

PUBERDADE PRECOCE

Sonir R. R. Antonini – antonini@fmrp.usp.br

Endocrinologia da Criança e do Adolescente

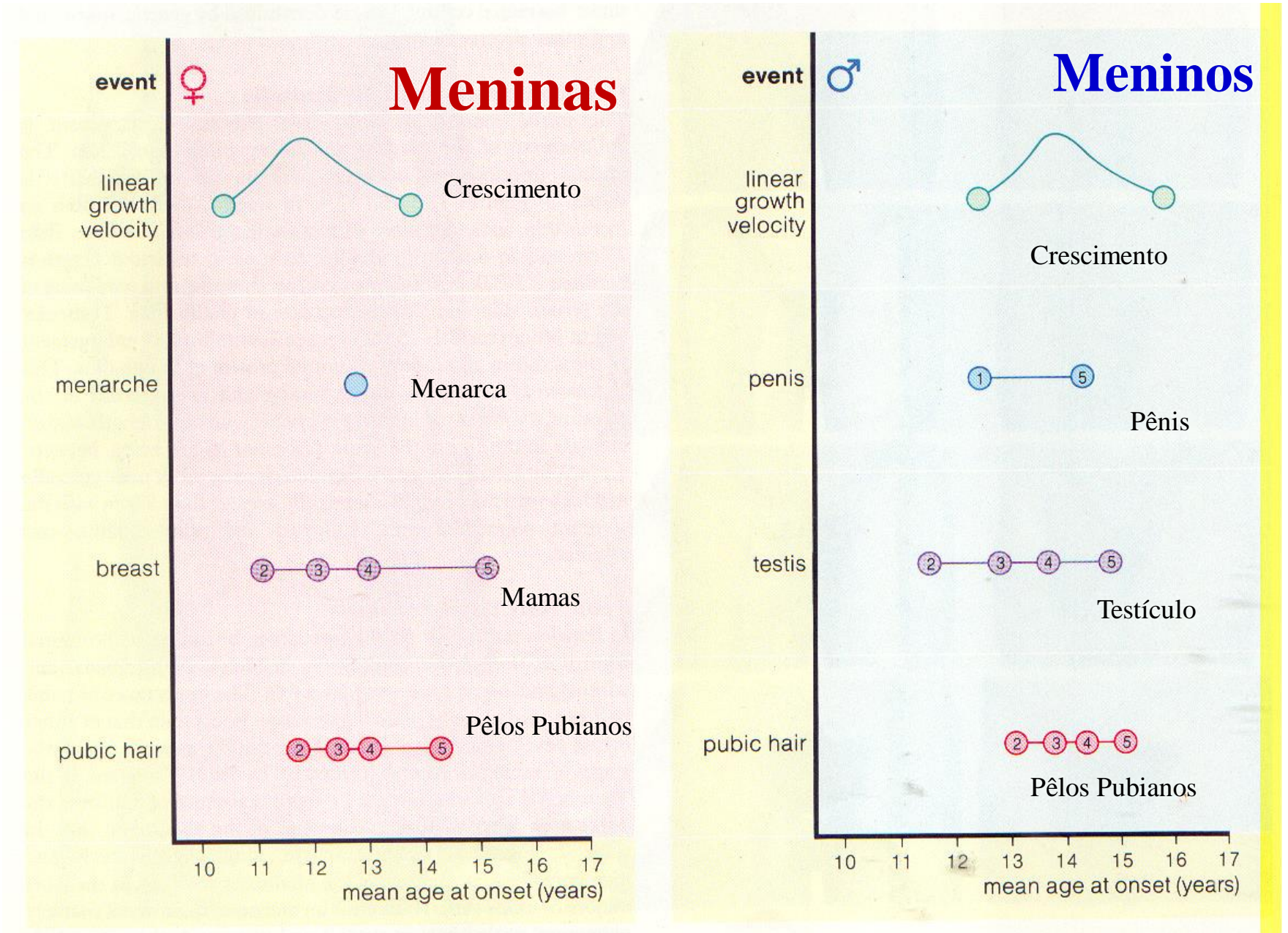
Departamento de Puericultura e Pediatria – FMRP / USP



PRINCIPAIS EVENTOS PUBERAIS

- **GONADARCA (Ativação do eixo H-H-G).**
- **ADRENARCA**
- **CARACTERÍSTICAS SEXUAIS SECUNDÁRIAS**
- **ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL**

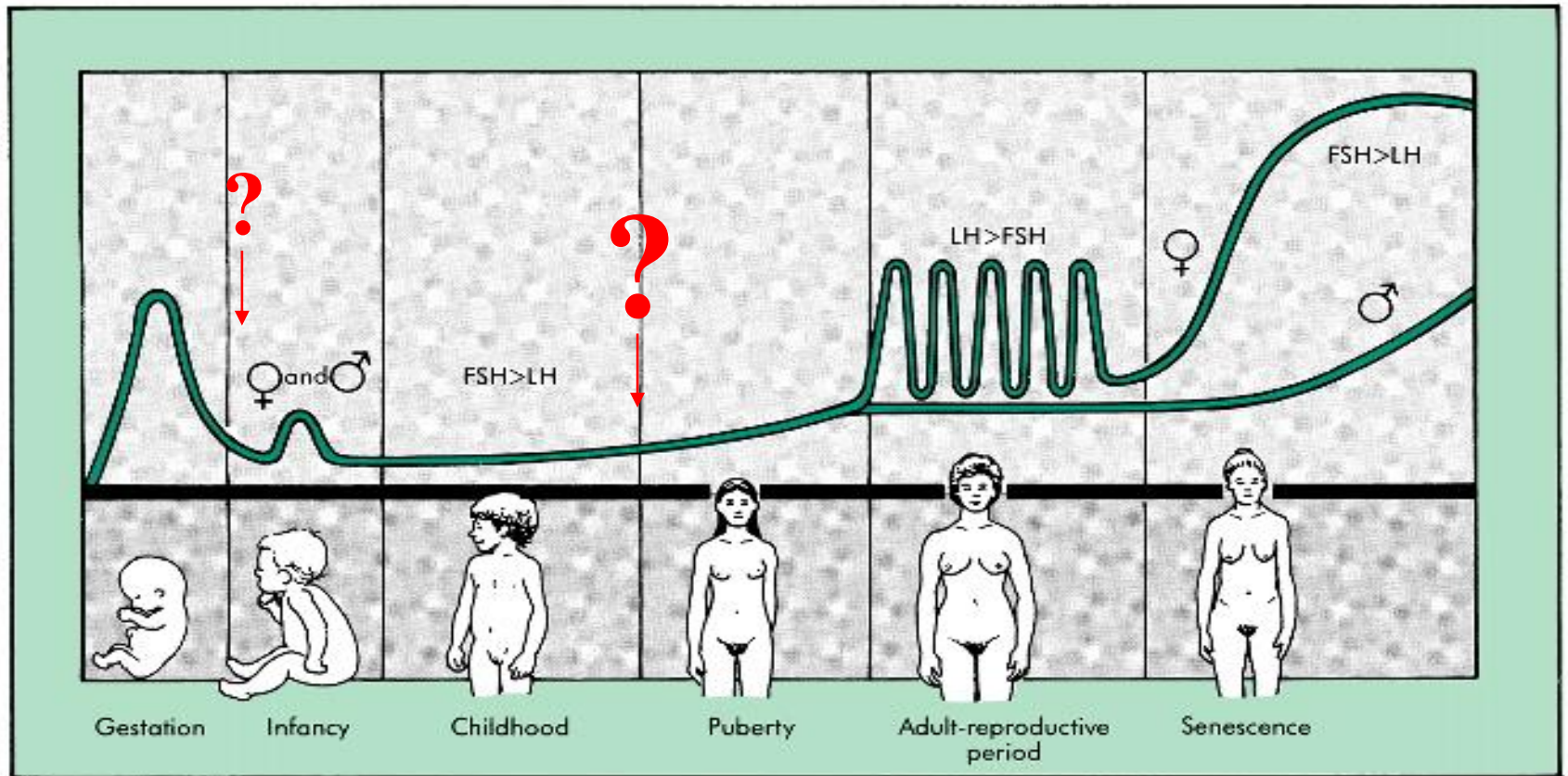
Seqüência e cronologia dos eventos puberais



