

Telarca Reversível Espontaneamente em Meninas Pré-Púberes Durante o Tratamento com Hormônio de Crescimento Recombinante Humano

artigo original

RESUMO

OBJETIVO: Descrição de 4 casos de desenvolvimento transitório de mamas em meninas pré-púberes tratadas com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH). **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Quatro meninas pré-púberes com baixa estatura, duas com síndrome de Turner (ST) e duas com deficiência de hormônio de crescimento (DGH). O desenvolvimento das mamas (Tanner II e III) ocorreu com idade cronológica (IC) de 5,6 e 7,7 anos e idade óssea (IO) de 5,7 a 6,9 anos, 2 a 60 meses após o início do tratamento com rhGH na dose de 0,1 - 0,15U/kg/d. Todas as pacientes apresentaram regressão espontânea da telarca num período de 8 a 15 meses. Três pacientes foram submetidas ao teste de estímulo com GnRH apresentando resposta pré-puberal de LH. **DISCUSSÃO:** O desenvolvimento de mamas após o início do tratamento com rhGH tem sido relatado em meninos, mas não em meninas pré-púberes. Concluímos que o rhGH pode induzir ao desenvolvimento transitório das mamas, também em meninas, sem a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, não se fazendo necessária a supressão da puberdade. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:547-551)

Unitermos: Desenvolvimento de mamas; Telarca; Tratamento com hormônio de crescimento.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Description of 4 cases of breast development in prepubertal girls treated with recombinant human growth hormone (rhGH). **PATIENTS AND METHODS:** Four prepubertal girls with short stature: 2 with Turner's syndrome (TS) and 2 with growth hormone deficiency (GHD). Breast development (Tanner II and III) was detected from ages 5.6 to 7.7 years and bone ages from 5.7 to 6.9 years, from 2 to 60 months after starting rhGH treatment doses of 0.1 - 0.15U/kg/d. Breast development had disappeared 8 to 15 months after have been noted in all patients. Three patients were submitted to GnRH test that showed a prepubertal LH response. **DISCUSSION:** Prepubertal breast development has been reported in boys after rhGH treatment, but not in prepubertal girls. **CONCLUSION:** rhGH can induce transient breast development, even in girls, without activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and these patients do not need suppression of puberty. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:547-551)

Keywords: Breast development; Thelarche; Growth hormone therapy.

AGINECOMASTIA OCORRE EM ATÉ 70% dos meninos durante a puberdade (1), mas é rara no período pré-puberal (2). Na literatura, foram relatados casos de ginecomastia em meninos pré-púberes durante o tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) (3). A fisiopatologia da ginecomastia induzida por rhGH ainda é desconhecida, mas aventa-se a possibilidade de ação direta do GH sobre o tecido mamário. O desenvolvimento mamário em meninas pré-púberes tratadas com rhGH não foi relatado na literatura. No sexo feminino, o desenvolvi-

*Luciani R.S. Carvalho
Maria G.F. Osorio
Lídia Y. Mimura
Vivian Estefan
Berenice B. Mendonça
Ivo J.P. Arnhold*

*Unidade de Endocrinologia do
Desenvolvimento, Disciplina de
Endocrinologia do HC-FMUSP,
São Paulo, SP.*

*Recebido em 12/09/00
Revisado em 25/05/01 e 28/07/01
Aceito em 30/07/01*

mento mamário poderia ser confundido com o desenvolvimento puberal normal, indicativo de tratamento supressivo com análogos do GnRH em casos cuja estatura fosse inadequada ao início da puberdade (4).

Descrevemos a presença de desenvolvimento transitório de mamas em 4 meninas pré-púberes durante o tratamento com rhGH.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Na Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas foram tratados com rhGH, entre os anos 1995 e 1999, 159 pacientes (83 do sexo feminino), das quais 30 com o diagnóstico de síndrome de Turner (ST). Quatro meninas pré-púberes apresentaram aparecimento de mamas bilateralmente durante o tratamento com rhGH, duas portadoras da síndrome de Turner e 2 de deficiência de GH (em uma delas associado ao hipotireoidismo hipotalâmico). O diagnóstico de deficiência de GH foi realizado por níveis máximos de GH após 2 testes de estímulo (clonidina 0,1mg/m² VO e insulina [ITT] 0,1U/kg, EV) menores do que 3,2ng/ml pelo método imunofluorométrico (5). O diagnóstico de hipotireoidismo hipotalâmico foi baseado em TSH basal elevado, hiper-resposta e manutenção prolongada (tempos 60 e 90 minutos) dos níveis de TSH em resposta ao estímulo com TRH (200µg EV) (6-8). O diagnóstico de síndrome de Turner foi confirmado pelo cariótipo. Foram realizadas dosagens basais de LH, FSH e E2 pelo método imunofluorométrico (AutoDELFA, Wallac, Turku, Finland). Foram considerados valores pré-púberes os basais de LH <0,6UI/L e pico de LH após estímulo com GnRH <6,9UI/L (9). Três pacientes foram submetidas ao teste de estímulo com GnRH (RELISORM®), 100mg, EV. As dosagens de IGF-1 (após extração com etanol) e IGFBP-3 foram realizadas pelo método de radioimunoensaio (DSL,

