

RESUMO

Durval Damiani

A avaliação de uma criança com puberdade precoce implica numa anamnese e exame físico cuidadosos, que já podem, por si só, fornecer elementos importantes para o diagnóstico etiológico. Um aspecto de fundamental importância é a caracterização do processo como central (puberdade precoce verdadeira) ou periférico (pseudo-puberdade precoce), pois tanto do ponto de vista etiológico como terapêutico a abordagem difere nas duas situações. Com uma avaliação laboratorial coerente, baseada nas probabilidades etiológicas, é possível chegar-se a um diagnóstico com bastante precisão. No entanto, principalmente em meninas, ainda as formas idiopáticas constituem um número apreciável de casos. Nos meninos, a grande preocupação são os processos neoplásicos, que devem ser sistematicamente procurados. Este trabalho aborda aspectos de conceito e etiologia, bem como aborda detalhes da avaliação laboratorial tanto nas formas centrais quanto nas formas periféricas de puberdade precoce. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1:85-90**)

Descritores: Puberdade precoce verdadeira; Pseudo-puberdade precoce; Gonadotrofinas; Esteróides sexuais; Hamartoma hipotalâmico; Tumores de SNC.

ABSTRACT

Laboratory Diagnosis of Precocious Puberty.

To evaluate a child with precocious puberty (PP) implies to have a good history and physical exam, which, in itself, can lead to important clues for the etiological diagnosis. It is very important to characterize whether the PP is central (True PP) or peripheral (pseudo-PP) in origin, which have etiologic and therapeutic implications. A well-based lab workup can give the etiological diagnosis with good precision. However, especially in females, the idiopathic forms still account for the majority of cases. In males, a careful search for neoplastic causes is mandatory, since it comprises more than 50% of cases. This paper discusses conceptual and etiologic aspects of PP and gives details for a comprehensive laboratory evaluation. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1:85-90**)

Keywords: True precocious puberty; Pseudo-precocious puberty; Gonadotropins; Sexual steroids; Hypothalamic hamartoma; CNS tumors.

*Unidade de Endocrinologia Pediátrica,
Instituto da Criança, Hospital das
Clínicas, Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, SP.*

ABEM DA VERDADE, O DIAGNÓSTICO da puberdade precoce é clínico e baseia-se em dados populacionais que nos permitem estabelecer limites (necessariamente imprecisos já que se trata de um fenômeno biológico e não matemático) de normalidade. A abordagem laboratorial em presença de um diagnóstico de puberdade precoce permitirá caracterizar se o processo tem origem central ou periférica (puberdade precoce central ou verdadeira - PPC - no caso em que o processo segue as vias normais de estimulação puberal ou pseudo-puberdade precoce ou puberdade precoce periférica - PPP - quando a via de estimulação é diferente da anterior). Esta

*Recebido em 17/09/01
Aceito em 19/10/01*

caracterização da origem do processo que leva à puberdade assume enorme importância tanto sob o aspecto do diagnóstico propriamente dito quanto da conduta terapêutica e do prognóstico.

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é um sistema de alta complexidade regulado por fatores estimuladores e inibidores (1). Fatores nutricionais, maturativos, metabólicos e estresse atuam sobre a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) através de vias ativadoras ou inibidoras. Dessa forma, os mais importantes fatores inibidores de GnRH são o ácido gama-amino-butírico (GABA), prolactina e beta-endorfina, ao passo que os mais importantes fatores estimuladores são o neuropeptídeo Y (NPY), serotonina, a fração alfa do hormônio melanotrófico (α -MSH) e, mais recentemente descritos, vários fatores de crescimento (especialmente o TGF α).

O início da puberdade caracteriza-se pela ativação de um "gerador de pulsos", com liberação pulsátil de GnRH que, através do sistema portal hipofisário atinge os gonadotrofos da adeno-hipófise e induzem à secreção também pulsátil das gonadotrofinas luteotrófica (LH) e folículo-estimulante (FSH). Através de alça curta LH e FSH promovem inibição da secreção de GnRH (*down regulation*) e são capazes de inibir sua própria secreção através de ação parácrina. Os esteróides sexuais, através de *feed-back* de alça longa, regulam a produção gonadotrófica hipofisária, principalmente de LH. O controle da secreção de FSH fica a cargo da inibina.

