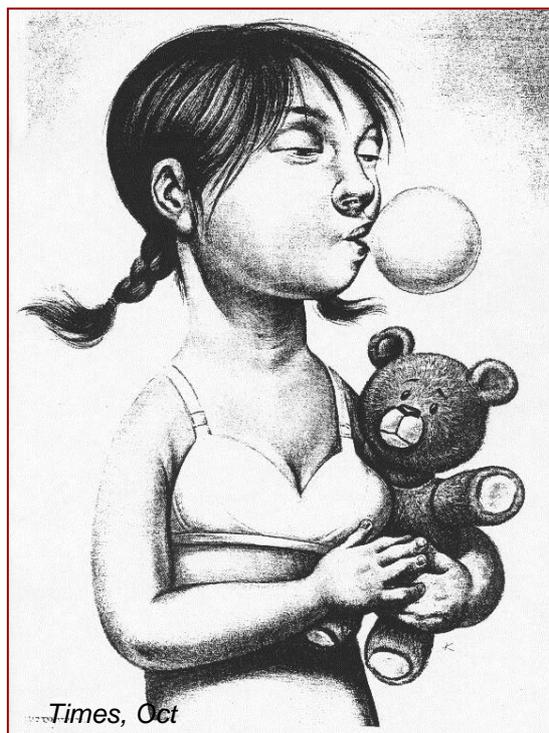


PUBERDADE NORMAL E PRECOCE: UMA REVISÃO PRÁTICA



R4 MÔNICA F. STECCHINI & PROF. SONIR R. ANTONINI

Endocrinologia da Criança e do Adolescente
Departamento de Puericultura e Pediatria
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

2015

NOTA: esta é uma tentativa de compilar um assunto extenso, puberdade normal e precoce, em um texto relativamente curto, tentando dar um enfoque prático e pertinente para a prática clínica. Por se tratar de um texto resumido, há situações descritas com relativa superficialidade. Para saber mais, fornecemos indicações de textos completos na seção de referências. Gostaria de reconhecer publicamente o esforço e o trabalho da Dra. Mônica F. Stecchini neste trabalho. Esperamos que este texto seja útil. Bom estudo.

PUBERDADE NORMAL

A puberdade é a fase de transição em que se completam o crescimento somático e o desenvolvimento sexual, com consequente aquisição da capacidade reprodutiva. É constituída por processos fisiológicos distintos: a adrenarca e a gonadarca.

Os limites de normalidade para o início do desenvolvimento puberal são: entre 8 e 13 anos em meninas e entre 9 e 14 anos em meninos. Apesar de evidências recentes sugerirem que nas duas últimas décadas houve uma tendência à redução da idade de início em meninas, cuja causa parece estar relacionada a fatores externos, esses limites foram mantidos.

No sexo feminino, embora inicialmente ocorra discreto aumento da velocidade de crescimento, a telarca (surgimento do broto mamário) é o primeiro sinal de puberdade, seguido pela pubarca (surgimento de pelos pubianos) e, cerca de 2 anos após, pela menarca (primeira menstruação). No sexo masculino, o aumento do volume testicular ($\geq 4 \text{ cm}^3$) marca o início dessa fase, seguido também pela pubarca e pelo crescimento peniano.

A progressão do desenvolvimento puberal (mamas nas meninas e genitália externa nos meninos, bem como pelos pubianos em ambos) é classificada segundo os critérios de Tanner (de 1, pré-púbere, a 5, adulto). Em média, o intervalo entre dois estágios puberais é de 1 ano; quando inferior a 6 meses deve ser considerado anormal. Na maioria dos casos, o processo se completa em cerca de 3 a 4 anos.

O estirão de crescimento (pico máximo da velocidade de crescimento), que ocorre entre os estágios 2 e 3 no sexo feminino e 3 e 4 no sexo masculino, é precedido por um período de velocidade de crescimento (VC) mínima (desaceleração pré-puberal) e seguido por uma fase de desaceleração progressiva até o fechamento completo das epífises. Tanto o estirão quanto o fechamento epifisário são regulados pela ação dos esteróides sexuais. O estirão de peso, nas meninas, ocorre após a menarca e é caracterizado por aumento de massa gorda, enquanto, nos meninos, ocorre concomitantemente ao estirão de estatura e é caracterizado por maior ganho de massa magra em relação à massa gorda (**Figura 1**).

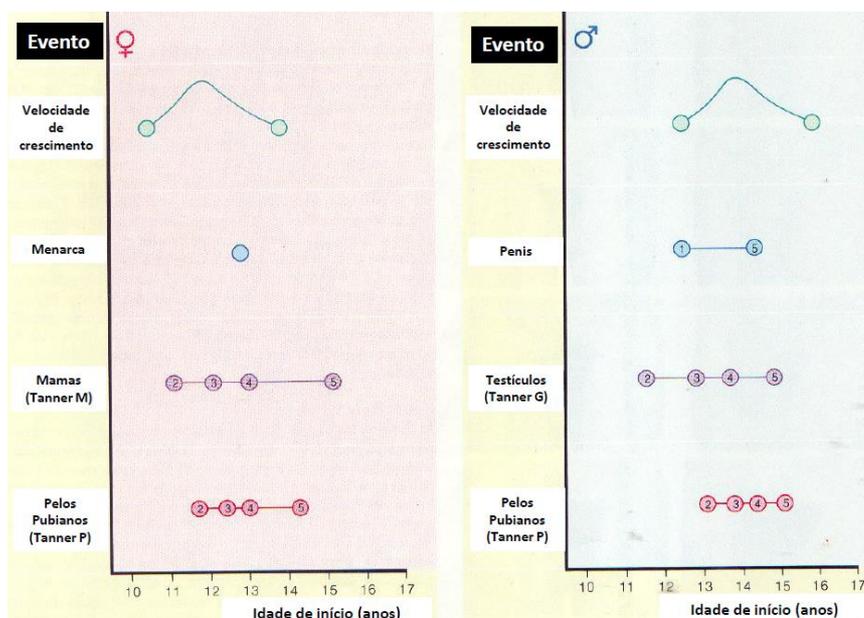


Figura 1. Faixas etárias e sequências habituais dos eventos puberais normais no sexo feminino e masculino.

→ ADRENARCA

O aumento da síntese e secreção de androgênios na zona reticular da adrenal (principalmente DHEA e DHEA-S) precede a gonadarca e tem controle independente e diferente da mesma. As concentrações desses hormônios elevam-se aos 6-7 anos na menina e aos 7-8 anos no menino. No entanto, as manifestações clínicas – pelos pubianos, odor axilar, pelos axilares – geralmente ocorrem após a telarca ou o aumento do volume testicular.

No sexo masculino, a principal fonte de androgênios é a testosterona de origem testicular; no sexo feminino, são os androgênios adrenais, principalmente o DHEA-S.

