

Pubarca Precoce – Um Diagnóstico de Exclusão

Premature Pubarche – a diagnosis of exclusion

Marta Alves¹, Carla Costa², Cíntia Correia², Celestino Neves¹, Davide Carvalho¹, Manuel Fontoura²

¹ Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de São João, EPE, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

² Serviço de Pediatria, Hospital de São João, EPE, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Correspondência: Marta Alves › Serviço de Endocrinologia › Hospital de São João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 PORTO › marta.mfa@gmail.com

RESUMO

A pubarca precoce é uma entidade clínica que se associa a alterações metabólicas e hormonais na adolescência e idade adulta, não devendo ser encarada como uma condição totalmente benigna. O seu reconhecimento precoce permite uma abordagem clínica que poderá minorar as consequências físicas e metabólicas. As suas manifestações clínicas podem sobrepor-se às manifestações de diferentes quadros clínicos, entre os quais se destaca, pela sua prevalência, a hiperplasia supra-renal congénita. A patologia neoplásica benigna ou maligna das gónadas e das supra-renais devem também ser excluídas. Nesta publicação pretendemos apresentar uma perspectiva global da pubarca precoce e dos diagnósticos clínicos que devem ser pensados e excluídos.

PALAVRAS-CHAVE

Pubarca; Adrenarca; Precoce; Hiperandrogenismo.

ABSTRACT

Premature pubarche is a clinical entity that is associated with metabolic and hormonal changes in adolescence and adulthood, and so should not be viewed as a totally benign condition. Its early recognition allows a clinical approach that can alleviate physical and metabolic consequences. Its clinical manifestations may overlap with those of different clinical entities, among which stands out for its prevalence, congenital adrenal hyperplasia. Benign or malignant neoplastic pathology of adrenal and gonadal glands should also be excluded. In this publication we present an overview of premature pubarche and of the diagnosis that should be thought out and excluded.

KEYWORDS

Pubarche; Adrenarche; Precocious; Hyperandrogenism.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento precoce de pilosidade púbica e/ou axilar sem outros sinais de

virilização ou de desenvolvimento pubertário foi inicialmente descrito por Wilkins, tendo sido chamado de *pubarca precoce* (PP)¹. Anos mais tarde, outros investigado-

res sugeriram que as glândulas supra-renais poderiam estar envolvidas no desenvolvimento desta condição e denominaram-na de “adrenarca precoce”². Na verdade, na maioria das vezes, a PP parece dever-se à antecipação da maturação normal da função da supra-renal (adrenarca precoce)³⁻⁵.

A PP é cerca de 10 vezes mais comum no sexo feminino. Define-se pelo aparecimento de pilosidade púbica e/ou axilar antes dos 6 a 8 anos, na rapariga, e dos 7 a 9 anos no rapaz, correspondendo aos estádios 2 e 3 de Tanner⁶. Segundo outro autor, o aparecimento da pilosidade púbica em meninas pode considerar-se normal quando ocorre depois dos 7 anos de idade na raça branca e após os 6 anos em afro-americanas⁷. O surgimento desta pilosidade pode reflectir vários processos, entre os quais se destacam a adrenarca precoce, a forma não clássica dos défices de 21-hidroxilase e de 3 β HO-esteróide desidrogenase, a puberdade precoce e os tumores das supra-renais e gonadais⁶.

FISIOPATOLOGIA

A causa da hipersecreção de androgénios adrenais na adrenarca precoce não está ainda totalmente esclarecida. Várias hipóteses foram levantadas, entre as quais constam a possibilidade de hipersecreção hipofisária de uma hormona que partilhe a sequência de aminoácidos 79-96 da pró-opiomelanocortina e que actue como a ACTH, estimulando excessivamente a produção de androgénios adrenais^{8,9}; a aceleração da maturação da *zona reticularis*¹⁰; a fosforilação serina/treonina do citocromo P450c17 (CYP17) por uma proteína cinase dependente de AMP cíclico que poderá levar ao aumento acentuado da actividade da sua 17,20 liase, cuja activação prematura pode ser responsável pela estimulação precoce da secreção de androgénios¹¹; a actuação directa da CRH (*hormona corticotrófica*) na libertação de androgénios também parece exercer

um papel importante na adrenarca normal e precoce^{12,13}. O *status* nutricional pode também ser um regulador da adrenarca. O ganho de peso pré-natal e pós-natal parece desempenhar influências distintas na adrenarca. O mesmo se passa dentro do espectro de peso normal: recém-nascidos pequenos que rapidamente ganham peso durante a infância têm níveis de androgénios circulantes mais elevados^{14,15}.

