

14 Puberdade e seus distúrbios

Ana Aguiar e C. Calhaz Jorge

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é o período de transição da infância para a adolescência, marcado pelo desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, surto de crescimento acelerado, alterações comportamentais e aquisição da capacidade reprodutiva. É um período dinâmico e complexo de alterações endócrinas várias que irão ser abordadas neste capítulo apenas na perspectiva do sexo feminino.

A idade da puberdade normal tem uma grande variação considerando-se, de um modo geral, que ela tem o seu início entre os 8 e os 13 anos com a média em torno dos 10,5 anos. Parte desta variação fisiológica está relacionada com factores genéticos e ambientais. É aceite a importância da raça neste domínio, tal como é reconhecido que a puberdade ocorre mais cedo em raparigas cuja mãe teve a menarca em idades precoces e em raparigas que nasceram com baixo peso ou que tiveram excesso de ganho de peso ou obesidade nos primeiros anos de vida¹. O uso de diferentes marcos para a definição temporal da puberdade é também um factor que justifica alguma da variação apontada². Os mais utilizados desses marcos são os estádios de Tanner³ e a idade da menarca. No primeiro caso, aceita-se que o estágio 2 (aparecimento do botão mamário) corresponde ao início do processo pubertário e, de acordo com os dados publicados por Marshall e Tanner (1969), 95% das raparigas atingem aquele estágio entre os 8 e os 13 anos. Há que ter presente que a acuidade da identificação do botão mamário é vari-

ável com o método usado (apenas inspecção ou também palpação) e que essa identificação se pode tornar difícil na presença de obesidade. Os estudos populacionais baseiam-se habitualmente na idade da menarca, mas mesmo esse episódio tem registo mais fiável quando é efectuado de modo prospectivo. Estudos vários, na Europa e EUA, mostraram uma diminuição progressiva da idade da menarca desde o final do século XIX até meio do século XX^{4,5}. Essa evolução tem sido atribuída a melhorias na saúde, na alimentação e nas condições de vida em geral. Não existe concordância sobre se tal tendência se manteve entre meados e o final do século XX⁶.

O factor iniciador da puberdade permanece um mistério embora se considere que resulta de uma complexa inter-relação entre factores genéticos e nutricionais, com repercussão sobre neurotransmissores e hormonas.

2. ASPECTOS NEUROENDÓCRINOS

Em termos endócrinos, a puberdade na nossa espécie é caracterizada por dois processos: a produção de androgénios pelas glândulas supra-renais (adrenarca) e a activação do eixo hipotálamo-hipófise-gónada (HHG) (gonadarca).

São numerosas as evidências que apoiam que se trata de dois fenómenos independentes: em casos de aparecimento de pêlos púbicos e axilares antes dos oito anos (adrenarca prematura), não existe precocidade da gonadarca; em caso de hipogonadismo, seja

hipergonadotrófico (como a disgenesia gonadal) seja hipogonadotrófico (por exemplo, síndrome de Kallmann), não há gonadarca mas a adrenerca ocorre como habitualmente; em casos de puberdade precoce (PP) verdadeira a adrenerca ocorre depois da gonadarca. Adrenerca é, portanto, a designação atribuída ao aumento da secreção de androgénios a partir da zona reticular do córtex supra-renal. É acompanhada por alterações nas estruturas pilosebáceas (associadas a desenvolvimento de acne e de odor corporal), por um surto de crescimento transitório e pelo aparecimento de pêlos axilares e púbicos, mas sem desenvolvimento sexual. Chegou a ser sugerido que a activação da secreção de androgénios pelas supra-renais pudesse constituir o fenómeno responsável pelo despoletar da puberdade. No entanto, as informações disponíveis são mais no sentido de que a activação das supra-renais é um fenómeno progressivo, com início anos antes, e que a adrenerca clínica apenas reflecte o facto de os androgénios terem atingido níveis suficientes para produzirem alterações somáticas⁷.

A primeira evidência química da puberdade é, compreensivelmente, um aumento na produção e libertação de desidroepiandrosterona (DHEA) e respectivo sulfato (DHEA-S) pelas glândulas supra-renais. Esse aumento inicial é detectado habitualmente entre os sete e nove anos de idade, seguindo-se um aumento progressivo para os níveis adultos. Não se conhecem os factores que regulam a adrenerca mas ela não parece estar sob controlo directo de hormona adreno-corticotrófica (ACTH) ou gonadotrofinas.

A gonadarca, que ocorre anos mais tarde, relaciona-se com a activação da produção de hormonas esteróides sexuais. Na segunda metade da vida fetal e logo após o nascimento a secreção de hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) mantém-se elevada mas diminui durante a primeira infância e é praticamente ausente até à puberdade, apesar da inexistência de qualquer retrocontrolo por esteróides sexuais. Este

período de quiescência do eixo gonadotrófico durante a infância está ligado a uma inibição central da secreção de GnRH. Os mecanismos que levam à libertação dessa inibição, e consequente efeito estimulante sobre o eixo HHG por ocasião do início da puberdade, continuam a ser desconhecidos embora tenham sido apontados alguns dos intervenientes.

Assim, há dados que indicam que a activação da secreção de GnRH possa ser regulada por vias inibidoras e estimuladoras onde se incluem vias de comunicação transinápticas e glianeuronais⁸. À medida que são activadas redes neuronais que usam aminoácidos excitatórios ou o péptido kisspeptina há redução da actividade dos neurónios que usam neurotransmissores inibitórios como o ácido γ -aminobutírico⁹ (GABA) ou o neuropéptido Y¹⁰. Estudos recentes sugerem que remodelações estruturais dos neurónios produtores de GnRH podem ter um papel importante no início da puberdade¹¹.

Por outro lado, péptidos produzidos por tecidos periféricos, como a hormona leptina, derivada dos adipócitos, parecem integrar este processo complexo, actuando, eventualmente, como sinal de que as reservas energéticas são adequadas para manter, completar e possivelmente mesmo iniciar a puberdade. A leptina aumenta durante a infância até ao início da puberdade e há uma relação directa entre os seus níveis e a idade da menarca¹². A relação entre a maturação pubertária e a massa adiposa é posta em evidência não só pelo reconhecimento generalizado de que as crianças obesas iniciam a puberdade mais cedo do que as magras, mas também pelos estudos de Frisch que teorizam que é indispensável uma massa adiposa crítica (cerca de 17% do peso corporal) para que ocorra a menarca sendo necessária uma proporção ainda maior (22% do peso corporal) para a manutenção da capacidade reprodutiva¹³.

