

Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central

Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty

Delanie B. Macedo¹, Priscilla Cukier¹, Berenice B. Mendonca¹, Ana Claudia Latronico¹, Vinicius Nahime Brito¹

RESUMO

O início da puberdade caracteriza-se pelo aumento de amplitude e frequência dos pulsos do hormônio secretor de gonadotrofinas (GnRH) após um período de relativa supressão hormonal durante a infância. A reemergência da secreção pulsátil do GnRH resulta em aumento na secreção de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e foliculo estimulante (FSH), pela hipófise anterior e consequente ativação gonadal. A ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal resulta em puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, também conhecida como puberdade precoce central (PPC), e se caracteriza pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos. O início do desenvolvimento puberal provém da interação complexa de fatores genéticos, nutricionais, ambientais e socioeconômicos. O diagnóstico clínico da PPC baseia-se em reconhecimento de desenvolvimento puberal progressivo, concentrações púberes de LH em condição basal e/ou após estímulo com GnRH e avanço de idade óssea. A ressonância magnética de encéfalo é útil no estabelecimento de diagnóstico diferencial entre as formas orgânica ou idiopática. Os análogos de GnRH de ação prolongada representam o tratamento de escolha da PPC. O componente genético da PPC foi recentemente fortalecido pela evidência de mutações no gene *MKRN3*, localizado no braço longo do cromossomo 15, em crianças com PPC familiar. Nessa revisão, dados clínicos e terapêuticos da PPC serão amplamente discutidos, visando à atualização e à conduta criteriosa dessa condição clínica de grande relevância na endocrinologia pediátrica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(2):108-17

Descritores

Puberdade precoce central; hamartomas; mutação genética; gonadotrofinas; análogos de GnRH

ABSTRACT

The onset of puberty is first detected as an increase in the amplitude and frequency of pulses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) after a quiescent period during childhood. The reemergence of pulsatile GnRH secretion leads to increases in the secretion of the gonadotropins, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) by the pituitary gland, and the consequent activation of gonadal function. Early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis results in gonadotropin-dependent precocious puberty, also known as central precocious puberty (CPP), which is clinically defined by the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. Pubertal timing is influenced by complex interactions among genetic, nutritional, environmental, and socioeconomic factors. CPP is diagnosed on the basis of clinical signs of progressive pubertal development before the age of 8 years in girls and 9 years in boys, pubertal basal and/or GnRH-stimulated LH levels, and advanced bone age. Magnetic resonance imaging of the central nervous system is essential for establishing the CPP form as organic or idiopathic. Depot GnRH-analogues represent the first-line of therapy in CPP. Very recently, the genetic component of CPP was demonstrated by the evidence that the deficiency of the *MKRN3* gene, located on long arm of chromosome 15, causes familial CPP in humans. In this current review, clinical and therapeutic aspects of the CPP will be discussed, contributing to adequate diagnosis and criterious approach of this relevant condition of pediatric endocrinology. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(2):108-17

Keywords

Central precocious puberty; hamartomas; genetic mutations; gonadotropins; GnRH analogues

¹ Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Correspondência para:

Vinicius Nahime Brito
Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo,
Departamento de Clínica Médica,
Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255,
7º andar, sala 7.037
05403-900 – São Paulo, SP, Brasil
vinicius.brito@hc.fm.usp.br

Recebido em 13/Ago/2013
Aceito em 26/Nov/2013

INTRODUÇÃO

Puberdade é a transição entre infância e fase adulta, caracterizada por uma série de alterações endócrinas e psicológicas, o que resulta em maturação sexual e desenvolvimento da capacidade reprodutiva (1,2). Entre as modificações observadas nesse período, destacam-se o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a produção dos gametas maduros e o estirão do crescimento linear.

No período pós-natal, uma significativa secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) de origem hipotalâmica é evidenciada, seguida de uma fase de relativa quiescência hormonal até o início da puberdade em humanos. A reativação da secreção pulsátil do GnRH com consequente ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal marca o início da puberdade (2,3). Os pulsos de GnRH estimulam a produção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), pela hipófise anterior, que, por sua vez, promovem a produção dos gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais pelas gônadas (testosterona pelas células de Leydig testiculares e estradiol pelos folículos ovarianos).

Os mecanismos envolvidos na supressão relativa da secreção de GnRH durante a infância, mantida pelo predomínio de fatores inibitórios, e a subsequente ativação puberal ainda não são totalmente compreendidos. Estudos experimentais e clínicos das décadas de 1980 e 1990 identificaram vários neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos no controle da secreção de GnRH. Ácido gama-aminobutírico (GABA), neuropeptídeo Y (NPY), opioides endógenos, β -endorfinas, hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e melatonina são os principais neurotransmissores inibitórios, enquanto glicina, glutamato, norepinefrina, dopamina, prostaglandinas, serotonina, fatores de crescimento derivados da glia, tais como fator transformador de crescimento (TGF- α) e fator de crescimento epidermal (EGF), que são primariamente excitatórios (1,4).