Os defeitos enzimáticos da esteroidogénese são causas patológicas de pubarca precoce, surgindo com prevalências distintas em diferentes populações e serão abordados mais à frente¹⁶⁻²¹.

ADRENARCA PRECOCE

A adrenarca precoce, também conhecida como *pubarca precoce típica*, isolada ou prematura, refere-se à secreção precoce de androgénios adrenais, que resulta no desenvolvimento de pilosidade púbica (*pubarca*) antes dos 6-8 anos nas raparigas e dos 7-9 anos nos rapazes. Pode ainda incluir o aparecimento de pilosidade axilar e a secreção apócrina, processos que também são independentes do desenvolvimento pubertário⁶. É a causa mais frequente de PP, sendo responsável por 80 a 95% dos casos²²⁻²⁵.

A incidência de PP por adrenarca precoce é quase dez vezes maior em raparigas que em rapazes²⁶. É também mais frequente nas crianças “grandes” ou com patologia neurológica⁶.

Na adrenarca precoce não existem outros sinais de puberdade precoce, nomeadamente a aceleração da velocidade de crescimento ou a maturação dos órgãos genitais externos. Não se observam, também, sinais de virilização exuberante. O aumento da pilosidade faz-se lentamente e os outros sinais de puberdade aparecem na idade habitual. O diagnóstico diferencial clínico entre a PP e as formas não clássicas de hiperplasia supra-renal congénita pode, no entanto, ser difícil⁶.

Tipicamente, o aparecimento de pêlo púbico geralmente escuro, ondulado e grosso está geralmente limitado aos lábios maiores nas meninas, mas pode espalhar-se por toda a área púbica^{5,27}. Pode também encontrar-se pilosidade axilar, aumento do odor corporal, pele oleosa e acne. Na PP isolada o aumento do pénis ou do clítoris estão ausentes e o desenvolvimento dos testículos e glândulas mamárias é pré-pubertário.

As crianças com PP são geralmente mais altas que os seus pares, aquando do diagnóstico e frequentemente o crescimento acentuado tem início na infância precoce^{22,28,29}. A velocidade de crescimento e a maturação óssea estão moderadamente aumentadas para a idade cronológica, mas estão de acordo com a idade para a altura^{22,28,29}. Nas meninas, estas características clínicas são acompanhadas por níveis aumentados de IGF-1, que persistem durante todo o desenvolvimento pubertário e na adolescência^{30,31}.

As crianças que se apresentam com PP devem ser adequadamente examinadas no que respeita ao desenvolvimento testicular ou mamário, à estatura, idade óssea e distribuição da pilosidade púbica. Crianças com pilosidade anormal, com evidência de desenvolvimento pubertário ou idade óssea avançada devem ser avaliadas com doseamentos hormonais, incluindo os níveis de testosterona (T) e sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S). Se os resultados não são consistentes com adrena- rca precoce é necessária investigação adicional.

Na adrena- rca precoce os níveis de DHEA, DHEA-S, androstenediona ($\Delta 4$ -A) e T estão, com frequência, moderadamente elevados para a idade cronológica, mas encontram-se nos níveis esperados para o estadio de Tanner^{3,4,21}. O aumento moderado de DHEA-S ($>40\mu\text{g/dL}$) é o melhor marcador. Os níveis de T, $\Delta 4$ -A e 17OH-progesterona (17-HOP) correspondem aos valores normais para o estadio P2 de Tanner^{3,4,21}. A res-

posta à estimulação com ACTH reflecte estas alterações, predominando o aumento de 17-hidroxipregnenolona e de DHEA³². A LH, a FSH e o estradiol são pré-pubertários, o que permite o diagnóstico diferencial com puberdade precoce. Em alguns casos, os níveis de androgénios são os esperados para a idade cronológica o que pode traduzir um aumento da sensibilidade periférica aos androgénios^{27,33}.

O diagnóstico de PP isolada só pode ser admitido após exclusão de puberdade precoce verdadeira e das formas não clássicas de hiperplasia adrenal congénita.

Algumas meninas exibem níveis basais e após estimulação com tetracosactídeo (ACTH sintético) superiores aos encontrados na fase pubertária inicial, o que se denomina de adrena- rca exagerada^{34,35}. Considera-se ser uma manifestação precoce da desregulação esteroideogénica da actividade da CYP17 adrenal e está associada a maior risco de desenvolvimento de hiperandrogenismo supra-renal persistente e de desenvolvimento de hiperandrogenismo ovárico^{35,36}. De facto, as meninas com adrena- rca exagerada e PP encontram-se em maior risco de desenvolverem hiperandrogenismo ovárico na adolescência³⁵.