Foram também encontrados novos genes envolvidos na migração dos neurónios de

GnRH e genes envolvidos na regulação do eixo HHG, realçando-se a importância do sistema de hormonas kisspeptinas/Gpr-54 no controlo modulador do eixo gonadotrófico na puberdade tendo-lhe sido atribuído um papel directo na síntese e libertação de GnRH¹⁴. Mutações do gene Gpr-54 (no cromossoma 19p13.3) causam no modelo em cobaia e no humano uma situação de ausência de puberdade (hipogonadismo hipogonadotrófico [HH]), de transmissão autossómica recessiva, havendo evidências da necessidade da sua normalidade para o processamento e secreção de GnRH¹⁵.

Sejam quais forem os mecanismos subjacentes, o aumento na frequência e amplitude dos pulsos de GnRH e um aparente aumento da sensibilidade hipofisária a este péptido levam a um incremento da produção de hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteino-estimulante (LH) pela hipófise anterior. Inicialmente, os pulsos mais intensos de GnRH ocorrem durante a noite. Também os pulsos de LH e FSH do início da puberdade são apenas durante o sono não-REM mas, com o tempo, progridem para a existência ao longo de todo o dia. A LH é a gonadotrofina predominante na puberdade. E não aumenta apenas pelo seu nível imunologicamente mensurável; há também um aumento proporcionalmente superior da LH biologicamente mais potente, por alteração no padrão de glicosilação da molécula¹⁶. A LH estimula a produção de androstenediona e testosterona pelas células da teca. A FSH estimula a aromatização dos androgénios pelas células da granulosa com a consequente síntese de estrogénios e a foliculogénese. Os ciclos menstruais pós-menarca são inicialmente anovulatórios; os picos ovulatórios de LH em resposta aos níveis de estradiol surgem mais tarde na puberdade.

Os mecanismos exactos da reactivação do eixo gonadotrófico permanecem imprecisos, tendo sido recentemente postos em evidência numerosos mecanismos neuroen-

dócrinos de regulação a nível hipotalâmico. Distinguem-se vários tipos:

- O sistema glutaminérgico que funciona como estimulador das células produtoras de GnRH a nível hipotalâmico. Durante a puberdade foi demonstrada uma neurotransmissão de tipo glutaminérgico aumentada indutora da estimulação da produção de GnRH.
- O sistema GABAminérgico (GABA) que intervém através da activação de receptores específicos (receptor GABA_A). Tem um papel inibitório sobre os neurónios secretores de GnRH durante o período pré-pubertário. Na altura da puberdade essa acção inibitória diminui.
- As células glias regulam a secreção de GnRH por intermédio dos factores de crescimento transformador (TGF) tipo α e β , factor de crescimento epidérmico (EGF) e neuregulina (NRG).
- Na regulação neuroendócrina também intervém outros sinais estimulatórios ou inibitórios como o neuropéptido Y, a melatonina, as catecolaminas, a serotonina, a galanina.

Durante a puberdade a concentração de hormona do crescimento (GH) circulante aumenta de forma muito intensa. Por estimulação pela GH, por volta dos 10 anos de idade, os níveis circulantes de factor de crescimento «insulina-like» (IGF-I) começam a elevar-se e atingem um pico aquando da velocidade máxima de crescimento durante a puberdade. A diminuição dos níveis da proteína 1 de transporte de IGF-I (IGFBP-1) durante a puberdade, contribui para uma maior fracção metabolicamente activa de IGF-I.

3. ASPECTOS CLÍNICOS DA PUBERDADE NORMAL

As alterações físicas seguem-se às modificações hormonais. Sob o ponto de vista do biótipo, a puberdade normal consiste numa progressão, em sequência ordenada, de processos que se

prolonga, em média, por um período de 4,5 anos (entre 1,5 e 6 anos)¹⁷:

- Crescimento somático acelerado.
- Maturação dos caracteres sexuais primários (gónadas e genitais).
- Aparecimento dos caracteres sexuais secundários.
- Menarca.

Embora não sejam as alterações que ocorrem em primeiro lugar, são os caracteres sexuais secundários que marcam clinicamente o início da puberdade. Se bem que a sua progressão constitua um contínuo e não uma sucessão de surtos ou degraus,

é habitual definir níveis ou estádios na sua evolução. O sistema habitualmente utilizado é o proposto por Marshall e Tanner³ e a sequência de modificações é comumente referida como os «estádios de Tanner». Estes, no sexo feminino, baseiam-se na avaliação do desenvolvimento mamário ou telarca (dimensões mamárias e contornos areolares) e da pilosidade púbica (muitas vezes designada por pubarca). Trata-se de uma escala de cinco estádios em que o estágio 1 é o pré-pubertário, o estágio 2 representa o início da puberdade e o estágio 5 é o de desenvolvimento adulto (Fig. 1).

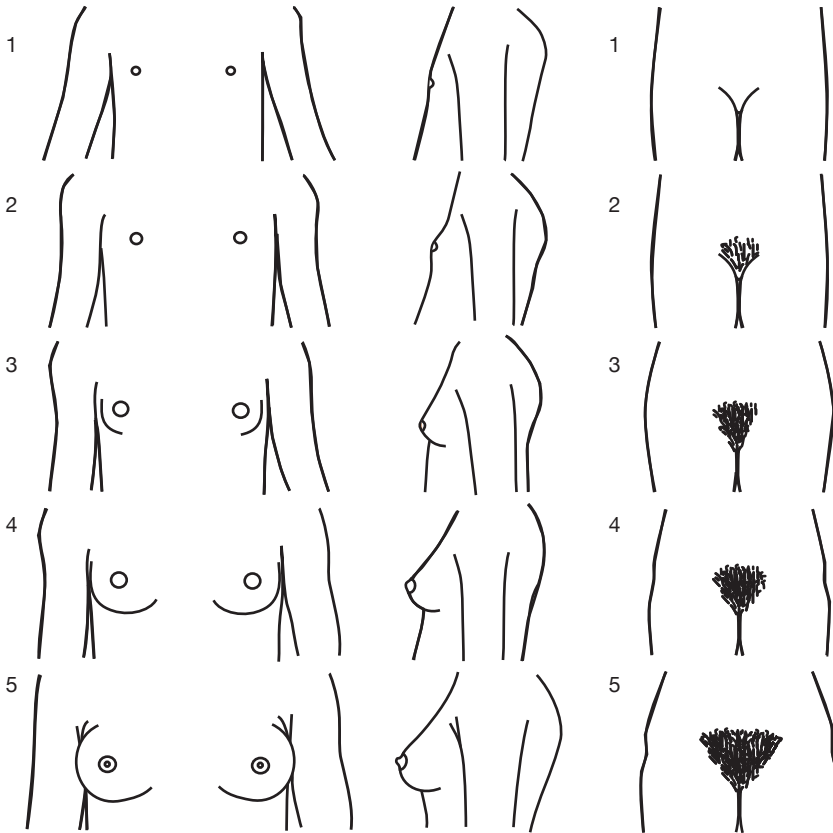


Figura 1. Estádios de Tanner.

