

Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19

Nadia Geniuk^a, Melissa de Jesús Suárez Mozo^b, Mónica N. Pose^b, Santiago Vidaurreta^b

RESUMEN

Introducción. Durante la pandemia por COVID-19, observamos un aumento de consultas por pubertad precoz (PP). Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia de PP y su progresión antes y durante la pandemia.

Métodos. Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes que consultaron en Endocrinología Infantil entre abril de 2018 y marzo de 2021. Se analizaron las consultas por sospecha de PP durante la pandemia (período 3) y se compararon con 2 años previos (períodos 1 y 2). Se recolectaron datos clínicos y estudios complementarios de la evaluación inicial y su progresión.

Resultados. Se analizaron 5151 consultas. Se observó un aumento de consultas por sospecha de PP durante el período 3 (21 % vs. 10 % y 11 %, $p < 0,001$). Los pacientes que consultaron por sospecha de PP durante el período 3 aumentaron 2,3 veces (80 vs. 29 y 31, $p < 0,001$). El 95 % fueron niñas; esa población fue analizada. Se incluyeron 132 pacientes que fueron similares en edad, peso, talla, edad ósea y determinaciones hormonales en los 3 períodos. En el período 3, se observó un menor índice de masa corporal, mayor porcentaje de estadio mamario Tanner 3-4 y mayor longitud uterina. Se indicó tratamiento al diagnóstico en el 26 % de los casos. En el resto, se controló su evolución. Durante el seguimiento, se observó una evolución rápidamente progresiva con mayor frecuencia durante el período 3 (47 % vs. 8 % vs. 13 %; $p: 0,02$).

Conclusiones. Evidenciamos un aumento de la PP y una evolución rápidamente progresiva en niñas durante la pandemia.

Palabras clave: pubertad precoz; pandemias; COVID-19.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840.eng>

Cómo citar: Geniuk N, Suárez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202840.

^a Servicio de Endocrinología Pediátrica; ^b Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Nadia Geniuk: ngeniuk@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 1-9-2022

Aceptado: 12-10-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un hito importante del desarrollo en el cual existe una maduración progresiva de los caracteres sexuales secundarios que conlleva al logro de la capacidad reproductiva.¹ El evento primario es la activación del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, debido a la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas por parte del hipotálamo.² No se conocen completamente los mecanismos responsables del inicio de la pubertad, pero se ha descrito una interacción entre factores genéticos y ambientales, como la nutrición, la actividad física, situaciones de estrés, exposición lumínica y disruptores endocrinos.^{1,3}

La pubertad precoz se define como el inicio de cambios puberales progresivos a una edad menor a 2 desviaciones estándar de la media para la población, en las niñas antes de los 8 años y antes de los 9 en los varones.¹ El momento de la pubertad normal ha cambiado en los últimos siglos; datos históricos demuestran una disminución en la edad de la menarca desde los 17 años en el siglo XIX hasta los 13 años a mediados del siglo XX.^{4,5} En los últimos 50 años, esta tendencia en la edad de la menarca se ha estabilizado, sin embargo, la edad de inicio del desarrollo mamario en niñas parece haber disminuido durante las dos últimas décadas,⁶⁻⁸ lo cual podría indicar que el período puberal se ha prolongado.⁹⁻¹¹ Con respecto a los varones, la edad de inicio del desarrollo genital se ha mantenido alrededor de 11,5 años sin observarse una tendencia secular hacia una edad más temprana en el inicio de la pubertad.¹²⁻¹⁴

En 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por COVID-19; en marzo de ese año en Argentina se decretó la emergencia sanitaria y se implementó el aislamiento de la población para prevenir contagios. Durante este período, las actividades cotidianas se vieron afectadas. La prohibición de circular, excepto para tareas esenciales, la imposibilidad de realizar actividades deportivas y escolares de forma presencial, etc., generaron cambios en el estilo de vida, en los hábitos de actividad física y de alimentación; esto sumado a la situación de estrés vivida por el acecho de la pandemia y al impacto del aislamiento que expone a carencias en la sociabilización.

