

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Puericultura e Pediatria  
Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente  
Disciplina de Desenvolvimento na Infância

**FREQUÊNCIA ELEVADA DE PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS EM  
PACIENTES COM TUMORES ADRENOCORTICAIS VIRILIZANTES NA INFÂNCIA**

Alunas: Candy C.B. More, Mônica F. Stecchini, Zilda Braid

Orientador: Prof. Dr. Sonir R. R. Antonini

Ribeirão Preto

2017

**Título:** Frequência elevada de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas em pacientes com tumores adrenocorticais virilizantes na infância

**Título abreviado:** Puberdade precoce central em crianças com tumor adrenocortical

**Autores:** Candy C.B. More\*, Mônica F. Stecchini\*\*, Zilda Braid\*\*, Sonir R. Antonini \*\* \*\*\*

**Titulação:** Bióloga\*, Médico Endocrinologista Pediátrico\*\*, Professor Livre Docente\*\*\*

**E-mail:** candy.bm25@gmail.com, mstecchini@gmail.com, zildabraid@yahoo.com.br, antonini@fmrp.usp.br

**Lattes:** <http://lattes.cnpq.br/7969698968266601>, <http://lattes.cnpq.br/2169011926841581>, <http://lattes.cnpq.br/9621684110809410>, <http://lattes.cnpq.br/5986826931551383>

**Contribuição de cada autor:** Todos os autores contribuíram igualmente para o estudo. Prof. Dr. Sonir Antonini foi o orientador do estudo.

**Declaração de conflito de interesse:** Nada a declarar.

**Instituição:** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

**Endereço para correspondência:** Sonir R. Antonini. Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, CEP: 14049-900, Ribeirão Preto, SP. Tel: (16) 36022937.

**Fonte financiadora:** CAPES (Bolsas de doutorado para Candy More e Mônica Stecchini)

**Contagem de palavras do texto:** 3745

**Contagem de palavras do resumo:** 260

**Número de tabelas e figuras:** 2 tabelas e 2 figuras

## RESUMO

**Objetivo:** A maioria dos tumores adrenocorticais (TAC) em crianças secreta hormônios. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do excesso de androgênios adrenais sobre o desenvolvimento puberal e o crescimento pândero-estatural de crianças com TAC virilizantes puros (TAC-V) ou mistos (TAC-M), ao diagnóstico e após o tratamento.

**Método:** Estudo de coorte retrospectivo que incluiu 50 crianças com TAC, em um hospital terciário, de 1984 a 2017. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir dos prontuários, com enfoque sobre estadiamento puberal, estatura e índice de massa corporal (IMC) ao diagnóstico e após o tratamento.

**Resultados:** A mediana de idade ao diagnóstico de TAC foi de 24,5 meses e do tempo de seguimento foi de 81 meses. 22% tinha TAC-V e 78%, TAC-M. Dez pacientes tiveram puberdade precoce central (PPC) e 5, puberdade rapidamente progressiva (PRP). Nenhuma menina teve menarca precoce. Ao diagnóstico de TAC, 16% tinha alta estatura, 6% baixa estatura, 14% sobrepeso, 20% obesidade, e 4% obesidade grave, sem diferença do escore-z entre TAC-V e TAC-M. A idade óssea estava 12 meses acima da cronológica. Após a cirurgia, houve redução do escore-z de estatura entre 6 e 48 meses e do IMC entre 0 e 48-60 meses ( $p < 0,01$ ). Os pacientes atingiram estatura final dentro do alvo parental. Alta estatura ao diagnóstico de TAC foi um fator de risco para o desenvolvimento de PPC ou PRP.

**Conclusões:** PPC foi um efeito tardio muito frequente em pacientes que tiveram TAC na infância. Pacientes com TAC, com ou sem PPC ou PRP, apresentaram estatura final dentro do alvo parental.

**Palavras-chave:** Tumor adrenocortical, virilização, puberdade precoce central, crescimento pândero-estatural, *catch-down*, estatura final.

## **ABSTRACT**

**Objective:** The majority of adrenocortical tumors (ACT) in children produce hormones. The aim of this study was to assess the impact of adrenal androgen excess on pubertal development and on growth of children with pure virilizing ACT (V-ACT) or mixed (M-ACT), at the diagnosis and after treatment.

**Method:** This was a retrospective cohort study that included 50 children with ACT, in a university hospital, from 1984 to 2017. Clinical and laboratory data were collected from patients' charts, with focus on pubertal staging, stature and body mass index (BMI) at diagnosis and after treatment.

**Results:** Median age at the diagnosis of ACT was 24.5 months and median follow-up was 81 months. 22% of the patients had V-ACT and 78%, M-ACT. Ten patients developed central precocious puberty (CPP) and 5 had rapidly progressive puberty (RPP). None of the girls had precocious menarche. At the diagnosis of ACT, 16% of the patients had tall stature, 6% short stature, 14% overweight, 20% obesity, and 4% severe obesity, without significant difference in z-score between V-ACT and M-ACT. Bone age was 12 months above chronological age. After surgery, there was a reduction in stature z-score between 6 and 48 months and in BMI z-score between 0 and 48-60 months ( $p < 0,01$ ). Patients reached final height within the parental target. Tall stature at the diagnosis of ACT was a risk factor for the development of CPP and RPP.

**Conclusion:** CPP was a frequent late effect in patients who had ACT during childhood. Patients with ACT, with or without CPP or RPP history, had final height within the target range.

**Key words:** Adrenal cortex neoplasms, precocious puberty, child development, adolescent development.

## INTRODUÇÃO

Tumores adrenocorticais (TAC) são raros em crianças, com incidência mundial de 0,2 a 0,4 casos por milhão por ano em menores de 15 anos. No Brasil, no entanto, sua incidência é 10 a 15 vezes maior no Sul e Sudeste, devido à herança da mutação germinativa P53 p.R337H em heterozigose, presente em 75-90% dos casos nessas regiões. O pico de incidência é bimodal, nos primeiros 4-5 anos e entre a 4ª e a 5ª décadas de vida. Em qualquer faixa etária, o sexo feminino é mais afetado. Em crianças, a maioria desses tumores (90%) secreta hormônios, principalmente androgênios e cortisol. A apresentação mais comum é de sinais de virilização isolados ou associados a síndrome de Cushing clínica ou subclínica. A ressecção cirúrgica total do tumor e de suas metástases é a única forma de cura e aumento da sobrevida. Apesar de que o prognóstico em crianças é melhor do que em adultos, apenas 30% dos pacientes pediátricos nos estágios mais avançados sobrevive em 5 anos (1–3).