ADRENARCA

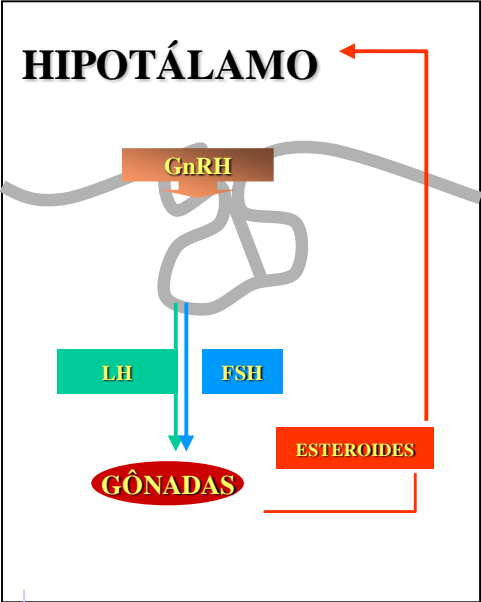
- **Aumento da produção de andrógeno na zona reticular da adrenal (DHEA-S)**
- **Precede, independe e difere do controle da gonadarca**
- **As concentrações de DHEA-S elevam-se aos 6-7 anos na menina e aos 7-8 anos no menino.**
- **As manifestações clínicas – pubarca, odor axilar, pêlos axilares – geralmente ocorrem após a telarca ou o aumento do volume testicular.**

O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO

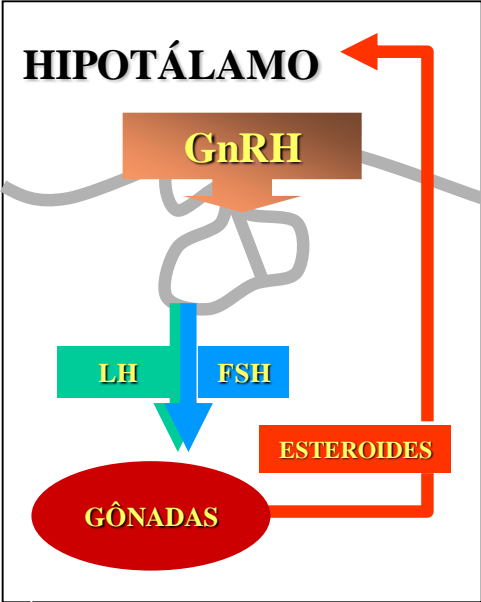


GONADARCA

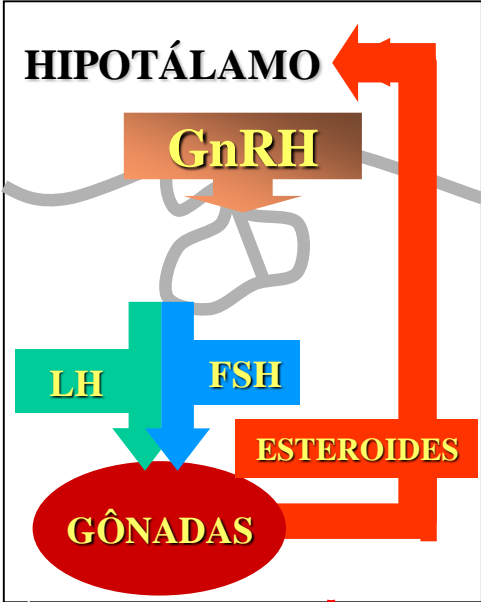
PRÉ-PUBERAL



INÍCIO PUBERAL



ADULTO

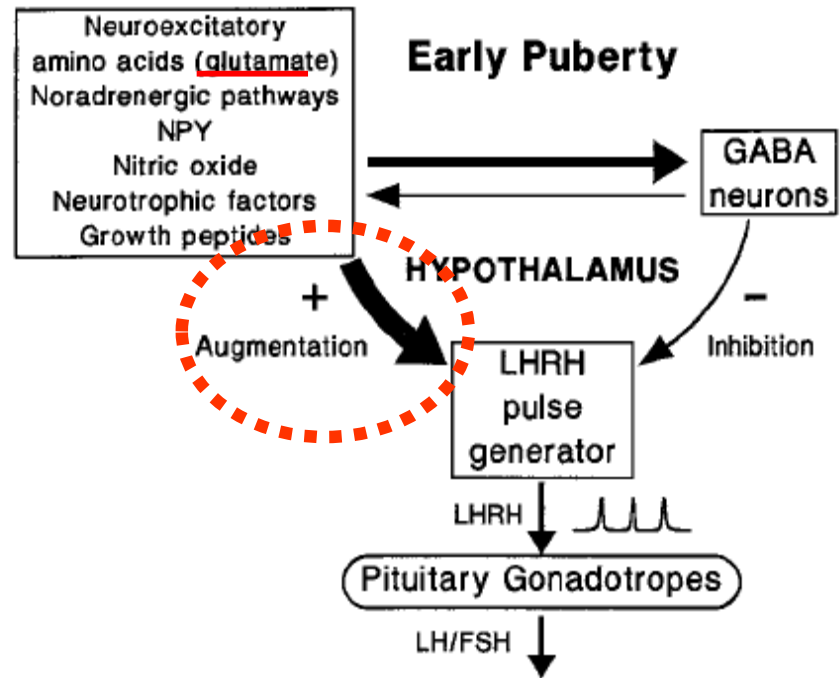
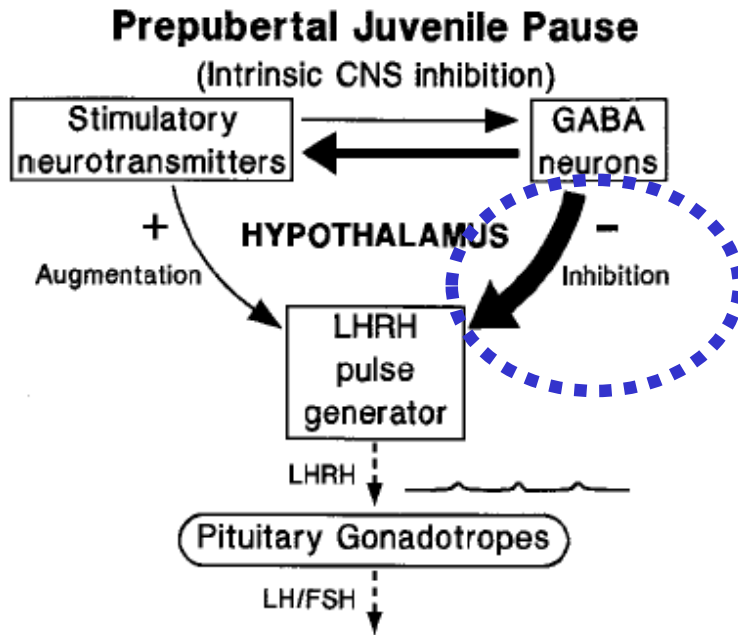


