

Aula on line
Doutorandos do Sexto-Ano
FMRP-USP
2014

PUBERDADE PRECOCE

Sonir R. Antonini

antonini@fmrp.usp.br

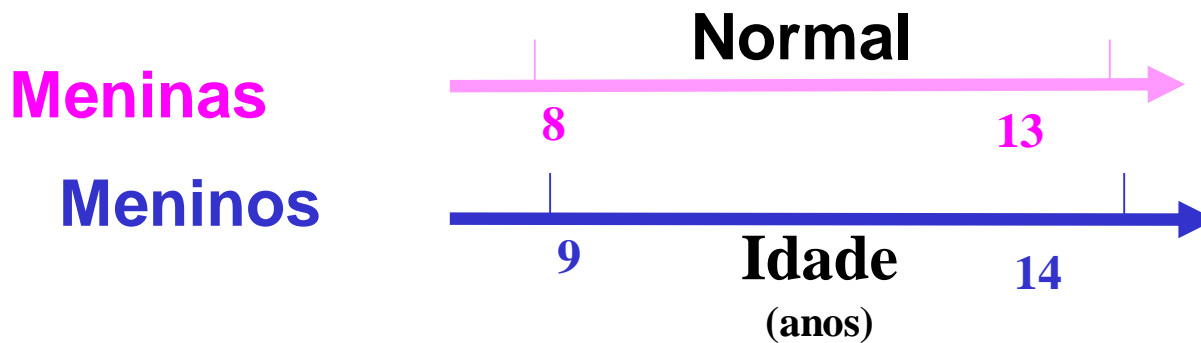
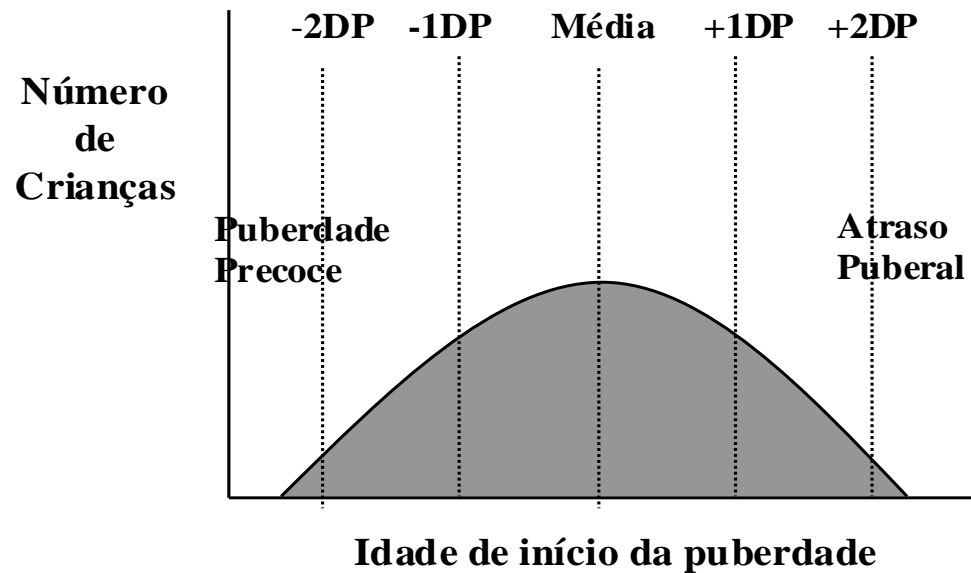
Endocrinologia da Criança e do Adolescente
Departamento de Puericultura e Pediatria





**O que há de
incomum nesta
imagem?**

Puberdade: Fisiológica ou Anormal ?



Precoce

PUBERDADE PRECOCE:

QUEM INVESTIGAR

- **Caracteres Sexuais Secundários em meninos < 9 anos.**
- **Caracteres sexuais secundários em meninas < 8 anos.**

(< 7 anos ??? – Herman-Giddes et al. 1999)

- **Menina < 9 anos com menarca, puberdade rapidamente progressiva e / ou acompanhada de alterações neurológicas.**

**Dependente de gonadotrofinas
(central):**

- Envolve a ativação do eixo H-H-G

PUBERDADE PRECOCE: CAUSAS

Independente de gonadotrofinas (periférica):

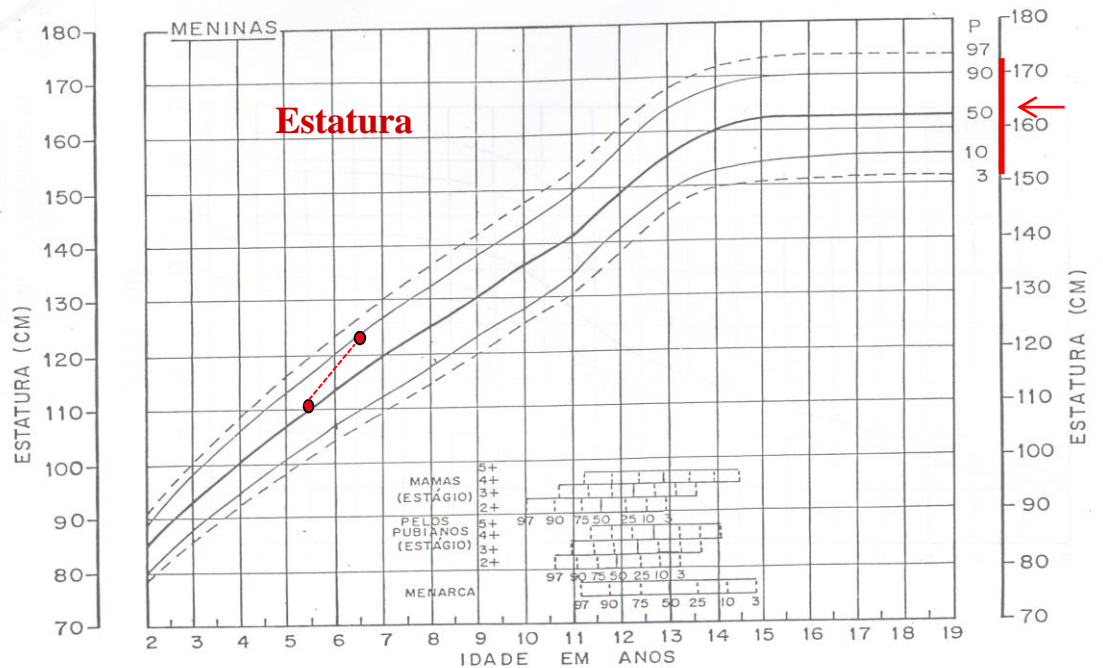
- Origem adrenal (+ comum)
- Origem Gonadal (sem estímulo de LH e FSH)

Puberdade: Casos Clínicos

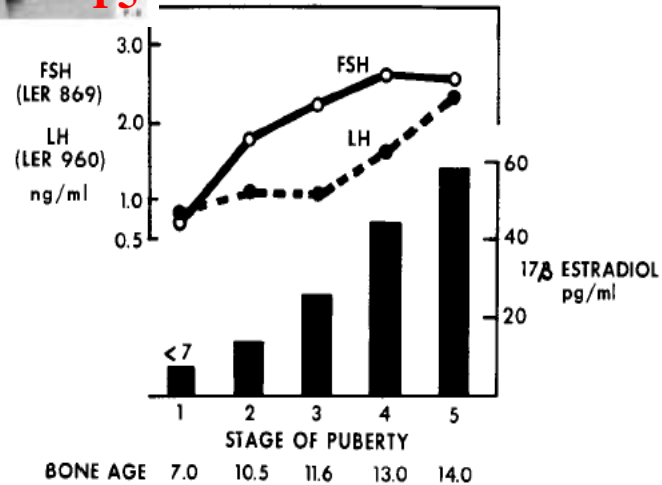
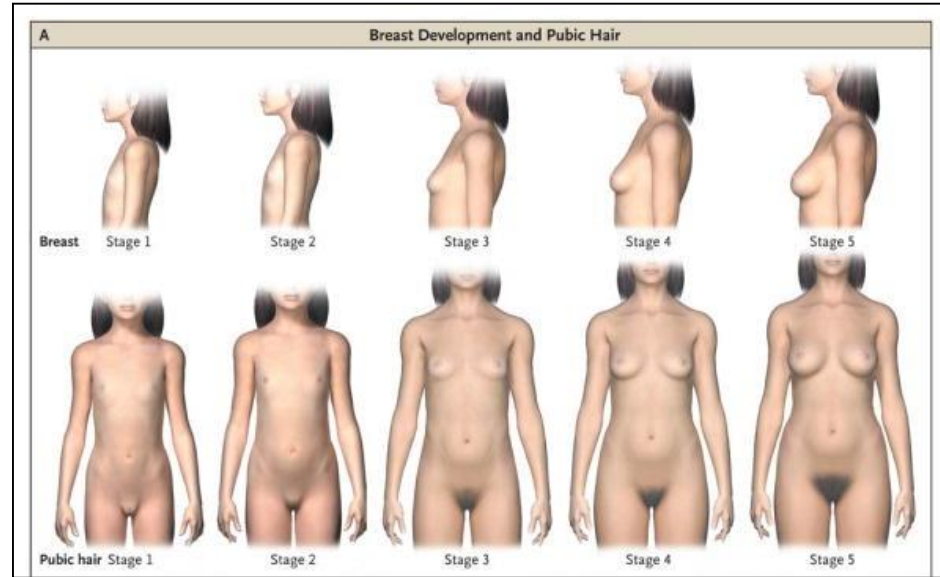
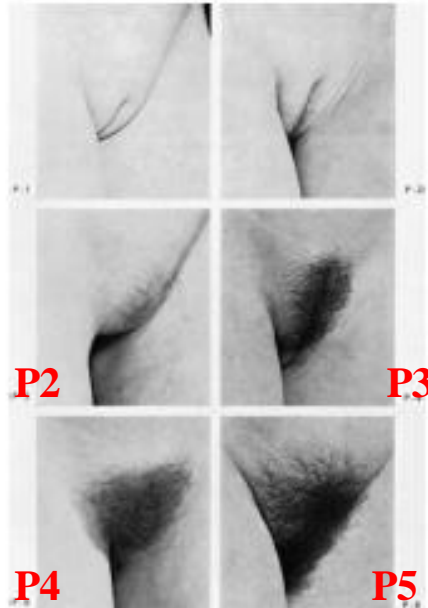
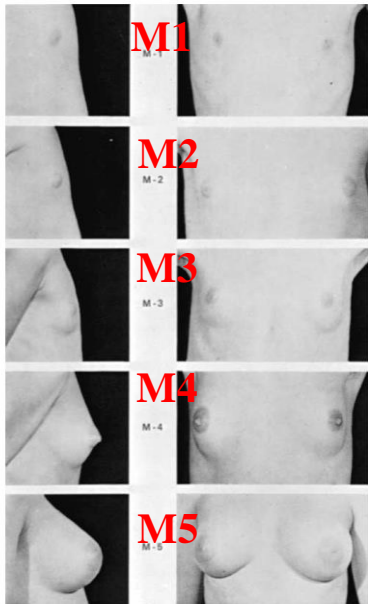
Paciente 1:

Menina (I.S.B.), 6,7 anos, branca, previamente hígida, telarca há 6 meses, sem menarca, sem antecedentes familiares de distúrbio puberal. Sem consanguinidade.