Embora a mortalidade e a morbidade (presença de metástases, recidivas ou complicações do tratamento) pelo tumor sejam bem estudadas e descritas na literatura, os efeitos tardios da exposição precoce ao excesso de androgênios adrenais sobre o desenvolvimento puberal e sobre o crescimento das crianças com TAC ainda não estão bem estabelecidos.

A hiperfunção do córtex adrenal com conseqüente hiperandrogenismo pode causar alteração do crescimento e do desenvolvimento da criança (4,5). Ao diagnóstico, os pacientes com TAC têm puberdade precoce periférica (PPP), de origem adrenal. Nos pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase (HAC-21OHD), já é bem caracterizado que, geralmente após o início do tratamento da PPP, pode ocorrer desenvolvimento de puberdade precoce central (PPC) ou dependente de gonadotrofinas, pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) (6,7,8). É possível que, à

semelhança do que ocorre nesses casos de HAC-21OHD, pacientes com TAC também desenvolvam ativação do eixo HHG precocemente. Adicionalmente, a maioria dos pacientes com TAC já apresenta aumento estatural e graus moderados de avanço da idade óssea ao diagnóstico, porém os efeitos sobre a estatura final não são bem descritos (4).

Diante da escassez de dados na literatura, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do excesso de androgênios adrenais sobre o desenvolvimento puberal e sobre o crescimento pômbero-estatural (ao diagnóstico, após a cirurgia e na estatura final) de crianças com TAC virilizantes em uma coorte histórica seguida em um único centro universitário ao longo 3 décadas.

## **METODOLOGIA**

### ***Desenho do Estudo***

Este é um estudo de coorte retrospectivo, baseado na coleta de dados a partir dos prontuários dos pacientes acompanhados no serviço de referência para tratamento de TAC do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) durante o período de 1984 a 2017.

### ***Sujeitos***

A partir da pesquisa no banco de dados do Arquivo Médico do HC-FMRP-USP pelos termos “tumor adrenal” ou “neoplasia adrenal”, “adrenocortical” ou “supra-renal”, sem considerar os termos “feocromocitoma”, “hiperplasia adrenal micronodular” e “hiperplasia adrenal macronodular”, foram identificados 58 pacientes com diagnóstico de TAC antes dos

18 anos. Desses, 2 não foram incluídos devido a ressecção do tumor antes da avaliação da secreção hormonal, e 1 não foi incluído por apresentar secreção isolada de cortisol.

A amostra selecionada foi constituída por 55 pacientes com TAC virilizante puro (TAC-V: secreção isolada de androgênios) ou TAC misto (TAC-M: secreção de androgênios e cortisol). Foram excluídos os pacientes que tinham outras condições que pudessem influenciar o crescimento, os que eram assintomáticos ao diagnóstico e os que não possuíam dados antropométricos completos na primeira consulta. A amostra final compreendeu 50 pacientes pediátricos com TAC-V ou TAC-M.

### **Dados**

Foram coletadas informações gerais sobre os pacientes, como sexo, cor, data de nascimento, datas da admissão no serviço, da cirurgia e da última consulta.

As características clínicas ao diagnóstico relacionadas a sinais de virilização e hipercortisolismo foram consideradas. A definição do tipo tumoral conforme a secreção hormonal foi realizada a partir da análise das concentrações plasmáticas de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), androstenediona, testosterona e 17-hidroxiprogesterona, além de cortisol, antes e após o teste de supressão com dexametasona. O estadiamento tumoral foi estabelecido conforme os critérios do *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry (IPACTR)*. Outros dados relevantes, como idade ao diagnóstico, tempo de sintomas, história familiar de TAC, tempo de uso de glicocorticoide após a cirurgia, ocorrência de recidiva ou metástases, também foram coletados. As concentrações plasmáticas de S-DHEA ao diagnóstico foram utilizadas para as análises, uma vez que esse androgênio é considerado um marcador de TAC.

A avaliação do desenvolvimento puberal foi realizada pela classificação de Tanner. Puberdade normal foi considerada como surgimento de mamas entre 8 e 13 anos nas meninas e aumento do volume testicular entre 9 e 14 anos nos meninos, com intervalo entre os estágios puberais de, no mínimo, 6 meses. PPC foi definida como o desenvolvimento das características citadas antes dos limites estabelecidos. Puberdade rapidamente progressiva (PRP) foi definida como evolução entre os estágios puberais em período inferior a 6 meses. O termo “distúrbios puberais” foi usado para se referir a PPC e PRP. A ocorrência de menarca antes dos 9 anos de idade foi considerada precoce.

A avaliação antropométrica utilizou os gráficos de crescimento padronizados pela Organização Mundial da Saúde para crianças de 0-5 anos (2006) e 5-19 anos (2007), e o software estatístico *LMSgrowth 2002-12 Medical Research Council, UK*.

A avaliação do crescimento longitudinal foi feita pelo escore-z da estatura. Alta estatura foi definida como escore-z  $> + 2$  desvios padrões (DP) para idade e sexo; baixa estatura foi definida como escore-z  $< - 2$  DP para idade e sexo. Os pacientes que atingiram a estatura final tiveram esta medida registrada e comparada com a estatura alvo.

O estado nutricional foi avaliado pelo escore-z do índice de massa corporal (IMC). Obesidade foi definida como escore-z de IMC  $> + 3$  DP para idade e sexo em crianças de 0 a 5 anos e  $> + 2$  DP para idade e sexo em crianças de 5 a 19 anos. Sobrepeso foi definido como escore-z de IMC  $> + 2$  DP para idade e sexo em crianças de 0 a 5 anos e  $> + 1$  DP para idade e sexo em crianças de 5 a 19 anos.

Dados antropométricos de estatura e IMC no momento do diagnóstico e 6, 12, 24, 36, 48 e 60 meses após da cirurgia foram selecionados para análise.

A idade óssea (IO) foi determinada segundo o método de Greulich-Pyle após a leitura das imagens radiológicas por endocrinologista experiente.

