

FACULDADE ATENAS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

ENEIDA GERALDA DE ARAÚJO

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL (PPC): RELATO DE CASO CLÍNICO

PARACATU, MG
FEVEREIRO DE 2015

ENEIDA GERALDA DE ARAÚJO

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL (PPC): RELATO DE CASO CLÍNICO

Monografia apresentada ao Coordenador Geral do Programa de Residência Médica da Faculdade Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatría sob a orientação do Dr. Luzimar Bruno Ferreira, médico intensivista pediátrico, assistente do corpo docente da equipe de pediatria e, coordenador da Residência Médica de Pediatría, da Faculdade Atenas, Paracatu-MG e, diretor técnico do Hospital Municipal de Paracatu-MG.

PARACATU, MG

FEVEREIRO DE 2015

A658p Araujo, Eneida Geralda

Puberdade precoce central (PPC): relato de caso clínico. / Eneida Geralda Araujo. – 2015.

32 f. : il. col.

Orientador : Prof. Luzimar Bruno Ferreira.

Programa de Residência Médica em Pediatria.
Faculdade Atenas. Paracatu, 2014.

1. Puberdade Precoce Central. 2. Diagnóstico. 3. Tratamento. 4. Análogos de GnRH. I. Eneida Geralda Araujo. II. Faculdade Atenas. III. Título.

CDU: 612.644

Dedico este trabalho a minha família, pelo apoio ao longo de mais essa etapa importante da minha trajetória profissional. Aos preceptores e amigos residentes pelos ensinamentos e companheirismo e, aos pequenos pacientes pelos grandes aprendizados que deles adquiero, lições de vida que levo para sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que diariamente me convida à luta, e me mune de força para vencer todas as batalhas.

Ao Dr Luzimar Bruno Ferreira, meu professor orientador, pelos ensinamentos com tamanho zelo e competência, guiando-me pelos caminhos da pesquisa científica e, pela disponibilidade, subtraída ao já restrito tempo pessoal, dedicado a Pediatria. Minha gratidão e admiração.

Ao Dr Joaquim Domingos Soares pelo incondicional apoio e dedicação aos residentes e a medicina.

Às Dr^a Adriana Quintela e Dr^a Ana Carolina Madi pelo incentivo e contribuição para a materialização desse trabalho.

A Faculdade Atenas, meu muito obrigada.

“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais
voltará ao seu tamanho original.” – **Albert
Einstein.**

RESUMO

Introdução: A puberdade precoce central (PPC), GnRH dependente, é definida como surgimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. Seu diagnóstico e tratamento precoce suprimem a ativação extemporânea do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, bloqueando a evolução da doença, evitando principalmente a baixa estatura na infância, tornando-se um desafio tanto para a pediatria, quanto para a endocrinologia pediátrica.

Objetivo: Relatar um caso de puberdade precoce central em criança de 9 anos de idade, sexo feminino, acompanhada pela equipe de Pediatria da Faculdade Atenas em Paracatu-MG e apresentar uma abrangente revisão sobre o tema.

Método: Utilizado o prontuário de uma paciente do Ambulatório da Clínica da Mulher e da Criança de Paracatu – MG, com declaração de consentimento de sua responsável para fins de relato do caso, publicação e pesquisa e, realizada revisão bibliográfica com base de dados no Scielo, Medline, Cochrane, Lilacs.

Resultados: Os resultados sobre a estatura final dependem do diagnóstico e tratamento precoce, preferencialmente antes dos 6 anos, e praticamente não existem efeitos colaterais importantes à administração da medicação de escolha, os análogos de GnRH.

Conclusão: A puberdade precoce central é uma endocrinopatia da infância cujo diagnóstico e tratamento precoce alteram significativamente o prognóstico dos pacientes.

Palavras chave: Puberdade precoce central (PPC), diagnóstico, tratamento, análogos de GnRH.

ABSTRACT

Introduction: The central precocious puberty (CPP) , dependent GnRH , is defined as the appearance of secondary sexual characteristics before age 8 in girls and before 9 years in boys . Early diagnosis and treatment suppress the untimely activation of hipolálamo -pituitary- gonadal axis, blocking the progression of the disease , especially avoiding short stature in children , making it a challenge for pediatrics , as for pediatric endocrinology .

Objective: To report a case of central precocious puberty in children 9 years of age, female sex, followed by the team from the School of Pediatrics Athens in Paracatu -MG and present a comprehensive review of the subject.

Methods: Used the medical records of a patient Outpatient Clinic for Women and Child Paracatu - MG , with the consent statement of his responsible for a case report, publication and research and literature review conducted with database in Scielo , Medline , Cochrane, Lilacs .

Results: The results on final height depends on the early diagnosis and treatment , preferably before 6 years , and there are virtually no significant side effects in the administration of medication of choice , GnRH analogues.

Conclusion: Central precocious puberty is a childhood endocrine disease whose diagnosis and early treatment significantly alter the prognosis of patients.

Keywords: Central precocious puberty (CPP), diagnosis, treatment, GnRH análogos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. RELATO DE CASO.....	13
3. COMENTÁRIO DO CASO.....	16
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
4.1. Prevalência.....	18
4.2. Etiologia.....	18
4.3 Classificação	20
4.4. Diagnóstico.....	22
4.5. Diagnóstico diferencial.....	26
4.6. Tratamento.....	27
4.7. Prognóstico.....	29
5. CONCLUSÃO.....	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
7. ANEXOS.....	32

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

FSH Hormônio folículo estimulante

GnRH Hormônio liberador de gonadotrofina

GnRHa Agonista do hormônio liberador de gonadotrofina

IC Idade cronológica

IO Idade óssea

LH Hormônio luteinizante

PP Puberdade precoce

PPC Puberdade precococce central

PPDG Puberdade precoce dependente de gonadotrofina

PPP Puberdade precoce periférica

PPIG Puberdade precoce independente de gonadotrofina

RNM Ressonância nuclear magnética

SNC Sistema nervoso central

TC Tomografia computadorizada

VR Valor de referência

1. INTRODUÇÃO

A puberdade no ser humano começa com o ressurgimento de secreção de GnRH de sua imobilidade relativa durante a infância, ativando uma cascata de maturação hipotálamo-hipófise-gonadal. A transição da infância para a competência reprodutiva da vida adulta ocorre através de uma ampla gama de idades em adolescentes normais e saudáveis. Usando as avaliações clínicas e marcos como índices, o timing da puberdade em humanos se aproxima de uma distribuição normal ou de Gauss. Vários são os estados patológicos que influenciam o início da puberdade precocemente e é prioridade do médico examinar as entidades quando confrontados com uma criança que apresenta uma puberdade desordenada. No entanto, a grande maioria da variância no timing da puberdade não pode ser atribuído a qualquer distúrbio clínico, mesmo após extensa investigação.⁴