O início da puberdade decorre de um mecanismo central, marcado pelo aumento de estímulos excitatórios e concomitante redução dos aferentes inibitórios sobre a secreção pulsátil de GnRH hipotalâmico, sendo esse processo independente da inibição exercida pelos esteroides sexuais (2-5). Além dos moduladores neuronais, diversos fatores endógenos, ambientais, étnicos, nutricionais e genéticos interagem para determinar o início preciso da puberdade.

PUBERDADE PRECOCE

Classicamente, a puberdade precoce é definida como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e 9 anos nos meninos (6-8). No entanto, o limite cronológico do início da puberdade tem sido objeto de intensa discussão, uma vez que um estudo americano com 17 mil meninas demonstrou que 27,3% das meninas afro-americanas e 6,7% das meninas caucasianas apresentaram início da puberdade aos 7 anos de idade, sugerindo um ajuste na média de idade de início da puberdade (9). A menarca antes dos 9 anos em meninas pode ser considerada um critério adicional de precocidade sexual.

A puberdade precoce pode ocorrer como resultado da secreção de esteroides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico (puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou puberdade precoce periférica) ou, mais comumente, por uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica inadequada (puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou puberdade precoce central – PPC).

Na PPC, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (isossexual). Ao contrário, a puberdade precoce periférica pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual (feminização de meninos ou virilização de meninas), além da progressão desordenada dos caracteres sexuais secundários, podendo a menarca ser a primeira manifestação. Em ambas as formas de puberdade precoce, iso ou heterossexual, os esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando com a fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final. A avaliação laboratorial é útil no diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual.

ETIOLOGIA DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

A PPC é uma condição rara, com incidência estimada de 1:5.000 a 1:10.000, mais frequente no sexo feminino, em uma proporção de 3-23 meninas: 1 menino (8,10). As principais etiologias da PPC estão descritas na tabela 1. A forma idiopática representa a maioria dos casos de PPC em meninas (90% dos casos) (8,10).

Diversas evidências apontam para uma influência da genética no início da puberdade: idade semelhante da menarca entre mães e filhas, entre membros de um

mesmo grupo étnico e maior concordância cronológica dos eventos puberais entre gêmeos monozigóticos comparados aos dizigóticos (3,6). Uma análise de 156 pacientes com PPC idiopática identificou uma prevalência de 27,5% de casos familiares, ou seja, mais de um membro acometido na mesma família, sugerindo a relevância dos fatores genéticos na patogênese da PPC. A análise de segregação nessas famílias sugeriu que a PPC apresenta modo de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, sexo-dependente (11). Posteriormente, quatro estudos independentes de associação do genoma (GWAS) identificaram dois *loci*

menina adotada com diagnóstico de PPC idiopática aos 7 anos e outras duas mutações no gene da kisspeptina (*KISS1*). Nenhuma alteração genética associada fortemente ao fenótipo de PPC foi encontrada em um número grande de pacientes observados, indicando que mutações isoladas nos genes *KISS1* e *KISS1R* são causas raras de PPC (16,17).

Mais recentemente, Abreu e cols. (21) identificaram mutações inativadoras no gene *MKRN3* (*makorin ring finger 3*) em cinco das 15 famílias com PPC, estudadas por sequenciamento exômico global. O gene *MKRN3* está localizado no braço longo do cromossomo 15, em uma região de *imprinting* relacionada à síndrome de Prader-Willi (21). O estudo de segregação dessas famílias demonstrou uma herança autossômica dominante de transmissão paterna (apenas o alelo paterno é expresso), uma vez que o alelo materno é silenciado (21). O produto do gene *MKRN3* participa da degradação de proteínas por processo de ubiquitinação, mas o mecanismo exato pelo qual sua inativação leva ao início da puberdade ainda não é conhecido (22).

Ao contrário do sexo feminino, aproximadamente 75% dos meninos com PPC apresentam uma causa orgânica, sendo que o hamartoma hipotalâmico (HH) é a causa orgânica mais comum em ambos os sexos (3,6). Os HH são malformações congênitas não neoplásicas, compostas por massa heterotópica de tecido hipotalâmico, localizada na base do crânio, no assoalho do III ventrículo, próximo ao *tuber* cinéreo ou aos corpos mamilares (23). Quando sintomáticos, os HH cursam com PPC em 80% dos casos, geralmente de início antes dos 3 anos de idade e mais associada aos hamartomas para-hipotalâmicos ou pedunculados, enquanto as formas intra-hipotalâmicas e sésseis maiores que 10 mm apresentam maior risco de manifestações neurológicas (epilepsia gelástica, crises focais ou generalizadas, distúrbios cognitivos e comportamentais) (23,24). O mecanismo pelo qual os hamartomas levam à PPC não é totalmente esclarecido. Algumas hipóteses incluem a presença de neurônios secretores de GnRH no tecido do HH ou a produção intrínseca do fator de crescimento de transformação- α (TGF- α), que são estimuladores da secreção de GnRH, demonstrados em estudos anteriores de imuno-histoquímica em modelos animais (24).

