

XIII Curso de Atualização em  
**endocrinologia**  
na Prática Ambulatorial  
2018

Neuroendocrinologia  
Hiperaldosteronismo  
Clínica Médica  
Diagnóstico  
Metabologia  
Crescimento  
Tireóide  
Puberdade  
Tratamento

## Puberdade precoce independente de gonadotrofinas

Vinicius Nahime Brito  
Assistente-Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Médico Pesquisador do  
Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM 42 do HCFMUSP

### Introdução

A puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) também denominada pseudopuberdade precoce ou puberdade precoce periférica se refere aos quadros clínicos de puberdade precoce (aparecimento de caracteres sexuais secundários, avanço de idade óssea e aceleração de crescimento linear antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos) que não são mediados pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Diferente da puberdade precoce central (PPC), que decorre da ativação do eixo HHG, a PPIG decorre da produção autônoma de esteróides sexuais (estradiol e testosterona), em geral de origem gonadal, suprarrenal ou de fonte exógena, que inibe o eixo HHG.

Não há dados epidemiológicos precisos sobre a PPIG e a incidência e prevalência de cada causa genética ou adquirida que leva a PPIG é estimada separadamente.

- 
- **Uso exógeno de esteróides sexuais**
  - **Cistos ovarianos autônomos**
  - **Causas tumorais**
    - tumores produtores de hCG: hepatomas, corioepitelioma gonadal ou estragonadal, teratoma.
    - tumores da córtex suprarrenal
    - tumores testiculares
      - tumores ou hiperplasia de células de Leydig
    - tumores ovarianos
      - tumores das células da granulosa e da teca
  - **Causas Genéticas**
    - mutações ativadoras no gene do receptor do LH (*LHCGR*) (testotoxicose)
    - mutações inativadoras no gene *CYP21A2*
    - mutações inativadoras nos genes *CYP11B1* e *HSD3B2*
    - mutações ativadoras no gene da aromatase (*CYP19*)
    - mutações no gene do receptor de glicocorticóides
    - mutações ativadoras no gene da subunidade  $\alpha$  da Proteína Gs (*GNSA1*) - síndrome de McCune-Albright
  - **Outras:**
    - hipotireoidismo primário (síndrome Van Wyk-Grumbach)
    - puberdade precoce ACTH-dependente
      - insuficiência adrenal primária (mutação inativadoras do *NROB1*, antigo *DAX-1*)
-

# XIII Curso de Atualização em endocrinologia na Prática Ambulatorial 2018

Neuroendocrinologia  
Hiperaldosteronismo  
Clínica Médica  
Diagnóstico  
Metabologia  
Crescimento  
Tireóide  
Puberdade  
Tratamento

## Etiologia

Diversas causas genéticas e adquiridas podem resultar em PPIG e estão apresentadas no Quadro 1.

## Quadro 1. Causas adquiridas e genéticas de PPIG

### Diagnóstico

A anamnese detalhada sobre o início e progressão dos caracteres sexuais secundários, ocorrência de sangramento vaginal, aceleração do crescimento linear, contato ou uso de medicamentos tópicos ou orais, sintomas neuro-oftalmológicos (cefaléia, vômitos, alterações visuais), história familiar de precocidade sexual ou de outras doenças, é importante para auxiliar no diagnóstico. Diferente da PPC, na qual o desenvolvimento é sempre isossexual (caracteres sexuais do mesmo sexo), nos casos de PPIG pode ocorrer virilização no sexo feminino e feminização no sexo masculino (padrão heterossexual).

O exame físico deve incluir altura, peso, desvio-padrão de peso e altura para a idade cronológica ou uso de gráficos populacionais, medição da pressão arterial, palpação de tireóide, abdominal e pélvica, investigação de manchas cutâneas hipercrômicas, sinais de virilização (acne, clitoromegalia, pelos axilares e pubianos, voz, massa muscular) ou feminização (ginecomastia, distribuição de gordura ginecóide nos meninos), estadiamento puberal pelos critérios de Marshall & Tanner, palpação e medição dos testículos, para afastar assimetria ou nódulos testiculares.

A determinação das gonadotrofinas em condição basal e/ou após estímulo com GnRH é importante no diagnóstico diferencial entre PPC e PPIG. Na PPIG, os valores das gonadotrofinas (LH e FSH) estão geralmente suprimidos enquanto os valores de esteróides sexuais estão elevados.

As dosagens de hormônios tireodianos (T4 livre e TSH) são importantes para excluir hipotireoidismo primário, precursores androgênicos da suprarrenal (17 OH progesterona, 17 OH pregnenolona, 11-desoxicortisol, androstenediona, cortisol) e sulfato de DHEA são indicados para afastar os defeitos enzimáticos da suprarrenal e hiperplasia adrenal congênita, dosagem sérica de beta-hCG é fundamental no sexo masculino para excluir disgerminomas secretores de beta-hCG. Algumas vezes é necessário medir hCG no líquido, naqueles casos suspeitos de germinomas do sistema nervoso central.

