

ANA PAULA FRANCHETTI SILVA

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA EM MENINAS:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Artigo apresentado como requisito parcial para a
conclusão da especialização em Endocrinologia
Pediátrica pelo Hospital de Clínicas-UFPR

Orientadora: Profa. Dra. Julienne A. R. Carvalho

CURITIBA
2015

Puberdade Precoce Central Idiopática em Meninas: Características Clínicas e Laboratoriais

RESUMO

Introdução: A Puberdade Precoce é definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. A ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal resulta em uma elevação precoce dos esteroides gonadais, que leva ao aumento da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea, e, devido à fusão epifisária prematura, pode ocorrer perda da estatura final. Atualmente os análogos de GnRH são o tratamento de escolha na PPC. O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas e laboratoriais de meninas com diagnóstico de PPC idiopática (PPCI) tratadas com GnRHa e comparar os dados obtidos com os publicados na literatura. **Metodologia:** Foram revisados dados de prontuários de 133 pacientes com diagnóstico de PPCI, tratadas com GnRHa na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP), do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), entre os anos de 1981 e 2014. Para a análise estatística foi utilizado o programa *Statistica 10*. **Resultados:** A puberdade iniciou-se aos $5,8 \pm 1,8$ anos. A idade de início do tratamento foi de $7,62 \pm 1,6$ anos, com z-escore de estatura e de IMC de 1,2 e 0,92, respectivamente. A idade óssea estava avançada em 2,42 anos e a velocidade de crescimento era de 8,8cm/ano. A duração média do tratamento foi de 2,33 anos. Ao término do tratamento, a idade, estatura e IMC foram 10,19 anos, 0,9 e 0,92, respectivamente. 53 pacientes já atingiram a estatura final, média de 159,08cm. Não houve diferença significativa da estatura e do IMC em z-escore do início para o término do tratamento. Ao compararmos a estatura alvo, a PEF no início do tratamento e a estatura final também não houve diferença significativa ($p > 0,05$). As variáveis que contribuíram para o z-escore da estatura final foram o z-escore da estatura inicial e o z-escore da estatura alvo. **Conclusões:** O início do tratamento foi tardio. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi elevada mas não aumentou com o uso de GnRHa. A maioria das pacientes atingiu a estatura alvo. Os dados foram semelhantes aos de outros estudos disponíveis na literatura.

Palavras-chave: puberdade, puberdade precoce, meninas, análogos de GnRH

INTRODUÇÃO

A Puberdade Precoce é definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. (1) Pode ser classificada em Puberdade Precoce Central (PPC) ou dependente de gonadotrofinas, na qual ocorre ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a Puberdade Precoce Periférica (PPP), indiferente à secreção de gonadotrofinas. Em ambas as formas de puberdade precoce, o aumento dos

esteroides gonadais leva ao aumento da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea, e, devido à fusão epifisária prematura, ocorre perda da estatura final. (2)

Nos meninos a primeira manifestação da puberdade é o aumento do volume testicular (>4ml). Após alguns meses aparecem os pelos pubianos, acompanhado pelo crescimento peniano. O estirão puberal é mais tardio. Nas meninas, a telarca é o primeiro sinal puberal, acompanhada pelo estirão de crescimento. Os pelos púbicos aparecem em média após 6 a 12 meses, e a menarca cerca de 2 anos após. (3)

A Incidência da PPC é de 1:5000 - 1:10000. É mais comum no sexo feminino (10:1), especialmente a forma idiopática, caracterizada por ausência de lesões orgânicas no sistema nervoso central. Várias causas neurológicas, incluindo hamartomas hipotalâmicos, tumores de SNC, malformações, inflamação e trauma podem determinar a precocidade sexual. Nos meninos, as causas neurológicas são responsáveis por 2/3 dos casos de puberdade precoce; tumores do SNC representam aproximadamente 50% dos casos. Dentre as causas neurológicas, os hamartomas hipotalâmicos são os mais comuns. (1,3)