→ GONADARCA (Figura 2)

O início da puberdade é determinado pelo aumento, em amplitude e frequência, da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH), após o período de quiescência da infância. Através da ligação ao seu receptor específico nos gonadotrofos da hipófise anterior, o GnRH promove o aumento da secreção de gonadotrofinas – o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH) –, com consequente reativação da função gonadal (produção de estradiol, pelos ovários, e testosterona, pelos testículos).

O padrão de atividade desse eixo é variável durante as diferentes fases da vida. Na segunda metade do período gestacional, as concentrações fetais de LH e FSH atingem níveis semelhantes aos de adultos, porém caem devido à retroalimentação negativa exercida pelos hormônios esteróides da unidade feto-placentária. No período neonatal, as concentrações de LH e FSH voltam a aumentar, devido à perda dessa inibição e à imaturidade dos mecanismos regulatórios hipotalâmicos. Dessa forma, nos dois primeiros anos de vida, ocorre o fenômeno de “minipuberdade”, durante o qual podem ocorrer sinais discretos de puberdade, que regridem espontaneamente. O período subsequente, de quiescência (fase pré-puberal), é determinado não somente pela retroalimentação negativa exercida pelos esteróides sexuais sobre as gonadotrofinas, mas também por outros fatores menos conhecidos.

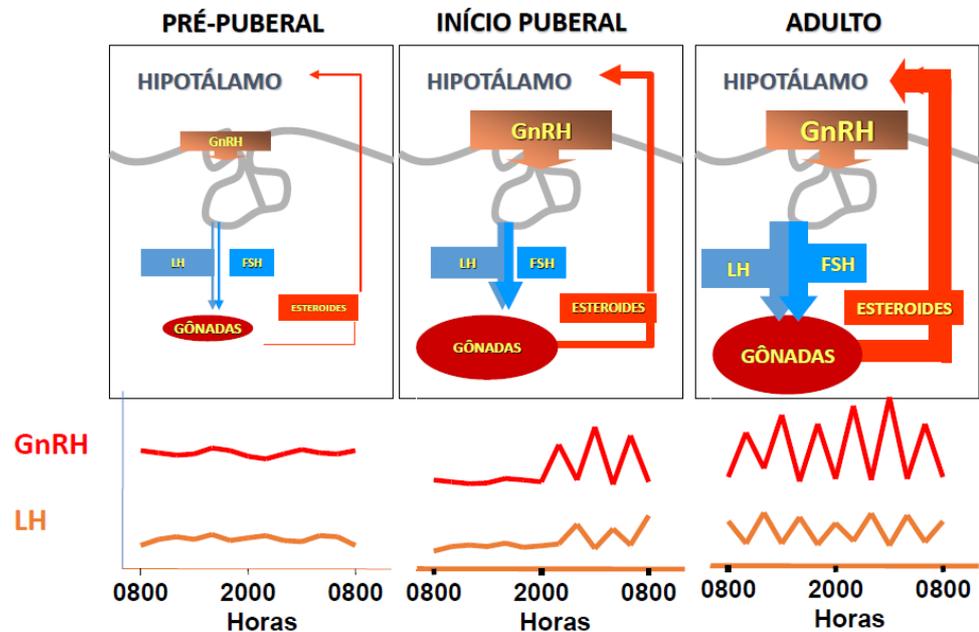


Figura 2. Representação esquemática das mudanças no padrão de secreção de GnRH, gonadotrofinas (LH e FSH) e esteroides gonadais durante o desenvolvimento puberal.

→ REGULAÇÃO DA PUBERDADE

A secreção de GnRH é coordenada por uma rede neuronal sensível a múltiplos fatores estimulatórios (kisspeptina, neuroquinina B, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina, fatores de crescimento gliais e leptina) e inibitórios (opioides endógenos – como a dinorfina A –, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio corticotrófico, melatonina). Nesse contexto, a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (H-H-G), responsável pelo início da puberdade, é influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos, nutricionais, ambientais e socioeconômicos, que reduzem o tônus inibitório e aumentam o tônus estimulatório sobre a secreção pulsátil do GnRH. No entanto, apesar dos avanços nas pesquisas, o conhecimento sobre os fatores desencadeantes desse processo ainda é limitado.

Fatores genéticos

A influência dos fatores genéticos é sugerida por estudos populacionais e reforçada pela concordância da idade do início da puberdade e da menarca entre mães e filhas, indivíduos da mesma etnia e gêmeos monozigóticos.

Entre os fatores que regulam os neurônios produtores de GnRH, a proteína kisspeptina é considerada essencial no controle do início da puberdade e da função reprodutiva. Faz parte de uma família de peptídeos codificada pelo gene *KISS1* (localizado no cromossomo 1), que age por meio de um receptor acoplado a proteína G – Kiss1R ou Gpr54 –, expresso nesses neurônios e codificado pelo gene *KISS1R*. Evidências sugerem que o aumento da produção de kisspeptina pelos neurônios hipotalâmicos é a primeira manifestação neuroendócrina identificada na puberdade e, por si só, é capaz de ativar o eixo H-H-G, apesar de ser acompanhada por outras modificações locais que potencializam sua ação. No entanto, apenas 3 mutações ativadoras nos genes *KISS1* e *KISS1R*, em pacientes com puberdade precoce dependente de GnRH, foram descritas até o momento, em número muito limitado de casos.

Recentemente, a proteína *makorin ring finger protein 3* (MKRN3) foi considerada importante elemento no controle da puberdade. O gene que a codifica, *MKRN3*, não contém íntrons e está localizado no braço longo do cromossomo 15q11.2, numa região de *imprinting* (apenas seu alelo paterno é expresso) associada à síndrome de Prader-Willi. Dois estudos recentes identificaram mutações distintas (total de 9 mutações) com perda de função desse gene em indivíduos com puberdade precoce dependente de GnRH (total de 23 pacientes com as mutações), herdadas do pai – típico da segregação de gene que sofre *imprinting*. As características clínicas e laboratoriais observadas nesses casos foram típicas da ativação precoce do eixo reprodutivo e a idade média de desenvolvimento da puberdade foi de 6 anos em ambos os sexos. Isso sugere que a supressão do eixo após a minibuberdade ocorre na idade esperada, entretanto, a reativação do mesmo está adiantada. Concluiu-se que deficiência de MKRN3 causa puberdade precoce dependente de GnRH, no entanto, por mecanismos ainda desconhecidos.

Fatores nutricionais

O estoque energético e o status metabólico do organismo são considerados reguladores-chave do início da puberdade e da fertilidade. A leptina – produzida no tecido adiposo e diretamente relacionada à quantidade de gordura corporal – atua como um fator permissivo, ou seja, permite que a puberdade prossiga, caso reservas suficientes de energia tenham sido atingidas.

Evidências iniciais sugerem que as ações da leptina ocorram de forma direta ou indireta sobre os neurônios produtores de kisspeptina, os quais são sensíveis a diferentes formas de estresse metabólico.

Por outro lado, dados recentes concluíram que a obesidade está associada a maior avanço da idade óssea e a maior frequência de desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares, sem secreção de LH, sugerindo que a obesidade acelera a adrenarca, mas não a maturação do eixo H-H-G.