GnRH

LH



Reativação do eixo HHG: o início da puberdade



One **kiss** changes everything....



Reproductive Biology

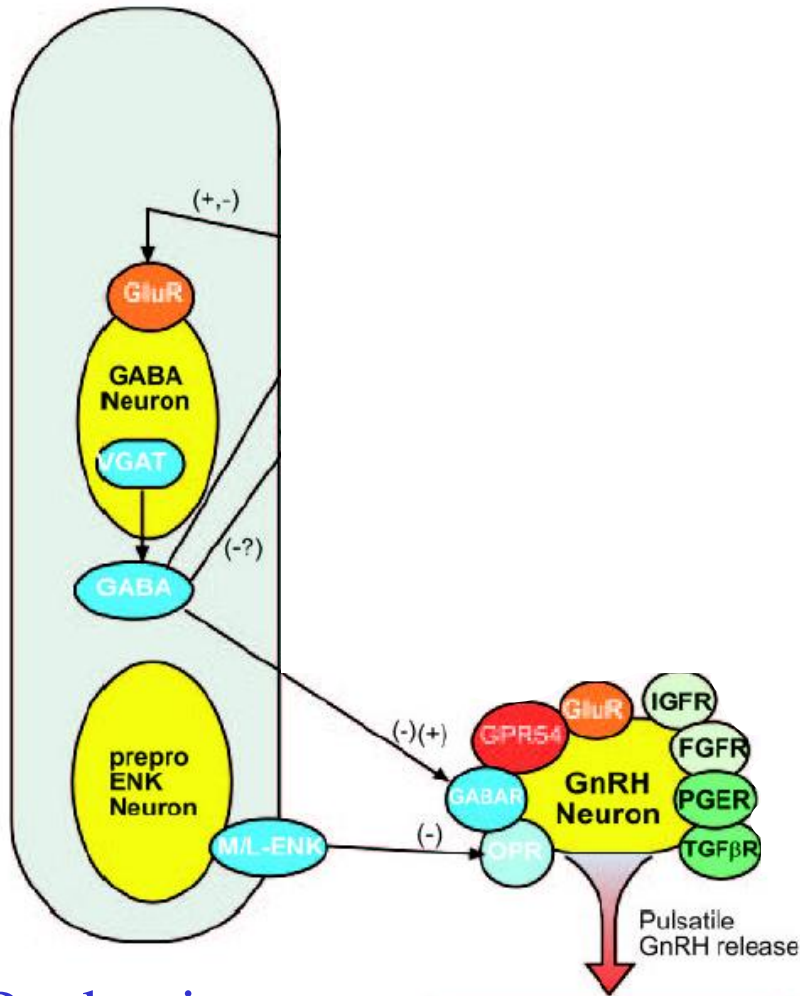
A Powerful First *KISS-1*

Puberty researchers are finding that the protein kisspeptin and its receptor are central to this sexual maturation