Outra causa importante de PPC é a exposição aos desreguladores endócrinos. Os desreguladores endócrinos são substâncias exógenas com ação estrogênica ou antiandrogênica, presentes em plásticos, solventes, pes-

Tabela 1. Etiologia da puberdade precoce central (PPC)

Sem anormalidade no SNC
Idiopática
Causas genéticas
Mutações ativadoras nos genes <i>KISS1R</i> e <i>KISS1</i>
Mutações inativadoras no gene <i>MKRN3</i>
Secundária à exposição crônica a esteroides sexuais (por exemplo, tratamento tardio das formas virilizantes simples de hiperplasia adrenal congênita, após ressecção de tumores secretores de esteroides sexuais, testotoxicose, síndrome McCune Albright)
Após exposição a desreguladores endócrinos
Com anormalidade no SNC
Hamartoma hipotalâmico
Tumores: astrocitoma, craniofaringeoma, ependimoma, glioma óptico ou hipotalâmico, adenoma secretor de LH, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma
Malformações congênitas: cisto supraselar, cisto aracnoide, displasia septo-óptica, hidrocefalia, espinha bifida, malformação vascular, meningiomielocele, neuro-hipófise ectópica, duplicação hipofisária
Doenças adquiridas: infecções e processos inflamatórios no SNC (abscesso, meningite, encefalite, sarcoidose, tuberculose), radiação do SNC, quimioterapia, asfixia perinatal, trauma cranioencefálico

SNC: sistema nervoso central.

associados com a variação na idade da menarca: 6q21 (incluindo o gene *LIN28B*) e 9q31.2 (12-15).

Diversos genes envolvidos na modulação da secreção de GnRH (*GABRA1*, *NPY-Y1R*, *TAC3*, *TAC3R*, *KISS1*, *KISS1R*, *LIN28B*, *EAPI*, *TTF1*), neuropeptídeos e fatores metabólicos (leptina) foram, nos últimos dez anos, estudados como possíveis candidatos envolvidos no início da puberdade (16-20). Ao contrário do hipogonadismo hipogonadotrófico, apenas alguns raros defeitos moleculares foram identificados em pacientes com PPC, principalmente relacionados ao sistema *KISS1/KISS1R* (16,17). Uma mutação ativadora (p.R386P) em heterozigose, no gene que codifica o receptor da kisspeptina (*KISS1R*), foi descrita em uma

ticidas (DDT), cosméticos, poluentes industriais, que interagem com a sinalização de hormônios esteroides, causando efeitos adversos sobre a fisiologia neuroendócrina (25).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

A PPC é sempre isossexual, manifestando-se inicialmente pelo desenvolvimento das mamas no sexo feminino e o aumento do volume testicular no sexo masculino. A idade de aparecimento dos caracteres sexuais secundários e sua velocidade de progressão devem ser questionadas na história clínica dos pacientes com desenvolvimento sexual prematuro. Outras questões importantes incluem a presença de casos semelhantes na família, idade de menarca ou desenvolvimento puberal dos familiares mais próximos, uso de medicamentos, principalmente aqueles contendo esteroides, história de trauma craniano, infecções e outras lesões em sistema nervoso central, presença de cefaleia, alterações visuais e convulsões.

O exame físico geral deve ser detalhado, incluindo características faciais (oleosidade da pele, acne, presença de comedões e estigmas sindrômicos), presença de odor e pelos axilares, palpação de tireoide, palpação abdominal, desenvolvimento muscular, exame antropométrico (peso e altura), cálculo da idade estatural e do desvio-padrão da altura em relação à idade cronológica, utilizando tabelas apropriadas. Os caracteres sexuais secundários (mamas e pelos pubianos) devem ser classificados segundo os critérios de Marshall e Tanner (26,27). Volume testicular > 4 mL ou maior diâmetro > 2,5 cm é considerado púbere. Os pelos pubianos são decorrentes da adrenarca (aumento da secreção dos andrógenos adrenais – DHEA e DHEAS). No entanto, em meninas, a presença de pelos pubianos na ausência de telarca (pubarca precoce isolada) exige diagnóstico diferencial entre a forma idiopática da pubarca precoce e as doenças envolvendo a glândula suprarrenal (defeitos enzimáticos de síntese e processos neoplásicos) ou gonadais, bem como a exposição a andrógenos exógenos.