CONCEITO

Tem-se, classicamente, definido puberdade precoce como o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade cronológica na menina ou antes dos 9 anos no menino (2). No entanto, tem-se observado a presença de caracteres sexuais em crianças de menos idade: 27% das meninas afro-americanas e 7% das meninas brancas apresentaram algum caráter sexual secundário até os 7 anos de idade, sem significado patológico. Em função disto, o Comitê da Sociedade de Endocrinologia Pediátrica Lawson Wilkins está propondo uma revisão desses parâmetros de idade, aceitando-se, em meninas negras, o limite inferior de 6 anos e em meninas brancas, o limite inferior de 7 anos. No entanto, um grupo de especialistas proeminentes tem desafiado essa nova proposta, achando ser ainda prematura tal modificação (3). Estudos em gêmeos têm mostrado que 50 a 80% da variabilidade no início da puberdade está sob controle genético (4).

A questão básica é que uma puberdade pode iniciar-se em idade absolutamente "normal" e ser patológica, enquanto pode iniciar-se em idade mais precoce e ser normal. Ambas condições são frequentemente encontradas. Um aspecto que deve ser observado é a velocidade dos eventos puberais: uma puberdade que evolua muito rapidamente, mesmo em idade normal, pode ser patológica e merece alguma investigação. Por outro lado, avaliar uma criança que aos 8 anos inicie puberdade não quer dizer necessariamente que esta criança apresentará uma puberdade precoce patológica, com indicação de tratamento. Achamos que trazer as idades limites para patamares mais baixos pode deixar sem diagnóstico (e sem tratamento) crianças que poderiam se beneficiar de algum tipo de intervenção. É claro que a contrapartida é que estaríamos submetendo a exames laboratoriais e de imagem crianças normais, sem puberdade precoce. Diante desta escolha, acreditamos que as idades clássicas devam ser respeitadas e, mais que isso, a velocidade dos eventos puberais deve ser cuidadosamente avaliada, como proposto por Lee (5).

ETIOLOGIA

Apesar de não ser o objetivo principal deste artigo, a compreensão da investigação laboratorial requer conhecimento do quadro etiológico da puberdade precoce e é com esta finalidade que apresentamos as principais causas de PPC e PPP. Ao redor de 70 a 95% das meninas com puberdade precoce não apresentam causa identificável, sendo, portanto, idiopáticas. No entanto, quando comparamos puberdades precoces de causas neurogênicas, a incidência em ambos os sexos é igual. Já no outro extremo (puberdade atrasada), dentre as formas constitucionais, há notável predomínio do sexo masculino (4,6). Dentre os meninos, 94% apresentam uma causa identificável para sua puberdade precoce, de modo que, diante de uma criança com PP, a procura etiológica sempre é mais intensa no sexo masculino (2).

Basicamente, nas puberdades precoces centrais, o eixo hipotálamo-hipófise gonadal está ativado e, nos meninos, o volume testicular testemunha esta estimulação e deve obrigatoriamente ser avaliado. Em casos de hiperplasia congênita de supra renal, bem como de testotoxicose, também pode haver um certo aumento de volume testicular: no primeiro caso, restos de tecido adrenal podem ter migrado para o testículo e confundir o diagnóstico (pode mesmo haver confusão com tumor testicular de células de Leydig); no caso de testotoxicose, também

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

Puberdade Precoce Constitucional

Tumores do Sistema Nervoso Central

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

Outros Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Hamartoma hipotalâmico do túber cinereum
Encefalite
Abscesso Cerebral
Granuloma tuberculoso
Sarcoidose
Infecção congênita (Toxoplasmose, Rubéola)
Trauma de crânio
Lesões vasculares
Irradiação craniana
Neurofibromatose tipo I (frequentemente associada a glioma óptico)

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

Idiopática

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

Produção androgênica no sexo masculino

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

Síndrome de McCune Albright (mutação de proteína G)

Idiopática

pode haver um certo aumento do volume testicular mas sempre discreto, já que a mutação no receptor de LH ativa as células de Leydig e não túbulos seminíferos (são os túbulos os maiores responsáveis pelo aumento do volume testicular). A presença de manchas café com leite (sugestivas de McCune Albright) deve levar à suspeita de ativação constitutiva da proteína G. A tríade desta síndrome consta de displasia fibrosa poliostótica, puberdade precoce periférica e manchas café com leite com bordos irregulares).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Como a primeira informação de utilidade para caracterizar-se uma puberdade precoce é saber-se se ela é central ou periférica, a dosagem de gonadotrofinas (basais e/ou estimuladas) é o exame de escolha para iniciarmos a investigação.