Ex. Físico: M3P1



Características Sexuais Secundárias Femininas: Estadiamento Puberal



Paciente 1: Avaliação Diagnóstica

- Idade óssea: 10 anos

- LH: 0,2 mUI/mL (VR < 0,6)

- FSH: 1,7 mUI/mL (VR < 5)

- Estradiol: 26 pg/mL (VR < 20)

Próxima Etapa ?

- LH após GnRH (pico): 14,7 mUI/mL (VR < 6,9)

Próxima Etapa ?

- RNM encéfalo: sem alterações

- Diagnóstico: PPC idiopática

- Tratamento: Análogo de GnRH (Leuprorelina, 11,25 mg, 3/3 meses)



Take Home Message

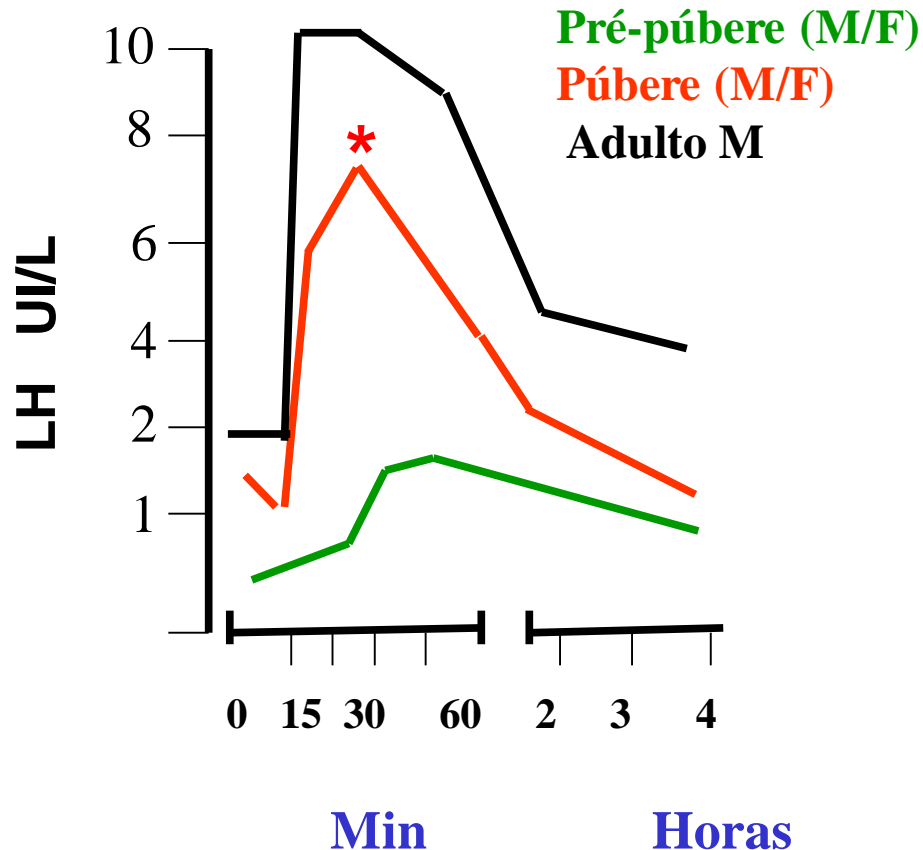
PPC: DIAGNÓSTICO

- **O diagnóstico de PPC é primariamente clínico !**
- **A avaliação laboratorial deve confirmar seu diagnóstico baseado em dados clínicos.**

Diagnóstico Laboratorial

- Idade óssea avançada
- LH basal em concentração puberal
- LH pós-estímulo com GnRH

LH pós-estímulo com GnRH: padrão ouro



Brito *et al.*, 1999

* PPC
Pico de LH após GnRH

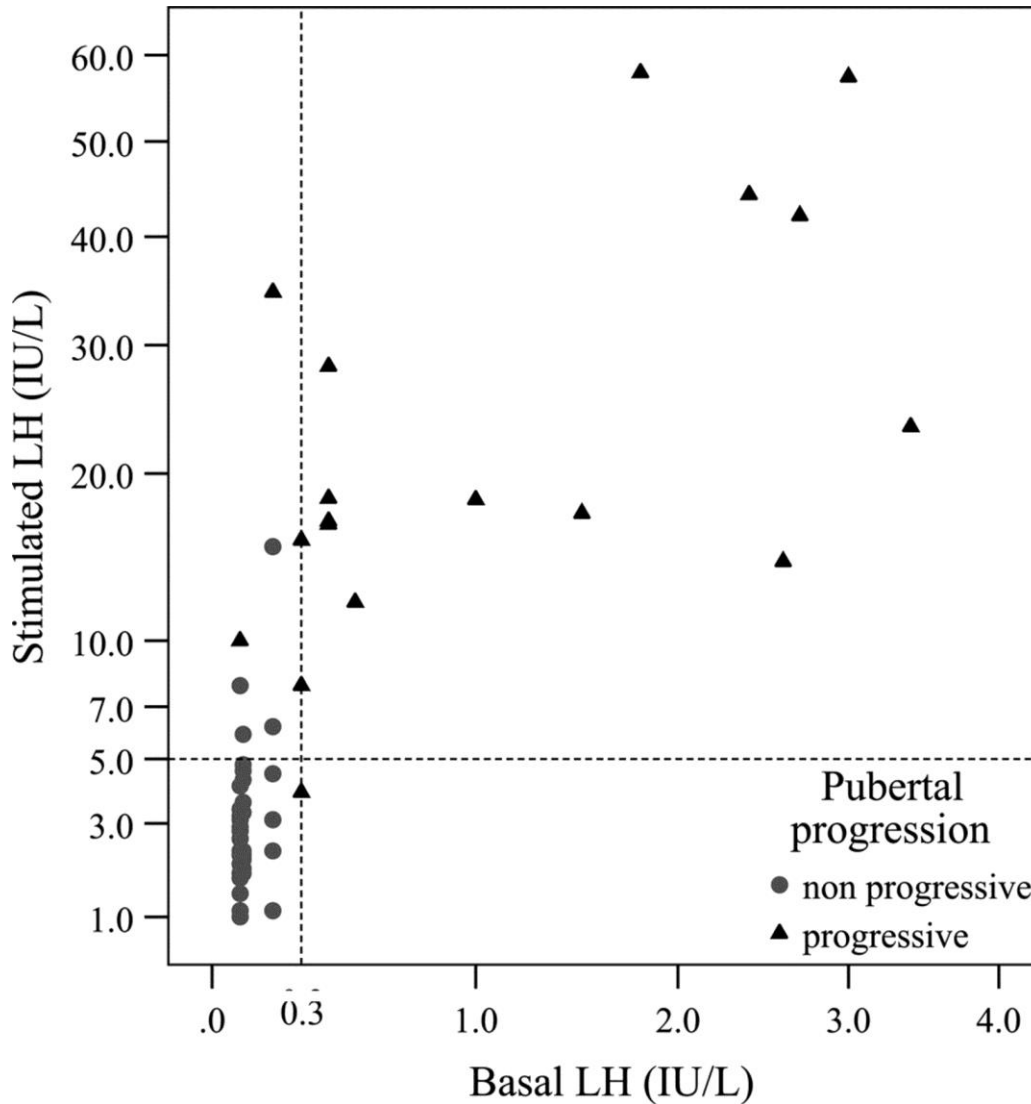
Meninas > 6,9 UI/L

Meninos > 9,6 UI/L

(92% SENS. e ESPECIF.)

ATENCAO: NOS ENSAIOS ATUAIS, POR MEIO IQMA OS VALORES SAO MENORES (M2 – LH PICO > 4 ou 5 ???)