No sexo masculino, o tamanho testicular pode auxiliar no diagnóstico da causa de puberdade: na PPC, o volume testicular é aumentado, assim como na puberdade normal. Na puberdade precoce periférica, o volume testicular é geralmente reduzido, exceto nos casos de testotoxicose, tumores testiculares secretores

de testosterona, presença de restos adrenais e tumores produtores de hCG. Manifestações cutâneas mais específicas, tais como manchas café com leite, podem sugerir os diagnósticos da síndrome de McCune Albright ou neurofibromatose (28).

O raio X de punho e mão não dominantes é utilizado para determinar a idade óssea, que é avaliada por comparação com atlas de idade óssea de Greulich & Pyle (29). A idade óssea pode ser utilizada para predição da estatura adulta pelo método de Bayley-Pinneau, apesar de pouco preciso (intervalo de confiança de 95%, com variação de mais ou menos 8 cm da altura predita e com tendência a superestimar a altura final) (30).

A ultrassonografia pélvica em meninas auxilia a avaliação dos volumes uterino e ovarianos, além de possibilitar a análise de cistos e processos neoplásicos no diagnóstico diferencial de puberdade precoce. São considerados púberes o volume ovariano > 1,5 mL e comprimento uterino > 3,4 cm (8,28). Outro exame de imagem importante é a ressonância magnética do sistema nervoso central, com ênfase na região hipotálamo-hipofisária, visando à detecção de tumores e malformações, tais como os hamartomas hipotalâmicos, geralmente localizados na base do hipotálamo, preenchendo a cisterna supraselar (*tuber cinereum*) (Figura 1) (23,31).

A avaliação laboratorial das gonadotrofinas, principalmente do LH, em condição basal e/ou após estímulo com GnRH de ação curta ou com análogos de GnRH de ação prolongada é utilizada para determinar a ativação do eixo gonadotrófico, sendo útil no diagnóstico diferencial das formas de puberdade precoce. A sensibilidade do LH basal em diagnosticar PPC no sexo feminino é em torno de 62%, dispensando a necessidade de realização do teste de estímulo com GnRH nessas pacientes. De acordo com métodos mais sensíveis de dosagem laboratorial, o valor de LH basal > 0,6 U/L (método imunofluorométrico – IFMA) ou > 0,2 U/L (método quimioluminescência – ICMA) em ambos os sexos é considerado puberal (32,33). Se o valor de LH basal for pré-púbere, condição laboratorial observada em 30% dos pacientes com PPC (32), deve-se realizar o teste de estímulo com GnRH agudo (100 µg,iv) ou, alternativamente, a dosagem de LH 30 a 120 minutos após a primeira aplicação de análogo de GnRH *depot* (34).

Vários métodos laboratoriais de detecção de gonadotrofinas, mais sensíveis do que os antigos radioimunoensaios, podem ser utilizados, tais como IFMA,

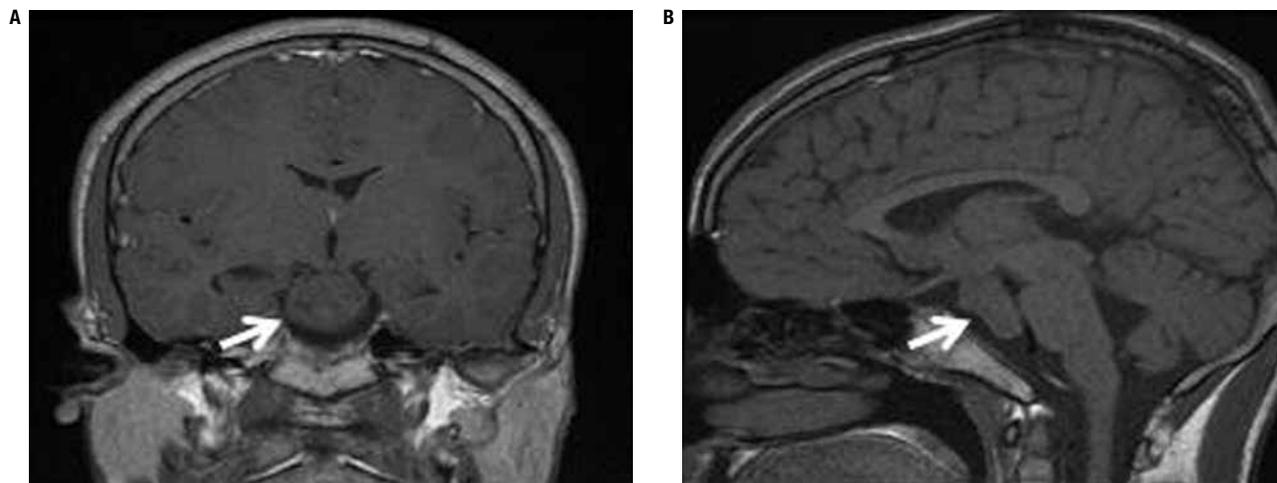


Figura 1. Ressonância magnética de encéfalo de uma criança com PPC, a qual demonstra imagem isointensa em T1, medindo 30 mm no maior diâmetro, e envolve corpos mamilares e infundíbulo, compatível com hamartoma hipotalâmico. **(A)** Corte coronal; **(B)** corte sagital.

