

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

PUBARCA PRECOCE ISOLADA OU ASSOCIADA À HIPERPLASIA ADRENAL  
CONGÊNITA NÃO CLÁSSICA EM MENINAS: PARÂMETROS CLÍNICOS E  
ENDOCRINOLÓGICOS

SOLANGE GARCIA ACCETTA

Orientador: Profa. Dra. Poli Mara Spritzer  
Co-orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Clínica Médica, UFRGS, como requisito para  
obtenção do grau de Mestre

Porto Alegre, agosto de 2002

*Dedico ao Nelson, meu companheiro de todas as horas e ao Felipe, fruto dos nossos sonhos.*

*“Talvez o amor seja o processo de eu conduzi-los delicadamente de volta a si.”*

*Saint-Exupéry*

*“Talvez a educação seja o processo de eu conduzi-los delicadamente de volta a si. Não para quem eu quero que você seja, mas a quem você é.”*

*Modificado por Leo Buscaglia*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof. Dra. Poli Mara Spritzer pelo convite para participar do estreito convívio do grupo de estudos da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, pelos ensinamentos compartilhados ao longo de 7 anos de trabalho em clínica e pesquisa, pela orientação e incentivo para assumir e realizar este projeto.

Ao Prof. Dr. Edison Capp pelo apoio, entusiasmo e disponibilidade no dia à dia, compartilhando com generosidade seus conhecimentos e habilidades associando sempre muito prazer ao trabalho acadêmico.

À Dra. Ilma Simoni Brum da Silva, pela disponibilidade, carinho e correção científica ao fazer sugestões no texto final.

Aos colegas de equipe Waldemar Rivoire, Jorge Buchabqui e Alberto Abeche e demais colegas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina e do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio.

À Dra. Liliane D. Herter, pelo companheirismo e amizade consolidados no atendimento às nossas jovens pacientes e que se configurou em estímulo para prosseguir.

À Dra. Lúcia Pellandra, pelo auxílio na análise estatística deste trabalho.

À todos os colegas que auxiliaram no encaminhamento destas pacientes, em especial à Profa. Dra. Regina Elnecavê e à médica Maiga Milagre.

Às acadêmicas Christiane Di Domênico, Anelise Teichmann Ritter e Clarice Gabardo Ritter pelo apoio para operacionalizar este estudo.

E em especial, aos meus pais, Derci e Oswaldo; por terem me ensinado os princípios fundamentais de uma vida digna e comprometida com a sociedade, através do modelo que foram e são de honestidade, perseverança, esperança e amor ao próximo.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>9</b>
Aspectos fisiológicos e bioquímicos da adrenalectomia .....	9
Aspectos clínicos da puberdade precoce .....	11
Hiperplasia adrenal congênita - forma não clássica .....	14
Diagnóstico diferencial entre Puberdade Precoce Isolada e HAC-NC.....	16
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
Objetivo geral.....	19
Objetivos específicos .....	19
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>20</b>
<b>ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	<b>26</b>
<b>ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	<b>50</b>
<b>ANEXO A</b> .....	<b>72</b>
<b>ANEXO B</b> .....	<b>73</b>

## INTRODUÇÃO

Pubarca precoce ou prematura é tradicionalmente definida como o surgimento de pêlos pubianos antes dos 8 anos de idade em meninas e 9 anos de idade em meninos, associado ou não aos pêlos axilares e odor pubertário apócrino, sem nenhum outro sinal de desenvolvimento puberal (1-4). Condições clínicas como pubarca precoce e telarca precoce podem fazer parte de um processo de puberdade precoce ou representar uma variante do desenvolvimento normal, no qual, encontra-se cada uma das expressões clínicas de forma isolada (5, 6). A pubarca precoce, na maioria das vezes, representa um processo benigno chamado de Pubarca Precoce Isolada (PPI) ou adrenaarca prematura. Este processo é causado pela maturação isolada da glândula adrenal ou aumento da sensibilidade periférica aos seus hormônios (1, 4, 6).

A pubarca precoce também pode ser causada pela elevação dos hormônios androgênicos em decorrência da deficiência de enzimas adrenais, especialmente a da 21-hidroxilase (21OH) e, mais raramente, de tumores de adrenal ou ovário (7-9). A prevalência da hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC) por deficiência da 21-hidroxilase na pubarca precoce é de 0 a 40 % dependendo do grupo étnico estudado e da metodologia utilizada para o diagnóstico (3, 4, 10). O diagnóstico de pubarca precoce isolada (PPI) é de exclusão após o teste de estímulo do ACTH e exclusão de puberdade verdadeira (11-13).

Apesar do desenvolvimento das meninas com pubarca precoce isolada ser referido como normal, estas pacientes podem apresentar mais tarde manifestações clínicas que tem sido associadas a este quadro inicial (14, 15). Nelas ocorreria mais freqüentemente irregularidades menstruais, ciclos anovulatórios, acne e hirsutismo, associando-se freqüentemente com a Síndrome dos Ovários Policísticos (16-18).

Na pubarca precoce pode ocorrer aceleração de crescimento e da maturação óssea em relação à idade cronológica, mas que é compatível com o estadiamento da pubarca; porém, na maior parte dos casos parece não haver mudança na estatura adulta final (11, 14,15, 19, 20).

Tem sido descrita uma associação entre pubarca precoce, hiperinsulinemia e baixo peso ao nascer (16). Nestas meninas pode ocorrer uma maior freqüência de dislipidemia, hiperinsulinemia e excesso de hormônios androgênicos antes e durante o início do desenvolvimento puberal (17, 21).

O conhecimento e a compreensão dos aspectos antropométricos, clínicos e hormonais de meninas com pubarca precoce auxiliarão no planejamento de medidas preventivas. A identificação de grupos de risco, permitirá acompanhar adequadamente estas pacientes durante a infância e período puberal, para que desta forma seja possível particularizar os casos específicos de pubarca precoce que necessitem interferência clínica.



## REVISÃO DA LITERATURA

### Aspectos fisiológicos e bioquímicos da adrenaça

A adrenaça é a maturação funcional da glândula adrenal. Ela ocorre usualmente cerca de 2 anos antes da ativação das gônadas, tanto em meninos como em meninas, aproximadamente entre os 6 e 8 anos de idade. Este período caracteriza-se pela ativação da produção dos androgênios adrenais e aumento expressivo da DHEA (deidroepiandrosterona) e SDHEA (sulfato da deidroepiandrosterona) ambos produtos da zona reticular da glândula adrenal (8, 22).

A expressão clínica da adrenaça é a pubarca, que se caracteriza por surgimento dos pêlos pubianos associado ou não aos pêlos axilares e odor pubertário apócrino, sem nenhum outro sinal de desenvolvimento puberal.

A adrenaça é caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de DHEA, SDHEA, e 17-cetoesteróides urinários. Durante a infância, estes hormônios androgênicos adrenais são produzidos em pequenas quantidades aumentando seus níveis a medida que a idade avança e paralelamente, a medida em que cresce a zona reticular. Essa atividade torna-se mais intensa entre 6 e 8 anos de idade, em ambos os sexos. Os níveis de androgênios adrenais aumentam progressivamente

até os 20-25 anos, sendo que o SDHEA atinge níveis 20 vezes superiores aqueles encontrados fora desta faixa etária.

Os androgênios adrenais, normalmente secretados pela zona reticular são hormônios esteróides com atividade androgênica fraca. Desta forma eles não desempenham papel importante na androgenização masculina, porém tem papel relevante na mulher adulta e em ambos os sexos na infância. Pode-se afirmar que o excesso de hormônios androgênicos produzidos pelas glândulas adrenais pode provocar manifestações clínicas associadas com virilização e desenvolvimento puberal respectivamente sobre mulheres adultas e crianças de ambos os sexos no período da infância (8).

O córtex adrenal adulto é dividido em 3 zonas histológicas e funcionais como a zona glomerulosa (externa), responsável pela secreção de aldosterona; a zona fasciculada (intermediária), responsável pela secreção de cortisol e a zona reticular (interna), responsável pela secreção de androgênios e estrogênios.

Na vida embrionária, o córtex adrenal se diferencia na 8ª semana e possui apenas duas zonas: o neocórtex periférico, praticamente inativo e a zona interna (córtex fetal), produtora de hormônios esteróides. Após o nascimento, o córtex fetal involui e desaparece completamente ao longo do 1º. ano de vida. O neocórtex periférico alarga-se e diferencia-se, vindo a constituir-se no córtex adrenal adulto, com as três camadas típicas. Presumivelmente a partir de células focais remanescentes desta zona interna surge a zona reticular, a partir dos 4-5 anos de idade, em ambos os sexos (2, 7, 23). Os produtos principais da zona reticular são DHEA e SDHEA (23). Androstenediona e testosterona são produzidos tanto pela

zona reticular como pela zona fasciculada sendo que a produção de testosterona (T) pela adrenal é pequena. Porém a androstenediona tanto pode ser formada periféricamente, a partir da DHEA, como pode ter sua origem diretamente dos ovários; portanto este hormônio não reflete necessariamente produção adrenal.

Enquanto os níveis plasmáticos dos androgênios adrenais aumentam, o nível do cortisol mantém-se estável. Isto sugere que outros fatores além da corticotrofina (ACTH) estão envolvidos. Numerosos fatores endógenos e exógenos têm sido propostos como estimulantes da secreção androgênica adrenal, como a prolactina (PRL), fator de crescimento epidérmico, prostaglandinas, angiotensina, hormônio de crescimento (GH), gonadotrofinas,  $\beta$ -lipotropina,  $\beta$ -endorfina e o fator liberador do ACTH (CRH). Porém, nenhum destes fatores foi identificado de forma conclusiva como regulador da secreção androgênica adrenal (19, 24).

Os androgênios adrenais sofrem redução no fígado dando origem a dois isômeros: androsterona e eticolanolona. Estes produtos são excretados pela urina junto com o SDHEA. A androsterona, eticolanolona e o SDHEA formam parte dos chamados 17-cetosteróides urinários.

### **Aspectos clínicos da pubarca precoce**

O desenvolvimento prematuro de pêlos pubianos acompanhado ou não de pêlos axilares e odor apócrino, sem outros sinais de virilização ou desenvolvimento puberal, foi descrito pela primeira vez em 1948 por Wilkins. Apesar desta manifestação clínica, na maioria das vezes representar um processo benigno de

adrenarca prematura, recentes estudos em meninas tem associado este evento com subseqüentes disfunções no sistema endócrino reprodutivo e alterações metabólicas.

