,2 \pm 3,4$ anos), e ambos foram vistos em 81% das vezes ($6,5 \pm 3,3$ anos). Em 10 meninas não foi visualizado qualquer ovário ($2,6 \pm 2,2$ anos). O tamanho uterino e ovariano foi menor nas meninas sem telarca ($P < 0,0001$). O tamanho ovariano e uterino foi menor em meninas com até 8 anos de idade, intermediário nas entre 9 e 11 anos e maior após os 12 anos ($P < 0,0001$). Idade cronológica, idade óssea e estágios de Tanner correlacionaram-se com as variáveis ultra-sonográficas, mesmo em meninas com até 7 anos de idade ($P < 0,0001$). Pacientes com e sem telarca apresentaram morfologia ovariana diferente ($P = 0,01$).

Conclusões: O crescimento uterino e ovariano associou-se com idade cronológica, idade óssea e puberdade. Ovários multicísticos foram correlacionados a um estímulo puberal.

PALAVRAS-CHAVES: US, ovário, útero, criança, criança pré-escolar

INTRODUÇÃO

A ultra-sonografia (US) é um método não invasivo, indolor e usado para avaliar problemas pélvicos em crianças e em adolescentes [1]. Este exame apresenta baixo risco e tem sido adotado na investigação de genitália ambígua, tumor pélvico, puberdade tardia, puberdade precoce e dor pélvica [2, 3].

Embora a US seja rotineiramente utilizada em crianças e adolescentes, os trabalhos publicados apresentam uma grande variedade de resultados. Os padrões de crescimento uterino e ovariano durante a infância e a puberdade ainda não estão completamente estabelecidos; igualmente não existe consenso sobre as medidas normais e a aparência morfológica dos ovários. As discrepâncias podem ser atribuídas a limitações metodológicas da maioria dos estudos, como a inclusão de meninas púberes e pré-púberes na mesma análise [4], amostras reduzidas [5-7], ausência de análise de meninas pré-púberes com menos de 8 anos de idade [4, 8, 9], ausência de análise estatística [4, 5, 7] e uso de fórmulas associadas com transformação logarítmica que tornam sua aplicação clínica pouco prática [10]. Em adição, embora as estruturas císticas sejam comumente observadas nas USs, a classificação dessas estruturas é confusa e não uniforme. Investigadores empregam idênticos termos para diferentes conceitos ou diferentes termos para mesmos conceitos, tornando difícil a comparação entre os trabalhos. Por tais razões, os médicos freqüentemente não sabem como interpretar exames ultra-sonográficos dessa faixa etária.

O objetivo deste estudo é o de correlacionar volume ovariano, morfologia ovariana, volume uterino, área uterina e comprimento uterino observados na US pélvica com a idade cronológica, a idade óssea e o estágio puberal de mama (escala de Tanner) numa amostra de meninas normais.

PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo transversal incluiu meninas entre 1 e 13 anos de idade (média = $6,0 \pm 3,4$ anos; mediana = 6 anos) encaminhadas ao Serviço de Radiologia do Hospital da Criança Santo Antônio no período compreendido entre agosto de 1998 e abril de 1999. Meninas que apresentassem problemas ginecológicos ou endócrinos, condições graves ou debilitantes, malformações uroginecológicas, dor pélvica, ou aquelas com útero e/ou ovários removidos cirurgicamente foram excluídas da pesquisa. Foram selecionadas 139 pacientes consecutivas e sem qualquer alteração ultra-sonográfica pélvica ou abdominal. O comitê de ética local aprovou o projeto de pesquisa. O termo de consentimento foi assinado pelos pais ou responsáveis.

O desenvolvimento puberal foi classificado segundo a escala de Tanner [11]. A presença da telarca (início do desenvolvimento mamário) foi o critério para distinguir meninas púberes das pré-púberes. Cento e dezessete pacientes foram classificadas como pré-púberes (estágio mamário de Tanner = 1; idade média $5,0 \pm 2,7$, 1-12 anos) e 22 como púberes (estágio mamário de Tanner = 2 a 4; idade média $11,2 \pm 1,2$, 9-13 anos).

Todas as meninas foram submetidas a uma US pélvica, a qual foi realizada e interpretada pelo mesmo médico. Os exames foram feitos com repleção vesical, sem utilização do cateter de Foley. Embora uma US transvaginal ofereça melhor qualidade de imagem, ela não é utilizada em meninas devido às dimensões do equipamento. As imagens ultra-sonográficas foram obtidas em um aparelho Sono Line (Sono Line Siemens, Erlang, Germany) com transdutores de 3,5 e 5 MHz. As medidas uterinas consideradas foram: diâmetro longitudinal (A), diâmetro transverso (B), diâmetro ântero-posterior (C) e a relação do diâmetro do fundo uterino/diâmetro da cérvix uterina (RFC). O volume uterino foi calculado em cm^3 através da fórmula da elipse ($A \times B \times C \times 0,5233$). A área uterina foi expressa em cm^2 multiplicando-se o diâmetro longitudinal pelo transversos ($A \times B$). A RFC foi medida para investigar a existência de correlação entre morfologia uterina e telarca (RFC = 1 indica um estágio pré-puberal; RFC > 1 indica um estágio puberal).

O volume de cada ovário foi calculado com a fórmula empregada para o cálculo do volume uterino. Como a média do volume do ovário direito ($0,7 \pm 0,8 \text{ cm}^3$) e a do ovário esquerdo ($0,7 \pm 0,7 \text{ cm}^3$) não diferiram estatisticamente (Wilcoxon, $P = 0,87$), o volume final considerado foi a média do volume dos dois ovários de cada paciente.

A aparência morfológica dos ovários também foi estudada. Em adultas, o diâmetro dos folículos ovarianos maduros varia de 15 a 20 mm [12]. Assim, estruturas completamente císticas com até 20 mm de diâmetro são classificadas como folículos, e estruturas com mais de 20 mm, como cistos. Para simplificar e unificar a variedade de termos empregados na classificação da morfologia ovariana, adotamos as seguintes denominações: ovários homogêneos (ausência de cistos ou folículos visíveis) [13]; ovários paucicísticos (até 5 folículos com até 10 mm de diâmetro) [8]; ovários multicísticos (6 ou mais folículos com até 10 mm de diâmetro) [8, 14]; ovários macrocísticos (1 ou mais folículos com diâmetro entre 10 e 20 mm) [4, 8, 15]; e ovários com cisto isolado (1 ou mais cistos com mais de 20 mm de diâmetro) [8].

Após a US, as pacientes foram submetidas a uma radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea. As imagens radiológicas de 73 meninas foram obtidas e interpretadas pelo mesmo radiologista que utilizou o escore de Greulich e Pyle [16]. Trinta e um filmes (42%) foram revisados mais tarde pelo mesmo radiologista e tiveram uma ótima correlação ($r = 0,91$; $P < 0,0001$).

Foi considerado um nível de significância de 0,05 na análise estatística. Os resultados foram expressos em médias \pm desvio padrão (DP). Para as variáveis sem distribuição normal foram empregados os seguintes testes estatísticos não paramétricos: teste de Wilcoxon para amostras paradas; teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas entre dois grupos; teste de Kruskal-Wallis para comparação entre variáveis contínuas em mais de dois grupos; teste exato de Fisher para comparação entre variáveis categóricas; e correlação de Spearman para a análise de variáveis ordinais. Para a variável de

distribuição normal (idade óssea) foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para testar variáveis contínuas.

A estimativa da curva para crescimento uterino, área uterina e volumes uterino e ovariano de acordo com a idade cronológica foi calculada através dos modelos linear, logarítmico, quadrático, cúbico e exponencial (SPSS 8,0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

O útero foi identificado em 96% das 139 pacientes ($n = 133$) (idade média $6,06 \pm 3,43$, 1-13 anos). Pelo menos um ovários foi visto em 93% ($n = 129$) (idade média $6,22 \pm 3,35$, 1-13 anos). Ambos os ovários foram visualizados em 81% da amostra ($n = 113$) (idade média $6,45 \pm 3,34$, 1-13 anos). Em 10 meninas não foi possível reconhecer nenhum ovário (idade média $2,50 \pm 2,22$ anos, 1-7 anos).

A estimativa da curva para comprimento uterino, área uterina, volume uterino e volume ovariano de acordo com a idade cronológica foi melhor representada pelo modelo cúbico. Na equação cúbica ($Y = A + BX + CX^2 + DX^3$), Y representa as variáveis ultra-sonográficas (comprimento uterino, área uterina, volume uterino, ou volume ovariano); X representa a idade em anos; e A, B, C, D são constantes calculadas pelo programa SPSS para cada uma dessas variáveis. Assim, as seguintes equações foram formadas:

- a) Comprimento uterino = $2,2434 + 0,4479 \text{ idade} - 0,0789 \text{ idade}^2 + 0,0052 \text{ idade}^3$ ($r = 0,60$; $P < 0,0001$);
- b) Área uterina = $0,7729 + 1,1011 \text{ idade} - 0,2200 \text{ idade}^2 + 0,0149 \text{ idade}^3$ ($r = 0,65$; $P < 0,0001$);
- c) Volume uterino = $-2,2671 + 2,7312 \text{ idade} - 0,5558 \text{ idade}^2 + 0,0345 \text{ idade}^3$ ($r = 0,63$; $P < 0,0001$);
- d) Volume ovariano = $-0,2408 + 0,4186 \text{ idade} - 0,0754 \text{ idade}^2 + 0,0046 \text{ idade}^3$ ($r = 0,50$; $P < 0,0001$).

O volume, a área e o comprimento uterino e o volume ovariano foram menores em pacientes sem telarca do que nas com telarca (Mann-Whitney, $P < 0,0001$): o volume uterino foi de $1,8 \pm 1,2 \text{ cm}^3$ versus $8,1 \pm 6,6 \text{ cm}^3$ em pacientes com e sem telarca respectivamente; a área uterina foi de $2,7 \pm 1,2 \text{ cm}^2$ versus $7,1 \pm 3,3 \text{ cm}^2$; o comprimento uterino foi de $3,2 \pm 0,7 \text{ cm}$ versus $4,9 \pm 1,1 \text{ cm}$; e o volume ovariano foi de $0,5 \pm 0,3 \text{ cm}^3$ versus $1,7 \pm 1,2 \text{ cm}^3$. Entre as pacientes com 9 a 12 anos de idade havia meninas púberes e pré-púberes. Nesse grupo, o comprimento uterino e o volume ovariano foram maiores nas meninas com telarca (Mann-Whitney, $P < 0,03$) quando comparados aos das meninas controles sem telarca.

As figuras 1 e 2 ilustram o aumento dos volumes uterino e ovariano de acordo com a idade cronológica e o estágio puberal. A tabela 1 indica os volumes uterino e ovariano de acordo com a idade cronológica. Aumento progressivo desses parâmetros pode ser observado com o avançar da idade. A figura 3 mostra a distribuição dos percentis 2,5, 50, e 97,5 do comprimento uterino de acordo com a idade cronológica. As meninas com desenvolvimento mamário também são identificadas nessa figura. A equação cúbica da área uterina, comprimento uterino, volume uterino ou ovariano revela diferentes padrões de crescimento. A média do volume ovariano e do tamanho uterino foram menores em meninas com até 8 anos, intermediários entre as com 9 e 11 anos e maiores nas com 12 anos ou mais (Kruskal-Wallis; $P < 0,0001$).

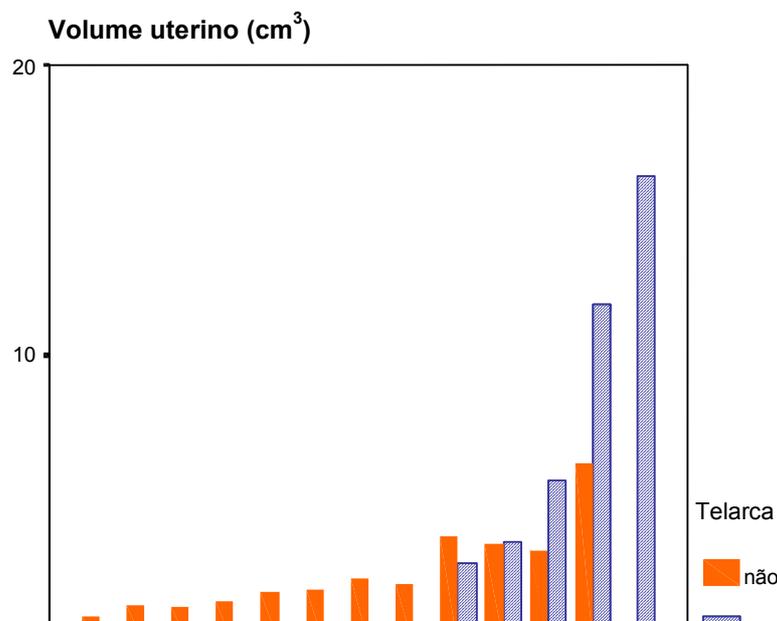


Fig. 1 - VOLUME UTERINO VERSUS IDADE. As barras mostram o volume uterino em pacientes sem telarca ($1,8 \pm 1,2 \text{ cm}^3$) e com telarca ($8,1 \pm 6,6 \text{ cm}^3$) (Mann-Whitney, $P < 0,0001$)