Tabela 2. Valores de corte do pico de LH para diagnóstico de puberdade precoce central

Autor	Protocolo	Tempo (min)	Método	Valor de corte
Neely e cols., 1995 (48)	LH após GnRH (100 mcg)	30	ICMA	> 5 U/L (ambos os sexos)
Cavallo e cols., 1995 (49)	LH após GnRH (100 mcg)	30,45 ou 60	IRMA	> 15 U/L
Eckert e cols., 1996 (50)	LH após GnRH (100 mcg)	40	ICMA	> 8 U/L
Brito e cols., 1999 (32)	LH após GnRH (100 mcg)	30-45	IFMA	> 6,9 U/L (meninas) > 9,6 U/L (meninos)
Brito e cols., 2004 (34)	LH 2h após 3,75 mg de leuprolide <i>depot</i>	120	IFMA	> 10 U/L (meninas)
Resende e cols., 2007 (33)	LH após GnRH (100 mcg)	30-45	ICMA	> 3,3 U/L (meninas) > 4,1 U/L (meninos)
		30-45	IFMA	> 4,2 U/L (meninas) > 3,3 U/L (meninos)

ICMA: imunoenquimioluminescência, IRMA: imunorradiométrico, IFMA: imunofluorométrico.

ICMA e eletroquimioluminescência (ECLIA), sendo o último mais sensível que os anteriores. Os valores de normalidade de cada método devem ser estabelecidos pelo laboratório clínico. Alguns valores de corte do LH em condição basal ou após estímulo, que indicam ativação do eixo gonadotrófico, são demonstrados na tabela 2 (28,32).

Os valores de estradiol no sexo feminino não são utilizados para diagnóstico de PPC, visto que apresentam baixa sensibilidade com grande sobreposição entre crianças normais pré-púberes e púberes (32). Ao contrário, os valores de testosterona no sexo masculino são sensíveis para o diagnóstico de PPC. A dosagem

de FSH basal ou após estímulo com GnRH não é útil para o diagnóstico de PPC; porém, quando seus valores são baixos ou suprimidos, sugerem o diagnóstico de puberdade precoce periférica (32). Deve-se ter atenção especial na avaliação de crianças abaixo de 2 anos, pois os valores de gonadotrofinas nessa faixa etária são normalmente elevados (minipuberdade).

TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Uma vez que a PPC resulta da ativação prematura do eixo gonadotrófico com secreção aumentada de LH e,

consequentemente, dos esteroides sexuais, a base do tratamento é o bloqueio da secreção de gonadotrofinas. Desde 1981, com a síntese dos análogos agonistas de GnRH de ação prolongada ou *depot* (a-GnRH), tais agentes tornaram-se o tratamento de escolha da PPC (8,28,35). A partir de modificações em aminoácidos específicos do decapeptídeo GnRH, foi constituído um peptídeo sintético que se liga de forma mais estável e duradoura ao receptor hipofisário de GnRH, quando comparado ao GnRH endógeno, e mais resistente à degradação pelas proteases, com consequente aumento da meia-vida. Esses compostos atuam na hipófise anterior, ligando-se aos receptores de GnRH de forma competitiva, e promovem a dessensibilização e redução no número de receptores de GnRH (*down-regulation*).

Os a-GnRH provocam um estímulo inicial da síntese e secreção de gonadotrofinas (LH e FSH), porém sua administração crônica resulta na supressão da produção destas com consequente supressão da produção dos esteroides sexuais pelas gônadas (8,28,35). O tratamento da puberdade precoce tem como principais objetivos detectar e tratar as lesões expansivas intracranianas, interromper a maturação sexual até a idade normal para o desenvolvimento puberal, promover a regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, desacelerar a maturação esquelética, preservar o potencial de estatura normal (dentro do intervalo da estatura alvo), evitar desproporções corporais, prevenir os problemas emocionais da criança, aliviar a ansiedade dos pais, reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual, prevenir a ocorrência de gestação em idade precoce, preservar a fertilidade, diminuir o risco de câncer de mama e endométrio que está relacionado à ocorrência de menarca precoce (8,28).

As indicações para o bloqueio puberal são puberdade precoce progressiva de qualquer etiologia, desenvolvimento puberal acelerado, potencial de altura final inadequada, alterações psicossociais como distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental. A indicação de uso de a-GnRH, pelos aspectos psicossociais da puberdade precoce ou para retardar a menarca, deve ser cuidadosamente avaliada (36).