A PPC, também conhecida como puberdade precoce verdadeira, GnRH dependente ou ainda, PPDG é definida como o surgimento da maturação sexual, com o apresentação de caracteres sexuais secundários em meninas com idade inferior a 8 anos de idade cronológica e antes dos 9 anos em meninos. É de 3 a 23 vezes mais freqüente em meninas que em meninos e corresponde a maioria dos casos de precocidade sexual.¹

Embora não seja o objetivo deste trabalho, há ainda em um número menor de casos, a precocidade sexual que decorre de produção de esteróides sexuais não dependente de gonadotrofinas, conhecida como puberdade precoce periférica ou pseudo-puberdade precoce. Nestes casos também há o aparecimento de características sexuais secundárias e aceleração de crescimento/idade óssea, porém não constitui puberdade precoce verdadeira. Pode ser decorrente de diversas causas como em meninas os tumores ou cistos ovarianos, em meninos os tumores testiculares e em ambos, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças.⁵

O aparecimento dos sinais puberais na PPC, alvo deste relato de caso, decorre da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, sendo este o mecanismo desencadeador mais frequente do desenvolvimento puberal precoce, tanto em condições normais quanto em situações patológicas.⁵

Classicamente atribui-se a reativação precoce dos pulsos de GnRH em meninas, de caráter idiopático na maior parte dos casos, enquanto que, em meninos, menos de 50% é de etiologia indeterminada, sendo as causas orgânicas no sexo masculino as mais prevalentes, correspondendo cerca de 2/3 dos casos e em até 50% das vezes os tumores do SNC que se fazem presentes.⁵

As anormalidades responsáveis pela puberdade precoce GnRH-dependente incluem tumores hipotalâmicos (hamartomas, astrocitomas, neurofibromas), hidrocefalia, trauma crânio-encefálico, anóxia perinatal, quimioterapia e/ou radioterapia do SNC, síndromes convulsivas, infecções SNC ou ainda maturação hipotalâmica secundária à exposição precoce aos esteróides sexuais endógenos ou exógenos.³

A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e em meninos o aumento do volume testicular maior ou igual a 4 ml ou comprimento maior 2,5 cm. Nesses pacientes o desenvolvimento das características sexuais secundárias é sempre correspondente ao gênero do paciente (isossexual) e mimetiza o desenvolvimento sexual normal, porém com idade mais precoce.¹

O diagnóstico pontual e preciso, é etapa fundamental para o sucesso do tratamento e o início da investigação, iniciada após o exame físico detalhado, com exames laboratoriais, especialmente função tireoideana, gonadotrofinas FSH, LH, estradiol e testosterona e pico de liberação do LH e FSH em resposta à estimulação pelo GnRH e, exames de imagem que não devem ser tardados.⁵

A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final. Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade é de lenta evolução e não compromete a altura final.⁴ Assim, nem todas as crianças com puberdade precoce necessitam de tratamento, especialmente as meninas com puberdade precoce de evolução lenta ou com puberdade precoce não sustentada. Já nas formas rapidamente progressivas, a eficácia do tratamento da PPC com análogos de GnRH já está bem estabelecida. Sua indicação baseia-se, sobretudo, no risco de redução da estatura final. A decisão a favor ou contra o tratamento tem que ser individualizada e pode exigir um período de observação de 6-12 meses para definir o taxa de progressão da PPC.⁵

2. RELATO DE CASO

Anamnese:

L.G.S.G, sexo feminino, 9 anos de idade, previamente hígida, acompanhada da mãe, apresentando desde os 7 anos telarca e pubarca, associado a um maior interesse em relacionamentos amorosos e a um desinteresse pelas brincadeiras infantis e amigas da mesma idade. Nesses dois anos até o diagnóstico ser firmado, mãe relata que buscou assistência médica das especialidades de pediatria e ginecologia, ambas considerando desenvolvimento normal da criança, levando ao início do tratamento mais tardiamente.

Ao exame físico:

Peso: 32,5 Kg (Escore Z entre 0 e + 2: adequado); Estatura: 1,34 m (Escore Z entre 0 e + 2: adequado); IMC: 15,6 (Escore Z entre 0 e – 2: adequado); PA: 90 x 50 mmHg (percentil 50 para ambas PA sistólica e diastólica : normal para a idade). Escore Z para peso e idade foram utilizados nas medidas antropométricas conforme preconizado pelo Ministério de Saúde. No Quadro 1, estão definidas as categorias de pressão arterial, classificadas de acordo com os critérios da Task Force.

CATEGORIA DE PRESSÃO ARTERIAL	DEFINIÇÃO
Normal	Pressão arterial sistólica e diastólica menor que o percentil 90 para idade e sexo.
Normal Alta	Média da pressão sistólica e/ou diastólica entre os percentis 90 e 95 para idade e sexo
Hipertensão	Média da pressão sistólica e/ou diastólica é maior ou igual ao percentil 95 para idade e sexo com medidas obtidas em no mínimo três ocasiões

Quadro 1 Definições de categorias de pressão arterial em crianças. Retirado de: SILVA ACP. **PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE PORTO ALEGRE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ESTADO SÓCIO- ECONÔMICO E COM TRÊS MARCADORES DE SOBREPESO E OBESIDADE - ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, ESPESSURA DE PREGAS CUTÂNEAS E CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA.** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA. Porto Alegre, RS 2005.

Classificação de Tanner M3 P3, apresentado maior aumento da mama e da aréola sem separação dos seus contornos e genitália tipicamente feminina, com pelos mais escuros, encaracolados e espessos, parcialmente sobre o púbis.