As crianças do sexo feminino com PP isolada geralmente apresentam idade de início da puberdade verdadeira mais baixa, na faixa normal, uma progressão pubertária normal e estatura adulta final normal²². No entanto, quando a PP é precedida por história de baixo peso ao nascer, a puberdade inicia-se mais cedo, a progressão da puberdade é mais rápida, a menarca ocorre mais cedo 8 a 10 meses e a altura final diminui, em média 6,5cm em comparação com aquelas com peso normal ao nascer³⁷. A hiperinsulinemia parece desempenhar um papel estimulador crucial na aceleração do início e da progressão da puberdade, o que se verifica quer em meninas com história de baixo peso ao nascer, quer naquelas com PP^{30,37}.

HIPERPLASIA SUPRA-RENAL CONGÉNITA (HSRC) TARDIA

Em 5 a 20% dos casos, a causa de PP é a hiperplasia congénita da supra-renal de início tardio, que se deve principalmente ao défice parcial de 21-hidroxilase (em 95% dos casos) por mutação do gene CYP 21A2 (ou CYP21), o que leva à excessiva produção de androgénios³⁸⁻⁴¹. Trata-se de uma condição rara, potencialmente grave²⁵. Se não diagnosticada atempadamente, pode levar à aceleração da maturação óssea⁴², estatura final reduzida⁴³, e na adolescência, a acne cística grave^{43,44}, hirsutismo⁴⁵ e à redução da fertilidade^{25,46,47}. São muito raros os casos em que se diagnostica um défice de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (codificada pelo gene HSD3B2) ou de 11-hidroxilase (CYP11B1)⁴⁸.

O diagnóstico faz-se pela resposta hormonal exagerada após estimulação com ACTH sintético (Synacthen[®])^{38,39,49}, especificamente com a elevação da 17-HOP.

Vários estudos e *guidelines* apresentam diversas indicações para a realização da prova de estimulação com Synacthen[®] em crianças com PP²⁵. Dado que não existem características clínicas que consigam prever, com certeza, o desenvolvimento da HSRCT, como a PP representa a sua primeira manifestação, e dadas as repercussões clínicas, muitos autores consideram que esta prova deva ser realizada em todas as crianças com PP, facilmente se excluindo este diagnóstico^{21,23,25,42,50-56}. Esta abordagem sistemática assegura uma sensibilidade de diagnóstico de 100%, mas conduz a um resultado negativo em cerca de 80% dos casos. Outros autores defendem a aplicação do teste apenas em crianças com níveis basais elevados de 17-HOP^{21,23,25,52,53,55,57-59}, $\Delta 4A$ ^{55,58} ou do rácio de DHEA/ $\Delta 4A$ superior a 1^{25,53}. Contudo, o valor preditivo negativo dos limites de referência nunca havia sido aferido em crianças com PP^{18,25,52,53,55,58-60} até Armengaud e colaboradores²⁵ fazerem um

estudo cohort retrospectivo em que avaliaram todos os casos de PP (n=238) observados entre 1999 e 2006, todos com prova de estimulação com tetracosactídeo (Synacthen[®]). Trata-se do maior estudo publicado realizado em crianças com PP. Verificou-se que o limiar de 2ng/ml para a 17-HOP permitiu um valor preditivo negativo de 100%. Este valor de 2ng/ml é o mesmo proposto e validado por Azziz e colaboradores com base numa população de mulheres hiperandrogénicas⁵⁹. Armengaud e colaboradores²⁵ verificaram ainda que um valor de $\Delta 4A$ basal acima de 0,95ng/ml ou um valor basal de T acima de 0,15ng/ml se associaram forte e significativamente com o diagnóstico de HSRCT, embora com valor preditivo inferior²⁵.

Os dados do estudo de Armengaud e colaboradores apoiam ainda a crença clínica de que o avanço na idade óssea é maior nestes doentes do que naqueles com adrenarca precoce²⁵.