As dosagens hormonais basais e após estímulo exógeno com GnRH são úteis para o diagnóstico diferencial da puberdade precoce. Pelo método imunofluorométrico, uma concentração basal de LH > 0,6 U/L para ambos os sexos é considerado suficiente para estabelecer o diagnóstico de PPC. Quando os níveis basais de LH estão em valores pré-púberes, o teste de estimulação com GnRH é indicado. Um pico de LH > 9,6 U/L em meninos e > 6,9 U/L em meninas indicam o diagnóstico de PPC. (4,5)

A radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, permite a avaliação da idade óssea. Nos casos de PP, a idade óssea mostra-se avançada em relação à idade cronológica. Na avaliação etiológica da PPC, a tomografia de alta resolução e especialmente a ressonância magnética tem papel fundamental. (1,3,6)

A indicação de tratamento não deve ser vinculada apenas à idade de apresentação dos caracteres puberais, mas também à rapidez de sua progressão. O tratamento de pacientes com PPC é feito com análogos agonistas hiperativos do GnRH (GnRH_a). Estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguidos de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. A administração de GnRH_a resulta em regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, normalização da velocidade de crescimento e redução do avanço da idade óssea. (2,6)

O uso do acetato de leuprolide na dose de 3,75mg, via subcutânea ou intramuscular, a cada 28 dias tem sido amplamente considerado, com resultados satisfatórios. Os análogos de GnRH de aplicação trimestral representam uma opção mais confortável para o paciente. (1)

A suspensão do tratamento deve ser considerada analisando a idade óssea, o perfil psicológico e o desejo do paciente e de seus familiares. A maior parte dos autores sugere que os melhores resultados são obtidos com a suspensão entre os 12 e 12,5 anos de idade óssea na menina e entre os 13 e 13,5 anos de idade óssea no menino. (6,7)

A associação de hormônio de crescimento (GH) pode ser útil em crianças com PPC que apresentam baixa velocidade de crescimento, com comprometimento da predição de estatura final, durante o tratamento com GnRHa. A dose de GH recomendada é de 0,15U/Kg/dia. (2)

O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas e laboratoriais de meninas com diagnóstico de PPC idiopática (PPCI) tratadas com GnRHa.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e observacional, no qual foram analisados dados de prontuários de 133 pacientes com diagnóstico de PPCI, tratadas com GnRHa na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP), do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), entre os anos de 1981 e 2014.

A coleta de dados foi feita através de protocolo elaborado, no qual constavam as seguintes variáveis: estatura dos pais, história familiar de puberdade precoce, idade da menarca da mãe e da paciente, antecedentes gineco-obstétricos, idade de início da puberdade, dados antropométricos e estágio puberal (início, durante e após o tratamento), exames laboratoriais e de imagem e efeitos adversos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas – UFPR.

Critérios de inclusão

Foram incluídas todas as meninas com diagnóstico clínico e laboratorial de PPCI tratadas com GnRHa.

Critérios de exclusão

Foram excluídos casos de PP no sexo masculino, PPC de etiologia orgânica, PPC secundária a PPP e prontuários com dados incompletos.

Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa *Statistica 10*. A partir deste, foram realizados: estatística descritiva, correlação de Pearson ($p < 0,05$), ANOVA de Friedman, ANOVA para medidas repetidas e regressão múltipla. Os resultados de variáveis contínuas foram expressos em médias \pm desvio padrão.

RESULTADOS

Das 133 pacientes, não dispomos de dados do nascimento de 5. Das 128 restantes, 6,2% nasceram prematuras e 24,4% pequenas para a idade gestacional. Em relação aos dados familiares, 15% apresentavam história familiar de PP. A menarca materna foi informada em 103 casos, tendo ocorrido aos $12,27 \pm 1,54$ anos (9-16 anos). A média da estatura alvo em z-escore foi de -0,9 (-3,1-1,5).

A média de idade da telarca das pacientes foi de $5,8 \pm 1,8$ anos (0,8-7,92). Observou-se que na primeira consulta, ocorrida aos $6,94 \pm 1,74$ anos (1-9,5), 92% das pacientes apresentavam estágio puberal de Tanner das mamas 3 ou maior e 67% já apresentavam pubarca.