Webster, TX, USA). Os valores de IGF-1 e IGFBP-3 foram expressos em escores de desvio padrão (DP) para uma população normal de mesmo sexo e idade. Os valores de TSH ultra-sensível, T4, T4 livre, T3 foram dosados pelo método imunofluorométrico por equipamento automatizado Auto-Delphia (Perkin Elmer do Brasil, Wallac, Turku, Finlândia). A idade óssea foi avaliada pelo raio-X de mão e punho de acordo com os critérios de Greulich - Pyle. O ultra-som (US) pélvico foi realizado em 2 pacientes antes do tratamento com rhGH e em 3 pacientes durante o aparecimento de mamas.

RELATO DOS CASOS

Os dados clínicos e laboratoriais estão na tabela 1.

Caso 1 - A paciente nasceu a termo com 49cm de comprimento e de peso 3060g, a partir dos 5 anos de idade foi observada diminuição da velocidade de crescimento. Aos 7 anos apresentava ao exame físico altura de 111,5cm (-1,42DP) e estigmas típicos da síndrome de Turner. O cariótipo foi 45, X/46 X, i (Xq), caracterizando a síndrome de Turner. O US de rins era normal e o US pélvico antes do tratamento com rhGH evidenciou útero infantil e ovários não visualizados. A função tireoideana estava normal [T4L= 1,1ng/dL (normal= 0,6-1,54ng/dL); TSH= 2µU/mL (normal= 0,5-4,2µU/mL)]. O tratamento com rhGH foi iniciado na dose de 0,15U/Kg/d, sc, à noite, 7 dias por semana, e aos 7,7 anos (7 meses após início do rhGH), foi notado aparecimento de mamas bilateralmente (Tanner II), que regrediram espontaneamente 3 meses após o seu aparecimento, na vigência do uso de rhGH. A idade óssea nesse período era de 5,8 anos, e os exames laboratoriais basais evidenciavam LH <0,6U/L, FSH 2,8U/L e E2 <13pg/ml. Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3, antes do tratamento com rhGH, eram de

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais de 4 pacientes pré púberes que apresentaram telarca durante tratamento com hormônio de crescimento.

Caso	Diagnóstico	Início da telarca (anos)		Dose de GH U/Kg/d	LH (U/L)		FSH (U/L)		E2 (pg/ml)	IGF-1* SDS	IGFBP3* SDS
		IC	IO		B	P	B	P			
1	Síndrome Turner	7,7	5,8	0,15	0,6	---	28	---	< 13	0 a +1	0
2	Síndrome Turner	7,2	6,9	0,10	< 0,6	5,3	6,3	45	< 13	0 e -1	0 e -1
3	Deficiência GH	5,6	5,7	0,10	< 0,6	3,1	1,1	10	< 13	+1 a +2	+1 a +2
4	Deficiência GH	7,9	6,0	0,10	< 0,6	< 0,6	<1,0	3,6	<13	0 e -1	0 e -1