Exames laboratoriais subsidiários:

TSH: 1,89 uUI/mL (VR de 6 a 10 anos: 0.60 a 5.40 uUI/mL);

T4 livre: 1.55 ng/dL (VR 0.80 a 1.70 ng/dL);

17 Alfa hidroxiprogesterona: 81.00 ng/dL (VR mulheres fase folicular 11 a 108 ng/dL e fase lútea 95 a 500 ng/dL);

Androstenediona: 0,8 ng/mL (VR crianças 0.1 a 0.9 ng/dL);

Estradiol: 76,9 pg/mL (VR crianças 1-10 anos meninas 6.00 a 27.0 pg/mL);

Progesterona: 0,19 ng/mL (VR mulheres fase folicular 0.20 a 1.50; fase ovulatória 0.80 a 3.00; fase lútea 1.70 a 27.00; fase pós - menopausa 0.10 a 0.80 ng/dL);

Testosterona total: 17,9 ng/dL (VR pré-púberes até 40 ng/dL);

Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA): 46,9 mcg/dL (VR 5 a 9 anos: 2.8 a 85.2 mcg/dL);

FSH 4,30 mUI/mL (VR mulheres fase folicular 3,58 a 8,78; fase ovulatória 4,54 a 22,51; fase lútea 1,79 a 5,12; pós menopausa 16,74 a 113,59 e homens 1,27 a 19,26 mUI/mL) – método quimioluminescência;

LH 3,58 mUI/mL (VR pré-púberes: < 0,53; mUI/mL e mulheres fase folicular 2,12 a 10,89; fase ovulatória 19,18 a 103,03; fase lútea 1,20 a 12,86; pós menopausa 10,87 a 58,64 e homens 1,24 a 8,62 mUI/mL) – método quimioluminescência;

Estímulo para LH com LH-RH (método eletroquimioluminescência ROCHE): Basal: 6,50 mUI/mL (VR: mulheres fase folicular 2,4 a 12,6; fase ovulatória 14,0 a 95,6; fase lútea 1,0 a 11,4; pós menopausa 7,7 a 58,2 e homens 1,7 a 8,6 mUI/ml); 30m após estímulo: 22,47 mUI/mL; 45m após estímulo: 20,75 mUI/mL; 60m após estímulo: 18,41 mUI/mL; 90m após estímulo: 15,29 mUI/mL (Critérios de interpretação: pré-púberes LH pode não aumentar e FSH aumenta 2 a 3 vezes o basal; puberdade em meninos LH maior que 9,6 U/L e em meninas LH > 6,9 U/L);

Estímulo para FSH com LH-RH (método eletroquimioluminescência ROCHE): Basal: 6,27 mUI/mL (VR: mulheres fase folicular 3,5 a 12,5; fase ovulatória 4,7 a 21,5; fase lútea 1,7 a 7,7; pós menopausa 25,8 a 134,8 e homens 1,5 a 12,4 mUI/ml); 30m após estímulo: 9,60 mUI/mL; 45m após estímulo: 9,45 mUI/mL; 60m após estímulo: 9,60 mUI/mL; 90m após estímulo: 9,42 mUI/mL (Critérios de interpretação: pré-púberes LH pode não aumentar e FSH aumenta 2 a 3 vezes o basal; puberdade em meninos LH maior que 9,6 U/L e em meninas LH > 6,9 U/L).

Triglicérides: 105 mg/dL (VR ≤ 100 mg/dl);

Colesterol Total: 125 mg/dL (VR < 170 mg/dl);

Colesterol HDL: 29 mg/dL (VR ≥ 40 mg/dl);

Colesterol VLDL: 21 mg/dL (VR até 40 mg/dl); Colesterol LDL: 75 mg/dL (VR < 110 mg/dl);

Relação colesterol /HDL: 4.3 (VR até 3.4);

Hemograma: Hm 4,72 milhões/mm³ (VR para ♀ 4.1 a 5.3); Hb 13.0 g/dL (VR para ♀ 12.0 a 14.5); Ht 37,9 % (VR para ♀ 35.7 a 43.0); VCM 80.3 fl (VR para ♀ 78.5 a 90.4); HCM 27,5 pg (VR para ♀ 27.0 a 33.0); CHCM 34,3 g/dl (VR para ♀ 32.0 a 36.0); RDW 12,1 % (VR para ♀ 11.6 a 14.4); GL 6.500 (VR para ♀ 3.400 a 10.800) Neut. 49 (Bastonetes 1; Seg 48); Eo 2; Basof. 1; Linf. típicos 43; Mon. 5); PQT: 279 mil/mm³ (VR para ♀ 150 a 450 ml/mm³);

EAS: sem alterações;

Ionograma: Magnésio: 2,08 mg/dl (VR 1.7 a 2.1 mg/dl); Fósforo: 5,0 mg/dl (VR criança 3.0 a 7.0 mg/dl); Sódio: 142 mmol/L (VR 130 a 148 mmol/L); Potássio: 5.0 mmol/L (VR 3.5 a 5.5 mmol/L); Cálcio: 10,0 mg/dL (VR 8.8 a 10.8 mg/dl);

TGO: 20 U/L (VR mulheres até 32 U/L); TGP: 12 U/L (VR mulheres até 33 U/L); FA: 203 U/L (VR crianças de 7 a 12 anos: até 300 U/L); Gama GT: 12 U/L (VR mulheres até 40 U/L);

Função renal: Uréia: 30 mg/dL (VR 10 a 50 mg/dl); Creatinina: 0.49 mg/dL (VR de 7-12 anos: 0.50 a 1.00 mg/dl);

Glicemia de jejum 87 mg/dL (VR 70 a 99 mg/dL).

RX de mãos e punhos esquerdos para avaliação de idade óssea:

Estruturas ósseas íntegras; idade óssea esperada: 114,84 meses (desvio – padrão = 10,82 meses); faixa da normalidade de 93,20 a 136,49 meses (considerando-se 2 desvios padrão); idade óssea encontrada comparável ao padrão feminino de Greulich – Pyle por 137,87 meses (11 anos); aceleração da maturação esquelética.

USG pélvica ginecológica:

Útero e ovário direito com dimensões aumentadas para a faixa etária; Útero medindo 5,2 x 1,7 x 2,7 cm e com volume aproximado de 12,4 cm³ (VR 3,7 + ou – 1,6 cm³); Ovário direito medindo 4,7 cm³ (VR para faixa etária 2 + ou – 0,8 cm³); Ovário esquerdo de volume normal.

RNM:

Pequena formação alongada, hipointensa em T1, hiperintensa em T2 e sem impregnação pelo contraste paramagnético, localizada entre a adeno e neuro-hipófise, medindo 4 mm por 1 mm. Considerar a possibilidade de cisto de bolsa de Rathke no diagnóstico diferencial.