Metade de nossas pacientes apresentaram valores basais de LH pré-púberes. Realizou-se teste de estímulo com GnRH α em 94 pacientes e 81 (86%) apresentaram teste responsivo. A ultrassonografia pélvica mostrou útero ou ovários em padrão puberal em 91 pacientes. Exame de imagem de SNC foi realizado em apenas 58% das pacientes.

A idade de início do tratamento foi de $7,62 \pm 1,6$ anos (1-9,92). As características clínicas das pacientes no início do tratamento podem ser observadas na tabela 1.

| | N | Média \pm DP | Min | Max |
|------------------------------------|-----|--------------------|-------|-------|
| Estatura (cm) | 133 | 131,67 \pm 11,55 | 77,5 | 155,5 |
| Estatura (z escore) | 133 | 1,2 \pm 1,1 | -1,0 | 4,71 |
| IMC (z escore) | 133 | 0,92 \pm 1,0 | -1,58 | 4,73 |
| Idade óssea (anos) | 131 | 10,05 \pm 1,8 | 2 | 13,5 |
| Avanço da idade óssea (anos) | 131 | 2,42 \pm 0,99 | 1 | 6,92 |
| PEF (cm) | 131 | 157,38 \pm 8,1 | 123,7 | 176,6 |
| Velocidade de crescimento (cm/ano) | 92 | 8,8 \pm 2,2 | 5 | 16,2 |

Tabela 1. Características clínicas das pacientes ao diagnóstico de PPCI.

Houve indicação de uso de hormônio de crescimento em apenas 16 pacientes. Estas foram avaliadas separadamente após o tratamento devido a interferência do GH nos resultados finais.

Não dispomos dos dados ao término do tratamento de 20 pacientes, pois 8 abandonaram o tratamento e 12 ainda estão em uso do GnRHa. Portanto, tivemos um n de 97 pacientes com a descrição das características clínicas ao término do tratamento (tabela 2).

| | n | Média ± DP | Min | Max |
|------------------------------|----|------------|-------|-------|
| Idade (anos) | 97 | 10,19±0,69 | 8,4 | 11,75 |
| Estatura (cm) | 97 | 146,76±5,4 | 133,1 | 160,1 |
| Estatura (z escore) | 97 | 0,9±1,0 | -1,93 | 4,58 |
| IMC (z escore) | 93 | 0,92±1,0 | -1,58 | 4,73 |
| Idade óssea (anos) | 94 | 12,02±0,83 | 9 | 13,5 |
| Avanço da idade óssea (anos) | 94 | 1,92±0,9 | -0,75 | 4,5 |

Tabela 2. Características clínicas das pacientes ao fim do tratamento com GnRHa

A duração do tratamento foi de 2,33 anos (0,5-9,75) e o intervalo entre o término do tratamento e a menarca de $1,33 \pm 0,72$ anos (0,59-3,16).

Houve um aumento significativo do IMC das pacientes nos primeiros 6 meses de tratamento. Entretanto, se considerarmos do início ao término do tratamento esse aumento não foi significativo ($p > 0,05$). Observou-se uma correlação positiva entre o IMC do início do tratamento com o do término, ou seja, as meninas que já apresentavam IMC elevado, mantiveram ele elevado ao final do tratamento (gráfico 1).

Comparando-se a velocidade de crescimento das pacientes que fizeram uso de GnRHa isoladamente com as pacientes que usaram GnRHa associado ao GH, notou-se uma diminuição significativa da VC no primeiro ano de tratamento nas pacientes que usaram apenas GnRHa ($p < 0,001$) (gráfico 2).