IC: Idade cronológica; IO: Idade óssea; B: Basal; P: Pico após teste de GnRH

* Dosagens hormonais durante o tratamento com GH

478ng/ml (entre +1 e +2 DP) e 3,2mg/l (entre -1 e 0 DP), respectivamente; durante o tratamento com rhGH, 227ng/ml (entre 0 e +1 DP) e 3,5mg/l (0 DP), respectivamente. A paciente encontra-se atualmente com IC= 9,1 anos e IO= 8,8 anos, não se encontra em reposição hormonal com estrógenos e ainda não apresentou desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Caso 2 - Paciente nascida a termo com comprimento de 46cm e peso 2600g, sem intercorrências pré, peri e pós-natais maternas ou fetais. Apresentou otites médias agudas de repetição. Procurou ambulatório de endocrinologia aos 7 anos com quadro de baixa estatura. Apresentava ao exame físico altura de 105,5cm (-2,61DP), epicanto, palato ogival, implantação baixa das orelhas, tórax em escudo, cúbito valgo, quarto metacarpo curto e nevus pigmentado em face, dorso, abdome. O cariótipo foi 45,X,46 X,+r sendo diagnosticado síndrome de Turner. O exame de US de rins foi normal e o US pélvico antes do tratamento com rhGH evidenciou útero infantil e ovários não visualizados. A função tireoideana estava normal TSH= 3,1 μ U/mL; T4L= 1,2ng/dL. Aos 7,1 anos foi iniciado tratamento com GH 0,1U/kg/d, sc, à noite, 7 dias por semana. Dois meses após o início do tratamento com rhGH, foi observado aparecimento de mamas bilateralmente (Tanner III), seguida de regressão espontânea 8 meses após na vigência do tratamento com rhGH. Na época do aparecimento das mamas a idade óssea era 6,9 anos, o nível de E2 <13pg/ml; o teste de estímulo com GnRH evidenciou resposta pré-puberal (tabela 1). Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 antes do tratamento com rhGH eram de 41ng/ml (entre -3 e -2 DP) e 1,55mg/l (entre -3 e -2 DP), respectivamente, durante tratamento com rhGH, 147ng/ml (entre 0 e -1 DP) e 3,2mg/l (entre 0 e -1 DP), respectivamente. O US pélvico durante o desenvolvimento de mamas evidenciou útero de 1,25ml, ovário D de 0,5ml e ovário E não visualizado. A paciente apresenta atualmente IC= 9,5 anos e IO= 8,8 anos não houve recidiva da telarca, encontra-se ainda pré-púbere sem reposição de estrógenos.

Caso 3 - Paciente nasceu com 43cm e peso de 2620g. Aos 2,4 anos foi notada diminuição da velocidade de crescimento. Ao exame físico apresentava altura de 74,4cm (-5 DP), frente olímpica e clinodactilia. Os teste de estímulo com clonidina e ITT não promoveram liberação de GH (pico máximo de 0,9ng/mL) indicando o diagnóstico de deficiência de GH. A função tireoideana estava normal TSH= 0,7 μ U/L e T4L=

0,8ng/dl. Aos 2,7 anos, com altura de 76,4cm (-5 DP), foi iniciado tratamento com rhGH na dose de 0,1U/kg/dia, SC, à noite, 7 vezes por semana. A paciente apresentou desenvolvimento de mamas bilateralmente (Tanner II) aos 5,6 anos, 2 anos e 10 meses após o início da administração de rhGH que evoluiu para Tanner III em 2 meses. Aos 6,7 anos (1 ano e 3 meses após o início da telarca) houve regressão espontânea sem suspensão do tratamento com rhGH, sendo que 4 meses após a regressão foi notado recidiva de mamas bilateralmente (Tanner II a direita e Tanner III a esquerda), com progressão para Tanner IV. A idade óssea durante o aparecimento de mamas era de 5,7 anos quando a idade cronológica era 5,6 anos. Os níveis basais de LH, FSH e E2 eram pré-púberes e o teste de estímulo com GnRH evidenciou padrão pré-puberal tanto aos 5,6 anos na vigência de mamas (tabela 1) como aos 7,9 anos durante a recidiva da telarca (LH basal <0,6, pico 3,6U/L, FSH basal 1,0U/L, pico 8,5U/L). O US pélvico evidenciou durante aparecimento das mamas útero de 2,7ml, ovário D de 1,9ml com microcistos, o maior medindo 6,0mm, e o ovário E de 1,3ml; após a regressão da telarca, útero de 2,6ml, ovário D de 1,8ml e ovário E de 1,1ml, ambos com microcistos no interior de até 6mm; durante recidiva útero de 1,8ml, ovário D de 1,6ml e ovário E de 1,6ml; e 1 ano após a recidiva evidenciou útero de 2,1ml, ovário D de 2,4ml, ovário E de 1,4ml, sem cistos. Os níveis de IGF-1 e de IGFBP-3 foram respectivamente, antes do tratamento com rhGH, 16ng/ml (entre -2 e -3 DP) e 1,9mg/l (-1 DP); e durante tratamento com rhGH de 239ng/ml (entre +1 e +2 DP) e 4,6mg/l (entre +1 e +2 DP), mantendo-se dentro dos valores normais durante todo o tratamento com rhGH.