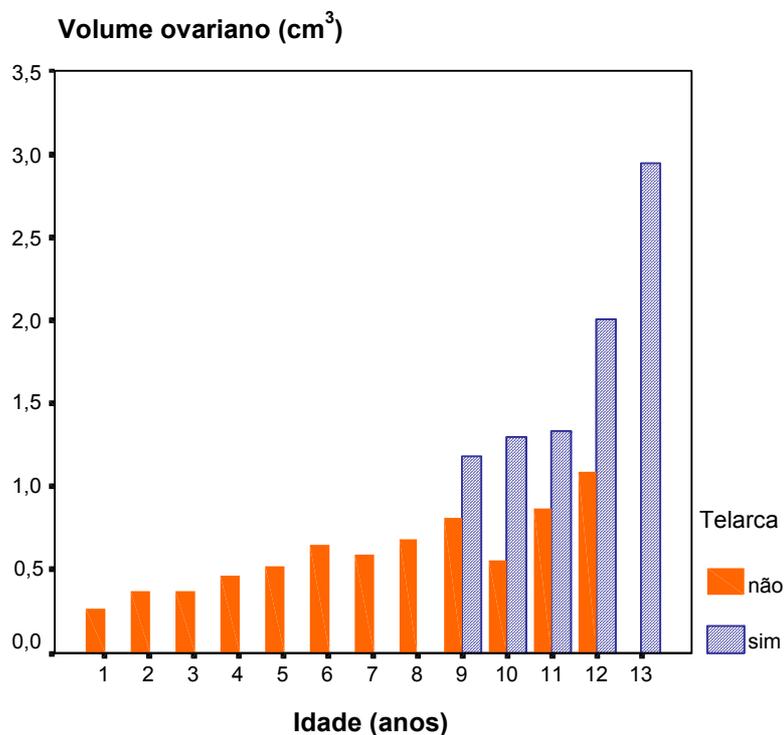


Fig. 2 - VOLUME OVARIANO VERSUS IDADE. As barras mostram o volume ovariano em pacientes sem telarca ($0,5 \pm 0,3 \text{ cm}^3$) e com telarca ($1,7 \pm 1,2 \text{ cm}^3$) (Mann-Whitney, $P < 0,0001$). No grupo entre 9 e 12 anos de idade, uma diferença estatisticamente significativa foi observada no volume ovariano quando comparadas as meninas com e sem telarca (Mann-Whitney, $P = 0,014$)

Tabela 1 - Volume uterino e ovariano de acordo com a idade cronológica

Idade	Volume uterino (cm ³)			Volume ovariano (cm ³)				
	<i>n</i>	Média	DP	Mediana	<i>n</i>	Média	DP	Mediana
1	8	0,91	0,40	0,91	3	0,26	0,12	0,24
2	14	1,30	0,68	1,10	10	0,38	0,11	0,38
3	18	1,26	0,44	1,22	13	0,37	0,11	0,32
4	14	1,48	0,79	1,35	14	0,46	0,14	0,47
5	10	1,81	0,44	1,77	10	0,52	0,22	0,49
6	14	1,84	1,09	2,03	12	0,65	0,23	0,70

7	12	2,27	1,23	2,41	11	0,59	0,25	0,47
8	8	2,07	1,38	1,55	8	0,69	0,30	0,65
9	7	3,43	1,08	2,97	6	0,93	0,23	0,95
10	6	3,50	2,70	2,50	5	1,15	1,18	0,70
11	12	4,63	2,70	3,85	11	1,12	0,43	1,21
12	7	10,92	5,27	9,94	7	1,88	1,56	1,37
13	3	16,15	10,78	14,56	3	2,94	1,30	3,03
Total	133	2,87	3,68	1,75	113	0,77	0,73	0,56

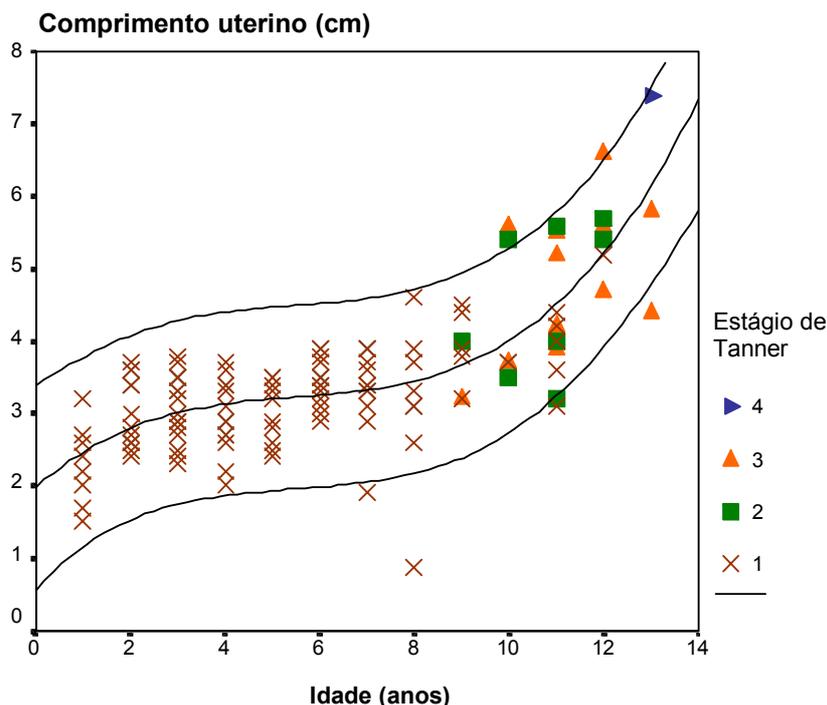


Fig. 3 - COMPRIMENTO UTERINO VERSUS IDADE. O gráfico de dispersão ilustra a distribuição do comprimento uterino de acordo com a idade e o estadiamento de Tanner. As linhas representam os percentis 2,5, 50 e 97,5. A curva do comprimento uterino foi melhor ajustada pelo modelo cúbico. A equação obtida com esse modelo matemático foi: comprimento uterino = $2,2434 + 0,4479 \text{ idade} - 0,0789 \text{ idade}^2 + 0,0052 \text{ idade}^3$ ($r = 0,60$; $P < 0,0001$)

Houve correlação estatisticamente significativa entre idade cronológica, idade óssea e estágio mamário quando comparados com comprimento uterino, área uterina e volumes uterino e ovariano, mesmo nas meninas com até 7 anos de idade, conforme mostrado na tabela 2. A associação entre as variáveis ultra-sonográficas e idade cronológica está presente na amostra total ($n = 133$), no grupo pré-púbere (1-12 anos) e em meninas até os 7 anos de idade. A tabela 3 contém os achados ultra-sonográficos de acordo com o estadiamento de Tanner. Todas essas variáveis aumentaram com a progressão da puberdade (Spearman, $P < 0,0001$).

Tabela 2 - Correlação de comprimento uterino, área uterina, volume uterino e ovariano com idade cronológica, idade óssea e estágio mamário em meninas entre 1 e 13 anos

Variável	Pré e pós- púbere (1-13 anos)	Pré-púbere (1-12 anos)	Pré-púbere (1-7 anos)	Idade óssea (1-14 anos)	Estágio de desenvolvimento mamário (1 a 4) (1-13 anos)
Teste de correlação	Spearman $P < 0,0001$	Spearman $P < 0,0001$	Spearman $P < 0,0001$	Pearson $P < 0,0001$	Spearman $P < 0,0001$
Comprimento uterino (cm)	$r = 0,70$ $n = 133$	$r = 0,53$ $n = 111$	$r = 0,43$ $n = 90$	$r = 0,65$ $n = 71$	$r = 0,54$ $n = 133$
Área uterina (cm ²)	$r = 0,67$ $n = 133$	$r = 0,50$ $n = 111$	$r = 0,38$ $n = 90$	$r = 0,69$ $n = 71$	$r = 0,56$ $n = 133$
Volume uterino (cm ³)	$r = 0,67$ $n = 133$	$r = 0,52$ $n = 111$	$r = 0,42$ $n = 90$	$r = 0,62$ $n = 71$	$r = 0,53$ $n = 133$
Volume ovariano (cm ³)	$r = 0,72$ $n = 113$	$r = 0,59$ $n = 92$	$r = 0,47$ $n = 73$	$r = 0,57$ $n = 61$	$r = 0,57$ $n = 113$

Tabela 3 - Correlação de Spearman entre parâmetros de ultra-sonografia pélvica e estágio mamário de Tanner em meninas entre 1 e 13 anos

Variável	Estágio de Tanner			
	M1	M2	M3	M4
Comprimento uterino (cm) <i>r = 0,54, P < 0,0001</i>				
<i>n</i>	111	9	12	1
Média	3,17 ^{a,b}	4,72	4,87	7,40
DP	0,66	1,03	1,01	–
Área uterina (cm²) <i>r = 0,56, P < 0,0001</i>				
<i>n</i>	111	9	12	1
Média	2,74 ^{a,b}	5,70 ^c	7,40	15,54
DP	1,20	2,70	2,74	–
Volume uterino (cm³) <i>r = 0,53, P < 0,0001</i>				
<i>n</i>	111	9	12	1
Média	1,84 ^{a,b}	5,48 ^c	8,40	27,64
DP	1,23	5,01	4,89	–
Média do volume ovariano (cm³) <i>r = 0,57; P < 0,0001</i>				
<i>n</i>	92	8	12	1
Média	0,54 ^{a,b}	1,09 ^c	1,96	4,19
DP	0,25	0,43	1,31	–

a = estágio mamário 1 de Tanner é diferente do estágio 2 ($P < 0,05$); b = estágio mamário 1 de Tanner é diferente do estágio 3 ($P < 0,05$); c = estágio mamário 2 de Tanner é diferente do estágio 3 ($P < 0,05$)

Em todas as pacientes sem telarca, a RFC foi igual a 1 ($n = 107$). Entretanto, as meninas com telarca, 60% ($n = 12$) apresentaram uma RFC igual a 1, e 40% ($n = 8$) tiveram essa relação maior do que 1. Assim, a RFC igual a 1 foi muito específica (100%) para identi-

ficar meninas pré-púberes. No entanto, o mesmo não ocorreu no grupo das meninas púberes.

Folículos ovarianos foram observados desde os 2 anos de idade, conforme ilustra a figura 4 (18/139). A morfologia ovariana foi significativamente diferente em meninas com e sem telarca (Fisher, $P = 0,01$). O padrão homogêneo foi encontrado em 105 das 117 meninas sem telarca e em 16 das 22 com telarca. A aparência paucicística foi observada em 12 das 117 pacientes sem telarca e em 4 das 22 com telarca. Ovários multicísticos foram encontrados em 2 meninas com telarca e em 4 das 22 com telarca. Macroscistos ou cistos isolados não foram identificados na amostra.

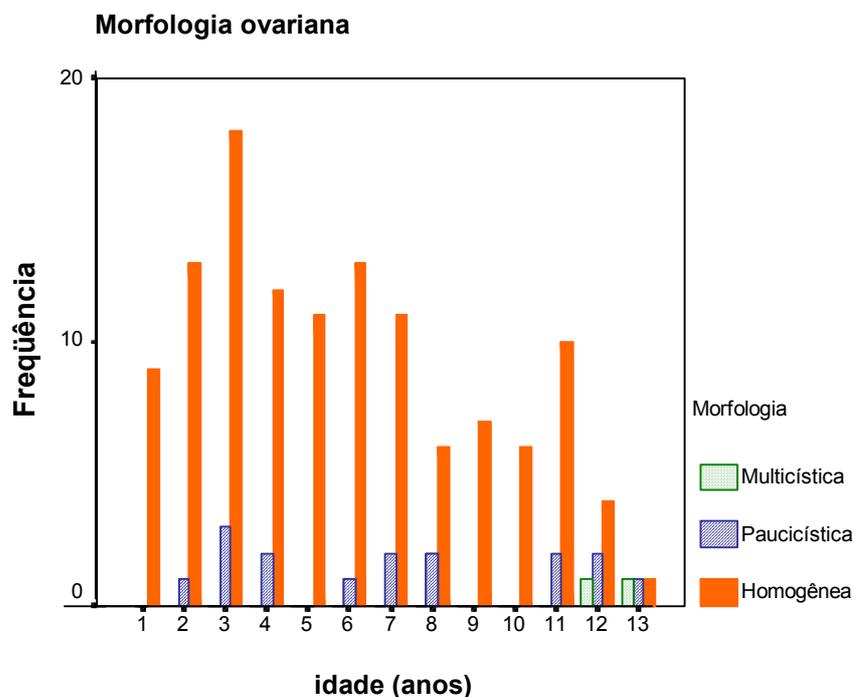


Fig. 4 - MORFOLOGIA OVARIANA VERSUS IDADE. O gráfico de barras ilustra a morfologia ovariana de acordo com a idade: homogênea = ovário sem folículos visíveis; paucicístico = ovário com até 5 folículos com menos de 10 mm de diâmetro; multicístico = ovário com 6 ou mais folículos com até 10 mm de diâmetro

DISCUSSÃO

Não existe consenso quanto aos valores das medidas uterinas e ovarianas em meninas normais, embora esses padrões sejam essenciais para identificar problemas pélvicos nessa população [17].

No presente estudo, foi encontrada correlação entre idade cronológica, idade óssea e estadiamento mamário de Tanner com volumes ovariano e uterino, área e comprimento uterinos. Outros estudos também encontraram essa correlação [6, 8, 9, 18]. Entretanto, tanto quanto sabemos, nossos dados são originais no sentido de mostrar que esse aumento ocorre também nas meninas entre 1 e 7 anos de idade, as quais são referência para pacientes com sinais prematuros de puberdade (telarca isolada ou puberdade precoce verdadeira). Em adição, a equação cúbica calculada pode ser usada para prever o volume uterino, o comprimento uterino, a área uterina e o volume ovariano em meninas entre 1 e 13 anos. Não encontramos relatos prévios na literatura que utilizassem essa fórmula.

Alguns investigadores [9, 10] consideram que a fórmula da elipse não é o melhor método para calcular o volume uterino, pois o útero não tem um formato de elipse e, de fato, sua forma varia com o tempo. No entanto, esse ainda é o método mais comumente utilizado nos estudos ultra-sonográficos [2, 4, 6, 17-21], razão pela qual optamos por utilizar essa fórmula. Entretanto, como discutido por outros autores [9, 10], futuras pesquisas deverão prestar mais atenção no comprimento uterino, o qual, em nosso estudo, também teve boa correlação com a idade.

Bridges *et al.* [22] sugerem que a forma uterina expressa pela RFC é um marcador melhor para o desenvolvimento puberal do que as demais dimensões. De acordo com os presentes resultados, a RFC provê informações confiáveis sobre o desenvolvimento puberal em meninas com até 7 anos de idade ($RFC = 1$); entretanto, após essa idade, a RFC não discrimina meninas púberes de pré-púberes.