Coincidente con este período de tiempo, hemos observado un aumento de consultas por sospecha de pubertad precoz y desarrollo puberal rápidamente progresivo. La misma situación se vio reflejada en varias publicaciones científicas

de diferentes países.¹⁵⁻²⁰ La falta de información disponible acerca de este fenómeno en niños de nuestro país nos motivó a evaluar la frecuencia de consultas por sospecha de pubertad precoz y su progresión en nuestra población durante el año de confinamiento por la pandemia comparando los resultados con datos de años anteriores.

MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico. Se evaluaron todas las consultas realizadas en Endocrinología Infantil del Hospital Universitario CEMIC durante los meses del confinamiento por la pandemia por COVID-19 entre abril de 2020 y marzo de 2021 (período 3) y se compararon con las consultas realizadas en el mismo período los 2 años previos. (Período 1: abril de 2018-marzo de 2019. Período 2: abril de 2019-marzo de 2020).

En los pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, se incluyeron las niñas con inicio del desarrollo mamario antes de los 8 años o entre los 8 y 9 años con evolución rápidamente progresivamente (cambio de estadio puberal en menos de 6 meses) y los niños con aumento del volumen testicular (>4 ml) antes de los 9 años, que consultaron espontáneamente o derivados por su pediatra. Se excluyeron pacientes que consultaron por telarca menores de 3 años, pubarca u olor sudoral, y pacientes con antecedente de enfermedades neurológicas, intervenciones neuroquirúrgicas y/o radioterapia en sistema nervioso central, enfermedades oncológicas y otras alteraciones endocrinas que puedan interferir con el desarrollo puberal.

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC e inscripto en la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA).

Recolección de datos

Los datos se recolectaron retrospectivamente de los registros de la historia clínica. Se clasificaron los motivos de consulta agrupándolos en las categorías de consulta más frecuentes en endocrinología infantil. En los pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, se registraron los antecedentes de adopción, prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino y otros antecedentes patológicos, edad de la menarca materna y talla media parental.

Al momento de la primera consulta, se registró el sexo, la edad, los datos antropométricos de peso, talla e índice de masa corporal, tanto en unidades de medidas como en desviación estándar de acuerdo a la Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico de la Sociedad Argentina de Pediatría.²¹ El estadio puberal se registró teniendo en cuenta la clasificación de estadio de Tanner de mamas, vello pubiano y desarrollo del pene.²² Se constató el volumen testicular con orquidómetro de Prader y la presencia de vello axilar.

Se registraron los resultados de los estudios complementarios al momento de la evaluación inicial. Se constataron los datos del tamaño uterino y volumen ovárico determinados por ecografía ginecológica; se consideraron valores de inicio puberal una longitud uterina >35 mm y un volumen ovárico >2 cm³.²³ La edad ósea se determinó a través de la radiografía de mano y muñeca izquierda comparándola con el atlas de Greulich y Pyle.²⁴ Se registraron los valores hormonales de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol y testosterona determinados por inmunoensayo quimioluminiscente en los pacientes que se encontraban disponibles. Se consideró como inicio puberal una determinación basal de LH >0,3 UI/l.²⁵

Al completar la evaluación inicial, los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz/temprana rápidamente progresiva recibieron indicación de tratamiento con análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), mientras que en los pacientes sin evidencia de progresión se mantuvo conducta expectante registrando su evolución con parámetros clínicos, auxológicos, radiológicos, ecográficos y bioquímicos. Durante el seguimiento, se definió como “rápidamente progresivo” cuando se constató un cambio entre estadios puberales en un período de tiempo

menor a 6 meses, acompañado de velocidad de crecimiento mayor al percentil 97, cambios ecográficos, radiológicos y/o bioquímicos.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico Stata 15.0. Las medidas de resumen para variables cualitativas fueron frecuencia absoluta y proporciones expresadas como porcentajes. Para variables cuantitativas, se calcularon media y desviación estándar para variables con distribución normal, y mediana y percentil para variables con distribución no gaussiana.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas, se obtuvieron con la prueba de Kruskal-Wallis.