Nesse contexto, a incidência cada vez mais elevada de desordens do peso em pacientes jovens pode estar associada às alterações do padrão de início da puberdade observadas atualmente. Os dados atuais disponíveis apontam para a influência da obesidade sobre o desenvolvimento tanto da adrenarca quanto da gonadarca precoce.

Fatores ambientais / socioeconômicos

Fatores ambientais podem ter influência sobre o início da puberdade e contribuir para a antecipação contínua e secular da mesma. A melhora das condições gerais de vida foi considerada o fator responsável pelo declínio da idade da menarca de 17 para 13 anos, ao longo de 200 anos, até 1940.

Existem algumas evidências e muitas especulações sobre a relação entre desenvolvimento puberal e os contaminantes ambientais. Estas substâncias são produtos da degradação de poluentes e/ou substâncias da dieta (derivados estrogênicos naturais ou agrotóxicos de atividade semelhante à dos hormônios sexuais) que podem atuar como desreguladores endócrinos e alterar a época de início da puberdade.

PUBERDADE PRECOCE

Puberdade precoce (PP) é uma das condições mais comuns na prática do endocrinologista pediátrico. É clinicamente definida pelo desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. Seu curso clínico varia amplamente, com formas transitórias, intermitentes, lentamente e rapidamente progressivas. Suas causas podem ser divididas em processos dependentes ou independentes de GnRH e sua apresentação pode ser classificada como isossexual (características concordantes com o gênero acometido) ou heterossexual (características discordantes).

Diante desses casos, a anamnese deve detalhar: idade de aparecimento e ritmo de progressão dos caracteres sexuais secundários, modificação do crescimento linear (velocidade de crescimento), uso de medicamentos, história de alterações congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central (SNC), condições perinatais (idade gestacional, peso e comprimento de nascimento, escore de Apgar, intercorrências), história familiar. O exame físico deve identificar: dados antropométricos (peso e estatura para sexo/idade e canal familiar), estadiamento puberal de Tanner, outras manifestações puberais (hipertrofia muscular, acne, alteração da voz), lesões cutâneas, massas palpáveis e estigmas típicos de doenças que cursam com PP.

A avaliação clínica geralmente permite distinguir os quadros dependentes dos independentes de GnRH e orienta a escolha dos exames complementares. Um exemplo é o fato de que os meninos com PP dependente de GnRH têm, tipicamente, aumento bilateral simétrico do volume testicular, enquanto aqueles com PP independente de GnRH têm testículos de volume pré-puberal ou desproporcionalmente pequenos para o grau de virilização. Outro exemplo é o fato de que as meninas com quadro de virilização certamente têm PP independente de GnRH.

Nas duas formas de PP, as concentrações elevadas de esteróides sexuais podem acelerar a velocidade de crescimento e a maturação esquelética, com conseqüente fusão prematura das

epífises ósseas e comprometimento da estatura na idade adulta. Portanto, a avaliação da idade óssea (IO), pela radiografia simples de mão e punho esquerdos, é essencial.

→ PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

A puberdade precoce dependente de GnRH, também chamada de puberdade precoce central (PPC) ou verdadeira, resulta da ativação precoce do eixo H-H-G. Dessa forma, mimetiza a puberdade fisiológica (sempre isossexual), com aparecimento dos caracteres sexuais secundários na sequência habitual, a intervalos variáveis, de acordo com o tipo de evolução.

É uma condição rara (incidência estimada de 1:5.000 a 1:10.000), mais frequente no sexo feminino (3 a 23 meninas para cada menino afetado).

Causas

São semelhantes em ambos os sexos. Entretanto, os quadros idiopáticos são muito mais comuns nas meninas (mais de 90% dos casos), enquanto os quadros secundários a uma causa identificável são mais comuns nos meninos (mais de 75% dos casos). De modo geral, os pacientes com PPC secundária a alterações no SNC são mais jovens (abaixo de 5 anos de idade) do que os pacientes com PPC idiopática. Na **tabela 1** estão listadas as causas conhecidas de PPC.

TABELA 1 - CAUSAS DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

- Idiopática
- Adoção internacional (?)
- Doenças adquiridas do SNC
 - Tumor (astrocitoma, pinealoma, glioma óptico, craniofaringioma - raro)
 - Paralisia cerebral
 - Hidrocefalia
 - Irradiação
 - Trauma
 - Infecção (encefalite, abscesso, TB)
 - Doença granulomatosa
 - Cisto subaracnóide
- Hamartoma hipotalâmico
- Neurofibromatose tipo 1
- Mielomeningocele
- Síndrome de Sturge-Weber
- Esclerose tuberosa
- Interrupção de exposição crônica a hormônios sexuais
- Exposição a desreguladores endócrinos (?)
- Mutações ativadoras no gene *KISS1* e *KISS1R*
- Mutações inativadoras no gene *MKRN3*

A grande quantidade de casos considerados idiopáticos sugere a presença de mecanismos implícitos, como fatores genéticos, epigenéticos e/ou ambientais. Entre os primeiros, as mutações do sistema kisspeptina são eventos muito raros, enquanto os defeitos no gene *MKRN3* representam, atualmente, a causa genética mais frequente de PPC familiar. Entretanto, os estudos iniciais demonstraram que estas mutações são encontradas em cerca de 20 a 25% dos casos familiares e em menos de 5% dos casos aparentemente esporádicos.

Entre as causas orgânicas, os hamartomas hipotalâmicos (HH) são as mais comuns, em ambos os sexos. São malformações congênitas raras (1:200.000 crianças), não neoplásicas, que consistem de massa heterotópica de tecido hipotalâmico com neurônios displásicos, localizadas, geralmente, na base do crânio, no assoalho do III ventrículo (**Figura 3**). Podem se manifestar com PPC, crises gelásticas, distúrbios comportamentais ou retardo mental. Suas formas pedunculadas estão mais associadas à PPC antes dos 3 anos de vida, enquanto as sésseis, se maiores que 10 mm, são relacionadas às alterações neurológicas. A fisiopatologia da PP ainda é desconhecida. Apesar de que o tratamento é clínico, por bloqueio da puberdade, já foi demonstrada melhora total do quadro de PP após retirada da lesão.

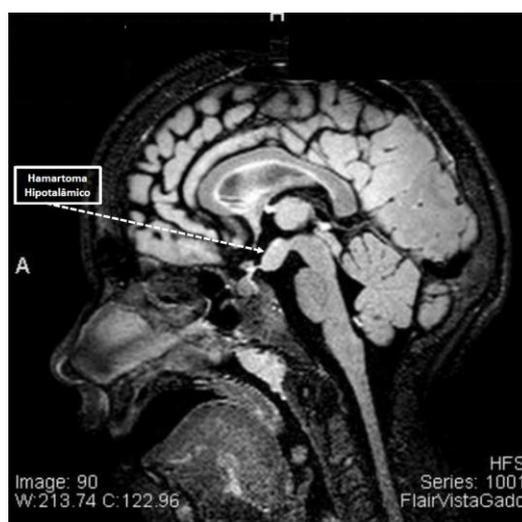


Figura 3. Hamartoma hipotalâmico em menino de 3 anos de idade com puberdade precoce central.