3. COMENTÁRIO DO CASO

O presente relato de caso trata-se de PPC em tratamento com análogo de GnRH.

Importante ressaltar que a telarca precoce, que é o desenvolvimento isolado das mamas e/ou, a pubarca precoce, que são os pêlos pubianos, também são formas de precocidade sexual que não caracterizam puberdade precoce na maioria das vezes. Todavia, em 18-20% dos casos, o aparecimento de mamas e/ou de pêlos pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira, com indicação de acompanhamento da evolução destes quadros, como foi no caso clínico em questão.¹

Paciente submetida ao tratamento com análogo de GnRH, optado pelo Acetato de Leuprorrelina 3,75 mg IM a cada 28 dias, com custo em média de R\$ 630,00 cada ampola. Para a escolha da droga foram usados os critérios de disponibilidade do medicamento no Programa Estadual de Medicamento de Alto Custo (PEMAC) da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. Raros episódios de cefaléia e diarreia foram observados nas administrações e não persistentes.

No seguimento após uso de 11 doses, a menor já apresentava estatura de 1,44 m (estatura alvo 1,63 m: variação esperada entre 1,55 a 1,71 m) correspondendo a um ganho estatural de 10 cm, normalização do exame de imagem de ultrassonografia, porém ainda com exames subsidiários alterados:

Estradiol < 11,8 pg/ml (VR pré púberes até 43,0 pg/mL);

FSH 13,89 mUI/mL (VR em meninas de 0 a 9 anos: 0,50 a 4,50 mUI/mL)

– método quimioluminescência;

LH 5,68 mUI/mL (VR em meninas de 8 a 9 anos: < 3,36 mUI/mL) – método quimioluminescência;

USG pélvica via transabdominal com exame ecográfico normal apresentando bexiga de topografia, capacidade e paredes anatômicas; útero em anteversoflexão, medindo 4,8 x 1,3 x 2,1 cm medindo nos eixos longitudinal, ântero-posterior e latero-lateral respectivamente; volume uterino de 5,1 cc (VN na infância 0,3 a 10 cc); eco endometrial de espessura normal; ovários direito e esquerdos de forma, topografia e textura normais, sendo o direito 1,4 x 0,9 x 0,8 cm com volume 0,45 cc e o esquerdo 1,2 x 1,2 x 0,9 cm com volume 0,58 cc (VN na infância 0,5 a 2,0 cc); ambos os ovários contêm pequeninos cistos dispersos no estroma, aleatoriamente, contendo folículos primários, subdesenvolvidos.

A paciente ainda não apresentava menarca, com estagnação satisfatória dos caracteres sexuais. Previsão do tratamento até os 11 anos e 6 meses com controle trimestral com endocrinologia pediátrica.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Prevalência

Ao redor de 70 a 95% das meninas com puberdade precoce não apresentam causa identificável, sendo, portanto, idiopáticas. No entanto, quando comparamos puberdades precoces de causas neurogênicas, a incidência em ambos os sexos é igual. Já no outro extremo (puberdade atrasada), dentre as formas constitucionais, há notável predomínio do sexo masculino (4,6). Entre os meninos, 94% apresentam uma causa identificável para sua puberdade precoce, de modo que, diante de uma criança com puberdade precoce, a procura etiológica sempre é mais intensa no sexo masculino.²

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). A forma idiopática representa a maioria dos casos de puberdade precoce central em meninas (90% dos casos).⁶

4.2. Etiologia

Basicamente, nas puberdades precoces centrais, o eixo hipotálamo-hipófise gonadal está ativado, nas meninas em sua grande maioria esta ativação é idiopática enquanto que nos meninos, em sua maioria apresenta causa identificável, como já referido anteriormente e o volume testicular testemunha esta estimulação e deve obrigatoriamente ser avaliado.

Em casos de hiperplasia congênita de supra renal, bem como de testotoxicose, também pode haver um certo aumento de volume testicular: no primeiro caso, restos de tecido adrenal podem ter migrado para o testículo e confundir o diagnóstico (pode mesmo haver confusão com tumor testicular de células de Leydig); no caso de testotoxicose, também pode haver um certo aumento do volume testicular mas sempre discreto, já que a mutação no receptor de LH ativa as células de Leydig e não túbulos seminíferos (são os túbulos os maiores responsáveis pelo aumento do volume testicular). A presença de manchas café com leite (sugestivas de McCune Albright) deve levar à suspeita de ativação constitutiva da proteína G. A tríade desta síndrome consta de displasia fibrosa polióstótica,

puberdade precoce periférica e manchas café com leite com bordas irregulares). Mais sobre a etiologia pode ser encontrados nos quadros 1 quanto a puberdade precoce central e, 2, quanto a puberdade precoce periférica, esta a título de ilustração, não sendo alvo deste relato.²

Quadro 1. Etiologia da Puberdade Precoce Central (Modificado de Olshan [ref. 6]).

Puberdade Precoce Constitucional

Tumores do Sistema Nervoso Central

Astrocitomas, ependimomas, glioma de nervo óptico ou de hipotálamo, germinomas, craniofaringeomas.

Outros Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Hamartoma hipotalâmico do túber cinereum

Encefalite

Abscesso Cerebral

Granuloma tuberculoso

Sarcoidose

Infecção congênita (Toxoplasmose, Rubéola)

Trauma de crânio

Lesões vasculares

Irradiação craniana

Neurofibromatose tipo I (frequentemente associada a glioma óptico)

Puberdade Precoce Central após tratamento de Hiperplasia Adrenal Congênita virilizante ou seguindo o tratamento de outras causas de Puberdade Precoce Periférica.

Idiopática

Quadro 2. Etiologia da Puberdade Precoce Periférica (Pseudo-Puberdade Precoce) (Modificado de Styne [ref. 7]).

Produção androgênica no sexo masculino

Defeitos enzimáticos na supra-renal
 21 hidroxilase (CYP21)
 11 hidroxilase (CYP11)
 Tumores adrenais
 Tumores testiculares
 Tumores secretores de gonadotrofina coriônica
 Hepatoblastoma
 Teratoma
 Corioepitelioma
 Germinoma
 Testotoxicose (familiar – autossômica recessiva limitada ao sexo masculino)
 Resistência a glicocorticóides

Síndrome de McCune Albright (mutação de proteína G)

Iatrogênica

(Retirada de: Damiani, Durval. **Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce**. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 1 Fevereiro 2002 no dia: 05/12/14).