A pubarca precoce ocorre mais freqüentemente entre os 3 e 8 anos de idade embora ela possa ocorrer ainda mais cedo. Por razões desconhecidas, ela afeta mais freqüentemente meninas do que meninos e foi observada, com maior freqüência, entre meninas de raça negra e de origem hispânica (25). O ganho ponderal e a obesidade podem estar associados à pubarca prematura (26).

A maioria das pacientes apresentam discreto aumento nos níveis de 17-cetoesteróides urinários e de DHEA e SDHEA plasmático, sugerindo maior biossíntese de hormônios adrenais em glândula prematuramente amadurecida. A excreção urinária de 17-cetoesteróides está aumentada para idade cronológica porém adequada para a quantidade de pêlos pubianos e os níveis de estradiol estão de acordo com a fase pré-puberal, assim como a resposta ao teste do GnRH.

A pubarca precoce também pode ser causada pela elevação dos hormônios androgênicos em decorrência da deficiência de enzimas adrenais, como 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (3 $\beta$ -HSD), 11 $\beta$ -hidroxilase e especialmente a 21-hidroxilase (21OH). Mais raramente a pubarca precoce é causada por tumores de adrenal ou ovário (7-9). Porém, o diagnóstico etiológico mais comum de pubarca precoce é a forma idiopática (ou isolada) relacionada com o processo de adrenarca prematura ou exagerada que se caracteriza pela ocorrência precoce de hormônios androgênicos em níveis compatíveis com a pubarca normal (15). O diagnóstico de pubarca precoce isolada ou idiopática (PPI) é de exclusão após o teste de estímulo

do ACTH e exclusão de pseudopuberdade precoce e puberdade precoce verdadeira (10-12).

O desenvolvimento das meninas com pubarca precoce é referido como normal durante a infância embora possa ocorrer aceleração de crescimento e da maturação óssea usualmente correlacionada com a idade da altura (20, 27). A aceleração transitória do crescimento e a maturação óssea não tem efeito negativo no início e progressão da puberdade e na estatura final (11, 14, 19).

Apesar do desenvolvimento das meninas com pubarca precoce ser referido como normal, estudos recentes indicam que pacientes com pubarca precoce podem evoluir para manifestações clínicas como irregularidades menstruais, ciclos anovulatórios, acne e hirsutismo (13-17, 28, 29). Têm sido descrito associações entre pubarca precoce, baixo peso ao nascer, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e dislipidemia (16, 18, 21, 30-32). Assim, embora os mecanismos não estejam ainda bem estabelecidos, existem evidências sugestivas de que a pubarca precoce esteja associada ao desenvolvimento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Meninas com pubarca precoce isolada (PPI), ou seja, sem diagnóstico de defeito na esteroidogênese adrenal, apresentam bom prognóstico em relação a estatura final quando comparadas com a estatura dos pais, embora elas sejam menores do que a população geral (11, 33).

A etiopatogenia precisa da pubarca precoce isolada não está bem estabelecida na maioria dos casos. A elevação dos hormônios androgênicos em níveis compatíveis com o início da puberdade tem sido atribuída à maturação prematura da zona reticular (14, 15).

### **Hiperplasia adrenal congênita - forma não clássica**

A prevalência descrita na literatura para a Hiperplasia Adrenal Congênita forma não clássica (HAC-NC) por deficiência da 21-hidroxilase, nos casos de pubarca precoce, é muito variável, estimada entre 0 a 40%. Esta variação importante pode ser atribuída às diferenças étnicas dos grupos estudados e dos métodos de diagnóstico empregados (3, 4, 10). É estimada entre 0,1 a 0,3% da população geral, 1 a 2% dos hispânicos e iugoslavos e 3 a 4% dos Ashkenasi, judeus do leste europeu (34).

A manifestação clínica mais comum da HAC-NC em crianças é a pubarca precoce. Ela é acompanhada freqüentemente de aumento nos níveis de 17-hidroxiprogesterona. Meninas com a forma leve desta deficiência enzimática apresentam pubarca precoce sem sinais de hiperandrogenismo ou virilização. Nas adolescentes e adultas jovens as manifestações clínicas mais freqüentes são acne, hirsutismo e oligomenorréia, sendo que a prevalência de hirsutismo aumenta com a idade sugerindo a progressão natural da hiperplasia adrenal (35).

O excesso de hormônios esteróides produzidos pela glândula adrenal devido a deficiência da 21-hidroxilase pode alterar a função hormonal ovariana através dos androgênios; provocar maturação acelerada das epífises através dos estrogênios e interferir na dinâmica funcional entre hipotálamo-hipófise-ovários através de ambos. A HAC-NC por deficiência de 21-hidroxilase é freqüentemente diagnosticada

equivocadamente como pubarca precoce idiopática ou isolada (PPI) em crianças e Síndrome de Ovários Policísticos em mulheres jovens (22).

Em estudo envolvendo 171 pacientes, sendo 135 meninas e 36 meninos, com pubarca precoce foram diagnosticados 23% de defeitos na esteroidogênese, dos quais 5,8% devido a deficiência da 21-hidroxilase forma não clássica (HAC-NC); 6,2% devido a deficiência da 3 $\beta$ -hidroxisteróide desidrogenase forma não clássica e nenhum caso de deficiência de 11 $\beta$ -hidroxilase. Cerca de 11% dos pacientes eram heterozigóticos para deficiência da 21-hidroxilase e 77% dos pacientes não apresentaram defeito na síntese de esteróides adrenais ficando estabelecido o diagnóstico de pubarca precoce isolada (PP) (1).

As respostas dos esteróides adrenais, cortisol e ACTH ao CRH (fator liberador do ACTH) são similares em crianças normais e com pubarca precoce, sugerindo que o CRH não é determinante na pubarca precoce (4). Estudos recentes vem tentando caracterizar mecanismos moleculares envolvidos com as deficiências enzimáticas associadas ao processo de pubarca precoce. Zhang *et al.* (36) sugerem que o aumento na biossíntese dos androgênios poderia ser atribuído a uma hiperfosforilação da enzima P450c17, devido a uma mutação. Dacou-Voutetakis *et al.* (37) por sua vez, relatam uma alta incidência de defeitos moleculares do gene CYP21 em crianças gregas com pubarca precoce, a maioria das quais eram heterozigóticas para 9 defeitos moleculares diferentes. Recentemente, um estudo brasileiro sugeriu a presença de novas mutações em pacientes com diferentes formas clínicas de HAC por deficiência de 21-hidroxilase (38). Finalmente, marcadores genéticos foram identificados associando meninas com pubarca precoce

e adolescentes com hiperandrogenismo. Isto sugere que estas apresentações clínicas podem estar associadas com a ocorrência de variações seqüenciais múltiplas em 5 *loci* suscetíveis, especialmente de enzimas esteroidogênicas (39).

### **Diagnóstico diferencial entre Pubarca Precoce Isolada e HAC-NC**

A clínica não é suficiente para realizar o diagnóstico diferencial entre pubarca precoce isolada e HAC-NC. O teste de estímulo do ACTH, com baixas doses de cortrosina (cortrosina aquosa 0,25 mg EV ou IM) é o teste de escolha para o diagnóstico diferencial, pois provoca o aumento da 17-hidroxiprogesterona e estabelece o diagnóstico da deficiência da 21-hidroxilase.

A necessidade do teste de estímulo do ACTH para o diagnóstico da HAC-NC tem seu valor discutido por alguns autores que acreditam que a dosagem basal de 17-hidroxiprogesterona seja suficiente para estabelecer a indicação do teste funcional. Neste caso, a dosagem de 17-hidroxiprogesterona inferior a 2 ng/ml exclui o diagnóstico e a necessidade de realizar o teste do ACTH. Valores basais entre 2 e 5 ng/ml recomendariam o uso do teste. Valores basais superiores a 5 ng/ml fariam o diagnóstico de HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase, sem necessidade de realizar o teste funcional (40, 41). Para outros, cerca de 15% das pacientes podem apresentar valores basais normais e só a realização do teste permitiria o diagnóstico de certeza de HAC-NC ou sua exclusão (42, 43).

O diagnóstico de HAC por deficiência de 21-hidroxilase é realizado após o teste do ACTH curto quando o valor da 17-hidroxiprogesterona aos 60 minutos for



igual ou superior a 12 ng/mL (42, 43), ou superior a 10 ng/ml (40), segundo diferentes autores. Valores entre 9 e 12 ng/ml sugerem a possibilidade de heterozigose desde que excluída a deficiência em 11 $\beta$ -hidroxilase; níveis de 17 hidroxiprogesterona pós ACTH entre 5 e 9 podem ser considerados normais após exclusão da deficiência de 11 $\beta$ -hidroxilase a partir da determinação do 11 deoxicortisol após ACTH (43)

Outros hormônios podem estar elevados após o teste do ACTH como a androstenediona. A DHEA, o principal androgênio de origem adrenal, não é um bom marcador da atividade da 21-hidroxilase pois sua secreção é muito variável. O SDHEA por ter grande afinidade com a albumina, tem uma longa meia vida e não responde a mudanças agudas ou ao estímulo do ACTH.

Vários trabalhos têm sido publicados a respeito de pubarca precoce em meninas, muitos deles demonstrando o perfil hormonal e as características clínicas mais importantes apresentadas por estas pacientes (1, 25, 31, 39, 44). É reconhecido que a pubarca precoce freqüentemente abrange o diagnóstico de PPI e formas de HAC-NC, nem sempre identificadas pela clínica e pelos níveis hormonais plasmáticos basais.

A diferença de prevalência da deficiência da 21-hidroxilase, principal responsável pela HAC-NC, e o desconhecimento da etiologia da PPI demonstra a possibilidade de diversidade clínica destas pacientes.

Neste sentido, são relevantes estudos que possam identificar as características de apresentação clínica iniciais da pubarca precoce, em população

de meninas brasileiras, e reconhecer as diferenças entre os grupos PPI e HAC-NC, quando isso ocorrer. Além disso, considerando os aspectos demográficos e étnicos característicos da região sul do país parece importante avaliar a prevalência da deficiência da 21-hidroxilase entre crianças com pubarca precoce.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Avaliar o perfil clínico, antropométrico e hormonal de uma amostra de meninas com Pubarca Precoce.