Caso 4 - Paciente nasceu a termo com 47cm e peso 3620g. Procurou ambulatório de endocrinologia aos 3,1 anos com queixa de baixa estatura desde os 2 anos de idade. Ao exame físico apresentava altura de 71cm (-5,0 DP), frente olímpica e nariz em sela. Na investigação diagnóstica, não apresentou resposta normal do GH aos testes de clonidina (GH basal 0,5 e pico 3,1ng/ml) e ITT (GH basal 0,4 e pico 0,8ng/ml). O T4 livre era 1,0ng/dl e houve hiper-resposta do TSH ao TRH com padrão de resposta prolongada, compatível com deficiência hipotalâmica (TSH basal 5,27 e pico 49 μ U/l aos 90 minutos), indicando diagnóstico de deficiência de GH e de TRH. Aos 4,1 anos de idade, com altura de 82cm (-4,9 DP), foi iniciado tratamento com rhGH 0,1U/kg/dia, SC, à noite, 7 vezes por semana, e tiroxina 75 μ g/dia, apresentando níveis eutireóides após 5 meses do início da terapêu-

tica com T4 livre= 1,5ng/dL e TSH= 0,04 μ U/mL. Apresentou mamas (Tanner II) aos 7,9 anos (5 anos após o início de tratamento com rhGH), apresentando regressão espontânea aos 8,1 anos (4 meses após o início das mamas) sem interrupção do tratamento com rhGH. A avaliação laboratorial em vigência de mamas mostrava níveis basais de LH, FSH e E2 pré-púberes e o teste de estímulo com GnRH evidenciou padrão pré-puberal (tabela 1). O US pélvico durante o aparecimento de mamas evidenciou útero de 2,3ml, ovário D de 1,4ml e ovário E de 2,9ml, com pequenos folículos periféricos. O US pélvico após a regressão das mamas evidenciou útero de 1,5ml, ovário D de 1,2ml e ovário E de 1,9ml. Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 durante o aparecimento de mamas foram, respectivamente, de 141ng/ml (entre 0 e -1 DP) e 3,4mg/l (entre 0 e -1 DP) e após a regressão 341ng/ml (entre 0 e +1 DP) e 4,2mg/l (entre 0 e +1 DP).

As 4 pacientes avaliadas negavam doenças associadas ou uso de outras drogas concomitantes e a presença de mamas ao nascimento ou antes do início de uso de rhGH.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de mamas durante tratamento com rhGH, com involução espontânea, foi observado em 21 meninas pré-púberes 0,5 a 96 meses após o início de tratamento (3). Não há relatos na literatura de desenvolvimento de mamas em meninas pré-púberes durante tratamento com rhGH. Observamos aparecimento de mamas 2 a 60 meses após início de tratamento com rhGH em 4 meninas. Apesar da continuidade do tratamento com rhGH, houve regressão em todas as pacientes entre 3 meses e 15 meses após o início do aparecimento das mamas, sendo que uma paciente apresentou recidiva 4 meses após a regressão. O aparecimento da mama não foi acompanhado de alterações laboratoriais ou avanço da idade óssea compatíveis com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas e os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 durante o aparecimento das mamas não foram maiores que +2 DP.

O desenvolvimento precoce de mamas, a telarca prematura, ocorre na infância numa incidência de 21,2 por 100.000 pacientes/ano, geralmente entre os 2 e 4 anos; o aumento da mama regride após meses, mas ocasionalmente persiste por anos ou dura até a puberdade normal (10). Em nossas pacientes o aparecimento das mamas não ocorreu entre a época esperada para telarca prematura e foi associado ao uso de

rhGH. O mecanismo responsável pelo aparecimento de ginecomastia ou telarca durante o tratamento com rhGH não está estabelecido, porém algumas considerações devem ser feitas sobre o papel do GH na reprodução feminina. Receptores de GH foram identificados em linhagens de células de mama humanas (11). O rhGH poderia estimular o crescimento das mamas diretamente através dos receptores de GH, de outros receptores lactogênicos (12), ou indiretamente através da produção de fatores de crescimento (13). O efeito estimulatório do GH na mamogênese e lactogênese foi estabelecido por vários estudos *in vivo* e *in vitro* (14). O envolvimento do IGF-1 local e hepático nessas ações parece ser espécie dependente. A glândula mamária é também local de síntese de GH e o GH mamário provavelmente age localmente por um mecanismo autócrino/parácrino (14).

O ovário possui receptores de GH e a ação desse hormônio potencializa a esteroidogênese e a gametogênese (15). O GH estimula a síntese de progesterona e estrogênio. A ação do GH na esteroidogênese está associada ao aumento da atividade de muitas enzimas e pode ser parcialmente responsável pelo efeito facilitatório do GH sobre a foliculogênese e gametogênese (14); o GH estimula a esteroidogênese na espécie humana por ação direta independente da IGF-1 (16). As pacientes neste estudo apresentavam níveis de estradiol inferiores a 13pg/ml, afastando uma secreção estrogênica importante e contínua. No entanto, um discreto e moderado aumento dos ovários, detectados respectivamente ao exame de US das pacientes 3 e 4, sugere uma participação ovariana nestas pacientes.

