

## TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE COM ACETATO DE CIPROTERONA

*Amílcar Mota e L. Gonçalves Sobrinho*

Serviço 1, Hospital D. Estefânia. Consulta de Endocrinologia, I.P.O. de F.G. Lisboa. Portugal.

### RESUMO

Estudou-se o efeito do tratamento com acetato de ciproterona em 4 crianças (três raparigas e um rapaz) com puberdades muito precoces (início entre os 8 e os 27 meses). O tempo de duração do estudo variou entre 24 e 51 meses. Houve desaparecimento das erecções no rapaz bem como do cheiro axilar e genital e perturbações neste e restantes crianças. Estabeleceu-se amenorria nas raparigas, diminuição das dimensões do pénis no rapaz e redução dos pelos púbicos em todas as crianças. O tratamento não modificou o volume mamário. As maturações óssea e estatural mantiveram-se paralelamente aceleradas nas três crianças que iniciaram precocemente o tratamento (entre os 22 e os 29 meses). A outra criança não foi avaliável deste ponto de vista por já quase ter completado a sua maturação óssea e estatural no início do tratamento.

Mais frequente nas raparigas, a puberdade precoce pode por vezes nos rapazes, mais tarde ou mais cedo, revelar-se como secundária a uma lesão orgânica.<sup>1</sup> Quando aparece nos primeiros anos de vida é, habitualmente, idiopática.<sup>2</sup>

A par da maturação sexual adiantada e dos consequentes problemas psicológicos e de comportamento há um crescimento acelerado com avanço paralelo, ou até maior, da maturação óssea, comprometedores da estatura a alcançar no futuro.

Na sequência dos primeiros ensaios terapêuticos, com progestagénios<sup>3</sup> a terapêutica da puberdade precoce fixou-se em duas alternativas: a medroxiprogesterona<sup>4</sup> ou o acetato de ciproterona.<sup>5</sup> Ambas as substâncias, conseguem frenar a secreção de gonadotrofinas, conforme o provam a redução dos valores de testosterona e de estradiol e a diminuição da resposta à estimulação com LH-RH (hormona libertadora de hormona luteinizante).<sup>6</sup>

Recentemente um novo esteroide antigonadotrófico sem actividade hormonal (Danazol) tem sido proposto com a mesma finalidade terapêutica.<sup>7</sup>

Os efeitos clínicos imediatos são praticamente iguais. Contudo apenas o acetato de ciproterona, mercê da sua potente acção anti-androgénica periférica, promove um quase total desaparecimento de pelos púbicos e axilares.

Porém, o objectivo fundamental que se tem procurado é melhorar o prognóstico estatural, efeito nunca alcançado com a medroxiprogesterona,<sup>8</sup> mas que alguns trabalhos defendem ser possível com o acetato de ciproterona.<sup>5, 8, 9</sup>

### MATERIAL E MÉTODOS

Estudámos 4 crianças (3 raparigas e 1 rapaz) com puberdade precoce idiopática iniciada entre os 8 e os 27 meses de idade.

O diagnóstico baseou-se no aparecimento de sinais pubertários: pilosidade púbica em todos; hipertrofia areolar e mamária, e menorragia nas raparigas; e desenvolvimento

simultâneo do pênis e testículos no rapaz e principalmente na aceleração do crescimento e da maturação esquelética.

Para efeitos deste estudo os doentes foram observados de acordo com o seguinte protocolo: determinações trimestrais do peso e da estatura, avaliação semestral da idade óssea de acordo com o Atlas Radiográfico de desenvolvimento da mão e punho de Greulich e Pyle; determinações semestrais da citologia vaginal nas raparigas e da testosterona plasmática no rapaz.