### ***Análise Estatística***

Os resultados foram expressos como mediana e amplitude. Segundo o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, os dados seguiam uma distribuição não-Gaussiana.

Os padrões de puberdade (normal ou distúrbio puberal) foram comparados de acordo com as variáveis ao diagnóstico de TAC, como idade, duração dos sintomas, nível de S-DHEA, escore-z da estatura e delta ( $\Delta$ ) de IO (diferença entre a IO e a idade cronológica), por meio do teste de Mann-Whitney (puberdade normal vs. distúrbios puberais) e do teste de Kruskal-Wallis (puberdade normal vs. PPC vs. PRP).

Determinou-se o risco relativo (RR) de desenvolver distúrbios puberais e PPC isoladamente, segundo as variáveis: sexo, idade ao diagnóstico ( $<$  ou  $\geq 4$  anos), duração dos sintomas ( $<$  ou  $\geq 12$  meses), grau de virilização ( $\leq$  ou  $> P2$ ), nível plasmático de S-DHEA ( $<$  ou  $\geq 500$  ug/dL), escore-z da estatura ao diagnóstico ( $<$  ou  $\geq 2$  DP),  $\Delta$  IO ao diagnóstico ( $<$  ou  $\geq 12$  meses), tipo tumoral, estadiamento tumoral (IPACTR I ou  $> I$ ), presença ou não de recidiva/metástase.

Para avaliar diferenças das medidas antropométricas conforme o tipo tumoral, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O teste de Friedman foi utilizado para análise do escore-z de estatura e de IMC dos pacientes que possuíam todas as aferições desde o diagnóstico até 60 meses após a cirurgia, com o teste de comparação múltipla de Dunn para análise entre os momentos. Para avaliar diferenças entre o escore-z da estatura ao diagnóstico e da estatura final, entre os tipos tumorais e entre os padrões de puberdade, foi utilizado o teste de Wilcoxon para dados pareados.

Todas as análises estatísticas e gráficas foram realizadas com o *software* GraphPad Prism v.7. Para os testes de hipóteses, o nível de significância de alfa igual a 0,05 foi considerado.

### ***Aspectos Éticos***

O estudo clínico e molecular dos pacientes com TAC foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP (7534/2010).

## **RESULTADOS**

### ***Características gerais***

Um total de 55 pacientes com diagnóstico de TAC antes dos 18 anos de vida foi incluído no estudo, dos quais 5 foram excluídos: 1 com uma síndrome associada a hiper-crescimento (síndrome de Beckwith-Wiedemann), 1 com hipotireoidismo primário no momento do diagnóstico de TAC, 2 assintomáticos ao diagnóstico (1 com diagnóstico por teste de triagem neonatal alterado e 1 com diagnóstico por história familiar de TAC) e 1 sem dados antropométricos completos na primeira consulta. Os 5 eram do sexo feminino, de cor branca, com TAC-M. A amostra final foi composta por 50 pacientes. Os dados demográficos e as características clínicas dos 50 pacientes estão apresentados na **Tabela 1**.

Foram identificados 11 (22%) pacientes com TAC-V e 39 (78%) com TAC-M. Dentre os pacientes com TAC-M, 5 (12,8%) apresentaram quadro clínico predominante de síndrome de Cushing e o restante (87,2%), quadro clínico de virilização com Cushing subclínico. Os 5 pacientes com síndrome de Cushing clinicamente aparente (2 meninos e 3 meninas) tiveram mediana de idade ao diagnóstico de 33,7 meses (17,3 – 183,7) e apresentaram pubarca, ganho excessivo de peso e obesidade central (n = 5), pletora facial (n = 4), clitorimegalia (n =

2), estrias violáceas e fraqueza proximal (n = 2), além de acne, odor axilar, agressividade (n = 2), hipertrofia muscular e voz grave (n = 1).

Do total de pacientes, 38 receberam glicocorticoide (hidrocortisona por via endovenosa, seguida de prednisona ou acetato de cortisona por via oral) após a cirurgia, por um período mediano de 4 meses (0,07 – 60).

### ***Dados do desenvolvimento puberal***

Dentre os 50 pacientes avaliados, 15 (30%) tiveram puberdade normal (7 meninas: 8 meninos) e 15 (30%) apresentaram distúrbios puberais (10 meninas: 5 meninos). Desses, 10 tiveram PPC (5 meninas e 5 meninos) e 5, PRP (apenas meninas) (**Tabela 1**). Os demais 20 pacientes ainda não estavam em idade puberal no momento do estudo (n = 10), foram a óbito ou perderam seguimento antes desse período (n = 10). O tempo entre o diagnóstico de TAC e o surgimento de distúrbios puberais foi de 64 meses (0 – 94,73).

A idade de início puberal no grupo de meninas com puberdade normal foi de 9,4 anos (8,3 – 10,3). Dentre elas, 5 já tiveram menarca, com mediana de 12 anos (10,7 – 12,6). Nos meninos, a puberdade normal iniciou-se aos 10,6 anos (9,2 – 13,8).

Nos pacientes com PPC, a idade de início puberal foi de 7,5 anos (7,0 – 7,7) nas meninas e 7,1 anos (4,1 – 8,5) nos meninos. Nas 5 meninas que tiveram PRP, a idade de início puberal foi de 8,3 anos (8,0 – 8,7). No momento do diagnóstico de TAC, um menino já apresentava aumento do volume testicular (PPC) e 1 menina, aumento das mamas (PRP).

Das 10 meninas com distúrbios puberais, 7 já tiveram menarca, com mediana de 10,3 anos (9,0 – 13,1); dessas, 3 tiveram menarca entre 9 e 10 anos de idade (as 3 com PRP). Adicionalmente, outras 2 meninas apresentaram episódios de sangramento vaginal precoce

isolado (uma durante a minipuberdade e uma aos 7,1 anos), porém não desenvolveram outras características puberais até o momento.

Dos 15 pacientes com distúrbios puberais, 14 receberam tratamento com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), conforme as indicações habituais (7,8).

Não houve diferença no tempo de sintomas de TAC, na idade e na concentração de S-DHEA ao diagnóstico de TAC entre as crianças com puberdade normal e aquelas com distúrbios puberais. Adicionalmente, não houve diferença no escore-z de estatura e no  $\Delta$  IO ao diagnóstico de TAC entre esses dois grupos.

