

## 1. Introdução

A puberdade é considerada precoce quando ocorre antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos. A menarca antes dos 9 anos nas meninas é um critério adicional de puberdade precoce. É classificada em puberdade precoce central (PPC) quando decorre da reativação prematura do eixo gonadotrófico ou puberdade precoce periférica (PPP) que resulta da produção autônoma de esteróides sexuais independente das gonadotrofinas hipofisárias. As variantes do desenvolvimento puberal normal incluem as formas isoladas de telarca precoce, pubarca precoce e sangramento vaginal pré-puberal, que cursam sem reativação do eixo gonadotrófico. A história clínica e o exame físico detalhados constituem o primeiro passo para o correto diagnóstico.

## 2. Puberdade precoce central

A PPC pode ser causada por lesões congênicas ou adquiridas no sistema nervoso central (PPC orgânica) ou por defeitos genéticos (PPC de causa genética). Quando lesões anatômicas ou defeitos genéticos são excluídos, a PPC é denominada “idiopática” (sem causa determinada). A forma idiopática é a mais prevalente sendo 10 a 20 vezes mais frequente no sexo feminino. A história de puberdade precoce em familiares próximos deve ser investigada, e se presente, indica a forma familiar. No sexo masculino, a etiologia orgânica de PPC deve sempre ser pesquisada, visto que cerca de 2/3 dos casos decorrem de lesões no SNC. As principais causas de PPC estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Etiologia da PPC

<p><b>Com lesões no SNC</b></p> <p><b>Congênicas:</b> hamartoma hipotalâmico, cisto aracnóideo supraselar, hidrocefalia, displasia septo óptica, malformação de Chiari, mienomeningocele, duplicação hipofisária.</p> <p><b>Adquiridas:</b> tumores (gliomas, ependimomas, pinealomas, craniofaringeoma, germinoma não produtor de hCG; radiação craniana; traumatismo craniano; infecções do SNC; doenças granulomatosas; hemorragia intracraniana; paralisia cerebral secundária a encefalopatia isquêmica e hipóxia perinatal.</p>
<p><b>Sem lesões no SNC</b></p> <p><b>Idiopática</b></p> <p><b>Genética</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mutação ativadora no <i>KISS1</i></li><li>Mutação ativadora no <i>KISS1R</i></li><li>Mutação inativadora no <i>MKRN3</i></li><li>Mutação inativadora no <i>DLK1</i></li><li>Anormalidades cromossômicas</li></ul> <p><b>Ambientais</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Adoção internacional</li><li>Desreguladores endócrinos</li></ul> <p><b>PPC secundária</b> (decorrente da exposição prévia a esteróides sexuais, após o tratamento da PPP)</p>

Adaptado de Soriano-Guillen L, Argente J. Best Practice & Clin Research Endocrinol Metab 2019

**Diagnóstico clínico:** a história clínica e o exame clínico são essenciais no diagnóstico de puberdade precoce. O diagnóstico diferencial entre PPC e PPP deve ser estabelecido: a PPC mimetiza a puberdade normal em idade precoce, sendo sempre isossexual, enquanto a PPP pode se manifestar com virilização em meninas e feminização em meninos (heterossexual). A cronologia e a velocidade de progressão dos caracteres sexuais secundários são mais ordenadas na PPC, enquanto na PPP pode haver rápida progressão e a ordem de aparecimento dos caracteres não segue a fisiologia normal (telarca-pubarca-menarca em meninas). O volume testicular em geral está aumentado na PPC e reduzido ou assimétrico na PPP, exceto na testotoxicose, restos adrenais testiculares e mutações no gene *NROB1*, nos quais ocorre PPP e volume testicular aumentado. Deve-se investigar os antecedentes pessoais, como condições da gestação, peso e comprimento ao nascimento, período neonatal, doenças crônicas e desenvolvimento neuropsicomotor, assim como os antecedentes familiares, idade de menarca da mãe, altura dos pais, casos semelhantes na família. A história de puberdade precoce em outros membros da família deve ser investigada ativamente. A ocorrência de menarca antes dos 9 anos no sexo feminino; idade precoce de mudança da voz ou de início de barba/bigode no sexo masculino, e estatura final comprometida em ambos os sexos, podem representar sinais indiretos de puberdade precoce não tratada. O exame físico inclui altura (DP), peso (DP, percentil), IMC (percentil), velocidade de crescimento, palpação abdominal, estadiamento puberal (Marshall & Tanner), acne, odor axilar, pilificação corporal, manchas cutâneas, acantose nigricans, estigmas sindrômicos.