Todas as crianças receberam, durante um período contínuo de 2 a 4 anos, exclusivamente comprimidos de acetato de ciproterona (ANDROCUR, Schering A. G./Berlin) numa dose de 50 mg diários, em duas tomadas, excepto numa doente em que, dada a sua maior superfície corporal, se usaram 75 mg/dia em três tomadas. Decorrido um ano e meio de tratamento passou-se também o rapaz para 75 mg/dia em consequência da insuficiente melhoria obtida até então.

## RESULTADOS

No quadro 1 resumem-se os casos clínicos. Na rapariga que mais cedo iniciou o tratamento (caso 1) e no caso 2 verifica-se numa certa contenção das idades óssea e estatural, enquanto nos casos 3 e 4 é manifesta a ineficácia nestes parâmetros mesmo com o aumento da dosagem.

Na totalidade das raparigas houve desaparecimento da menstruação a partir do segundo mês de terapêutica e a citologia vaginal retomou as características prepuberais. No rapaz (caso 4) o doseamento da testosterona plasmática diminuiu com o tratamento de um valor médio de 415 ng/100 ml para um valor médio de 120 ng/100 ml (normal em crianças puberais — 7,5 - 32 ng/ml).

A família referiu o desaparecimento do cheiro axilar e genital dos doentes e da modificação da agressividade e da actividade masturbatória, quando presentes.

Não houve involução dos seios nas raparigas; os pelos púbicos e axilares diminuíram em todos os doentes e reduziu-se o tamanho do pênis e testículos do rapaz (Fig. 1).

Quadro 1

*Identificação, idades de início dos sintomas e evolução com o tratamento dos doentes estudados (A = anos; m = meses) Δ — Diferença entre as idades no fim e no início do tratamento.*  
\* Idade óssea no início do tratamento — 13 anos.

CASO	SEXO	1.º* sinais de puberdade A. m.		TRATAMENTO		EVOLUÇÃO DURANTE O TRATAMENTO					
				Idade de início A. m.		Duração A. m.		Δ idade óssea A. m.		Δ idade estatural A. m.	
1	♀	0	8	2	3	4	3	4	8	5	0
2	♀	2	0	5	10	2	0	0	3*	0	11
3	♀	2	3	2	5	3	7	5	4	5	9
4	♂	1	3	1	10	3	11	6	10	6	10

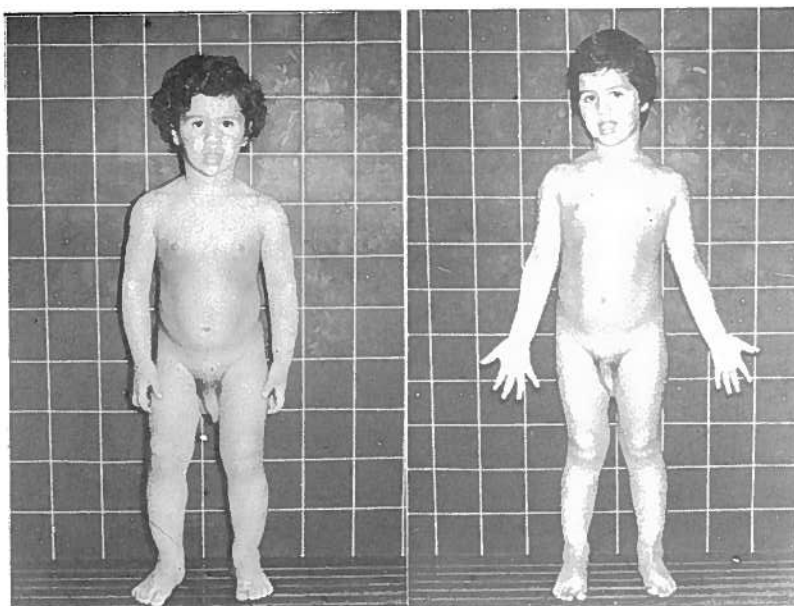


Fig. 1 — Doente 4 antes e após o primeiro ano de tratamento.