Diagnóstico

Funcional (Laboratorial)

A demonstração de concentrações puberais de LH em situação basal (matinal) ou após estímulo com GnRH (teste de estímulo com GnRH) é o parâmetro laboratorial mais importante para a confirmação do diagnóstico de PPC. Outras variáveis, incluindo a concentração de FSH e a relação LH/FSH, não têm boa acurácia e sensibilidade diagnóstica (**Figura 4**).

O método para a mensuração do LH é muito importante e o ensaio por quimioluminescência (IQMA) está se tornando o mais utilizado. Em crianças com quadro clínico típico, a concentração de LH plasmático basal ($\geq 0,3$ UI/L, IQMA) tem grande utilidade para confirmar o diagnóstico (sensibilidade: 89% e especificidade: 100%), sem a necessidade de teste de estímulo. Na fase precoce da ativação do eixo H-H-G, no entanto, elevações intermitentes dos pulsos de LH podem não ser detectadas. Portanto, quando a progressão do desenvolvimento puberal for discordante da primeira dosagem de LH, o teste de estímulo deve ser indicado. Dados recentes sugerem que concentrações de LH estimulado (pico) ≥ 5 UI/L confirmam o diagnóstico de PPC (especificidade: 89% e sensibilidade: 94%, IQMA).

A elevação persistente da testosterona em meninos é um dado importante e tem boa correlação com o volume testicular. Concentrações plasmáticas ≥ 100 ng/dL são encontradas em meninos com PPC. Por outro lado, as concentrações de DHEA-S, androgênio de origem adrenal, são normais nestes pacientes e auxiliam no diagnóstico diferencial.

Em meninas pré-pubescentes, as concentrações plasmáticas de estradiol são geralmente < 8 a 12 pg/mL. Concentrações > 20 pg/mL são compatíveis com o diagnóstico de puberdade precoce. Parte

das pacientes com PPC, no entanto, apresenta estradiol plasmático entre 8 e 20 pg/mL, - faixa que não pode ser discriminada na maioria dos ensaios laboratoriais disponíveis atualmente. Portanto, a dosagem de estradiol não é um parâmetro laboratorial sensível e específico para o diagnóstico de PPC.

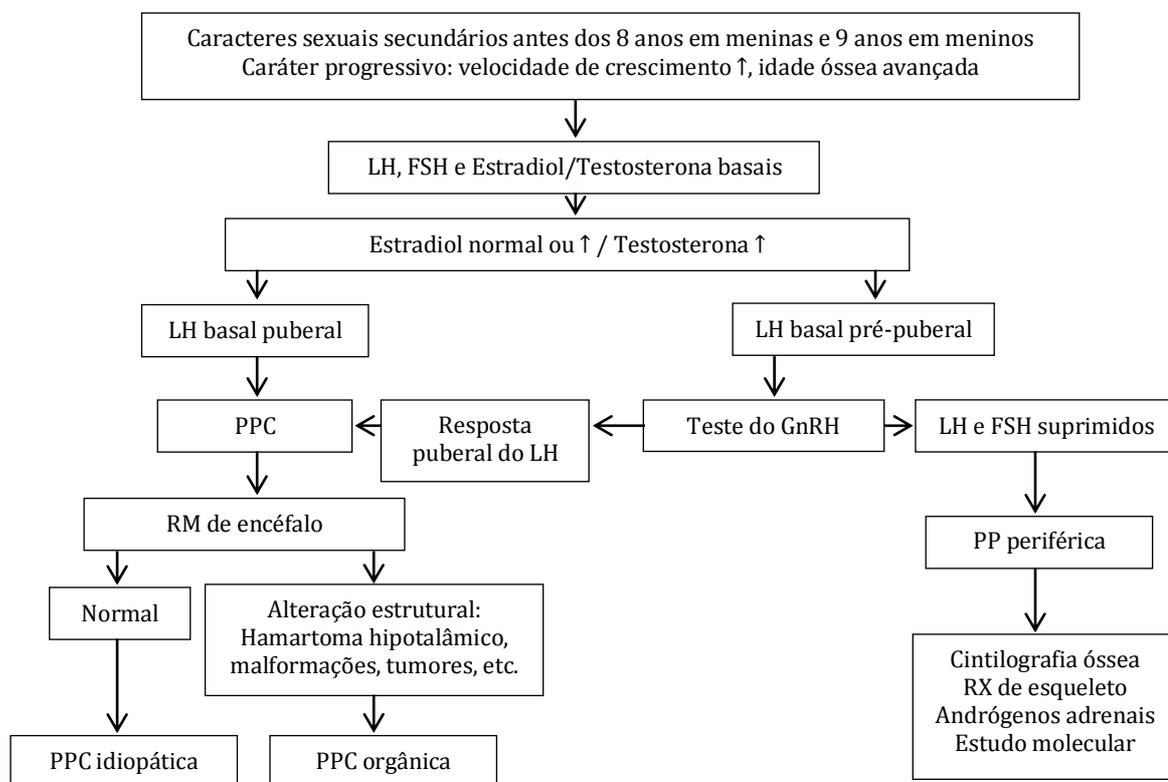


Figura 4. Fluxograma sugerido para investigação de puberdade precoce central (HC-FMRP-USP)

Etiológico (Exame de Imagem)

Diante da possibilidade de alteração anatômica do SNC, após a confirmação laboratorial do quadro de PPC, deve-se solicitar exame de ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo para investigação etiológica em todos os pacientes. Lesões expansivas ou mal-formações, principalmente na região hipotalâmica e adjacências podem levar PPC.

Tratamento

As principais razões para o tratamento da PPC são a preservação do potencial de estatura na idade adulta e a prevenção dos problemas psicossociais (desajuste ambiental, risco de abuso sexual e gravidez precoce), principalmente nos casos rapidamente progressivos. As idades de início do quadro e da terapia, associadas ao grau de avanço da IO e do déficit inicial de estatura, são importantes preditores do desfecho da estatura final. Em termos de ganho final de estatura, os resultados melhores são vistos em meninas com início da puberdade antes de 6 anos de idade. Entre 6 e 8 anos, pode não haver resposta significativa; após os 8 anos, o ganho é geralmente pequeno ou insignificante. Por outro lado, os demais aspectos também devem ser considerados na decisão de se iniciar o tratamento.