Mazzanti e cols. relataram que 50% das meninas portadoras de síndrome de Turner com cariótipo mosaico apresentaram telarca espontânea e 38% tiveram menarca espontânea (17). Estas pacientes apresentavam níveis normais de gonadotrofinas durante a puberdade e ovários bilaterais estavam presentes ao exame de ultra-som (17). Ao contrário, em nossa casuística uma das pacientes com síndrome de Turner apresentou hiper-resposta de FSH após estímulo com GnRH, e a outra paciente com a síndrome apresentava níveis basais já elevados de FSH, indicativos da presença de disgenesia gonadal.

Cohn e cols. descreveram ginecomastia em homens adultos idosos após administração de rhGH, que ocorreu quando houve aumento nas concentrações de IGF-1 (18). Nossos dados não demonstraram relação positiva entre o aparecimento da mama e as dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 que oscilaram entre -3 DP e +2 DP, antes e após desenvolvimento da telarca.

Concluimos que o desenvolvimento de mamas em meninas pré-púberes induzido pelo tratamento com rhGH ocorreu em 5% da nossa casuística e foi caracterizado por curso transitório, sem necessidade de terapêutica. Em meninas com déficit de GH, o desenvolvimento precoce de mamas poderia indicar o início da puberdade e a necessidade de bloqueio puberal com análogos do GnRH, visando preservação da altura final. Considerando a possibilidade da telarca GH-induzida, sugerimos que a avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal seja realizada antes de iniciar tratamento com análogo de GnRH.

REFERÊNCIAS

1. Nydick M, Bustos J, Dale J, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-54.
2. Hailbach H, Rosebholz MJ. Prepubertal gynecomastia with lobules and acini: a case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1983;80:252-5.
3. Malozowski S, Stadel V. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr* 1995;126:659-61.
4. Mericq V, Eggers M, Avila A, Culter GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH) - deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: Results of a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-73.
5. Silva EGP, Batista MC, Arnhold IJP, Mazi CR, Goto SY, Nicolau W, et al. *Horm Res* 1997;48(suppl 2):88 (abstract 434).
6. Martino E, Bartalena L, Faglia G, Pinchera A. Central hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996;779-91.
7. Patel YC, Burger HG. Serum thyrotropin in pituitary and/or hypothalamic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:190-6.
8. Faglia G, Beck-Peccoz P, Ferrari C, et al. Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:595-601.
9. Brito VN, Batista MC, Latronico AC, Kohek MB, Arnhold IJ, Mendonça BB, et al. Diagnostic value of fluorometric assay in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3539-44.
10. Styne DM, Grumbach MM. Variations of pubertal development. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th Ed. WB Saunders Co.:Philadelphia 1998, pg 1599.
11. Murphy LJ, Murphy LC, Stead B, Sutherland RL, Lazarus L. Modulation of lactogenic receptors by progestins in cultured human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:280-7.
12. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor: exploring its role in human disease. *N Engl J Med* 1989;320:640-5.
13. Rosen N, Yee D, Lippman ME, Paik S, Cullen KJ. Insulin like growth factors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:S55-62.
14. Hull KL, Harvey S. Growth Hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol* 2001;168,1-23.
15. Sharara FI, Giudice LC. Role of growth hormone in ovarian physiology and onset of puberty. *J Soc Gynecol Investig* 1997;4:2-7.
16. Ovesen P, Ingerslev J, Orskov H, Ledet T. Effect of growth hormone and steroidogenesis, insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-binding protein-I production and DNA synthesis in cultured human luteinized granulosa cells. *J Endocrinol* 1994;140:313-9.
17. Mazzanti L, Cacciari E, Bergamaschi R, Tassinari D, Maggiani C, Perri A, et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: age-related findings in different karyotypes. *J Pediatr* 1997;131:135-40.
18. Cohn I, Feller AG, Draper MW, Rudman IW, Rudman D. Carpal Tunnel syndrome and gynecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-1 concentrations. *Clin Endocrinol* 1993;39: 417-25.

Endereço para correspondência:

Ivo J.P. Arnhold
Divisão de Endocrinologia - 1a C.M. Hospital das Clínicas
Caixa postal 3671
01060-970 São Paulo, SP
FAX: (011) 3083-0626