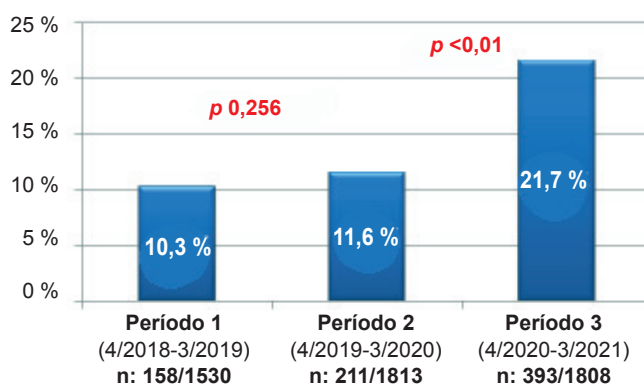
Se obtuvo un intervalo de confianza del 95 % según distribución de Poisson. Con modelo de regresión de Poisson, se obtuvo la significancia estadística, considerándose un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Consultas por sospecha de pubertad precoz

Se registraron 5151 consultas en Endocrinología Infantil: 1530 consultas en el período 1 (abril de 2018-marzo de 2019), 1813 en el período 2 (abril de 2019-marzo de 2020) y 1808 en el período 3 (abril de 2020-marzo de 2021). Al analizar el porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz en cada período, se observó el 10,3 % (158/1530) en el período 1, el 11,6 % (211/1813) en el período 2 y el 21,7 % (393/1808) en el período 3. El porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz se ha mantenido constante entre los períodos 1 y 2, y presentó un aumento significativo en el período 3, correspondiente al año de confinamiento (*Figura 1*).

FIGURA 1. Porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz



Las consultas por sospecha de pubertad precoz correspondieron a un total de 140 pacientes. Veintinueve pacientes consultaron por primera vez en el período 1; 31, en el período 2, y 80, en el período 3. Se observó un aumento de 2,3 veces en la cantidad de pacientes que consultaron por primera vez por sospecha de pubertad precoz en el período 3 respecto a los períodos previos, en los que se mantuvo estable ($p < 0,001$).

Al comparar todos los motivos de consulta en endocrinología durante el período 3 en relación con el año previo (período 2), se observó un aumento significativo exclusivamente en las consultas por sospecha de pubertad precoz (Figura 2).

Características de la población

Se compararon las características de los pacientes que consultaron por primera vez en los 3 períodos. Un total de 140 pacientes consultaron por sospecha de pubertad precoz; un paciente fue excluido por presentar antecedente de traumatismo de cráneo grave. De los 139 pacientes, el 95 % (n: 132) eran niñas y 5 % eran varones (n: 7). Al observarse una diferencia significativa en el aumento de las consultas exclusivamente en niñas, se decidió analizar esta población. El total de pacientes evaluadas fue de 132.

Las características de las pacientes al momento de su evaluación inicial se describen en la Tabla 1. La edad de las niñas al momento de la

