

Testotoxicose Familiar: Dois Casos Clínicos

J. SALES MARQUES, R. A. CAMPOS, C. BRANDÃO

Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de rapazes (6 e 7 anos de idade) com virilização e história familiar de puberdade precoce. O teste de estimulação com factor de libertação da hormona luteinizante (LRF) e os níveis de testosterona confirmaram o diagnóstico de testotoxicose familiar. Iniciaram tratamento com cetoconazol com excelentes resultados após 6 meses. Não foram registados efeitos secundários.

Palavras-Chave: Puberdade precoce, testotoxicose familiar.

Summary

Familial Testotoxicosis: Two Cases Reports

We presented two cases of boys (6 and 7 years old) with virilization and familial history of precocious puberty. The luteinizing release factor (LRF) stimulation test and testosterone levels confirmed familial testotoxicosis. Both started treatment with ketoconazol with excellent results after 6 months. No secondary effect was found.

Key-Words: precocious puberty, familial testotoxicosis.

Introdução

A puberdade é um processo que leva ao aparecimento das características físicas e sexuais, alterações na composição do corpo e maturação psicossocial. Dois processos contribuem para as manifestações físicas na puberdade: adrenaquia e gonadaquia. Adrenaquia normalmente ocorre entre os 6 e os 8 anos de idade, com aumento da secreção adrenal. A gonadaquia é iniciada pelos macroneurónios do hipotálamo que segregam a hormona libertadora de gonado-

trofina (GNRH) e posterior regulação da libertação da hormona folículoestimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH) pela glândula pituitária anterior. O LH estimula a produção da testosterona pelas células de Leydig e após espermarca, o FSH estimula a maturação dos espermatozoides ⁽¹⁾.

A puberdade é classificada segundo os estadios de Tanner e Marshall ⁽²⁾. Inicialmente nos rapazes, os testículos aumentam de tamanho, seguido do aparecimento de pêlos púbicos, aumento do tamanho do pénis e espermarca.

Material e Método

O estudo hormonal foi realizado pelo laboratório privado Endoclab. O estádio pubertário foi classificado segundo os padrões de Marshall-Tanner ⁽²⁾. Para a maturação esquelética, foi usada o atlas de Greulich e Pyle ⁽³⁾.

Os níveis de gonadotrofina e testosterona foram determinados pelo método de radioimuno ensaio.

Foi efectuado um bólus intravenoso de 100 µg de factor de libertação da hormona luteinizante (LRF) e posteriormente medida os níveis plasmáticos de FSH, LH e testosterona. A testosterona foi medida aos 0 e 120 minutos e o FSH e LH, aos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos.

Casos Clínicos

Doente 1 – PGU, é um rapaz de 6 anos de idade que no exame físico foi detectado pêlos púbicos estadio III, testículos 6 ml e pénis de tamanho pubertal, peso e altura 2.5 desvio padrão acima da média para a idade. Idade óssea de 11 anos. Ecografia testicular e suprarenal, ressonância magnética cerebral, β-HCG, (gonadotrofina coriónica humana), 17 hidroxiprogesterona e alfafetoproteína foram normais. Na história familiar há a destacar tio e primo com puberdade precoce. Os níveis elevados de testosterona e os resultados da prova de LRF, confir-

Correspondência: Jorge Sales Marques
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Tel.: 22 377 81 00

Aceite para publicação em 18/02/2002.

Entregue para publicação em 02/04/2001.

maram o diagnóstico de testotoxicose (Tabela 1). Iniciou tratamento com cetoconazol oral na dose de 200 mg/m²/dia.

TABELA 1

HORMONAS	TEMPO (MINUTOS)	DOENTE 1	DOENTE 2
Testosterona ng/dl (2-25)	0	242	38.1
	120	265	34.6
FSH mUI/mL	0	0.3	0.4
	30	2.62	1.98
	60	3.92	2.84
	90	4.35	3.48
	120	4.87	4.15
LH mUI/mL	0	0.1	< 0.1
	30	1.67	2.18
	60	1.78	2.19
	90	1.59	2.10
	120	1.54	2.85

Doente 2 – DFFM, é um rapaz de 7 anos de idade que no exame físico revelou pêlos púbicos no estadio III de Tanner, testículos 5 ml e aumento do tamanho do pênis. A idade óssea era de 12,5 anos. Referia um caso idêntico na família (primo) com puberdade precoce. A tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral, ecografia testicular e suprarrenal, β -HCG, 17 hidroxiprogesterona e alfafetoproteína foram normais. Os valores elevados de testosterona e os resultados da prova de LRF, confirmaram o diagnóstico de testotoxicose (Tabela 1). Iniciou tratamento com cetoconazol nas mesmas doses do doente anterior.