O uso de preparações de análogos de GnRH (GnRHa) com ação prolongada é o tratamento de escolha, disponível desde a década de 1980. Esses compostos se ligam de forma competitiva aos

receptores de GnRH nos gonadotrofos e levam à redução do número (*down-regulation*) e dessensibilização dos mesmos. Apesar de causarem um estímulo inicial à síntese de LH e FSH, sua administração crônica inibe o eixo, de forma constante e completa. Entre as opções disponíveis, com eficácia e segurança semelhantes, a leuprorrelina (3,75 mg mensal ou 11,25 mg trimestral – intramuscular – IM) e a triptorrelina (3,75 mg mensal – IM) são as mais utilizadas; já a histrelina (50 mg anual – implante subdérmico) foi proposta recentemente. A dose ideal é 75-100 mcg/kg. O tratamento com GnRHa está indicado independentemente da causa de PPC, se secundária ou idiopática. Por outro lado, o tratamento da causa, quando existente, deve ser individualizado.

O controle do tratamento é feito pela avaliação clínica – da regressão ou estabilização das características sexuais secundárias e do crescimento linear (estadiamento puberal, VC e IO) – e laboratorial. Concentrações de LH plasmático superiores a 4 ou 6,6 mUI/ml em amostra coletada 2 horas após a aplicação do GnRHa sugerem bloqueio incompleto e necessidade de aumento da dose.

A interrupção do tratamento, em geral, deve ser feita entre os 12 – 12,5 anos de IO nas meninas e entre 13 – 13,5 anos nos meninos. A idade cronológica, a adequação psicossocial e o desejo do paciente também devem ser considerados.

O tratamento adequado resulta em menor prejuízo da estatura final e previne desproporções corporais. O bloqueio com GnRH é totalmente reversível e parece não ter efeitos negativos sobre a função reprodutiva, a massa óssea e o IMC.

Indivíduos com PPC não tratados, apesar de terem estatura mais elevada no momento do diagnóstico, geralmente terão baixa estatura na vida adulta. Alguns estudos sugerem que esses pacientes apresentam maior risco de obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares e câncer. Além disto, não é rara a ocorrência de distúrbios psicológicos e comportamentais.

→ PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA (PPP)

A puberdade precoce independente de GnRH, também chamada de puberdade precoce periférica (PPP), é causada pelo excesso de esteróides sexuais. Pode haver produção pelas gônadas ou pelas adrenais ou exposição a hormônios sintéticos (exógena). Dessa forma, podem ocorrer sinais puberais desordenados e incompletos, com PP iso ou heterossexual. Por outro lado, por mecanismos ainda não compreendidos, a exposição prolongada aos esteróides sexuais pode desencadear PPC, geralmente após o início do tratamento do quadro. Tal situação é frequente em pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC).

Causas

É uma condição mais rara que a PPC e tem causas diferentes entre os sexos. Algumas das causas mais comuns em meninas e meninos estão listadas nas **tabelas 2 e 3**, respectivamente.

TABELA 2. PRINCIPAIS CAUSAS DE PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA NO SEXO FEMININO	
ISOSSEXUAL	HETEROSSEXUAL
<ul style="list-style-type: none"> • Cisto ovariano • Sd. de McCune Albright • Tumor ovariano secretor de estrógeno • Hipotireoidismo primário • Exposição exógena a estrógenos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor adrenal • Hiperplasia adrenal congênita • Tumor ovariano secretor de androgênios • Sd. de resistência ao cortisol • Exposição exógena a androgênios

TABELA 3. PRINCIPAIS CAUSAS DE PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA NO SEXO MASCULINO
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor adrenal secretor de androgênios • Hiperplasia adrenal congênita • Testotoxicose familiar ou esporádica • Tumor das células de Leydig • Tumor secretor de hCG • Sd. de resistência ao cortisol • Sd. de McCune Albright • Exposição exógena a androgênios

Cisto folicular ovariano: É a causa mais frequente de PPP isossexual em meninas. Folículos antrais > 8 mm podem secretar níveis elevados de estradiol e provocar desenvolvimento mamário contínuo ou cíclico e sangramento vaginal cíclico, sem pubarca. Pode haver massa palpável e dor abdominal. No caso de cistos de grande volume, há risco de torção e abdome agudo. Na avaliação laboratorial, detectam-se concentrações geralmente bastante elevadas de estradiol (> 100 pg/mL), com concentrações pré-puberais de LH. A ultrassonografia (US) pélvica pode auxiliar no diagnóstico. A causa é desconhecida na maioria das pacientes, porém, em todas, o diagnóstico de síndrome de McCune-Albright deve ser descartado. A conduta geralmente é expectante, pois ocorre regressão espontânea da telarca na maioria dos casos. Deve-se evitar o tratamento cirúrgico, exceto quando houver sinais de torção e abdome agudo. Em casos persistentes, pode-se usar acetato de medroxiprogesterona para acelerar a involução do cisto.

Tumor de células da granulosa: Neoplasia ovariana mais comum, porém rara na infância. Produz níveis elevados de estradiol, inibina e hormônio anti-Mulleriano. Em 80% dos casos se apresenta com massa palpável e em menos de 5% é um tumor maligno e bilateral. A alteração clínica é a telarca. US pélvica pode auxiliar no diagnóstico. O tratamento é cirúrgico.

Síndrome de McCune Albright: Condição clínica rara causada por uma mutação somática ativadora do gene *GNAS1* (localizado no cromossomo 20q13.2), que codifica a subunidade alfa da proteína Gs, gerando hiperfunção endócrina e maior risco de malignidade. É mais frequente em meninas (2:1). Caracteriza-se pela tríade: manchas café-com-leite (com bordas irregulares que, geralmente, não ultrapassam a linha média), displasia fibrosa poliostótica (leva a fraturas patológicas e deformidades progressivas) e PPP geralmente nos 2 primeiros anos de vida (sangramento vaginal e desenvolvimento mamário intermitentes, aceleração do crescimento em graus variados, sem pubarca). Pode acometer também hipófise (gigantismo/acromegalia), tireóide (tireotoxicose),

adrenal (síndrome de Cushing) e paratireóide (hiperparatireoidismo), além de causar raquitismo hipofosfatêmico. O diagnóstico é feito pela identificação da tríade clássica. As lesões ósseas típicas são evidenciadas por meio de radiografia simples ou, preferentemente, cintilografia óssea. Há aumento variável nas concentrações de estradiol plasmático e concentrações pré-puberais de LH (basal e após estímulo com GnRH). Todas as outras alterações endócrinas listadas acima devem ser rotineiramente pesquisadas nos pacientes afetados. O tratamento da PPP pode ser feito com inibidores da aromatase (Letrozol ou Anastrozol) ou bloqueadores do receptor de estrógeno.

Hipotireoidismo primário: Em algumas meninas, por mecanismos pouco conhecidos, na presença de concentrações muito elevadas de hormônio tireotrófico (TSH), pode haver a formação de cistos ovarianos, telarca e menarca. Acredita-se que o TSH pode atuar sobre os receptores de FSH e gerar efeitos gonadotróficos. O tratamento baseia-se na reposição de levotiroxina, que reverte o quadro. Esta doença, conhecida como síndrome de van Wyk-Grumbach, representa a única causa de PP que é acompanhada por crescimento deficiente e atraso da idade óssea.