No entanto, a presença de alta estatura ao diagnóstico de TAC associou-se a risco aumentado de desenvolver PPC ou PRP. Pacientes com alta estatura apresentaram RR de 2,00 (IC 95%: 1,10; 3,62) para o desenvolvimento de distúrbios puberais (dados não mostrados) e RR de 3,20 (IC 95%: 1,38; 7,3) para o desenvolvimento de PPC (**Tabela 2**). Nenhuma das outras exposições associou-se a risco de PPC ou PRP (**Tabela 2**).

Dos 15 pacientes com distúrbios puberais, 5 meninas já atingiram estatura final (4 PPC e 1 PRP). Nenhuma delas apresentou baixa estatura final. Adicionalmente, não houve diferença no escore-z de estatura final em comparação com o grupo de pacientes com puberdade normal ( $p > 1,0$ ).

### ***Dados antropométricos***

#### **Estatura**

O escore-z da estatura ao diagnóstico de TAC foi de 0,51 (-3,75 – 3,74). Para aqueles com TAC-V, a mediana foi de 1,42 (-1,22 – 2,73), e para aqueles com TAC-M, a mediana foi de 0,3 (-3,75 – 3,74), sem diferença entre os dois grupos ( $p = 0,23$ ).

Ao diagnóstico, 16% dos pacientes tinham alta estatura (2 TAC-V e 6 TAC-M; 1 desses com síndrome de Cushing clinicamente aparente). Os 2 pacientes com TAC-V mantiveram alta estatura até os 60 meses após a cirurgia.

Ao diagnóstico, 3 pacientes (6%) apresentavam baixa estatura (os 3 TAC-M; 1 desses com síndrome de Cushing clinicamente aparente). Aos 60 meses, 2 desses tinham escore-z da estatura dentro da normalidade. O outro paciente perdeu seguimento 6 meses após a cirurgia. A **Figura 1A** ilustra a distribuição de pacientes segundo a estatura (normal, baixa ou alta) no momento da cirurgia e após.

Na análise do escore-z da estatura dos 23 pacientes que possuíam todas as aferições desde o diagnóstico até 60 meses após a cirurgia, foi verificada redução do escore-z entre os momentos 6 e 48 meses ( $p < 0,01$ ) (**Figuras 1B e 1C**).

Dentre os 50 pacientes, 15 atingiram a estatura final. Entre os demais, 19 ainda estão em fase de crescimento, 6 foram a óbito e 10 perderam o seguimento. O escore-z da estatura final foi de 0,07 (-1,39 – 2,56). A comparação com o escore-z da estatura inicial dos mesmos pacientes não mostrou diferença no grupo total ( $p = 0,52$ ), nem conforme o tipo tumoral (TAC-V:  $p > 1,0$  e TAC-M:  $p = 0,52$ ). Dentre esses 15 pacientes, os 9 que tinham dados da estatura parental atingiram o alvo genético.

A IO no momento do diagnóstico estava disponível para 36 (78%) pacientes. De modo geral, a IO estava cerca de 12 meses acima da idade cronológica, porém houve grande variação entre os pacientes (-18,5 – 83,9). A mediana do  $\Delta$  IO para os pacientes com TAC-V ( $n = 10$ ) foi de 19,85 meses (-3,9 – 49,1) e para aqueles com TAC-M ( $n = 26$ ) foi de 7,65 meses (-18,5 – 83,9), sem diferença entre os dois grupos ( $p = 0,42$ ).

### Índice de massa corporal (IMC)

A mediana do escore-z do IMC ao diagnóstico de TAC foi de 1,51 (-0,65 – 5,22), sem diferença entre os tipos tumorais ( $p = 0,37$ ) [TAC-V: 1,5 (-0,54 – 4,58); TAC-M: 1,51 (-0,65 – 5,22)]. Do total, 14% dos pacientes apresentavam sobrepeso (2 TAC-V e 5 TAC-M), 20%, obesidade (1 TAC-V e 9 TAC-M), e 4%, obesidade grave (os 2 com síndrome de Cushing clinicamente aparente). A **Figura 2A** ilustra a distribuição de pacientes segundo o estado nutricional (IMC normal, sobrepeso e obesidade) no momento da cirurgia e após.

Após 48 e 60 meses da cirurgia, houve redução significativa do escore-z do IMC ( $p < 0,01$ ) em relação ao diagnóstico (**Figuras 2B e 2C**).

### DISCUSSÃO

Há raros estudos sobre a evolução puberal no longo prazo em pacientes com TAC na infância. Este estudo compreendeu a avaliação da puberdade e do crescimento de 50 pacientes com TAC acompanhados no período de 1984 a 2017 em um único centro de referência para o tratamento dessa condição em uma região de prevalência elevada de TAC na infância. O achado mais importante deste estudo foi a demonstração da frequência elevada de PPC ou PRP como efeito tardio da exposição precoce aos androgênios em crianças com TAC. Metade das crianças com TAC que entraram em puberdade desenvolveu PPC ou PRP. Adicionalmente, observou-se redução compensatória e tendência à normalização do IMC e da estatura nos primeiros 5 anos após a cirurgia, com estatura final dentro do padrão familiar.

Puberdade precoce pode ser classificada como central (PPC) ou periférica (PPP). PPC é caracterizada pela ativação precoce do eixo HHG, enquanto PPP tem origem nas gônadas ou nas glândulas adrenais, como nos casos de TAC (7,8). No entanto, por mecanismos ainda

não bem compreendidos, a exposição prolongada aos esteroides sexuais nos quadros de PPP pode desencadear PPC, geralmente após o início do tratamento do quadro. O avanço da IO pode ser um fator envolvido. Tal situação é frequente em HAC-21OHD, porém também já foi descrita em casos de tumor de células de Leydig, testotoxicose e síndrome de McCune Albright (6-9). Apenas 3 casos de PPC (2 meninas e 1 menino) após o tratamento de TAC foram publicados previamente, todos com IO avançada e estatura acima da média para a idade ou alta estatura (10-12). Não havia dados na literatura sobre PRP em pacientes com TAC.