Dentre os análogos de GnRH *depot* disponíveis, o acetato de leuprolide e triptorrelina são os mais utilizados, e diversos estudos comprovam sua eficácia e segurança. A dose utilizada para tratamento da PPC é 75-100 mcg/kg, o que, na prática, representa uma ampola de 3,75 mg a cada 28 dias, via intramuscular

ou subcutânea, nas crianças acima de 20 kg, e meia ampola naquelas abaixo desse peso. A via subcutânea é a preferida, visto que a aplicação intramuscular está associada à queixa maior de dor local. Alguns grupos americanos sugerem doses mais elevadas (200 mcg/kg-300 mcg/kg), iniciando o bloqueio puberal com a dose de 7,5 mg a cada 28 dias; no entanto, nenhum estudo demonstrou vantagem adicional quando se utilizam doses mais elevadas de a-GnRH. Os trabalhos com os a-GnRH de aplicação mensal apresentaram grande eficácia e segurança para o tratamento da PPC nesses 30 anos de experiência clínica (8). Atualmente, posologias mais cômodas, como a-GnRH de uso trimestral (11,25 mg e 22,5 mg), e os implantes subdérmicos (histrelina) foram propostos. Estudos recentes revelaram a mesma eficácia e segurança dos a-GnRH de uso mensal, trimestral e anual (8,28,35-37). O regime terapêutico da PPC com análogos de aplicação trimestral, aprovado no Brasil, permite a redução do número das aplicações anuais, favorecendo a adesão ao tratamento da PPC (8,38).

A monitorização do tratamento da PPC com os a-GnRH é realizada pela avaliação clínica e laboratorial. O bloqueio puberal adequado resulta em estabilização ou regressão do estadiamento puberal das mamas, redução da velocidade de crescimento e da maturação óssea, com melhora da previsão de estatura final (8,28,35).

Do ponto de vista laboratorial, o objetivo do tratamento é a supressão dos valores de gonadotrofinas e esteroides sexuais para valores dentro da faixa pré-puberal (8,28,35). Em ambos os sexos, a dosagem de esteroides sexuais (testosterona nos meninos e estradiol nas meninas) deve estar suprimida.

Há controvérsias quanto à utilidade dos valores basais de LH na monitorização do tratamento da PPC, sendo os valores estimulados (após GnRH de curta duração ou após a aplicação do a-GnRH) o melhor parâmetro para controle laboratorial (36). Os valores de LH obtidos após teste clássico de estímulo com GnRH de ação curta são significativamente correlacionados aos obtidos após o estímulo com os a-GnRH *depot* (34). A dosagem de LH pode ser realizada no intervalo de 30 a 120 minutos após a aplicação do a-GnRH. Os valores de corte que indicam bom controle hormonal, quando dosados por métodos laboratoriais sensíveis, variam de 4 U/L a 6,6 U/L (34,37).

Os pacientes que apresentam controle clínico e laboratorial inadequados, mesmo com o aumento da dose do análogo de GnRH *depot*, devem ser cuidadosa-

mente reavaliados quanto ao diagnóstico etiológico da puberdade precoce (28).

Os a-GnRH são geralmente bem tolerados nas crianças e nos adolescentes. Os efeitos colaterais incluem reação alérgica local, cefaleia, sangramento vaginal após a primeira dose do a-GnRH, náuseas, sintomas vasomotores devido ao hipostrogenismo e hiperprolactinemia. Tais efeitos podem ser de intensidade leve a severa. A reação alérgica local constitui um efeito colateral de particular importância, pois, sendo caracterizada pela formação de um abscesso estéril, resultando em hiperemia, dor local e formação de nodulação, leva a prejuízo na absorção do a-GnRH, o que resulta em falha na supressão hormonal (8,28,39). A ocorrência de reação local, caracterizada por formação de nodulação causada por alergia ao veículo (ácido glicólico) do análogo, possui uma frequência de 5% a 9% com uso de análogos de uso mensal, e um pouco maior com uso de a-GnRH de aplicação trimestral, de acordo com as maiores séries da literatura (8,39). A substituição do a-GnRH por uma terapia alternativa, como acetato de ciproterona ou medroxiprogesterona, é necessária.

Badaru e cols. (37) demonstraram que a supressão dos valores de gonadotrofinas obtida com doses de análogo de GnRH *depot* 3,75 mg mensalmente e 11,25 mg trimestralmente foi menor quando comparada com doses de 7,5 mg mensalmente, embora em todas as posologias os valores de estradiol se mantivessem suprimidos e o controle clínico, adequado.

O tratamento da PPC devido ao hamartoma hipotalâmico é preferencialmente clínico com uso dos a-GnRH *depot* mensal ou trimestral, e o tratamento cirúrgico está reservado para os hamartomas volumosos, com sintomatologia de ordem neurológica de difícil controle, ou nos raros casos de crescimento tumoral (39).