LH basal (IFMA)



n= 57 meninas

Basal: cut off = 0,3 IU/L

Estimulado: cut off= 5 IU/L

Harrington J et al. Arch Dis Child
doi:10.1136/archdischild-2013-304414

ATENCAO: NOS ENSAIOS ATUAIS (Imuniquimioluminescência- IQMA) OS VALORES de LH SAO MENORES (M2 \geq 0,3)

Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofinas (CENTRAL)

- **Idiopática (Familiar: 5 a 25% dos casos)**
- **Secundária (causada por lesões hipotalâmicas / SNC)**
 - Tumores do SNC: hamartomas hipotalâmicos, gliomas óptico, etc
 - Processos inflamatórios: encefalites, meningites, etc.
 - Trauma craniano
 - Hidrocefalia / Mielomeningocele
 - Lesão vascular
 - Irradiação craniana
 - Asfixia perinatal

IMAGEM = RNM →

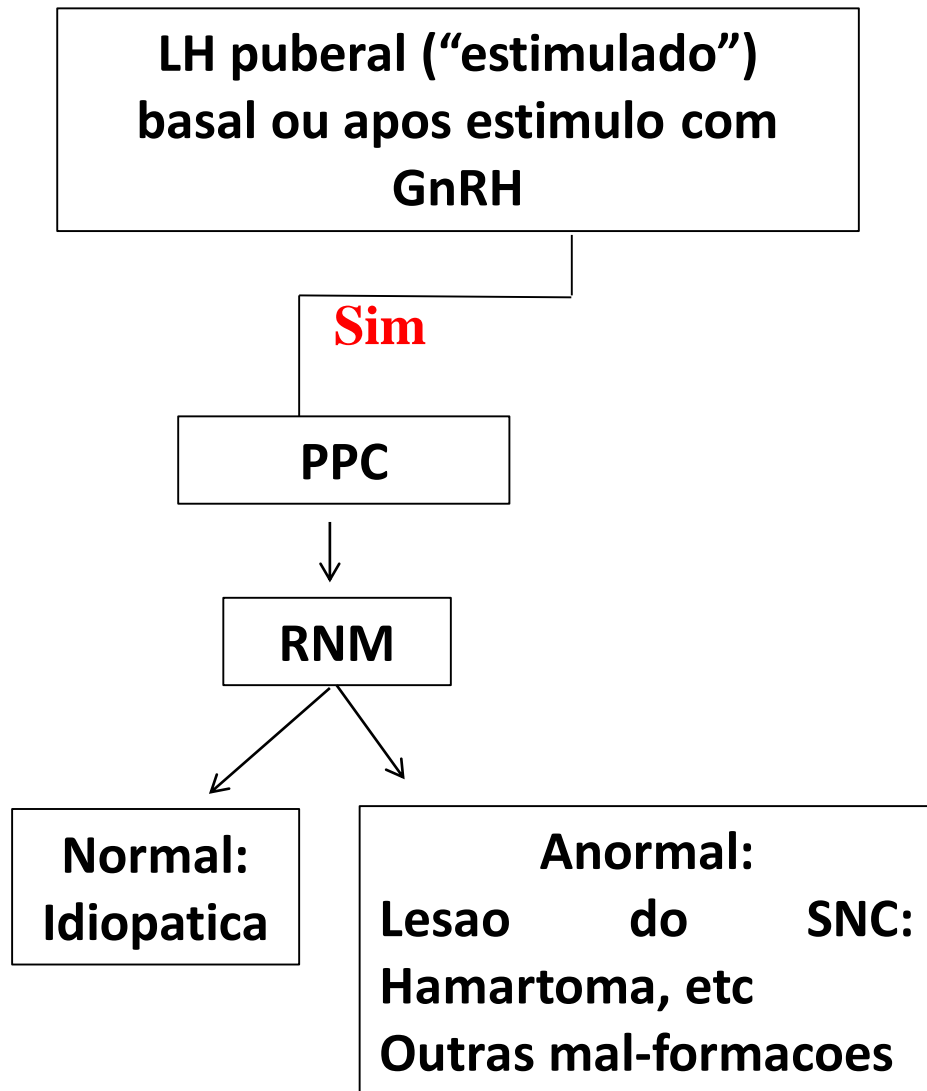
Avaliação da Etiologia

Puberdade Precoce Central Secundária:

Tumor ou anormalidades do SNC

- **Geralmente em pacientes mais jovens (< 6 anos)**
- **Mais freqüente em meninos (>25%) do que em meninas (<10%)**
- **Concentrações muito elevadas de esteróides sexuais**
- **“Hiperresposta” do LH ao GnRH**

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINAS COM TELARCA PRECOCE



Quadro clínico na puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (CENTRAL)

Sexo feminino

- Aumento mamas, pequenos lábios
- Alterações mucosa vaginal
- Pubarca
- Menarca
- Útero e ovários aumentados
- Velocidade de crescimento aumentada
- Avanço da idade óssea
- Alteração do comportamento



5 anos



Padrão de desenvolvimento puberal semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém precoce e acelerado.

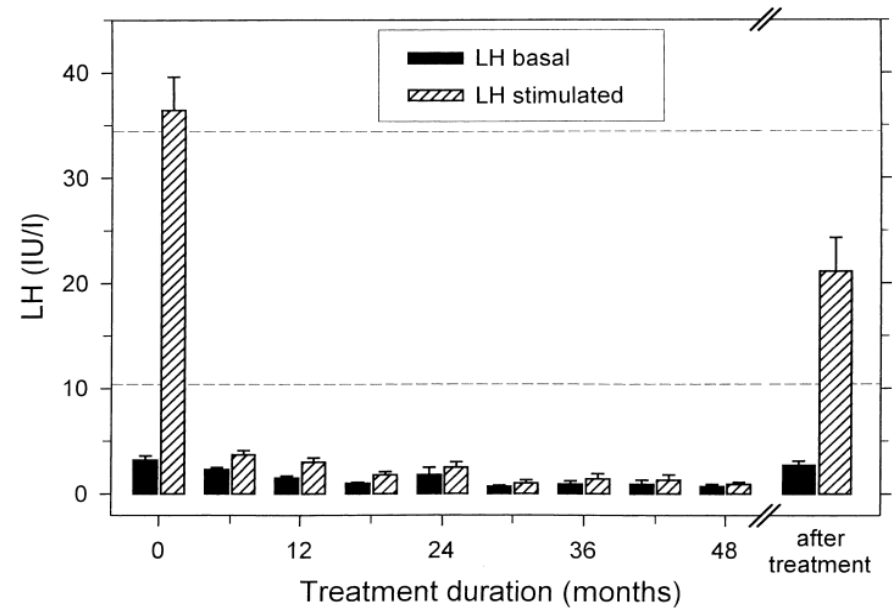
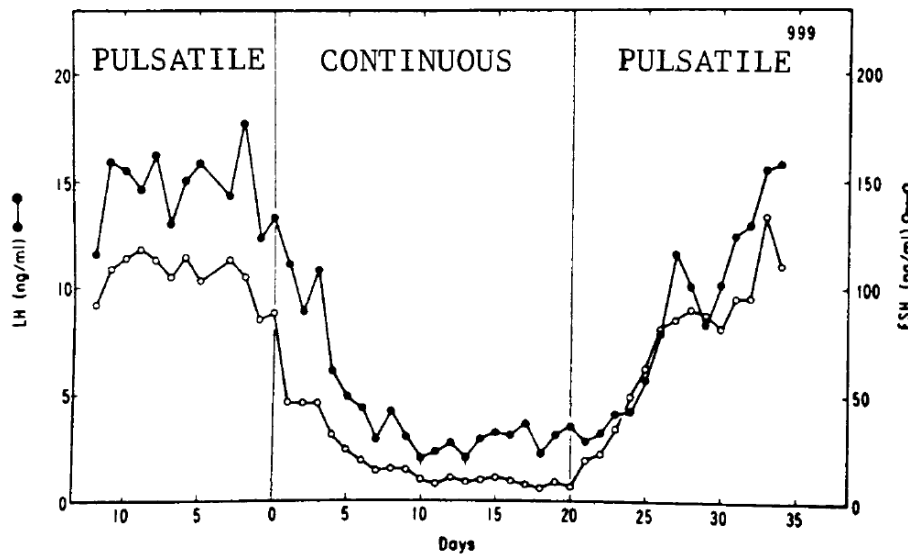
Tratamento da PPC

Objetivos do tratamento:

- **Detecção e tratamento de lesões do SNC**
- **Retardar a maturação sexual até a idade normal da puberdade**
- **Regressão dos caracteres sexuais secundários**
- **Retardar maturação óssea para permitir estatura final normal**
- **Prevenção de alterações psicológicas, abuso sexual e de gravidez precoce**
- **Diminuir o risco de câncer de mama associado a menarca precoce**

Tratamento da Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofinas

Agonistas do GnRH – *Down regulation*



PPC - Tratamento

Medicação utilizada:

- **Leuprorrelina: 3,75 mg / mês**

- **Leuprorrelina: 12,75 mg / trimestral:**

Eficácia semelhante à dose mensal

Menor nº de injeções

Custo semelhante ou menor

(Carel et al., JCEM 2002)

- **Triptorrelina : 3,75 mg / mês**

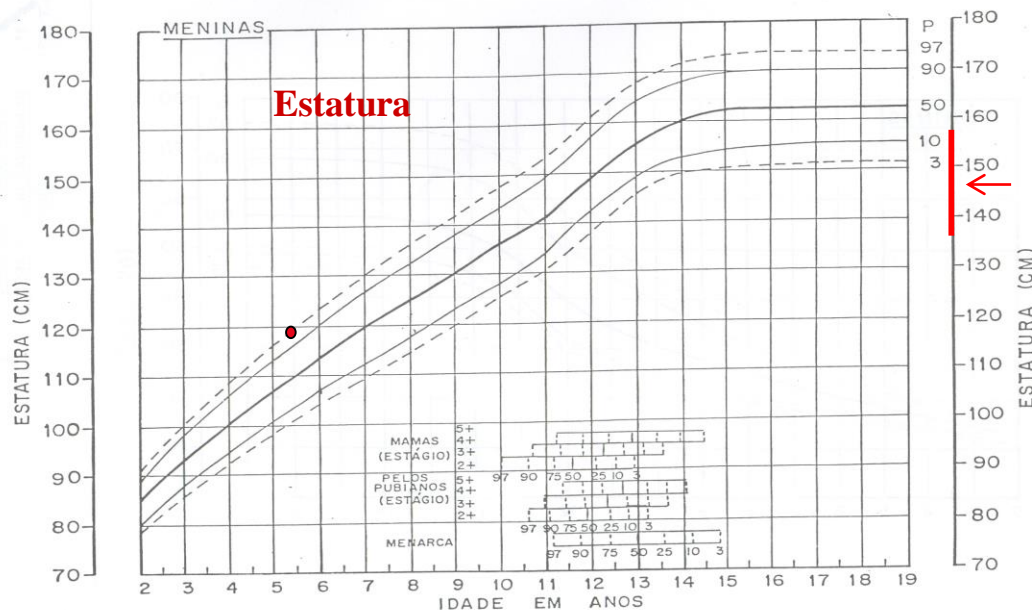
Paciente 2

Puberdade: Casos Clínicos

Paciente 2:

Menina 5.5 anos, telarca há 1 ano, sem pubarca, menarca ha 3 meses (2 ciclos), “alta” e “cresce muito” desde os primeiros anos de vida.