Em ambos os casos, após 6 meses de tratamento, os níveis de testosterona reduziram, com consequente desaceleração do crescimento, maturação esquelética e desenvolvimento puberal. Não se registaram episódios de efeitos laterais causadas pela utilização de cetoconazol, nomeadamente ao nível hepático.

Discussão

A puberdade precoce pode ser secundária a reactivação prematura do eixo hipotálamo-pituitário-gonadal, denominando-se puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofina. Na ausência desta reactivação é classificada como puberdade precoce independente de gonadotrofina⁽¹⁾. Em cerca de 50% dos casos, a puberdade precoce é de origem central e secundária a alterações do sistema nervoso central.

A puberdade precoce independente de gonadotrofina, é caracterizada pelo aumento de produção de esteróides de origem gonadal⁽¹⁾.

Na testotoxicose familiar, a activação do receptor LH leva a acumulação inadequada do AMP cíclico intracelular. A doença é limitada aos rapazes e caracterizada pelo início da puberdade (aumento dos testículos) antes dos 4 anos de idade na maior parte dos casos⁽¹⁾. Nos casos descritos, embora tenham iniciado a puberdade mais tardiamente, a história familiar associado a alterações físicas e resultados analíticos, confirma o diagnóstico de testotoxicose familiar. Os exames subsidiários normais para ressonância magnética e TAC cerebral, ecografia das suprenais e testicular, β -HCG e 17 hidroxiprogesterona, excluem outras causas de puberdade precoce nos rapazes.

A clínica de testotoxicose caracteriza-se principalmente pelo aumento moderado do tamanho dos testículos em comparação com o grau de virilização⁽⁴⁾.

Na idade adulta atingem uma estatura em média baixa, secundária à fusão precoce das epífises. Contudo, são homens saudáveis e com fertilidade conservada. Embora a concentração de LH no plasma seja reduzida, os valores são normais na idade adulta, indicando que a maturação é normal ao nível do eixo hipotálamo-pituitário-gonadal.

Os doentes afectados, são tratados com inibidores da esteroidogénese, tais como o cetoconazol. Este medicamento antifúngico actua inibindo a enzima que cataliza a clivagem da banda 22.22 da molécula do colesterol que por sua vez inibe os androgénios e os estrogénios^(1, 5). Como terapêutica alternativa, tem sido utilizado drogas que bloqueiam a acção do androgénio ao nível do seu próprio receptor. A espironalactona, um diurético que tem sido demonstrado como inibidor competitivo ao nível do receptor do androgénio, é usado em associação com a testolactona, com resultados promissores segundo alguns autores⁽¹⁾.

Em 1994, Liri e colaboradores, descreveram dois rapazes com testotoxicose familiar e pseudohipoparatiroidismo tipo 1 A⁽⁶⁾. Nos casos presentes, ambos não apresentavam características clínicas de pseudohipoparatiroidismo.

Bibliografia

- Bradshaw KD. Diagnosing and treating precocious puberty. *Hospital Medicine* 1997; 33(9): 40-9.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: University Press, 1959.
- Egli CA, Rosenthal SM, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B. Pituitary gonadotropin – independence male – limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis. *J Pediatr* 1985; 106: 33-40.
- Miossec P, Archambeaud-Mouvement F, Teissier MP. Inhibition of steroidogenesis by ketoconazole therapeutic uses. *Ann Endocrinol* 1997; 58(6): 494-502.
- Liri T, Herzmark P, Nakamoto JM, Van Dop C, Bourne HR. Rapid GDP release from G α s in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994; 371 (6493): 164-8.