Alguns autores postulam que o crescimento ovariano é influenciado pela idade e pelo início da puberdade [5, 23], enquanto outros julgam que ele sofre influência apenas da

idade [4, 17]. No presente estudo, houve diferença no volume ovariano e no comprimento uterino em meninas entre 9 e 12 anos de idade com e sem telarca. Essa diferença demonstrou que tanto a idade quanto a puberdade interferem no tamanho uterino e ovariano.

Foi descrito previamente [24] que existem dois diferentes ritmos de crescimento ovariano: o primeiro se verifica aproximadamente aos 8 anos de idade e resulta da adrenação, e o segundo ocorre antes da manifestação clínica da puberdade e resulta da pulsatilidade gonadotrófica. Entretanto, nossos resultados sugerem que o crescimento ovariano foi influenciado pela idade e pela gonadarca.

Quanto à morfologia ovariana, é sabido que os ovários são órgãos dinâmicos que apresentam um componente estromal, que aumenta discretamente do nascimento à maturidade, e um componente folicular gonadotrofina-dependente [25]. Tanto o ovário maduro quanto o imaturo têm folículos em vários estágios de desenvolvimento ou atresia [26-30]. Ambos os tipos (folículos atrésicos ou não) podem ser císticos e ser observados do nascimento até a puberdade por US [2, 4, 7, 10, 15, 17, 23, 27] ou por análises histológicas [26, 27, 31]. Isto mostra que a atividade folicular inicia na vida intra-uterina [28]. Durante a lactação, o período pré-púbere e o púbere, altos níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH) estão presentes [32]. Uma vez que os microcistos são também freqüentemente observados durante esses períodos, podemos postular que a presença dos folículos ovarianos pode estar relacionada ao aumento dos níveis desse hormônio.

É possível postular, também, que a presença de microcistos em qualquer idade é fisiológica, meramente indicando a presença de anovulação e o estímulo do FSH. Assim, em lactentes ou crianças, o padrão ovariano usual deveria ser o homogêneo ou o paucicístico. Por outro lado, ovários multicísticos ou macrocísticos são usualmente associados com puberdade ou atividade gonadal prematura. Além disso, em adolescentes, o volume ovariano e o estroma hiperecogênico, mais do que o achado isolado de microcistos, parecem ser importantes variáveis para diferenciar ovários multicísticos de ovários policísticos [33].

No presente estudo, empregamos uma classificação simplificada da morfologia ovariana porque as classificações correntes não estão padronizadas. Além disso, sua aplicação na prática diária está prejudicada pela ampla variedade de nomenclaturas. Por isto, acreditamos que a simplificação terminológica pode ser útil para os clínicos. De acordo com nossa classificação, ovários homogêneos foram mais freqüentes em pacientes sem telarca, e ovários multicísticos, mais freqüente em meninas com telarca. Não houve diferença na freqüência de ovários paucicísticos em meninas com e sem telarca. Buzi *et al.* [8] observaram achados semelhantes.

Concluindo, o crescimento do útero e dos ovários é proporcional à idade cronológica, à idade óssea e à puberdade. Mesmo nas meninas pré-púberes, a idade cronológica influencia as variáveis ultra-sonográficas. O crescimento uterino e ovariano foi menor até os 8 anos de idade, intermediário entre 9 e 11 anos de idade, e maior a partir dos 12 anos pela progressão da puberdade. Além disso, a presença de alguns folículos ovarianos é inespecífica e fisiológica em lactentes, crianças e adolescentes. Entretanto, a presença de 6 ou mais folículos por ovário (ovários multicísticos) parece estar correlacionada com o estímulo puberal.

REFERÊNCIAS

1. Lippe BM, Sample WF. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978;92:897–902.
2. 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;112:880–887.
3. Siegel MJ. Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 1991;179:593–600.
4. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real time ultrasonography. *Radiology* 1984;153:113–116.
5. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977;125:477–483.
6. Ivarsson AS, Nilsson KO, Persson P-H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* 1983;58:352–354.
7. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile GnRH therapy of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985;60:116–119.
8. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998;87:1138–1145.
9. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:525–530.
10. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* 1995;84:536–543.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303.

12. Fleisher AC, Daniell J, Rodier J. Sonographic monitoring of ovarian follicular development. *J Clin Ultrasound* 1981;9:275–280.
13. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:219–222.
14. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145:190–194.
15. Qublan HS, Abdel-hadi J. Simple ovarian cysts: frequency and outcome in girls aged 2-9 years. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27:51–53.
16. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959. 252 p.
17. 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;60:120–125.
18. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994;24:11–13.
19. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1985;43:709–714.
20. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182–186.
21. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105–108.
22. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. *Arch Dis Child* 1996;75:330–331.

23. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1993;12:577–581.
24. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993;60:456–460.
25. Adams J. The role of pelvic ultrasound in the management of pediatric endocrine disorders. In: Brook CGD, ed. *Clinical pediatric endocrinology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:675–691.
26. Spivack M. Polycystic ovaries in the newborn and early infancy and their relation to the structure of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1934;27:157–173.
27. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics* 1953;11:588–594.
28. Maqueo M, Goldzieher JW. Hormone-induced alterations of ovarian morphology. *Fertil Steril* 1966;17:676–683.
29. Forabosco A, Sforza C, Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec* 1991;231:201–208.
30. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The ovary – embryology and development. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:93–107.
31. Simkins CS. Development of the human ovary from birth to sexual maturity. *Am J Anat* 1932;51:465–505.
32. Carr BR, Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987:1818–1837.
33. Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243–248.

ESTUDO 2

Versão em Inglês

OVARIAN AND UTERINE FINDINGS IN PELVIC
SONOGRAPHY: COMPARISON BETWEEN
PREPUBERTAL GIRLS, GIRLS WITH ISOLATED
THELARCHE AND GIRLS WITH CENTRAL
PRECOCIOUS PUBERTY

OVARIAN AND UTERINE FINDINGS IN PELVIC
SONOGRAPHY: COMPARISON BETWEEN PREPUBERTAL
GIRLS, GIRLS WITH ISOLATED THELARCHE AND GIRLS
WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

Liliane Diefenthaler Herter¹, Eliete Golendziner², José Antônio Monteiro Flores², Marcelo Moretto¹, Eduardo Becker Júnior³, Kristhiane Di Domenico¹, Poli Mara Spritzer¹

¹ Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Physiology Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brazil.

² Radiology Service, Hospital da Criança Santo Antônio. Avenida Ceará 1549, CEP 90240-512, Porto Alegre, Brazil.

³ Graduate Program in Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brazil.

- Accepted for the *Journal of Ultrasound In Medicine* 2002.

Correspondence to:

Liliane Diefenthaler Herter, MD

Av. Independência, 1211/201

90035-077, Porto Alegre, RS

Brazil

Phone/Fax: +55 51 3311 7037

E-mail: lherter@cpovo.net

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to describe pelvic sonographic findings in girls up to 7-years of age and to verify the accuracy of sonographic variables to discriminate between prepubertal girls and girls with idiopathic central precocious puberty (CPP).

Subjects and Methods: This cross-sectional study included 116 girls: 96 prepubertal girls, 8 with IT and 8 with idiopathic CPP. Ovaries were classified according to morphology as homogeneous, paucicystic, macrocystic, multicystic, and presenting isolated cysts. A ROC curve was used to define cutoff points for sonographic variables to differentiate between prepubertal girls and those presenting CPP.

Results: Chronological and bone age was correlated with uterine length, uterine area, uterine volume and ovarian volume in prepubertal girls ($P < 0.0001$). Ovarian morphology in prepubertal girls was significantly different from that of the 2 reference groups ($P < 0.0001$). The best cutoff points to discriminate between prepubertal girls and those with CPP were: uterine length = 4 cm; uterine area = 4.5 cm²; uterine volume = 3 cm³; and ovarian volume = 1.0 cm³.

Conclusion: Uterine and ovarian growth is proportional to age, even in prepubertal girls. A mean ovarian volume > 1 cm³ showed 100% sensitivity and specificity to discriminate between prepubertal and CPP girls. The presence of microcysts is common in prepubertal girls, but the presence of 6 or more follicles up to 10 mm in diameter may be suggestive of CPP in girls younger than 8 years.

KEY WORDS: Sonography, ovaries, uterus, pediatric sonography, precocious puberty, isolated thelarche

INTRODUCTION

Ultrasound (US) is an important imaging method to assess pelvic disorders in children. This noninvasive, painless and low-risk procedure is an excellent diagnostic technique in pediatric and adolescent gynecology (Haller et al., 1977; Lippe & Sample, 1978; Cambell et al., 1988), and has been widely used in the evaluation of children and adolescents with ambiguous genitalia, pelvic masses, pelvic pain and late or precocious puberty (Salardi et al., 1988; Siegel, 1991; Arbel-DeRowe et al., 1997).

Sexual precocity is a common finding in pediatric gynecological clinics, and is characterized by the appearance of secondary sex characters before 8 years of age (O’Dea *et al.*, 1994; Brook, 1995).

Central precocious puberty (CPP) is one form of sexual precocity triggered by premature hypothalamic-pituitary-gonadal axis maturation, and dependent on the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) (Root, 2000). It may be idiopathic, familial or secondary to a dysfunction of the central nervous system (tumor, malformation, trauma, infection, etc.). The development of secondary sex characters in CPP follows a sequence similar to that of normal puberty – thelarche, pubarche and then menarche – but takes place at an earlier age. In this process, growth and bone maturation are accelerated, together with progressive development of sexual characters. The rhythm of uterine and ovarian growth is increased. In addition, CPP may determine a decrease in the final height and the development of psychological problems associated with early menstruation.

Differently from CPP, isolated thelarche (IT) is not associated with maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. These cases are usually self-limiting, although 10% may progress to CPP (Root, 2000). In IT, breast development may be uni- or bilateral, and is not associated with development of the areola (O’Dea *et al.*, 1994). It usually occurs until 2 years of age, before the gonadotrophin-estradiol negative feedback mechanism becomes sensitive. No other signs of pubertal progression, such as height velocity, bone age acceleration,

and progressive development or appearance of other secondary sex characters, are observed. In girls with IT, uterine and ovarian volumes are similar to those of prepubertal girls (Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998). Macrocysts (follicles measuring 10 to 20 mm in diameter) may be found in patients with IT (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998).

We have recently shown (Herter *et al.*, 2002) that uterine and ovarian size is influenced by age and pubertal status. However, although prepubertal girls and those with IT differ from girls with CPP in terms of uterine and ovarian dimensions (Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998), an adequate cutoff point has not yet been established to discriminate between these populations. In addition, some studies have reported overlapping values for these patients, which has made it more difficult to establish a cutoff point (Griffin *et al.*, 1995b; Buzi *et al.*, 1998). The definition of morphological standards for uterine and ovarian sizes is essential for a more effective use of pelvic US (Salardi *et al.*, 1985).

Because sexual precocity begins before age 8, and because age influences ovarian and uterine size, the purpose of this study was a) to describe pelvic US findings in 1- to 7-year-old prepubertal girls; b) to compare them with findings for two reference groups, namely girls with IT and girls with idiopathic CPP; and c) to verify the accuracy of sonographic variables to discriminate between prepubertal girls and girls with CPP.

SUBJECTS AND METHODS

This cross-sectional study was carried out at the Radiology Service, Hospital da Criança Santo Antônio, and at the Gynecological Endocrinology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Three groups were assessed.

The prepubertal group included 96 girls up to 7 years of age (4.02 ± 1.90 years), selected consecutively and referred to the Radiology Service at Hospital da Criança Santo

Antônio for abdominal ultrasonography (US) between August 1998 and April 1999. Girls presenting with any gynecological or endocrine pathology, severe or weakening conditions, urogynecological malformation, pelvic pain, and those who had had the uterus and/or ovaries surgically removed were excluded from the study. None of the girls included in the study presented any abdominal or pelvic abnormality on US.

This group of 96 prepubertal girls was compared with two age-matched reference groups from the Gynecological Endocrinology Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. These girls were consecutively assessed and presented sexual precocity: IT group ($n = 8$; 2.75 ± 1.75 years); and idiopathic CPP group ($n = 8$; 6.13 ± 1.46 years) (Herter *et al.*, 2001).

The local ethics committee approved the research project. Informed consent was obtained from every parent or guardian. All girls with sexual precocity underwent laboratory investigation: hormone dosages (basal LH and FSH, LH and FSH 30- and 60-min after intravenous GnRH, estradiol, TSH, 17-OHP, SDHEA, testosterone and androstenedione), pelvic US, hand and wrist radiography for assessment of bone age and brain computerized tomography scan if PPV was confirmed.

The criteria for the diagnosis of IT were: normal bone age; prepubertal height velocity (< 6 cm/year), and prepubertal response to GnRH testing. The criteria for the diagnosis of CPP were: accelerated bone age (standard deviation from mean greater than 2), pubertal height velocity (≥ 6 cm/year), pubertal response to GnRH testing, and progressive development of sex characters. Brain computerized tomography scan was normal in all patients with CPP. All other endocrinological problems were ruled out. None of the 112 girls was or had been receiving any hormonal treatment.

Uterine volume was calculated in cm^3 using the ellipse formula ($A \times B \times C \times 0.5233$), where A = longitudinal diameter, B = anteroposterior diameter, C = transverse diameter. Uterine area was calculated in cm^2 by multiplying longitudinal and transverse diameter ($A \times C$). Ovarian volume was calculated in cm^3 with the same formula as uterine volume. There was no statistical difference between the volume of the right and left ovaries

in each patient (Wilcoxon, $P = 0.98$). Therefore, the mean ovarian volume was considered for each patient. In terms of morphology, ovaries were classified as homogeneous (absence of visible follicles or cysts) (Venturoli *et al.*, 1984), paucicystic (up to 5 follicles < 10 mm in diameter) (Buzi *et al.*, 1998), multicystic (6 or more follicles with diameter < 10 mm) (Buzi *et al.*, 1998), macrocystic (at least one follicle diameter 10 to 20 mm) (Buzi *et al.*, 1998), and presenting isolated cysts (at least one cyst diameter > 20 mm) (Buzi *et al.*, 1998).