### **Objetivos específicos**

Descrever as variáveis clínicas e antropométricas no momento do diagnóstico: idade da pubarca, estagio de Tanner e Marshall para pêlos, índice de massa corporal (IMC), percentil de peso, percentil de altura e idade óssea.

Descrever perfil hormonal da amostra de meninas com Pubarca Precoce no momento do diagnóstico: testosterona total, androstenediona, SDHEA, 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e cortisol basal, 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e cortisol após 60 minutos de estímulo por cortrosina.

Comparar a avaliação clínica, antropométrica e hormonal entre pacientes com PPI e HAC-NC.

Determinar a prevalência da HAC-NC na amostra de meninas estudadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endoc and Metab* 79 (2):582-589, 1994.
2. Oberfield SE, Mayes DM, LevineLS. Adrenal steroidogenic function in black and hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 70 (1):76-82, 1990.
3. Temeck JW, Pang S, Nelson C, New M. Genetic Defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 64 (3):609-617, 1987.
4. Morris AH, Reiter EO, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Mayes DM.. Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 69 (4):709-715, 1989.
5. Kaplowitz PB, Oberfield S and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 104:936-941, 1999.
6. Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. *West J Med* 172:182-185, 2000.

7. Azziz R. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *The Endocrinol* 5 (4):297-303, 1995.
8. Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4431-4435, 1999.
9. New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Reviews* 7(3):331-349, 1986.
10. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57:320-325, 1983.
11. Ibáñez L, Virdis R, Potau Neus, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):254-257, 1992.
12. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA.. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):239-247, 1992.
13. Miller D, Emans SJ, Kohane I. Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. *J Adolesc Health* 18 (4):301-305, 1996.
14. Pang S. Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 13:173-184, 1984.
15. Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. Benign premature adrenarche clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand* 72:707-711, 1983.

16. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, Zegher F. Exaggerated adrenarche and low birthweight and precocious pubarche. in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4739-4741, 1999.
17. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, Zegher F.I. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (10):3520-3525, 2000.
18. Ibáñez L, Potau, Marcos MV and De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 53 :523-527, 2000.
19. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease ? *Endocr Reviews* 21(6):671-696, 2000.
20. Reiter E, Saenger P. Premature adrenarche. *The Endocrinol* 7:85-88, 1997.
21. Ibáñez L, Potau N, Dunger D, De Zegher F. Precocious pubarche in girls and development of androgen excess. *Pediatr Endocrinol Metab* (13) suppl 5:1261-1263, 2000.
22. Speiser PW. Congenital Adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metabol Clin North America* 30(1):31-59, 2001.
23. Endoh A, Kristiansen SB, Carson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of DHEA and DHEAS in the adult human adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3558-3565, 1996.

24. Warner GL, Carter JM, Faiman C, Reyes FI, Winter JSD. Hormonal changes in girls with precocious adrenarche: a possible role for estradiol or prolactin. *J Pediatr* 92:743-747, 1978.
25. DiMartino-Nardi J. Insulin resistance in prepubertal african-american and hispanic girls with premature adrenarche: a risk factor for polycystic ovary syndrome. *TEM* 9(2):78-82, 1998.
26. Ibáñez L, Potau N, De Zagher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl* 433: 73-7, 1999.
27. Remer T, Manz F. The midgrowth spurt in healthy children is not caused by adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9):4183-4186, 2001.
28. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty : evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fert Steril* 67(5):849-855, 1997.
29. Ibáñez L, Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche : early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 84(8):2691-2695, 1999.
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* 82(7):2283-2288, 1997.

31. Teixeira RJ, Gazolla HM, Cunha SB, Bordallo MAN, Guimarães MM. Resistência à insulina na pubarca precoce-relação com os androgênios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 45(3):278-284, 2001.
32. Teixeira RJ, Silva VC, Freitas JR, Dimetz T, Cunha SB, Guimarães MM. The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14(3):257-265, 2001.
33. New MI, Gertner JM, Speiser PW. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 30(suppl):79-88, 1988.
34. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:650-667, 1985.
35. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibáñez L, Knochenhauer ES, Marcondes JAM, Mendonça BB, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser PW, Witchel S. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 183(6):1468-1474, 2000.
36. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci Usa* 92:10619-10623, 1995.
37. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1570-1574, 1999.



38. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G, Marcondes JAM, Longui CA, Leite MV, Arnhold IJP, Mendonça BB. Molecular genotyping in brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83(12):4416-4419, 1998.
39. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fert Steril* 75(4):724-730, 2001.
40. Azziz R, Zacur A. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism; screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 569-77, 1989.
41. Rittmaster RS. Treating hirutism. *The Endocrinol* 3:211-218, 1993.
42. Spritzer PM; Billaud L, Thalabard J; Kuttenn F; Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 642-645, 1990.
43. Spritzer PM; Oppermann-Lisboa K.; Mattiello S.; Lhullier F. Diagnóstico e prevalência da Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica em uma amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprodução e Climatério*, 11: 38-42, 1996.
44. Borges MF, Paula F, Nomeline MB, Tavares FS, Fonseca ER, Ferreira BP, Mendonça BB. Pubarca precoce: estudo retrospectivo clínico e laboratorial. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 44(5): 405-412, 2000.

## **ARTIGO EM PORTUGUÊS**

### **PUBARCA PRECOCE ISOLADA OU ASSOCIADA A HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA FORMA NÃO CLÁSSICA EM MENINAS: PARÂMETROS CLÍNICOS E ENDOCRINOLÓGICOS**

Solange Garcia Accetta<sup>1</sup>, Khristiane Di Domênico<sup>2,3</sup>, Clarice Gabardo Ritter<sup>1</sup>, Anelise Teichmann Ritter<sup>1</sup>, Edison Capp<sup>1,2</sup>, Poli Mara Spritzer<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e de <sup>2</sup>Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; <sup>3</sup>Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência:

Profa. Dra. Poli Mara Spritzer

Departamento de Fisiologia, UFRGS,

Rua Sarmiento Leite, 500

90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: + 55 51 3316 3671 Fax: + 55 51 3316 3453

E-mail: [spritzer@vortex.ufrgs.br](mailto:spritzer@vortex.ufrgs.br)

Este estudo teve apoio de bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) e PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

## RESUMO

O desenvolvimento clínico e hormonal de meninas com pubarca precoce durante a infância e adolescência ainda não é totalmente entendido, provavelmente isto ocorre, devido a sua origem multifatorial. **Objetivo:** Os objetivos do presente estudo foram: 1) avaliar aspectos antropométricos de crescimento e de maturação óssea numa amostra de meninas brasileiras com pubarca precoce de diferentes classes de idade e; 2) comparar se existem diferenças clínicas e hormonais entre elas quando estratificadas em pubarca precoce isolada e associada à HAC-NC. **Material e métodos:** nós avaliamos 28 meninas com pubarca precoce atendidas consecutivamente no Setor de Ginecologia Infanto-Puberal e na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os casos de puberdade precoce verdadeira e pseudo-puberdade precoce foram excluídos pelos testes convencionais. Foram avaliadas variáveis antropométricas e hormonais bem como idade óssea em todas as meninas. **Resultados:** o perfil clínico e hormonal destas meninas foi semelhante nos dois grupos exceto pela resposta ao teste do ACTH. As pacientes apresentaram-se no percentil igual ou superior a 50 em relação a estatura no momento do diagnóstico. Cerca de quarenta e três por cento apresentaram aceleração da idade óssea e não houve diferença significativa entre os 2 grupos. A prevalência encontrada para a HAC-NC na amostra estudada foi de 21,42 %. **Conclusão:** nossos resultados sugerem que a aceleração de crescimento em estatura e da maturação óssea não são manifestações progressivamente severas, porém representam manifestações clínicas comuns da pubarca precoce. O quadro clínico e hormonal de pacientes com HAC-NC e PPI são semelhantes.

**PALAVRAS-CHAVE**

Pubarca precoce, androgênios adrenais, hiperplasia adrenal congênita, maturação óssea, crescimento, adrenação

## ABSTRACT

Clinical and hormonal follow-up of precocious pubarche in girls during childhood and adolescence is still not well known, probably due to its multifactorial origin. Objective: The aims of the present study were 1) to evaluate anthropometric features and skeletal maturation in a Brazilian girls sample with precocious pubarche from different age classes and; 2) to compare clinical and hormonal profile between patients with isolated precocious pubarche and non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH). **Material and methods:** we investigated 28 girls with precocious pubarche who attended consecutively the Child and Pubertal Gynecologic Clinic and the Gynecological Endocrinology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients with central premature puberty and pseudopuberty were excluded by laboratory testing. Anthropometric and hormonal features and skeletal maturation were assessed. **Results:** clinical and hormonal characteristics of these two groups were very similar except for hormonal responses to ACTH test. Patients were on percentile 50 or higher in relation to height and forty three percent showed acceleration of skeletal maturation, without statistical difference between the groups. The prevalence of NC-CAH among patients with precocious pubarche was 21.42 %.

**Conclusion:** our results suggest that a slight acceleration on height and skeletal maturation are not progressively severe and that it is one of the clinical manifestations of precocious pubarche. Clinical and hormonal features of non-classical CAH and isolated premature pubarche (IPP) are similar.

## KEY WORDS

Precocious pubarche, adrenal androgens, non-classical congenital adrenal hyperplasia, growth, skeletal maturation, adrenarche

## INTRODUÇÃO

Pubarca precoce ou prematura é tradicionalmente definida como o surgimento de pêlos pubianos antes dos 8 anos de idade em meninas e 9 anos de idade em meninos, associado ou não aos pêlos axilares e odor pubertário apócrino, sem nenhum outro sinal de desenvolvimento puberal (1, 2, 3, 4). Condições clínicas como pubarca precoce e telarca precoce podem fazer parte de um processo de desenvolvimento puberal completo precoce, ou representar uma variante do desenvolvimento normal, no qual, encontra-se cada uma das expressões clínicas de forma isolada (5). A pubarca precoce, na maioria das vezes, representa um processo benigno chamado de Pubarca Precoce Isolada (PPI) ou adrenaarca prematura. Este processo é causado pela maturação isolada da glândula adrenal ou aumento da sensibilidade periférica aos seus hormônios (1, 4, 5).