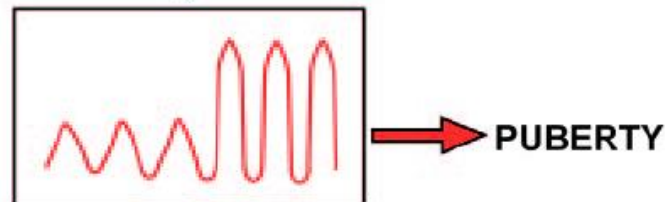
I

II

III



Predomina
na
Infância



Ojeda et al., 2006

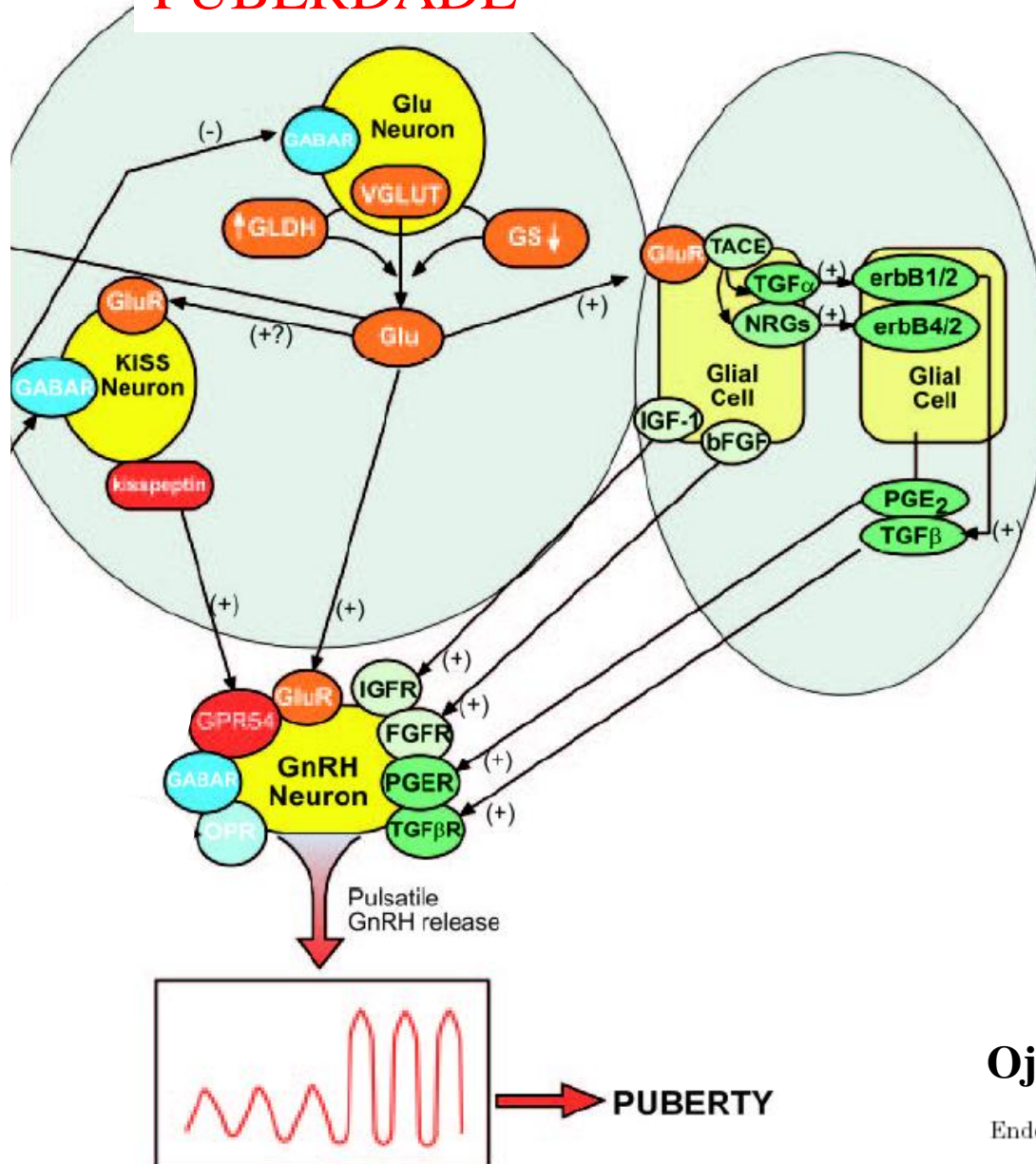
Endocrinology 147(3):1166–1174

I

II

III

PUBERDADE

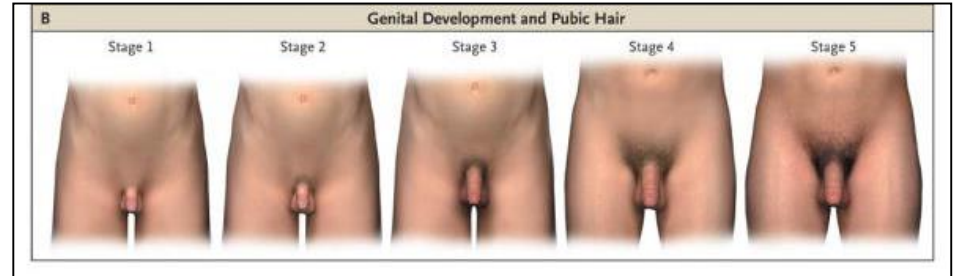
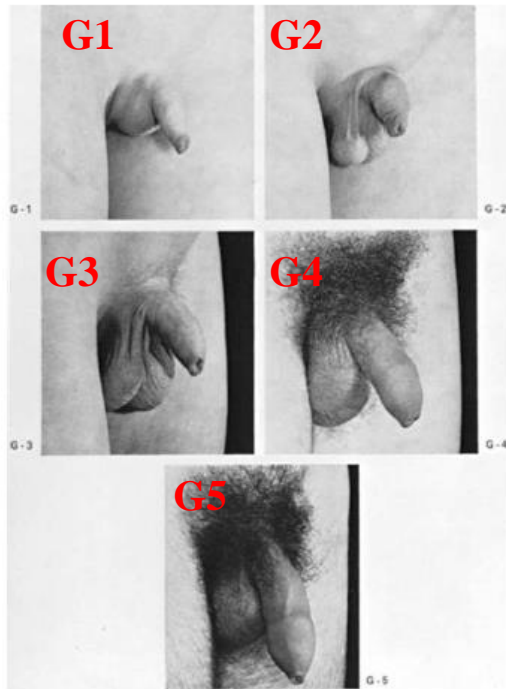


Ojeda et al., 2006

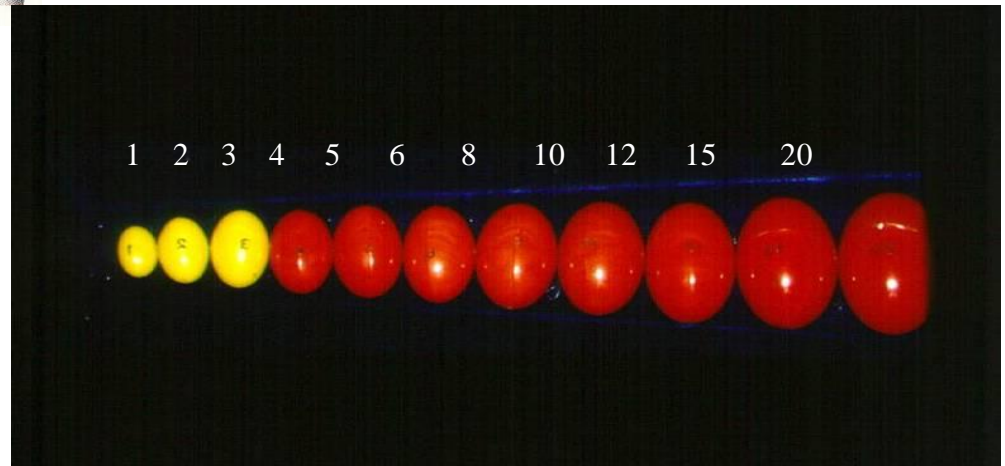
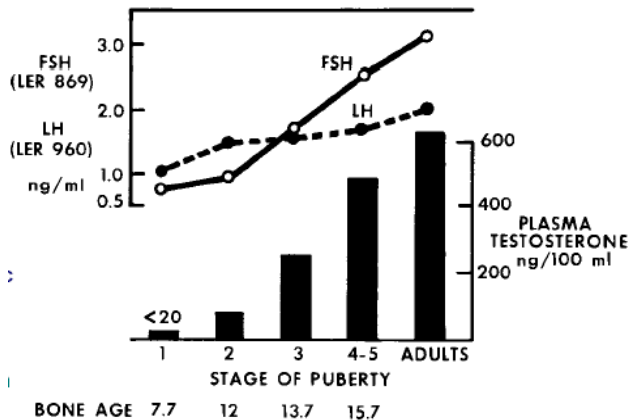
Endocrinology 147(3):1166-1174