É, genericamente, aceite que a prova de estimulação com Synacthen[®] deve fazer-se quando os valores basais de 17-HOP ou T são elevados, se houver avanço da idade óssea, ou se existirem sinais de pubarca atípica (acne quística ou macrogenitosomia)⁶. Em adolescentes com ciclos menstruais, o doseamento de 17-HOP deve ser realizado na fase folicular, pois na fase luteínica parte da 17-HOP tem origem ovárica, podendo dar lugar a resultados falsamente positivos⁶.

A frequência do défice de 21-hidroxilase, o defeito enzimático mais frequente, em crianças com PP é extremamente variável, entre 0 e 40%, o que provavelmente se deve à variabilidade étnica nas diferentes populações estudadas. Mutações no gene da 3- β -desidrogenase tipo II foram também identificados em doentes com PP e níveis extremamente elevados de 17-hidroxipregnenolona após estimulação com tetracosactídeo. O défice de 11- β -hidroxilase pode também ser responsável pela HSRCT⁶¹. O teste de esti-

mulação com ACTH sintético afasta a hipótese de HSRCT, excepto o estado portador. Os níveis de gonadotropinas, quer os níveis basais, quer os níveis após estimulação com GnRH (*hormona gonadotrófica*) estão nos níveis prepubertários normais.

A identificação precoce da HSRCT torna possível o tratamento substitutivo que controla os sintomas e as consequências no desenvolvimento associadas ao hiperandrogenismo²⁵.

Actualmente, não existe suficiente evidência que sugira que o tratamento profilático precoce com glucocorticóides em crianças com HSRC assintomática ou ligeiramente sintomática seja superior em relação à atitude expectante em termos de *outcomes* a longo-prazo no que respeita ao crescimento, fertilidade ou condições metabólicas relacionadas. Em crianças assintomáticas os potenciais efeitos adversos da corticoterapia provavelmente superam os benefícios, pelo que o tratamento não está indicado^{48,62,63}. A corticoterapia em baixas doses deve ser reservada para crianças com início precoce e rápida progressão da pilosidade púbica e corporal, crescimento e/ou idade óssea. Similarmente em adultos, o tratamento hormonal deve ser reservado a mulheres que sofram de sintomas decorrentes do excesso de androgénios que não sejam resolvidos por outros métodos⁴⁸.

PATOLOGIA TUMORAL

TUMORES DA SUPRA-RENAL

A produção de esteróides sexuais por formações tumorais em crianças pré-púberes é rara, mas constitui uma importante causa de puberdade precoce periférica. Os sintomas de apresentação dependem da localização, do tipo de tumor e se este produz estrogénios, androgénios ou ambos.

A pilosidade púbica e/ou axilar pode denunciar a existência de tumores supra-

renais (adenomas e carcinomas adrenocorticais) na infância. São tumores raros, constituindo menos de 0,6% dos tumores infantis e 0,3% dos tumores malignos nestas idades. A sua incidência é de 3-40/100000 crianças com menos de 15 anos. O diagnóstico ocorre, em média, pelos 4 anos; 41% surgem antes dos 2 anos e 71% antes dos 5 anos de idade²⁵.

Contrariamente aos tumores supra-renais em adultos, a maioria produz hormonas esteróides. Geralmente induzem sinais marcados de virilização sistémica rapidamente progressiva (voz grave; aumento de volume do clítoris ou do pénis, apesar de testículos pequenos; aceleração da velocidade de crescimento; pilosidade púbica e axilar; hirsutismo explosivo; aumento das massas musculares)²⁵, o que se deve ao aumento dos níveis circulantes de androgénios adrenais. Os níveis hormonais são muito variados e, nalguns casos, os doseamentos hormonais encontram-se no limite superior da normalidade para a idade. Os adenomas e carcinomas virilizantes segregam grandes quantidades de DHEA e DHEA-S e, ocasionalmente, T. Podem também observar-se níveis elevados $\Delta 4$ -A.

Podem coexistir sinais de hipercortisolismo pela produção de glucocorticóides. Ao invés do que se passa na HSRC, no carcinoma da SR, os glucocorticóides não suprimem o aumento da secreção de androgénios adrenais⁶⁴.

Raramente, o adenoma adrenal pode produzir T e aldosterona simultaneamente, manifestando-se também com hipertensão arterial e hipocalémia. Variações na actividade enzimática de biosíntese intratumoral podem, raramente, resultar no aumento dos estrogénios circulantes com subsequente feminização, manifestando-se, neste caso, como puberdade precoce periférica no sexo feminino e com ginecomastia no sexo masculino⁶⁵.

A avaliação da idade óssea mostra uma idade avançada em relação à idade crono-

lógica. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética abdominal são importantes para localização do tumor⁶⁵.

