

Hiperplasia da Supra-renal Complicada de Puberdade Precoce Central – Caso Clínico

Anabela Bandeira¹, Helena Cardoso², Teresa Borges³

RESUMO

Algumas crianças com hiperplasia da supra-renal com instituição tardia da terapêutica e/ou má aderência ao tratamento desenvolvem puberdade precoce central por maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise.

Os autores apresentam um caso clínico de uma criança, do sexo masculino, com 5 anos e 9 meses de idade, que é referenciada à consulta por pubarca precoce. O estudo efectuado revelou tratar-se de uma hiperplasia da supra-renal, forma não clássica, pelo que iniciou tratamento com hidrocortisona e mineralocorticoide. Cerca de um ano após início da terapêutica, desencadeou puberdade precoce central, com aumento do volume testicular e aumento nos níveis de FSH e LH, pelo que foi associada à terapêutica o análogo da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH).

Os autores pretendem com este caso clínico alertar para a necessidade do diagnóstico atempado e orientação da puberdade precoce, uma vez que a instituição rápida de terapêutica permite uma evolução mais favorável, menor comprometimento da estatura final e menor incidência de morbilidade associada.

Palavras-chave: hiperplasia da supra-renal, puberdade precoce central, análogo da hormona libertadora das gonadotrofinas.

Nascer e Crescer 2006; 15(2): 85-87

INTRODUÇÃO

A puberdade precoce é definida pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 9 anos no rapaz, antes dos 7 anos na rapariga de raça caucasiana e antes dos 6 anos na rapariga de raça negra. A puberdade precoce pode ter uma causa central, dependente da secreção das gonadotrofinas, ou periférica, sem activação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A hiperplasia da supra-renal é uma das causas mais frequentes de puberdade precoce periférica, descrevendo um grupo de doenças, autossómicas recessivas, por deficiência enzimática na síntese do cortisol. Esta deficiência enzimática provoca um aumento na secreção de ACTH (hormona adrenocorticotrófica) com consequente hiperplasia da glândula supra-renal e aumento da síntese dos esteróides adrenais a montante do bloqueio enzimático.

O bloqueio enzimático mais frequente ocorre a nível da 21-hidroxilase, sendo responsável por 95% dos casos, com uma incidência de 1/15.000 nados vivos, na forma clássica⁽¹⁾. A frequência da heterozigotia é de cerca de uma em cada 60 pessoas. A apresentação clínica é muito variável. A forma clássica caracteriza-se por virilização do recém-nascido do sexo feminino, ambiguidade sexual, hiperpigmentação dos genitais, crise perdedora de sal na 2ª semana de vida ou virilização pura sem perda de sal. Nas formas não clássicas, não existe clínica ao nascimento, o hiperandrogenismo tardio causa acne severo, hirsutismo, amenorrea, excesso de peso e hiperinsulinismo.

O diagnóstico é clínico e analítico. O estudo endócrino revela aumento dos androgénios da supra-renal e da progesterona. O diagnóstico da forma clássica pode ser feito através de valores de 17-

hidroxiprogesterona acima dos 5.000 a 50.000 ng/dl. Nas formas não clássicas é necessária a realização da prova de ACTH, com doseamento basal e após estimulação com ACTH dos níveis de 17-hidroxiprogesterona e comparação com o normograma. O aumento da renina plasmática é indicador de deficiência mineralocorticoide.

O tratamento consiste no bloqueio da actividade da glândula supra-renal através do uso de hidrocortisona. A dose adequada é ajustada pelos dados objetivos do crescimento e maturação óssea e pela frenagem da esteroidogénese da supra-renal (doseamento dos esteróides da supra-renal). Na presença de deficiência mineralocorticoide, o tratamento de substituição consiste na 9 α fludrocortisona. Nos casos de ambiguidade sexual pode ser necessário o recurso a cirurgia correctiva.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma criança, do sexo masculino, actualmente com 7 anos e meio de idade, que foi referenciada à consulta externa de Endocrinologia Pediátrica, aos 5 anos e 9 meses, por pubarca precoce.

Não apresentava antecedentes familiares relevantes; a estatura do pai era de 160 cm e da mãe era de 156 cm, com uma altura alvo 164,5 cm (percentil 5). Fruto de uma primeira gravidez mal vigiada, com serologias do terceiro trimestre normais. Parto hospitalar, distócico às 38 semanas de gestação, com Apgar 9/10. Somatometria ao nascimento com peso 2060 g, comprimento 46 cm e perímetro cefálico 32 cm compatível com atraso de crescimento intra-uterino simétrico.

Apresentava uma má evolução estaturponderal com peso, comprimento

¹ Interna Complementar de Pediatria do HGSA EPE

² Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia do HGSA EPE

³ Assistente Hospitalar de Pediatria do HGSA EPE

e perímetro cefálico abaixo do percentil 5 até aos 19 meses; sem registos posteriores no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil. Na sequência da investigação da má evolução ponderal efectuou hemograma, bioquímica alargada, estudo imunológico, rastreio da doença celíaca, exame sumário de urina, urocultura, estudo do grau de digestibilidade das fezes e teste de suor que foram normais.