Características Sexuais secundárias Masculinas

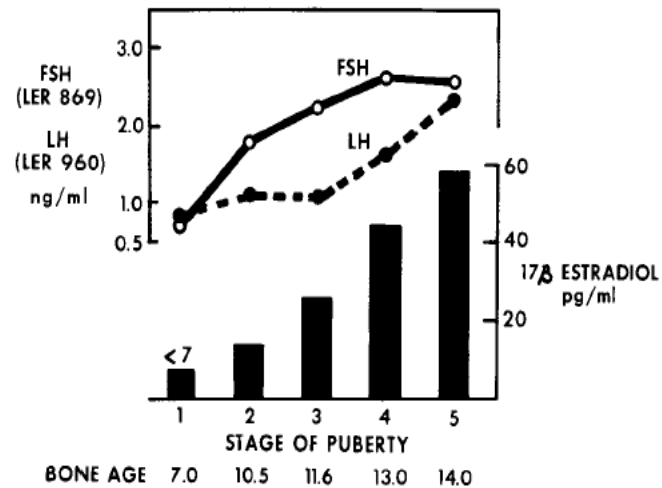
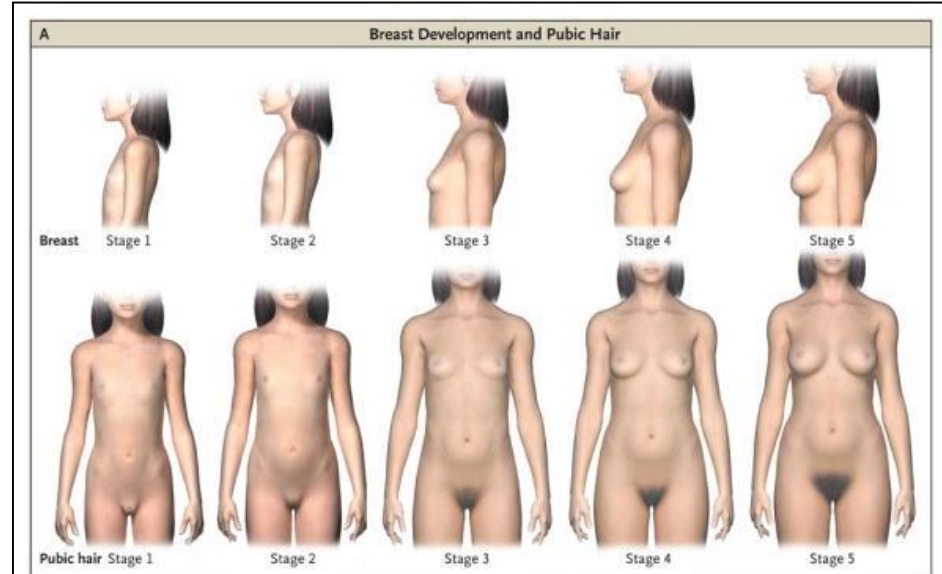
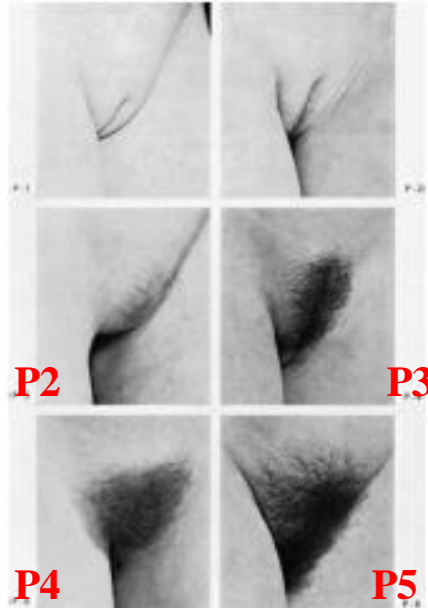
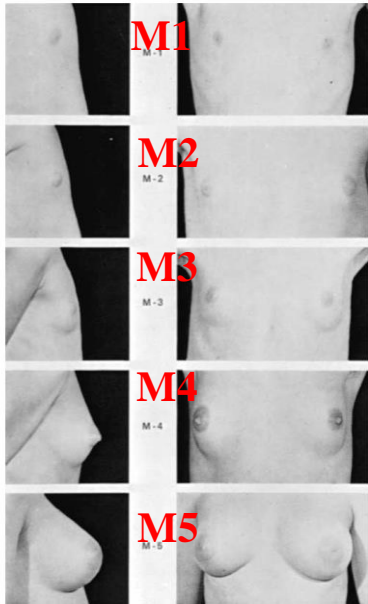
Estadiamento puberal de Tanner