Estes tumores são mais frequentes no sexo feminino, em crianças com menos de 5 anos e associados a hemi-hipertrofia isolada, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas (MEN), malformações congénitas do tracto genitourinário, hamartomas e tumores cerebrais. Os níveis elevados de T podem causar alterações do comportamento como irritabilidade e hiperactividade⁶⁶.

A maioria dos tumores adrenocorticais funcionantes são malignos e a sua remoção cirúrgica é o tratamento de escolha⁶⁶.

TUMORES OVÁRICOS

Os tumores ováricos constituem cerca de 1% de todos os tumores nas crianças com menos de 17 anos, podendo ser benignos ou malignos. As neoplasias primárias do ovário em crianças podem originar-se dos cordões sexuais ou do tecido estromal, do epitélio, ou da linha de células germinativas⁶⁷, sendo os tumores de células da granulosa os tumores ováricos que mais frequentemente causam puberdade precoce⁶⁸. Em contraste, em adultos, os tumores com origem epitelial são os mais frequentes⁶⁹.

Estes tumores surgem em crianças pré-púberes, em média, pelos 10 anos, mas já foram descritos em lactentes^{70,71}. A maioria dos tumores ováricos produzem estrogénios, o que resulta em feminização, embora a produção de androgénios também possa ocorrer, causando hirsutismo e outros sinais de virilização^{67,72}. Frequentemente, surgem sintomas abdominais, como dor, distensão e ascite e poderá palpar-se massa abdominal. O tratamento primário é cirúrgico, podendo ser necessária a quimioterapia adjuvante⁷³. O prognóstico geralmente é bom, particularmente naqueles com tumor juvenil de células da granulosa⁷⁰.

TUMORES TESTICULARES

Os tumores das células de Leydig, que constituem aproximadamente 3% de todos os tumores testiculares⁷⁴, são os tumores do estroma gonadal mais frequentemente associados com puberdade precoce⁷⁵. Embora 10% desses tumores sejam malignos no adulto, geralmente são benignos nas crianças. Caracterizam-se, tipicamente, pela coexistência de níveis elevados de T e sinais de virilização.

Em vários casos, mutações somáticas activadoras do receptor da LH mostraram ser responsáveis pelo surgimento de tumores de células de Leydig associados a puberdade precoce^{76,77,78}.

Os tumores dos cordões sexuais (células de Sertoli) raramente foram descritos. Nestes, a ginecomastia e os sinais de virilização são característicos⁷⁶.

A elevação da ACTH em rapazes com HSRC não tratada ou subtratada pode provocar o crescimento de massas testiculares correspondentes a tecido supra-renal heterotópico, mimetizando tumores testiculares de células intersticiais⁷⁹.

TUMORES DAS CÉLULAS GERMINATIVAS

Estão descritas diferentes localizações de tumores das células germinativas não gonadais, incluindo o fígado⁸⁰, os pulmões⁸¹, o mediastino⁸², a glândula pineal⁸³, os gânglios basais, o tálamo e o hipotálamo⁸⁴. Marcadores tumorais úteis no diagnóstico e seguimento destes tumores incluem a α -fetoproteína, a gonadotrofina coriônica β humana (β -HCG) e a glicoproteína β 1 específica da gravidez⁸⁵. Porque a puberdade precoce neste contexto ocorre como resultado da secreção ectópica de β -HCG, que mimetiza a acção da LH nas células de Leydig testiculares, a esmagadora maioria dos casos são descritos em rapazes. O aumento da actividade da aromatase tumo-

ral em contexto de produção simultânea de β -HCG tem sido sugerida para justificar casos raros de femininização precoce em crianças do sexo feminino com tumores de células germinativas^{86,87}.

SEGUIMENTO E REPERCUSSÕES METABÓLICAS DA PUBARCA PRECOCE

Evidência crescente tem sustentado a noção de que a PP em meninas possa ser um precursor de síndrome metabólico e possa preceder o desenvolvimento de hiperandrogenismo ovárico clínico na adolescência, não devendo continuar a ser encarada como uma condição benigna^{32,49,88,89}. Esta sequência parece ocorrer mais frequentemente quando a PP é precedida por redução do crescimento fetal, seguido de uma recuperação pós-natal excessiva em estatura e particularmente em peso⁸⁹. É sobre este assunto que nos debruçamos de seguida.