HF: menarca materna aos 12 e irmã com telarca aos 9 anos consanguinidade.



- Idade óssea: 6a9m

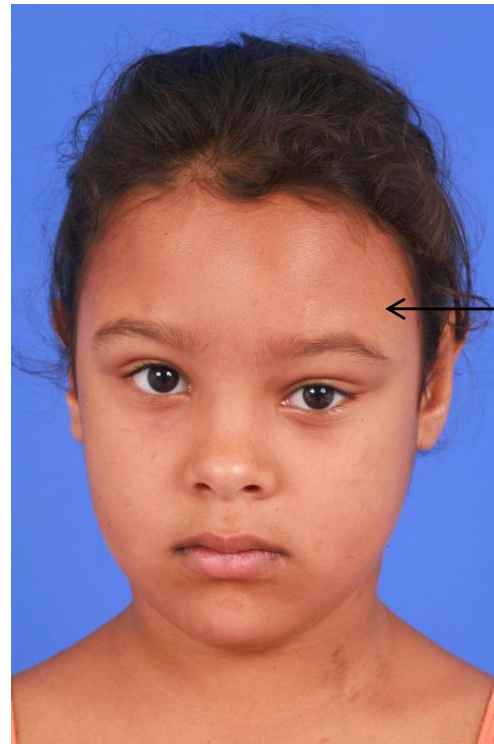
- LH: $< 0,24$ mUI/mL (VR $< 0,6$)

- FSH: $0,6$ mUI/mL (VR < 5)

- Estradiol: 40 pg/mL (VR < 20)



Paciente 2: **Exame Físico**



HD: síndrome de McCune-Albright ?

Paciente 2:

Avaliação de Doenças Associadas

Doença óssea:

Rx e Cintilografia óssea:
displasia fibrosa polioestótica (face e MMII)

Hiperparatireoidismo:

Ca T: 10,8 mEq/L Ca I: 1,26 mEq/L FA: **851** U/L (↑) PTH: 36 pg/mL

Hipertireoidismo:

TSH: **0,007** mUI/mL T4L: 1,8 ng/mL

Tumores Hipofisários

RNM sela túrcica: sem alterações

Prolactina: 24 ng/mL

IGF-1: 320 ng/mL

Cortisol pos-1mg: < 1,8 ug/dL

Doença Hepática

TGO, TGP e gama GT: normais

Paciente 3:

Puberdade: Casos Clínicos

Paciente 3:

- Menina (C.G.T.), 4.5 anos, telarca há 1 mês, sem pubarca ou menarca.
- Episódio semelhante há alguns meses, com involução espontânea após algumas semanas.
- HF: Sem consanguinidade ou antecedentes familiares .

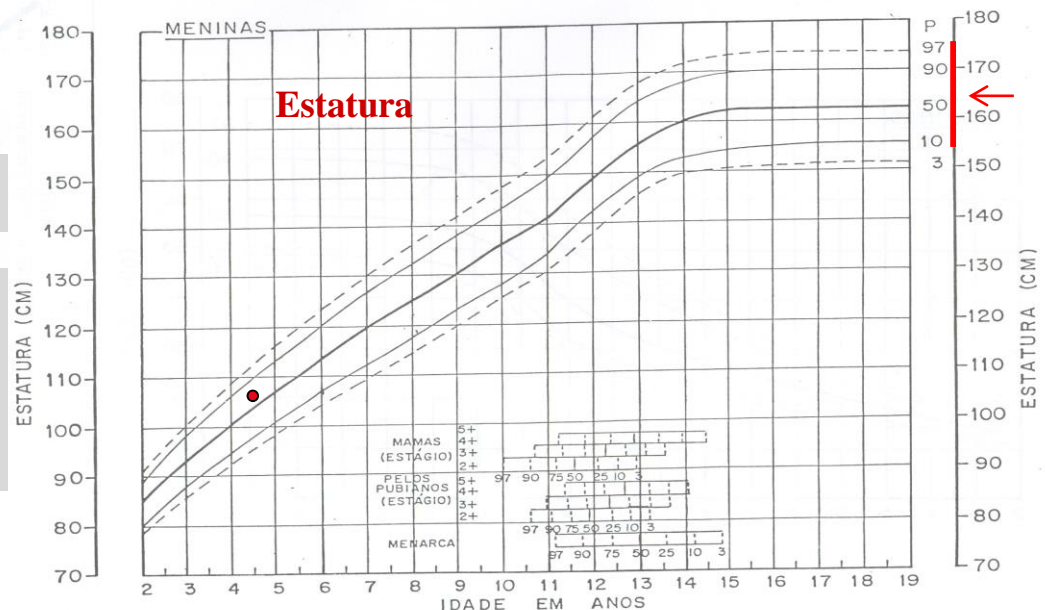
• Tanner: M3P1

• Idade óssea: 5a

• LH: 0,3 mUI/mL (VR < 0,6)

• FSH: < 0,38 mUI/mL (VR < 5)

• Estradiol: 141 pg/mL (VR < 20)



• **US pélvico:**

ovário direito = 1,2 cm³

Ovário Esquerdo = 9 cm³. Presença de cisto ovariano com 8 cm³.

Puberdade: Casos Clínicos

Paciente 3 - REAVALIAÇÃO (2 meses após)

- Idade Cronológica: 4,7 anos

- Tanner: M1P1

- LH: $< 0,24$ mUI/mL (VR $< 0,6$)
- FSH: $0,3$ mUI/mL (VR < 5)
- Estradiol: 21 pg/mL (VR < 20)

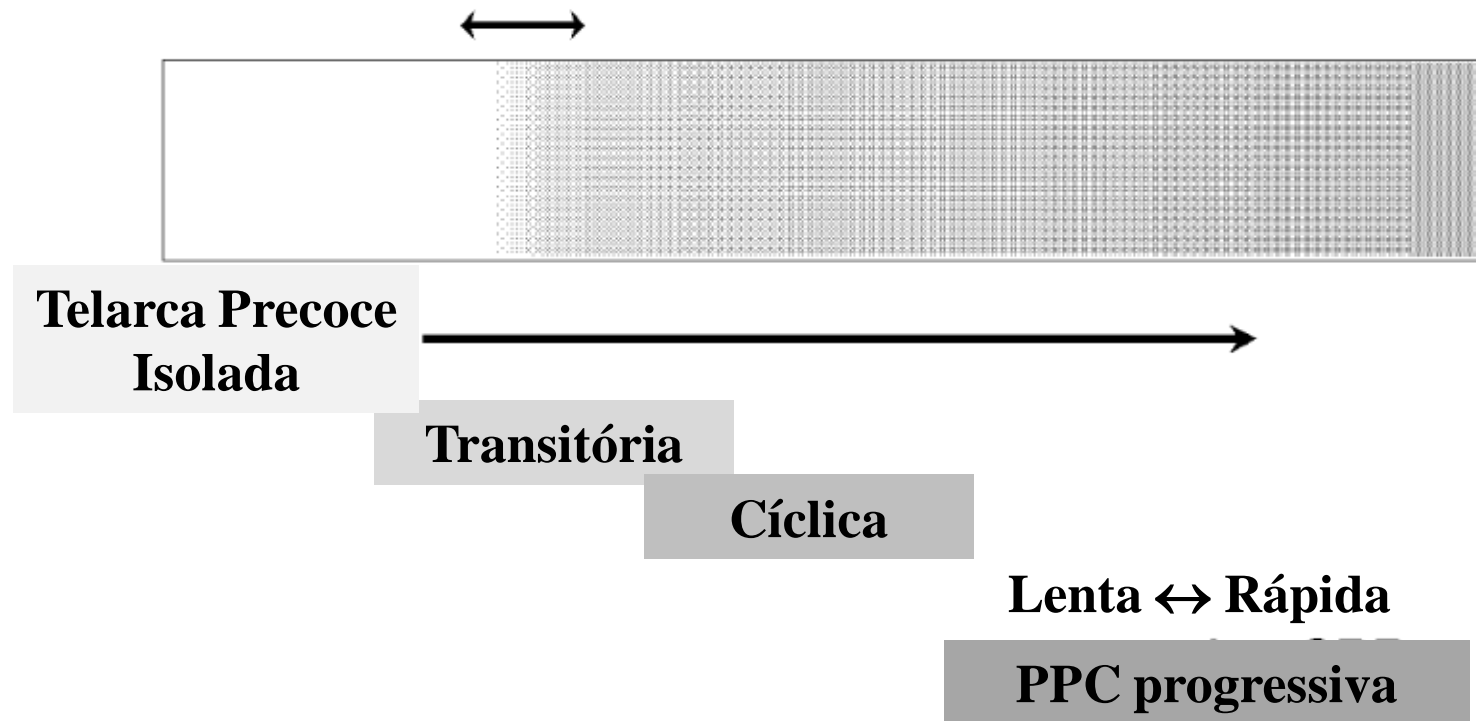
- **US pélvico:**
Ovário direito = $1,1$ cm³
Ovário Esquerdo = $0,6$ cm³.

HD: Cisto Ovariano com involução espontânea

Etiologia: Desconhecida

Telarca Precoce / Puberdade Precoce:

Espectro Clínico



Carl-Joachim Partsch, Sabine Heger and
Wolfgang G. Sippell

Clinical Endocrinology (2002) 56, 129–148

Review

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINAS COM TELARCA PRECOCE

LH puberal (“estimulado”)
basal ou apos estímulo com GnRH

Nao

Estradiol “elevado”
(puberal) **

Nao / ±

Sim

- Estrógenos / Estrógenos-like exógenos?
- Telarca Precoce Isolada (** seguimento clinico)

Mancha café com
leite: Sd. de
McCune-Albright

Estradiol muito elevado:

- Cistos Ovarianos
- Tumores Adrenais
- Tumores Ovarianos

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINAS
COM PUBARCA PRECOCE**

Puberdade: Casos Clínicos

Paciente 4:

Menina (MMS), 1,8 anos, branca, previamente hígida, pubarca há 6 meses, sem telarca, sem antecedentes familiares de distúrbio puberal. Sem consanguinidade entre os pais.