Gonadotrofinas basais – a avaliação de níveis basais de LH e FSH passa pela análise das técnicas empregadas em sua dosagem: os primeiros ensaios usavam anticorpos policlonais em técnicas de radioimunoensaio (RIE), o que não contribuía para uma boa sensibilidade e especificidade. O desenvolvimento de novas técnicas de dosagem, utilizando ensaios imunoradiométricos (IRMA), modelo de ensaio não competitivo onde o componente radioativo é o anticorpo e não o antígeno, abriu caminho para sistemas de dosagem em que marcadores não radioativos começaram a ser utilizados. Os ensaios imunofluorométricos (IFMA) utilizando marcadores fluorescentes como metais raros e os ensaios imunoquimioluminométricos (ICMA) que utilizam marcadores que produzem um sinal quimioluminescente passaram a ser empregados. Esses métodos utilizam uma técnica “em sanduíche” que melhora a sensibilidade e a especificidade das dosagens, utilizando dois anticorpos monoclonais, cada um dos quais reconhece uma sub-unidade gonadotrófica específica. As faixas normais das gonadotrofinas dependem do ensaio utilizado e, por conseqüência, nenhum valor específico é diagnóstico em todos os casos.

Utilizando-se RIE, tem-se demonstrado, em ambos os sexos, que os níveis médios de LH e FSH de 24h aumentam durante a puberdade, com aumento significativo dos picos de LH (um marcador superior ao FSH, já que muitas meninas pré-púberes apresentam níveis elevados de FSH). Um pico máximo durante a noite superior a 12UI/L é detectável em 90% dos meninos em puberdade, sem falso-positivos. Os limites inferiores estão ao redor de 0,5 a 2UI/L para RIE e 0,1 a 0,5UI/L para IRMA. Os níveis diurnos basais determinados por RIE sobrepõem-se nos diferentes estádios puberais e não permitem a distinção entre as diferentes causas de puberdade precoce (1). Com o uso de ensaios mais sensíveis e específicos, a dosagem gonadotrófica em amostra isolada pode ser útil em certos casos: um nível de LH superior a 0,1UI/L usando ensaio de alta sensibilidade detecta PPC com 94% de sensibilidade e 88% de especificidade. Quando o nível de LH é superior a 0,3UI/L, a especificidade chega a 100%, apesar de algumas crianças em início de puberdade poderem apresentar valores inferiores a 0,3UI/L (6).

A relação LH/FSH inferior a 1 é sugestiva de secreção gonadotrófica pré-puberal. Tem-se postulado que se o LH estiver acima da faixa pré-puberal e a relação LH/FSH for superior a 1, o diagnóstico de PPC pode ser feito sem a necessidade de teste de estímulo com GnRH (5). Utilizando-se o percentil 95 da população pré-puberal normal como o limite de corte entre níveis pré e pós-puberais, a sensibilidade do LH basal para PPC é de 71,4% em meninos e 62,7% em meninas (especificidade = 100% em ambos os sexos) (8).

O quadro abaixo, obtido de Iughetti e col. (1), mostra os níveis basais de LH e FSH nos vários estádios puberais e dosados por diferentes métodos laboratoriais.

tivos de estimulação do eixo. Níveis entre 4 e 8UI/L indicam pelo menos uma estimulação transitória do eixo (9). No quadro 4 reproduzimos os picos de resposta de LH e FSH em meninos e em meninas, utilizando RIE, IFMA e ICMA (1). Interessante ressaltarmos que o pico de LH é atingido por volta de 15 a 20 minutos após o estímulo, de modo que uma única dosagem entre 15 e 60 minutos, pode dar a informação de que o eixo esteja ou não ativado. Por uma questão de segurança, recomendamos a coleta também nos tempos 30 e 60 minutos (o teste, então, pode ser feito em tempos 0, 30, 45 e 60min após a injeção de 100µg de GnRH). Há autores que sugerem a injeção subcutânea de GnRH, com colheita em

Quadro 3. Níveis basais de LH e FSH (em UI/L) nos vários estádios puberais, dosados por RIE, IFMA e ICMA (1).