4.3 Classificação

A puberdade precoce pode ser classificada como PPDG, definida como o desenvolvimento prematuro de características sexuais secundárias pela ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal e, puberdade precoce independente de gonadotrofina, que ocorre quando o desenvolvimento sexual prematuro é dependente da produção de esteróides independentemente da secreção de gonadotrofina. Além dessas duas formas distintas de precocidade sexual, três variantes do desenvolvimento prematuro puberal pode ocorrer: isolado telarca, pubarca e menarca precoce.¹

Telarca precoce isolada

O termo "telarca precoce" representa o desenvolvimento isolado da mama unilateral ou bilateral com nenhum outro sinal de secreção de estrogênio. Isso geralmente é uma condição clínica benigna, ocorrendo desde o nascimento até os 3

anos de idade, apresentando uma regressão espontânea dentro de meses ou persiste até a puberdade. Na telarca precoce isolada, a idade óssea e velocidade de crescimento permanecem adequadas para a idade cronológica. A fisiopatologia da telarca precoce não está completamente esclarecida. A linha de base da gonadotropina sérica e os níveis de esteróides estão dentro da faixa pré-puberal normal, embora os níveis de FSH e inibina B podem estar aumentadas nessa condição. Ultra-sonografia pélvica, uma ferramenta não invasiva, pode ser útil para distinguir telarca precoce isolada de puberdade precoce de fase inicial em meninas. O follow-up das meninas com telarca precoce é obrigatório, uma vez que 14% das meninas com telarca precoce pode evoluir com precocidade sexual completa. Gonadotrofina basal e os níveis de estradiol, velocidade de crescimento e idade óssea devem ser periodicamente avaliados nesta condição. O tratamento de telarca precoce isolada consiste em conselhos aos pais e avaliação semestral dos pacientes para detectar uma possível progressão em puberdade completa.¹

Pubarca precoce isolada:

Esta condição consiste no aparecimento de pêlos pubianos antes dos 8 anos de idade em meninas e 9 anos nos meninos. O desenvolvimento de pelo axilar, aumento da velocidade do crescimento e ligeiro avanço na idade óssea, também pode ser observado, principalmente nos dois primeiros anos, com uma diferença de até dois anos em cerca de 16% dos casos, embora a progressão da puberdade e imparidade da altura final não foram vistos. A forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita virilizante deve ser descartada por um teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrófico - ACTH. Ambos, prematuridade e pequeno para a idade gestacional, bem como, obesidade e excesso de peso, têm sido associados com pubarca. Além disso, o excesso de peso na infância pode predispor a pubarca precoce em indivíduos suscetíveis.¹

Menarca precoce isolada:

Caracteriza-se pela presença de sangramento vaginal isolado antes de oito anos de idade, sem outros sinais da puberdade ou aumento da idade óssea.

Tais episódios são mais freqüentes durante o inverno e não apresentam um caráter cíclico. Níveis de gonadotrofinas e estradiol estão na faixa de pré-puberal normal. A história clínica detalhada, bem como o exame da genitália externa é essencial para descartar possíveis lesões traumáticas genitais ou manipulações.¹

4.4. Diagnóstico

O diagnóstico da puberdade precoce é clínico e baseia-se em dados populacionais que nos permitem estabelecer limites (necessariamente imprecisos já que se trata de um fenômeno biológico e não matemático) de normalidade. A abordagem laboratorial em presença de um diagnóstico de puberdade precoce permitirá caracterizar se o processo tem origem central ou periférica (PPC - no caso em que o processo segue as vias normais de estimulação puberal ou, PPP, não dependente de gonadotrofinas, também conhecida como pseudo-puberdade precoce - quando a via de estimulação é diferente da anterior). Esta caracterização da origem do processo que leva à puberdade assume enorme importância tanto sob o aspecto do diagnóstico propriamente dito quanto da conduta terapêutica e do prognóstico.²

A avaliação clínica

História clínica cuidadosa é fundamental para que se alcance o diagnóstico correto. A idade de início e o ritmo de desenvolvimento das características sexuais secundárias, o consumo de esteróides, trauma ou infecções e história familiar de início da puberdade são informações valiosas. O exame físico inclui a descrição das características sexuais secundárias, juntamente com a mensuração dos testículos nos meninos e desenvolvimento de mamas nas meninas, bem como o desenvolvimento de pêlos pubianos em ambos os sexos, classificando-os de acordo com critérios de Marshall e Tanner. O volume testicular > 4 mL ou comprimento > 2,5 centímetros indica estimulação testicular. Em puberdade precoce dependente de gonadotropina, o volume testicular é comparado pelo tamanho na puberdade, exceto em meninos com idade inferior a 2 anos, em quem volume testicular pode ser ainda em tamanho pré-púberes. Em contraste, na PPIG, embora

um volume testicular reduzido é esperado, existem algumas situações em que ambos os testículos têm um tamanho intermediariamente aumentados (testo-toxicose, tumores produtores de hCG, restos testiculares adrenais e mutação DAX-1). Peso e altura devem ser avaliados, bem como a idade estatural, utilizando curvas de crescimento adequados e calcular a altura eo peso de desvio padrão para a idade cronológica por tabelas apropriadas. Outros aspectos físicos, tais como a presença de acne, pele oleosa e cabelo, pêlos axilares e odor, o desenvolvimento muscular e presença de massas abdominais e pélvicas devem ser avaliados. A presença de lesões de pele (manchas café-com-leite) pode ser útil no diagnóstico da síndrome de McCune Albright (puberdade precoce independente de gonadotrofina devido a cistos ovarianos autônomos e displasia fibrosa) ou neurofibromatose.¹