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

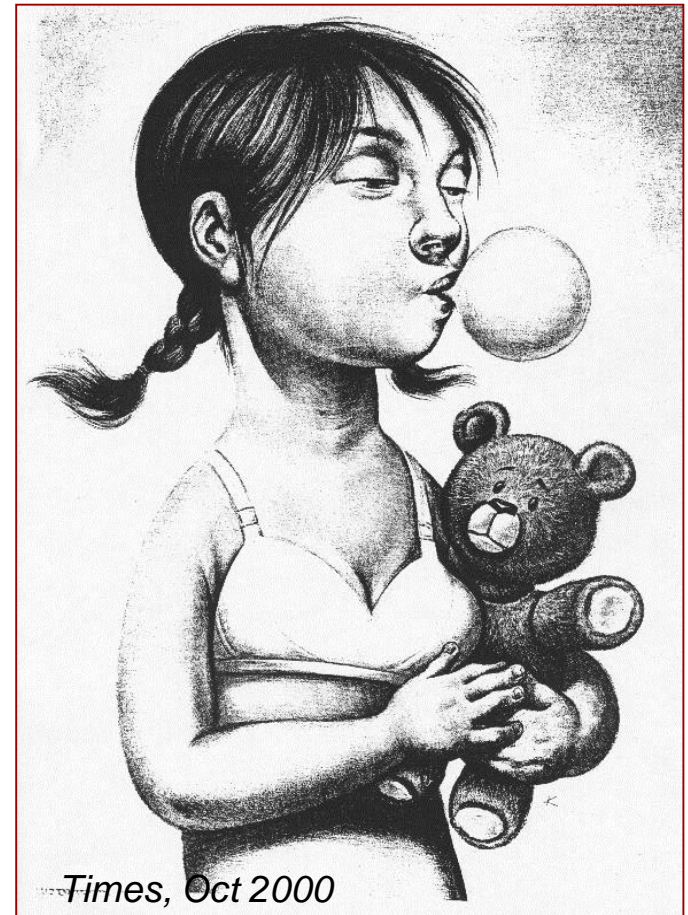


Características Sexuais Secundárias Femininas: Estadiamento Puberal

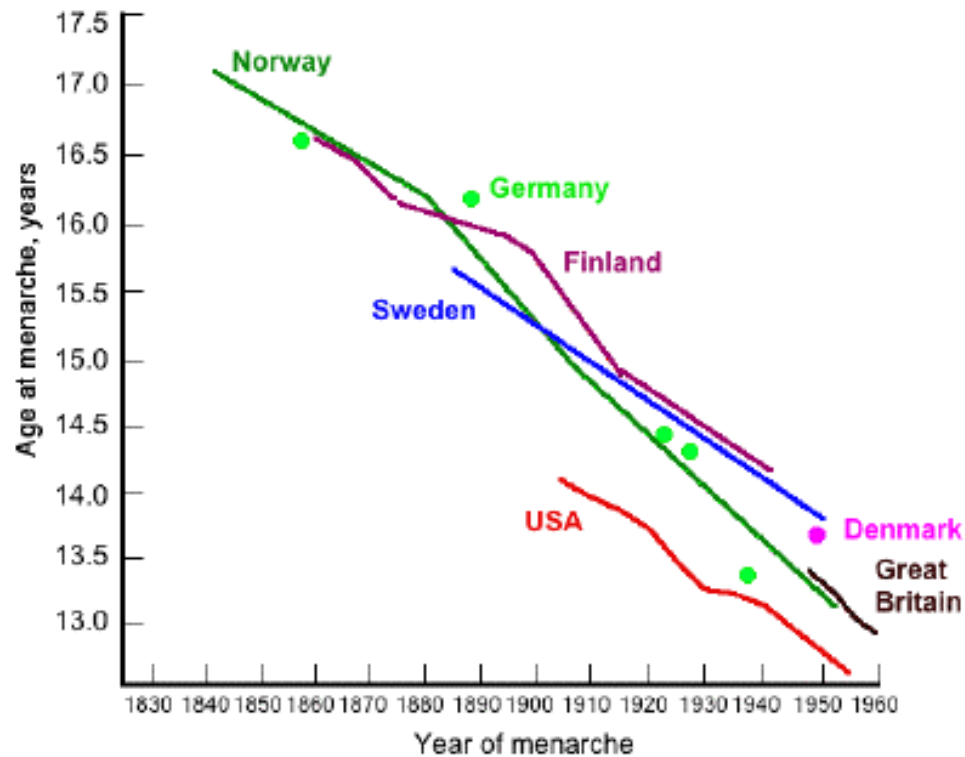


?

Existe uma tendência real para a maturação sexual mais precoce ?



Tendência Secular da Idade de Menarca



- Melhora do estado nutricional - ?

ANTROPOMETRIA, MATURAÇÃO SEXUAL E IDADE DA MENARCA

Brasil - PR, 2006 (n=2.761)

Menarca: 12.2+/-1.2

Tabela 3 - Valores de mediana, mínimo e máximo do tempo (em anos) de ocorrência da menarca e a frequência absoluta e relativa da presença ou não da menarca de acordo com os estadios de desenvolvimento das mamas

		Tempo de ocorrência da menarca (anos)			Menarca					
		mediana	mínimo	máximo	sim		não		total	
					n	%	n	%	n	%
Estadio de mamas	M1	0,7	0,5	1,3	4	0,3	422	32,5	426	15,4
	M2	0,2	<0,1	1,5	17	1,2	501	38,6	518	18,8
	M3	0,6	<0,1	5,7	184	12,6	305	23,5	489	17,7
	M4	2,0	<0,1	7,6	932	63,7	68	5,2	1.000	36,3
	M5	3,1	<0,4	7,4	327	22,3	1	0,1	328	11,8

Menarca e Nível Sócio-Econômico

Nível

Idade de Menarca (anos)

Alto

12,1±1,1

Médio

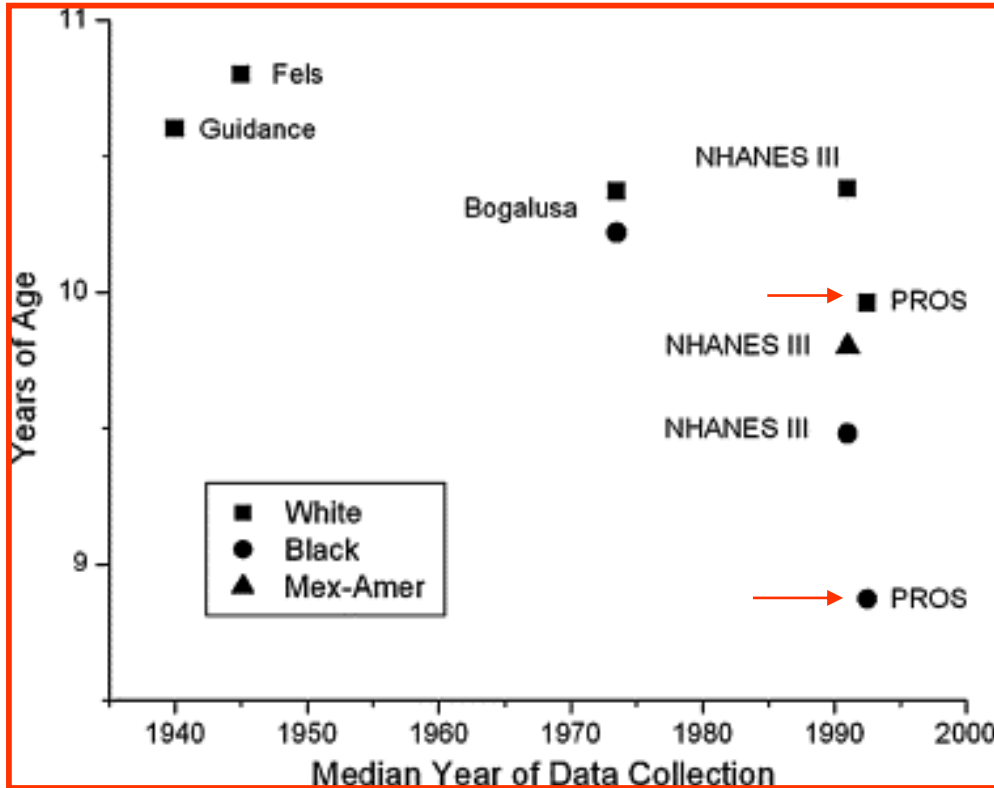
12,3±1,2

Baixo

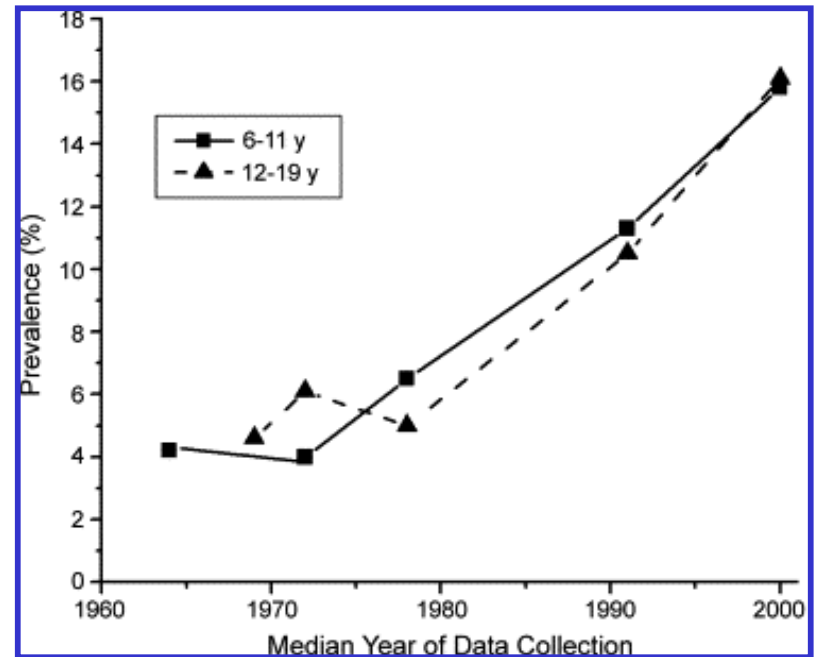
12,4±1,2

*

Tendência Secular de Puberdade x Aumento do Peso (EUA)



Idade de início da Puberdade
(média ou mediana)



Prevalência de obesidade

- **EUA, últimos 40 anos: redução de 0,5 a 1 ano na idade de início da puberdade e de 0,2 na idade de menarca, especialmente em meninas afro-descendentes.**
- **Dados semelhantes são encontrados em outros países, porém não na Europa do norte.**
- **A explicação mais provável é o aumento da prevalência de obesidade.**

Sinalizadores Periféricos Envolvidos na Puberdade

Leptina

- **Concentrações de leptina aumentam imediatamente antes do início da puberdade em primatas** (JCEM, 85:808-814,2000).
- **Mutações no receptor da leptina causam hipogonadismo hipogonadotrófico** (Nature; 392:398-401,1998).