O presente estudo identificou 10 crianças com TAC que tiveram PPC (5 meninas e 5 meninos) e 5 que tiveram PRP durante o seguimento. A maioria desses pacientes com PPC ou PRP apresentava estatura acima da média e avanço da IO ao diagnóstico de TAC, entretanto, na comparação com o grupo de pacientes com TAC que teve puberdade normal, não houve diferença significativa. Na análise dos potenciais preditores de risco de desenvolver PPC ou PRP, observou-se que pacientes que já apresentavam alta estatura ao diagnóstico de TAC apresentaram risco significativamente mais elevado de desenvolver distúrbios puberais [RR 2,0 (IC 95%: 1,10; 3,62)] e PPC [RR 3,20 (IC 95%: 1,38; 7,3)] do que os pacientes com TAC e estatura normal ou baixa ao diagnóstico. A terapia com análogos do GnRH foi instituída para todos os pacientes com distúrbios puberais, exceto por 1 menino, que não teve indicação de tratamento (7,8). Nenhuma das pacientes com PPC ou PRP teve menarca precoce, porém 3 apresentaram menarca entre 9 e 10 anos. Adicionalmente, 2 pacientes pré-púberes tiveram sangramento vaginal isolado, sem evidências de outros distúrbios da puberdade até o momento. Apesar de que esse tipo de sangramento geralmente é um achado benigno e raramente representa a primeira manifestação de PPC, recomenda-se seguimento clínico rigoroso (8). Por fim, nenhuma das 5 pacientes com distúrbios puberais que já haviam atingido a estatura final teve baixa estatura.

Em crianças, TAC secretores de hormônios esteroides são quase invariavelmente associados a distúrbios do crescimento. O hiperandrogenismo causa aceleração do crescimento linear e da maturação esquelética. Por outro lado, o hipercortisolismo causa supressão do hormônio de crescimento e de outros fatores de crescimento, com consequente redução da velocidade de ganho estatural. Quando presentes simultaneamente, como nos TAC-M, os efeitos estimulatórios do excesso de androgênios parecem suplantar os efeitos inibitórios do excesso de glicocorticoides (5,13). Nesse contexto, ao diagnóstico de TAC, a maioria dos pacientes apresenta estatura acima da média ou alta estatura, com avanço da IO. Esse padrão de crescimento já havia sido evidenciado em 3 relatos de casos (12,14,15) e em 5 séries de casos com 8 a 40 pacientes (10,11,13,16,17).

Mais recentemente, 2 teses de doutorado brasileiras não publicadas tiveram resultados discordantes entre si. Na tese de Schmitt-Lobe, 2007 (n = 26), o score-z de estatura estava acima da média para idade e não houve diferença entre os tipos tumorais (52% TAC-V vs. 42% M) (18). Por outro lado, na tese de Mastellaro, 2016 (n = 103), os pacientes com TAC-V (72,8%) apresentaram score-z de estatura acima da média, enquanto aqueles com TAC-M (17,5%) estavam abaixo da média, com diferença significativa entre eles (19). No presente estudo, tanto os pacientes com TAC-V (22%) quanto aqueles com TAC-M (78%) tiveram score-z de estatura normal ou acima da média para idade, sem diferença entre os grupos. Adicionalmente, 16% dos pacientes tinha alta estatura ao diagnóstico, 75% dos quais tinham TAC-M. Esses dados podem ser justificados pela predominância do efeito do hiperandrogenismo sobre o hipercortisolismo e estão de acordo com os dados da tese de Schmitt-Lobe (18).

No presente estudo, foi observado um avanço médio da IO de cerca de 12 meses ao diagnóstico. Esse avanço é menor do que o detectado em dois estudos prévios, que

demonstraram avanço de 1,5 a 2,5 anos (11,18). A menor aceleração da maturação óssea demonstrada por ser decorrente da maior proporção de pacientes expostos aos efeitos do hipercortisolismo desta amostra. É interessante observar que, diferente da presente série, a maioria dos estudos não realizou sistematicamente o teste de supressão com dexametasona para caracterização da presença de co-secreção de cortisol pelo TAC clinicamente virilizante.

No presente estudo, houve redução do escore-z de estatura a partir do 6º mês após a cirurgia. Apesar das variações do crescimento ao longo do curso da doença, os raros estudos que avaliaram a estatura final mostram ausência de prejuízo da mesma (11,14), em concordância com os dados desta coorte. Após a ressecção tumoral, a velocidade de crescimento pode se manter elevada até 18 a 24 meses (11), mesmo quando há controle satisfatório da doença. No entanto, no médio e longo prazo, há redução da velocidade de crescimento, com tendência à normalização e retorno ao canal de crescimento (*catch down*). Nos casos em que não se atinge o controle hormonal, a alteração do crescimento persiste (13,14).

O IMC, utilizado para avaliação do estado nutricional, não é capaz de discriminar entre o aumento de massa magra e o acúmulo de tecido adiposo (20). Assim, a ausência de diferença entre os tipos tumorais pode ser explicada pela hipertrofia muscular nos pacientes com hiperandrogenismo isolado.

Algumas limitações do estudo estão relacionadas ao tamanho amostral, devido à raridade dos casos de TAC. Adicionalmente, por ter caráter retrospectivo, a qualidade das informações registradas foi comprometida, impedindo análise estatística mais robusta. Apesar disso, este estudo avaliou o desenvolvimento puberal e o crescimento de uma das maiores coortes de pacientes pediátricos com TAC. A maior contribuição foi a identificação, pela primeira vez, de frequência elevada de distúrbios puberais após a ressecção tumoral.

Em conclusão, um dos efeitos tardios mais frequentes em pacientes com TAC na infância é o desenvolvimento de PPC ou PRP. Esse achado ressalta a importância do seguimento clínico regular por longo tempo dos pacientes com TAC após a cirurgia. Nesses pacientes, o seguimento deve não apenas focar na detecção precoce de recidiva ou metástases, mas também na identificação de outras alterações no desenvolvimento da criança, que podem surgir devido à exposição hormonal excessiva.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao Prof. Dr. Fabio Carmona, pelo ensino do uso dos *softwares* de análise, e ao Dr. Davi C. Aragon, pela orientação da análise estatística.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Candida M, Villares B, Martin RM, et al. An Inherited Mutation Outside the Highly Conserved DNA-Binding Domain of the p53 Tumor Suppressor Protein in Children and Adults with Sporadic Adrenocortical Tumors. *JCEM*. 2001;86(10):4970–3.
2. Ribeiro R, Pinto E, Zambetti G, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(1):37–43.
3. Antonini SR, Cavalcanti MM, Leal LF. Pediatric adrenocortical tumors: diagnosis, management and advancements in the understanding of the genetic basis and therapeutic implications. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9(5):445–64.
4. Savage M, Scommegna S, Carroll P, Ho J, Monson J, Besser G, et al. Growth in Disorders of Adrenal Hyperfunction. *Horm Res*. 2002;58(suppl 1):39–43.
5. Magiakou M. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;(Suppl 3):484–9.
6. Moreira A, Veríssimo J, Foss M, Iazigi N, Maciel L, Pimenta W, et al. Pubertal maturation of the LH stimulatory response to clomiphene citrate in congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol*. 1982;17:441-447.
7. Fuqua J. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol*. 2013;98(6):2198–207.
8. Brito V, Spinola-Castro A, Kochi C, Kopacek C, Silva P, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab [Internet]*. 2016;60(2):163–72.

9. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True Precocious Puberty Following Treatment of a Leydig Cell Tumor: Two Case Reports and Literature Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2015;3(11):3–7.
10. Lee P, Winter R, Green O. Virilizing Adrenocortical Tumors in Childhood: Eight Cases and a Review of the Literature. *Pediatrics*. 1985;76(3):437–44.
11. Salt A, Savage M, Grant D. Growth Patterns after Surgery for Virilising Adrenocortical Adenoma. *Arch Dis Child*. 1992;67:234–6.
12. Kim MS, Yang EJ, Cho DH, Hwang PH, Lee D. Virilizing Adrenocortical Carcinoma Advancing to Central Precocious Puberty after Surgery. 2015;150–3.
13. Hauffa BP, Roll C, Mühlenberg R, Havers W. Growth in Children with Adrenocortical Tumors. *Klin Pädiatr*. 1991;203:83–7.
14. Valerio G, Spagnuolo M, Muzzi G, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Adrenocortical Tumor in a Boy: Final Height is Not Impaired Despite a Severe Advancement of Bone Age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:1061–3.
15. Breidbart E. Pubertal Outcome in a Female with Virilizing Adrenocortical Carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):503–9.
16. Ribeiro R, Neto R, Schell M, Lacerda L, Sambaio G, Cat I. Adrenocortical Carcinoma in Children: a Study of 40 Cases. *J Clin Oncol*. 1990;8(1):67–74.
17. Wolthers O, Cameron F, Scheimberg I, Honour J, Hindmarsh P, Savage M, et al. Androgen Secreting Adrenocortical Tumours. *Arch Dis Child*. 1999;80:46–50.
18. Schmitt-Lobe, MC. Estatura final de 31 pacientes operados por tumor do córtex adrenal quando crianças e adolescentes [tese de doutorado]. Curitiba, PR: Universidade Federal do Paraná; 2007.
19. Mastellaro, MJ. Avaliação do crescimento e sinais clínicos de secreção de

corticosteróides facilitam a detecção precoce de tumores adrenocorticais na infância [tese de doutorado]. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas; 2016.

20. Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson Jr RN, et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes.* 2005;29:1-8.

**Tabela 1. Características demográficas e clínicas das crianças e adolescentes com TAC atendidas no HC-FMRP-USP**

Características	Total (N=50)	Distúrbios puberais		Puberdade normal (N=15)
		PPC (N=10)	PRP (N=5)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	16 (32)	5 (50)	0	8 (53,3)
Feminino	34 (68)	5 (50)	5 (100)	7 (46,7)
<b>Cor</b>				
Branco	43 (86)	8 (80)	5 (100)	15 (100)
Não branco	7 (14)	2 (20)	0	0
<b>Idade de diagnóstico, meses</b>	24,5 (5,2 – 192,2)	35,9 (9,9 – 84,9)	39,97 (5,2 – 109,8)	23,6 (9,5 – 186,7)
<b>Duração dos sintomas até o diagnóstico, meses</b>	6 (1 – 60)	5 (2 – 24)	12 (1 ; 15)	6 (1,5 – 18)
<b>Características clínicas</b>				
Pubarca	45 (90)	4 (40)	0	7 (46,7)
Macrogenitossomia	11 (68,8)	3 (30)	0	6 (40)
Clitorimegalia	22 (64,7)	4 (40)	4 (80)	4 (26,7)
Acne	18 (36)	3 (30)	5 (100)	8 (53,3)
Odor axilar	14 (28)	2 (20)	3 (60)	3 (20)
Agressividade	14 (28)	4 (40)	1 (20)	3 (20)
Hipertrofia muscular	14 (28)	3 (30)	0	5 (33,3)
Voz grave	12 (24)	2 (20)	1 (20)	2 (13,3)
Ganho de peso	10 (20)	1 (10)	0	1 (6,7)
Pletora facial	7 (14)	1 (10)	1 (20)	1 (6,7)
Aumento da oleosidade da pele	4 (8)	1 (10)	0	0
Irritabilidade	4 (8)	0	0	0
Massa abdominal	3 (6)	1 (10)	1 (20)	0
Dor abdominal	3 (6)	0	0	0
<b>Estágio puberal, pelos pubianos</b>				
P1	5(10)	1 (10)	1 (20)	1 (6,7)
P2	14 (28)	2 (20)	1 (20)	6 (40)
P3	18 (36)	5 (50)	1 (20)	7 (46,7)
P4	9 (18)	1 (10)	1 (20)	1 (6,7)
P5	4 (8)	1 (10)	1 (20)	0
<b>Tipo tumoral</b>				
Virilizante	11 (22)	4 (40)	2 (40)	2 (13,3)
Misto	39 (78)	6 (60)	3 (60)	13 (86,7)
<b>Estágio tumoral (IPACTR)</b>				
I	31 (62)	6 (60)	4 (80)	9 (60)
II	4 (8)	1 (10)	1 (20)	2 (13,3)
III	10 (20)	3 (30)	0	3 (20)
IV	5 (10)	0	0	1 (6,7)
<b>Quimioterapia</b>	15 (30)	5 (50)	0	4 (26,7)
<b>Recidiva</b>	13 (26)	4 (40)	0	3 (20)
<b>Óbito</b>	6 (12)	1 (10)	0	1 (6,7)
<b>Perda de seguimento</b>	10(20)	3 (30)	0	1 (6,7)
<b>Alta após 10 anos</b>	12(24)	4 (40)	0	7 (46,7)
<b>História familiar de TAC</b>	6 (12)	0	0	2 (13,3)
<b>Tempo de seguimento, meses</b>	81,05 (1,7 – 311,1)	125,5 (4,37 – 206,7)	118,1 (35,5 – 245)	173,8 (9,3 – 230,1)
<b>Nível de S-DHEA, µg/dL</b>	763 (113 – 4950)	915 (165 – 1600)	910 (408 – 3968)	658 (230 – 2820)
<b>Escore-z da estatura</b>	0,51 (-3,75 – 3,74)	1,83 (-1,22 – 2,73)	0,26 (-1,96 – 1,73)	1,2 (-3,75 – 2,11)
<b>Escore-z do IMC</b>	1,51 (-0,65 – 5,22)	1,76 (-0,32 – 5,22)	0,02 (-0,51 – 1,13)	1,67 (0,12 – 3,24)
<b>Mutação p53 R337H</b>				
Sim	34 (68)	6 (60)	2 (40)	11 (73,3)
Não	5 (10)	1 (10)	3 (60)	1 (6,7)
Sem análise	11 (22)	3 (30)	0	3 (20)