Avaliação hormonal

As medidas hormonais em condições basais e após estimulação com GnRH exógeno (100 mcg de GnRH, EV) são úteis no diagnóstico e diagnóstico diferencial de puberdade precoce. Existem vários métodos de mensurar a gonadotrofina e valores normais devem ser estabelecidos para cada método. Concentrações basais de LH > 0.6U/l para meninos e meninas é considerado o bastante para estabelecer o diagnóstico de PPDG, que dispensa o teste de estimulação de GnRH. Quando os níveis basais de LH estão no alcance pré-puberal (em 37% das meninas com PPDG e 29% dos meninos em nosso estudo de coorte de 77 crianças), o teste de estimulação está indicado. Níveis séricos de LH >9.6 U/L em meninos e > 6,9 U/L em meninas após a estimulação do GnRH indica o diagnóstico de PPDG. Alternativamente, os níveis de LH 30 a 120 minutos após a administração de análogo de GnRH de longa duração pode substituir o teste clássico de estimulação por GnRH, entretanto com custo mais elevado. O leuprolide contém leuprolide livre o suficiente para causar um rápido aumento nas concentrações de gonadotrofinas. Demonstrou-se que os níveis de LH > 10 U / L 2h após a primeira injeção de acetato de leuprolide são também indicativos de ativação do eixo de gonadotrofina. Recentemente, a linha de base e os níveis de LH estimulada por GnRH medidos por ensaios imunoquimioluminométrico CIMA em indivíduos normais demonstraram que este método parece ser mais sensível do que o método imunofluométrico, permitindo assim que a diferenciação entre puberal e

fase pré-puberal, principalmente em meninos sob condições de base, uma vez que a sensibilidade do ensaio de LH CIMA foi 0,1 U / L. Neely et al. relataram que um pico de LH estimulada pela GnRH medido pela CIMA superior a 5 U / L era indicativo de maturação da secreção de gonadotropina, pelo menos em indivíduos do sexo feminino, que constituem cerca de 90% das crianças com puberdade precoce. No entanto, nesse estudo, desvio padrão de 2 acima da média de pré-púberes de pico de LH para indivíduos do sexo masculino e feminino combinados foi de 7,9 U / L. Finalmente, este estudo sugere que um diagnóstico de corte de 8 U / L para pico de LH estimulado por GnRH em mulheres é um limite mais rigoroso, e possivelmente preferível, para o diagnóstico de PPDG. Obviamente, os critérios para o diagnóstico e, principalmente, para o tratamento da PPDG deve ser uma síntese de vários fatores clínicos, assim como a confirmação hormonal é necessária. Uma revisão dos valores de corte de LH estimulada por GnRH indicam a secreção de gonadotrofina para os diferentes métodos. Linha de base e os níveis de FSH estimulados por GnRH não são úteis para o diagnóstico de PPDG, mas níveis reprimidos indicam PPIG. Testosterona no soro é um excelente marcador de precocidade sexual no homem. Em contrapartida, no sexo feminino, baixas concentrações de estradiol não exclui o diagnóstico de puberdade precoce, como um número significativo de meninas com precocidade sexual (41% em nossa coorte) tinham níveis de estradiol dentro da faixa de pré-púberes. Altos níveis de estradiol na presença de níveis baixos ou suprimidos gonadotrofinas sugerem fortemente o diagnóstico de puberdade precoce independente de gonadotropinas. Em rapazes, a mensuração dos níveis de gonadotropina corionica humana (hCG) deve ser realizado com o objectivo de diagnóstico de tumores gonadais ou extra gonadais produtores de HCG. Outras medidas importantes incluem TSH, T4 livre e precursores de andrógenos adrenais.¹

Exames de imagem

A avaliação da idade óssea através de RX de mão e punho esquerdos por Greulich & Pyle ou métodos Tanner representam uma ferramenta obrigatória no diagnóstico, acompanhamento da eficácia terapêutica e previsão da altura final. Nos casos de precocidade sexual, independentemente da etiologia, idade óssea está avançada em relação à idade cronológica, exceto no hipotireoidismo.

Como um dos grandes problemas das puberdades centrais é o comprometimento estatural que podem acarretar, a IO tem sido o exame inicial, de imagem, para avaliar que grau de avanço que já houve. Muitas vezes, a percepção da presença de sinais puberais por parte dos familiares lhes dá a impressão de que o processo iniciou-se muito recentemente. A presença de avanço importante da idade óssea indica que, na verdade, o processo está presente há mais tempo.²

Ultra-sonografia para avaliação de útero, dimensões dos ovários, detecção de cistos e processos neoplásicos e adrenais em meninas com puberdade precoce é um exame útil. O volume ovariano aumenta de menos de 1mL a mais de 2,5mL no final da puberdade e o volume uterino aumenta mais acentuadamente. Volume uterino superior a 4mL é indicativo de puberdade. A presença de cistos ovarianos pode ser encontrada em toda a infância, mesmo em períodos pré-puberais. Macrocistos (superiores a 1cm de diâmetro) persistentes podem indicar que eles sejam a origem da produção hormonal. Em situações em que os ovários estão ativados por mutação da proteína G (McCune Albright), cistos ovarianos são encontrados bilateralmente. Diante dessa possibilidade diagnóstica, radiografia de esqueleto pode revelar displasia fibrosa polioestótica, respaldando o diagnóstico, uma doença genética, não hereditária, de mutação no gene subunidade α da proteína G estimulatória, com defeitos de diferenciação do osteoblasto e aumento da reabsorção óssea, podendo apresentar distúrbios associados, como tumores endócrinos e hipersecreção hormonal (puberdade precoce, tumores testiculares, nódulos tireoideanos, tumores de pituitária e outros). Ultra som de adrenais pode surpreender tumores adrenais, em geral virilizantes, mas que podem ser feminizantes e levar a pseudo-puberdade precoce isossexual em meninas.²

A avaliação anatômica do SNC nos casos de PPDG é realizada preferencialmente por RNM, uma vez que a TC é capaz de identificar os tumores do SNC, mas não os hamartomas menores.¹

A RNM de crânio deve ser solicitada em todos os meninos com puberdade precoce e em meninas com menos de 6 anos de idade, devido à possibilidade de lesões de SNC (tumores, hamartomas) serem as desencadeantes do processo. Há dúvida quanto à indicação de RNM em meninas entre 6 e 8 anos de idade, devido à alta incidência de formas idiopáticas. Lembrar que a velocidade dos eventos puberais deve ser levada em conta: uma puberdade que progrida rapidamente pode ser secundária a processo tumoral. Presença de calcificações

intra-cranianas (RX de crânio, TC de crânio ou na RNM) podem sugerir infecção congênita, especialmente se acompanhadas de microcefalia e coriorretinite (toxoplasmose congênita, rubéola congênita).²