Ex. Físico: M1P3



Qual dado do exame físico da genitália externa ajuda no diagnóstico diferencial ?

Hipótese Diagnóstica: ?

MENINA COM PUBARCA PRECOCE

Diagnóstico Diferencial

Pubarca Precoce Idiopática (isolada) ?

- Diagnóstico de exclusão, na ausência de outras alterações clínicas (crescimento excessivo, Pubarca progressiva, virilização, etc)

?

Fonte Exógena

- Pais que uso de cremes/gel com andrógenos *

?

Hiperplasia Suprarrenal Congênita (21-OHD)

- Forma clássica: ambiguidade genital (fusão da rafe) e Pubarca aos 2-3 anos
- Forma não-clássica: sem ambiguidade genital; Pubarca aos 5-8 anos

?

TUMOR ?

- Pubarca progressiva, evolução rápida + virilização

- Suprarrenal ?
- Ovário ????

Paciente 4: Avaliação Diagnóstica

- Idade óssea: 3 anos
- DHEA-S: 745 ug/dL (VR < 60)
- Testosterona: 150 ng/dL (VR < 20)
- Androstenediona: 280 ng/dL (VR < 80)
- 17-OHP: 260 ug/dL (VR < 100)

O que chama a atenção nestes exames basais que ajudam no diagnóstico diferencial ?

Próxima Etapa ?

Paciente 4: Avaliação Diagnóstica

- Idade óssea: 3 anos
- DHEA-S: 745 ug/dL (VR < 60)
- Testosterona: 150 ng/dL (VR < 20)
- Androstenediona: 280 ng/dL (VR < 80)
- 17-OHP: 260 ug/dL (VR < 100)

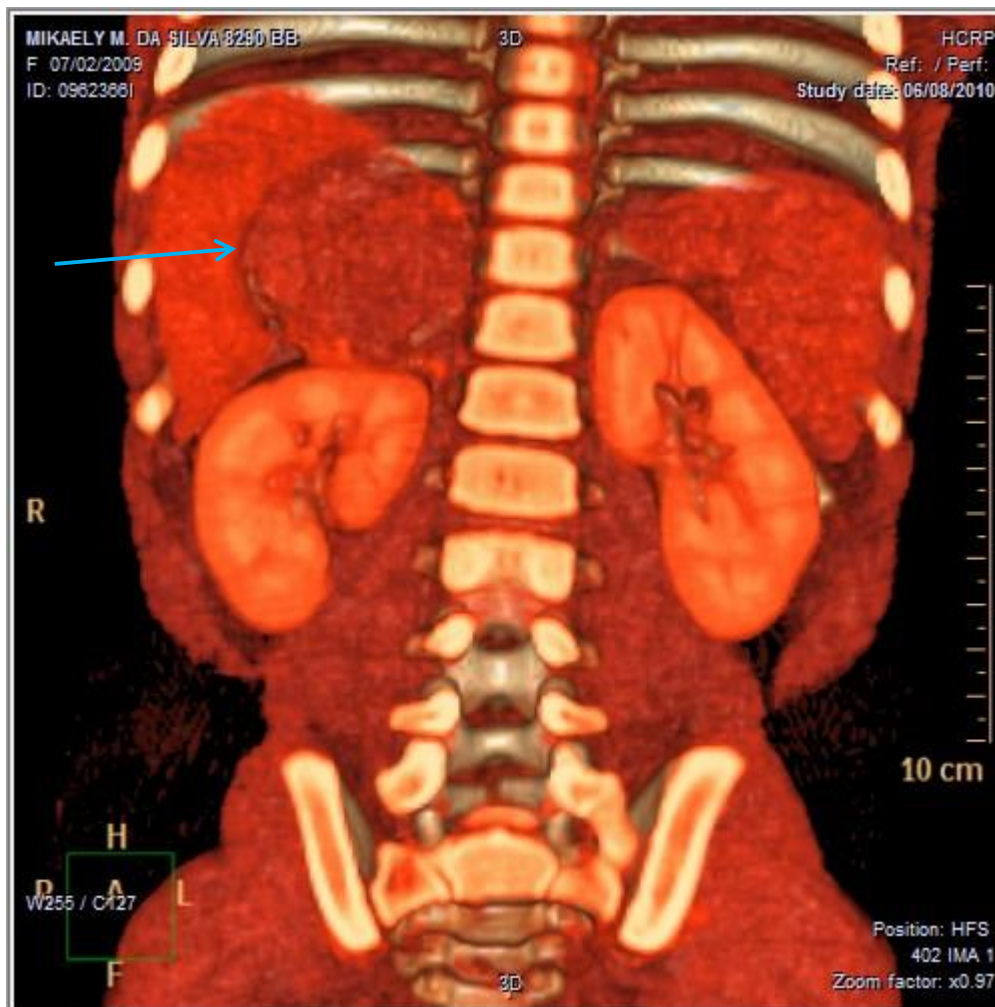
Próxima Etapa ?

APÓS TESTE DE SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA (5 dias - 2 mg / d)

- DHEA-S: 690 ug/dL (VR < 60)
- Testosterona: 168 ng/dL (VR < 20)
- Androstenediona: 254 ng/dL (VR < 80)
- 17-OHP: 214 ug/dL (VR < 100)

Próxima Etapa ?

Paciente 4: Avaliação Diagnóstica



Tratamento

- **Ressecção cirúrgica**

- **Laparotomia**

- Principal indicação para TAC pediátrico

(Tucci et al., 2005)

- **Quimioterapia**

- **Mitotane** (o-p DDD)

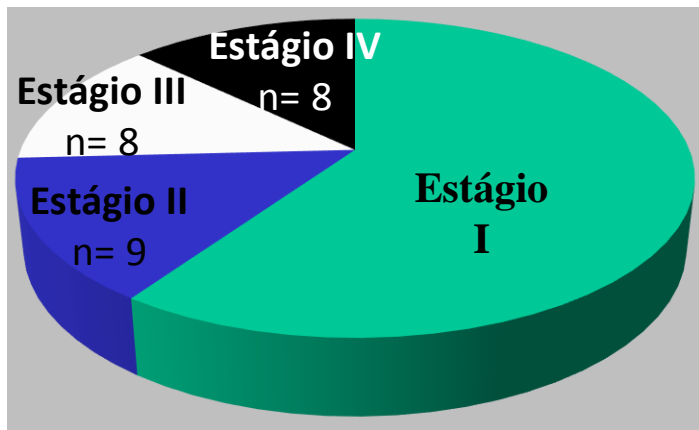
- Ineficiente para prolongar sobrevida (estágios III e IV)

- Quimioterapia Combinada

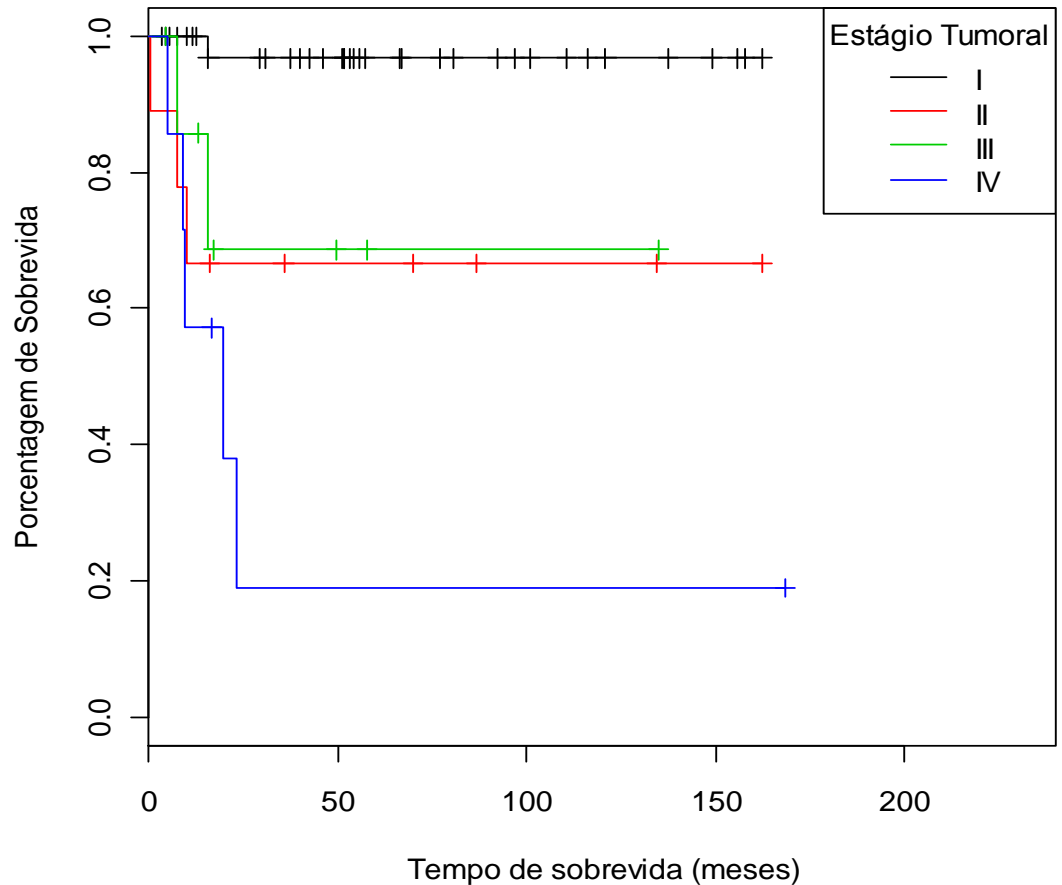
Sobrevida x Estágio Tumoral

- **Sobrevida total associa-se com Estágio Tumoral**

– Teste de Log-rank: $p < 0,0001$



Leal LF, Antonini SR et al. JCEM
2011



Sobrevida geral em pacientes com TAC de acordo com o estágio tumoral ao diagnóstico.

