

PILOSIDADE PÚBICA NA CRIANÇA E HIPERPLASIA CONGÊNITA SUPRA-RENAL NÃO CLÁSSICA

AMÍLCAR MOTA, GUILHERMINA FONSECA, IRENE REBELO, MARIA EUGÉNIA CRESPO

Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de D. Estefânia. Laboratório de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia. Lisboa.

RESUMO

Antes dos 8 anos de idade no sexo feminino e dos 9 no masculino, o aparecimento de pêlos púbicos pode ser a primeira manifestação de doença das gónadas ou das supra-renais. Para reconhecimento da Hiperplasia congénita supra-renal de início tardio, em situações de Pubarca prematura, realizámos a Prova curta de estimulação da supra-renal com Synacthen®, em trinta crianças. Cinco meninas e um rapaz revelaram um défice de 21-hidroxilase, demonstrado pelos valores da 17-OH Progesterona sérica aos 60 minutos: $28,8 \pm 15,2$ ng/ml, sendo num grupo de controle $2,30 \pm 0,8$ ng/ml [$p < 0,01$]. A incidência de 20% encontrada, justifica a realização desta prova em todas as Pubarcas prematuras.

SUMMARY

Pubic hair on children and late onset congenital adrenal hyperplasia

Before the age of 8 in females and 9 in males, the presence of pubic hair can be the first sign of a gonadal or adrenal disease. In order to identify the late onset type of congenital adrenal hyperplasia in premature pubescence, we did the adrenal short stimulation test with Synacthen®, on 30 children. Five girls and one boy showed a 21-hydroxylase deficiency, in which the serum 17-OH Progesterone at 60 minutes is $28,8 \pm 15,2$ ng/ml, being in a control group $2,30 \pm 0,8$ ng/ml [$p < 0,01$]. The 20% incidence we have found, justifies the testing of every premature pubescent child.

INTRODUÇÃO

A *Pubarca* é uma das referências pubertárias e consiste no aparecimento de pilosidade púbica, acompanhada ou não de pêlos axilares. Quando acontece sem quaisquer outros sinais de maturação sexual, antes dos 8 anos de idade nas raparigas ou dos 9 nos rapazes, designa-se por *Pubarca Prematura (PP)*¹.

Também é de uso corrente a expressão *Adrenarca Prematura*², mas menos válida uma vez que tal acontecimento corresponde em regra à *Adrenarca*, ou seja, o arranque funcional, variando no tempo para cada indivíduo, da zona reticulada do cortex supra-renal³, em resposta à solicitação do crescimento. Este fenómeno traduz-se na acumulação sérica discreta de androgénios, em especial dehidroepiandrosterona e androstenediona^{4,7}, aos quais são em especial sensíveis os folículos pilosos das áreas genital, sobretudo, e axilar.

Todavia, nem toda a ocorrência de pêlos púbicos na criança tem o significado duma benévola *Adrenarca*. Outras causas podem determiná-la: hipertricose e hirsutismo familiares, iatrogenia medicamentosa (corticoides, anabolizantes, hidantoína), má-nutrição, hipotireoidismo desconhecido⁸ e precocidade pubertária idiopática ou secundária, quer a doença do sistema nervoso central (disfunção ou tumor), quer periférica (patologia do testículo, do ovário ou da supra-renal). Dentro das causas de pseudo-puberdade precoce manifestando-se como *PP*, salienta-se a *Hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR)* atenuada ou de início tardio^{9,10}, dita não clássica por oposição à forma clássica. Nesta, e logo ao nascer, patenteia-se quase sempre pseudo-hermafroditismo feminino, por vezes macrogenitossomia masculina, acompanhados frequentemente de perda de sal^{7,11}, e em que a acumulação dum metabolito intermediário, a 17-hidroxiprogesterona, é o marcador que permite reconhecer¹² o défice duma enzima, a 21-hidroxilase, fundamental para a biossíntese do cortisol.

Recebido para publicação: 7 de Novembro de 1989.