Bone age was interpreted according to the Greulich & Pyle method (1959) by the same radiologist. Pubertal development was classified according to Marshall & Tanner stages (1969).

The sonographic assessment of the prepubertal group (Hospital da Criança Santo Antônio) was carried out with a Sono Line 1 US equipment with 3.5 and 5 MHz transducers. An Aloka SSD 500 with a 3.5 and 5 MHz transducer was used for patients with sexual precocity (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

A significance level of 0.05 was used for statistical analysis. Results were expressed as means \pm standard deviation (SD). The sonographic variables (uterine length, uterine area, uterine volume and ovarian volume) did not have a normal distribution and the following nonparametric tests were used: Wilcoxon's test for related samples; Kruskal-Wallis test for comparison between continuous variables in more than 2 groups; Mann-Whitney for comparison between continuous variables in 2 groups; Fisher's exact test for comparison between categorical variables; and Spearman coefficient for correlation analysis. A receiver operator characteristic (ROC) curve was used for the definition of cutoff points for uterine volume, length and area, as well as ovarian volume. The positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, and specificity of uterine and ovarian dimensions to determine the presence of CPP were calculated.

The sample size for the three groups was adequate ($p \beta = 94\%$ to 100%). Fifty percent of the reference patients (CPP and IT) were re-evaluated at Hospital da Criança Santo Antônio. There was no difference in sonographic measurements between the two

physicians performing US (Wilcoxon, $P = 0,77$) in the two hospitals, and the correlation coefficient between observers was very good ($r = 0.84$).

RESULTS

We found a positive correlation between chronological age and uterine length ($r = 0.45$), uterine area ($r = 0.39$), uterine volume ($r = 0.44$) and ovarian volume ($r = 0.51$) in the prepubertal girls ($P < 0.001$), as shown in Table 1 and Figure 1.

Table 1 - Correlation and comparison between values for uterine length, uterine area, uterine volume and ovarian volume according to age of normal prepubertal girls

Age (years)	<i>n</i>	Uterine length (cm) <i>n</i> = 90	Uterine area (cm ²) <i>n</i> = 90	Uterine volume (cm ³) <i>n</i> = 90	Ovarian volume (cm ³) <i>n</i> = 73
<i>r</i> ($P < 0.001$)		0.45	0.39	0.44	0.51
1	9	2.29 ± 0.56	1.56 ± 0.68	0.87 ± 0.43	0.26 ± 0.12
2	14	2.96 ± 0.47	2.31 ± 0.79	1.29 ± 0.70	0.38 ± 0.11
3	21	3.09 ± 0.45	2.42 ± 0.90	1.38 ± 0.46	0.37 ± 0.11
4	14	2.96 ± 0.50	2.35 ± 0.74	1.48 ± 0.79	0.46 ± 0.14
5	11	3.01 ± 0.42	2.58 ± 0.48	1.82 ± 0.43	0.52 ± 0.22
6	14	3.44 ± 0.32	2.80 ± 0.94	1.85 ± 1.08	0.65 ± 0.23
7	13	3.36 ± 0.56	3.08 ± 1.13	2.28 ± 1.24	0.59 ± 0.25
Mean		3.06 ± 0.55	2.48 ± 0.90	1.55 ± 0.87	0.48 ± 0.20

Figure 1 A

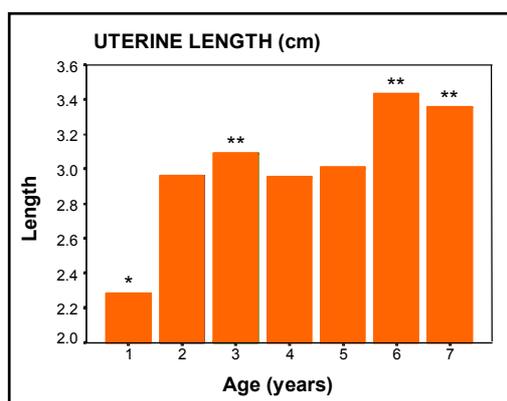
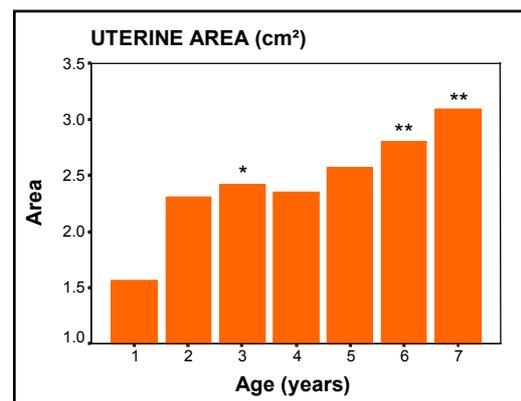


Figure 1 B



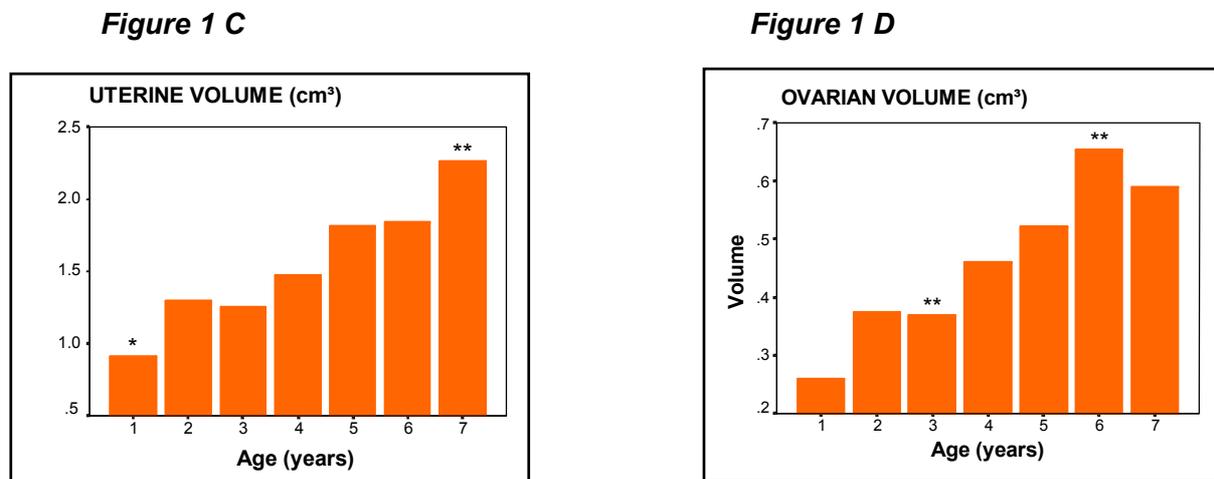


Fig. 1 - UTERINE AND OVARIAN MEASUREMENTS IN NORMAL PREPUBERTAL GIRLS YOUNGER THAN 8 YEARS. 1 A) Uterine length of 1-year-old patients (*) was different from that of 3, 6 and 7-year-old patients (**) ($P < 0.0001$); $r = 0.45$; $P < 0.001$. 1 B) The uterine area of 1-year-old patients (*) was different from that of 6 and 7-year-old patients (**) ($P = 0.02$); $r = 0.39$; $P < 0.001$. 1 C) Uterine volume of 1-year-old patients (*) was different from volume of 7-year-old patients (**) ($P = 0.008$); $r = 0.44$; $P < 0.001$. 1 D) Ovarian volume for 3-year-old patients (*) was different from that of 6-year-old patients (**) ($P = 0.004$); $r = 0.51$; $P < 0.001$

Figure 1 shows the mean values for the uterine and ovarian measurements in prepubertal girls younger than 8 years. The following differences were found within this group: uterine length was different in 1-year-old girls when compared to 3, 6 and 7-year-old girls ($P < 0.0001$); uterine area in 1-year-old patients was different from that of 6- and 7-year-old patients ($P = 0.02$); uterine volume in 1-year-old patients was different from that of 7-year-old patients ($P = 0.008$); and mean ovarian volume in 3-year-old patients was different from that of 6-year-old patients ($P = 0.004$).

Bone age had a good correlation with chronological age (Spearman, $r = 0.88$). Moreover, bone age had a better correlation with sonographic measurements than chronological

age: uterine length ($r = 0,47$; $P < 0,001$), uterine area ($r = 0,50$; $P < 0,0001$), uterine volume ($r = 0,62$; $P < 0,0001$) and ovarian volume ($r = 0,59$; $P < 0,0001$).

Table 2 and Figure 2 show sonographic measurements for prepubertal girls compared with the 2 reference groups (IT and idiopathic CPP). The sonographic variables (uterine length, uterine volume, uterine area and ovarian volume) of prepubertal girls and patients with IT were different from those of patients with CPP.

Table 2 - Comparison of uterine length, uterine volume, uterine area and ovarian volume in the three groups younger than 8 years: normal prepubertal girls, patients with isolated thelarche and patients with central precocious puberty

Grupo		Uterine length (cm)	Uterine volume (cm ³)	Uterine area (cm ²)	Ovarian volume (cm ³)
Prepubertal	Mean	3,06 ^a		2,48 ^a	0,48 ^a
	<i>n</i>	90	90	90	73
	SD	0,55	0,87	0,90	0,20
	Minimum	1,50	0,25	0,86	0,15
	Maximum	3,90	4,77	5,25	0,99
	Mean	2,70 ^b	1,70 ^b	2,82 ^b	0,75 ^b
	<i>n</i>	8	8	8	8
TI	SD	0,53	0,62	0,82	0,54
	Minimum	2,20	1,00	1,54	0,17
	Maximum	3,40	2,84	3,84	1,80
PPV	Mean	4,47	6,76	9,44	2,03
	<i>n</i>	7	8	7	8
	SD	0,83	2,52	4,02	0,80
	Minimum	2,90	3,10	4,64	1,00
	Maximum	5,60	9,80	13,44	2,95

Prepubertal = prepubertal girls; IT = girls with isolated thelarche; CPP = girls with central precocious puberty; a = different from CPP girls ($P < 0.0001$); b = different from CPP girls ($P < 0.004$)

Figure 2 A

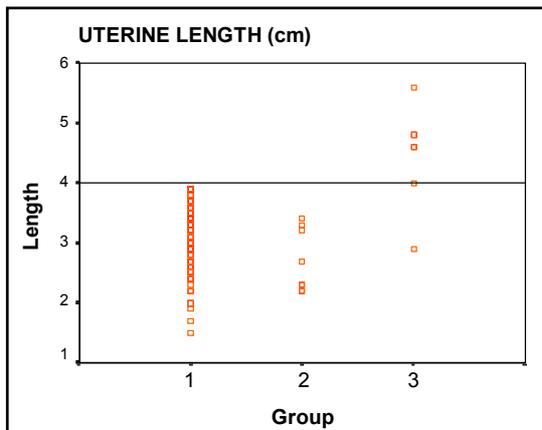


Figure 2 B

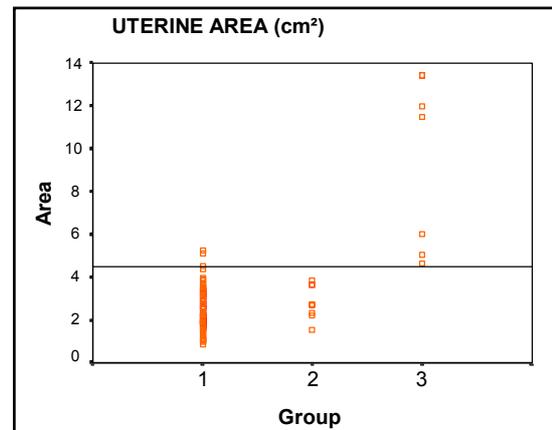


Figure 2 C

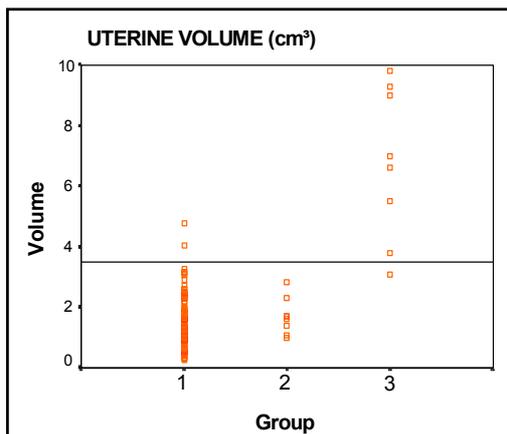


Figure 2 D

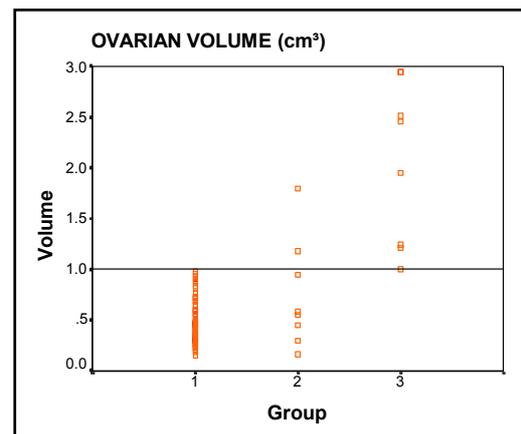


Fig. 2 - SONOGRAPHIC VARIABLES IN PREPUBERTAL GIRLS YOUNGER THAN 8 YEARS AND IN 2 REFERENCE GROUPS (PATIENTS WITH ISOLATED THELARCHE AND PATIENTS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY). Group 1 = prepubertal girls; Group 2 = girls with isolated thelarche; Group 3 = girls with idiopathic central precocious puberty. The horizontal line indicates the cutoff points selected by the ROC curve. 2 A) Uterine length = 4cm. 2 B) uterine area = 4.5 cm². 2 C) uterine volume = 3 cm³. 2 D) ovarian volume = 1.0 cm³

Figure 3 shows the ROC curves for each variable, and Table 3 presents the accuracy tests for sonographic measurements according to selected cutoff points. In this group of 1 to 7-year-old girls, the best cutoff points to discriminate between prepubertal girls and patients with CPP were: uterine length = 4 cm; uterine area = 4.5 cm²; uterine volume = 3 cm³; and ovarian volume = 1.0 cm³.