**Diagnóstico laboratorial:** Inclui valores basais de LH, FSH, estradiol (no sexo feminino), testosterona e hCG (sexo masculino) e teste de estímulo com GnRH ou aGnRH. O LH basal > 0,3 U/L, dosado por quimio ou eletroquimioluminescência sugere ativação do eixo gonadotrófico. O teste de estímulo com GnRH exógeno de ação curta (gonadorrelina) ou com os análogos de GnRH de ação prolongada (aGnRH) está indicado nos casos de diagnóstico clínico associado a LH basal com valores pré-puberis. O pico de LH > 5 U/L (após gonadorrelina) ou > 8 U/L (após aGnRH), confirma a ativação do eixo gonadotrófico e o diagnóstico de PPC. O estradiol basal não é utilizado para diagnóstico de PPC. Em casos de valores suprimidos de gonadotrofinas em condição basal e após estímulo com GnRH/aGnRH, especialmente FSH, associados a valores elevados de esteróides sexuais, o diagnóstico de PPP é provável. Idade óssea deve ser avaliada em todos os pacientes com precocidade sexual. A ultrassonografia pélvica nas meninas é uma ferramenta na avaliação dos volumes uterino e ovarianos, bem como de lesões císticas ou neoplásicas. Após a confirmação laboratorial de PPC, deve ser realizada a ressonância magnética de SNC em todos os pacientes para excluir lesões orgânicas. Na presença de história familiar de PPC, o estudo molecular (principalmente do gene *MKRN3*) pode preceder a realização da ressonância magnética. Um fluxograma de investigação da puberdade precoce está apresentado abaixo.

**Tratamento da PPC:** O tratamento de escolha da PPC são aGnRH de ação prolongada. Os aGnRH suprimem a síntese e secreção de gonadotrofinas hipofisárias por mecanismo competitivo ao GnRH endógeno. Administrados cronicamente, os aGnRH promovem inibição e *down regulation* dos receptores de GnRH e bloqueiam a síntese de gonadotrofinas. No Brasil, os aGnRH são disponíveis na apresentação mensal (3,75 mg e 7,5 mg) e trimestral (11,25 mg). A monitorização do tratamento da PPC é realizada pelo exame clínico, incluindo os parâmetros antropométricos (altura, peso, velocidade de crescimento), regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários (mamas em meninas e tamanho testicular nos meninos), exame do local de aplicação do aGnRH para detectar possível reação alérgica local, bem como os parâmetros laboratoriais, LH < 4 U/L após análogo de GnRH e esteróides sexuais (estradiol nas meninas e testosterona nos meninos) suprimidos. A idade óssea deve ser avaliada anualmente e a predição da estatura final deve ser feita com cautela, visto que as tabelas de Bayley Pinneau, mais utilizadas na prática clínica, apresentam baixa acurácia. A suspensão do bloqueio puberal é indicada na idade cronológica entre 10,5 - 11 anos em ambos os sexos, e idade óssea entre 12-12,5 anos nas meninas e 13-13,5 anos nos meninos.

**Puberdade precoce periférica:** PPP decorre da produção de esteróides sexuais independente do estímulo das gonadotrofinas hipofisárias, ou pela exposição aos esteróides exógenos. A investigação laboratorial é guiada pela suspeita clínica. As principais causas de PPP estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais causas de puberdade precoce periférica

- 
- **Uso exógeno de esteróides sexuais**
  - **Causas tumorais**
    - Tumores produtores de hCG: hepatomas, tumores gonadais ou extragonadais (SNC, mediastino, abdome), teratoma.
    - Tumores do córtex adrenal
    - Tumores testiculares
    - Tumores ovarianos
  - **Cistos ovarianos autônomos**
  - **Causas monogênicas**
    - Mutações ativadoras no gene do receptor do LH (*LHCGR*) (testotoxicose)
    - Mutações inativadoras no gene *CYP21*
    - Mutações inativadoras nos genes *CYP11* e *3 OHSD 2*
    - Mutações ativadoras no gene da aromatase (*CYP19*)
    - Mutações no gene do receptor de glicocorticóides
    - Mutações ativadoras no gene da subunidade  $\alpha$  da Proteína Gs (*GNAS1*) - síndrome de McCune-Albright
  - **Outras:** Hipotireoidismo primário, Puberdade precoce ACTH-dependente (insuficiência adrenal primária (mutação inativadoras do *NROB1*, antigo *DAX-1*)
- 