Realizámos o presente trabalho com a finalidade de, considerando as possíveis determinantes duma *PP*, avaliar o significado daquela forma tardia de *HCSR* no conjunto de crianças que procurou a nossa consulta, de 1985 a 1989, por apresentar pilosidade púbica. Para tal usámos uma Prova curta de estimulação da supra-renal com ACTH (hormona adrenocorticotrófica) de síntese. Esta metodologia simples tem a vantagem adicional de implicar a detecção precoce de prováveis candidatos a Insuficiência supra-renal aguda, Virilização e Infertilidade, consequências da referida doença, que são susceptíveis de prevenção com terapêutica corticoide a longo prazo¹³.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudámos dois grupos de indivíduos: **Grupo A** de controlo, abrangendo 24 crianças com idade cronológica (média \pm desvio padrão) de $6,7 \pm 1,7$ anos, sendo 21 do sexo feminino com 3,9 a 8,0 anos e 3 do sexo masculino com 5,4, 7,8 e 9,0 anos, todos de raça caucasiana, impúberes e sem história familiar conhecida de doença ovárica, testicular ou supra-renal. **Grupo B** constituído por crianças caucasianas, que tiveram pêlos púbicos antes da idade habitual. O total de 30 elementos, com idades cronológicas de $6,9 \pm 1,7$ anos, compreendia 28 meninas com 4,6 a 8,0 anos, sem desenvolvimento mamário evidente, apresentando 3 delas pêlos axilares com odor de tipo adulto, e 2 rapazes com 7,3 e 9,2 anos, cujo volume testicular era pré-púbere. Todos os paciente tinham pêlos púbicos no estágio II de Tanner¹⁴, tensões arteriais adequadas ao grupo etário e antecedentes familiares sem hirsutismo, excepto numa menina; reconhecemos ainda duas situações de hipertricose familiar feminina típica, com pêlos finos e sedosos predominando na face dorsal do tronco e membros superiores. Na totalidade dos casos obtivemos o consentimento informado dos pais para proceder aos exames necessários. Realizámos em cada criança de ambos os gru-

pos, após colheita de sangue basal, uma Prova curta com Synacthen® (ACTH de síntese, tetracosáctido); que consistiu na injeção intra-venosa dum *bolus* de 250 µg, entre as 8 e as 10 horas da manhã, seguida 60 minutos depois de nova colheita de sangue. Nos soros separados, fizeram-se doseamentos hormonais pelo método radio-imunológico com *kits* comerciais, usando o procedimento recomendado pelos fabricantes. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaios foram menos de 10% e 20%, respectivamente. Nos soros basais determinámos: Cortisol, 17-Hidroxiprogesterona (17-OHP), Hormona Foliculo-estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Testosterona (T), Hormona tireo-estimulante (TSH), Tiroxina (T4), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) e, no sexo feminino, 17-β-Estradiol (E2). Nos soros obtidos pós-estimulação doseámos: Cortisol e 17-OHP. Considerámos respostas positivas à Prova curta do Synacthen®, de acordo com outros autores^{15,16}, aquelas em que o valor da 17-OHP aos 60 minutos, expresso em ng/ml, apresentava dois dígitos. Medimos as estaturas com um estaturómetro de precisão Holtain, avaliámos as idades ósseas pelo método de Greulich e Pyle¹⁷, e determinámos as idades estaturais para o percentil 50, por extrapolação nas tabelas de Tanner e Whitehouse¹⁸.

Usámos o *Teste* de Student, para a análise estatística, considerando não significativos os valores de $p > 0,05$.

RESULTADOS

Não referenciámos pela clínica qualquer *PP* iatrogénica, por má-nutrição, hipotireoidismo ou puberdade precoce central, e o perfil hormonal abrangendo FSH, LH, T, E2, TSH e T4 excluiu em definitivo as causas endócrinas. Em todas as Provas curtas com Synacthen® observámos uma resposta glucocorticoide normal traduzida por duplicação, no mínimo, aos 60 minutos dos valores basais de Cortisol.

No **Grupo A** de controlo, as idades ósseas corresponderam às idades cronológicas, respectivamente $6,6 \pm 1,5$ anos e $6,7 \pm 1,7$ anos.