Tumor de células de Leydig: Representa 1 a 3% dos tumores testiculares. Em 10% dos casos é maligno e em 5-10% é bilateral. É causada por mutações ativadoras somáticas do receptor de LH. Ocorre aumento testicular unilateral, frequentemente nodular, com concentrações elevadas de testosterona. Raramente há tumor não palpável. Os pacientes apresentam pubarca, crescimento peniano, virilização, aumento da VC e avanço da IO. US ou RNM testicular pode detectar a nodulação. A biópsia testicular deve ser realizada. O tratamento é cirúrgico.

Tumor produtor de hCG: Pode ter etiologia diversa (tumor misto de células germinativas, pinealoma, hepatoma, hepatoblastoma, teratoma, corioepitelioma). Cerca de 20% dos casos de germinomas mediastinais são associados à síndrome de Klinefelter (o cariótipo deve ser solicitado nesta situação). Os níveis elevados de hCG estimulam os receptores de LH, resultando em produção de testosterona. O aumento testicular é bilateral, porém bem discreto (4 a 6 mL) e desproporcional ao tamanho peniano e ao grau de virilização. Este dado clínico é a chave para o diagnóstico. Os pacientes apresentam pubarca, crescimento peniano, virilização, aumento da VC e avanço da IO. O diagnóstico é confirmado pela presença de concentrações elevadas de hCG e de testosterona, com concentrações normais de DHEA-S e 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Pode haver reação cruzada entre o hCG e o LH, resultando em concentrações falsamente muito elevadas de LH plasmático. No sexo feminino, esses tumores não causam PPP.

Testotoxicose esporádica ou familiar: Condição genética rara, de herança autossômica dominante, causada por mutações germinativas ativadoras constitutivas do gene do receptor de LH. Promove maturação precoce das células de Leydig, com produção de níveis elevados de testosterona. Pode manifestar-se ao nascimento com macrogenitossomia ou entre 1 e 4 anos de idade com aumento testicular bilateral discreto (4 a 6 mL), porém desproporcional ao tamanho do pênis e ao grau de virilização, além de avanço da IO e aumento da VC. Na avaliação laboratorial, detectam-se concentrações muito elevadas de testosterona (com elevação da androstenediona) e normais (pré-puberais) de DHEA-S, LH, FSH e hCG. O tratamento é feito com cetoconazol ou com a combinação de um anti-androgênico e um inibidor da aromatase. No sexo feminino, essa mutação não causa PPP.

Hiperplasia adrenal congênita: Compreende um conjunto de doenças autossômicas recessivas caracterizadas pela deficiência de 1 das 5 enzimas envolvidas na biossíntese de cortisol. A perda da retroalimentação exercida por esse hormônio causa hipersecreção compensatória de hormônio

adrenocorticotrófico (ACTH), com consequente hiperplasia do córtex adrenal, aumento da produção dos precursores esteróides proximais ao sítio do defeito enzimático e hiperestimulação das vias independentes da enzima afetada.

* **Deficiência da 21-hidroxilase (HAC-21OHD):** É o defeito mais comum, correspondente a 90-95% dos casos de HAC. Os precursores do cortisol são desviados para a produção excessiva de androgênios. Clinicamente, é dividida em forma clássica (perdedora de sal e virilizante simples) e não clássica (sintomática e assintomática).

A forma virilizante simples caracteriza-se por graus variados de virilização pré-natal da genitália externa no sexo feminino (genitália ambígua) e pós-natal em ambos os sexos, com aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce, crescimento acelerado e avanço da idade óssea nos primeiros 2 anos de vida. A forma mais comum, no entanto, é a perdedora de sal, em que, além da hiperprodução androgênica, há deficiência de aldosterona. Neste caso, geralmente entre a 2ª e a 4ª semana de vida, pode ocorrer desidratação, hiponatremia e hipercalemia, choque e óbito, se não diagnosticada e tratada.

A forma não-clássica não causa virilização pré-natal e manifesta-se mais tardiamente. Na infância, geralmente entre 4 e 8 anos, apresenta-se inicialmente com pubarca precoce. Na adolescente e na mulher adulta jovem, leva à amenorréia primária ou secundária, hirsutismo, acne e infertilidade (diagnóstico diferencial fundamental com síndrome dos ovários policísticos). No sexo masculino, além da pubarca precoce e outros sinais de virilização na infância, no adolescente e no adulto, pode causar aumento do volume testicular, pela presença de restos adrenais, e infertilidade, caso não seja diagnosticada e tratada adequadamente.

O diagnóstico baseia-se na detecção de concentrações elevadas do precursor 17-OHP, que é o marcador da deficiência de 21-hidroxilase. Na forma clássica, os valores esperados são > 2.000 ng/dL (> 20 ng/mL). Em quase 100% dos casos, é > 5.000 ng/dL (> 50 ng/mL). Na forma não-clássica, as concentrações basais de 17-OHP são geralmente moderadamente elevadas (150 a 1.000 ng/dL). Portanto, diante da suspeita clínica consistente e concentrações basais < 2.000 ng/dL (< 20 ng/mL), deve-se realizar o teste de estímulo com ACTH (administração E.V. de 250 mcg de ACTH sintético), para dosagem da 17-OHP antes e 1 hora após. Concentrações > 2.000 ng/dL (> 20 ng/mL) confirmam o diagnóstico. Se os valores se mantiverem moderadamente elevados (entre 1.000 e 2.000), deve-se realizar o diagnóstico molecular.

A dosagem de 17-OHP foi acrescentada à triagem neonatal recentemente e fará a detecção precoce da HAC-21OHD. Se bem conduzido, este exame será particularmente eficaz para evitar a morte neonatal de meninos com a forma clássica perdedora de sal. Entretanto, o número de resultados falso-positivos no primeiro teste é muito elevado.

O tratamento consiste na administração de glicocorticóide, de forma a garantir a reposição hormonal adequada, reduzir a hipersecreção de ACTH e, consequentemente, a produção de androgênios. Em crianças, pode-se utilizar hidrocortisona (12-15 mg/m²/dia 2-3 vezes/dia) ou acetato de cortisona (18-20 mg/m²/dia, 2-3 vezes/dia). Em adultos, podem-se utilizar corticosteróides de ação prolongada, como prednisona ou dexametasona, que podem ser tomados 1 vez/dia (corticosteróides mais potentes, que são evitados em crianças, pelo risco de inibição do crescimento).

A adequação do tratamento é feita com a avaliação clínica – dos caracteres sexuais secundários e do crescimento – e laboratorial, com dosagem das concentrações de androgênios (androstenediona e testosterona).

A suspeita de formas mais raras de HAC em crianças com pubarca precoce e virilização deve ser feita quando a HAC-21OHD e outras causas de hiperandrogenismo, como os tumores adrenocorticais, forem descartadas.

Tumor adrenal: Os tumores adrenocorticais (TAC) são massas primárias do córtex adrenal, geralmente diagnosticadas por manifestações clínicas relacionadas ao excesso hormonal e, menos frequentemente, por massa abdominal ou como incidentaloma. Apresentam comportamento variado em termos de progressão e provavelmente resultam de anormalidades moleculares complexas. Na maioria dos pacientes pediátricos, é causada por mutações inativadoras no gene P53, podendo ser caso isolado ou associado à síndrome de Li-Fraumeni – uma síndrome familiar de predisposição a diversos tumores, incluindo do SNC, de mama, sarcomas, etc.