Por fim, outra modalidade de tratamento da PPC são os implantes subdérmicos de a-GnRH (histrelina) com liberação lenta e contínua por 12 meses (40). Estudos recentes revelam efetividade e segurança na supressão do eixo gonadotrófico e adequado controle clínico e hormonal da PPC. No entanto, não é uma opção indicada para todos os pacientes com PPC. As crianças com idade cronológica mais avançada são mais cooperativas e a aplicação pode ser realizada sob anestesia local. Além do custo elevado, os efeitos colaterais incluem infecção no local da aplicação e extrusão espontânea, e poucos são os trabalhos disponíveis e com curto período de avaliação (40).

Quando a velocidade de crescimento se reduz acen-tuadamente (abaixo de 4 cm/ano) durante o bloqueio

puberal com a-GnRH, uma alternativa inclui a associação do hormônio de crescimento recombinante humano (rGH). Essa conduta objetiva aumentar a velocidade de crescimento promovendo ganho estatural. Nessa situação, a dose recomendada de rGH é 0,15 U/kg/dia, via subcutânea. Entretanto, poucos estudos avaliaram o impacto do uso de GH na estatura final de pacientes com PPC (41,42). Nos pacientes com terapia combinada (a-GnRH e rGH), a estatura final alcançada foi aproximadamente 7 cm maior do que a estatura predita antes do tratamento, enquanto no grupo controle, tratado somente com análogo de GnRH *depot*, o ganho foi ao redor de 4 cm na estatura adulta (41,42).

Na ocasião da suspensão do tratamento, os seguintes fatores devem ser considerados: idade cronológica, adequação psicossocial e desejo do paciente, além da idade óssea. Na menina, a idade óssea em torno de 12,5 anos indica o melhor momento de suspensão para alcançar uma estatura final normal, dentro do potencial genético (28). Alguns estudos sugerem que a suspensão do tratamento com idade cronológica de 11 anos e idade óssea de 12 anos tem sido associada a melhor resultado na estatura final. É importante ressaltar que cautela deve ser usada para estimar a estatura adulta, no momento da suspensão do tratamento com a-GnRH. O método de Bayley Pinneau de previsão de estatura adulta, mais utilizado na prática clínica, superestima em até 13 cm a estatura final. A aplicação das tabelas de Bayley-Pinneau para idade óssea média, em vez daquelas para idade óssea acelerada, resulta em previsão mais acurada da estatura final (43).

Diversos parâmetros são de interesse no seguimento de longo prazo de pacientes com PPC tratados com a-GnRH: estatura final, composição corporal, densidade mineral óssea, função reprodutiva e aspectos psicológicos (36). Inúmeros fatores determinaram a aquisição de estatura final normal nos pacientes com PPC tratados com a-GnRH. Em um estudo com 45 meninas brasileiras com PPC tratadas com a-GnRH de uso mensal, os fatores determinantes de estatura adulta normal (definida como estatura dentro do intervalo normal do potencial genético) foram: o menor intervalo de tempo entre o início dos sinais puberais e o início do tratamento, o maior desvio-padrão da altura no início e no final do tratamento, assim como maior estatura alvo (43). Logo, a instituição precoce do tratamento é crucial para obter estatura adulta normal.

O tratamento com a-GnRH não indica aparente efeito deletério sobre o índice de massa corporal (IMC). Aproximadamente 42% das pacientes mostram

sobrepeso antes do início do tratamento (43). A análise da composição corporal de 20 pacientes com PPC tratados com triptorelina demonstrou aumento da massa gorda total no seguimento longitudinal, avaliada por DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), mesmo sem efeitos significativos sobre o IMC (36,44). Dessa forma, sugere-se que a composição corporal seja monitorada até a vida adulta.

Os estudos longitudinais avaliando a densidade mineral óssea (DMO) dos pacientes com PPC tratados com a-GnRH resultam em conclusões distintas (36). No entanto, há consenso que, no momento do diagnóstico da PPC, a DMO está normal ou aumentada para a idade cronológica e o pico de massa óssea não é prejudicado pelo tratamento com a-GnRH (45).

Com relação à função reprodutiva, os estudos revelam que a menstruação ocorre em média 16 meses após a suspensão do tratamento da PPC. Ciclos ovarianos regulares ocorreram em 60% a 96% das pacientes (36,46). A reversibilidade completa do eixo gonadotrófico após a interrupção do tratamento com a-GnRH foi demonstrada em alguns estudos (46). No sexo feminino, uma prevalência elevada de 30% a 32% de síndrome de ovários policísticos foi evidenciada em estudo italiano composto de 46 pacientes com seguimento por três anos após a menarca (47). O padrão dos ciclos menstruais foi normal na maioria dessas pacientes e o fenótipo caracterizou-se por hiperandrogenismo bioquímico e/ou clínico, associado à morfologia de ovários multipolicísticos. Esses dados sugerem que a monitorização clínica e laboratorial dessas pacientes é mandatória para estabelecer possíveis implicações na fertilidade ou nas complicações metabólicas.