O primeiro sinal da puberdade é, em cerca de 80% das raparigas, o aparecimento de tecido mamário palpável subareolar. Para as restantes, o primeiro sinal é o surgimento de pêlos púbicos.

3.1. CRESCIMENTO

O surto de crescimento nas raparigas atinge o seu pico cerca de dois anos após o aparecimento do botão mamário e entre 0,5 e 1 ano antes da menarca¹⁸. Traduz-se num aumento de 6 a 11 cm na altura. Resulta da acção concertada de hormona de crescimento, IGF-I e esteróides sexuais. Os androgénios supra-renais não estão envolvidos (doentes com doença de Addison têm um padrão normal de crescimento pubertário). O factor primordial parece ser o IGF-I¹⁹ mas as hormonas sexuais têm também acção directa positiva sobre o crescimento ósseo. E são também estas hormonas que, contribuindo para o encerramento das cartilagens de conjugação, limitam a altura final atingida. Aparentemente, os estrogénios são o esteróide sexual mais importante no crescimento pubertário, quer em raparigas quer em rapazes²⁰. Aproximadamente 17-18% da altura em adulto deve-se ao crescimento na puberdade²¹.

3.2. MENARCA

A menarca ocorre tipicamente durante a fase de desaceleração do crescimento linear, isto é, 6 a 12 meses após o pico máximo de crescimento, e em média 2,5 anos após o início da puberdade^{3,18,22}, usualmente entre os estádios 3-4 do desenvolvimento dos pêlos púbicos e 4-5 do desenvolvimento mamário.

Os períodos menstruais são geralmente irregulares, assim como a ovulação durante os primeiros 12 a 18 meses e ocasionalmente até três a quatro anos. A progressão para ciclos ovulatórios é temporalmente mais longa quando a idade da menarca é mais avançada; de facto, quando a menarca ocorre depois dos 13 anos, apenas cerca de

metade das jovens irá ovular regularmente nos 4,5 anos seguintes²³. Nas adolescentes, a anovulação é responsável por cerca de 80% das hemorragias uterinas disfuncionais.

Embora estejam descritos casos de gravidez antes da menarca, a capacidade reprodutiva correspondente à da fase reprodutiva da vida habitualmente só é atingida após o completar do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

4. PUBERDADE ANORMAL

Várias entidades patológicas podem resultar em desenvolvimento pubertário precoce, tardio ou ausente. Embora muitos casos de precocidade sexual e alguns de puberdade tardia possam ser constitucionais, é indispensável excluir situações patológicas subjacentes, eventualmente corrigíveis.

4.1. PUBERDADE PRECOCE

É definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade nas raparigas, o que corresponde a mais de dois desvios-padrão abaixo da média. Tem uma prevalência estimada de cerca de 0,2%^{24,25}.

A PP pode classificar-se conforme se indica no quadro 1.

O desenvolvimento sexual precoce resulta de uma exposição prematura dos tecidos aos esteróides sexuais seja qual for a sua fonte. Em pelo menos 50% dos casos as manifestações de precocidade sexual regridem ou deixam de progredir não sendo necessária qualquer terapêutica²⁶. A probabilidade de se estar perante uma situação patológica aumenta se houver desenvolvimento sexual em crianças muito novas ou se houver um desenvolvimento contra-sexual, isto é, virilização.

O mecanismo mais comum da PP progressiva é a activação precoce da secreção pulsátil de GnRH (dependente das gonadotrofinas ou PP central) que pode resultar de tumores

Quadro 1. Classificação da puberdade precoce

- Dependente das gonadotrofinas – central (verdadeira)
 - Estimulação precoce do eixo HHG
 - Idiopática – a mais frequente.
 - Associada a lesão do sistema nervoso central (SNC).
- Independente das gonadotrofinas – periférica (pseudopuberdade precoce)
 - A fonte de esteróides sexuais pode ser
 - Endógena ou exógena
 - Gonadal ou extragonadal
- Puberdade precoce incompleta – variantes benignas de desenvolvimento pubertário precoce
 - Telarca prematura
 - Adrenarca prematura
 - Menarca prematura

ou lesões hipotalâmicas mas que em grande parte dos casos permanece inexplicada (74% segundo Stein²⁷). As situações de PP periférica (PPP) têm sempre patologia subjacente e tendem a condicionar uma puberdade atípica com perda da sincronização dos acontecimentos pubertários. As variantes benignas de PP são relativamente comuns.

Nas raparigas, é mais difícil fazer a distinção das categorias de PP pelo exame físico. O teste inicial para avaliação da PP é a avaliação da idade óssea através de radiografia da mão e punho esquerdos. Na PP central (PPC), a idade óssea será invariavelmente avançada; na apresentação inicial da PPP pode ser normal. O exame *gold standard* para o diagnóstico de PPC é o teste de estimulação com GnRH. O teste de estimulação com GnRH é realizado através da administração de 2,5 µg/kg de peso (até um máximo de 100 µg) de GnRH, ev. ou sc.; os níveis séricos de FSH e LH são medidos antes e 20 (ou 30) e 60 minutos após a injeção. A interpretação dos resultados deste teste não é linear mas, se a criança tem uma PP central, o eixo HH estará activado e constatar-se-ão níveis de FSH e LH duas a três vezes superiores aos de base²⁸. Para outros autores, valores de pico de LH > 8 IU/l são diagnósticos de PPC²⁹⁻³¹. É tam-

bém relevante comparar o rácio LH/FSH após o teste de estimulação, sendo uma resposta com predominio de LH (LH/FSH > 2) indicadora de puberdade central^{32,33}. Doseamentos ao acaso de níveis LH através de metodologias ultrasensíveis podem constituir um instrumento de rastreio útil para detectar PPC. Assim, níveis de LH ≥ 0,3 IU/l determinados recorrendo a LH-ICMA (*immunochemiluminometric assay*) são fortemente sugestivos de PPC^{31,34}.

4.1.1. PUBERDADE PRECOCE CENTRAL – DEPENDENTE DAS GONADOTROFINAS

A PP verdadeira é sempre uma precocidade isossexual, isto é, o desenvolvimento é adequado ao sexo e a idade óssea está acelerada. Pode ocorrer em associação com uma diversidade de lesões do SNC mas 80-90% das crianças não terão uma causa identificável^{35,36}. O predominio feminino de PPC é sobretudo específico para a categoria idiopática³⁷. A exclusão de neoplasia do SNC por método de imagem é obrigatória em todas as crianças com PPC mesmo na ausência de sinais neurológicos^{36,38,39}. A RM cerebral é o método de eleição já que as lesões poderão ser de dimensões extremamente reduzidas³³.

No quadro 2 apresentam-se as causas da PPC.