A pubarca precoce também pode ser causada pela elevação dos hormônios androgênicos em decorrência da deficiência de enzimas adrenais, especialmente a da 21-hidroxilase (21OH) e, mais raramente, de tumores de adrenal ou ovário (6, 7, 8). A prevalência da hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC) por deficiência da 21-hidroxilase na pubarca precoce é de 0 a 40 % dependendo do grupo étnico estudado e da metodologia utilizada para o diagnóstico (3, 4, 8). O diagnóstico de pubarca precoce isolada (PPI) é de exclusão após o teste de estímulo do ACTH e exclusão de puberdade precoce verdadeira (9, 10, 11). Em relação as manifestações clínicas e hormonais da PPI e da HAC-NC não há consenso se são sempre semelhantes ou podem diferir ao longo da infância. Alguns autores consideram que os parâmetros clínicos não são capazes de discriminar estas pacientes, assim como, os níveis basais de androgênios (9). Outros autores

admitem que pode ocorrer um quadro clínico atípico, no qual há uma rápida e progressiva maturação óssea (1), assim como níveis basais de androgênios distintos.

Na pubarca precoce pode ocorrer aceleração de crescimento e da maturação óssea compatível com o estadiamento da pubarca, porém na maior parte dos casos parece não haver mudança na estatura adulta final. Por outro lado, poucos estudos avaliaram se os anos que decorreram após o início da pubarca influenciam ou não a progressão do crescimento e da maturação óssea nestas meninas (1, 3, 9,12).

Portanto, este estudo tem como objetivos 1) avaliar aspectos antropométricos, de crescimento e de maturação óssea numa amostra de meninas brasileiras com pubarca precoce de diferentes classes de idade e, 2) comparar se existem diferenças clínicas e hormonais entre elas quando estratificadas em pubarca precoce isolada e associada à HAC-NC.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Pacientes**

Vinte e oito meninas que consultaram consecutivamente no Setor de Ginecologia Infanto-Puberal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre participaram de um estudo transversal. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética local, e consentimento informado foi obtido de todas as meninas e/ou seus pais. O critério de inclusão foi o desenvolvimento de pêlos pubianos antes dos 8 anos de idade.



Os fatores de exclusão foram: presença de desenvolvimento mamário (Tanner>1), uso de medicação hormonal ou qualquer outra evidência de desenvolvimento puberal precoce incluindo teste do GnRH com resposta puberal, diagnóstico de tumor de adrenal ou ovário.

### **Avaliação clínica**

A anamnese foi completa e o exame físico avaliou peso, altura, percentil de peso e percentil de altura, índice de massa corporal (IMC), avaliação do desenvolvimento de pêlos pubianos e mamas com categorização de acordo com os estágios de Tanner e Marshall e exame da genitália externa (13, 14). Avaliação da idade óssea foi realizada através do Rx da mão e punho esquerdo e interpretado de acordo com o atlas de Greulich e Pyle (15).

Foi considerado critério para diagnóstico de HAC-NC níveis séricos de 17OHP > 12 ng/ml, uma hora após a administração intramuscular de 0,25 mg de ACTH. Diagnóstico de PPI foi realizado quando os níveis hormonais foram compatíveis com adrenaemia, porém com teste funcional de ACTH normal (16, 17).

### **Avaliação laboratorial**

As dosagens hormonais foram determinadas no laboratório de radioimunoensaio do HCPA, utilizando kits comerciais conforme especificações. FSH e LH pelo método fluoroimunoensaio (Wallac, Turku, Finlândia) (variação intra-ensaio de 6,6% e 6,7%; entre-ensaio de 10,2% e 11,0%; sensibilidade de 0,05 U/L e 0,12 U/L, respectivamente). Androstenediona, testosterona total, SDHEA, 17OHP e cortisol pelo método RIE (DPC, Los Angeles, Califórnia) (variação intra-ensaio de

4,2%, 8,5%, 5,8%, 6,8% e 7,0%; entre-ensaio de 7,8%, 10,3%, 8,0%, 8,3%, 7,9%; sensibilidade de 0,04 ng/ml, 0,04 ng/ml, 2,1 µg/dl, 0,07 ng/ml e 10,15 µg/dL, respectivamente).

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, U.S.A.)*. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão, ou mediana e amplitude quando indicado. A análise estatística foi realizada utilizando o teste t de Student ou Mann-Whitney conforme as variáveis eram paramétricas ou não. O teste do Chi-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. Foram consideradas significantes diferenças estatísticas com valor de P inferior a 0,05, usando o intervalo de confiança de 95%.

## **RESULTADOS**

Das vinte e oito pacientes com Pubarca Precoce (PP) estudadas, seis tiveram o diagnóstico de HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase e vinte e duas pacientes tiveram o diagnóstico de Pubarca Precoce Isolada (PPI). No presente estudo, a prevalência de HAC-NC foi de 21,42%.

Na tabela 1 são apresentadas as características clínicas e a idade óssea da amostra de meninas com pubarca precoce, separadas por classes de idade no momento da consulta inicial (diagnóstico). Pode-se observar que os percentis de peso no diagnóstico, com exceção da classe <4, estão acima da média de acordo com a tabela de avaliação antropométrica adaptada do *National Center for Health Statistics (NCHS)* (18). As médias do Índice de Massa Corporal (IMC) para as

últimas 3 faixas etárias apresentam-se acima da normalidade, de acordo com a tabela internacional do IMC do NCHS, sendo que 46,14% das pacientes tiveram sobrepeso ou obesidade. Pode-se verificar que todas as pacientes apresentavam-se no percentil igual ou superior a 50 em relação a estatura. As médias de desvio padrão para idade óssea em todas as idades foram menores que 2 DP. Por outro lado, consideradas individualmente, cerca de 42,9 % das meninas apresentavam aceleração da idade óssea (>2 DP). O grau de aceleração de crescimento e de maturação óssea não foi diferente entre meninas de várias classes de idade na primeira consulta, e que tinham tido pubarca em torno dos 5 anos de idade.

A tabela 2 mostra as características clínicas entre os 2 grupos PPI e HAC-NC. Observa-se que as médias de idade da pubarca, idade de diagnóstico, IMC e os percentis de peso e altura são similares nos 2 grupos.

Em relação aos estágios de Marshall e Tanner para pêlos pubianos, há predomínio do estágio 2 sobre o estágio 3, não existindo diferença significativa entre PPI e HAC-NC (77,30% e 83,30% respectivamente,  $X^2 = 1,00$ ) (tabela 3). A avaliação da idade óssea não mostrou diferença significativa entre os 2 grupos, PPI e HAC-NC, com aceleração da idade óssea em 45,50% e 33,30% respectivamente (tabela 3).

A tabela 4 mostra os valores hormonais obtidos nos 2 grupos PPI e HAC-NC. Observou-se a grande variabilidade nos níveis séricos de androgênios. Não houve diferença significativa entre os grupos para a testosterona e androstenediona. Embora não significativo, houve uma tendência do SDHEA ( $p=0,086$ ) estar aumentado no grupo de meninas com HAC-NC.

A figura 1 A e B mostra os valores individuais do teste do ACTH em meninas que tiveram o diagnóstico de HAC-NC e PPI , respectivamente. Dosagens basais de 17OHP foram mais baixos que o nível convencional ( $> 5$  ng/ml) para o diagnóstico (0,30; 0,81; 2,0; 3,60 e 4,90 ng/ml) em cinco das seis meninas com HAC-NC, e o diagnóstico somente pôde ser confirmado após o teste funcional. Os resultados da 17OHP aos 60 minutos apresentaram diferença significativa entre os dois grupos HAC-NC e PPI, o que era esperado pois foi o critério diagnóstico utilizado (tabela 4). A resposta do cortisol foi normal ao estímulo com o ACTH nas pacientes com deficiência em 21-hidroxilase porém a mediana deste grupo foi significativamente inferior a das pacientes com diagnóstico de PPI (Figura 1 C e D).

## **DISCUSSÃO**

Estudos transversais descrevendo a apresentação clínica de pacientes com pubarca precoce são escassos, em virtude da baixa prevalência desta condição clínica (9, 10, 11,12,). Mais recentemente, tem sido evidenciada uma associação entre alterações metabólicas e hiperandrogenismo em jovens com história de pubarca prematura (19, 20, 21). Embora não tenha sido o escopo do presente trabalho a avaliação destas alterações, em função da faixa etária estudada e do pequeno número de pacientes para este tipo de estudo, chamou a atenção a prevalência de obesidade e sobrepeso na amostra de meninas com pubarca precoce. Sobrepeso foi observado em 23,07% e obesidade em 23,07%, de acordo com os critérios estabelecidos por Cole e colaboradores (22). Apenas 2 meninas não puderam ser avaliadas pois tinham menos de 2 anos de idade e a tabela é recomendada para indivíduos de 2 a 18 anos. Estes percentuais são elevados

quando comparados com a prevalência esperada de 4,7 a 18,1% para sobrepeso e 0,1 a 4,0% para obesidade aos 18 anos de idade, porém a média do IMC obtida no presente estudo foi semelhante àquela descrita em estudo europeu (3). É possível que estas taxas de sobrepeso e obesidade possam representar um maior risco para desenvolver mais tarde, distúrbios metabólicos, que já foram descritos e associados com pubarca precoce (21).

No presente estudo, pode-se constatar que em todas as pacientes o percentil em relação a estatura foi superior ao esperado e cerca de 20% delas encontram-se no percentil 50 ou superior. Aceleração da idade óssea ocorreu em 42,9 % no momento do diagnóstico, semelhante aos 41,5 % descritos em outro estudo (1).

Entretanto, nenhuma diferença foi observada no padrão de crescimento e de maturação óssea quando analisado em função do tempo decorrido após o diagnóstico. Estes dados indicam que a aceleração discreta da altura e da maturação óssea, observada no presente estudo, está mais relacionada com o estadiamento da pubarca e seus níveis de androgênios do que com a evolução progressiva rápida. Estes resultados, associados aos relatos de que não há prejuízo na altura final (9, 23), permitem inferir sobre a evolução benigna da pubarca precoce na maioria dos casos.