Estádio de Tanner	Métodos					
	RIE		IFMA		ICMA	
	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
Meninos						
I	3,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7	0,6 ± 0,1	1,1 ± 0,3	0,05 ± 0,05	0,97 ± 0,59
II	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,9	0,9 ± 0,5	1,7 ± 1,0	1,8 ± 1,3	2,75 ± 1,84
III	6,8 ± 2,6	5,3 ± 2,6	1,5 ± 0,7	2,3 ± 1,3	1,86 ± 1,41	2,94 ± 1,55
IV	7,6 ± 3,7	5,8 ± 2,3			2,65 ± 1,81	4,47 ± 1,88
V	6,6 ± 1,3	5,8 ± 1,4	2,2 ± 1,4	2,8 ± 2,0	2,76 ± 1,12	7,64 ± 2,5
Meninas						
I	2,9 ± 0,6	3,8 ± 1,4	< 0,6 ± 0,1	1,9 ± 1,2	0,03 ± 0,03	2,16 ± 1,14
II	2,1 ± 0,6	5,0 ± 3,6	0,6 ± 0,1	2,2 ± 0,9	0,71 ± 1,04	3,44 ± 1,58
III	5,7 ± 2,2	7,3 ± 2,3	2,0 ± 1,4	3,5 ± 1,6	2,10 ± 2,33	4,88 ± 2,11
IV	7,9 ± 2,6	7,2 ± 1,4			3,67 ± 2,22	6,19 ± 2,55
V	10,2 ± 4,0	7,8 ± 2,5	2,9 ± 1,9	3,6 ± 1,6	2,88 ± 2,68	4,92 ± 2,31

Com base nos dados do quadro 3, podemos considerar como valores basais de LH superiores a 0,6UI/L, tanto para meninos quanto para meninas, como indicativos de estimulação do eixo hipotálamo-hipófise gonadal, quando dosados pelo método imunofluorométrico (IFMA).

Estímulo com GnRH – Na avaliação de uma puberdade precoce, o teste de estímulo com o hormônio liberador de gonadotrofinas (100µg de GnRH via endovenosa) continua sendo o mais importante para identificar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. O pico de resposta de LH, utilizando ensaios sensíveis (como o IFMA) eleva-se ao redor de 20 vezes tanto na puberdade masculina quanto na feminina. Níveis de LH superiores a 6,9UI/L (IFMA) na menina ou superiores a 9,6UI/L no menino são claramente indica-

40 minutos, sendo comparável ao teste feito por via endovenosa (10). Já a avaliação de FSH não é útil para avaliar puberdade precoce. A faixa de pico de FSH após GnRH em meninas com PPC sobrepõe-se às faixas encontradas na pré-puberdade.

Cuidado especial deve ser tomado na interpretação dos níveis de gonadotrofinas em crianças até 2 anos de idade, já que nesta faixa etária, independentemente de qualquer processo puberal, os níveis tanto de LH quanto de FSH tendem a estar mais elevados e poderiam conduzir a um falso diagnóstico de PPC.

Tem-se valorizado a relação LH/FSH como excelente indicador de PPC, mas a maior responsável pela mudança desta relação é a elevação de LH. Embora um nível de FSH estimulado pode corroborar um diagnóstico de telarca prematura em crianças jovens, é a ausência de elevação de LH após GnRH que tem valor diagnóstico.

Quadro 4. Picos de LH e PSH.