Figure 3 A

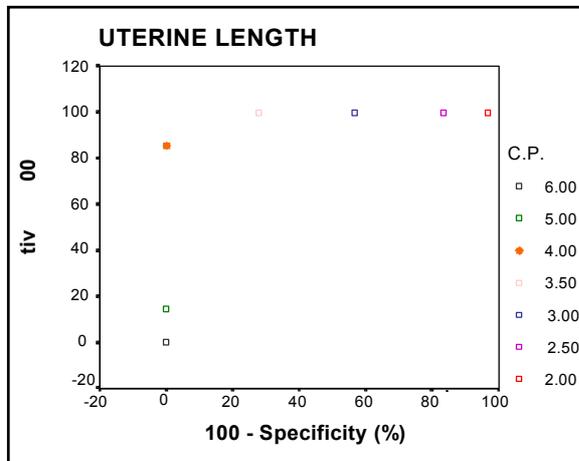


Figure 3 B

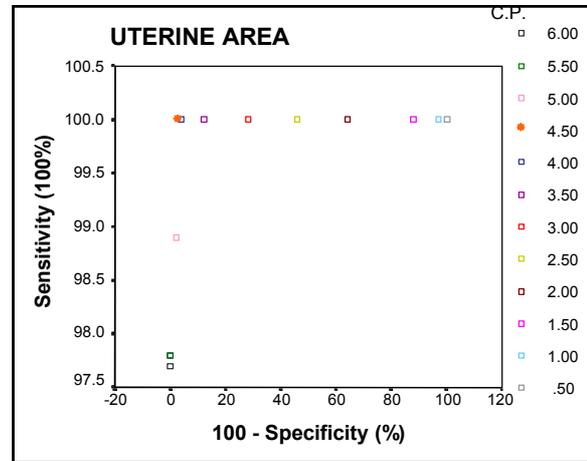


Figure 3 C

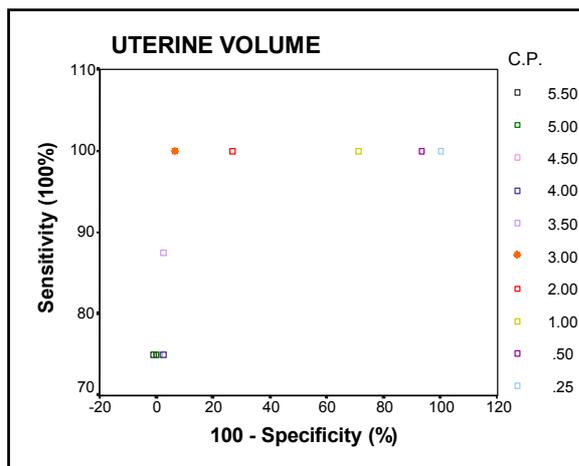


Figure 3 D

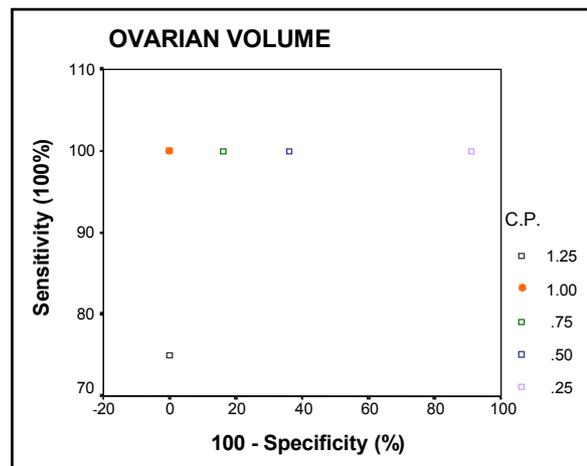


Fig. 3 - ROC CURVE: SONOGRAPHIC CUTOFF POINTS FOR PREPUBERTAL GIRLS AND PATIENTS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY. CP = cutoff points. The most appropriate cutoff points for patients younger than 8 years to differentiate the normal group from patients with CPP were: 3 A) Uterine length = 4 cm. 3 B) uterine area = 4.5 cm². 3 C) uterine volume = 3 cm³. 3 D) ovarian volume = 1.0 cm³

Table 3 - Accuracy tests of sonographic measurements in girls younger than 8 years to identify patients with central precocious puberty

Cutoff point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
• Uterine length = 4 cm	86	100	100	99
Uterine area = 4.5 cm ²	100	97	70	100
Uterine volume = 3 cm ³	100	93	57	100
Individual ovarian volume = 1.25 cm ³	81	99	93	98
Bilateral ovarian volume = 1.0 cm ³	100	100	100	100

Ovarian morphology was also different in the three groups ($P < 0.0001$): homogeneous ovaries were more frequent in the group of prepubertal girls; paucicystic and macrocystic ovaries were more frequent in patients with IT; and multicystic ovaries were more frequent in patients with CPP, as shown in Table 4.

Table 4 - Ovarian morphology in girls younger than 8 years (normal or with sexual precocity)

Ovarian morphology	Normal prepubertal girls	Isolated thelarche	Precocious puberty
Homogeneous	87	2	5
Paucicystic	9	5	2
Multicystic	0	0	1
Macrocystic	0	1	0
Isolated cyst	0	0	0
Total	96	8	8

DISCUSSION

Pelvic US is an excellent diagnostic technique for gynecological investigation in children and adolescents (Lippe & Sample, 1978; Cambell *et al.*, 1988). However, there is no

consensus in terms of standard values for ovarian and uterus findings, which would be useful to discriminate between prepubertal girls and pubertal girls requiring treatment, such as in CPP.

We noted a positive correlation between age and uterine length, uterine area, uterine volume, and ovarian volume in prepubertal girls younger than 8 years. Some investigators have not found an increase in uterine volume in this age group. However, most studies do not analyze girls younger than 8 years as a separate group (Sample *et al.*, 1977; Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1988; Haber & Mayer, 1994; Griffin *et al.*, 1995a; Buzi *et al.*, 1998; Orbak *et al.*, 1998). As a result, previous reports (Orsini *et al.*, 1984; Haber & Mayer, 1994) stating that the size of the uterus and ovaries is stable between 5 and 7 years of age may be biased.

In our study, the most prevalent morphological finding in prepubertal girls was the homogeneous ovary, which is in agreement with other studies (Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1988; Buzi *et al.*, 1998).

Sonographic studies of patients in the reference groups revealed higher values for uterine and ovarian variables in the group with CPP, especially uterine length (Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998) and uterine area (Buzi *et al.*, 1998). In turn, sonographic findings for the group with IT followed a pattern similar to that of prepubertal girls, in accordance with previous descriptions (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997, Buzi *et al.*, 1998).

In our study, a uterine length of 4 cm had a sensitivity of 86% and specificity of 100% to discriminate between prepubertal girls and girls with CPP. Harber *et al.* (1995) reported a sensitivity of 90% and specificity of 100% for a cutoff point of 3.6 cm. Other authors have found maximum values ranging from 3.3 to 3.5 cm (Ivarsson *et al.*, 1983; Lippe & Sample, 1978), while others have found values greater than 4 cm (Griffins *et al.*, 1995b; Buzi *et al.*, 1998).

Our data for uterine volume are in agreement with the results of other investigations: uterine volume was greater in patients with CPP than in prepubertal girls (Salardi *et al.*, 1988; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997), but similar in prepubertal girls and patients with IT (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997). The cutoff point we obtained for uterine volume was 3 cm³ (sensitivity = 100%; specificity = 93%).

Ovarian volume was smaller in prepubertal girls than in patients with CPP, which is also in agreement with other studies (King *et al.*, 1993; Bridges *et al.*, 1995; Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Buzi *et al.*, 1998). In our patients, both ovaries presented similar volumes. Other authors have reported the same findings (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997, Buzi *et al.*, 1998).

Our analysis of mean ovarian volume for each patient showed that the cutoff point of 1 cm³ had positive and negative predictive values, sensitivity, and specificity of 100% to identify patients with CPP. King *et al.* (1993) also concluded that bilateral ovarian growth was the best indicator for the diagnosis of CPP, and that unilateral growth in association with macrocysts was suggestive of precocious pseudopuberty. Haber *et al.* (1995) used a cutoff point of 1.2 cm³ for mean ovarian volume and obtained a sensitivity of 82% and a specificity of 95%. Although some authors (Buzi *et al.*, 1998) have observed an ovarian volume bigger than 1 cm³, this finding is not unanimous: other studies have reported a maximum value of 1 cm³ (Lippe & Sample, 1978; King *et al.*, 1993). In the present study, the analysis of individual ovaries (Table 3) with a cutoff point of 1.25 cm³ had less accuracy to identify CPP (positive predictive value of 93%, negative predictive value of 98%, sensitivity of 81%, and specificity of 99%). Therefore, the method used to calculate ovarian volume seems to influence the selection of a cutoff point. Previous studies have also reported that ovarian volumes greater than 3 cm³ may indicate a diagnosis of CPP (Stanhope *et al.*, 1985).

The different values reported in the literature for US variables may have resulted from inter-observer variation, from the resolution of US equipment and from the degree of

vesical fullness in the patients studied. Moreover, the cutoff points were defined using other methods different from ROC curve.

The finding of ovarian follicles in our prepubertal girls, which has also been described by others (Polhemus, 1953; Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1985; Stanhope *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988; Cohen *et al.*, 1993; King *et al.*, 1993; Griffins *et al.*, 1995^a; Holm *et al.*, 1995), shows that follicular activity is present since an early age (Peters *et al.*, 1976). Ovaries are dynamic organs, which present a stromal component that increases discretely from birth to maturity and a gonadotrophin-dependent follicular component (Adams, 1989). Holm *et al.* (1995) observed microcysts up to 8 mm in diameter in 86% of prepubertal girls. The absence of macrocysts in our sample of prepubertal girls is also in agreement with studies that report that such structures are rare in girls younger than 10 years (Orsini *et al.*, 1984; Cohen *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998; Salardi *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988). Macrocysts, however, can be found in patients with IT (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998).

Ovarian morphology was different in the three groups. Multicystic ovaries were present in one patient with CPP, a finding that had already been described by other authors (Stanhope *et al.*, 1985; Stanhope *et al.*, 1986; Buzi *et al.*, 1998). The nonquantitative analysis of the presence of follicles smaller than 10 mm in diameter was not specific to identify patients with CPP and other forms of sexual precocity (King *et al.*, 1993). However, ovaries containing more than 6 follicles and described as multicystic (Buzi *et al.*, 1998) or megalocystic (Stanhope *et al.*, 1985) seem to precede the occurrence of dominant follicles. Also, ovaries are GnRH-dependent and their activity may be suppressed by GnRH analogs. Therefore, the number of follicles seems to be an important element in the description of pelvic US of girls. The term paucicystic, used by Buzi *et al.* (1998), seems adequate because it introduces an intermediate category between homogeneous and multicystic ovaries.

In conclusion, our results show that the best cutoff points to discriminate between prepubertal girls and CPP patients in a group younger than 8 years were: uterine length =

4 cm (sensitivity = 86%, specificity = 100%), uterine area = 4.5 cm² (sensitivity = 100%, specificity = 97%), uterine volume = 3 cm³ (sensitivity = 100%, specificity = 93%), and ovarian volume = 1.0 cm³ (sensitivity = 100%, specificity = 100%). In addition, multicystic ovaries (6 or more follicles < 10 mm in diameter) seem to be associated with pubertal hormonal stimuli.

REFERENCES

1. Adams J. The role of pelvic ultrasound in the management of pediatric endocrine disorders. In: Brook CGD, editor. *Clinical pediatric endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 675-691.
2. Arbel-DeROWE Y, Tepper R, Rosen DJ, Beyth Y. The contribution of pelvic ultrasonography to the diagnostic process in pediatric and adolescent gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10: 3-12.
3. Blogowska A. Significance of ultrasonographic examinations in diagnostics of premature and normal puberty in girls. *Ann Acad Med Stetin* 1997; 43: 161-180.
4. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. *Clinical Endocrinology* 1995; 42: 135-140.
5. Brook CGD. Precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 647-650.
6. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1138-1145.
7. Cambell AB, Lastra IC, López DM. Determinacion por ecotomografia del volumen ovarico y longitud uterina em niñas sanas pre y post puberales. *Bol Med Del Cobre* 1988; 1: 3-6.
8. Cohen HL, Shapiro MA; Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *A J R* 1993; 160: 583-586.
9. Greulich WW & Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959. 252 p.
10. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* 1995a; 84: 536-543.

11. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr* 1995b; 84: 544-549.
12. Haber HP & Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994; 24:11-13.
13. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 182-186.
14. Haller JO, Schneider M, Kassner EG, Staiano SJ, Noyes MB, Campos EM *et al.* Ultrasonography in pediatric gynecology and obstetrics. *Am J Roentgenol* 1977;128: 423-429.
15. Herter LD, Goldenziner E, Flores JAM, Becker Junior E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in normal girls between 1 and 13 years of age: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR*, 2002. In press.
16. Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 243-248.
17. Herter LD, Moretto M, Di Domenico, Spritzer PM. Sonographic Size of Uterus and Ovaries in Girls with Precocious Puberty. XIII World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, VII Alogia Congress. Buenos Aires, April/ 2001.
18. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Muller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(3): 175-181.
19. Ivarsson AS, Nilsson KO & Persson P-H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Childhood* 1983; 58: 352-354.
20. King LR, Siegel MJ & Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 577-581.