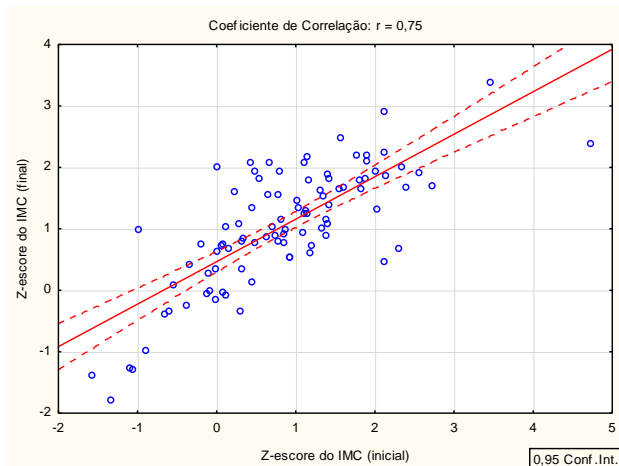


Gráfico 1. Correlação entre IMC do início do tratamento e o IMC ao término do tratamento.

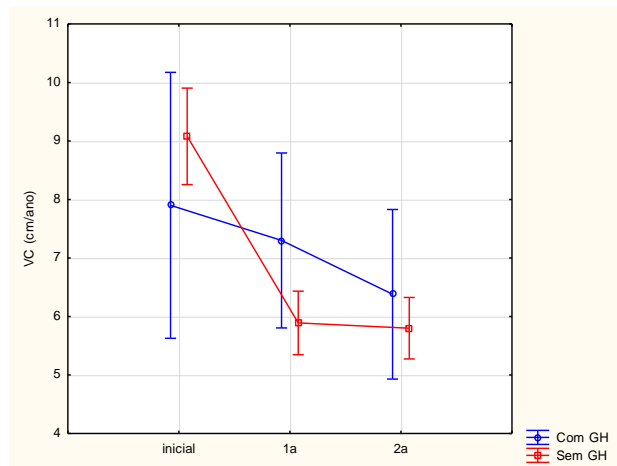


Gráfico 2. Avaliação da VC com uso de GH e sem uso do GH.

Das 97 pacientes que terminaram o tratamento, 53 já atingiram a estatura final, considerada no sexo feminino como idade óssea de pelo menos 15 anos. A estatura final média foi de 159,08cm.

Em relação a estatura, houve preservação do potencial do crescimento, sem diferença significativa, em z escore, do início ao término do tratamento. Ao compararmos a estatura alvo, a PEF no início do tratamento e a estatura final, também não houve diferença significativa ($p > 0,05$) (gráfico 3).

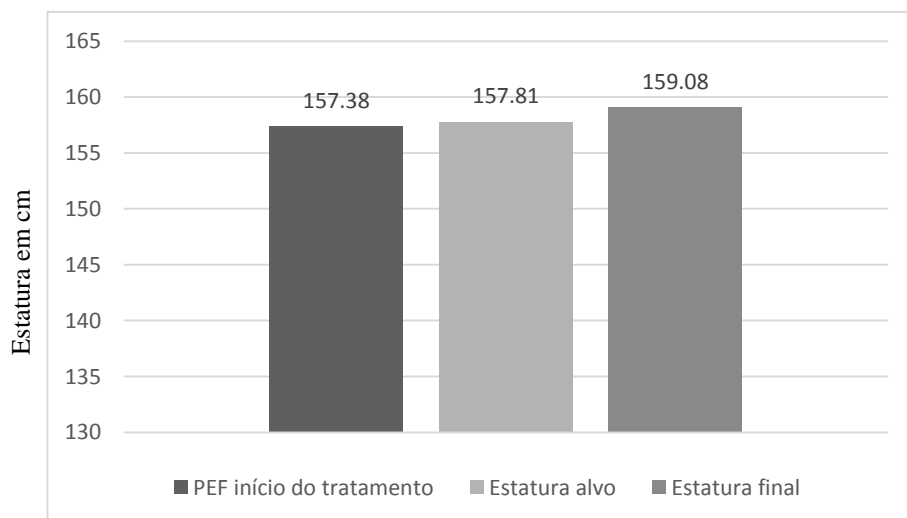


Gráfico 3. PEF inicial, estatura alvo e estatura final das pacientes tratadas com GnRHα.