Em raparigas com PP e história de baixo peso ao nascer, a puberdade tende a iniciar-se mais cedo e a progredir mais rapidamente, de modo que a altura final pode ser moderadamente reduzida. Nestas raparigas, particularmente nas mais hiperinsulinémicas, o tratamento com metformina pode reverter a progressão da PP para hiperandrogenismo ovárico clínico, pode normalizar a composição corporal e o excesso de gordura visceral e pode atrasar a progressão da puberdade, sem a atenuação do crescimento linear e da mineralização óssea, sugerindo que a altura adulta possa ser otimizada⁸⁸.

Uma vez excluídas as causas de puberdade precoce e a hiperplasia SR não clássica não é necessário qualquer tratamento, mas é necessária a vigilância a longo-prazo. De facto, 40% das raparigas pós-pubertárias com diagnóstico prévio de PP têm uma incidência aumentada de hiperandrogenismo ovárico funcional³⁵. A hiperinsulinemia é comum em adolescentes com PP e hiperandrogenismo ovárico e associa-se positivamente com os

níveis de androgénios circulantes. Embora os mecanismos que interligam a tríade hiperinsulinemia, PP e hiperandrogenismo ovárico permaneçam desconhecidos, pressupõe-se uma causa genética comum ou uma causa estabelecida precocemente, tal como o atraso de crescimento intra-uterino. Foi sugerido que a programação dos eixos endócrinos ocorre durante períodos críticos do desenvolvimento fetal e é afectada pelo atraso de crescimento intra-uterino⁹⁰.

A PP pode também ocorrer isoladamente, ou seja, sem a presença da hiperinsulinemia e hiperandrogenismo ovárico. Neste caso, parece existir uma maior sensibilidade da unidade pilosebácea aos androgénios, como resultado do aumento da actividade do receptor de androgénios⁹¹. A prevalência destas formas distintas de PP pode variar em diferentes populações. Os mecanismos patogénicos subjacentes a estas 2 formas de PP podem também ser diferentes. Em crianças com PP e baixo peso ao nascer, hiperandrogenismo e hiperinsulinismo, a concorrência destas características clínicas e bioquímicas pode resultar de uma origem comum como resultado da exposição precoce do feto a um estado de nutrição insuficiente, levando a alterações permanentes no metabolismo da insulina e da distribuição da gordura corporal. Estes são doentes com maior risco de desenvolvimento de SOP e SM na idade adulta e merecem um seguimento cuidadoso^{30,92-95}. Estudos de curta duração sugerem que a utilização de um fármaco sensibilizador da insulina nestes doentes, pode prevenir a progressão de PP para SOP⁹⁵. A ausência de estudos que comprovem a segurança e uma relação risco/benefício aceitável restringe a sua utilização apenas a ensaios clínicos⁸⁸.

CONCLUSÃO

A adrenerca precoce é a principal causa de PP e trata-se de um diagnóstico de exclusão.

A PP é uma entidade relativamente comum cuja apresentação clínica levanta diagnósticos diferenciais benignos ou malignos, que é necessário excluir, pela existência de tratamento específico e pelas implicações no crescimento e desenvolvimento de distúrbios não tratados.

A PP não deve ser encarada com a simples ocorrência antecipada da adrenarca. O diagnóstico de PP deverá orientar, também precocemente, o raciocínio médico, já que se pode estar perante uma criança com maior propensão para distúrbios metabólicos, que poderá merecer uma vigilância mais atenta no que respeita ao estilo de vida e à evolução ponderal. Um ambiente metabólico desfavorável, em que a hiperinsulinemia parece ser o factor-chave, poderá desmascarar factores genéticos ainda não totalmente definidos, predispondo à disfunção ovárica e a outras anomalias endócrinas, que podem agravar ainda mais a condição metabólica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilkins L. Proceedings Report of Tenth Annual Meeting of the American Academy of Pediatrics: Memphis, Tenn-Nov 17, 1940. *J Pediatr* 1941;19:259.
2. Talbot NB, Sobel EH, McArthur JW, Crawford JD. Precocious adrenarche. In: Case, Lockwood AS, Brainard M, editors. *Functional endocrinology from birth through adolescence*. Cambridge, MA: Commonwealth Fund, Harvard University Press; 1952. p. 247.
3. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Evidence for the adrenal source of androgens in precocious adrenarche. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976;82:242-52.
4. Rosenfield RL. Plasma 17-ketosteroids and 17 β -hydroxysteroids in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr* 1971;79:260-6.
5. Pang S. Premature pubarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1984;13:173-84.
6. Raine J, Donaldson M, Gregory J, Savage M, Hintz R. *Practical Endocrinology and Diabetes in children*. Second edition. Blackwell Publishing, 2006.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, *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: 505-512.
8. Parker LN, Lifrak ET, Odell WD. A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulating adrenal androgen secretion. *Endocrinology* 1983;113:2092-6.
9. Mellon SH, Shively JE, Miller WL. Human proopiomelanocortin (79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:19-22.
10. Dickerman Z, Grant DR, Faiman C, Winter JSD. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1031-6.
11. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c7 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10619-23.
12. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Corticotropinreleasing hormone as adrenal