21. Lippe BM & Sample WF. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978; 92 (6): 897-902.
22. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44: 291–303.
23. O’Dea LSL, Siegel SF & Lee PA. Pubertal disorders: precocious and delayed puberty. In: Sanfilippo JS *et al.*, eds. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1994: 53-76.
24. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 525-530.
25. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real time ultrasonography. *Radiology* 1984; 153: 113-116.
26. Peters H, Himelstein-Braw R, Faber M. The normal development of the ovary in childhood. *Acta Endocrinologica* 1976; 82: 617-630.
27. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics* 1953; 11: 588-594.
28. Root AW. Precocious puberty. *Pediatrics in Review* 2000, 21: 10-19.
29. 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 Childhood* 1985; 60: 120-125.
30. 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: 880-887.
31. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-Scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477-483.
32. Siegel MJ. Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 1991; 179: 593-600.

33. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CGD. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile GnRH therapy of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 60: 116-119.
34. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 190-194.
35. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R, Orsini LF, Flamigni C. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 219-222.

ESTUDO 2

Versão em Português

ACHADOS OVARIANOS E UTERINOS À ULTRA-SO-
NOGRAFIA PÉLVICA: COMPARAÇÃO DE MENINAS
PRÉ-PÚBERES, COM TELARCA ISOLADA E COM
PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA

ACHADOS OVARIANOS E UTERINOS À ULTRA-SONOGRAFIA PÉLVICA: COMPARAÇÃO DE MENINAS PRÉ-PÚBERES, COM TELARCA ISOLADA E COM PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA

Liliane Diefenthaler Herter¹, Eliete Golendziner², José Antônio Monteiro Flores², Marcelo Moretto¹, Eduardo Becker Júnior³, Kristhiane Di Domenico¹, Poli Mara Spritzer¹

¹ Unidade de Ginecologia Endócrina, Departamento de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Radiologia, Hospital da Criança Santo Antônio. Av. Ceará, 1549, CEP 90240-512, Porto Alegre, Brasil.

³ Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, Brasil.

- Aceito pela revista *Journal of Ultrasound In Medicine*, 2002.

Endereço para correspondência:

Liliane Diefenthaler Herter, MD

Av. Independência, 1211/201

CEP 90035-077, Porto Alegre, Brasil

Tel/Fax: +55 51 3311 7037

E-mail: lherter@cpovo.net

RESUMO

Objetivo: O propósito deste estudo foi o de descrever achados de US pélvica em meninas com até 7 anos de idade, além de verificar a acurácia das variáveis ultra-sonográficas em diferenciar meninas pré-púberes e com puberdade precoce verdadeira (PPV).

Material e Métodos: Este estudo transversal incluiu 116 meninas: 96 pré-púberes, 8 com TI e 8 com PPV idiopática. Quanto ao padrão morfológico, os ovários foram classificados em: homogêneos, paucicísticos, macrocísticos, multicístico e com cisto isolado. A curva *ROC* foi utilizada para definir os pontos de corte das variáveis ultra-sonográficas entre as meninas pré-púberes e aquelas com PPV.

Resultados: A idade cronológica e óssea correlacionou-se com comprimento uterino, área uterina, volume uterino e volume ovariano nas meninas pré-púberes ($P < 0,0001$). O padrão morfológico ovariano das meninas pré-púberes diferiu dos obtidos nos dois grupos de referência ($P < 0,0001$). Os melhores pontos de corte para discriminar meninas pré-púberais das com PPV foram: comprimento uterino = 4 cm, área uterina = 4,5 cm², volume uterino = 3 cm³ e volume ovariano = 1,0 cm³.

Conclusões: O aumento uterino e ovariano é proporcional à idade, mesmo em meninas pré-púberes. A média do volume ovariano para cada paciente, quando superior a 1 cm³, teve sensibilidade e especificidade de 100% para diferenciar pacientes pré-púberes das com PPV. A presença de microcistos ovarianos é comum em crianças pré-púberes, mas a presença de seis ou mais microcistos até 10 mm de diâmetro pode ser sugestivo de PPV em meninas com menos de 8 anos de idade.

PALAVRAS CHAVES: Ultra-sonografia, ovários, útero, ultra-sonografia pediátrica, puberdade precoce, telarca isolada

INTRODUÇÃO

A ultra-sonografia (US) tem se mostrado um importante método de imagem na avaliação de doenças pélvicas em meninas. Por tratar-se de um procedimento não invasivo, indolor e sem riscos, é uma ótima técnica diagnóstica para investigação em ginecologia infanto-juvenil (Haller et al., 1978; Lippe & Sample, 1978; Cambell et al., 1988). Assim, tem sido utilizada largamente na avaliação de pacientes com genitália ambígua, massa pélvica, dor pélvica e puberdade tardia ou precoce (Salardi et al., 1988; Siegel, 1991; Arbel-DeRowe et al., 1997).

A precocidade sexual é um achado comum na clínica ginecológica pediátrica e caracteriza-se pelo aparecimento de caracteres sexuais antes dos 8 anos de idade (O’Dea et al., 1994; Brook, 1995).

A puberdade precoce verdadeira (PPV) é uma das formas de precocidade sexual, apresenta uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) e é dependente da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Root, 2000). Pode ter causa idiopática, familiar ou secundária a uma disfunção do sistema nervoso central (tumor, malformação, trauma, infecção, etc.). A cronologia dos eventos na PPV costuma ser semelhante à da puberdade normal, apenas ocorrendo em idades mais precoces. Usualmente, inicia com a telarca, seguida da pubarca e, por fim, da menarca. Nesse processo, há aceleração da velocidade do crescimento e da maturação óssea, além de progressão dos caracteres sexuais. O ritmo de crescimento uterino e ovariano também está aumentado. Além disso, a PPV pode determinar menor estatura final e problemas psicológicos associados a uma menarca precoce.

Diferentemente da PPV, a telarca isolada (TI) não é associada com maturação do eixo HHO, é autolimitada, embora em 10% das vezes possa evoluir para PPV (Root, 2000). A TI pode ser uni ou bilateral e não está associada com desenvolvimento da aréola

(O'Dea *et al.*, 1994). Mais freqüentemente, ocorre até os dois anos de idade, quando o sistema de retrocontrole negativo entre as gonadotrofinas e o estradiol ainda é pouco sensível. Não há outros sinais de progressão, puberal como aumento da velocidade de crescimento, aceleração da idade óssea e progressão ou surgimento de outros caracteres sexuais secundários. Em meninas com TI, o volume uterino e ovariano é pré-puberal (Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998) e macrocistos (folículo entre 10 e 20 mm de diâmetro) podem ser encontrados (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998).

Nosso grupo recentemente demonstrou que o tamanho uterino e ovariano é influenciado pela idade e estágio puberal (Herter *et al.*, 2002). Embora as meninas normais e as com TI sejam diferentes das com PPV quanto a essas dimensões uterinas e ovarianas (Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998), a dificuldade tem sido verificar se existe um ponto de corte adequado que diferencie as duas populações. Alguns trabalhos observaram grande superposição de valores entre essas pacientes, o que não permitiu definir um bom ponto de corte (Griffin *et al.*, 1995b; Buzi *et al.*, 1998). Os padrões de normalidade para esses achados são essenciais para que a US pélvica seja usada de forma mais efetiva (Salardi *et al.*, 1985).

Como a precocidade sexual se refere ao aparecimento dos caracteres sexuais antes dos oito anos de idade, e como a idade influencia o tamanho uterino e ovariano, nosso objetivo foi: a) descrever os achados da US pélvica em meninas pré-púberes entre um e sete anos de idade, b) comparar os resultados com os de dois grupos de referência: meninas com TI e meninas com PPV e c) verificar a acurácia das variáveis ultra-sonográficas em diferenciar meninas pré-púberes das com PPV.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi transversal, realizado no Serviço de Radiologia do Hospital da Criança Santo Antônio e na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e avaliou três grupos.

O grupo de meninas pré-púberes incluiu consecutivamente 96 pacientes com menos de 8 anos de idade ($4,02 \pm 1,90$ anos) referidas ao Serviço de Radiologia do Hospital da Criança Santo Antônio para a realização de US abdominal no período de agosto/1998 a abril/1999. Meninas com patologias ginecológicas ou endócrinas, doenças severas e/ou debilitantes, malformações urológicas ou ginecológicas, dor pélvica ou que tiveram o útero e/ou os ovários removidos cirurgicamente foram excluídas do estudo. Nessas 96 pacientes, a US não identificou anormalidades abdominais ou pélvicas.

Esse grupo foi comparado com outros dois grupos de referência compostos também por meninas com menos de oito anos, mas que apresentaram sinais de precocidade sexual. Essas meninas foram vistas consecutivamente na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: pacientes com TI ($n = 8$; $2,75 \pm 1,75$ anos) e pacientes com PPV idiopática ($n = 8$; $6,13 \pm 1,46$ anos) (Herter *et al.*, 2001).

O comitê de ética de ambos os hospitais aprovou o projeto de pesquisa. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento informado. Todas as meninas concluíram a investigação laboratorial para precocidade sexual: dosagens hormonais (LH e FSH basais, LH e FSH após 30 e 60 minutos da infusão intravenosa de GnRH, estradiol, TSH, 17-OHP, SDHEA, testosterona e androstenediona), US pélvica, radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea e tomografia computadorizada de crânio se confirmada a PPV.

Os critérios para a classificação diagnóstica de TI foram: idade óssea normal, velocidade de crescimento pré-puberal (< 6 cm/ano) e teste do GnRH pré-puberal. Os critérios diagnósticos para PPV foram: idade óssea acelerada (superior a 2 desvios padrão), velocidade de crescimento puberal (> 6 cm/ano), teste do GnRH puberal e progressão dos caracteres sexuais. Todas essas pacientes apresentaram tomografia de crânio normal. Foram excluídos outros problemas endócrinos. Nenhuma das 112 meninas estava utilizando ou havia feito uso de qualquer tratamento hormonal.

O volume uterino foi calculado pela fórmula da elipse ($A \times B \times C \times 0,5233$) e calculado em cm^3 , onde A = diâmetro longitudinal, B = diâmetro ântero-posterior e C = diâmetro transversal. O cálculo da área uterina foi obtido através da multiplicação do diâmetro longitudinal e transversal do órgão ($A \times C$) e calculado em cm^2 . Para o volume ovariano foi utilizada a mesma fórmula do volume uterino e seu valor foi calculado em cm^3 . Não houve diferença estatisticamente significativa entre o volume dos ovários direitos e esquerdos (Wilcoxon, $P = 0,98$), razão pela qual o volume ovariano foi obtido através da média de cada par de ovários. O padrão morfológico ovariano foi classificado em homogêneo (ausência de folículos ou cistos visíveis) (Venturoli *et al.*, 1984), paucicístico (até 5 folículos < 10 mm de diâmetro) (Buzi *et al.*, 1998), multicístico (6 ou mais folículos < 10 mm de diâmetro) (Buzi *et al.*, 1998), macrocístico (pelo menos um folículo entre 10 e 20 mm de diâmetro) (Buzi *et al.*, 1998) e com cisto isolado (pelo menos um cisto > 20 mm de diâmetro) (Buzi *et al.*, 1998).

A idade óssea foi interpretada segundo o atlas de Greulich & Pyle (1959) por um mesmo radiologista. O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com o estadiamento de Marshall & Tanner (1969).

Para as USs do grupo pré-puberal (Hospital da Criança Santo Antônio) foi utilizado um ecógrafo Sono Line SL 1 equipado com transdutores de 3,5 e 5 MHz e, para as pacientes com precocidade sexual (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), foi usado um ecógrafo Aloka SSD-500 equipado com transdutor de 3,5 e 5 MHz.

Para a análise estatística foi adotado nível de significância de 0,05. Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão (DP). Como as variáveis ultra-sonográficas não apresentaram distribuição normal (comprimento uterino, área e volume uterinos e volume ovariano), foram usados testes não paramétricos: o teste de Wilcoxon para amostras pareadas, o teste de Kruskal-Wallis para comparação em mais de dois grupos, o teste de Mann-Whitney para comparação em 2 grupos, o teste exato de Fisher para comparação entre variáveis categóricas e, para análise de correlação, foi utilizado o coeficiente de Spearman. Para a escolha dos pontos de corte foi empregada a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). Foram também calculados o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, a sensibilidade e a especificidade das dimensões uterinas e ovarianas para determinar a presença de PPV.

O tamanho da amostra foi adequado para os três grupos (ρ beta = 94% a 100%). Cinquenta por cento da amostra de referência (TI e PPV) foi reavaliada no Hospital da Criança Santo Antônio. Nesta amostra, as medidas ultra-sonográficas não diferiram entre os dois observadores (Wilcoxon, $P = 0,77$), e a correlação entre os exames foi muito boa ($r = 0,84$).

RESULTADOS

No grupo de meninas pré-púberes, foi observada correlação ($P < 0,0001$) entre a idade cronológica e as demais medidas: comprimento uterino ($r = 0,45$), área uterina ($r = 0,39$), volume uterino ($r = 0,44$) e volume ovariano ($r = 0,51$), conforme mostram a tabela 1 e a figura 1.