**Tabela 1.**

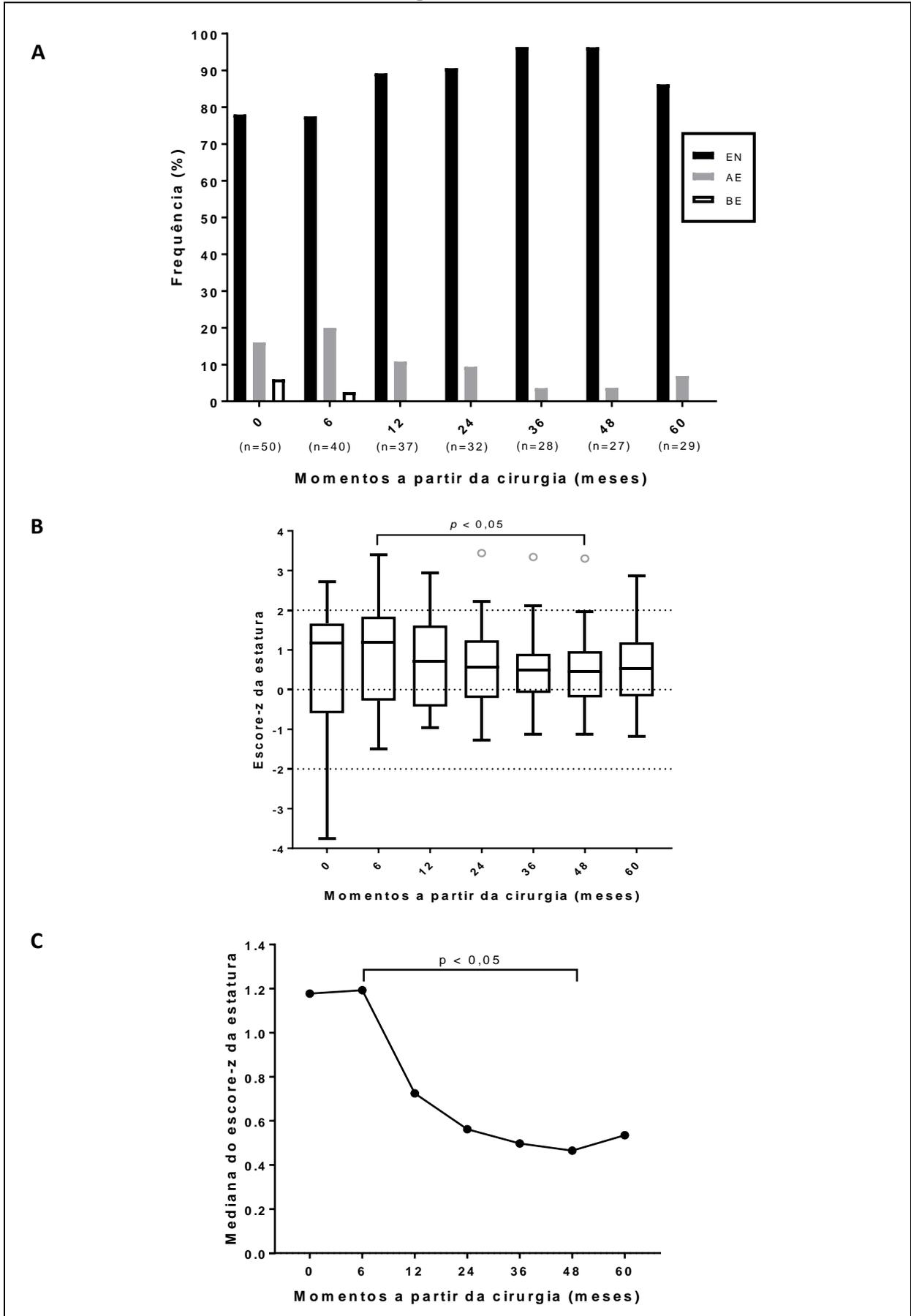
As variáveis quantitativas são expressas em mediana (amplitude) e as variáveis qualitativas são expressas como número de pacientes, *n* (%). TAC: Tumor adrenocortical. PPC: Puberdade precoce central. PRP: Puberdade rapidamente progressiva. IMC: Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>). S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona. Estágio tumoral segundo o IPACTR (*International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry*).