Puberdade precoce central idiopática

Quase sempre esporádica, raramente autossômica recessiva. Mais frequente nas raparigas. PP com desenvolvimento pubertário normal mas com progressão da maturação dos caracteres sexuais secundários geralmente mais rápida. Idade óssea superior à cronológica com encerramento precoce das epífises dando origem a baixa estatura na idade adulta. Há indícios que apontam para risco aumentado de desenvolvimento de síndrome metabólica e carcinoma da mama em adulto⁴⁰.

Lesões hipofisárias e/ou do SNC

Quadro clínico semelhante ao de uma PP idiopática mas associado a problemas neurológicos (por ex. defeito campos visuais). A RM de alta resolução permite a identificação de lesões que anteriormente passavam indetectáveis resultando num declínio dos casos considerados idiopáticos.

Os hamartomas do *tuber cinereum* são tumores raros mas os que mais vezes estão associados a PPC, contêm neurónios de GnRH e actuam como tecido hipotalâmico ectópico com produção autónoma de GnRH; podem também produzir TGF- α que modula a libertação de GnRH. Outros tumores do SNC associados com PPC são o astrocitoma, ependimoma,

tumores da glândula pineal e gliomas ópticos e hipotalâmicos. A irradiação do SNC pode associar-se a PPC com défice de GH. Outras lesões do SNC como traumatismos, hidrocefalia, quistos, doença inflamatória do SNC e defeitos da linha média, como a displasia septo-óptica, são também causas raras de PPC.

Puberdade precoce central – terapêutica

Para além das importantes consequências psicológicas, incluindo muitas vezes dificuldades de inserção junto das outras crianças do mesmo grupo etário, a única consequência da PPC idiopática não tratada é o compromisso potencial e significativo da estatura na idade adulta devido à fusão precoce das zonas de crescimento epifisárias.

A decisão de quem deve ser tratado não é sempre consensual. A maioria dos endocrinologistas concorda que crianças com evidência bioquímica de PPC e sem causa identificável para a situação, que apresentam uma idade óssea muito avançada e uma altura estimada para a idade adulta baixa, devem ser tratadas. A maturidade esquelética da criança pode ser estimada pela comparação da idade óssea com medidas-padrão estabelecidas por Greulich e Pyle^{41,42}. A altura previsível em adulto pode então ser calculada pelo método de Bayley-Pinneau que utiliza quadros de predição de altura no atlas da idade óssea. Nas

Quadro 2. Causas da PPC ou dependente das gonadotrofinas

- Idiopática
- Alterações do SNC
 - Genéticas: neurofibromatose tipo 1
 - Congénitas: hidrocefalia; quistos aracnoidianos
 - Patologia adquirida: radiação; pós-traumática; infecções (meningite/encefalite); acontecimento hipóxico-isquémico
 - Tumores: hamartoma hipotalâmico; astrocitoma; ependimoma; microadenoma hipofisário secretor LH; glioma
 - Defeitos estruturais: displasia septo-óptica; hipoplasia hipofisária
 - Formas reversíveis (lesão ocupando espaço ou associada a pressão) – Abscesso; Hidrocefalia

crianças com PPC em que a puberdade progride a um ritmo lento pode não ser necessário qualquer tratamento. Por isso, crianças com diagnóstico precoce de PPC idiopática devem ter o crescimento e a progressão pubertal avaliados durante um período de pelo menos seis meses no sentido de decisão de instituição ou não de terapêutica. Claro que se for identificável uma lesão do SNC a terapêutica deve ser, sempre que possível, dirigida à causa patológica subjacente.

São indicações para instituição de terapêutica na PPC sem causa identificada:

- Rápida progressão dos acontecimentos endócrinos num período de seis meses a um ano.
- Menarca nas raparigas com menos de nove anos de idade.

Na PPC idiopática, o objectivo da terapêutica é interromper a progressão ou, desejavelmente, conseguir a regressão do desenvolvimento pubertário. A terapêutica baseia-se na administração de um agonista de GnRH (injectável, de longa acção, ou intranasal, de curta acção), que, após um período transitório de estimulação da secreção de gonadotrofinas, provoca uma dessensibilização da hipófise anterior à estimulação pulsátil pela GnRH hipotalâmica com consequente hipogonadismo. O regime terapêutico usual é a administração mensal de um agonista *depot* (por exemplo, acetato de leuprolide, injectável, numa dose inicial de 0,3 mg/kg). O regime de administração trimestral de leuprolide *depot* 11,25 mg, apesar de inibir eficazmente o eixo HHG em 95% das crianças com PPC aos seis meses⁴³, apresenta resultados subóptimos na supressão da secreção de gonadotrofinas quando comparado com o regime mensal de 7,5 mg⁴⁴. Um novo e promissor implante subcutâneo, de libertação contínua, do agonista de GnRH, histreliina (actualmente apenas disponível nos EUA) demonstrou uma supressão mantida e consistente durante pelo menos um ano⁴⁵.

A terapêutica é interrompida na época em que as crianças devem entrar normalmente

na puberdade, após avaliação da maturidade esquelética e do potencial de crescimento em altura. Em média, a menarca ocorre 18 meses após a suspensão do tratamento.

O uso prolongado de agonistas de GnRH nestes casos não parece ter efeitos significativos a longo prazo no eixo HHG embora seja necessário não esquecer eventual repercussão sobre a massa óssea.

4.1.2. PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA – INDEPENDENTE DAS GONADOTROFINAS (PSEUDOPUBERDADE PRECOCE)

A PPP é mais rara que a PPC. Ocorre em menos de 1/5 das raparigas com desenvolvimento sexual precoce. O quadro clínico é de uma puberdade em que a consonância dos acontecimentos pubertários muitas vezes não se verifica. O desenvolvimento ocorre apesar de níveis de FSH e LH pré-púberes. Na PPP existe também uma aceleração da idade óssea mas as gonadotrofinas estão baixas após a estimulação com GnRH. Os estrogénios estão elevados. Os androgénios ováricos ou supra-renais podem originar virilização. O tratamento depende da etiologia. Consideram-se no quadro 3 as causas da PPP.

Síndrome de McCune-Albright (MAS)

Doença rara caracterizada pela tríada clássica de displasia poliostótica fibrosa, manchas *café au lait* e PPP. É uma síndrome heterogénea com múltiplos tipos de padrão de transmissão hereditária. Está associado a mutações pós-zigóticas somáticas esporádicas activadoras do gene que codifica a α -subunidade da proteína G3 que activa a adenilciclase o que conduz a uma estimulação contínua da função endócrina. Pode estar associado a hipertiroidismo, síndrome de Cushing, excesso de hormona do crescimento, hiperprolactinemia e raquitismo hipofosfatémico. A PP afecta mais as raparigas que os rapazes. A sua forma de apresentação clássica é desenvolvimento mamário acelerado e início súbito da menarca. A razão para o início súbito

Quadro 3. Causas da PPP ou independente das gonadotrofinas

- Activação gonadal autónoma
 - Síndrome de McCune-Albright
 - Quistos ováricos recorrentes autónomos
- Tumores
- Alterações supra-renais
- Exposição a agentes exógenos
- Hipotiroidismo primário grave, não tratado – síndrome de van Wyk-Grumbach

e evolução rápida dos acontecimentos pubertários é a existência de quistos dos ovários produtores de estrogénios. Tal torna possível um diagnóstico fácil através de exame ecográfico. Dado que existe uma hiperactividade ovárica não controlada a produção de estrogénios é acentuada, resultando níveis de estradiol até 500 pg/ml e superiores.