Os exames de imagem incluem: raio X de punho e mão não dominante para estimar a idade óssea, ultrassom pélvico no sexo feminino é útil na detecção de cistos ovarianos e processos expansivos, ultrassom testicular pode auxiliar na identificação de nódulos testiculares, ultrassom abdominal com ênfase nas lojas adrenais e em fígado e tomografia ou ressonância magnética que apresentam maior sensibilidade na detecção de lesão de suprarrenal ou hepática. A cintilografia óssea e raio X de ossos longos é útil na pesquisa da doença óssea da síndrome de McCune-Albright, cuja tríade clássica inclui a displasia fibrosa poliostótica, puberdade precoce de origem ovariana e manchas café-com-leite. A RM de encéfalo é o exame de escolha para identificar lesão do SNC, como disgerminomas secretores de hCG.

De acordo com a suspeita clínica, o estudo molecular pode confirmar o diagnóstico. Por exemplo, o sequenciamento dos genes *CYP21A2*, *CYP11B1*,

XIII Curso de Atualização em

Neuroendocrinologia  
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica

Diagnóstico  
Metabologia  
Crescimento  
Tireóide  
Puberdade

Tratamento

# endocrinologia

na Prática Ambulatorial

## 2018

*3BHSD3* nos casos de hiperplasia adrenal por deficiência da 21 hidroxilase, 11 hidroxilase e 3 beta HSD, respectivamente, estudo do *LHCGR* na suspeita de testostoxicose, estudo do *GNAS1* nos casos de síndrome de McCune Albright, ressaltando que nesta situação a sensibilidade de detecção da mutação é maior nos tecidos afetados do que no sangue periférico.

### Tratamento

O tratamento da PPIG objetiva tratar a doença de base e cessar o desenvolvimento puberal. De acordo com a etiologia, o tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico pode estar indicado nas lesões tumorais gonadais e extra-gonadais (hepático, sistema nervoso central, suprarrenal).

O tratamento clínico da PPIG é constituído pela administração de medicamentos que bloqueiam a síntese ou a ação dos esteróides sexuais. As opções terapêuticas incluem: agentes progestacionais, anti-androgênicos (espironolactona e acetato de ciproterona), derivados imidazólicos (cetoconazol), moduladores seletivos do receptor de estrogênio (tamoxifeno) e inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol). Os principais agentes terapêuticos utilizados no tratamento clínico da PPIG estão listados no **Quadro 2**.

Os pacientes com PPIG são de risco para desenvolver PPC secundária à exposição prévia aos esteróides sexuais. O diagnóstico clínico de PPC secundária deve ser suspeitado quando ocorre avanço do processo puberal e os valores basais de LH são puberais. Nestes casos, o tratamento com análogos de GnRH de ação prolongada está indicado.

A monitorização clínica inclui os parâmetros antropométricos e sinais puberais, bem como idade óssea semestral ou anualmente e a previsão de estatura final deve ser realizado. Diferentemente da PPC, o controle laboratorial não é baseado na supressão dos valores de esteroides sexuais e nem das gonadotrofinas basais ou após estímulo com GnRH. De acordo com a etiologia, os exames de imagem devem ser repetidos periodicamente. Os critérios para suspensão do tratamento clínico obedecem as mesmas diretrizes da PPC, porém devido a maior raridade destas condições a conduta deve ser individualizada e o seguimento a longo prazo é recomendável.

### Quadro 2. Agentes terapêuticos utilizados no tratamento da PPIG

	Dose	Efeitos colaterais
acetato de medroxiprogesterona	10-50 mg v.o/ dia	edema, cefaléia, ganho de peso, estrias, náuseas

**XIII** Curso de Atualização em

**endocrinologia**

na Prática Ambulatorial

2018

Neuroendocrinologia  
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica

Diagnóstico  
Metabologia  
Crescimento  
Tireóide  
Puberdade

Tratamento

	50-100 mg IM a cada 2 semanas	
<b>modular seletivo do RE</b> tamoxifeno	10-20 mg /dia	Hepatotoxicidade, mielotoxicidade, aumento de volume uterino
<b>derivados Imidazólicos</b> cetoconazol	200 – 400 mg/dia	Hepatotoxicidade, hipoadrenalismo
<b>anti androgênicos</b> acetato de ciproterona espironolactona	50-100 mg/m2 50-100mg/dia	ginecomastia, gastrointestinais e hipoadrenalismo laboratorial
<b>inibidores da aromatase</b> anastrozol letrozol	1 – 6 mg/dia 2,5mg/dia	Hepatotoxicidade, redução massa óssea, cistos ovarianos

RE: receptor estrogênico; IM: intra muscular

Leitura recomendada:

- 1- Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res. 2009 Jan;71 Suppl 1:64-7.
- 2- Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual Precocity - Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. Endocr Dev. 2016; 29:50-71.
- 3- Soriano- Guillen L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos An Pediatr (Barc). 2012;76(4):229.e1---229.e10.
- 4- Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008; 358:2366-77.
- 5- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:18-31.