Houve uma correlação fraca entre a estatura final e a estatura alvo ($r=0,55$) (gráfico 4).

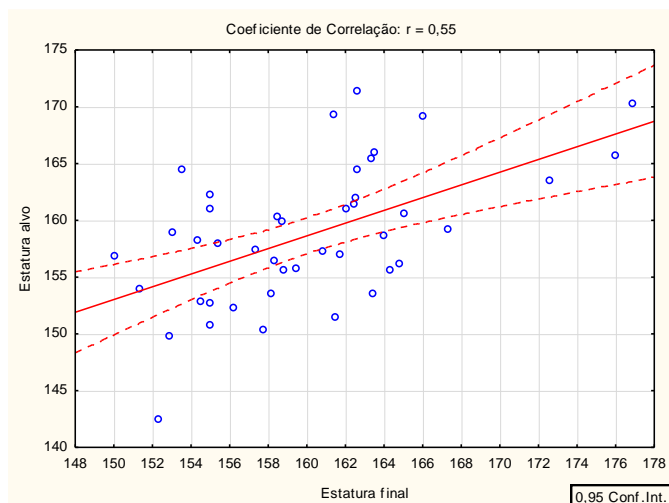


Gráfico 4. Correlação entre a estatura alvo e a estatura final.

Foi realizada regressão múltipla para avaliar a interferência de algumas variáveis (z-escore da estatura no início do tratamento, z-escore da estatura alvo, duração do tratamento, idade de início da puberdade e idade de início do tratamento) sobre a estatura final. As variáveis que contribuíram para o z-escore da estatura final foram o z-escore da estatura inicial e o z-escore da estatura alvo. 47% da variação do z-escore da estatura final dependem destas duas variáveis.

Nos prontuários de 10 pacientes (7,5%) foi encontrada queixa de efeitos adversos em algum momento do tratamento com GnRH α . As principais queixas foram de edema local, irritabilidade, cefaléia e ondas de calor. Houve um caso de sangramento vaginal após a primeira aplicação e um caso de hipertensão arterial.

DISCUSSÃO

O presente estudo avalia o perfil de meninas com PPI, tratadas com análogos de GnRH.

A idade de início da puberdade (5,8 anos) foi ligeiramente menor que a de outros estudos. Nos estudos de Aguiar e cols. e Prété e cols. as médias de idade foram 6,3 e 6,7 anos, respectivamente. (8,9) Já o estudo de Brito e cols. mostrou uma idade ainda menor de início da puberdade (5,1 anos). (10)

A idade cronológica média de início do tratamento com GnRHa (7,62 anos) foi semelhante ao encontrado por Brito e cols. (7,3 anos) e acima da de Bajpai e cols. (6,5 anos). (10,11) O longo período observado entre o início da puberdade e o início do tratamento deve-se a dificuldade do paciente em chegar a um serviço especializado e de realizar exames complementares.

Nossas pacientes encontravam-se com estágio puberal das mamas mais adiantado que as do estudo de Preté e cols. Enquanto em nosso estudo 8% estavam em estágio 2 de Tanner para as mamas, no deles 47% ainda estavam neste estágio. Quanto a pilificação, os achados foram semelhantes, 32% de nossas pacientes e 33% das pacientes deles estavam no estágio 2 de Tanner. (9)

Alguns autores tentaram identificar valores preditores de anormalidades de SNC e assim indicar a realização de exame de imagem em pacientes com PP (idade menor que 6 anos, ausência de pubarca, estradiol maior que 110 pmol/L). (12) Apesar disso, cada vez mais recomenda-se que seja realizado o exame em todos os pacientes com PPC. (13) Em nosso estudo, pouco mais da metade das pacientes realizaram o exame, entretanto, hoje, a realização de exame de imagem de SNC faz parte da rotina de nosso serviço.