Tumores dos ovários

Os quistos foliculares dos ovários produtores de estrogénios são a causa mais frequente de PPP isossexual nas raparigas. Se isolados são autolimitados e regridem espontaneamente. Os tumores ováricos como os das células granulosas, os tumores das células de Leydig e os gonadoblastoma são causas raras de PP.

Outros tumores

Tumores das supra-renais, que podem ser malignos, associados em 85% dos casos com virilização, têm como idade média de diagnóstico os cinco anos de idade. Tumores secretores de HCG, como os coriocarcinomas e os germinomas, podem causar PPP dado que a HCG é estruturalmente semelhante à LH e estabelece ligações de alta afinidade com os receptores de LH.

Hiperplasia congénita da glândula supra-renal (CAH)

É devida a um de vários defeitos enzimáticos que resultam na síntese diminuída de cortisol. O seu espectro clínico inclui a forma

clássica e formas não clássicas. A causa mais frequente é a deficiência de 21-hidroxilase. Na forma clássica, os fetos do sexo feminino estão expostos *in utero* a níveis elevados de androgénios o que resulta em virilização e ambiguidade genital externa à nascença. A forma não clássica, também denominada de manifestação tardia, pode tornar-se clinicamente evidente na infância com sinais de androgenicidade (pilosidade púbica, odor corporal, acne) ou mesmo virilização. Se os níveis basais de 17-OH progesterona não se apresentarem claramente anormais, deverá ser realizado um teste de estimulação com ACTH para um diagnóstico definitivo.

Hormonas sexuais exógenas

(disruptores endócrinos)

Químicos ambientais, naturais ou sintéticos, podem perturbar o funcionamento endócrino normal por uma acção agonista ou antagonista, assim como interferir na sinalização celular ou expressão dos receptores. Várias substâncias têm sido implicadas como factores potenciais neste processo, como é o caso de fitoestrogénios, estrogénios tópicos e naturais, pesticidas, químicos industriais e ftalatos. A ingestão de hormonas esteróides sexuais por crianças pré-púberes condiciona o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários associado a níveis suprimidos de gonadotrofinas. Os metabolitos das hormonas exógenas podem ser identificados na urina.

Síndrome de van Wyk-Grumbach

Raramente, crianças com hipotireoidismo primário grave podem ter precocidade pubertária (desenvolvimento mamário, hemorragia vaginal e quistos nos ovários) embora nestes casos a idade óssea esteja significativamente atrasada e as crianças apresentem baixa estatura e crescimento lento. A situação resulta da capacidade da TSH activar directamente os receptores da FSH dada a similaridade estrutural de ambas⁴⁶.

Puberdade precoce periférica – terapêutica

A terapêutica é dirigida à causa subjacente. As crianças com tumores das supra-renais ou do ovário são tratadas com cirurgia. As portadoras de tumores produtores de HCG podem necessitar de terapêutica combinada cirúrgica, radioterapia e quimioterapia dependendo da localização e do tipo histológico. Crianças com alterações na esteroidogénese supra-renal devem ser tratadas com glucocorticóides. Nos casos de hipotireoidismo, os sinais de desenvolvimento pubertário regredem a com a terapêutica com tiroxina. As raparigas com MAS devem ser fazer terapêutica médica conducente a inibição da esteroidogénese gonadal e não terapêutica cirúrgica, no sentido de preservar a sua fertilidade. Foi proposto o uso de testolactona, que inibe a aromatização dos androgénios em estrogénios, com algum sucesso no atraso da progressão pubertária apesar de se verificar uma perda da eficácia da sua acção com o tempo⁴⁷. O tratamento com inibidores da aromatase como o fadrozole, o anastrozole e letrozole parece ser ineficaz para um tratamento prolongado. A terapêutica com tamoxifeno nestas raparigas é eficaz em relação às hemorragias vaginais mas não existem estudos sobre o seu efeito no crescimento ósseo. Outros fármacos como o fulvestranto, que é um antagonista puro e potente dos receptores de estrogénios, demonstraram eficácia efectiva na atenuação da acção estrogénica sobre a maturação esquelética em estudos realizados em cobaias⁴⁸.

A activação secundária de PPC pode ocorrer em raparigas com PPP e, nessas situações, pode ser necessária uma terapêutica adjuvante com agonista de GnRH.

4.1.3. PUBERDADE PRECOCE INCOMPLETA – VARIANTES DE PUBERDADE PRECOCE

Na terminologia geral classifica-se a PP em incompleta na presença de um sinal pré-pubertário isolado. Assim, neste grupo estão incluídas a telarca prematura, a adre-narca prematura e a menarca prematura. A determinação radiológica da idade óssea deve ser realizada para confirmar que o crescimento não se encontra acelerado. Se estiver normal, serão desnecessários outros exames.

Telarca prematura

Caracteriza-se por desenvolvimento mamário prematuro mas limitado, sem progressão para a maturação, não associado a outros sinais pubertários e por idade óssea adequada à cronológica. Pode ser uni ou bilateral. A maioria das raparigas tem o diagnóstico aos dois anos de idade podendo estar já presente à nascença. Os níveis de gonadotrofinas e estradiol são normais. O curso é variável, resolve espontaneamente em 1/3 das raparigas, em 1/3 permanece constante e 1/3 progride não passando normalmente o estágio 3 de Tanner. A causa exacta é desconhecida. A vigilância deve ser mantida já que uma pequena percentagem (18%) das raparigas desenvolve uma verdadeira PP (central).