Têm incidência bimodal, com ocorrência mais comum nos primeiros 5 anos de vida e entre a 4ª e a 5ª décadas de vida. Em qualquer faixa etária, afetam o sexo feminino predominantemente. São raros em crianças e correspondem a 0,2% das malignidades pediátricas. No entanto, sua frequência é 10 a 15 vezes maior nas regiões Sul e Sudeste do Brasil do que no restante do mundo. Essa alta incidência está associada à herança da mutação germinativa de baixa penetrância P53 p.R337H em heterozigose, que pode ser detectada na maioria desses pacientes. No tumor, ocorre a perda da heterozigose, constituindo o segundo dano no modelo de Knudson de inativação de genes de supressão tumoral.

Nas crianças, a maioria desses tumores é funcionante e apresenta-se com sinais de virilização isolados ou associados a características da síndrome de Cushing. Hiperandrogenismo isolado é raro; no entanto, 10% dos casos com aparente excesso isolado de androgênios podem ter hiperandrogenismo subclínico associado. Tumores secretores de aldosterona são raros.

A avaliação laboratorial (**Figura 5**) deve incluir a dosagem basal dos androgênios – DHEA-S, androstenediona, testosterona, bem como 17-OHP. TAC pediátricos podem secretar quantidades variáveis de 17-OHP, portanto em alguns casos é necessário descartar o diagnóstico de HAC. O teste de supressão com dexametasona por 3 a 5 dias (2 mg/dia ou 1 mg/m²/dia, dividido em 4 doses) pode ser usado para este fim.

Recomenda-se avaliar a secreção de cortisol em todos os pacientes. A combinação da dosagem de cortisol salivar noturno e matutino pós-1 mg (20 mcg/kg) de dexametasona é uma triagem útil em crianças. Nos casos confirmados, deve-se repor corticosteróide no período peri-operatório.

Na presença de HAS ou hipocalcemia, a concentração plasmática de aldosterona e a atividade de renina plasmática (ARP) devem ser avaliadas. Na presença de características clínicas de feocromocitoma, a dosagem de metanefrinas fracionadas na urina de 24h deve ser realizada. Além disso, devido à possibilidade de secreção de estradiol pelo tumor, a concentração plasmática desse hormônio também deve ser solicitada.

O diagnóstico por imagem é feito pela tomografia computadorizada (TC) ou RNM (preferida por não expor à radiação) de abdome. Uma vez confirmado, o estadiamento é feito com imagem de tórax (TC) e cintilografia óssea. Na criança, não é possível diferenciar uma lesão maligna de uma benigna pelo exame de imagem, a menos que haja evidência de invasão local ou metástase.

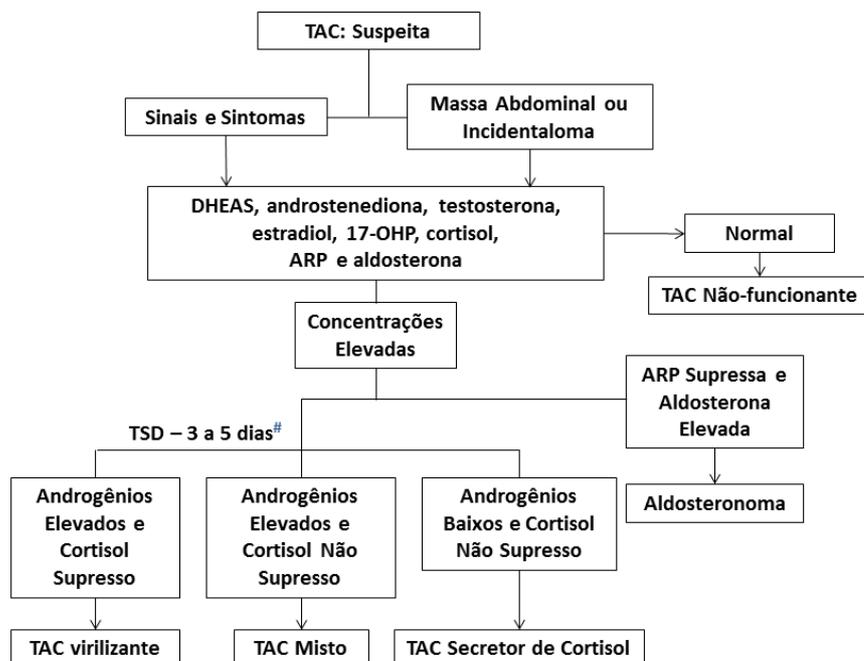


Figura 5. Fluxograma sugerido para investigação de tumores adrenocorticais na infância (HC-FMRP-USP; #TSD: Teste de supressão com dexametasona).

Não há características histomorfológicas que distinguem o comportamento do TAC pediátrico como benigno ou maligno. Além disso, marcadores moleculares prognósticos não foram identificados.

A cirurgia é o tratamento mais efetivo. A ressecção total do tumor e de suas metástases é a única forma de cura e aumento da sobrevida, particularmente se realizada nos estágios iniciais da doença. A laparotomia é a via mais segura em crianças. Os tumores são estagiados de I a IV, de acordo com o tamanho tumoral, invasão e metástases.

Há poucas opções farmacológicas para a terapia de pacientes com estágios avançados. O mitotano, um agente adrenotóxico, é o pilar do tratamento nesses casos. Esquemas com mitotano e quimioterápicos são usados para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia ou para prevenir sua recorrência. Há poucos dados sobre a eficácia desses esquemas para crianças.

O prognóstico é melhor em crianças – principalmente as menores do que 5 anos – do que em adultos. A maioria delas apresenta TAC no estágio I ou II e a sobrevida média é de 75 a 80%, sendo superior a 90% no estágio I.

Exposição exógena a androgênios: Condição comum atualmente, causada pela transferência passiva de androgênios de preparações tópicas utilizadas pelos cuidadores. Pode levar à virilização em meninas, com clitorimegalia, e pubarca em ambos os sexos. As concentrações de testosterona estão elevadas, enquanto as dos outros androgênios permanecem normais. A interrupção da exposição crônica reverte o quadro, porém a normalização da testosterona plasmática pode demorar vários meses.

DIAGNÓSTICO – PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA

Independente da causa, os exames laboratoriais revelam níveis supressos de LH e FSH – basais e/ou estimulados – em resposta ao aumento dos esteróides sexuais (testosterona e estradiol).

Os hormônios DHEA-S, 17-OHP, androstenediona e testosterona devem ser solicitados para as meninas com quadro de virilização e para todos os meninos com suspeita de PPP.

TRATAMENTO

O tratamento depende da causa e não se baseia no bloqueio da secreção de gonadotrofinas com GnRHα.