No **Grupo B** distinguimos duas populações: **Sub-grupo B1** — crianças respondendo positivamente à Prova curta com Synacthen® ($n=6$), apresentando diferenças significativas entre a idade cronológica ($7,7 \pm 1,5$ anos) e a idade óssea ($9,5 \pm 1,8$ anos) [$p < 0,02$], e que tiveram a primeira pilosidade púbica pelos 5,8 anos, em média (Quadro). **Sub-grupo B2** — crianças com resposta não valorizável à Prova curta com Synacthen® ($n=24$) mostrando diferenças não significativas da idade cronológica ($6,7 \pm 2,2$ anos), e que revelaram os primeiros pêlos púbicos pelos 6,3 anos, em média.

No **Sub-grupo B2**, a diferença do doseamento de DHEAS, $117,2 \pm 113,5 \mu\text{g/dl}$ (limites 5-380), relativamente ao do **Grupo A** de controlo $48,6 \pm 37,7 \mu\text{g/dl}$ (3-130), não teve significado estatístico. No **Sub-grupo B1** o valor da DHEAS foi de $255 \pm 149 \mu\text{dl}$ (40-510) e também não diferiu significativamente dos valores normais. A Prova curta com Synacthen® no **Grupo A**, de controlo, revelou níveis basais de 17-OHP de $0,6 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$ (0,1-2,1) e aos 60 minutos de $2,5 \pm 0,7 \text{ ng/ml}$ (1,3-3,9). No **Sub-grupo B2**, os valores de base da 17-OHP sobrepuzaram-se aos de referência, e aos 60

minutos foram $2,3 \pm 0,8 \text{ ng/ml}$ (1,3-4,3). No **Sub-grupo B1** [Quadro, Figura] embora mais elevados basalmente os níveis de 17-OHP eram $4,6 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$ (0,3-10,7) e não diferiam significativamente dos normais, mas aos 60 minutos alcançaram $28,8 \pm 15,2 \text{ ng/ml}$ (12,3-50,8) e tinham significância estatística [$p < 0,01$] quer em relação aos do **Grupo A**, de controlo, quer aos do **Sub-grupo B2**.

DISCUSSÃO

No **Sub-grupo B2**, excluídas duas situações de hipertricoso familiar, considerámos as restantes 22 *PP* como prováveis *Adrenarcas*, principalmente porque as idades ósseas e estaturais não diferiam das idades reais dos pacientes, pois não pudemos confirmar o diagnóstico pelos níveis de DHEAS. A conhecida variabilidade destes grupos etários estudados^{2,5,6}, o que foi reforçado pelos valores dispersos que encontramos, fez prevalecer portanto a impressão clínica. No **Sub-grupo B1**, em que é patente o avanço das idades óssea e estatural, os níveis de DHEAS — se bem que uniformemente um pouco mais altos — não tiveram qualquer valor preditivo doutra patologia, nomeadamente a *HCSR* por bloqueio da 3β-OH-desidrogenase, que pode igualmente ter expressão como *PP*¹⁹, mas permitiram negar a presença de doenças neoplásicas do ovário ou da supra-renal^{2,7}. O aumento moderado da velocidade de crescimento das 6 *PP* do **Sub-grupo B1** decorrente do incremento significativo das idades óssea e estatural relativamente à idade cronológica, está de harmonia com um quadro clínico de *HCSR* atenuada ou de início tardio^{7,9,10}, muito diferente da aceleração própria das formas clássicas da doença em causa. Este facto apoia a importância diagnóstica dos valores altos de 17-OHP aos 60 minutos na Prova curta com Synacthen®, de forma que podemos considerar estas 6 *PP* como *HCSR* não clássicas, por défice de 21-hidroxilase, dentre as quais destacamos o