A estatura de início de tratamento de nossas pacientes em z score (1,2), é abaixo das encontradas por Aguiar e cols. e Brito e cols., em que a média foi de 2,2 e 1,7, respectivamente. (8,10)

Em relação a idade óssea no início do tratamento, observamos na literatura valores semelhantes ao nosso (10,05 anos). Aguiar e cols. encontraram uma média de 10,3 e Brito e cols. 10,6 anos. (8,10) O avanço da idade óssea em nosso estudo foi o mesmo do de Aguiar e cols. (2,4 anos). (8) Já nos estudos de Preté e cols. e Giabicani e cols. o avanço na idade óssea foi menor, 1,3 e 1,25 anos, respectivamente. (9,14)

A idade cronológica (10,2 anos) e a idade óssea (12,02 anos) ao término do tratamento foram semelhantes a de outros estudos. (8,13)

A menarca das pacientes ocorreu em média 1,33 anos após o término do tratamento. Este mesmo intervalo é mostrado no trabalho de Carel e cols. (13)

Uma das preocupações no início do uso dos análogos era com o ganho de peso. Hoje observamos que já ao diagnóstico estas meninas apresentam o IMC elevado e o tratamento não parece agravar a obesidade. (13,15) Em nosso estudo, 13% das meninas eram obesas no início do tratamento e 15% ao término, não sendo

observado aumento significativo entre o IMC inicial e ao término do tratamento ($p > 0,05$).

Entre as nossas pacientes, 53 já atingiram estatura final, média de 159,08cm. No estudo de Brito e cols. com 45 meninas, a média foi de 159,3cm e no de Oostdijk, 161cm (n=26). (10,16)

A análise de regressão múltipla identificou que o z-escore da estatura no início do tratamento e o z-escore da estatura alvo influenciaram positivamente no z-escore da estatura final. Brito e cols. observaram que além destas variáveis, o z-escore de estatura ao fim do tratamento também teve influência sobre a estatura final. (10). No estudo de Klein e cols. as variáveis correlacionadas com a estatura final foram duração do tratamento, estatura alvo e PEF no início do tratamento. (17)

Assim, podemos concluir que o início do tratamento da PP ainda é tardio e que a maioria das pacientes iniciam o tratamento com estágio puberal intermediário ou avançado. Observamos que a prevalência de sobrepeso e obesidade foi elevada, mas que com o uso de GnRHa não há aumento do IMC. A maioria das pacientes atingiu a estatura alvo e poucas pacientes queixaram de efeitos adversos ao tratamento, mostrando que o tratamento é seguro e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damiani D. **Endocrinologia na Prática Pediátrica**. 2. Ed. São Paulo: Manole, 2011.
2. Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. **Endocrinologia para o pediatra**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007.
3. Brito VN, Latronico AC, Arnhold, IJP, Mendonça BB. Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008;52/1:18-31.
4. Damiani D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46/1:85-90.
5. Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2014; 58/2:108-117.
6. Longui CA, Calliari LEP, Monte O. Revisão Crítica do Diagnóstico e Tratamento da Puberdade Precoce Central. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45/1:48-57.

7. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001; 45/4:321-328.
8. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Freitas I, Cruz T, Rodrigues M, Adan LF. Puberdade Precoce Central Idiopática em Meninas no Estado de Bahia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49/4:536-541.
9. Prété G, Couto-Silva AC, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. **BMC Pediatrics** 2008; 8:27.
10. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LFG, Arnhold IJP, Mendonça BB. 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(7):2662-2669.
11. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PSN. Long-acting GnRH Analogue Triptorelin Therapy in Central Isosexual Precocious Puberty. **Indian Pediatrics** 2002; 633:639.
12. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. **Pediatrics** 2002;109:61-67.
13. Carel J, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. **Pediatrics** 2009; 123:e752-e762.
14. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. **PLoS ONE** 8(7): e70931.
15. Tonini G, Lazzerini M. Side Effects of GnRH Analogue Treatment in Childhood. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism** 2000; 13:795-803.
16. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, *et al.* Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. **Arch Dis Child** 1996; 75:292-297.
17. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. Increased Final Height in Precocious Puberty after Long-Term Treatment with LHRH Agonist: The National Institutes of Health Experience. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:4711-4716.