Estádio de Tanner	Métodos					
	RIE		IFMA		ICMA	
	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
Meninos						
I	3,3 ± 1,5	2,8 ± 1,4	3,1 ± 2,4	4,5 ± 2,3	3,2 ± 3,0	4,7 ± 2,2
II	6,4 ± 1,9	4,1 ± 2,1	12,8 ± 7,7	5,1 ± 2,8	15,0 ± 6,3	3,4 ± 2,2
III	7,2 ± 4,8	6,0 ± 2,8	16,5 ± 5,3	4,6 ± 3,4		
IV	10,9 ± 4,7	6,9 ± 2,4				
V	22,9 ± 4,0	4,4 ± 3,6	24,3 ± 11,1	6,1 ± 4,0	42,0 ± 23	11,0 ± 5,6
Meninas						
I	3,5 ± 0,5	4,5 ± 2,9	3,2 ± 1,9	16 ± 6,1	2,0 ± 1,5	21,0 ± 5,5
II	3,1 ± 1,6	6,1 ± 4,4	4,9 ± 2,8	8,1 ± 2,6	21 ± 17	10 ± 5
III	5,6 ± 3,4	8,2 ± 2,9	24,1 ± 6,8	9,5 ± 2,6		
IV	12,9 ± 3,8	8,2 ± 1,5				
V	19,2 ± 16,1	9,3 ± 3,0	26,7 ± 11,2	8,6 ± 3,6	33 ± 20	11 ± 3,3

Nível de esteróides sexuais – Os ensaios de rotina para estradiol em uso atualmente, por problemas de sensibilidade, não permitem uma avaliação precisa dos níveis estrogênicos encontrados no início ou no meio do período puberal. Se por um lado, níveis elevados (>20pg/mL, ou 2ng/dL) corroboram o diagnóstico de puberdade precoce, níveis normais não excluem tal diagnóstico. Já os níveis de testosterona são mais confiáveis e devem ser solicitados em todo menino com puberdade precoce. Níveis superiores a 19ng/dL apontam para quadro de puberdade, mas não distinguem entre formas centrais e periféricas.

Outras dosagens hormonais – Uma vez estabelecido o diagnóstico de uma PP central é importante lembrarmos que, em situações especiais, esta PPC pode ter decorrido de uma PP periférica que, em avançando a maturação hipotalâmica (refletida pela maturação óssea avançada) desencadeou um processo de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Dessa forma, ao bloquearmos a puberdade central com o uso de análogos do GnRH, não estaremos evitando o progressivo avanço de idade óssea e da própria puberdade, com a conseqüente perda de estatura final. Portanto, não é fora de propósito, em tais situações, solicitarmos exames que avaliem a função adrenal (para excluir hiperplasia adrenal congênita, por exemplo) com a dosagem dos precursores da via sintética de cortisol: 17OH progesterona (diagnóstica para a deficiência de CYP21), composto S (elevado nas deficiências de CYP11B1), na tentativa de descartar as duas formas mais freqüentes de hiperplasia congênita da supra-renal (HCSR). Os precursores androgênicos produzidos na adrenal nessas condições (androstenediona, dehidroepiandrosterona) respondem pelas características sexuais

secundárias (virilizantes) desenvolvidas pelos pacientes. Em situações em que apenas virilização esteja presente no menino (sem aumento de volume testicular, sugerindo PPP), 17OH progesterona, composto S, dehidroepiandrosterona e androstenediona devem ser solicitados.

Em situações em que um tumor adrenal seja suspeitado, lembrar que o sulfato de dehidroepiandrosterona é um excelente marcador, com níveis muito elevados. Tumores feminizantes de adrenal, que poderiam ocasionar PPP isossexual em meninas, são extremamente raros. Tumores produtores de gonadotrofina coriônica (hepatoblastoma, germinoma) são detectados pelos elevados níveis desta glicoproteína e, com certa freqüência, elevação de α -feto-proteína, um marcador tumoral.

Uma situação especial são os casos de hipotireoidismo primário graves, em quem os níveis muito elevados de TRH, TSH e prolactina sensibilizam os receptores gonadais de gonadotrofinas e desencadeiam puberdade (Síndrome de Van Wyk-Grumbach) e fogem do padrão “clássico” de puberdade atrasada que acompanha os hipotireoidismos. Esta é a única situação em que a puberdade precoce se acompanha de desaceleração do crescimento, mostrando a importância dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento estatural. Níveis baixos de T4 livre e elevados de TSH (mesmo não se detectando níveis elevados de LH e FSH) dão suporte ao diagnóstico. Devido à elevação de prolactina, pode ocorrer galactorréia.