É possível especular que alguns casos de HAC-NC tenham sido incluídos em relatos descritivos de pubarca precoce isolada, uma vez que sua avaliação diagnóstica nem sempre é sistemática. A variabilidade na prevalência e carência de estudos que avaliem a história natural da HAC-NC a partir da pubarca precoce, são fatores adicionais que interferem com o diagnóstico exato. No presente trabalho, o teste do ACTH foi realizado em todas as pacientes.

A necessidade do teste de estímulo do ACTH para o diagnóstico da HAC-NC tem seu valor discutido por alguns autores que acreditam que a dosagem basal de 17-hidroxiprogesterona seja suficiente para estabelecer a indicação do teste funcional. Para alguns autores a dosagem de 17-hidroxiprogesterona inferior a 2 ng/ml exclui o diagnóstico e a necessidade de realizar o teste do ACTH. Valores superiores a 2 ng/ml recomendariam o uso do teste. Valores basais superiores a 5 ng/ml fariam o diagnóstico de HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase, sem necessidade de realizar o teste funcional (27, 28). Para outros, o teste do ACTH deve ser realizado em todos as pacientes pois em cerca de 20% dos casos os valores basais de 17-hidroxiprogesterona podem ser normais (16, 17).

Neste estudo, 2 pacientes com HAC-NC (33 %) apresentaram níveis basais de 17-hidroxiprogesterona inferiores a 2 ng/ml e outras 3 pacientes apresentaram níveis inferiores a 5 ng/ml. Este resultado é semelhante ao encontrado por Temeck (3) e colaboradores, que descreveu cerca de 33 % de falso negativo quando somente dosagens hormonais basais eram usadas para o diagnóstico de defeito enzimático adrenal em pacientes com pubarca precoce. Apesar da resposta do cortisol ao estímulo com o ACTH nas pacientes com HAC-NC ser normal, os níveis foram inferiores quando comparados com as pacientes com PPI, confirmando estudos prévios (8,16, 17)

No presente estudo, as pacientes com PPI e HAC-NC, apresentam manifestações clínicas semelhantes. Desta forma, isto demonstra que o diagnóstico etiológico não pode ser realizado apenas com os dados clínicos e hormonais, sendo necessário a inclusão do teste do ACTH. Por outro lado, é importante salientar que as meninas com HAC-NC não apresentam maior comprometimento do crescimento

ou da maturação óssea em relação a pacientes com pubarca precoce isolada. Estudos longitudinais são necessários para avaliar aspectos metabólicos e reprodutivos das pacientes com pubarca precoce e HAC-NC.

A prevalência da HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase em pacientes com pubarca precoce não está bem estabelecida, sendo encontrada na literatura valores entre 0 a 40 % de acordo com diferentes estudos (1, 3, 4). Provavelmente, diferenças nos critérios de seleção de pacientes, nos métodos de diagnóstico e variações entre os grupos étnicos são responsáveis por esta discrepância (2, 29). Neste estudo, a prevalência encontrada de 21,42 % para a HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase em uma amostra de 28 pacientes com pubarca precoce é semelhante à observada em outros estudos em populações de pacientes com hirsutismo (17, 30).

Concluindo, os resultados sugerem que a discreta aceleração na estatura e maturação óssea tem caráter não progressivo e se constitui numa das manifestações do quadro de pubarca precoce. Por outro lado, o diagnóstico de certeza da HAC-NC só pode ser evidenciado a partir do teste de estímulo com ACTH, uma vez que algumas pacientes apresentam valores basais normais de 17-hidroxiprogesterona. Além disso, o quadro clínico de pacientes com HAC-NC é semelhante ao das meninas com PPI inclusive quanto ao grau de aceleração do crescimento e maturação óssea. A prevalência de HAC-NC observada numa amostra de meninas com pubarca precoce da região sul do Brasil é de 21,42%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endoc and Metab* 79 (2):582-589, 1994.
2. Oberfield SE, Mayes DM, Levine LS. Adrenal steroidogenic function in black and hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 70 (1):76-82, 1990.
3. Temeck JW, Pang S, Nelson C, New M. Genetic Defects of steroidogenesis in premature pubarche, *J Clin Endocrinol Metab* 64 (3):609-617, 1987.
4. Morris AH, Reiter EO, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Mayes DM.. Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 69 (4):709-715, 1989.
5. Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. *West J Med* 172:182-185, 2000.
6. Azziz R. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *The Endocrinol* 5 (4):297-303, 1995.
7. Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4431-4435, 1999.
8. New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Reviews* 7(3):331-349, 1986.



9. Ibáñez L, Viridis R, Potau Neus, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):254-257, 1992.
10. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA.. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):239-247, 1992.
11. Miller D, Emans SJ, Kohane I. Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. *J Adolesc Health* 18 (4):301-305, 1996.
12. Teixeira RJ, Gazolla HM, Cunha SB, Bordallo MAN, Guimarães MM. Resistência à insulina na pubarca precoce-relação com os androgênios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 45(3):278-284, 2001.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291, 1969.
14. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PI, Dornbush SM. Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescent. *Am J Child* 145:259-263,1991.
15. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford University Press, 1959.
16. Spritzer PM; Billaud L, Thalabard J; Kuttenn F; Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 642-645, 1990.

17. Spritzer PM; Oppermann-Lisboa K.; Mattiello S.; Lhullier F. Diagnóstico e prevalência da Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica em uma amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprodução e Climatério*, 11: 38-42, 1996.
18. Center of disease control. USA Government <http://www.cdc.gov/growthcharts>, acessado em 26/04/2002.
19. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, Zegher F. Exaggerated adrenarche and low birthweight and precocious pubarche. in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4739-4741, 1999.
20. DiMartino-Nardi J. Insulin resistance in prepubertal african-american and hispanic girls with premature adrenarche: a risk factor for polycystic ovary syndrome. *TEM* 9(2):78-82, 1998.
21. 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* 82 (7):2283-2288, 1997.
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240-1243, 2000.
23. Pang S. Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 13:173-184, 1984.
24. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Reviews* 21 (6):671-696, 2000.

25. Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. Benign premature adrenarche clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand* 72:707-711, 1983.
26. Reiter E, Saenger P. Premature adrenarche. *The Endocrinol* 7:85-88, 1997.
27. Azziz R, Zacur A. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism; screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 569-77, 1989.
28. Rittmaster RS. Treating hirsutism. *The Endocrinol* 3:211-218, 1993.
29. Speiser PW. Congenital Adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metabol Clin North America* 30 (1):31-59, 2001.
30. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowics I, Boue A, Mauvais-Jarvis P. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* :224-231, 1985.

Tabela 1

Características clínicas e idade óssea das pacientes com PP

Idade da avaliação	n	idade da pubarca	IMC	peso (%)	altura (%)	Aceleração da idade óssea (DP)	Idade óssea
< 4	2	0,41 ± 0,25	17,37 ± 2,47	37,50 ± 17,67	50,00 ± 0,00	+ 1,99 ± 0,42	1,75 ± 0,35
4-6	4	5,08 ± 0,47	19,80 ± 5,27	73,12 ± 33,62	81,25 ± 20,96	+ 1,75 ± 1,11	7,18 ± 1,13
6-8	12	5,35 ± 0,30	17,63 ± 2,48	69,58 ± 27,97	73,08 ± 15,85	+ 1,58 ± 1,72	8,22 ± 1,45
8-10	10	5,83 ± 0,62	18,53 ± 3,39	65,75 ± 29,36	69,50 ± 14,80	+ 1,86 ± 1,12	9,89 ± 1,48

Dados são apresentados com média ± desvio padrão.

Tabela 2

## Características clínicas das pacientes com PPI e HAC-NC

	PPI n = 22	HAC-NC n = 6	p
Idade da pubarca	5,07 ± 2,12	5,33 ± 1,03	0,781
Idade no diagnóstico	6,75 ± 2,21	6,86 ± 1,07	0,910
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) no diagnóstico	18,52 ± 2,71	17,23 ± 4,79	0,391
Percentil de peso no diagnóstico	70,34 ± 26,52	52,08 ± 33,77	0,170
Percentil de altura no diagnóstico	70,77 ± 17,68	73,33 ± 12,91	0,744
Desvio da idade óssea	1,90 ± 1,34	1,02 ± 1,04	0,149

Dados são apresentados com média ± desvio padrão.

Tabela 3

Estágios de Marshall e Tanner para pêlos e idade óssea  
em pacientes com PPI e HAC-NC

	PPI n = 22	HAC n = 6	$\chi^2$
P2	77,3%	83,3%	
P3	22,7%	16,7%	1,00
IO normal	54,5%	66,7%	
IO acelerada	45,5%	33,3%	0,673