4.5. Diagnóstico diferencial

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.⁶

Importante ainda referir sobre os cistos de bolsa de Rathke como diagnóstico diferencial da puberdade precoce central (PPC), que são geralmente assintomáticos. São encontrados em cerca de 12 a 33% da hipófise normal, em necrópsias de rotina e em avaliações neurorradiológicas da região hipotálamo-hipofisária. De acordo com Shanklin, os cistos de Rathke foram descritos por Lushka em 1860. Este autor encontrou uma área epitelial com cápsula na hipófise que se assemelhava ao tecido da mucosa oral.⁸

Cistos de bolsa de Rathke sintomáticos são incomuns. Yoshida e col. relataram que o primeiro foi descrito por Goldzeiher em 1913. Até 1977, somente 34 casos foram relatados. Em 1992, o número casos aumentou para 87 e em 1997, Mukherjee e col. observaram cerca de 150 casos histologicamente confirmados. Este aumento na incidência é atribuído à introdução de modernos exames de imagem, de maior poder de resolução como a ressonância magnética. Em 1984, Baskin e Wilson apresentaram 10 casos de cistos de bolsa Rathke operados por via transesfenoidal. Em 1992, Ross e col. estudaram as alterações radiológicas e o manuseio cirúrgico de 43 cistos selares e suprasselares. McGrath (citado por Mukherjee e col.) observou incidência de 33% de cistos de bolsa de Rathke em 83 necrópsias realizadas para estudo da hipófise.⁸

Lesões intra-selares do tipo hiperplásicas, podem levar a alterações fisiológicas (puberdade, gravidez, lactação), tumores hipotalâmicos ou ectópicos secretores de hormônios hipofisiotróficos, puberdade precoce central, insuficiência dos órgãos alvos da hipófise.⁹

4.6. Tratamento

Tratamento de puberdade precoce central tem grandes objetivos, que incluem aspectos clínicos e psicológicos, como a detecção e tratamento de tumores intracranianos, interromper a maturação sexual até a idade normal para início da puberdade, estabilizar as características sexuais, suprimindo a aceleração da maturação óssea, prevenir a criança de problemas emocionais, aliviando a ansiedade dos pais, atrasando o início da atividade sexual, prevenção da gravidez, reduzindo o risco de abuso sexual e diminuir o risco de câncer de mama associado com menarca precoce. Análogos de GnRH agonistas de longa duração são o tratamento de escolha na PPDG. Eles são análogos sintéticos do decapeptídeo GnRH. O local de ação destes agentes é a glândula pituitária, que conduz a um número reduzido de receptores de GnRH na hipófise. Vários análogos da GnRH estão disponíveis, tais como o acetato de leuprolide, goserelina, triptorelina e nafarelina, entre outros. Existe uma estimulação inicial da síntese e secreção de gonadotrofina e, quando administrados cronicamente, conduz à supressão da produção de gonadotropina, com consequente supressão da produção de esteróides sexuais. A administração crônica de análogos GnRH resultam na estabilização das características sexuais secundárias, a normalização da velocidade de crescimento e redução do avanço da idade óssea. A via de administração e a dose utilizada para o bloqueio eficaz do processo da puberdade dependem do tipo de analógico para ser utilizado. Existem as formulações para administração intramuscular, subcutânea, implantes transdérmicos ou administração nasal. A dose adequada para chegar a um bloqueio puberal satisfatório ainda é controversa. O objetivo é diminuir os valores de gonadotrofinas para níveis pré-púberes, impedindo supressão da gonadotrofina completa. A utilização de acetato de leuprolide a uma dose de 3,75 mg (via subcutânea ou intramuscular), a cada 28 dias tem sido amplamente utilizada, com resultados satisfatórios. Apenas 4% das crianças com puberdade precoce central tratadas com análogos de GnRH necessitaram de um aumento da dose (7,5 mg / mês) para controlar a puberdade precoce verdadeira. Durante a última década, as evidências sobre a segurança e eficácia de análogos de GnRH administrado trimestralmente com a dose 3 vezes mais elevada do que os análogos utilizados mensal (11,25 mg de acetato de leuprolide ou 10,8 mg de goserelina) representam uma opção mais confortável para o paciente com PPDG. Recentemente, foi

demonstrado que o implante de análogo de GnRH subdermal (histrelin) alcança e mantém excelente supressão dos picos de LH e esteróides sexuais durante 1 ano em crianças com PPDG. Os efeitos colaterais de análogos de GnRH de atuação prolongada incluem: hemorragia vaginal após as primeiras doses, náuseas e sintomas vasomotores, devido ao hipoestrogenismo. Reações alérgicas locais podem ser encontradas em até 10% dos pacientes. Nestas situações, o uso deve ser interrompido e outras opções de tratamento devem ser instituídas, como medroxiprogesterona ou acetato de ciproterona. Tem sido demonstrado que os análogos de GnRH não resultam no ganho de peso. A monitorização do tratamento é realizado através de exame clínico, avaliação hormonal e exames de imagem. O exame clínico deve ter como objetivo verificar a estabilização das características sexuais secundárias, a análise da velocidade de crescimento e o exame do local da injeção. A avaliação hormonal durante o tratamento de PPC com análogos de GnRH inclui mensurações da linha de base estimuladas com GnRH. Os níveis de LH sérico basal em intervalos pré-púberes ($<0,6$ U / L, IFMA) e esteróides sexuais, estradiol (<10 pg / mL) em meninas com níveis anteriores elevados de estradiol e testosterona (<14 ng / dL) em meninos, indicam adequada supressão da puberdade. Avaliação em condições basais é recomendada a cada 3 meses, bem como um teste de estimulação com GnRH exógeno a cada 6 meses. Após o teste de estimulação com GnRH, o valor de LH $<2,3$ U / L sugere um bom critério de controle hormonal, usando o método de IFMA. Algumas alternativas simplificadas para a monitorização do tratamento podem ser usadas. Uma única amostra de soro para LH desenhada 30 a 120 minutos depois de uma dose de tratamento de depósito de leuprolide é um instrumento preciso e confiável para avaliar a eficácia do tratamento de uma forma diretamente comparável com o teste de estimulação com GnRH. Demonstramos, em um grupo de 18 meninas com PPDG, clinicamente bem bloqueadas, que os valores de LH $<6,6$ U / L 2 horas após a injeção de acetato de leuprolide 3,75 mg sugerem bom controle hormonal. A idade óssea deve ser avaliada anualmente. A avaliação de rotina dos EUA não é indicada durante o tratamento de PPDG com análogo de GnRH, exceto quando bloqueio puberal é incompleto ou processos concomitantes ovarianos são suspeitos.¹