- androgen secretagogue. *Pediatr Res* 1999;46:351–3.
13. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Corticotropin-releasing hormone: a potent adrenal androgen secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4602–6.
 14. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3936–44.
 15. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, *et al.* Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2647–51.
 16. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, *et al.* Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320–5.
 17. Mermejo LM, Elías LLK, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1287–93.
 18. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239–47.
 19. Potau N, Riqué S, Eduardo I, Marcos MV, Ibáñez L. Molecular defects of the CYP21 gene in Spanish girls with isolated precocious pubarche. *Eur J Endocrinol* 2002;147:485–8.
 20. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1570–4.
 21. Ibáñez L, Bonnin MR, Zampolli M, Prat N, Alia PJ, Navarro MA. Usefulness of an ACTH test in the diagnosis of nonclassical 21-hydroxylase deficiency among children presenting with premature pubarche. *Horm Res* 1995;44:51–6.
 22. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizonni L, Albisu MA, *et al.* Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:254–7.
 23. Ibáñez L, Potau N, Dunger D, de Zegher F. 2000 Precocious pubarche in girls and the development of androgen excess. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(Suppl 5):1261–1263
 24. Sklar CA, Kaplan SL, and Grumbach MM (1980): Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: Studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 51:548–556.
 25. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8):2835–2840.
 26. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development. Premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994;41(suppl 2):7–13.
 27. Reiter EO, Saenger P. Premature adrenarche. *Endocrinologist*. 1997;7:85–8.
 28. Potau N, Ibáñez L, Riqué S, Sanchez-Ufarte C, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res* 1999;51:238–41.
 29. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995;154:346–52.
 30. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2283–8.
 31. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE. Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:398–403.
 32. Rosenfield RL. Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787–96.
 33. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22:507–32.
 34. Likitmastul S, Cowell CT, Donaghue K, Kreutzmann DJ, Howard NJ, Blades B, *et al.* “Exaggerated adrenarche” in children present-

- ting with premature pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:265–72.
35. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, *et al.* Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599–603.
 36. Rosenfield RL. Editorial: evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:878–80. doi:10.1210/jc.81.3.878.
 37. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254–255:22–5.
 38. New MI 2004 An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 1038:14–43
 39. Merke DP, Bornstein SR 2005 Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 365:2125–2136 Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C,
 40. Morel Y, Brauner R 2003 Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2624–2633
 41. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI 1985 High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:650–667
 42. New MI 2006 Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4205–4214
 43. Jääskeläinen J, Voutilainen R 1997 Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 41:30–33.
 44. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y 1994 [Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency]. *Arch Pediatr* 1:363–367
 45. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I 1985 Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 313:224–231
 46. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttann F 2001 Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86:207–213
 47. New MI 1996 Treatment-induced hypoandrogenism in childhood and puberty in females with virilizing (21-hydroxylase deficiency) congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol* 150 Suppl:S31–S32
 48. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* (2009) 10:77–82
 49. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671–696
 50. del Balzo P, Borrelli P, Cambiaso P, Danielli E, Cappa M 1992 Adrenal steroidogenic defects in children with precocious pubarche. *Horm Res* 37:180–184
 51. Hawkins LA, Chasalow FI, Blethen SL 1992 The role of adrenocorticotropic testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 74:248–253
 52. Leite MV, Mendonça BB, Arnhold IJ, Estefan V, Nunes C, Nicolau W, Bloise W 1991 Identification of nonclassical 21-hydroxylase deficiency in girls with precocious pubarche. *J Endocrinol Invest* 14:11–15
 53. Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pollack M, Oberfield S, Kohn B, Lerner A, Cacciari E, Mantero F, Cassio A, Scaroni C, Chiumello G, Rondanini GF, Gargantini L, Giovannelli G, Virdis R, Bartolotta E, Migliori C, Pintor C, Tato L, Barboni F, New MI 1980 Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1316–1324
 54. Oberfield SE, Mayes DM, Levine LS 1990 Adrenal steroidogenic function in a black and Hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 70:76–82
 55. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI 1987 Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 64:609–617
 56. Torok D, Halaš Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Solyom J 2003 Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp*