Nos raros casos de resistência ao cortisol, o hipercortisolismo decorre de receptores de glicocorticóides anômalos, cursando com puberdade precoce sem sintomas de síndrome de Cushing. Parece que o excesso de estimulação do córtex adrenal por ACTH levaria à produção de andrógenos, ocasionando PPP

isossesual em meninos e heterossexual em meninas. Portanto, a dosagem de cortisol e ACTH pode ser incluída na investigação de PPP.

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

Ressonância magnética (RM) de crânio deve ser solicitada em todos os meninos com puberdade precoce e em meninas com menos de 6 anos de idade, devido à possibilidade de lesões de SNC (tumores, hamartomas) serem as desencadeantes do processo. Há dúvida quanto à correção da indicação de RM em meninas entre 6 e 8 anos de idade, devido à alta incidência de formas idiopáticas. Lembrar que a velocidade dos eventos puberais deve ser levada em conta: uma puberdade que progrida rapidamente pode ser secundária a processo tumoral. Presença de calcificações intra-cranianas (RX de crânio, TC de crânio ou na RM) podem sugerir infecção congênita, especialmente se acompanhadas de microcefalia e coriorretinite (toxoplasmose congênita, rubéola congênita).

Ultra-sonografia para avaliação de útero, ovários e adrenais em meninas com puberdade precoce é um exame útil. O volume ovariano aumenta de menos de 1mL a mais de 2,5mL no final da puberdade e o volume uterino aumenta mais acentuadamente. Volume uterino superior a 4mL é indicativo de puberdade. A presença de cistos ovarianos pode ser encontrada em toda a infância, mesmo em períodos pré-puberis. Macrocistos (superiores a 1cm de diâmetro) persistentes podem indicar que eles sejam a origem da produção hormonal. Em situações em que os ovários estão ativados por mutação da proteína G (McCune Albright), cistos ovarianos são encontrados bilateralmente. Diante dessa possibilidade diagnóstica, radiografia de esqueleto pode revelar displasia fibrosa poliostótica, respaldando o diagnóstico. Ultra som de adrenais pode surpreender tumores adrenais, em geral virilizantes, mas que podem ser feminizantes e levar a pseudo-puberdade precoce isossesual em meninas.

CONCLUSÃO

A utilização criteriosa de dados clínicos (história, exame físico) e laboratoriais, bem como exames de imagem, permitem uma abordagem racional que leva ao diagnós-

tico etiológico em casos de puberdade precoce. A alta incidência de formas idiopáticas deve ser ressaltada, principalmente no sexo feminino e a procura cuidadosa de processos neoplásicos em todo menino com puberdade precoce deve sempre ser realizada. As decisões terapêuticas devem estar respaldadas numa completa avaliação clínico-laboratorial, possibilitando ao paciente o controle de seu estado de precocidade puberal e preservando seu potencial de crescimento, muito freqüentemente, a mais dramática seqüela deste tipo de endocrinopatia.

REFERÊNCIAS

1. Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, et al. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;13:709-15.
2. De Sanctis V, Corrias A, Rizzio V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian study group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:687-93.
3. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and therapeutics and executive committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
4. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2364-8.
5. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999;28:901-18.
6. Olshan JS. Central precocious puberty. A current review of pediatric endocrinology, *Serono Symposia* 2001;129-42.
7. Styne MS. The testis: disorders of sexual differentiation and puberty. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996;423-76.
8. Apter D, Cacciato B, Alfth A, Stenman UH. Serum luteinizing hormone concentration increases 100-fold in females from 7 years of age to adulthood, as measured by time resolved immunofluorometric assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:53-7.
9. Neely EK. Precocious puberty. International symposium on a current review of pediatric endocrinology. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Serono Symposia* 1999;15-25.
10. Eckert KL, Silson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A single sample, subcutaneous gonadotropin releasing hormone stimulation test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996;97:517-9.

Endereço para correspondência:

Durval Damiani
Rua Bela Cintra, 2117, apto. 9
01415-002 São Paulo, SP
e.mail: durvald@csf.com.br