IMC

IMC ↑ é associado a maiores concentrações de leptina e insulina

Idade óssea

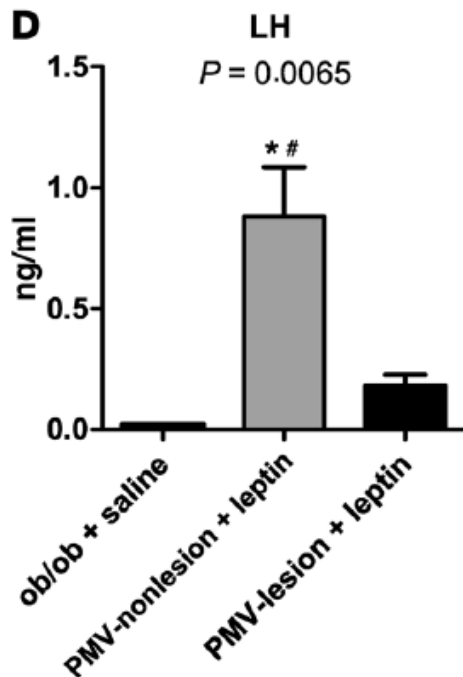
Forte correlação com o IMC

- **Meninas afro-americanas tem IO > que brancas**
- **Avanço patológico na idade-óssea leva a PPC secundária (p.ex. HAC)**
- **Outros ?**

Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons

Jose Donato Jr.,^{1,2} Roberta M. Cravo,¹ Renata Frazão,¹ Laurent Gautron,¹ Michael M. Scott,¹ Jennifer Lachey,³ Inar A. Castro,⁴ Lisandra O. Margatho,¹ Syann Lee,¹ Charlotte Lee,¹ James A. Richardson,⁵ Jeffrey Friedman,⁶ Streamson Chua Jr.,⁷ Roberto Coppari,¹ Jeffrey M. Zigman,^{1,8} Joel K. Elmquist,^{1,8,9} and Carol F. Elias^{1,2}

suggest that the PMV is a key site for leptin's permissive action at the onset of puberty and support the hypothesis that the multiple actions of leptin to control metabolism and reproduction are anatomically dissociated.



- A leptina regula o metabolismo energético e também o início puberal.
- Estas ações são distintas e envolvem núcleos hipotalâmicos diferentes.
- As ações da leptina ocorrem via núcleo ventral pré-mamilar (PMV) parecem não ser dependentes de neurônios Kiss1.

Possíveis fatores envolvidos

- **Outros fatores: étnicos**
- **Produtos e alimentos que contém estrogênios ou derivados placentários - ?**
- **Exposição a determinados químicos que mimetizam a ação de esteróides sexuais?**

CONTAMINANTES AMBIENTAIS vs. PUBERDADE

Epidemiological studies on exposure–outcome relationships of pubertal development.

Exposure–outcome relationship	Exposure	Reference
Advanced puberty		
Earlier menarche and pubarche	PBB	Blanck et al. (2000)
Earlier thelarche	Pesticides, phthalates	Colon et al. (2000)
Earlier menarche	DDE	Vasiliu et al. (2004)
Central precocious puberty	DDE	Krstevska-Konstantinova et al. (2001)
Earlier age at menarche	DDT	Ouyang et al. (2005)
Delayed puberty		
Delayed breast and pubic hair development in girls	Lead	Selevan et al. (2003)
Delayed menarche and pubic hair development	Lead	Wu et al. (2003)
Delayed onset in boys	Lead	Hauser et al. (2008)
Delayed breast development	Dioxin (Calux-activity)	Den Hond et al. (2002)
Delayed genital and pubic hair development in boys	PCBs	Den Hond et al. (2002)
Delayed puberty in boys as judged by penile size	PCBs/PCDFs	Guo et al. (2004)
Delayed age at first ejaculation	PCBs	Leijs et al. (2008)
Delayed breast development	PCDD/Fs	Leijs et al. (2008)
Delayed pubertal development in boys	Endosulfan	Saiyed et al. (2003)
No association		
Boys and girls	DDE, PCBs	Gladen et al. (2000)
Boys	PCBs	Mol et al. (2002)
Girls	PCBs	Den Hond et al. (2002)
Girls	PCBs, bisphenol-A	Wolff et al. (2008)
Girls, menarche	Dioxin	Warner et al. (2004)
Boys	Dioxin	Den Hond et al. (2002)

PBBs, polybrominated biphenyls; DDE, dichlorodiphenyl dichloroethene; DDT, dichlorodiphenyl trichloroethane; PCBs, polychlorinated biphenyls, PCDFs, polychlorinated dibenzofurans; PCDDs, polychlorinated dibenzodioxins.

Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers

Jorma Toppari^{a,b,*}, Anders Juul^c

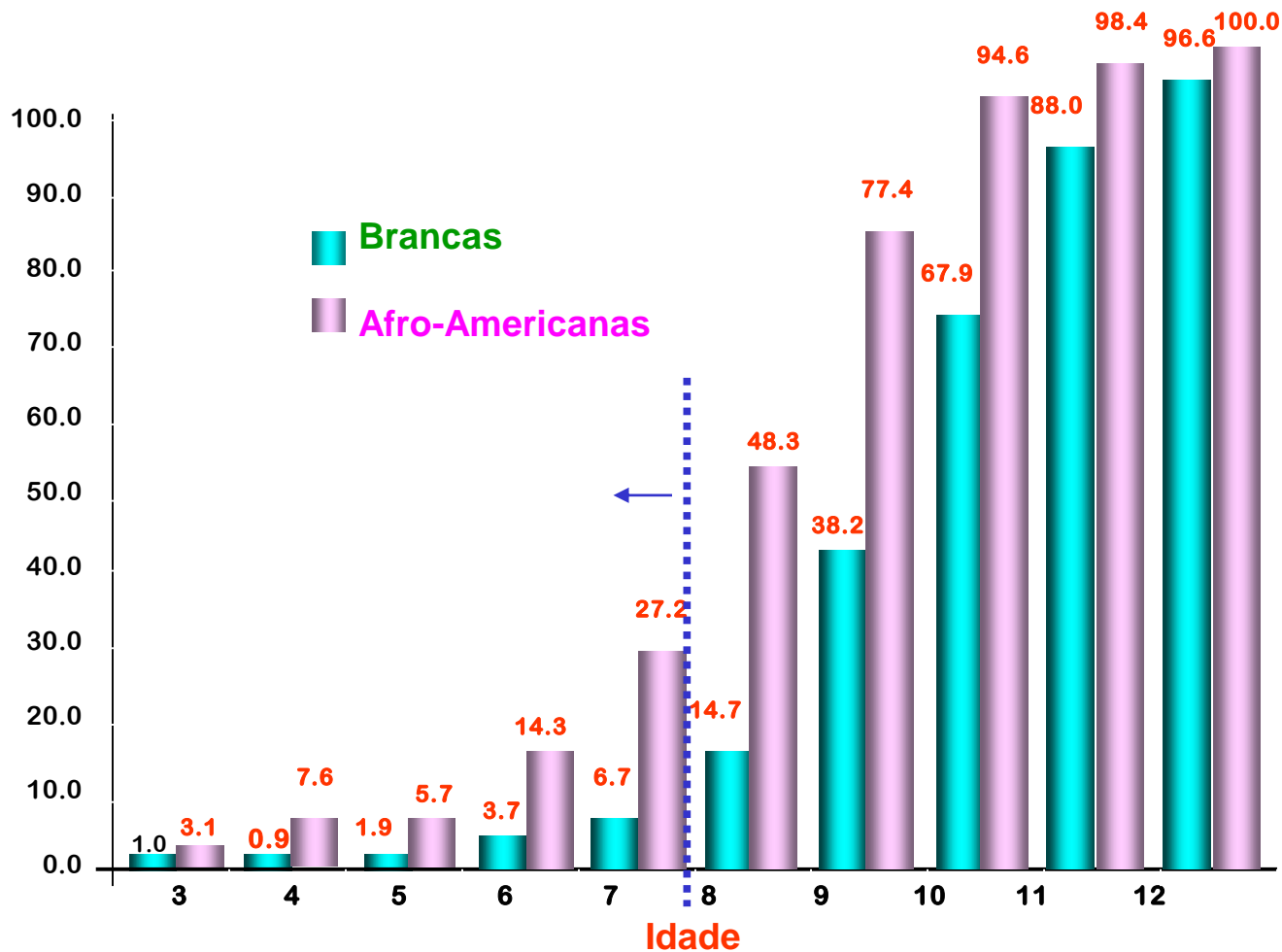
Molecular and Cellular Endocrinology xxx (2010) xxx–xxx



O limite inferior de idade considerado normal para puberdade deve ser revisto ?

Estudo Hermann-Giddens (PROS):meninas

PROS=Pediatric Research in Office Setting network



Prevalência de telarca e /ou pubarca (Tanner 2 ou mais) por idade e raça

(Cochran-Mantel-Haenszel $\chi^2 = 354.8$, $df = 1$, $P < .001$; Breslow-Day $\chi^2 = 10.0$, $df = 9$, $P = .354$).

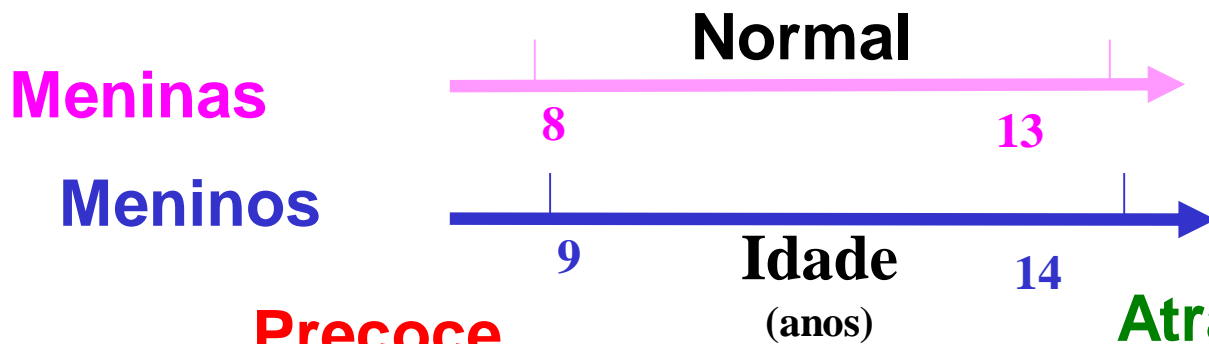
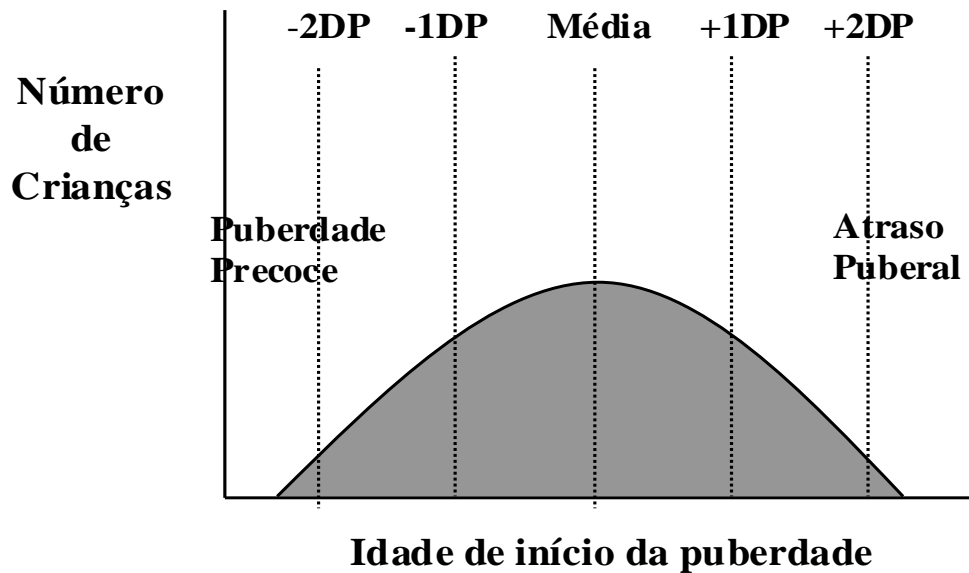
- A maioria das pacientes entre 7-8 anos, especialmente afro-descendentes, com início de puberdade é normal e representam o extremo da curva Gaussiana.

(Herman-Giddens *et al.*, 1997; Kaplowitz, 2006)

- Valorizar o ritmo de progressão puberal. Se muito acelerado, re-examinar o caso.

- HC-FMRP-USP: investigamos e acompanhamos todos essas pacientes. Apenas uma pequena parcela receberá tratamento.

Puberdade: Fisiológica ou Anormal ?



- Constitucional
- Desnutrição
- Doença crônica
- Hipogonadismo



**Obrigado
pela atenção !**



El Calafate - Argentina

**Obrigado
pela atenção !**