**Tabela 2. Possíveis preditores de risco de desenvolvimento de PPC em crianças com TAC.**

Variáveis	Exposição	PPC	Puberdade Normal	N	%	RR	IC 95%
Sexo	<b>F</b>	5	7	12	41,67	1,08	[0,41 ; 2,83]
	<b>M</b>	5	8	13	38,46		
Idade ao diagnóstico de TAC	<b>≥ 4 anos</b>	4	3	7	57,14	1,71	[0,69 ; 4,28]
	<b>&lt;4 anos</b>	6	12	18	33,33		
Duração dos sintomas de TAC	<b>≥ 12 meses</b>	2	3	5	40,00	1	[0,3 ; 3,32]
	<b>&lt; 12 meses</b>	8	12	20	40,00		
Grau de virilização pelo TAC	<b>&gt; P2</b>	7	8	15	46,67	1,56	[0,52 ; 4,63]
	<b>≤ P2</b>	3	7	10	30,00		
Nível de S-DHEA	<b>≥ 500 ug/dL</b>	5	7	12	41,67	1,25	[0,4 ; 3,91]
	<b>&lt; 500 ug/dL</b>	3	6	9	33,33		
Escore-z de estatura ao diagnóstico	<b>≥ 2</b>	5	1	6	83,33	3,17	[1,38 ; 7,29]
	<b>&lt; 2</b>	5	14	19	26,32		
Δ de IO ao diagnóstico	<b>≥ 12 meses</b>	6	6	12	50	1,75	[0,48 ; 6,43]
	<b>&lt; 12 meses</b>	2	5	7	28,57		
Tipo tumoral	<b>Virilizante</b>	4	2	6	67	2,11	[0,88 ; 5,04]
	<b>Misto</b>	6	13	19	31,58		
Estágio tumoral	<b>Não I</b>	4	6	10	40,00	1	[0,38 ; 2,66]
	<b>I</b>	6	9	15	40,00		
Recidiva/ metástase	<b>Sim</b>	4	3	7	57,14	1,71	[0,69 ; 4,28]
	<b>Não</b>	6	12	18	33,33		

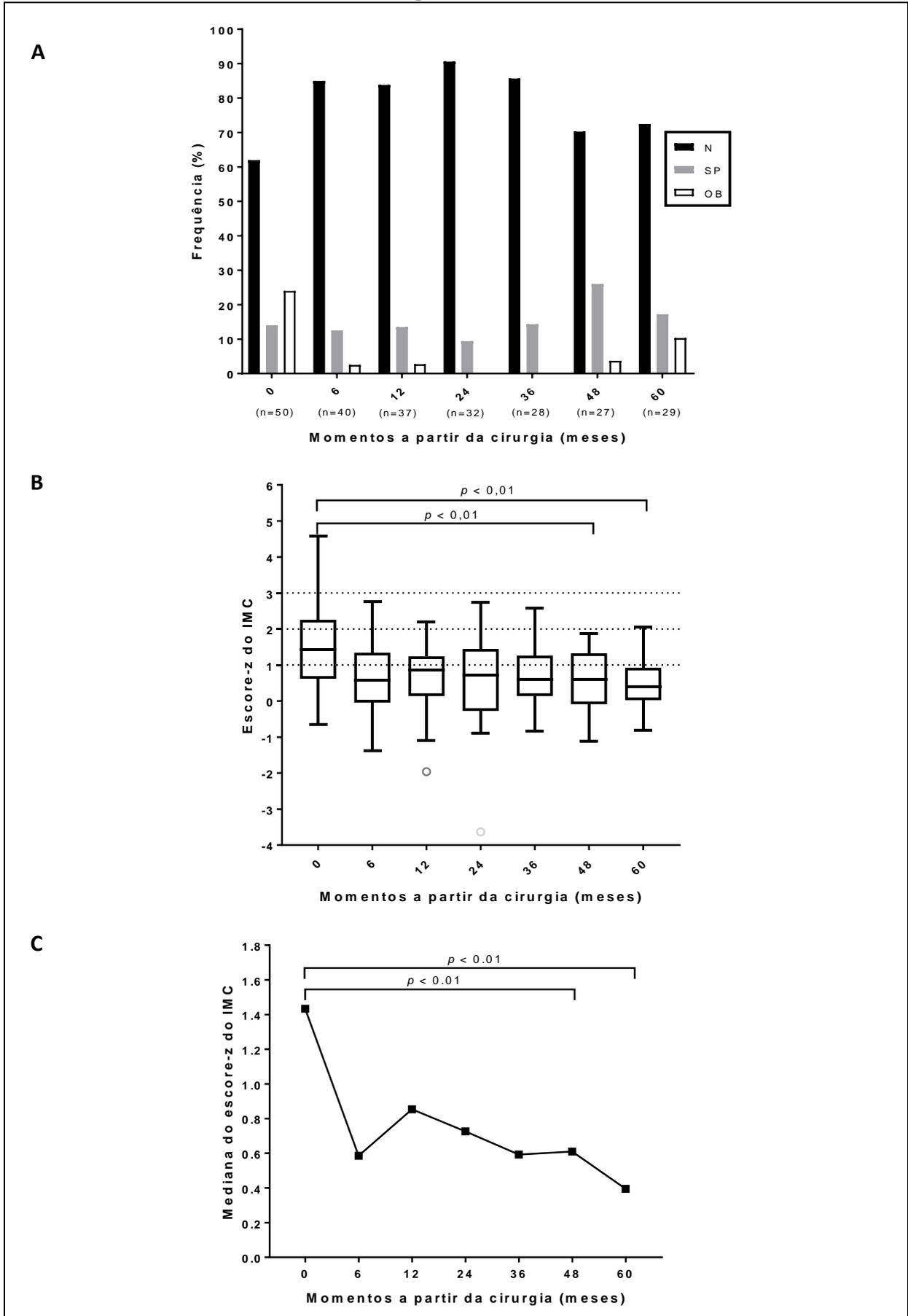
PPC: Puberdade precoce central. RR: risco relativo.

Figura 1



**Figura 1. A)** Estatura de todos os pacientes a partir da cirurgia. EN: estatura normal, AE: alta estatura e BE: baixa estatura. **B)** Estatura dos 23 pacientes com todas as aferições por momento. Diferenças são observadas entre os 6 meses e 4 anos após a cirurgia (Teste de Friedman;  $p < 0,05$ ) **C)** Evolução da estatura dos 23 pacientes com todas as aferições a partir da cirurgia. Observa-se aumento da estatura durante os 6 primeiros meses após a cirurgia, com posterior diminuição do crescimento ao longo do tempo.

Figura 2



**Figura 2. A)** Estado nutricional de todos os pacientes a partir da cirurgia. N: normal, SP: sobrepeso e OB: obesidade. O número de pacientes com obesidade diminui após a cirurgia. **B)** IMC dos 22 pacientes com todas as aferições por momento. Diferenças são observadas entre o diagnóstico e após 4 e 5 anos da cirurgia (Teste de Friedman;  $p < 0,01$ ) **C)** Evolução do IMC dos 22 pacientes com todas as aferições a partir da cirurgia. Observa-se que após a cirurgia o IMC diminui até atingir a normalidade.