Tabela 1 - Correlação e comparação entre comprimento uterino, área uterina, volume uterino e volume ovariano de acordo com a idade em meninas normais pré-púberes

		Comprimento	Área uterina	Volume uterino	Volume ovariano
--	--	-------------	--------------	----------------	-----------------

Idade (anos)	<i>n</i>	uterino (cm) <i>n</i> = 90	(cm ²) <i>n</i> = 90	(cm ³) <i>n</i> = 90	(cm ³) <i>n</i> = 73
<i>r</i> (<i>P</i> < 0,001)		0,45	0,39	0,44	0,51
1	9	2,29 ± 0,56	1,56 ± 0,68	0,87 ± 0,43	0,26 ± 0,12
2	14	2,96 ± 0,47	2,31 ± 0,79	1,29 ± 0,70	0,38 ± 0,11
3	21	3,09 ± 0,45	2,42 ± 0,90	1,38 ± 0,46	0,37 ± 0,11
4	14	2,96 ± 0,50	2,35 ± 0,74	1,48 ± 0,79	0,46 ± 0,14
5	11	3,01 ± 0,42	2,58 ± 0,48	1,82 ± 0,43	0,52 ± 0,22
6	14	3,44 ± 0,32	2,80 ± 0,94	1,85 ± 1,08	0,65 ± 0,23
7	13	3,36 ± 0,56	3,08 ± 1,13	2,28 ± 1,24	0,59 ± 0,25
Média		3,06 ± 0,55	2,48 ± 0,90	1,55 ± 0,87	0,48 ± 0,20

Figura 1 A

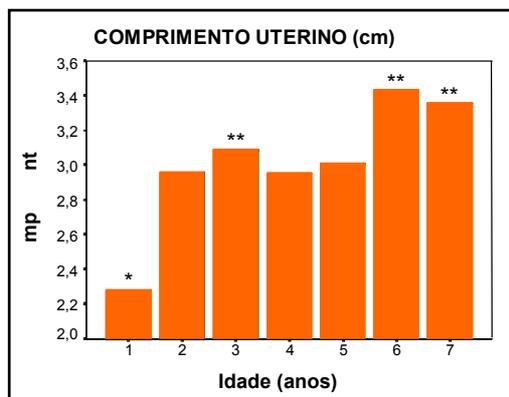


Figura 1 B

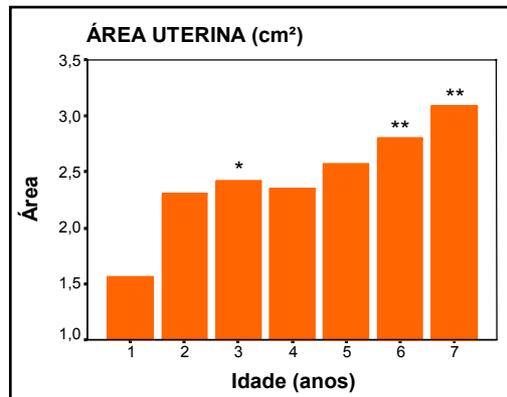


Figura 1 C

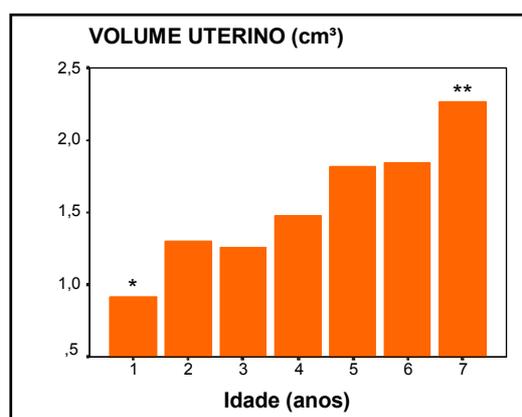


Figura 1 D

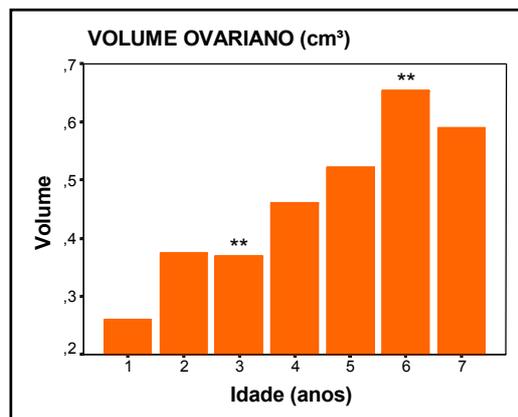


Fig. 1 - VOLUME UTERINO E OVARIANO EM MENINAS PRÉ-PÚBERES COM MENOS DE OITO ANOS DE IDADE. 1 A) O comprimento uterino das pacientes com 1 ano de idade (*) foi diferente do das com 3,6 e 7 anos (**) ($P < 0,0001$): $r = 0,45$; $P < 0,001$. 1 B) área uterina das pacientes com 3 anos de idade (*) foi diferente da das com 6 e 7 anos (**) ($P = 0,02$): $r = 0,39$; $P < 0,001$. 1 C) O volume uterino das pacientes com 1 ano de idade (*) foi diferente do das com 7 anos (**) ($P = 0,008$): $r = 0,44$; $P < 0,001$. 1 D) O volume ovariano das pacientes com 3 anos de idade (*) foi diferente do das com 6 anos (**) ($P = 0,004$): $r = 0,51$; $P < 0,001$

A figura 1 ilustra também a média das variáveis ultra-sonográficas nas meninas pré-púberes com menos de oito anos. Nesse grupo, foram vistas as seguintes diferenças: o comprimento uterino das meninas com 1 ano de idade foi diferente do das pacientes com idades de 3, 6 e 7 anos ($P < 0,0001$); a área uterina das pacientes com 1 ano de idade foi diferente do das com 6 e 7 anos ($P = 0,02$); o volume uterino das pacientes com 1 ano de

idade foi diferente do das meninas com 7 anos ($P = 0,008$) e o volume ovariano das pacientes com 3 anos de idade foi diferente do das pacientes com 6 anos ($P = 0,004$).

A idade óssea teve boa correlação com a idade cronológica (Spearman, $r = 0,88$). Além disso, a idade óssea teve melhor correlação com as medidas ultra-sonográficas do que a idade cronológica: comprimento uterino ($r = 0,47$; $P < 0,001$), área uterina ($r = 0,50$; $P < 0,0001$), volume uterino ($r = 0,62$; $P < 0,0001$) e volume ovariano ($r = 0,59$; $P < 0,0001$).

A tabela 2 e a figura 2 contém as medidas ultra-sonográficas do grupo de meninas pré-púberes em comparação com os grupos de referência (TI e PPV). As variáveis ultra-sonográficas (comprimento uterino, volume uterino, área uterina e volume ovariano) das pacientes controles e das com TI diferiram das de pacientes com PPV.

Tabela 2 - Comparação entre comprimento uterino, volume uterino, área uterina, volume ovariano em pacientes com menos de 8 anos: pré-púberes, com telarca isolada e com puberdade precoce verdadeira

Grupo		Comprimento Uterino (cm)	Volume Uterino (cm ³)	Área Uterina (cm ²)	Volume Ovariano (cm ³)
Pré-púbere	Média	3,06 ^a	1,55 ^a	2,48 ^a	0,48 ^a
	<i>n</i>	90	90	90	73
	DP	0,55	0,87	0,90	0,20
	Mínimo	1,50	0,25	0,86	0,15
	Máximo	3,90	4,77	5,25	0,99
	Média	2,70 ^b	1,70 ^b	2,82 ^b	0,75 ^b
	<i>n</i>	8	8	8	8
TI	DP	0,53	0,62	0,82	0,54
	Mínimo	2,20	1,00	1,54	0,17
	Máximo	3,40	2,84	3,84	1,80
PPV	Média	4,47	6,76	9,44	2,03
	<i>n</i>	7	8	7	8
	DP	0,83	2,52	4,02	0,80
	Mínimo	2,90	3,10	4,64	1,00
	Máximo	5,60	9,80	13,44	2,95

Pré-púbere = pacientes pré-púberes, TI = paciente com telarca isolada, PPV = paciente com puberdade precoce verdadeira; a = difere do grupo com PPV ($P < 0,0001$); b = difere do grupo com PPV ($P < 0,004$)

Figura 2 A

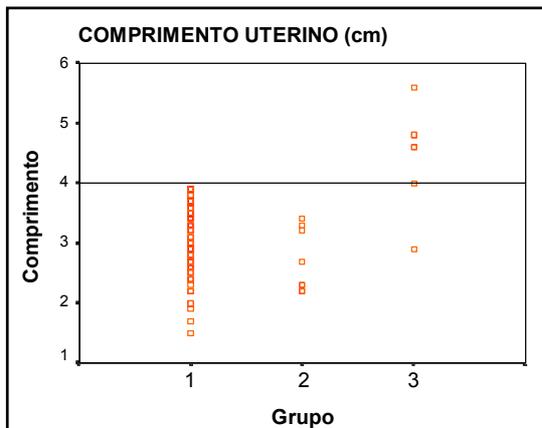


Figura 2 B

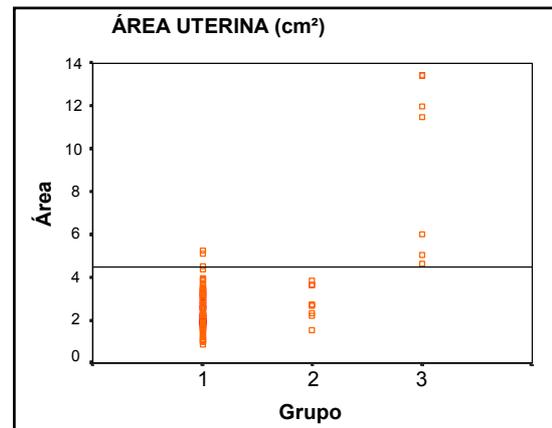


Figura 2 C

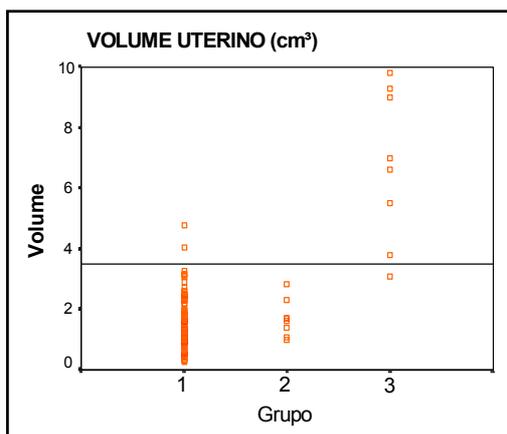


Figura 2 D

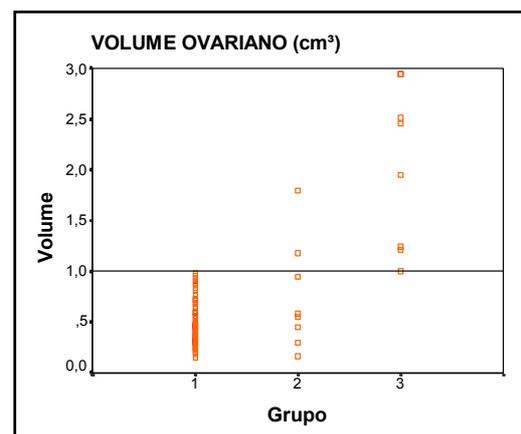


Fig. 2 - VARIÁVEIS ULTRA-SONOGRÁFICAS EM MENINAS PRÉ-PUBERES COM MENOS DE OITO ANOS E EM DOIS GRUPOS DE REFERÊNCIA (PACIENTE COM TELARCA ISOLADA E PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA). Grupo 1 = meninas pré-púberes, Grupo 2 = meninas com telarca isolada, Grupo 3 = meninas com puberdade precoce verdadeira. A linha horizontal identifica os pontos de corte escolhidos pela curva ROC: 2 A) comprimento uterino = 4 cm, 2 B) área uterina = 4,5 cm², 2 C) volume uterino = 3 cm³ e 2 D) volume ovariano = 1,0 cm³

A figura 3 mostra as curvas ROC para cada variável ultra-sonográfica. Por sua vez, a tabela 3 apresenta a acurácia dos diferentes pontos de corte escolhidos para diferenciar pacientes com menos de oito anos sem desenvolvimento sexual das com PPV: compri-

mento uterino = 4 cm, área uterina = 4,5 cm², volume uterino = 3 cm³ e volume ovariano = 1,0 cm³.

Figura 3 A

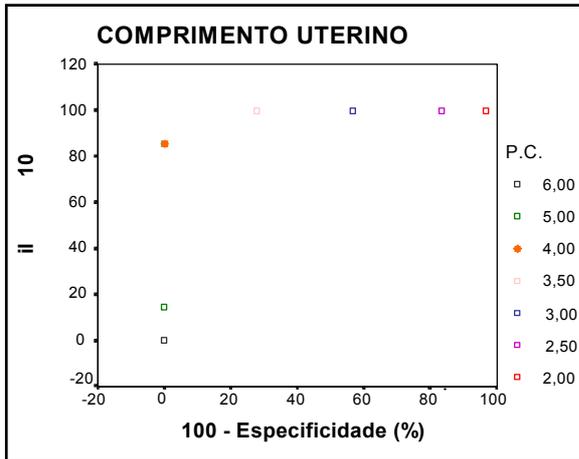


Figura 3 B

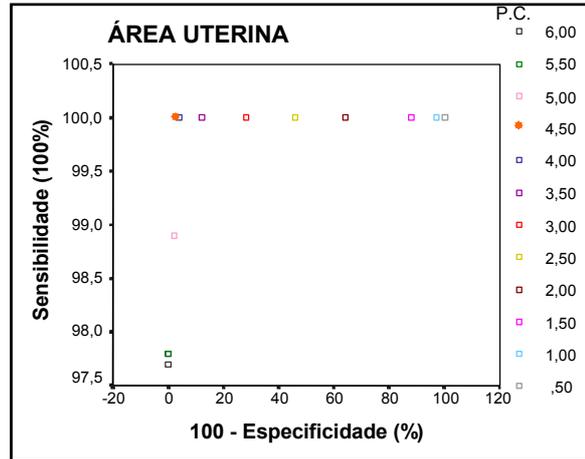


Figura 3 C

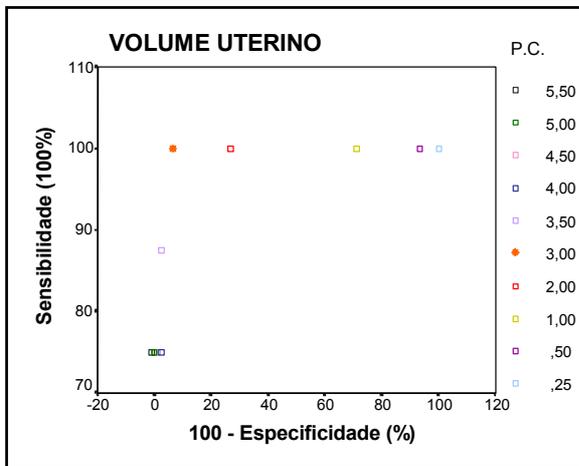


Figura 3 D

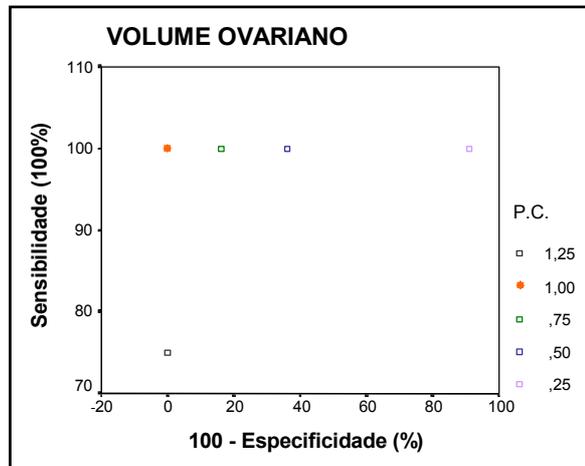


Fig. 3 - CURVA ROC: ANÁLISE DOS PONTOS DE CORTE DAS VARIÁVEIS ULTRA-SO-NOGRÁFICAS ENTRE PACIENTES PRÉ-PÚBERES E COM PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA. PC = pontos de corte. Os melhores pontos de corte entre pacientes com menos de oito anos do grupo controle e com puberdade precoce verdadeira foram: 3 A) comprimento uterino = 4 cm, 3 B) área uterina = 4,5 cm², 3 C) volume uterino = 3 cm³ e 3 D) volume ovariano = 1,0 cm³