FIGURA 2. Consultas en el Servicio de Endocrinología Infantil

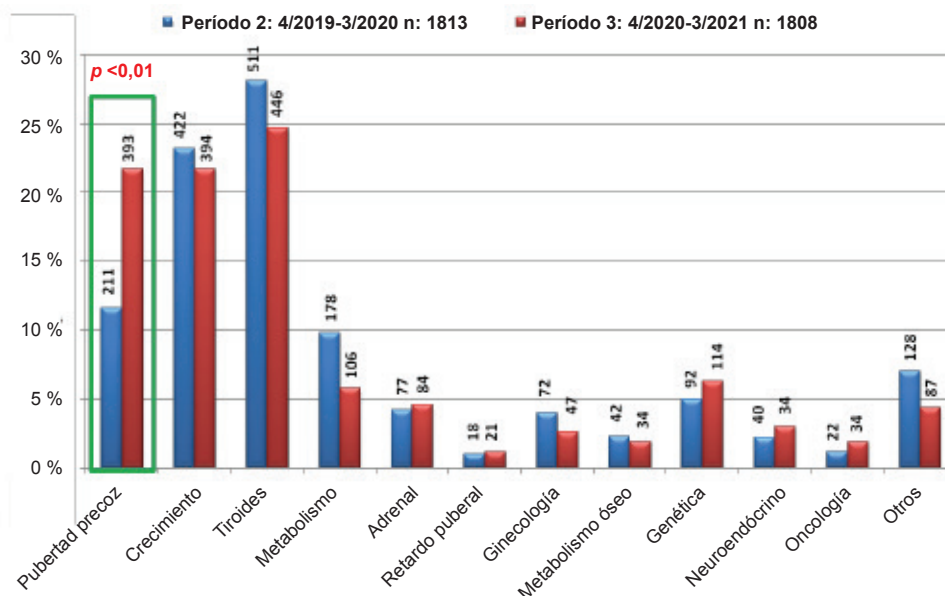


Tabla 1. Evaluación inicial de pacientes con sospecha de pubertad precoz

Período	1	2	3	P
n	27	28	77	<0,01
Edad en años, media y DE	8,09 ± 1	8,2 ± 0,6	8,2 ± 1,2	0,912
Peso: puntaje Z, media y DE	1,6 ± 1,4	1,2 ± 1,2	0-9 ± 1,5	0,104
Talla: puntaje Z, media y DE	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,2	1,2 ± 1	0,308
Δ Talla-TOG, DE	0,9 ± 1,3	0,9 ± 1,4	0,8 ± 0,9	0,925
IMC: puntaje Z, media y DE	1,3 ± 1	1 ± 0,9	0,7 ± 1,2	0,033
Pretérmino, %	3,7	0	6,5	0,535
RCIU, %	7,4	3,6	7,8	0,801
Adopción, %	0	7,1	3,9	0,391
Menarca materna temprana, %	12,5	13,0	16,4	0,936
Edad ósea en años, media y DE	8,9 ± 2	9,5 ± 1,8	9,3 ± 1,7	0,506
Longitud uterina en mm, media y DE	29,6 ± 9,9	34,6 ± 6,7	36,2 ± 9,9	0,012
Volúmen ovárico en cm ³ , media y DE	2,4 ± 1	2,3 ± 1,4	2,7 ± 2,2	0,560

DE: desviación estándar. TOG: talla objetivo genética. IMC: índice de masa corporal. RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

primera consulta fue similar en los 3 grupos. Los datos antropométricos fueron similares en puntaje de desviación estándar de peso, talla y delta talla-talla objetivo genética, entre las pacientes de los 3 períodos. En la evaluación inicial del estado nutricional, se observó un menor índice de masa corporal (IMC) en el grupo de pacientes del período 3 respecto de las de los períodos 1 y 2.

Se evaluaron los antecedentes de riesgo para desarrollar pubertad precoz (prematuridad, bajo peso al nacer, adopción y antecedente de menarca materna temprana) sin observarse diferencias entre los grupos.

La edad ósea al momento del diagnóstico fue similar en las pacientes de los 3 períodos, así como la diferencia entre edad ósea y edad cronológica. En la evaluación ecográfica, se observó en las pacientes del período 3 un tamaño uterino mayor, mientras que el volumen ovárico fue similar en los 3 períodos. Se analizaron las determinaciones basales de FSH, LH y estradiol de las pacientes en las que se encontraban disponibles (6/27 en el período 1, 7/28 en el período 2 y 33/77 en el período 3) sin observarse diferencias significativas entre los 3 grupos, aunque es baja la cantidad de determinaciones para extrapolar conclusiones. Nueve pacientes habían presentado la menarca antes de la primera consulta a una edad promedio de 8,9 años sin observarse diferencia entre los 3 grupos ($p: 0,290$). Respecto al grado de desarrollo puberal que presentaban las pacientes al momento del examen físico inicial, se constató la presencia de desarrollo mamario estadio de Tanner 3-4 en mayor porcentaje en el grupo del

período 3 (78 %) respecto a los períodos 1 y 2 (51 % y 64 %) ($p: 0,02$). El estadio de Tanner de vello pubiano no mostró diferencias en los 3 grupos ($p: 0,626$).

Evolución

De las 132 pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, 105 (79,5 %) completaron la evaluación inicial (examen físico, evaluación antropométrica, edad ósea y ecografía ginecológica). Al finalizar la evaluación inicial en 28 pacientes (26 %), se constató pubertad precoz/temprana rápidamente progresiva y se indicó tratamiento con análogo de GnRH; esta indicación fue similar en los 3 períodos. En el resto de las pacientes ($n: 77$), se mantuvo una conducta expectante. Se obtuvo registro de la evolución en 63 pacientes (81,8 %) durante un período promedio de 13,5 meses. Durante el período 1, se registró la evolución de 13 pacientes; durante el período 2, de 23 (12 de las cuales se encontraban en seguimiento desde el período anterior), y durante el período 3, de 58 pacientes (10 en seguimiento desde el período 1 y 9 desde el período 2) (Figura 3). Durante el seguimiento, se constató una evolución rápidamente progresiva en el 49 % de las pacientes con una diferencia significativa en las pacientes seguidas durante el período 3 (Figura 4). En las pacientes en las que se registró una rápida progresión puberal, el tratamiento fue indicado para evitar la menarca temprana, excepto en 6 pacientes del período 3 que llevaban 13 meses de seguimiento en promedio desde la primera consulta.