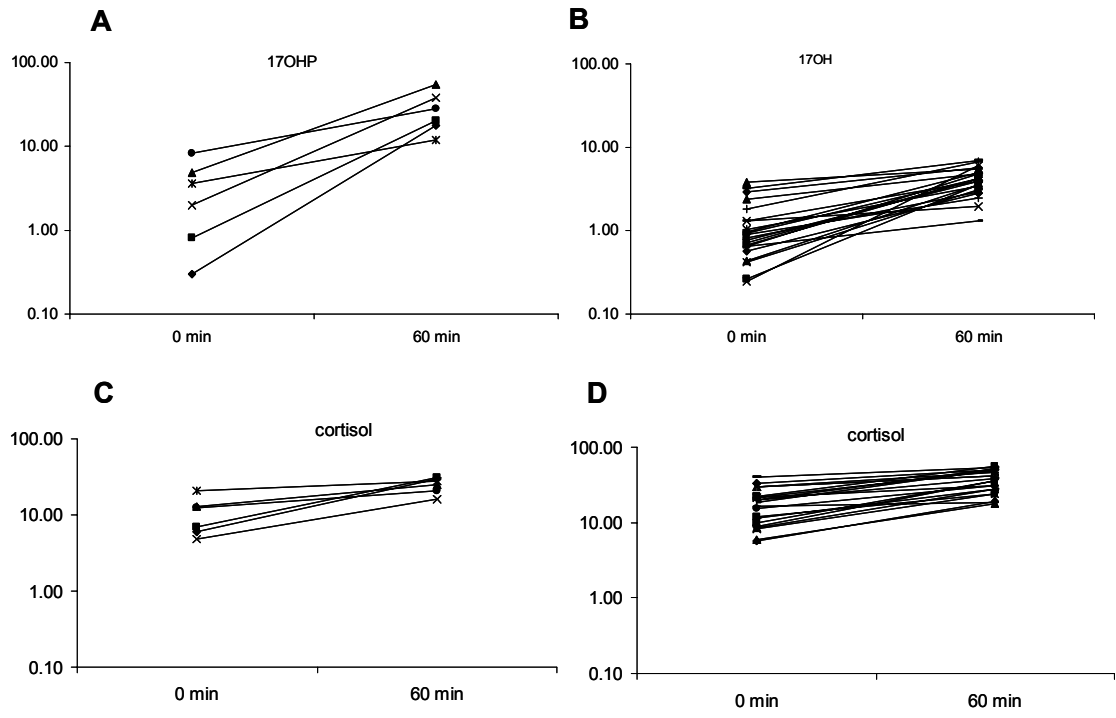
Tabela 4

Comparação do perfil hormonal entre pacientes com PPI e HAC-NC

	PPI n = 22	HAC n = 6	p
TT (ng/ml)	0,25 (0,13 – 0,31)	0,200 (0,070 – 0,362)	0,951
A (ng/ml)	0,957 ± 0,592	0,951 ± 0,519	0,983
SDHEA (ng/dl)	57,445 ± 32,360	90,450 ± 59,636	0,086
17OHP (ng/ml) 0 min	0,810 (0,688 - 1,606)	2,800 (0,202 – 6,404)	0,098
17OHP (ng/ml) 60 min	3,900 (3,221 – 4,882)	24,30 (11,870 – 45,162)	0,0002
Cortisol 0 min (µg/dl)	19,800 (14,852 – 23,246)	9,800 (4,407 – 16,992)	0,056
Cortisol 60 min (µg/dl)	38,400 (32,774 -43,837	26,250 (19,071 – 31,028)	0,044

Dados são apresentados com média ± desvio padrão ou mediana e intervalo de confiança.

Figura 1





### Figura 1

A e B - níveis séricos de 17-hidroxiprogesterona antes e após estímulo com ACTH em pacientes com diagnóstico de HAC-NC e PPI respectivamente. C e D - níveis séricos de cortisol antes e após estímulo com ACTH em pacientes com diagnóstico de HAC-NC e PPI respectivamente.

## **ARTIGO EM INGLÊS**

### **ANTHROPOMETRIC AND ENDOCRINE FEATURES IN GIRLS WITH ISOLATED PREMATURE PUBARCHE OR NON-CLASSICAL CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA**

Solange Garcia Accetta<sup>1</sup>, Khristiane Di Domênico<sup>2,3</sup>, Clarice Gabardo Ritter<sup>1</sup>, Anelise Teichmann Ritter<sup>1</sup>, Edison Capp<sup>1,2</sup>, Poli Mara Spritzer<sup>2,3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology and <sup>2</sup>Physiology, Medicine School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul and <sup>3</sup>Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence:

Poli Mara Spritzer, M.D., Ph.D.

Department of Physiology, UFRGS

Rua Sarmento Leite, 500

90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: + 55 51 3316 3671 Fax: + 55 51 3316 3453

E-mail: spritzer@vortex.ufrgs.br

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) and PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

## ABSTRACT

Clinical and hormonal follow-up of precocious pubarche in girls during childhood and adolescence is still not well known, probably due to its multifactorial origin. **Objective:** The aims of the present study were 1) to evaluate anthropometric features and skeletal maturation in a Brazilian girls sample with precocious pubarche from different ages and; 2) to compare clinical and hormonal profile between patients with isolated precocious pubarche and non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH). **Material and methods:** we investigated 28 girls with precocious pubarche who attended consecutively the Child and Pubertal Gynecologic Clinic and the Gynecological Endocrinology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients with central premature puberty and pseudopuberty were excluded by laboratory testing. Anthropometric and hormonal features and skeletal maturation were assessed. **Results:** clinical and hormonal characteristics of these two groups were very similar except for hormonal responses to ACTH test. Patients were on percentile 50 or higher in relation to height and forty three percent showed acceleration of skeletal maturation, without statistical difference between the groups. The prevalence of NC-CAH among patients with precocious pubarche was 21.42 %. **Conclusion:** our results suggest that a slight acceleration on height and skeletal maturation are not progressively severe and that it is one of the clinical manifestations of precocious pubarche. Clinical and hormonal features of NC-CAH and isolated premature pubarche (IPP) are similar.

## KEY WORDS

Precocious pubarche, adrenal androgens, non-classical congenital adrenal hyperplasia, growth, skeletal maturation, adrenarche

## INTRODUCTION

Precocious or premature pubarche is usually defined as the development of pubic hair before the age of 8 in girls and age of 9 in boys, associated or not to axillary hair and apocrine odor, and without any other sign of pubertal development (1, 2, 3, 4). Clinical conditions such as precocious pubarche or precocious telarche may be part of a complete precocious pubertal development or represent a variant of normal development, with isolated clinical manifestations (5). The precocious pubarche is often a benign process named isolated precocious pubarche (IPP) or premature adrenarche. This process is caused by isolated maturation of the adrenal gland or increased peripheral sensitivity to its hormones (1, 4, 5).

The precocious pubarche may also be caused by elevated androgen hormones due to adrenal 21-hydroxylase (21OH) enzyme deficiency, and less frequently, to adrenal or ovarian tumors (6, 7, 8). The prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH) due to 21-hydroxylase deficiency in patients with precocious pubarche range from 0-40 %, depending on the ethnic group and the methodology used for diagnosis (3, 4, 8). The diagnosis of isolated precocious pubarche (IPP) is made by exclusion of other conditions, as pseudopuberty or central precocious puberty (9, 10, 11). The clinical and hormonal manifestations of IPP and NC-CAH may not be similar and differ along childhood. Clinical parameters are not always enough to discriminate these patients, neither are basal androgens levels (9). An atypical clinical course may occur, with a rapid and progressive skeletal maturation (1), and elevation of androgen levels.

In precocious pubarche, growth acceleration and skeletal maturation may be present, but they are compatible with the stage of pubarche. In most cases it does not seem to affect the final adult height. However, few studies evaluated the influence of the time elapsed from pubarche on the progression of growth and skeletal maturation (1, 3, 9, 12).

Therefore, the aims of the present study were 1) to evaluate anthropometric features and skeletal maturation in a Brazilian girls sample with precocious pubarche from different age classes and; 2) to compare clinical and hormonal profile between patients with isolated precocious pubarche and non-classical congenital adrenal hyperplasia.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Patients**

Twenty-eight girls who attended consecutively the Child and Pubertal Gynecological Clinic and the Gynecological Endocrinology Unit, Endocrinology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre were enrolled in a cross-sectional study. The protocol was approved by the local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all children and/or their parents.

Inclusion criterium was the development of pubic hair before the age of 8 years old. Exclusion criteria were: breast development (Tanner staging > 1), use of any hormonal medication, evidence of precocious pubertal development including HRF (hormone releasing factor) test with pubertal pattern, ovarian or adrenal tumor.

## **Clinical evaluation**

Anamnesis and physical examination included: weight, height, weight and height percentiles, body mass index, scoring of pubic hair and breast development according to Marshall and Tanner, examination of external genitals (13, 14). Skeletal maturation was assessed by hand and wrist x-rays interpreted according to Greulich and Pyle (15).

NC-CAH was diagnosed by serum levels of 17-hydroxyprogesterone (17OHP) > 12 ng/ml one hour after intramuscular administration of 0.25 mg ACTH. IPP was diagnosed by serum hormonal levels compatible with adrenarche, but normal functional ACTH test (16, 17).

## **Assays**

Hormone levels were measured using the radioimmunoassay (RIA) method according to commercial kits specifications. Serum LH and FSH were measured by specific immunofluorimetric assay (Wallac, Turku, Finland) with intra- and interassay coefficients of variation (CV) of 6.7% and 6.6 %, respectively, for LH, and 11.0 % and 10.2% for FSH (with sensitivity of 0.12 U/L e 0.05 U/L, respectively). Androstenedione, total testosterone, SDHEA, 17OHP and cortisol levels were measured with the RIA method (DPC, Los Angeles, CA) with an assay sensitivity of 0.04 ng/ml, 0.04 ng/ml, 2.1 µg/dl, 0.07 ng/ml and 10.15 µg/dL, with intra- and

interassay coefficients of variation (CV) of 4.2%, 8.5%, 5.8%, 6.8%, 7.0% and 7.8%, 10.3%, 8.0%, 8.3%, 7.9%, respectively.

### **Statistical analysis**

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, U.S.A). Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median and confidence intervals. Data were considered to be significant at  $P < 0.05$ . Quantitative data were compared within groups through Student's t test for independent samples or Mann Whitney for non-Gaussian variables. In categorical variables, contingency tables and qui-square were used to determine the level of significance.

### **RESULTS**

From the twenty eight patients with precocious pubarche (PP), six presented NC-CAH and twenty-two isolated precocious pubarche (IPP). In the present study, the prevalence of NC-CAH was 21.42%.

Table 1 shows the clinical characteristics and skeletal maturation of the girls with precocious pubarche, stratified by age groups in the first visit to the clinic (at diagnosis). With exception of class  $< 4$  years, the groups showed weight percentiles and BMI above the mean, according to the table for anthropometric evaluation adapted from the National Center for Health Statistics (NCHS) (18). Forty six percent



(46.14%) of the girls were either overweight or obese. Regarding height, all patients were in the percentile 50 or above. When considered individually, around 42.9 % of the girls had some degree of acceleration in skeletal maturation (>2 SD). The degree of acceleration on growth and skeletal maturation did not differ between girls with different ages at the first visit but who have had the pubarche around 5 years-old.

Table 2 shows the comparison of clinical characteristics between IPP and NC-CAH groups. The age of pubarche, age at the diagnosis, BMI, percentiles for weight and height were similar in both groups.

There were predominance of stage 2 over stage 3 of Marshall and Tanner scoring for pubic hair, but there were not statistical difference between IPP and NC-CAH (77.30% and 83.30% respectively,  $X^2 = 1.00$ ) (table 3). Skeletal maturation did not differ between IPP and NC-CAH (45.50% and 33.30% respectively) (table 3).