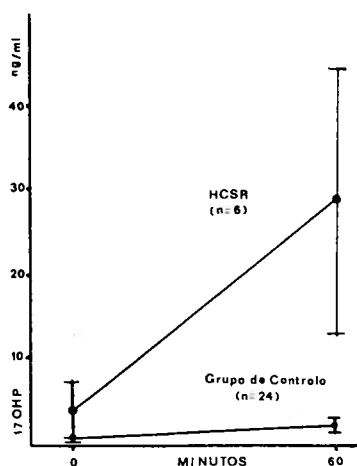


Fig. — Prova curta com Synacthen®, na *HCSR* de início tardio (média ± desvio padrão)

QUADRO — Dados clínicos e laboratoriais em 6 casos de Hiperplasia congénita supra-renal de início tardio

Caso	Sexo	Idade em anos				17-OHP (ng/ml)	
		início	cronológica	óssea	estatural	0'	60'
1	F	5,0	7,5	9,4	8,5	3,0	50,8
2	F	4,0	9,0	11,0	10,7	4,8	28,1
3	F	6,7	7,7	7,9	8,9	4,4	12,3
4	M	7,2	8,4	11,2	8,4	4,8	29,5
5	F	4,6	4,9	6,3	5,5	0,3	12,4
6	F	7,0	8,5	11,3	10,3	10,7	39,9

facto dum ser masculina, o que é de identificação excepcional⁷. Deve ainda apontar-se, a propósito, que tanto o sexo como a idade não influem na resposta pós-estimulação da 17-OHP¹⁶. Por outro lado, porque em duas das doentes, estes doseamentos de 17-OHP foram menos elevados, o que é próprio das HCSR por bloqueio da 11 β -hidroxilase²⁰, fizemos determinações por espectrofotometria do composto S na urina, que foram normais. Todavia, a conta prova definitiva do diagnóstico de HCSR de início tardio para este Subgrupo B1 fez-se demonstrando a supressão da resposta da 17-OHP com Dexametasona (2mg/m² — durante 3 dias). Detectámos e confirmámos este mesmo defeito enzimático, pela Prova curta com Synacthen[®], numa irmã adulta dum das doentes que apresentava intenso hirsutismo. Dada a hereditariedade autossómica recessiva da HCSR, clássica ou não²¹, quando se conhece um membro afectado numa família, a tipagem HLA dos linfócitos é o método indicado para a identificação de portadores. Porém, a Prova curta com Synacthen[®] oferece uma alternativa prática e eficiente^{15,16,22}, sobretudo na ausência de história familiar, como é o caso muitas vezes das formas reveladas por PP, isto apesar de se reconhecer alguma sobreposição dos níveis da 17-OHP entre heterozigotos e grupos de controle^{15,16,23,24}. Efectivamente, dois dos valores basais do Sub-grupo B1 (Quadro) sobrepõem-se aos do Grupo A, de controle, e por isso são isoladamente inconclusivos, mas tal facto clarifica-se pela resposta dos 60 minutos, em que os níveis de 17-OHP sobressaiem em todos os 6 casos e alcançam uma ordem de grandeza correspondente à outras populações conhecidas com HCSR de início tardio^{15,16,25,26}. A incidência média a nível mundial desta forma de HCSR não clássica por défice de 21-hidroxilase é elevada, representando cerca de 100 vezes²⁷ a da HCSR clássica: 1/14.199²⁸, o que lhe confere justamente o título de doença autossómica recessiva mais frequente na espécie humana. Tal facto ajuda a compreender a incidência de 20% encontrada nas nossas crianças com PP (6/30). Este número diverge dos 7% doutro trabalho²⁵ numa pequena série de pacientes (1/15), contudo aproxima-se bastante dos alcançados por outros autores com maior casuística (7/23 e 31/75) respectivamente 30%²⁶ e 41%¹⁶, confirmando assim a validade do objectivo do nosso estudo, e permite-nos concluir ser a Prova curta com Synacthen[®] uma indicação a considerar em todos as PP.