- Clin Endocrinol Diabetes 111:27–32
57. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V 1994 Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 79:582–589
 58. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS 1983 Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57:320–326
 59. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR 1999 Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 72:915–925
 60. Moayeri H, Rabanni A 2003 Nonclassic 21 hydroxylase-deficient adrenal hyperplasia in patients with isolated precocious pubarche. *Acta Medica Iranica* 41:171–174
 61. Zachmann M, Tassinari D, Prader A 1983 Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 56:222–229
 62. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188–95.
 63. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol. Metab* 2002;87:4048–53.
 64. Lee PD, Winter RJ, Green OC: Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985; 76:437-444.
 65. Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, *et al*: Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:649-652.
 66. Patil KK, Ransley PG, McCullagh M, *et al*: Functioning adrenocortical neoplasms in children. *BJU Int* 2002; 89:562-565.
 67. Skinner MA, Schlatter MG, Heifetz SA, *et al*: Ovarian neoplasms in children. *Arch Surg* 1993; 128:849-853.
 68. Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M, *et al*: Ovarian granulosa cell tumors of childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:145-156.
 69. Wong A, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003, 1:70.
 70. Bouffet E, Basset T, Chetail N, *et al*: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1997; 32:762-765.
 71. Choong CS, Fuller PJ, Chu S, *et al*: Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month old infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:49-56.
 72. Nakashima N, Young RH, Scully RE: Androgenic granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:786-791.
 73. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, *et al*: Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003; 21:357-363.
 74. Masur Y, Steffens J, Ziegler M, *et al*: Leydig cell tumors of the testes – clinical and morphologic aspects. *Urologe A* 1996; 35:468-471.
 75. Perilongo G, Rigon F, Murgia A: Oncologic causes of precocious puberty. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6:331-340.
 76. Diamond FB, Root AW, Hoover DL, *et al*: Hetero- and isosexual pseudoprecocity associated with testicular sex-cord tumors in an 8-year-old male. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:407-414.
 77. Richter-Unruh A, Wessels HT, Menken U, *et al*: Male LH-independent sexual precocity in a 3.5 year old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1052-1056.
 78. Liu G, Duranteau L, Carel JC, *et al*: Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med* 1999; 341:1731-1736.
 79. Vela Navarrete R, Barat A, Berrocal A, Lopez de Alda A, Quezada F: Testicular adrenal rests tumor: a difficult diagnosis. *Actas Urol Esp*. 1990; 14: 146-8.

80. Heimann A, White PF, Riely CA, *et al*: Hepatoblastoma presenting as isosexual precocity: the clinical importance of histologic and serologic parameters. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:105-110.
81. Otsuka T, Ohshima Y, Sunaga Y, *et al*: Primary pulmonary choriocarcinoma in a four month old boy complicated with precocious puberty. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36:404-407.
82. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, *et al*: Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001; 36:18-24.
83. Cohen AR, Wilson JA, Sadeghi-Nejad A: Gonadotropin-secreting pineal teratoma causing precocious puberty. *Neurosurgery* 1991; 28:597-602.
84. Rivarola , Belgorosky A, Mendilaharsu H, *et al*: Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001; 90:751-756.
85. Englund AT, Geffner ME, Nagal RA, *et al*: Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors: clinical and laboratory features. *Am J Dis Child* 1991; 145:1294-1297.
86. Kukuvitis A, Matte C, Polychronakos C: Central precocious puberty following feminizing right ovarian granulosa cell tumor. *Horm Res* 1995; 44:268-270.
87. Starzyk J, Starzyk B, Bartnik-Mikuta A, *et al*: Gonadotropin releasing hormone-independent precocious puberty in a 5 year old girl with suprasellar germ cell tumor secreting beta-hCG and alpha-fetoprotein. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:789-796.
88. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* (2009) 10:63–76.
89. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:667–72.
90. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls : relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3562
91. Vottero A, Capelletti M, Giuliodori S, Viani I, Ziveri M, Bernasconi S, Ghizzoni L. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):968-72.
92. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, *et al*. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1237–43.
93. Ibáñez L, Potau N, Chacón P, Pascual P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia, dyslipemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998;41:1057–63
94. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger D. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from pre-puberty to post-menarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:372–9.
95. Ibanez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4331-7.