Adrenarca prematura

Refere-se ao desenvolvimento de pilosidade púbica e/ou axilar antes dos oito anos, mais frequentemente entre os seis e os oito. Mais frequente no sexo feminino, em crianças obesas e de raça negra. Entidade benigna rara, de etiologia desconhecida, apresenta em cerca de 73% casos uma distribuição diferente da que ocorre na puberdade normal

cuja distribuição se inicia ao longo da superfície interna dos grandes lábios. Nesta situação localiza-se nos grandes lábios e monte de Vénus. Sem sinais de puberdade central associada como o desenvolvimento mamário, nem evidência de excesso patológico de androgénios como clitoromegalia. Pode haver aceleração ligeira do crescimento e avanço mínimo, mas não significativo, da idade óssea. Laboratorialmente há níveis séricos de sulfato de DHEA apropriados para o estágio de pubarca e concentrações séricas de LH, FSH e de esteróides sexuais a níveis pré-pubertário. A resolução espontânea ocorre na grande maioria dos casos até aos 12 meses. Há um risco aumentado de desenvolver na adolescência e idade adulta síndrome de ovários poliquísticos, hiperinsulinismo, dislipidemia, doença cardiovascular precoce e síndrome metabólica⁴⁹. Constatou-se que as raparigas com baixo peso à nascença desenvolvem adrenarca prematura e hiperandro-

genismo na adolescência o que sugere que as alterações metabólicas destas podem ser devidas a uma predisposição genética⁴⁹. Cerca de 20% das raparigas com adrenarca prematura progride para uma puberdade precoce central⁴⁹.

Menarca prematura

Define-se como a ocorrência de um ou mais episódios de hemorragia vaginal ainda sem desenvolvimento mamário e sem alterações físicas, hormonais ou imagiológicas. É uma condição rara, devida a actividade ovárica transitória e autolimitada, por eventual exposição a estrogénios exógenos. Em cerca de 25% dos casos não se estabelece uma causa.

Pontos a realçar na marcha diagnóstica em casos de PP

No quadro 4 sumariza-se a marcha de diagnóstico em casos de PP.

Quadro 4. Exames auxiliares de diagnóstico em casos de PP

- Uma história clínica bem estruturada e um exame objectivo metuculoso são elementos fundamentais a permitir:
 - A confirmação de que se trata de uma situação de PP.
 - A definição da velocidade de evolução do processo.
 - A valorização de uma história familiar relevante.
 - A identificação das características da criança (altura, peso, estádios de Tanner, sinais de androgenização, alterações neurológicas, presença de achados específicos de entidades particulares).
 - A exclusão de causas não-endócrinas para perdas de sangue por via vaginal (traumatismos, corpos estranhos, vaginites, neoplasias genitais).
- O recurso coerente a exames auxiliares de diagnóstico é fundamental:
 - Determinação da idade óssea.
 - Doseamentos de FSH, LH (basais e/ou após administração de GnRH).
 - Doseamentos de TSH e T4 livre.
 - Doseamentos de DHEA-S, testosterona, estradiol, 17-OHProgesterona.
 - Ecografia pélvica.
 - RM da hipófise e hipotálamo.
 - Fundoscopia e avaliação dos campos visuais.
 - TC abdominal, orientada para avaliação das supra-renais.

4.2. PUBERDADE RETARDADA

A puberdade retardada (PR) é definida como a ausência ou falência da progressão apropriada dos caracteres sexuais secundários numa idade correspondente a dois desvios-padrão acima da média da idade de início da maturação sexual para o mesmo sexo e cultura. Na prática clínica define-se como a ausência de desenvolvimento mamário nas raparigas após os 13 anos e ausência de menarca após os 16 anos. É uma situação muito rara. A maioria dos casos é funcional (53% no global, 30% nas raparigas)⁵⁰ com um atraso pubertário simples e de bom prognóstico.

As situações patológicas da puberdade retardada podem ser divididas em duas categorias: a disfunção hipotalâmica-hipofisária que implica um defeito central a nível hipotalâmico ou hipofisário (HH); e o hipogonadismo primário que implica uma disfunção ovárica intrínseca (hipogonadismo hipergonadotrófico).

No quadro 5 resumem-se as principais causas de PR.

Em termos de fertilidade futura, nas alterações hipotalâmico-hipofisárias ela é teoricamente possível com administração de gonadotrofinas exógenas. Nas alterações gonadais primárias só em situações muito

excepcionais a procriação é possível. Para as mulheres com hipogonadismo hipergonadotrófico, técnicas de procriação medicamente assistida com recurso a doação de ovócitos poderão ser uma opção no contexto de um desenvolvimento uterino normal.

Um passo importante na avaliação da criança com atraso pubertário é a avaliação radiológica da idade óssea. A avaliação diagnóstica complementar pode incluir o doseamento de gonadotrofinas, hormonas tiroideias (T4 e TSH), prolactina e determinação do cariótipo.

Não existe um teste diagnóstico fiável que permita a distinção das doentes com atraso constitucional da puberdade das que têm outras causas subjacentes para o atraso pubertário, particularmente na deficiência congénita de GnRH⁵¹.

4.2.1. ATRASO CONSTITUCIONAL DO CRESCIMENTO E DA PUBERDADE

É uma variante benigna da PR, mais frequente nos rapazes. O padrão de desenvolvimento pubertário é normal apesar de o seu início ser tardio. Associada a história familiar pelo que na sua origem pode estar uma causa genética, contudo o gene ou genes exactos envolvidos são ainda desconhecidos. Estas

Quadro 5. Causas de PR

- Constitucional
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
 - Deficiência isolada de gonadotrofinas
 - S. Kallman e variantes
 - Deficiência funcional de gonadotrofinas – doença sistémica crónica e má nutrição; anorexia nervosa; amenorreia induzida pelo exercício
 - Alterações SNC – tumores; radioterapia; defeitos anatómicos (displasia septo-óptica)
- Hipogonadismo hipergonadotrófico
 - Disgenesia gonadal e variantes
 - Falência ovárica primária

crianças apresentam estatura pequena (dois a três desvios-padrão abaixo da média de altura para a idade)⁵² e idade óssea atrasada o que reflecte um atraso na maturação óssea (dois a três anos abaixo da idade cronológica), atraso na adrenarca e imaturidade sexual. Trata-se de um diagnóstico de exclusão devendo ser investigadas eventuais situações patológicas. É, contudo, por vezes difícil distinguir entre causas hipotalâmico-hipofisárias de PR e o atraso constitucional. Um tratamento de curto prazo com baixas doses de esteróides sexuais pode ser útil para o desenvolvimento sexual secundário e aumento do crescimento linear. A grande maioria das crianças com atraso constitucional atinge a altura final em adulto para a qual apresentava potencial genético mas, por vezes podem ficar abaixo da altura alvo. A monitorização do crescimento e do desenvolvimento são importantes para assegurar que a progressão pubertária ocorre normalmente à medida que a idade óssea avança.

4.2.2. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

O defeito na libertação pulsátil de gonadotrofinas pode resultar de uma variedade de entidades patológicas hipotalâmicas ou hipofisárias. O padrão bioquímico das formas de PR hipotalâmico-hipofisárias é níveis baixos de LH e FSH em medições ao acaso e após estimulação com GnRH⁵³. Têm sido descritas mutações em genes específicos que resultam num atraso ou ausência de puberdade como consequência de disfunção HH. Deficiência combinada HH pode resultar de várias mutações nos factores de transcrição que são importantes no desenvolvimento hipotalâmico e hipofisário. A mutação mais frequentemente identificada é a PROP-1 que pode conduzir a uma deficiência de GH, TSH, prolactina, ACTH e deficiência parcial ou completa de gonadotrofinas⁵⁴. Outra causa rara de deficiência hormonal combinada HH é a mutação dos factores de transcrição HESX-1 e LHX-3⁵⁵.