**Tratamento da PPP:** depende da etiologia, podendo em alguns casos exigir tratamento cirúrgico. As opções terapêuticas incluem drogas que bloqueiam a síntese ou a ação dos esteróides sexuais: agentes progestacionais, anti-androgênicos (espironolactona e acetato de ciproterona), derivados imidazólicos (cetoconazol), moduladores seletivos do receptor de estrógeno (tamoxifeno) e inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol). Os aGnRH devem ser associados quando ocorrer ativação secundária do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Leitura recomendada:

1- Soriano-Guillen L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 2019

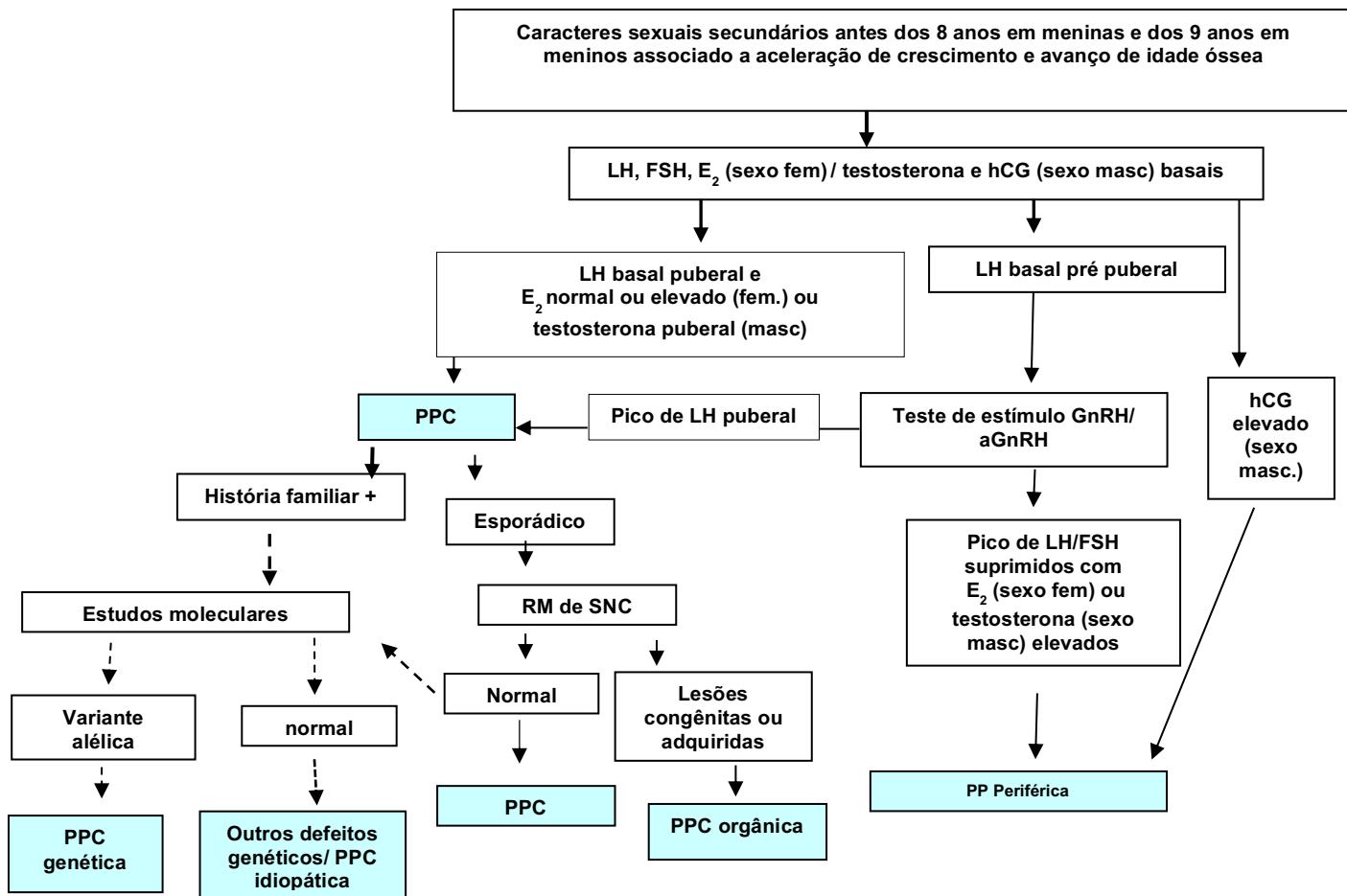
2- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):265-74.

3 - Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2015 Mar-Apr;19(2):228-35.

4 - Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2198-207.

5 - Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019

### Fluxograma de investigação da puberdade precoce:



PPC: puberdade precoce central; RM: ressonância magnética; SNC: sistema nervoso central; E<sub>2</sub>: estradiol