Figura 3. Seguimiento

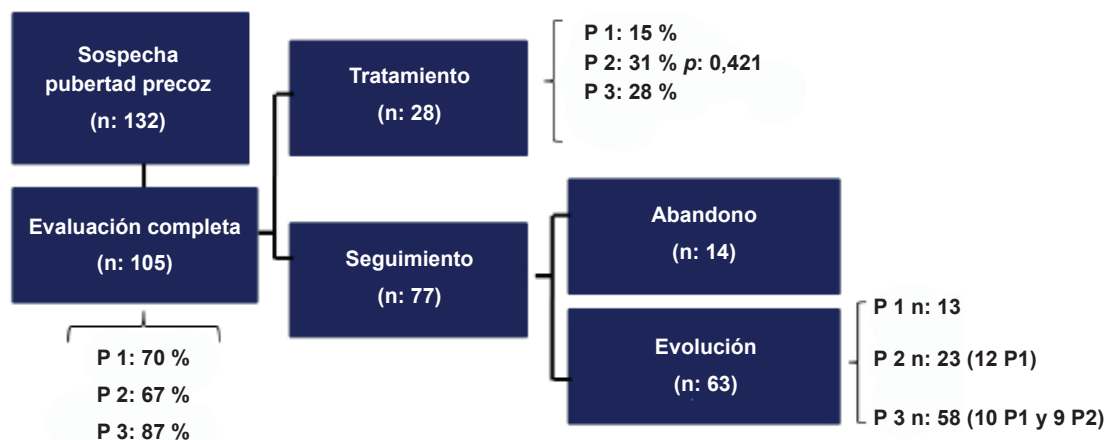
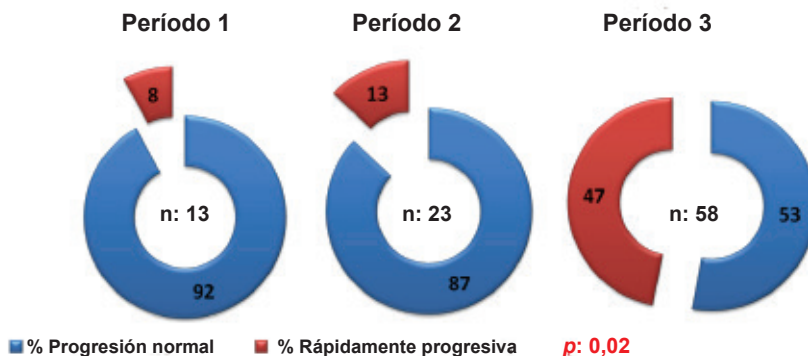


FIGURA 4. Evolución de las pacientes con sospecha de pubertad precoz



DISCUSIÓN

Constatamos un aumento significativo de consultas por sospecha de pubertad precoz durante el período de la pandemia; este incremento se observó solo en niñas y coincide con los trabajos publicados en diferentes países.¹⁵⁻²⁰ Probablemente, podría haber un impacto en el desarrollo puberal de los varones que no se vio reflejado en las consultas realizadas durante el primer año de la pandemia, ya que el inicio del desarrollo puberal en los varones es menos evidente para los padres y muchos niños postergaron los controles pediátricos habituales durante este período. La observación a largo plazo del desarrollo puberal de los varones nos permitirá observar su impacto.