**EVOLUÇÃO DAS IDADES ESTATURAL, ÓSSEA E CRONOLÓGICA DURANTE O TRATAMENTO COM ACETATO DE CIPROTERONA**  
(↑ início, ↓ fim)

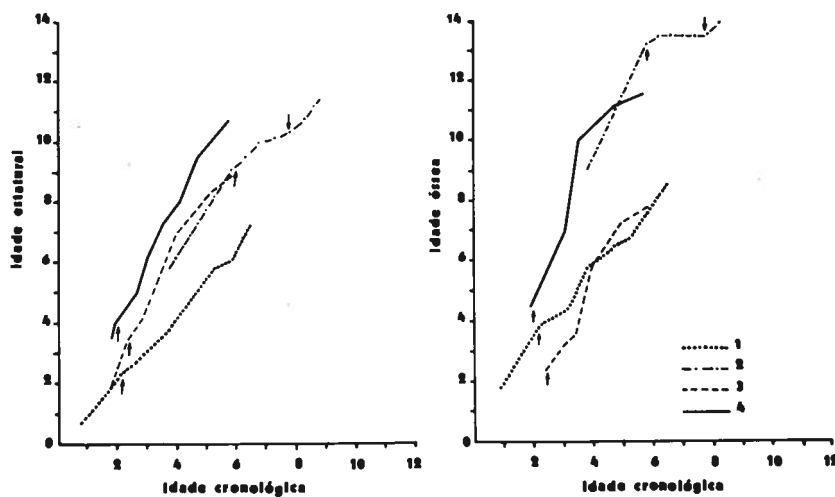


Fig. 2 — Evolução das idades estatual, óssea e cronológica durante o tratamento com acetato de ciproterona

Não encontramos quaisquer efeitos secundários, tanto durante como depois de interromper o tratamento.

Da análise dos dados resumidos no quadro 1 e na figura 2 e com a prudência imposta pela reduzida amostragem podemos concluir que:

1 — Apesar do tratamento as velocidades de crescimento estatural e de maturação óssea mantiveram-se nos três doentes mais jovens (caso 1, 3 e 4) superiores ao normal. A doente n.º 2 não é facilmente avaliável deste ponto de vista por ter iniciado o tratamento com uma idade óssea já muito avançada.

2 — Com as doses utilizadas (cerca de 100 mg/m<sup>2</sup>/dia) nunca foi possível normalizar as concentrações de testosterona no único rapaz da série (caso 4) apesar de terem baixado apreciavelmente em relação aos valores basais. e

## DISCUSSÃO

A acção do acetato de ciproterona na inibição da menstruação e sobre os caracteres sexuais secundários está bem demonstrada <sup>5, 8-10</sup> e foi confirmada no presente trabalho. Exceptua-se o desenvolvimento mamário que, se é certo que não progrediu em nenhuma das doentes durante o tratamento, tampouco sofreu qualquer involução.

Relativamente ao crescimento estatural e à maturação óssea verificámos que estes evoluíram paralelamente nos três casos avaliáveis, a uma velocidade superior à normal. Esta observação não exclui a possibilidade de o tratamento ter tido alguma eficácia na inflexão das curvas de crescimento estatural e de maturação óssea conforme se depreende da observação das curvas apresentadas na fig. 2 e conforme descrito por outros. <sup>5, 8, 9</sup> Curiosamente apesar de o acetato de ciproterona ser um antiandrogénio foi no rapaz que o tratamento se mostrou menos eficaz. Pelas razões atrás mencionadas o prognóstico estatural destas crianças afigura-se-nos difícil. Da pesquisa bibliográfica que fizemos ressaltam o pequeno número de doentes tratados, cujo número total é de 67 <sup>8</sup> e os limitados tempos de *follow up* pelo que não há elementos que permitam fazer previsões fundamentadas quanto à estatura na idade adulta. A nossa casuística distingue-se da dos outros autores pela idade muito precoce do início da puberdade, entre 8 e 27 meses, e de início do tratamento de 3 dos doentes (entre os 22 e os 29 meses). Dos 42 casos da literatura que revimos apenas um tinha iniciado o tratamento antes dos 3 anos de idade <sup>9</sup> e, também neste caso, a evolução das idades estatural e presumivelmente óssea (não avaliada no início do tratamento mas de 12.7 anos aos 5.6 anos de idade cronológica) se manteve acelerada durante o tratamento.