Paciente 4 - Dois anos após a cirurgia:



Paciente 5

- Menina
- 5,5 anos
- Pubarca ha 1 mês (Tanner P2)
- Sem outros sinais de hiperandrogenismo**
- Mamas (Tanner M1)
- Sem menarca
- Genitália externa feminina, típica, sem fusão ou clitorimegalia
- Estatura no P90, limite superior do canal familiar
- Velocidade de crescimento: 8 cm/ano
- Idade óssea: 7a10 meses

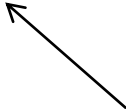
Paciente 5

Basal:

- Testosterona: 80 nd/dL (VR < 30)
- Androstenediona: 137 ng/dL (VR < 60)
- DHEAS: 42 ug/dL (VR < 80 ug/dL)
- 17-OHP: 910 ng/dL (VR < 100)

Hipótese Diagnóstica: ?

Conduta: ?



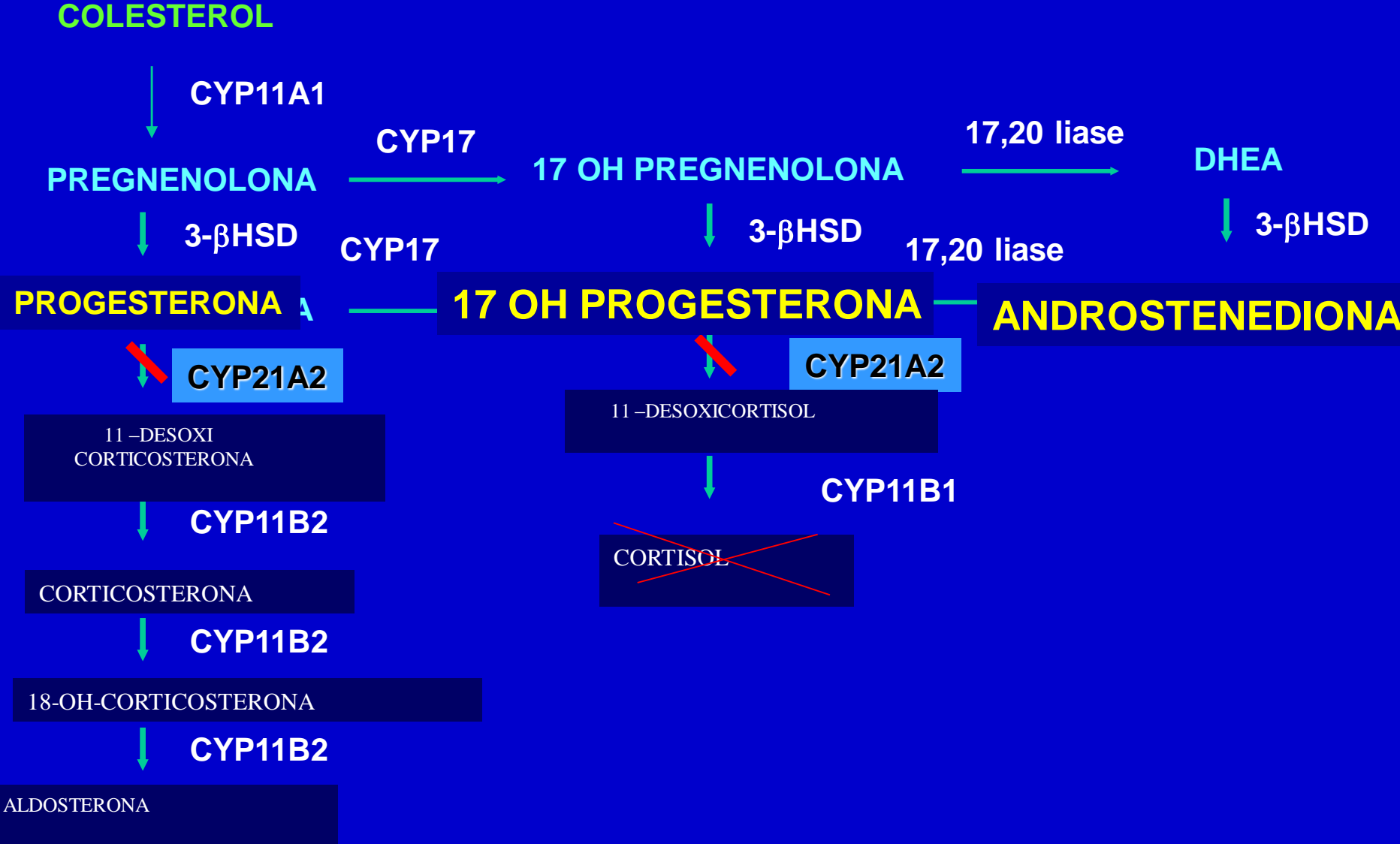
O que chama a atenção nestes exames basais que ajudam no diagnóstico diferencial ?

Paciente 5

Após teste de estímulo com ATCH (250 ug):

- 17-OHP: 2.537 ng/dL (VR < 1500)
- Cortisol: 16,3 ug/dL (VR > 20)

HAC: Deficiência do 21-OH (CYP21)



HAC - DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

FORMA CLÁSSICA

PERDEDORA DE SAL

VIRILIZANTE SIMPLES

FORMA NÃO-CLÁSSICA

SINTOMÁTICA

ASSINTOMÁTICA

HAC - Tratamento:

Reposição do hormônio deficiente, prevenindo crises de insuficiência adrenal:

- **Glicocorticóide de curta duração** (hidrocortisona, acetato de cortisona)

Acetato de cortisona: ~12 a 15 mg/m²/dia (2 a 3 vezes ao dia)

- **Mineralocorticóide nas formas perdedoras de sal**

- fluorhidrocortisona: 0,1 a 0,2 mg/dia

Evitar manifestações clínicas de hiperandrogenismo

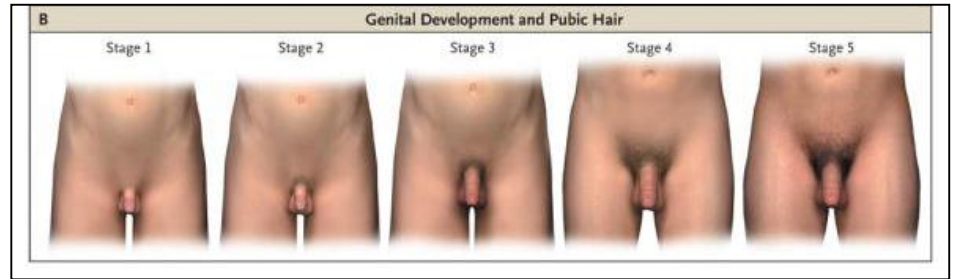
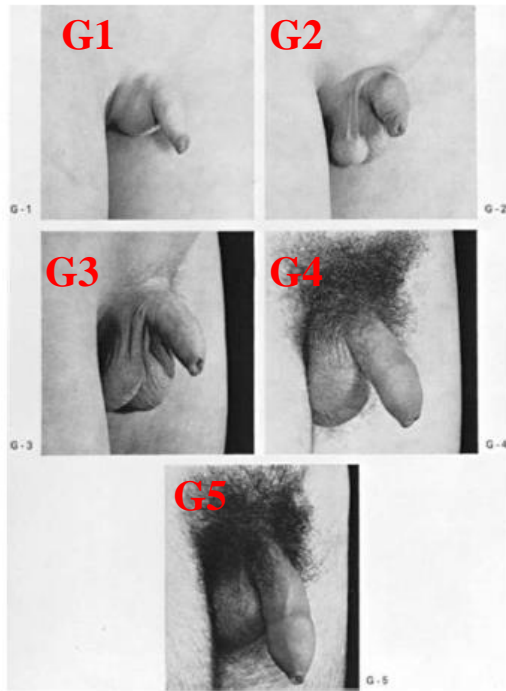
Preservar o potencial de crescimento.

MENINOS

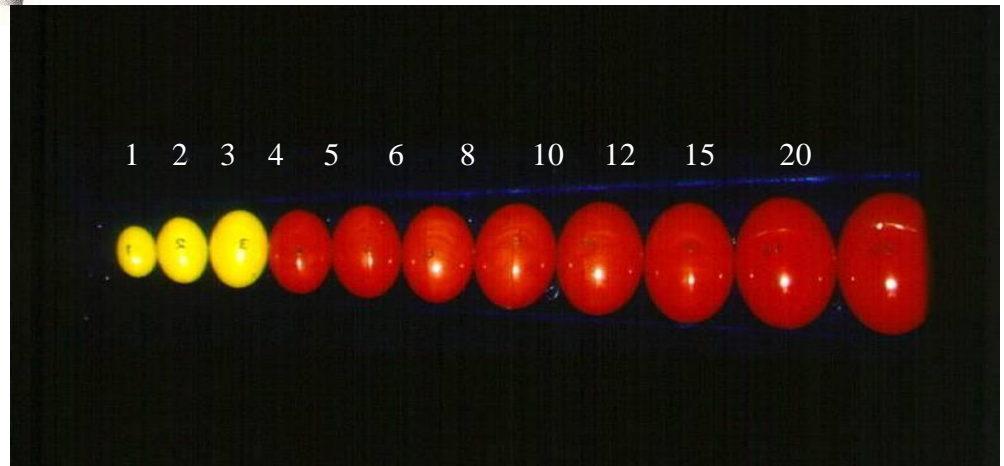
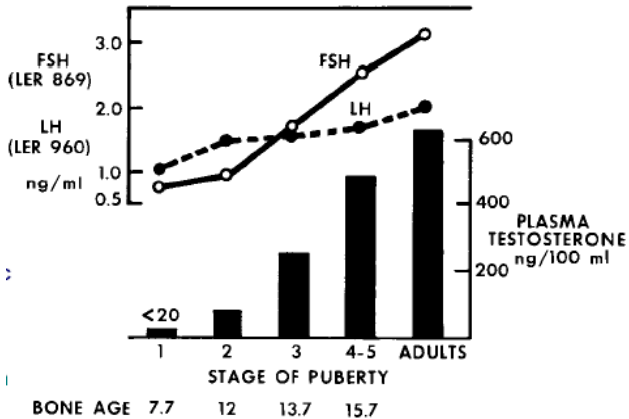


Características Sexuais secundárias Masculinas

Estadiamento puberal de Tanner



**Medida do volume testicular :
Orquidômetro de Prader**



Paciente 6

Paciente 6

- Menino, 2,5 anos
- Acne, pelos axilares e pubianos e odor axilar há 6 meses
- Choro e voz “rouca”
- Ereções e manipulação peniana frequente
- Crescimento acelerado
- Sem alterações neurológicas
- Previamente saudável
- Sem historia familiar semelhante ou consanguinidade

TANNER: ?