A síndrome de Kallman, definida como a combinação de HH e anosmia, é a causa mais comum de deficiência isolada de gonadotrofinas. Tem uma incidência de 1 em 10.000 homens sendo menos frequente nas mulheres (1 em cada 50.000), pode ocorrer de forma esporádica ou num padrão de transmissão familiar. A síndrome de Kallman ligada ao X resulta de uma mutação no gene KAL1 que codifica a proteína anosmina-1, como resultado desta mutação há uma deficiente migração e interacção dos neurónios do centro olfactivo, assim como um desenvolvimento anómalo dos neurónios hipotalâmicos secretores de GnRH⁵⁶. A anosmia é um dado importante na história clínica e exame objectivo de uma doente com PR. Outros achados associados são a agenesia renal unilateral (40%) e a hipoacusia neurosensorial. A aplasia dos bolbos olfactivos pode ser por vezes identificada na RM. As raparigas podem apresentar defeitos parciais ou completos com infantilismo e anosmia ou diminuição do olfacto, atraso da menarca ou irregularidades menstruais. Também existem formas autossómicas recessivas ou esporádicas da doença. Mutações no gene FGFR1 foram também associadas a uma forma autossómica dominante da síndrome⁵⁷.

Mutações no receptor nuclear DAX1 associadas ao X dão origem a uma síntese e libertação alterada de gonadotrofinas, assim como a hipoplasia supra-renal⁵⁸.

Outras causas de HH incluem mutações nos genes para a β -subunidade quer da FSH quer da LH⁵⁶. Têm sido também descritas mutações no gene do receptor da GnRH mas não no gene da própria GnRH⁵⁶. Outras causas raras de HH são as mutações na leptina ou no seu receptor, o que reforça a noção de que a leptina é um factor importante para a puberdade.

Mas a maioria dos casos de HH mantém-se idiopática. Estudos recentes demonstraram que a ausência do gene Gpr54 resulta na deficiente produção de gonadotrofinas apesar de níveis de GnRH no hipotálamo

normais¹⁵. Contudo com a administração de GnRH exógena há libertação de gonadotrofinas metabolicamente activas.

Qualquer doença sistémica grave, doença crónica ou malnutrição significativas pode provocar uma disfunção HH que resulta em PR e em crescimento deficiente. Quando o peso corporal é inferior a 80% do ideal para a altura pode ocorrer deficiência funcional de gonadotrofinas como a que se associa à anorexia nervosa e à amenorreia induzida pelo exercício⁵². O tratamento adequado da doença crónica subjacente pode resolver a disfunção HH e a puberdade progredir normalmente.

Certas síndromes como a de Prader-Willi e a de Bardet-Biedl podem estar associadas a PR hipogonadotrófica. Na primeira há evidências recentes que sugerem que o atraso pubertário resulta da combinação da disfunção HH com um defeito periférico no desenvolvimento gonadal na puberdade⁵⁹.

Lesões do SNC como os tumores selares ou supra-selares (craniofaringeoma, p. ex.) podem interferir na função hipofisária ou hipotalâmica condicionando um atraso pubertário.

4.2.3. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO

Se for realizado um doseamento de gonadotrofinas ao acaso na idade em que a puberdade normal deveria ocorrer, a LH e a FSH estarão elevadas dada a ausência de retrocontrolo negativo pelos esteróides sexuais. Muitas situações resultam de anomalias genéticas ou congénitas mas é também importante considerar causas adquiridas. O cariótipo é fundamental como parte da avaliação.

A síndrome de Turner, com uma incidência de 1 em 2.000 nados vivos do sexo feminino, resulta da perda parcial ou completa do cromossoma X. Fenotipicamente apresentam baixa estatura, hábito feminino e desenvolvimento pubertário ausente ou retardado e achados fenotípicos variados. É a causa mais frequente de disgenesia go-

nadal nas raparigas e pelo menos 90% das raparigas com síndrome de Turner necessitam de compensação hormonal para iniciar e completar a puberdade.

A síndrome de insensibilidade completa aos androgénios, que resulta de uma mutação do receptor de androgénios no cromossoma X, ocorre em 1 em cada 20.000 raparigas e está associada a um cariótipo 46,XY. Fenotipicamente caracteriza-se, na adolescente, por amenorreia primária na presença de desenvolvimento mamário normal e ausência de pilosidade corporal. Há ausência das estruturas müllerianas que regridem por influência da hormona anti-mülleriana; assim como as de Wolff, que não se desenvolvem na ausência de receptores funcionantes para androgénios. O desenvolvimento mamário é normal ou aumentado por aromatização da testosterona em estrogénios pelos testículos. Os testículos encontram-se quer intra-abdominais quer no canal inguinal sendo responsáveis por 2% das hérnias inguinais da infância.

Há também casos de PR ou ausente associados a disgenesia gonadal XY. Estas raparigas parecem completamente normais com genitais externos femininos pré-pubertário, mas internamente apresentam gónadas em fita. Apresentam um cariótipo 46,XY e são tipicamente mais altas quando comparadas com as raparigas do mesmo grupo etário. São exemplos de disgenesia gonadal XY a síndrome de Swyer, também denominada disgenesia gonadal XY pura, e a síndrome de Frasier, associado a nefropatia lentamente progressiva.

Há outras causas de disgenesia gonadal em raparigas fenotipicamente normais incluindo a disgenesia gonadal XX pura. Um dos exemplos é a síndrome de Perrault, doença autossómica recessiva associada a disgenesia ovárica e surdez neurosensorial. Outras causas cromossómicas que frequentemente causam paragem pubertária como resultado de uma falência ovárica prematura e ausência de desenvolvimento pubertário incluem o cariótipo 47,XXX e deleções Xq.

Crianças submetidas a quimioterapia ou radiação como parte de tratamento oncológico estão em particular risco de desenvolver um hipogonadismo primário. Crianças submetidas a tratamento oncológico têm frequentemente um início de puberdade temporalmente alterado e pode desenvolver-se um quadro parcial ou misto de disfunção HH e hipogonadismo primário.