BIBLIOGRAFIA

- SILVERMAN S., MIGEON C., ROSENBERG E., et al.: Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development: premature pubarche a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10: 426-31.
- KLAPOWITZ P., COCKRELL J., YOUNG R.: Premature adrenarche. Clinical and diagnostic features. *Clin Pediatr* 1986; 25: 28-34.
- KORTH-SCHUTZ S., LEVINE L., NEW M.: Evidence for the adrenal source of androgens in precocious adrenarche. *Acta Endocrinol* 1976; 82: 342-52.
- DUCHARME J., FOREST M., DE PERETTI E. et al.: Plasma adrenal and gonadal sex steroid in human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 468-76.
- KORTH-SCHUTZ S., LEVINE L., NEW M.: Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 117-24.
- REITER E., FULDAUER V., ROOT A.: Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate during normal infancy, childhood and adolescence, in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr* 1977; 90: 766-70.
- ROGER M., NAHOUL K.: La steroidogénese surrenalienne et ses anomalies. In: Chaussain, J.; Roger, M. — La surrénal de l'enfant, Paris, Editions SPE, 1987: 23-55.
- STERN S. K., KERNAR C.: Hypertrichosis due to primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1985; 60: 763-66.
- ROSENWACKS E., LEE P., JONES G. et al.: An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 335-39.
- FOREST M., DE PERETTI E., DAVID M.: Late onset 21-OH deficiency can be misdiagnosed as typical premature pubarche in childhood. *Ped Res* 1985; 19: 624a.
- MOTA A., BARROCO G., PRIMO M., BARATA D.: Perda de sal no recém-nascido por défice de 21-hidroxilase (a propósito de 3 casos). *Medicina e Cirurgia* 1984; 4: 239-46.
- ABRAHAM G., SWERDLOFF R., TULCHINSKY D., et al.: Radioimmunoassay of plasma 17-hydroxyprogesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 42-6.
- HUGHES, I.: Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1399-404.
- TANNER J.: Growth at adolescence (2nd ed.). Oxford, Blackwell Sci Publ 1962.
- NEW M., LORENZEN F., LERNER A., et al.: Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320-6.
- KNORR D., BIDLINGMAIER, F., HOLLER, W. et al.: Is heterozygosity for the steroid 21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty and precocious puberty in children? *Acta Endocrinol* 1986, 113 (Suppl 279): 284-89.
- GREULICH W., PYLE, S.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist (2nd ed.), New York, Stanford Univ Press, 1959.
- TANNER J., WHITEHOUSE R., TAKAISHI M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity of British children. *Arch Dis Child* 1965; 46: 454-71.
- BONGIOVANNI A.: Congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. In: New, M. and Levine, L. — Adrenal disease in childhood. *Pediatric and adolescent endocrinology*, Basel, Karger, 1984; 13-72.
- ROSLER A., LIBERMAN E.: Enzymatic defects of steroidogenesis: 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. In: New M., Levine, L. — Adrenal disease in childhood. *Pediatric and adolescent endocrinology*, Basel, Karger, 1984; 13: 47.
- NEW M.: HLA and adrenal disease. In: Farid, N. *Immunogenetics of endocrine disorders* (2nd ed.), New York, Liss, 1987.
- MAUSETH R., HANSEN J., SMITH E. et al.: Detection of heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency — a comparison of HLA typing and 17-OH progesterone response to ACTH infusion. *J Pediatr* 1980; 97: 749-53.
- GUTAI J., LEE P., JOHNSONBAUGH R. et al.: Detection of the heterozygous state in siblings of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1979; 94: 770-2.
- KRENSKY A., BONGIOVANNI A., MARINO J. et al.: Identification of heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia by radioimmunoassay of serum 17-OH progesterone. *J Pediatr* 1977; 90: 930.
- GRANOFF A., CHASALOW F., BLETHEN S.: 17-Hydroxyprogesterone responses to adrenocorticotropin in children with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 409-15.
- TEMECK J., PANG S., NEW M.: Premature adrenarche resulting from symptomatic non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 609-17.
- SPEISER P., DUPONT B., RUBINSTEIN P. et al.: High frequency of non classic steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Gen* 1985; 37: 650-67.
- PANG S., WALLACE M., HOFFMAN L., et al.: Worldwide experience in newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81: 866-74.

Pedido de Separatas:
Amílcar Mota
Rua Vasco da Gama, 20
2780 Oeiras