2,5 anos

Paciente 6

Qual dado do exame físico da genitália externa deste paciente que ajuda no diagnóstico diferencial ?

HD

Exames laboratoriais ?

Paciente 6

- Testosterona: 210 ng/dL (VR < 30)
 - DHEA-S: 25 ug/dL (VR < 60 ug/dL)
 - LH: 2,6 mUI/mL (VR < 0,9)
 - FSH: 4,5 mUI/mL (VR < 5)
-
- **Diagnóstico: ?**
 - **Conduta: ?**

Diagnóstico Laboratorial de PPC no menino

- Idade óssea avançada
- **LH** basal em concentração puberal e/ou
- **LH pós-estímulo com GnRH**
- * Testosterona (> 100 ng/dl)

Paciente 6

Hamartoma hipotalâmico



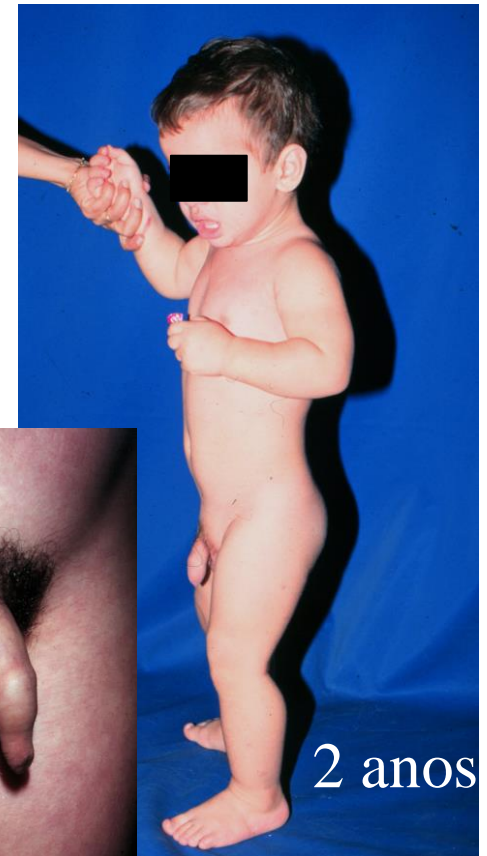
Masculino, 2 anos com PPC

Quadro clínico na puberdade precoce dependente de gonadotrofinas

Sexo masculino

- Acne, pelos axilares e pubianos
- Odor axilar
- Velocidade de crescimento aumentada
- Avanço da idade óssea
- Alteração do comportamento

• Aumento bilateral do volume testicular



AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINOS COM SINAIS DE PUBERDADE PRECOCE

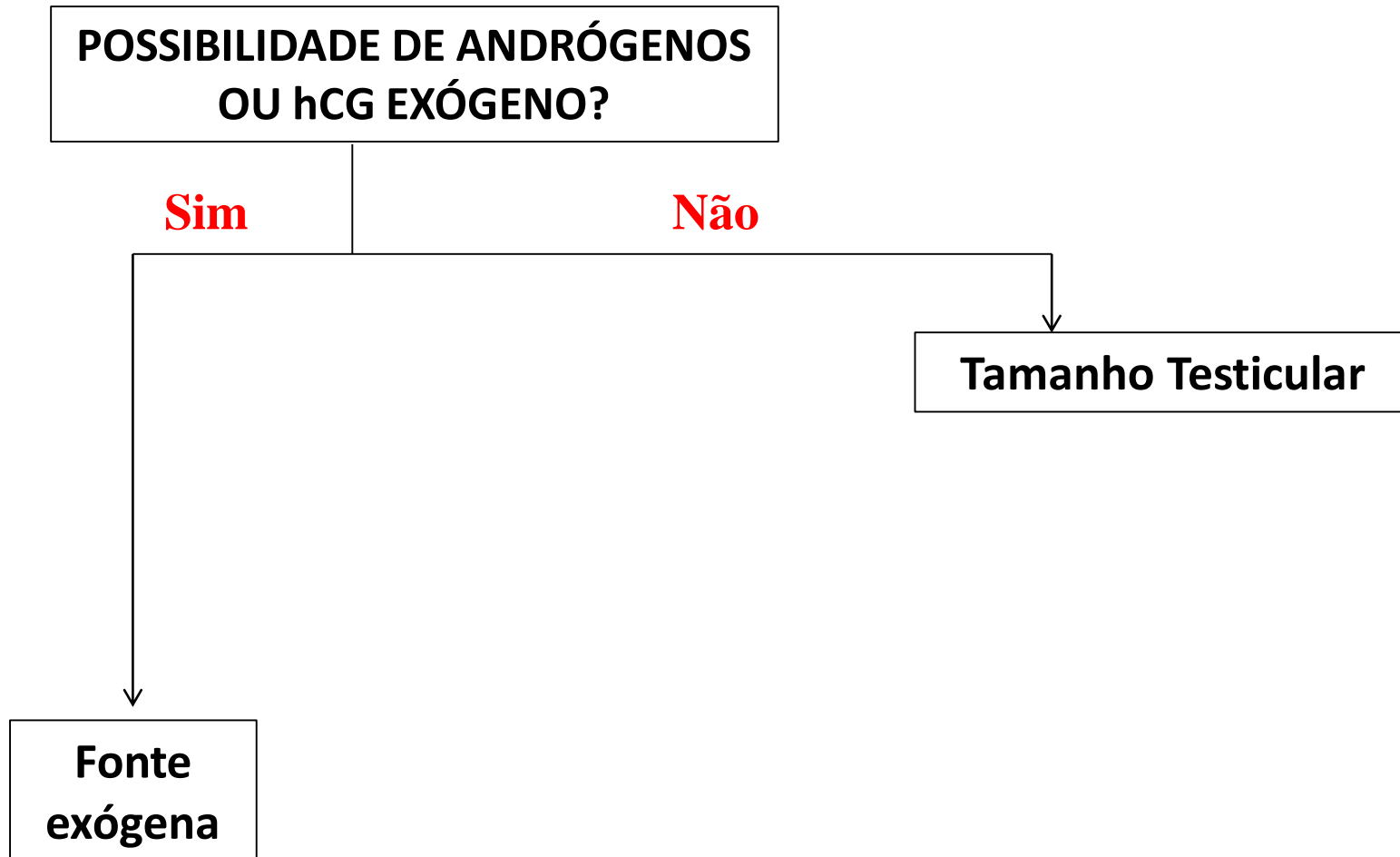
**POSSIBILIDADE DE ANDRÓGENOS
OU hCG EXÓGENO?**

Sim

Não

Tamanho Testicular

**Fonte
exógena**



AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINOS COM SINAIS DE PUBERDADE PRECOCE

Tamanho Testicular

> 4 mL (> 2,5 cm no maior diâmetro)

hCG elevado/discreto aumento testicular (5-6 mL)

Sim

Não

LH basal e/ou pos-GnRH pre-puberal

Sim

Não

Testotoxicose

- Hist. Familiar +
- Testículos com 5-8 mL

PPC

Tumor secretor de hCG (germinoma, teratoma)

Paciente 7

- Menino 3 anos e 6 meses
- Previamente saudável
- Pubarca (P3) ha 6 meses
- Virilização
- Crescimento excessivo



Paciente 7

Qual dado do exame físico da genitália externa deste paciente que ajuda no diagnóstico diferencial ?

HD

Exames laboratoriais ?

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINOS COM SINAIS DE PUBERDADE PRECOCE

Tamanho Testicular

**< 4 mL (< 2,5 cm no
maior diâmetro)**

Causa ADRENAL

Tumor Adrenal

**Hiperplasia
Congênita
(21OHD)**

**Resistência aos
Glicocorticoides**

Paciente 7 – SITUAÇÃO 1

- Testosterona: 180 nd/dL (VR < 30)
- Androstenediona: 337 ng/dL (VR < 60)
- DHEA-S: 72 ug/dL (VR < 80 ug/dL)**
- 17-OHP: 19.870 ng/dL (VR < 100)

Diagnóstico:

**HAC forma clássica virilizante simples
(não-perdedora de sal)**

Paciente 7 – SITUAÇÃO 2

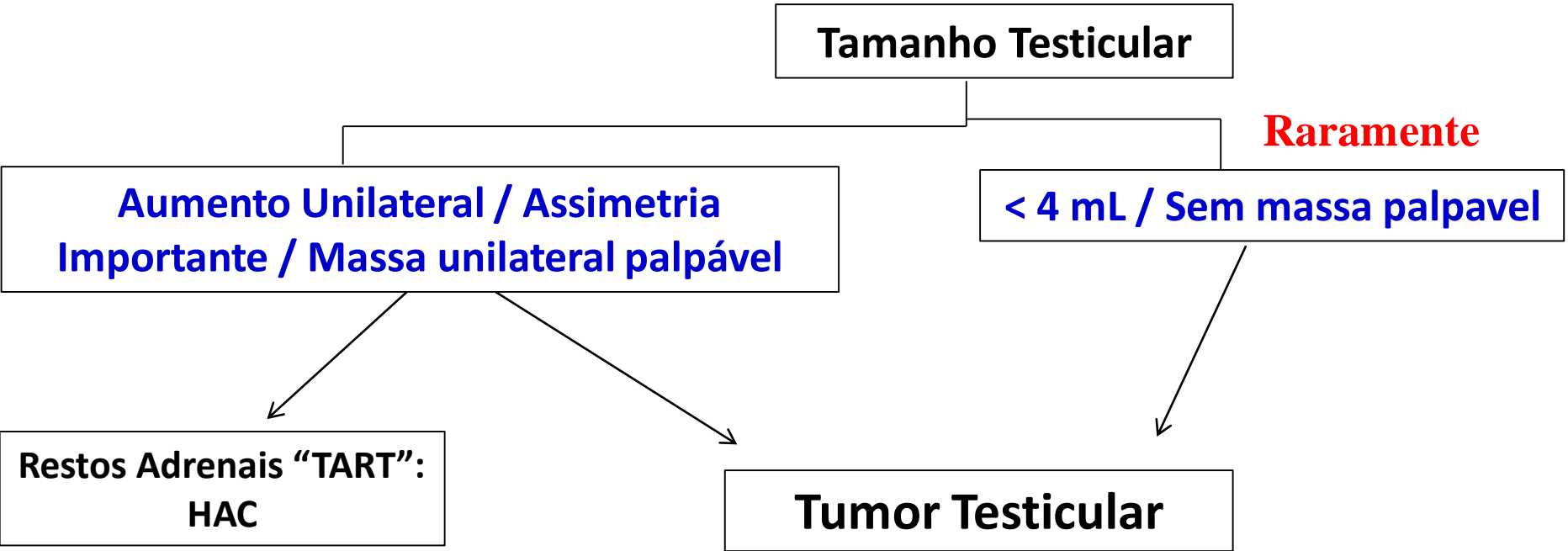
- Testosterona: 180 nd/dL (VR < 30)
- Androstenediona: 337 ng/dL (VR < 60)
- DHEAS: 595 ug/dL (VR < 80 ug/dL)**
- 17-OHP: 195 ng/dL (VR < 100)

Hipótese Diagnóstica: Tumor Suprarrenal



Conduta: semelhante a da paciente 4

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE MENINOS COM SINAIS DE PUBERDADE PRECOCE



DADOS CLINICOS: Dra Sigrid Blanco

DIVISION DE ENDOCRINOLOGIA

“Hospital de Niños Ricardo Gutierrez” - Buenos Aires

MEDICAL HISTORY

CHRONOLOGICAL AGE: 5 ¹¹/₁₂

Physical examination:

Chronological Age: 5 ¹¹ / ₁₂	
Weight (Kg)	32,8 (+ 3,8 SD)
Height (cm)	129 (+ 3,5 SD)
Growth rate	9,5 cm / year
G	3
PH	3
Testicular Volume (ml)	2 / 5
Gynecomastia	NO

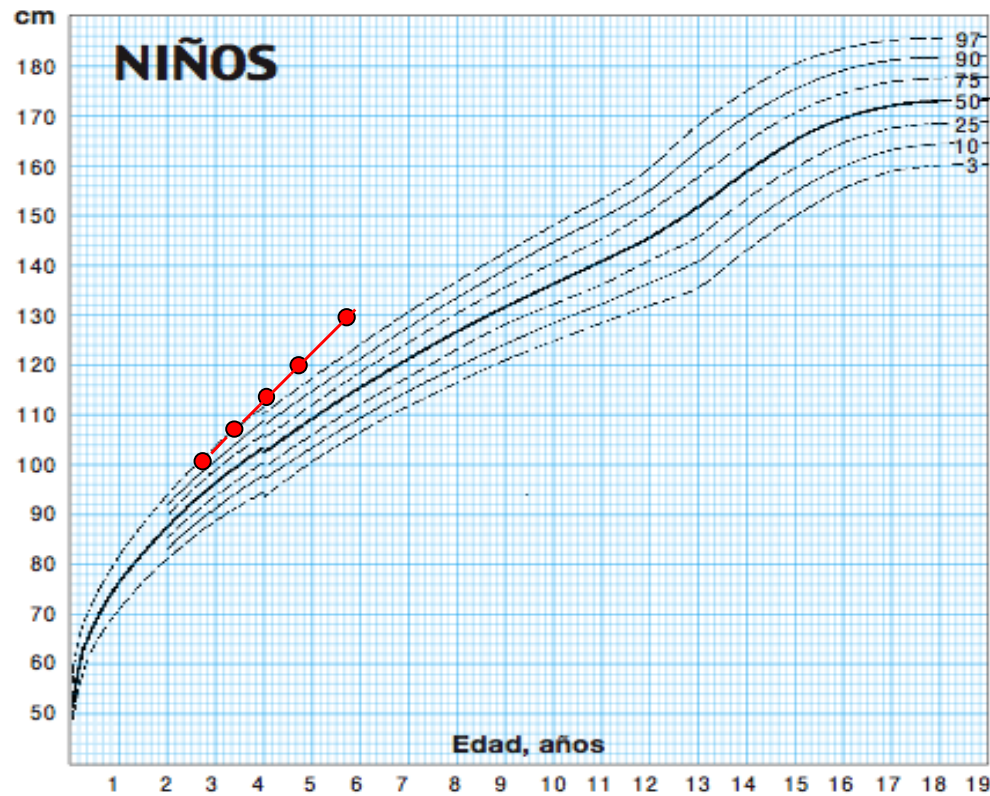


MEDICAL HISTORY

CHRONOLOGICAL AGE: 5 ¹¹/₁₂

Anthropometry

Gráfico N° 19
NIÑOS
ESTATURA
Nacimiento-19 años



Gráficos preparados por Lejarraga H y Orfila J.
Arch. argent. pediatr 1987; 85:209-222.

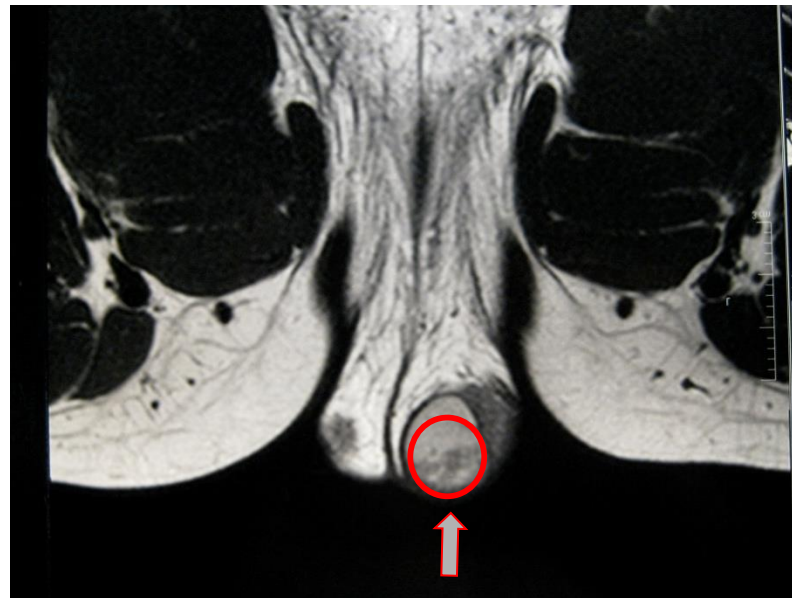
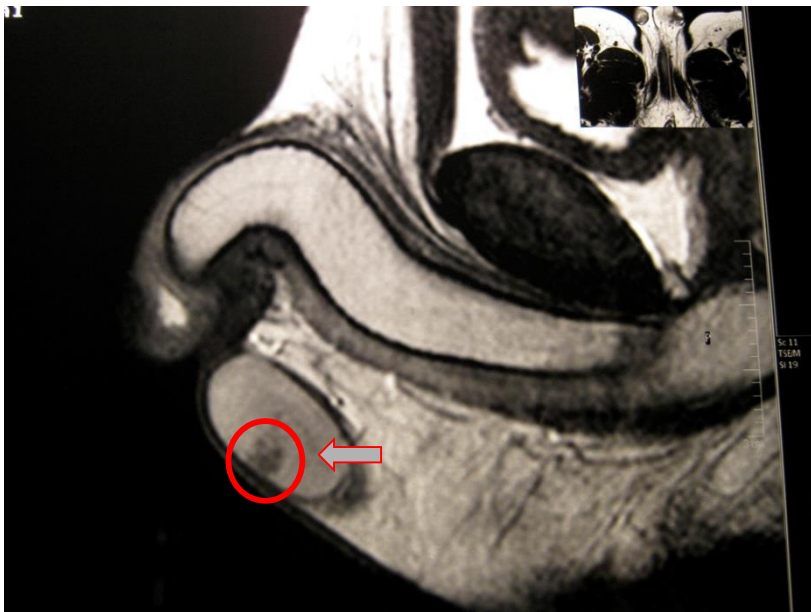


MEDICAL HISTORY

CHRONOLOGICAL AGE: 5 ¹¹/₁₂

MRI

MRI: confirms the presence of multiple focal areas with low density in the lower segment of the left testicle.



MEDICAL HISTORY

CHRONOLOGICAL AGE: 6 ¹/₁₂

Treatment: Surgery

- At the age of 6¹/₁₂ a left orchiectomy was performed due to the lack of existence of a clear edge at intra-surgical inspection of the gonad.





Lina Medina – Peru, 1933 ----- Lima, 2013

- ◆ **Telarca ao 4 anos – Menarca 8 meses após**
- ◆ **Grávida aos 5 anos de idade – Deu a luz a um menino - Gerardo (1939 – 1979)**

AGRADECIMENTOS

•Equipes da Endocrinologia Pediátrica & Clínica
HC-FMRP-USP



HC-FMRP-USP

antonini@fmrp.usp.br



HC – Criança (HCFMRP-USP)