Foi referenciado à consulta externa, aos 5 anos e 9 meses, por aparecimento de pêlo púbico com um ano de evolução, sem noção de aparecimento de outros caracteres sexuais secundários. Ao exame físico: tensão arterial 100/54 mmHg (percentil 50); peso 21,1 kg (percentil 50-75); estatura 122 cm (percentil 95, SDS 1,44). Apresentava um estágio pubertário P 3 A 1 com testículos pré-púberes (volume testicular inferior a 4 ml) e pênis aumentado em comprimento (7,5 cm) e diâmetro.

Perante um quadro clínico de puberdade precoce periférica isossexual, procedeu-se ao estudo das possíveis etiologias (Quadro I).

Quadro I – Possíveis etiologias de puberdade precoce periférica isossexual masculino

Hiperplasia da supra-renal congénita forma não clássica
Tumor virilizante da supra-renal ou testicular
Tumor secretor da hormona gonadotrófica
Hipotiroidismo
Testotoxicose

A radiografia da mão e punho não dominantes revelou uma idade óssea de 11 anos e 6 meses, portanto uma aceleração de 6 anos. A TAC abdominal com visualização das supra-renais e a ecografia testicular foram normais. O doseamento da alfa-fetoprotéina, β HCG, cortisol, prolactina e função tiroidea foram normais.

O estudo endócrino basal da supra-renal revelou aumento da 17-OH-progesterona, dihidroepiandrosterona sulfato, Δ 4 androstenediona, testosterona e da renina. A FSH e LH apresentavam níveis pré-púberes (Quadro II). Perante estes resultados conclui tratar-se de uma hiperplasia da supra-renal por bloqueio da 21-hidroxilase. Iniciou então terapêutica com

hidrocortisona (18 mg/m² superfície corporal) e 9 α -fludrocortisona (50 μ g/dia).

Aos 6 anos e 3 meses de idade, no seguimento clínico, apresentava tensão arterial 99/57 mmHg (percentil 50), peso 25 kg (percentil 75-90), altura 123,7 cm (percentil 92). A velocidade de crescimento era de 5,2 cm por ano (percentil 10-25). O estágio pubertário era sobreponível ao da primeira consulta. O estudo hormonal mantinha o aumento dos androgénios da supra-renal e da testosterona, ou seja, sem frenagem da esteroidogénese da supra-renal. Após confirmação do cumprimento da terapêutica, foi ajustada a dose da hidrocortisona (18,7 mg/m² superfície corporal). Posteriormente foi aumentada a dose de 9 α -fludrocortisona mantendo-se a situação sobreponível.

Aos 6 anos e meio, a velocidade de crescimento mantinha-se (5,3 cm por ano, percentil 25), mas os testículos au-

mentaram de volume (4 ml). Repetiu o estudo hormonal (Quadro III) que revelou aumento dos níveis de LH e FSH, pelo que iniciou tratamento com análogo da GnRH (3,75 mg, intramuscular, cada 28 dias) por ter desencadeado puberdade precoce central.

Aos 7 anos de idade apresentava estágio pubertário P3-4 A 1, com testículos púberes (4-5 ml) e pênis aumentado de tamanho e diâmetro. O estudo hormonal nesta data revelou frenagem da esteroidogénese da supra-renal (Quadro IV).

Mantém seguimento na consulta externa, com vigilância clínica e analítica regular. Vai manter a terapêutica instituída, hidrocortisona e 9 α -fludrocortisona para o resto da vida; o análogo da GnRH irá manter até idade óssea de 14 anos. O estudo molecular do gene cyp 21 está em curso, para posterior aconselhamento genético.

Quadro II – Resultados analíticos do estudo hormonal

	5 anos e 9 meses	Normais
17-OH-progesterona (ng/ml)	22,0 $\uparrow\uparrow$	0,1-0,8
DEHAS (μ g/dl)	153 $\uparrow\uparrow$	14,8-22,2
Δ 4 androstenediona (ng/ml)	3,2 $\uparrow\uparrow$	0,06-0,2
FSH (mUI/ml)	3,17	0,6-2,7
LH (mUI/ml)	0,6	0,8-2,9
Testosterona (ng/dl)	142 $\uparrow\uparrow$	2,9-15,5
Renina (pg/ml)	165 \uparrow	

Quadro III – Resultados analíticos do estudo hormonal no seguimento na consulta

	6 anos e 3 meses	6 anos e meio	Normais
11 desoxicortisol (ng/ml)	3,3	1,7	< 8,0
17-OH-progesterona (ng/ml)	45,4 $\uparrow\uparrow$	23,0 $\uparrow\uparrow$	0,1-0,8
DEHAS (μ g/dl)	36 \uparrow	52 \uparrow	14,8-22,2
Δ 4 androstenediona (ng/ml)	3,4 \uparrow	2,8 \uparrow	0,06-0,2
FSH (mUI/ml)	5,68	5,44 \uparrow	0,6-2,7
LH (mUI/ml)	2,6	3,4 \uparrow	0,8-2,9
Testosterona (ng/dl)	212	113	2,9-15,5