Los cambios en el estilo de vida impuestos por el aislamiento que generó la pandemia podrían actuar en la maduración puberal. El sobrepeso y la obesidad están asociados a adelanto de los hitos puberales,²⁶ sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos un efecto negativo del confinamiento en el estado nutricional de este grupo de pacientes que presentaron un menor IMC. En publicaciones previas, tampoco se observó incremento del IMC en las pacientes que consultaron en la pandemia respecto a los años previos.¹⁵⁻²⁰ De todos modos, la limitación para realizar actividad física podría modificar la composición corporal, que no fue evaluada en nuestras pacientes, e impactar en las neuronas GnRh a través de moléculas como la grelina, como se describe en el trabajo de Chen *et al.*, en niñas de la población china.²⁰

Otro factor que podría estar relacionado al aumento de casos de pubertad precoz es la exposición a dispositivos electrónicos. Los niños en Argentina, durante el año 2020, cursaron sus actividades exclusivamente de forma virtual con

una mayor exposición a pantallas que se asocia a disminución en los niveles de melatonina en niños.²⁷ Durante la infancia, un descenso fisiológico de los niveles de melatonina precede el inicio de la pubertad²⁸ y podría ser un factor modulador de la actividad de la neurona GnRH como lo demuestran trabajos en animales²⁹ e *in vitro*.³⁰

La pandemia y el aislamiento social impuesto tuvieron un efecto negativo en la salud mental de muchos niños con aumento de síntomas de ansiedad y depresión.³¹ La exposición crónica a situaciones de estrés se asoció a comienzo más temprano del desarrollo puberal³² y podría ser otro de los factores relacionados al aumento de la pubertad precoz.

Las niñas que consultaron durante el año de la pandemia se presentaron con un mayor impacto estrogénico observado en el estadio de Tanner mamario y en la longitud uterina, y las niñas seguidas durante este período mostraron con mayor frecuencia rápida progresión de los cambios puberales respecto a las pacientes evaluadas en los períodos previos. Datos similares fueron corroborados por Stagi *et al.*, en su publicación.¹⁵

Estudios a largo plazo nos permitirán dilucidar los mecanismos que llevaron a este aumento de la pubertad precoz durante la pandemia por COVID-19, así como su evolución.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo es el primero en Argentina en evaluar la frecuencia de consultas por sospecha de pubertad precoz en un único centro, y demostró un incremento de 2,3 veces durante el confinamiento por COVID-19 en comparación con dos años anteriores. Este aumento se vio reflejado exclusivamente en niñas. ■

REFERENCIAS

- Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(3):137-45.
- Kaplowitz P, Bloch C, Sills IN, Bloch CA, et al. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* 2016; 137(1):e20153732.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24(5):668-93.
- Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 1973; 243(5402):95-6.
- Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982; 306(17):1033-5.
- Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006; 29(1):247-55.
- Mul D, Fredriks AM, Van BS, Oostdijk W, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001; 50(4):479-86.
- Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics.* 2003; 111(1):110-3.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009; 123(5):e932-9.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, C Bourdony J, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997; 99(4):505-12.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002; 110(5):911-9.
- Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häfliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta.* 1974; 29(1):61-72.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45L239)13-23.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison J. Pubertal staging in boys. *J Pediatr.* 1995; 127(1):100-2.
- Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lock down for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1):165.
- Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr.* 2021; 47(1):52.
- Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect.* 2022; 11(2):e210650.
- Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 35(2):249-51.
- Neto CPO, Azulay RSS, Almeida AGFP, Tavares MGR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(8):4733.
- Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:839895.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51(3):170-9.
- De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6):891-8.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. California: Stanford University Press. 1959.
- Harrington J, Palmert M, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2014; 99(1):15-20.
- Brix N, Ernst A, Braskhøj Lauridsen LL, Thorlund Parner E, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(3):834-44.
- Salti R, Tarquini R, Stagi S, Perfetto F, et al. Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion? *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(1-2):73-80.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeithuber U, et al. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet.* 1984; 1(8373):362-5.
- Hadinia SH, Carneiro PRO, Fitzsimmons CJ, Bédécarrats GY, Zuidhof MJ. Post-photostimulation energy intake accelerated pubertal development in broiler breeder pullets. *Poult Sci.* 2020; 99(4):2215-29.
- Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms. *J Biol Chem.* 2002; 277(1):251-8.
- Ma L, Mazidi M, Li K, Li Y, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021; 293:78-89.
- Sun Y, Fang J, Wan Y, Su P, Tao F. Role of polygenic risk in susceptibility to accelerated pubertal onset following chronic stress exposure. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181(2):129-37.