Podemos pois concluir que o tratamento com acetato de ciproterona nas doses habitualmente recomendadas não consegue normalizar as velocidades de crescimento e de maturação óssea em crianças com puberdades muito precoces.

As acções secundárias do acetato de ciproterona descritas — hiperprolactinémia e atrofia corticossuprarrenal <sup>11</sup> — não tiveram nos nossos doentes nem em nenhum dos casos descritos na literatura qualquer contrapartida clínica.

## SUMMARY

### TREATMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY WITH CYPROTERONE ACETATE

The effect of the treatment with cyproterone acetate was studied in four children (three girls and one boy) with precocious puberty of very early onset (between 8 and 27 months of age). The duration of the study varied between 24 and 51 months. There was disappearance of the erections and reduction of the size of the penis in the boy

and of the genital and axillary smell and masturbatory activity in all the children. The girls became amenorrhic and there was reduction of the pubic hair in all the children. The breast size did not change with the treatment. Bone maturation and linear growth were accelerated in three children despite the fact that the treatment was started very early (between 22 and 29 months of age). The other child could not be evaluated as her maturation was almost complete at the beginning of the treatment.

## BIBLIOGRAFIA

1. WILKINS C: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield, Ill. (U.S.A.) Charles C. Thomas, 3.<sup>a</sup> ed., 1965.
2. BOVIER-LAPIERRE M, SEMPE M, DAVID M: Aspects étiologiques, cliniques et biologiques des pubertés précoces d'origine centrale. *Pédiatrie*, 1972; 27: 587.
3. RICHIE R, CRAWFORD J: Treatment of idiopathic female sex precocity with synthetic progestational compounds. *Am J Dis Child*, 1958; 96: 539.
4. KUPPERMAN H, EPSTEIN J: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. *J Clin Endocr Met*, 1962; 22: 456.
5. RAGER K, HUENGES R, GUPTA D, BIERICH J: The treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. *Acta Endocr. (Kbb)*, 1973; 74: 399.
6. REITER E, KAPLAN S, CONTE F, GRUMBACH M: Responsivity of pituitary gonadotrophins to LH-RH in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche, and in patients treated with medroxyprogesterone acetate. *Pediat Res*, 1975; 9: 111.
7. SMITH CS, HARRIS F: Preliminary experience with Danazol in children with precocious puberty. *J Int Med Res*, 1977; 5: 109.
8. KAULI R, PERTZELAN A, PRAGER-LEWIN R, GRÜNEBAUM M, LARON Z: Cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty *Arch Dis Child*, 1976; 51: 202.
9. BOSSI E, ZURBRUGG R, JOSS E: Improvement of adult height prognosis in precocious puberty by cyproterone acetate. *Acta Paediatr Scand*, 1973; 62: 405.
10. HELGE H, WEBER B, HAMMERSTEIN I, NEUMANN F: Idiopathic precocious puberty: indications for therapeutic use of cyproterone acetate, an antigonadotrophic and antiandrogenic substance. *Acta Paediatr Scand*, 1969; 58: 672.
11. FONZO D, ANGELI A, SNIERI R, ANDRIOLO S, FRAJRIA R, CERESA F: Hyperprolactinemia in girls with idiopathic precocious puberty under prolonged treatment with cyproterone acetate. *J Clin Endocr Met*, 1977; 45: 164.

Pedido de Separatas: L. G. Sobrinho

*Consulta de Endocrinologia*  
*Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil*  
*Palhavã. Lisboa. Portugal.*