4.7 Prognóstico

O tratamento de pacientes com PPC compreende aspectos clínicos, hormonais, ultra-sonográficos, e radiológicos. Em cada uma dessas áreas é necessária perícia especial, a fim de estabelecer o diagnóstico sem demora e para fazer um julgamento sobre o prognóstico. A decisão para ou contra o tratamento tem que ser individualizado e pode exigir um período de observação de 6-12 meses para definir sua taxa de progressão. Uma vez tomada a decisão de um tratamento, os agonistas GnRH já provaram ser o tratamento de escolha para a PPC. Com estes compostos, a supressão eficaz da função pituitária-gonadal é alcançado praticamente em todos os pacientes. Os efeitos colaterais são de gravidade menor e aceitáveis. Assim, o tratamento a longo prazo de crianças jovens com puberdade precoce verdadeira é viável e é bem tolerada. Reversibilidade completa da supressão hormonal ocorre após o fim do tratamento. Não existem sequelas graves a longo prazo do tratamento com agonista de GnRH. Em particular, a fertilidade parece não ser comprometida.⁵

Existe um consenso de que os GnRHa determinam a parada da progressão da maior parte das características puberais de pacientes com puberdade precoce. Porém, a experiência dos diversos grupos quanto à eficiência do tratamento na recuperação da perda estatural é bastante discrepante. Diferenças nos resultados observados são devidas a variações das características de cada casuística, diferentes critérios de diagnóstico, idade de início e duração do tratamento, tipo de análogo empregado e variável critério para a suspensão do tratamento. Apenas parte dos estudos comparam a estatura final obtida com a estatura alvo familiar.⁷

De forma geral, admite-se que o tratamento com GnRHa, indicado nos casos com aceleração desproporcional da IO e perda da estatura final prevista, seja capaz de impedir a progressão da perda e mesmo de produzir ganho na estatura final. Os melhores resultados foram obtidos em meninas com IC inferior a 6 anos, com maior avanço da IO e tratadas até que a IO tenha atingido por volta de 12 anos.⁷

A estatura final observada é geralmente 4 a 7 cm maior que a estatura prevista no início do tratamento, porém 5 a 7 cm abaixo do padrão familiar e usualmente abaixo da média normal para a população geral.⁷

5. CONCLUSÃO

A puberdade precoce central, é uma patologia com baixa incidência no mundo, mais prevalente em meninas, mas que também pode acometer meninos. Em meninas na grande maioria dos casos é idiopática. Em meninos, a maioria é de causa orgânica e identificável, de modo que, a procura etiológica sempre é mais intensa no sexo masculino. Assim, embora pouco prevalente, quando diante de uma “aparente” puberdade precoce central, faz-se necessário uma avaliação clínica criteriosa para devida indicação de extensão propedêutica e tratamento ou, de observação clínica.

É sabido que nem todas as crianças com quadro sugestivo de puberdade precoce central necessitam de tratamento, especialmente as meninas com puberdade precoce de evolução lenta ou com puberdade precoce não sustentada. Casos duvidosos com idade cronológica entre 6 e 8 anos, discreto avanço da idade óssea e previsão da estatura final próximo ao padrão familiar ainda não se tem uma resposta satisfatória se irão se beneficiar com o tratamento.

As pacientes devem ser cuidadosamente seguidas considerando-se a velocidade da progressão dos sinais puberais, o ritmo do avanço da idade óssea e do crescimento, se está havendo prejuízo da estatura final e o valor do LH basal e, após estímulo pelo GnRH. Apenas com a análise cuidadosa desses dados opta-se ou não pelo tratamento medicamentoso com o GnRH-agonista com fundamentação.

Porém aqueles casos em que se percebe sinais e sintomas de puberdade precoce central antes dos 6 anos de idade cronológica, evolução rápida, sustentada, idade óssea com avanço significativo, e/ou, já com prejuízo na estatura, o diagnóstico precoce é primordial para um tratamento mais eficaz e um melhor prognóstico dos pacientes, a fim de prevenir prejuízos na estatura final, bem como, prevenção do início da atividade sexual, gravidez indesejada e precoce, risco de abuso sexual, dentre outros.

Entretanto, assim como no relato de caso descrito acima, quanto em vários outros casos encontrados em todo mundo, o diagnóstico nem sempre é feito com tanta eficácia, eficiência e velocidade necessárias para um melhor prognóstico possível ao paciente, muitas vezes negligenciado pelos profissionais de saúde pediátrica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(1):18-31.
2. Damiani, Durval. **Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce.** Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 1 Fevereiro 2002
3. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. **Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45(4):321-8.
4. Palmert MR, Boepple PA. **Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation.** J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(6):2364-8.
5. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. **Management and outcome of central precocious puberty.** Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56:129-148.
6. 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.
7. Longui CA, Calliari LEP, Monte O. **Revisão Crítica do Diagnóstico e Tratamento da Puberdade Precoce Central.** Arq Bras Endocrinol Metab vol 45 no 1 Fevereiro 2001.
8. Rodrigues FF, Cappabianca P, Violante AHD. **CISTOS DE BOLSA DE RATHKE Diagnóstico e tratamento.** Arq Neuropsiquiatr 2001;59(1):101-105.
9. Fonseca ALV , Souto AAD, Domingues F, Vaisman M, Gadelha MR, Chimelli L, Santos MJCF, Violante AHD. **DISFUNÇÃO HORMONAL EM LESÕES NÃO HIPOFISÁRIAS DAS REGIÕES SELAR E PERISELAR.** Arq Neuropsiquiatr 2001;59(4):905-912.
10. SILVA ACP. **PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE PORTO ALEGRE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ESTADO SÓCIO- ECONÔMICO E COM TRÊS MARCADORES DE SOBREPESO E OBESIDADE - ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, ESPESSURA DE PREGAS CUTÂNEAS E CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA.** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA. Porto Alegre, RS 2005.

ANEXOS

Estágios puberais de Tanner para o sexo feminino e para o sexo masculino:

Estágios de Tanner - mamas

Estágios de desenvolvimento das mamas



32

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



33

Estágios de Tanner - pelos pubianos

Estágios de Tanner - genitália

Estágios de desenvolvimento da genitália



32

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



33

Estágios de Tanner - pelos pubianos