Quadro IV – Resultados analíticos após instituição do análogo GnRH

	7 anos	Normais
17-OH-progest. ng/ml	2,8	0,1-0,8
DEHAS (μ g/dl)	< 15	14,8-22,2
Δ 4 androstenediona (ng/ml)	0	0,06-0,2
FSH (mUI/ml)	0,26	0,6-2,7
LH (mUI/ml)	0,6	0,8-2,9
Testosterona (ng/dl)	< 8	2,9-15,5

DISCUSSÃO

Algumas crianças com condições virilizantes presentes por muitos anos sem instituição de terapêutica apropriada ou quando existe um má adesão à terapêutica desenvolvem uma puberdade precoce central por maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise. Estas situações conduzem a um hiperandrogenismo crónico ou intermitente que está associado a aceleração da maturidade óssea e comprometimento da altura final.

O mecanismo exacto através do qual se desenvolve a puberdade precoce central é desconhecido. Alguns autores sugerem que níveis cronicamente elevados de esteroides exercem uma acção directa sobre a maturação do eixo hipotálamo-hipófise; ou que a idade óssea avançada indicia um grau de maturação somática que desencadeia uma puberdade fisiológica ou que a descida rápida dos esteroides devido ao tratamento com corticoides pode suprimir a inibição exercida pelas gonadotrofinas sobre o eixo hipotálamo-hipófise⁽²⁾.

O tratamento da puberdade precoce central com análogo da GnRH é eficaz e seguro. Este análogo, estimulando de forma permanente a produção de gonadotrofinas induz a dessensibilização da hipófise às hormonas hipotalâmicas. Estudos demonstram que a utilização do análogo da GnRH conduz a um atraso nas manifestações de puberdade, uma desaceleração da velocidade de crescimento e uma aproximação da altura-alvo⁽³⁾.

O enorme atraso no diagnóstico de puberdade precoce nesta criança pode ter sido devido ao não reconhecimento da aceleração do crescimento, pela falta de registos a partir dos 19 meses de idade. O aumento do tamanho do pénis não foi valorizado e só o aparecimento de pêlos púbicos conduziu à referência para uma consulta de especialidade.

A grande discrepância entre a idade cronológica e a idade óssea anteciparam logo de início um mau prognóstico em termos de comprometimento da estatura final. Posteriormente, a dificuldade na frenação da esteroidogénese da supra-renal, após exclusão do não cumprimento da terapêutica e ajuste sucessivo das doses de hidrocortisona, com manutenção

da aceleração do crescimento e aumento do volume testicular, levou à suspeita de complicação da hiperplasia da supra-renal com puberdade precoce central.

Os autores pretendem alertar para a necessidade de diagnóstico precoce das situações de puberdade precoce por hiperplasia da supra-renal de início tardio porque, a instituição precoce da terapêutica e a boa aderência ao tratamento, permitem uma evolução mais favorável, tanto a nível psicológico como na altura final prevista e menor incidência de morbilidade associada.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA COMPLICATED BY CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY – CLINICAL CASE

ABSTRACT

Some children with congenital adrenal hyperplasia, with late initiation of corticosteroid treatment and/or poor compliance, develop central precocious puberty because of early maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

The authors report a case of a boy aged 5 years and 9 months, referred to Endocrinologist Consultation because of precocious puberty. The initial study established a non-classic form of adrenal hyperplasia, and started treatment with hydrocortisone and mineralo-corticoid. After one year of follow-up he developed true precocious puberty, with rise in testicular size and FSH and LH levels. He started treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa).

The authors focus the importance of early diagnosis of precocious puberty and the need of rapid institution of treatment if necessary, to improve final height and prevent morbidity.

Key-words: congenital adrenal hyperplasia, central precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone analog.

Nascer e Crescer 2006; 15(2): 85-87

BIBLIOGRAFIA

1. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization

in children with congenital adrenal hyperplasia. *Growth Hormone & IGF Research* 2005; 15: S 26-S 30

2. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997; 46 (5): 513-517
3. Muirhead S, Sellers E A, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141: 247-52
4. Lin-Su K, Vogiatzi M, Marshall I et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6): 3318-25,
5. Manoli I, Kanaka-Gantenbein M, Ch, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol*, 2002; 57 (5): 669-76
6. Quintos JB, Vogiatzi M, Harbison M. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1511-17.
7. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: U77-U82
8. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125-36

CORRESPONDÊNCIA

Anabela Bandeira
Serviço de Pediatria – Hospital Geral de Santo António, EPE
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto
Telefone: 222 077 500