→ VARIAÇÕES BENIGNAS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL

As variações benignas do desenvolvimento puberal devem ser cuidadosamente avaliadas, para o diagnóstico diferencial com as formas completas e progressivas de PP (Figura 6). São elas:

Telarca precoce isolada:

É definida pelo desenvolvimento isolado de tecido mamário uni ou bilateral em meninas com menos de 8 anos de idade, sem outros achados puberais ou consequências sobre o crescimento. É mais frequente nos primeiros 2 anos de vida (80%), durante a minipuberdade, porém tem sido observada entre 6 e 8 anos, principalmente em obesas. Geralmente regride em alguns meses, porém pode persistir por anos, até a idade de início da puberdade normal. Em 13 a 20% dos casos, no entanto, pode progredir para a forma completa de PPC; portanto o seguimento desses casos é necessário. Esse achado leva à hipótese de que telarca precoce e PPC podem representar posições diferentes dentro de um contínuo da ativação dos neurônios produtores de GnRH.

Os exames laboratoriais revelam valores pré-púberes de LH, FSH e estradiol, porém com possível aumento do FSH em relação ao LH, tanto em condições basais quanto estimuladas.

Pubarca precoce isolada:

É definida pelo aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos. A adrenaarca precoce – mecanismo subjacente – pode causar, ainda, o desenvolvimento de pelos axilares, odor axilar e acne, além de discreto avanço da IO e aumento da estatura para a idade cronológica, sem comprometimento da estatura final. Geralmente tem progressão lenta, porém deve ser diferenciada de outras causas de virilização.

Os exames laboratoriais revelam aumento discreto dos valores de DHEA-S, compatíveis, no entanto, com o estágio dos pelos pubianos.

Há indícios de que pode existir correlação entre restrição de crescimento intra-uterino, adrenaarca precoce e síndrome metabólica na adolescência e na vida adulta. Crianças que nasceram pré-termo ou pequenas para idade gestacional, bem como crianças com sobrepeso ou obesidade, têm maior risco de apresentar adrenaarca precoce e, estas, no futuro, doenças cardio-metabólicas e síndrome dos ovários policísticos.

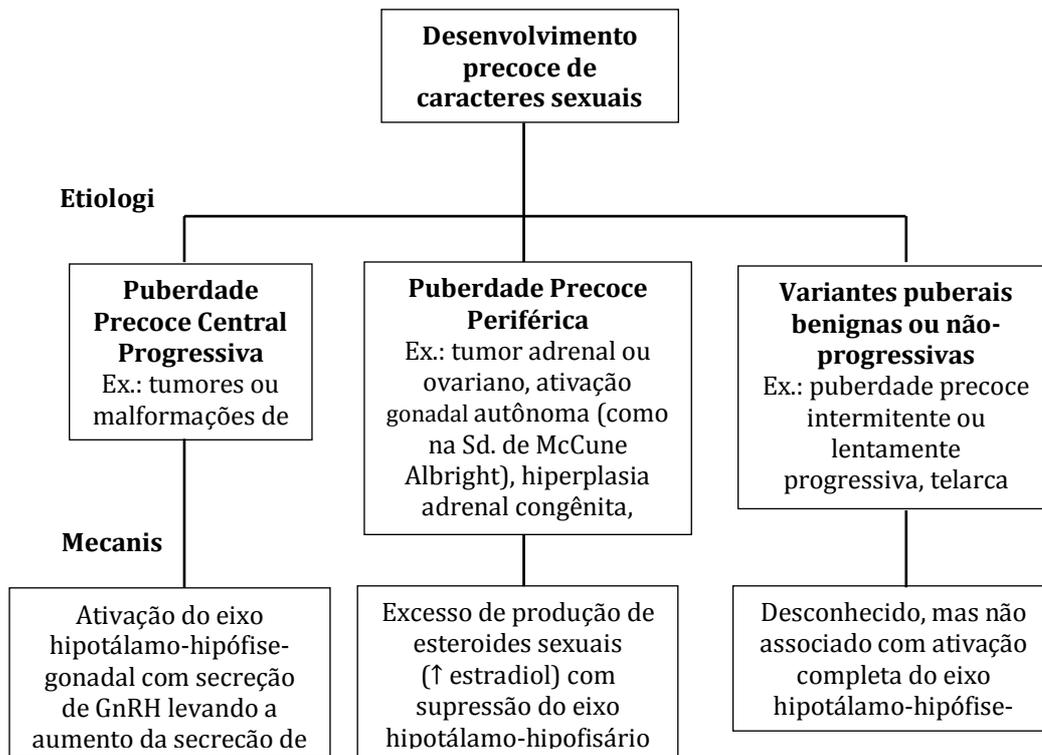


Figura 6. Causa de sinais de puberais precoce em meninas

REFERÊNCIAS

- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013 Jun; 368(26): 2467-75.
- Antonini SR, Colli LM, Ferro L, Mermejo L, de Castro M. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular [Childhood adrenocortical tumors: from a clinical to a molecular approach]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 55(8): 599-606. Portuguese.
- Brito VN, Latronico AC. Manuseio da puberdade precoce. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. 5ª edição. p.231-245.
- Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun; 98(6): 2198-207.
- Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva A-C, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One.* 2013 Jun; 8(7): e70931.
- Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2013. 99(1): 15-20. Epub 2013 Oct 29.
- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. 84(12): 4583-90.
- Kocci C. Critérios de Avaliação da Puberdade. In: Longui CA, editor. *Endocrinologia para o Pediatra.* São Paulo: Ateneu, 2006. 3ª edição. p.151-156.
- Kocci C. Puberdade precoce. In: Longui CA, editor. *Endocrinologia para o Pediatra.* São Paulo: Ateneu, 2006. 3ª edição. p.157-166.
- Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun; 99(6): E1097-103.
- Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central [Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014 Mar; 58(2): 108-117. Portuguese.
- Manjila, S., et al., *Hypothalamic hamartoma simulating a suprasellar arachnoid cyst: resolution of precocious puberty following microsurgical lesion resection.* *J Neurosurg Pediatr.* 2014; p. 1-7.

- Marini S, Baptista M, Guerra, G. Hiperplasia congênita das supra-renais. In: Longui CA, editor. Endocrinologia para o Pediatra. São Paulo: Ateneu, 2006. 3ª edição. p.269-276.
- Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001 Aug; 45: p. 321-330.
- Tena-Sempere M. Deciphering puberty: novel partners, novel mechanisms. Eur J Endocrinol, 2012. 167(6): 733-47.
- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. Mol Cell Endocrinol, 2010. 324(1-2): 39-44.
- Torres N, Amaral FC, Castro M. Hiperplasia adrenal congênita. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B, editores. Endocrinologia. São Paulo, Atheneu, 2007. p.615-621.
- Verreschi, ITN. Fisiologia da Puberdade. In: Longui, CA, editor. Endocrinologia para o Pediatra. São Paulo: Ateneu, 2006. 3ª edição. p145-149.
- Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. Nat. Rev. Endocrinol. 2014 Jun; 10: 352–363.