Há causas raras de hipogonadismo primário adquirido incluindo erros inatos do metabolismo, doenças auto-imunes e formas pouco frequentes de CAH. Uma doença metabólica que resulta em hipogonadismo primário, sobretudo nas raparigas é a galactosemia dado que os metabolitos da galactose parecem ser tóxicos para os ovários. Condições auto-imunes associadas a falência gonadal são provocadas por mutações no gene AIRE que resulta na síndrome auto-imune poliglandular tipo 1 (APECED – autoimmune polyendocrinopathy (APE), candidiasis (C), and ectodermal dystrophy (ED)). Os achados incluem doença de Addison, candidíase crónica mucocutânea e hipoparatiroidismo. Várias doenças auto-imunes podem ocorrer na APECED mas 17 a 50% dos casos estão associados a falência gonadal primária.

A CAH está mais comumente associada a produção excessiva de androgénios mas situações extremamente raras de defeitos enzimáticos partilhados pelas gónadas e supra-renais podem resultar em ausência ou deficiência de androgénios e/ou produção de estrogénios com eventual puberdade retardada ou ausente. Exemplo de tais defeitos é a deficiência da proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR) que é necessária para o transporte de colesterol do exterior para o interior da membrana mitocondrial⁶⁰.

Puberdade retardada – terapêutica

A terapêutica baseia-se em dois princípios:

- Resolução de qualquer causa identificada e passível de correção.
- Substituição hormonal, quando não seja possível o tratamento etiológico.

No hipogonadismo permanente, que resulta numa puberdade ausente ou retardada, é necessário o tratamento com estrogénios para induzir e suportar a puberdade. Pontos a considerar no início da compensação hormonal são a idade da doente, a dose, forma e via de administração e a fase de desenvolvimento da puberdade. A monitorização do crescimento linear e do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários são importantes assim que iniciada a terapêutica.

A terapêutica deve iniciar-se quando é feito o diagnóstico. Dependendo da formulação a administração pode ser oral, injectável ou em aplicadores transdérmicos. Como sempre que se administram estrogénios, em presença de um útero funcional, é obrigatório associar progesterona ou um progestagénio durante pelo menos 10 dias em cada ciclo. A adição desta hormona deve ser feita 12 meses após o início dos estrogénios ou logo após a primeira hemorragia menstrual de privação⁶¹.

Após pelo menos seis meses de terapêutica com estrogénios e progesterona, pode passar a usar-se um contraceptivo combinado estro-progestativo oral mas, apesar da manutenção do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários estudos revelam que as raparigas com síndrome de Turner tratadas com contraceptivo oral combinado apresentam um desenvolvimento uterino fraco e imaturo⁶².

Assim como a PP interfere negativamente com a altura final, a PR (na presença de GH normal e eixo IGF-I) conduz a uma altura total acima da previsível pelo valor médio parental, com membros longos e uma altura relativamente inferior do tronco.

Bibliografia

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668-93.
2. Rockett JC, Johnson CD, Buck GM. Biomarkers for assessing reproductive development and health: part 1-pubertal development. *Environ Health Perspect.* 2004;112:105-12.

3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
4. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev.* 2006;27:373-81.
5. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropic and Gonadotrophic Axes Linkages in Infancy, Childhood, and the Puberty-Adult Transition. *Endocr Rev.* 2006;27:101-40.
6. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S172-91.
7. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4536-42.
8. Ojeda SR, Terasawa E. Neuroendocrine regulation of puberty. Em: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, Fahrbach S, Moss R, Rubin R, eds. *Hormones, Brain and Behavior.* Vol. 4. Nova Iorque: Elsevier; 2002. p. 89-659.
9. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. Gamma-Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:395-9.
10. El Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. Neuropeptide Y: A hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(11):6179-84.
11. Cottrell EC, Campbell RE, Han SK, Herbison AE. Postnatal remodeling of dendritic structure and spine density in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology.* 2006;147:3652-61.
12. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3239-45.
13. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod.* 1987;6:521-33.
14. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update.* 2009;15:203-12.
15. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349:1614-27.
16. Burstein S, Schaff-Blass E, Blass J, Rosenfield RL. The changing ratio of bioactive to immunoreactive luteinizing hormone (LH) through puberty principally reflects changing LH radioimmunoassay dose-response characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:508-13.
17. Léger J. Normal and pathological puberty. *Rev Prat.* 2006;56(17):1957-62.
18. Biro FM, Huang B, Crawford PB, et al. Pubertal correlates in black and white girls. *J Pediatr.* 2006;148(2):234-40.
19. Merimee TJ, Zapf J, Hewlett B, Cavalli-Sforza LL. Insulin-like growth factors in pygmies. The role of puberty in determining final stature. *N Engl J Med.* 1987;316:906-11.
20. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM Jr, et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3414-20.
21. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998;102:507-11.
22. Taranger J, Engström I, Lichtenstein H, Svensberg-Regdren I. Somatic pubertal development. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1976;65(258):121-35.
23. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:82-6.
24. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116:1323-28.
25. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: Sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child.* 1994;70:116-8.
26. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3644-50.
27. Stein DT. New developments in the diagnosis and treatment of sexual precocity. *Am J Med Sci.* 1992;303:53-71.
28. Brito VN, Batista MC, Borges MF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539-44.
29. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):30-5.
30. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunofluorimetric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1424-9.
31. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
32. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(4):901-18, xi.
33. Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Rep Med.* 2003;21(4):339-51.
34. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127:47-52.
35. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol.* 2001;54:289-94.
36. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr.* 1986;108:47-54.
37. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics.* 2002;109:61-7.
38. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2003;88:414-8.
39. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(1):118-24.
40. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, et al. Public Health Implications of Altered Puberty Timing. *Pediatrics.* 2008;121:S218-30.
41. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2^a ed. Stanford (CA): Stanford University Press; 1959.
42. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr.* 1995;126:955-8.
43. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:119-24.

44. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1862-7.
45. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, et al. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics.* 2005;116:798-802.
46. Anasti JN, Flack MR, Frohlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):276-9.
47. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testosterone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:647-51.
48. Gunther DF, Calikoglou AS, Underwood LE. The effects of the estrogen receptor blocker, Faslodex (ICI 182,780), on estrogen-accelerated bone maturation in mice. *Pediatr Res.* 1999;46:269-73.
49. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21:671-96.
50. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1613-20.
51. Boepple PA. Precocious and delayed puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 1995;2:111-8.
52. Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. *Semin Rep Med.* 2003;21(4):353-62.
53. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL, Unwin KE, McGrail CE, Cutfield WS. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr.* 2006;148(1):89-94.
54. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3329-36.
55. Kaminski BA, Palmert MR. Genetic control of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:458-64.
56. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998;19:521-39.
57. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:463-5.
58. Lin L, Gu WX, Ozisik G, et al. Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3048-54.
59. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:892-8.
60. Miller WL. Disorders of androgen biosynthesis. *Semin Reprod Med.* 2002;20:205-16.
61. MacGillivray MH. Induction of puberty in hypogonadal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17 Suppl 4:1277-87.
62. Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol.* 2002;56:359-65.