Hormonal levels obtained in IPP and NC-CAH groups are showed in table 4. There was a great variability in androgen serum levels, but no statistical difference for testosterone and androstenedione levels was verified between groups. Nevertheless, a P value close to 0.05 ( $p = 0.086$ ) for DHEA-S was found, suggesting higher levels of this hormone in girls with NC-CAH.

Figure 1A and B shows individual results of ACTH test in girls with IPP and NC-CAH. Basal 17OHP was lower than the conventional cut off (> 5 ng/ml) for diagnosis (0.30; 0.81; 2.0, 3.60 and 4.90 ng/ml) in five out six patients with NC-CAH, and the diagnosis could only be confirmed after functional testing. The results of 17OHP after 60 min of ACTH administration were significantly different between IPP and NC-CAH groups, as expected since it was the diagnostic criterium used (table 4).

Cortisol levels after ACTH stimulation were normal in patients with 21-hydroxylase deficiency but the median for this group was significantly lower than in patients with IPP (Figure 1C and D).

## **DISCUSSION**

Cross-sectional studies describing clinical features in precocious pubarche are rare due to its low prevalence (9, 10, 11, 12). Recently, precocious pubarche was associated to metabolic disturbances and hyperandrogenism in young women (19, 20, 21). Evaluation of these alterations was not the aim of this work due to the age of the studied group and to the small number of patients with this condition. However, the observed number of patients with precocious pubarche who was overweight or obese was greater than expected. Overweight was observed in 23.07% and obesity in 23.07 %, according to a standard definition, established by Cole et al (22). Just two girls were not included in these criteria, since they were under 2 years old and the table is recommended for girls from 2 to 18 years old. These frequencies are elevated when compared to the expected prevalence of 4.7 to 18.1% for overweight and 0.1 to 4.0% for obesity at 18 years of age. In turn, the BMI means obtained in the present study were similar to those described in a European study (3). These overweight and obese rates may represent a higher risk to develop metabolic disturbances later in the life as were already described to be associated with precocious pubarche (21).

In the present study, the height percentile was higher in all patients than the mean of population. Moreover, according to the calculation of the expected final

height, just 20 % of them should be in the percentile 50 or above. Acceleration of the skeletal maturation was present in 42.9 % of patients, similar to 41.5 % described in another study (1). Although an acceleration of growth and skeletal maturation may occur in precocious pubarche, in most cases the expected final height is obtained (23, 24, 25, 26).

Moreover, no difference was observed in the pattern of growth and skeletal maturation when analyzed in function of the time elapsed from pubarche. These data indicate that the slight acceleration on height and on skeletal maturation observed in this study is related more to the stage of pubarche and androgen levels, than to a progressive faster evolution. The present results, together with other reports of positive results on final height (9, 23), suggest that precocious pubarche present a benign evolution in most cases.

It is possible to speculate that some cases of mild forms of NC-CAH have been included in descriptive reports of isolated precocious pubarche, since its diagnostic evaluation by ACTH test is not always systematic. The variability in the prevalence and the scarcity of studies about natural history of NC-CAH detected from cases of precocious pubarche are some additional factors that interfere with the exact diagnosis. In the present study, ACTH test was performed in all patients.

There is some controversy about the need of ACTH test for the diagnosis of NC-CAH. Some authors pretend that basal 17OHP levels lower than 2 ng/ml exclude the diagnosis and the need to perform ACTH stimulation while 17OHP levels higher than 5 ng/ml confirm the diagnosis of NC-CAH. Only when 17OHP levels are between 2 and 5 ng/ml the ACTH test would be need to the diagnosis of NC-ACH

(27, 28). To others, the ACTH test should be performed in all patients, since in around 20 % of cases the basal levels of 17-hydroxiprogesterone may be normal (16, 17). In our study, two patients showed basal 17OHP levels lower than 2 ng/ml and 3 others presented 17OHP levels lower than 5 ng/ml. This result is similar to that found by Temeck and cols. (3), who described a 33 % false-negative when only basal hormonal dosages are used for the diagnosis of adrenal enzymatic defects in patients with precocious pubarche. Despite the normal cortisol response to ACTH stimulation in patients with NC-ACH, cortisol levels were lower when compared to those from patients with IPP, confirming data described in previous studies (8, 16, 17). In the present study, IPP and NC-CAH patients presented similar clinical manifestations. Therefore, it indicates that etiologic diagnosis is not possible using only clinical and hormonal data that not include the ACTH test. On the other hand, it is important to emphasize that growth and skeletal maturation of girls with NC-CAH seems not to be more severe than in patients with isolated precocious pubarche. Longitudinal studies are needed to evaluate later metabolic and reproductive features in patients with NC-CAH and IPP.

The prevalence of NC-CAH in patients with precocious pubarche is still not well established with a wide range in the literature, from 0 and 40 % (1, 3, 4). These variations are probably due to differences in the selection of patients, diagnostic methods and ethnic groups (2, 29). In our study, the prevalence was 21.42 % for 21-hydroxilase deficiency NC-CAH in a sample of 28 girls with precocious pubarche. Similar prevalence was observed in studies with hirsute patients (17, 30).

In conclusion, our results suggest that a slight acceleration on height and skeletal maturation are not progressively severe and that it is one of the clinical manifestations of precocious pubarche. In turn, the diagnosis of NC-CAH is only possible using the ACTH test, since some patients will have normal basal 17OHP levels. The prevalence of this condition, in our sample, in South Brazil is 21.42%. Finally, the clinical features of NC-CAH are similar to that of girls with IPP, including growth and skeletal maturation.

## REFERENCES

1. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endoc and Metab* 79 (2):582-589, 1994.
2. Oberfield SE, Mayes DM, Levine LS. Adrenal steroidogenic function in black and hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 70 (1):76-82, 1990.
3. Temeck JW, Pang S, Nelson C, New M. Genetic Defects of steroidogenesis in premature pubarche, *J Clin Endocrinol Metab* 64 (3):609-617, 1987.
4. Morris AH, Reiter EO, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Mayes DM.. Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 69 (4):709-715, 1989.
5. Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. *West J Med* 172:182-185, 2000.
6. Azziz R. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *The Endocrinol* 5 (4):297-303, 1995.
7. Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4431-4435, 1999.
8. New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Reviews* 7(3):331-349, 1986.

9. Ibáñez L, Viridis R, Potau Neus, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):254-257, 1992.
10. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA.. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (2):239-247, 1992.
11. Miller D, Emans SJ, Kohane I. Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. *J Adolesc Health* 18 (4):301-305, 1996.
12. Teixeira RJ, Gazolla HM, Cunha SB, Bordallo MAN, Guimarães MM. Resistência à insulina na pubarca precoce-relação com os androgênios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 45(3):278-284, 2001.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291, 1969.
14. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PI, Dornbush SM. Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescent. *Am J Child* 145:259-263,1991.
15. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford University Press, 1959.
16. Spritzer PM; Billaud L, Thalabard J; Kuttenn F; Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 642-645, 1990.

17. Spritzer PM; Oppermann-Lisboa K.; Mattiello S.; Lhullier F. Diagnóstico e prevalência da Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica em uma amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprodução e Climatério*, 11: 38-42, 1996.
18. Center of disease control. USA Government <http://www.cdc.gov/growthcharts>, acessado em 26/04/2002.
19. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, Zegher F. Exaggerated adrenarche and low birthweight and precocious pubarche. in adolescent girls born mall for estacional Age. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12):4739-4741, 1999.
20. DiMartino-Nardi J. Insulin resistance in prepubertal african-american and hispanic girls with premature adrenarche: a risk factor for polycystic ovary syndrome. *TEM* 9(2):78-82, 1998.
21. 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* 82 (7):2283-2288,1997.
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: internacional survey. *BMJ* 320:1240-1243, 2000.
23. Pang S. Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 13:173-184, 1984.
24. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Reviews* 21 (6):671-696, 2000.



25. Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. Benign premature adrenarche clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand* 72:707-711, 1983.
26. Reiter E, Saenger P. Premature adrenarche. *The Endocrinol* 7:85-88, 1997.
27. Azziz R, Zacur A. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism; screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 569-77, 1989.
28. Rittmaster RS. Treating hirsutism. *The Endocrinol* 3:211-218, 1993.
29. Speiser PW. Congenital Adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metabol Clin North America* 30 (1):31-59, 2001.
30. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowics I, Boue A, Mauvais-Jarvis P. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* :224-231, 1985.

Table 1

Clinical features and skeletal maturation of patients with PP

Age at evaluation	n	Age of pubarche	BMI	Weight (%)	Height (%)	Acceleration of skeletal maturation (SD)	Skeletal maturation
< 4	2	0.41 ± 0.25	17.37 ± 2.47	37.50 ± 17.67	50.00 ± 0.00	+ 1.99 ± 0.42	1.75 ± 0.35
4-6	4	5.08 ± 0.47	19.80 ± 5.27	73.12 ± 33.62	81.25 ± 20.96	+ 1.75 ± 1.11	7.18 ± 1.13
6-8	12	5.35 ± 0.30	17.63 ± 2.48	69.58 ± 27.97	73.08 ± 15.85	+ 1.58 ± 1.72	8.22 ± 1.45
8-10	10	5.83 ± 0.62	18.53 ± 3.39	65.75 ± 29.36	69.50 ± 14.80	+ 1.86 ± 1.12	9.89 ± 1.48

Data is presented as mean ± SD.