Tabela 3 - Teste de acurácia das medidas ultra-sonográficas para diferenciar meninas pré-púberes com menos de 8 anos das com precocidade sexual

Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Comprimento uterino = 4cm	86	100	100	99
Área uterina = 4,5 cm ²	100	97	70	100
Volume uterino = 3cm ³	100	93	57	100
Volume ovariano individual = 1,25 cm ³	81	99	93	98
Volume ovariano bilateral = 1,0 cm ³	100	100	100	100

A morfologia ovariana também diferiu entre os três grupos ($P < 0,0001$): os ovários homogêneos foram mais freqüentes no grupo de meninas pré-púberes; os ovários paucicísticos e macrocísticos foram mais freqüentes nas pacientes com TI e os ovários multicísticos foram mais freqüentes nas pacientes com PPV, conforme indica a tabela 4.

Tabela 4 - Padrão morfológico ovariano em meninas com menos de oito anos de idade sem e com desenvolvimento sexual

Padrão morfológico ovariano	Meninas pré-púberes	Telarca isolada	Puberdade precoce verdadeira
Sólido	87	2	5
Paucicístico	9	5	2
Multicístico	0	0	1
Macrocístico	0	1	0
Com cisto isolado	0	0	0
Total	96	8	8

DISCUSSÃO

A US pélvica é uma ótima técnica diagnóstica para investigação em ginecologia infanto-juvenil (Lippe & Sample, 1978; Cambell *et al.*, 1988). Por outro lado, não existe consenso na literatura sobre valores ultra-sonográficos que diferenciem meninas pré-púberes das com precocidade sexual que necessitem de tratamento, como as portadoras de PPV.

No grupo de meninas pré-púberes com menos de 8 anos, houve correlação entre a idade e o comprimento uterino, a área uterina, o volume uterino e o volume ovariano. Alguns autores não encontram aumento do volume uterino nessa faixa etária, porém a maioria das publicações não analisa isoladamente meninas com menos de oito anos (Sample *et al.*, 1977; Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1988; Haber & Mayer, 1994; Griffin *et al.*, 1995; Buzi *et al.*, 1998; Orbak *et al.*, 1998). Portanto, trabalhos anteriores que não utilizaram análise de correlação com a idade nessa faixa etária (Orsini *et al.*, 1984; Haber & Mayer, 1994) e que afirmaram que o tamanho do útero e dos ovários é estável até os 5 e 7 anos podem estar imprecisos.

Em relação ao padrão morfológico ovariano, o mais prevalente entre as meninas pré-púberes do presente estudo foi o tipo homogêneo, o que concorda com dados de outros estudos (Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1988; Buzi *et al.*, 1998).

A análise dos grupos de referência mostrou valores maiores das variáveis ultra-sonográficas no grupo com PPV, especialmente o comprimento uterino (Teixeira, 1993; Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998) e a área uterina (Buzi *et al.*, 1998). O grupo com TI apresentou padrão ultra-sonográfico semelhante ao do grupo das meninas pré-púberes, de acordo com o descrito previamente na literatura (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997; Buzi *et al.*, 1998).

No presente estudo, verificou-se a acurácia das medidas ultra-sonográficas para diferenciar meninas pré-púberes daquelas com PPV. O comprimento uterino de 4 cm

teve sensibilidade de 86% e especificidade de 100%. Haber *et al.* (1995) encontraram sensibilidade de 90% e especificidade de 100% para um ponto de corte semelhante (3,6 cm). Alguns autores acharam valores máximos entre 3,3 e 3,5 cm (Lippe & Sample, 1978; Ivarsson, 1983). No entanto, esse valor não é universal, pois outros registraram valores acima de 4 cm (Griffins *et al.*, 1995; Buzi *et al.*, 1998).

Nossos dados de volume uterino também estão de acordo com os da literatura: maior no grupo com PPV do que no das meninas pré-púberes (Salardi *et al.*, 1988; Teixeira, 1993; Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997), mas semelhante ao do grupo com TI (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997). O ponto de corte obtido no presente estudo para o volume uterino foi de 3 cm³ (sensibilidade de 100% e especificidade de 93%).

O volume ovariano foi menor nas meninas pré-púberes do que nas pacientes com PPV, o que também concorda com a literatura (King *et al.*, 1993; Bridges *et al.*, 1995; Griffins *et al.*, 1995b; Haber *et al.*, 1995; Buzi *et al.*, 1998). Em nossas pacientes pré-púberes, o volume de ambos os ovários foi similar. Outros autores também descreveram esta semelhança (Haber *et al.*, 1995; Blogowska, 1997, Buzi *et al.*, 1998).

Quando realizamos a análise da média do volume ovariano de cada paciente, observamos que o ponto de corte de 1 cm³ para pacientes com PPV e pacientes controles foi bastante sensível e específico: valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade de 100% (tabela 3). King *et al.* (1993) também concluíram que o aumento ovariano bilateral foi o melhor indicador para o diagnóstico de PPV e que um aumento unilateral em combinação com macrocistos era sugestivo de puberdade precoce periférica. Haber *et al.* (1995) usaram um ponto de corte de 1,2 cm³ para a média do volume ovariano e obtiveram uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 95%. Embora haja relatos de que o volume ovariano ultrapasse 1 cm³ (Buzi *et al.*, 1998), vários outros trabalhos também encontraram o valor máximo de 1 cm³ (Lippe & Sample, 1978; King *et al.*, 1993). Entretanto, quando analisamos o volume do ovário direito e do esquerdo individualmente (tabela 3), e não como a média de cada par de ovários, o ponto de corte mais ade-

quando pela curva ROC foi diferente: 1,25 cm³. Para esse ponto de corte, a acurácia não foi tão boa quanto à da média de cada par de ovários: o valor preditivo positivo foi de 93%, o valor preditivo negativo foi de 98%, a sensibilidade foi de 81% e a especificidade de 99%. Assim, é importante descrever a metodologia utilizada para o cálculo do volume ovariano, pois esta pode alterar o ponto de corte e a acurácia do teste diagnóstico. Outros autores relatam que o volume ovariano superior a 3 cm³ foi relacionado ao diagnóstico de PPV (Stanhope *et al.*, 1985).

Os diferentes valores referidos na literatura quanto às medidas destas variáveis ultra-sonográficas podem ser atribuídos à variação entre observadores, à diferença na resolução dos aparelhos de US e ao grau de repleção vesical. Além disso, os pontos de corte foram escolhidos por outros métodos que não a curva ROC.

A presença de folículos ovarianos em meninas pré-púberes observada neste estudo já foi descrita por outros autores (Polhemus, 1953; Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1985; Stanhope *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988; Cohen *et al.*, 1993; King *et al.*, 1993; Griffins *et al.*, 1995; Holm *et al.*, 1995), fato que evidencia existir atividade folicular desde cedo (Peters *et al.*; 1976). Os ovários são órgãos dinâmicos com um componente estromal que aumenta discretamente do nascimento à maturidade e um componente folicular gonadotrofina-dependente (Adams, 1989). Holm *et al.* (1995) descreveram que 86% das meninas pré-púberes apresentaram microcistos e que esses tinham até 8 mm de diâmetro. A ausência de macrocistos na amostra de meninas pré-púberes está de acordo com os dados da literatura de que esses são raros em meninas com menos de 10 anos (Orsini *et al.*, 1984; Salardi *et al.*, 1985; Salardi *et al.*, 1988; Cohen *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998). No entanto, o macrocisto pode ser encontrado em pacientes com TI (Stanhope *et al.*, 1986; King *et al.*, 1993; Buzi *et al.*, 1998).

O padrão morfológico foi diferente entre os três grupos. Ovários multicísticos foram encontrados numa paciente com PPV, achado que já tinha sido observado previamente (Stanhope *et al.*, 1985; Stanhope *et al.*, 1986; Buzi *et al.*, 1998). A análise não quan-

titativa da presença de folículos com menos de 10 mm de diâmetro não foi específica para diferenciar pacientes com PPV e outras formas de precocidade sexual (King *et al.*, 1993). Entretanto, ovários contendo 6 ou mais folículos, descritos como ovários multicísticos (Buzi *et al.*, 1998) ou megalocísticos (Stanhope *et al.*, 1985), parecem preceder a ocorrência de folículos dominantes, são GnRH-dependentes e podem ser suprimidos por análogos desse hormônio. Portanto, o número de folículos parece ser importante na descrição da US pélvica de meninas. A utilização por Buzi *et al.* (1998) do termo paucicístico parece adequada por introduzir uma categoria intermediária entre os ovários homogêneos e multicísticos.

Concluindo, em meninas com menos de oito anos, os melhores pontos de corte para diferenciar pacientes sem desenvolvimento sexual das com PPV foram: comprimento uterino = 4 cm (sensibilidade de 86% e especificidade de 100%), área uterina = 4,5 cm² (sensibilidade de 100%, especificidade de 97%), volume uterino = 3 cm³ (sensibilidade de 100% e especificidade de 93%) e volume ovariano = 1,0 cm³ (sensibilidade de 100% e especificidade de 100%). Além disso, ovários multicísticos (6 ou mais folículos < 10 mm de diâmetro) parecem estar relacionados a um estímulo hormonal puberal.

REFERÊNCIAS

1. Adams J. The role of pelvic ultrasound in the management of pediatric endocrine disorders. In: Brook CGD, editor. Clinical pediatric endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 675-691.
2. Arbel-DeROWE Y, Tepper R, Rosen DJ, Beyth Y. The contribution of pelvic ultrasonography to the diagnostic process in pediatric and adolescent gynecology. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997; 10: 3-12.
3. Blogowska A. Significance of ultrasonographic examinations in diagnostics of premature and normal puberty in girls. Ann Acad Med Stetin 1997; 43: 161-180.
4. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. Clinical Endocrinology 1995; 42: 135-140.
5. Brook CGD. Precocious puberty. Clin Endocrinol 1995; 42: 647-650.
6. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Paediatr 1998; 87: 1138-1145.
7. Cambell AB, Lastra IC, López DM. Determinacion por ecotomografia del volumen ovarico y longitud uterina em niñas sanas pre y post puberales. Bol Med Del Cobre 1988; 1: 3-6.
8. Cohen HL, Shapiro MA; Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. A J R 1993; 160: 583-586.
9. Greulich WW & Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959. 252 p.
10. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. Acta Paediatr 1995a; 84: 536-543.

11. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MDC. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr* 1995b; 84: 544-549.
12. Haber HP & Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994; 24:11-13.
13. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 182-186.
14. Haller JO, Schneider M, Kassner EG, Staiano SJ, Noyes MB, Campos EM *et al.* Ultrasonography in pediatric gynecology and obstetrics. *Am J Roentgenol* 1977;128: 423-429.
15. Herter LD, Goldenziner E, Flores JAM, Becker Junior E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in normal girls between 1 and 13 years of age: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR*, 2002. In press.
16. Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 243-248.
17. Herter LD, Moretto M, Di Domenico, Spritzer PM. Sonographic Size of Uterus and Ovaries in Girls with Precocious Puberty. XIII World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, VII Alogia Congress. Buenos Aires, April/ 2001.
18. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Muller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(3): 175-181.
19. Ivarsson AS, Nilsson KO & Persson P-H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Childhood* 1983; 58: 352-354.
20. King LR, Siegel MJ & Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 577-581.

21. Lippe BM & Sample WF. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978; 92 (6): 897-902.
22. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291–303.
23. O’Dea LSL, Siegel SF & Lee PA. Pubertal disorders: precocious and delayed puberty. In: Sanfilippo JS *et al.*, eds. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1994: 53-76.
24. Orbak Z, Sagsoz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 525-530.
25. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real time ultrasonography. *Radiology* 1984; 153: 113-116.
26. Peters H, Himelstein-Braw R, Faber M. The normal development of the ovary in childhood. *Acta Endocrinologica* 1976; 82: 617-630.
27. Polhemus DW. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics* 1953; 11: 588-594.
28. Root AW. Precocious puberty. *Pediatrics in Review* 2000, 21: 10-19.
29. 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 Childhood* 1985; 60: 120-125.
30. 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: 880-887.
31. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-Scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477-483.
32. Siegel MJ. Pediatric gynecologic sonography. *Radiology* 1991; 179: 593-600.

33. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CGD. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile GnRH therapy of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 60: 116-119.
34. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 190-194.
35. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R, Orsini LF, Flamigni C. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 219-222.