Poucos estudos que avaliaram o impacto psicossocial de pacientes com PPC preconizam que o comportamento antissocial seja limitado ao período da adolescência, sem diferença no ajuste psicossocial entre essas pacientes e indivíduos normais na vida adulta, embora tenha sido observado menor nível educacional na vida adulta em quem apresentou menarca precoce. Não há estudos controlados sobre os efeitos da intervenção terapêutica com a-GnRH sobre os aspectos psicossociais (35,36).

PERSPECTIVAS

A puberdade precoce central é considerada idiopática na maioria das crianças do sexo feminino. A recente descoberta de mutações deletérias no gene *MKRN3* em casos de PPC de origem familiar estabelece de forma definitiva a importância do componente genético na fi-

siopatologia dessa condição e abre uma perspectiva para identificar outros defeitos genéticos no entendimento do desenvolvimento puberal prematuro. Mutações no gene *MKRN3* representam uma nova causa de PPC na faixa etária entre 3 anos e 6 anos de idade, sugerindo que a supressão da secreção de GnRH após o período denominado minipuberdade ocorra na idade esperada, enquanto a reativação do eixo reprodutivo acontece em idade prematura nesses casos. É possível que outros fatores, tais como kisspeptina e outros não conhecidos, expliquem o desenvolvimento puberal em idades precoces. Além disso, a interação de fatores ambientais e evolutivos é fortemente sugerida pelo envolvimento de um gene acometido pelo fenômeno de *imprinting* e revela a complexidade do sistema regulatório do eixo reprodutivo.

Agradecimentos: à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp #2013/06391-1 para Delanie B. Macedo) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq# 302825/2011-8 para Ana Claudia Latronico e #305743/2011-2 para Berenice B. Mendonça).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57:2-14.
2. Plant TM, Barker-Gibb M. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reprod Update.* 2004;10:67-77.
3. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2364-68.
4. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001;22:111-51.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Herger S, Roth C, Parent A-S, et al. The neuroendocrine regulation of puberty: is the time for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006;147:1166-74.
6. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocrinol Rev.* 2003;24:668-93.
7. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update.* 2001;7:292-302.
8. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
9. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office settings network. *Pediatrics.* 1997;99:505-12.
10. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:129-48.

11. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1794-800.
12. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Paré G, Hankinson SE, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet.* 2009;41:724-8.
13. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet.* 2009;41:729-33.
14. Perry JR, Stolk L, Franceschini N, Lunetta KL, Zhai G, McArdle PF, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat Genet.* 2009;41:648-50.
15. Sulem P, Gudbjartsson DF, Rafnar T, Holm H, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat Genet.* 2009;41:734-8.
16. Teles MG, Bianco SC, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-Activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:709-15.
17. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2276-80.
18. Silveira-Neto AP, Leal LF, Emerman AB, Henderson KD, Piskounova E, Henderson BE, et al. Absence of functional LIN28B mutations in a large cohort of patients with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:144-50.
19. Silveira LF, Trarbach EB, Latronico A. Genetic basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324:30-8.
20. Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, Silveira LF, Jorge AA, Brito VN, et al. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56:646-52.
21. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368:2467-75.
22. Gray TA, Hernandez L, Carey AH, Schaldach MA, Smithwick MJ, Rus K, et al. The ancient source of a distinct gene family encoding proteins featuring RING and C(3)H zinc-finger motifs with abundant expression in developing brain and nervous system. *Genomics.* 2000;66:76-86.
23. Cukier P, Castro LH, Banaskiwitz N, Teles LR, Ferreira LR, Adda CC, et al. The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: infrequent epilepsy and normal cognition in patients presenting with central precocious puberty. *Seizure.* 2013;22:28-32.
24. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:336.e1-e13.
25. Patisaul HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:455-79.
26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
28. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:18-31.
29. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed Stanford, CA: Stanford University Press; 1971.
30. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J, Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr.* 1995;126:955-8.
31. Freeman JL. The anatomy and embryology of the hypothalamus in relation to hypothalamic hamartomas. *Epileptic Disord.* 2003;5:177-86.
32. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3539-44.
33. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1424-9.
34. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4338-42.
35. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty: twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005;8:94-125.
36. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123:e752-62.
37. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1862-7.
38. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:119-24.
39. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Lo LS, Domenice S, Albano MC, et al. Treatment of gonadotropin dependent precocious puberty due to hypothalamic hamartoma with gonadotropin releasing hormone agonist depot. *Arch Dis Child.* 1999;80:231-4.
40. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1967-704.
41. Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:948-51.
42. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1005-10.
43. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2662-9.
44. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinology.* 2009;89:441-7.
45. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with

- and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1096-101.
46. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3483-9.
 47. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, Tatò L. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril.* 2010;93:1185-91.
 48. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995;127:40-6.
 49. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:641-6.
 50. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics.* 1996;97:517-9.