Table 2

Clinical features and skeletal maturation of patients with NC-CAH and IPP

	IPP	NC-CAH	p
	n = 22	n = 6	
Age of pubarche	5.07 ± 2.12	5.33 ± 1.03	0.781
Age at diagnosis	6.75 ± 2.21	6.86 ± 1.07	0.910
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) at diagnosis	18.52 ± 2.71	17.23 ± 4.79	0.391
Weight percentile at diagnosis	70.34 ± 26.52	52.08 ± 33.77	0.170
Height percentile at diagnosis	70.77 ± 17.68	73.33 ± 12.91	0.744
Deviation of skeletal maturation	1.90 ± 1.34	1.02 ± 1.04	0.149

Data is presented as mean ± SD

Table 3

Marshall and Tanner stages for pubic hair and skeletal maturation

	IPP	NC-CAH	$\chi^2$
	n = 22	n = 6	
P2	77.3%	83.3%	
P3	22.7%	16.7%	1.00
IO normal	54.5%	66.7%	
IO accelerated	45.5%	33.3%	0.673

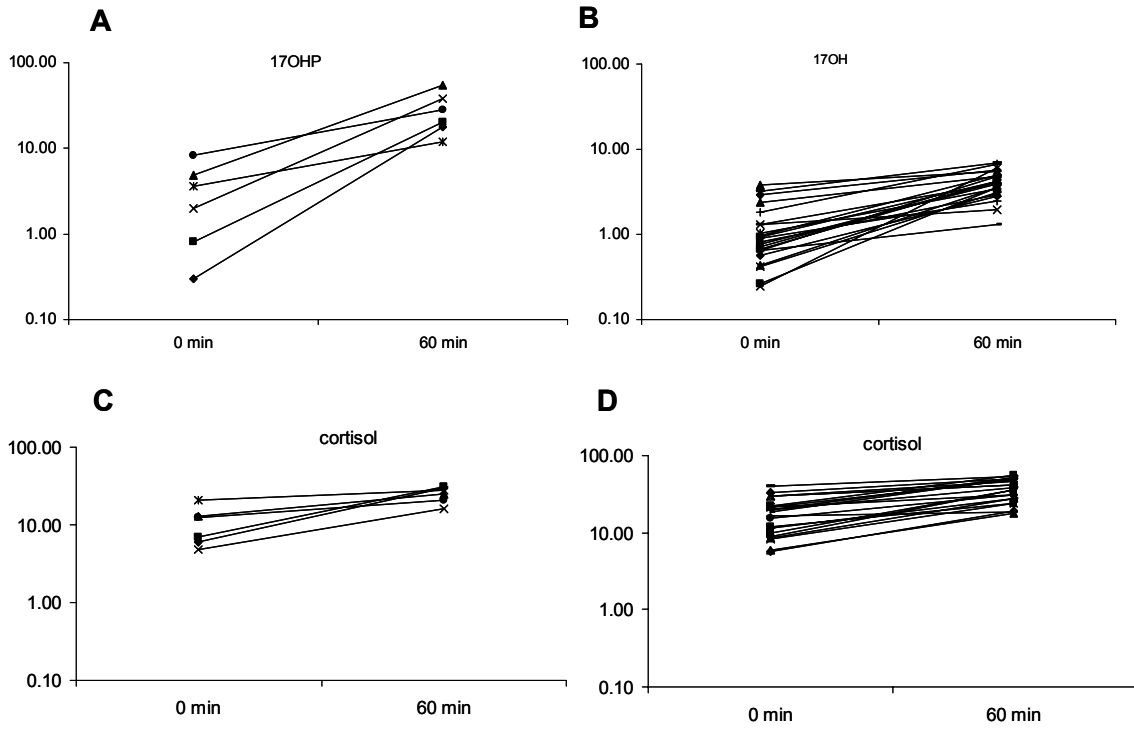
Table 4

Comparison of hormonal profile of patients with NC-CAH and IPP

	IPP n = 22	NC-CAH n = 6	p
TT (ng/ml)	0.25 (0.13 – 0.31)	0.200 (0.070 – 0.362)	0.951
A (ng/ml)	0.957 ± 0.592	0.951 ± 0.519	0.983
SDHEA (ng/dl)	57.445 ± 32.360	90.450 ± 59.636	0.086
17OHP (ng/ml) 0 min	0.810 (0.688 - 1.606)	2.800 (0.202 – 6.404)	0.098
17OHP (ng/ml) 60 min	3.900 (3.221 – 4.882)	24.30 (11.870 – 45.162)	0.0002
Cortisol 0 min (µg/dl)	19.800 (14.852 – 23.246)	9.800 (4.407 – 16.992)	0.056
Cortisol 60 min (µg/dl)	38.400 (32.774 -43.837)	26.250 (19.071 – 31.028)	0.044

Data is presented as mean ± SD or median and confidence intervals.

Figure 1



### Legend figure 1

17-hidroxiprogesterona serum levels basal and after ACTH stimulation in NC-CAH and IPP patients (A and B, respectively). Basal and after ACTH stimulated cortisol serum levels in NC-CAH and IPP patients (C and D, respectively).

## ANEXO A

### CONSENTIMENTO INFORMADO AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO DE UM PROJETO DE PESQUISA

NOME DO ESTUDO: Pubarca precoce isolada e associada a hiperplasia adrenal congênita tardia: parâmetro clínicos, metabólicos e endocrinológicos  
NÚMERO DO PROTOCOLO: INSTITUIÇÃO: UFRGS  
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Solange Garcia Accetta  
TELEFONE para contato: 316 8117  
NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

O trabalho, ao qual estamos convidando a participação de sua filha, refere-se ao estudo das condições clínicas e avaliações de laboratório, como : Rx da mão e punho, punção venosa (exame de sangue) para dosagem de hormônios com o objetivo de auxiliar no diagnóstico de causa do surgimento dos pêlos pubianos antes dos 8 anos de idade( Pubarca Precoce).

Exames estes realizados habitualmente em serviços especializados como o nosso. Além disso , o acompanhamento clínico sistemático a cada três meses, permitirá a compreensão da evolução habitual destes casos. O objetivo do trabalho é conhecer melhor as manifestações clínicas deste evento e a partir desta análise determinar quais as meninas que precisarão necessariamente de intervenção médica (tratamento).

Embora a maioria das meninas com pubarca precoce tenha bom desenvolvimento puberal alguns profissionais demonstraram que alguns grupos de meninas se beneficiam com a atendimento sistemático (rotineiro) mais freqüentemente, inclusive algumas com tratamento medicamentoso.

A equipe médica permanece comprometida com as condutas habituais de tratamento vigentes, sempre que for necessário. Nenhuma medicação nova será administrada.

Durante a realização deste estudo e a publicação de resultados será mantido total sigilo quanto a identificação de todas as meninas envolvidas.

Pela importância deste estudo solicitamos sua colaboração e nos colocamos a disposição para maiores esclarecimentos.

Declaro ter lido as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Assinando este documento, tomo parte voluntariamente no presente estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente



## ANEXO B

### PROTOCOLO DE PUBARCA PRECOCE ISOLADA:

Unidade de Endocrinologia Ginecológica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

#### 1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME:	REGISTRO:		
COR:	ETNIA:	DN: / /	IDADE:
D.CONSULTA: //			
ENDEREÇO:	FONE:	ENCAMINHADA POR:	

#### 2. HDA:

#### 3. PPS:

#### 4. REVISÃO DOS SISTEMAS:

PARTO: ( a )normal (b) fórceps (c) cesárea **PESO ao nascer: g** ID.GESTAC.: AMAM.: meses  
USO DE HORMÔNIOS, DROGAS OU CREMES NA AMAMENTAÇÃO: (a)não (b)sim:  
CEFALÉIA:(a)não (b)sim ALT. VISUAIS: (a)não (b)sim DOR ABDOMINAL: (a)não (b)sim  
SANGRAMENTO VAGINAL: (a)não (b)sim SINTOMAS DE DISTÚRBO DE TIREÓIDE: (a)não (b)sim  
PUBARCA: anos

#### 5. HISTÓRIA FAMILIAR:

MENARCA DA MÃE: IRMÃ 1: IRMÃ 2: AVÓ MAT: AVÓ PAT:  
HIRSUTISMO FAM.: (a)não (b)sim INFERTILIDADE FAM.: (a)não (b)sim DM FAM.: (a)não (b)sim OUTROS:  
ALTURA DA MÃE: ALTURA DO PAI: ALTURA ALVO: ALTURA PELA TABELA:

#### 6. EXAME FÍSICO:

PESO: Kg (perc ) ALTURA: cm (perc) PELE:(a) normal (b)manchas café com leite:  
TIREÓIDE: (a)normal (b)alterada MAMAS:(DIREITA):Tanner: (ESQUERDA):Tanner: TANNER PÊLOS:  
ABDOME: (a)normal (b)alterado:\_\_\_\_\_ VULVA:\_\_\_\_\_ CLITÓRIS: (a)normal (b)umentado:\_\_\_cm

HÍMEN: (a)íntegro (b)roto (c)duvidoso MUCOSAS: (a)atrófica (b)estrogenizada

**7. EXAMES COMPLEMENTARES**

**RAIO X MÃOS E PUNHOS PARA IDADE ÓSSEA: (DATA: // )**

idade cronológica: \_\_\_\_\_ meses      idade óssea: \_\_\_\_\_ meses      desvio-padrão: \_\_\_\_\_  
 Diferença: \_\_\_\_\_ meses    ou \_\_\_\_\_ dp      conclusão: (a)aceleração  $\geq 2dp$     (b)retardo  $\geq 2dp$  © normal

**SANGUE: (DATA: // )**

<b>17OHP ( ng/ml)</b>	<b>0':</b>	<b>60' após cortrosina:</b>
<b>cortisol (mcg/dl)</b>	<b>0':</b>	<b>60' após cortrosina:</b>
<b>androstenediona ( ng/ml):</b>	<b>DHEA: (ng/ml):</b>	<b>SDHEA: (mcg/dl):</b>
<b>LH (mUI/ml) 0':</b>	<b>30':</b>	<b>60':</b>
<b>FSH (mUI/ml) 0':</b>	<b>30':</b>	<b>60':</b>
<b>Testosterona total (ng/ml (ng/ml):</b>		

**PUBARCA:** -----anos **TELARCA:** \_\_\_\_anos **MENARCA:** \_\_\_\_anos

**8. DIAGNÓSTICO:**

INICIAL:

FINAL:

**9. RECONSUTAS:**

DATA: \_\_/\_\_/\_\_ IDADE: \_\_a \_\_m P: \_\_kg A: \_\_cm TANNER: Md \_\_ Me \_\_ Pêlos: P \_\_

RECONSULTA: \_\_/\_\_/\_\_

DATA: \_\_/\_\_/\_\_ IDADE: \_\_a \_\_m P: \_\_kg A: \_\_cm TANNER: Md \_\_ Me \_\_ Pêlos: P \_\_