

# ATRASO PUBERAL

**Sonir R. Antonini**

Endocrinologia da Criança e do Adolescente

Departamento de Puericultura e Pediatria



# **ATRASO PUBERAL**

- **Introdução**
- **Classificação etiológica**
- **Investigação clínica**
- **Investigação laboratorial**
- **Diagnóstico diferencial**
- **Puberdade atrasada na menina**
- **Puberdade atrasada no menino**

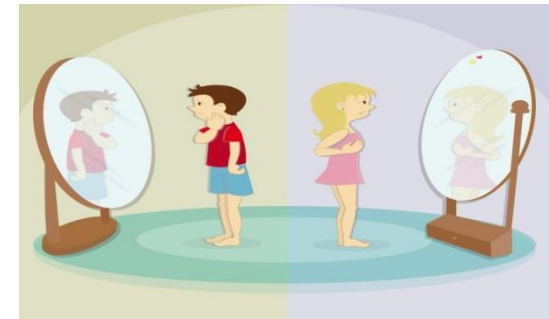
# INTRODUÇÃO

- O desenvolvimento puberal normal acontece progressivamente ,num período de 3.2 +/- 1.8 anos no **sexo masculino** (até que se atinja o volume testicular adulto) e de 2.4 +/- 1.1 anos no **sexo feminino** (até que aconteça a primeira menstruação)
- A **Puberdade Atrasada** costuma ser definida como a ausência de sinais de maturação sexual em idade superior a 2.5 DP acima da idade média para o início da puberdade numa determinada população

# INTRODUÇÃO

Em termos práticos, corresponde:

- A presença de volume testicular **MENOR** que 4 ml em **meninos** com mais de 14 anos.
- Ausência de telarca em **meninas** com mais de 13 anos.



# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

- I. Atraso Puberal Constitucional ou Idiopático
- II. Atraso Puberal Secundário a doenças crônicas como:

- Anemia Falciforme
- Fibrose Cística
- Doença renal crônica
- Desnutrição\*
- Hipotireoidismo
- Diabetes melito
- Doença de Cushing
- Hiperprolactinemia
- Drogas (maconha)



Menino, 15 anos, atraso puberal secundário à doença crônica intestinal



Menina, 15 anos, atraso puberal secundário à anorexia nervosa

# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

- **III . Hipogonadismo Hipogonadotrófico**

## A. Distúrbios do Sistema Nervoso Central

- tumores (craniofaringeomas, germinomas e tumores de hipófise)
- histiocitose de langerhans
  - lesões pós infecciosas ou granulomatosas
  - anomalias vasculares
  - radioterapia
  - malformações congênitas
  - trauma cranioencefálico

# **CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA**

## **B. Deficiência Isolada de Gonadotrofinas**

- **Síndrome de Kallmann**
- **Hipoplásica adrenal Congênita (DAX1)**
- **Deficiência Isolada de LH**
- **Deficiência Isolada de FSH**

# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

## IV. Hipogonadismo Hipergonadotrófico

### MENINAS

- Síndrome de Turner e suas variantes
- Disgenesia gonadal **46,XX**
- Disgenesia gonadal pura familiar ou esporádica



**16 anos, atraso puberal secundário à Sd. de Turner:**

- Baixa estatura
- Dismorfias típicas
- Hipogonadismo hipergonadotrófico



# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

## Disgenesia gonadal XY

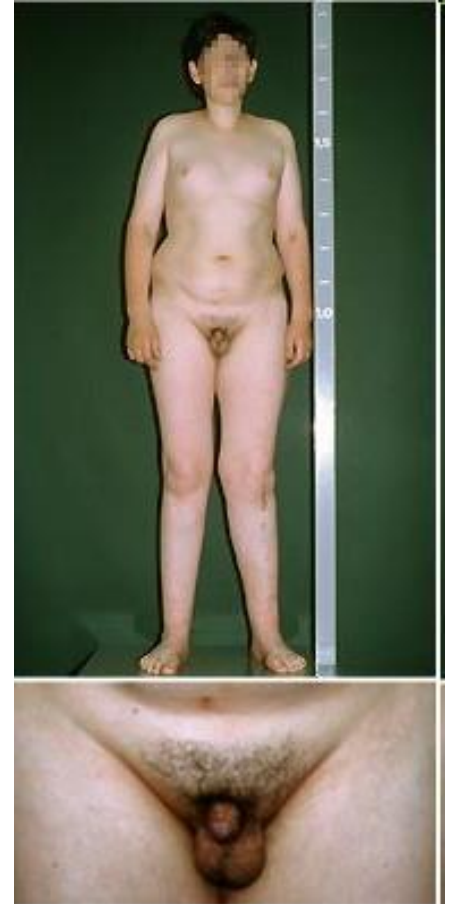
- Resistência completa aos andrógenos
- Outras formas de insuficiência ovariana primária:
  - Radioterapia
  - Quimioterapia
  - **Ooforite autoimune\***
  - Síndrome de Noonan

# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

## IV. Hipogonadismo Hipergonadotrófico

### MENINOS

- Síndrome de Klinefelter e suas variantes
- Disgenesia gonadal mista
- Lesão testicular bilateral:
  - Criptorquidia
  - Atresia
  - Torção



19 anos, atraso puberal  
secundário à Sd. de Klinefelter

# CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

## IV. Hipogonadismo Hipergonadotrófico

### MENINOS

#### Síndromes associadas a Criptorquidia

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Prader Willi
- Síndrome de Laurence Moon Bardet Biedl

#### Outras formas de Insuficiência testicular

- Defeitos de biossíntese da Testosterona
- Resistência ao hormônio luteinizante
- Irradiação

} Ambiguidade Genital

# ATRASO PUBERAL PRIMÁRIO

- = **Atraso Constitucional do Crescimento e da Puberdade**
- **Considerado uma variante normal do desenvolvimento humano**
- **Causa mais comum de atraso puberal**
- **O paciente completa seu desenvolvimento sexual geralmente 2 a 4 anos mais tarde que a média populacional**
- **Sem anormalidades orgânicas associadas**
- **Frequentemente há história familiar**

# Atraso Constitucional da Puberdade

- **Etiopatogenia: Atraso na reativação do pulso gerador de GnRH determinando uma deficiência funcional da secreção desse hormônio e das gonadotrofinas em relação a idade cronológica**
- **A causa desse retardo ainda é desconhecida: história familiar (50 a 80% dos casos)**

## Quadro Clínico:

- **Mais comum no sexo masculino**
- **Paciente com 14 a 16 anos com baixa estatura em relação a idade cronológica**
- **Idade Óssea atrasada**
- **História familiar de puberdade atrasada**


# Atraso Constitucional da Puberdade

- As concentrações de gonadotrofinas, esteroides gonadais e IGF1 encontram-se na faixa pré-puberal
- Em geral, são magros e crescem em percentis inferiores à média durante a infância
- A idade cronológica é compatível com a IO, que via de regra estará abaixo de 2.5 DP da média
- Diminuição da densidade óssea

# Atraso Constitucional da Puberdade

- **A época do início da puberdade apresenta correlação a Idade óssea e não com a idade cronológica**
  - **Meninos : IO de 12 a 14 anos**
  - **Meninas : IO de 10 a 12 anos**
- **Adrenarca também ocorre tardiamente**

## Diagnostico Laboratorial :

- **DHEA S , E2 , Testosterona e LH e FSH**
- 
- **Com o avançar da maturação óssea, a secreção pulsátil de LH e FSH aumenta**

# **ATRASO PUBERAL SECUNDÁRIO A DOENÇAS CRÔNICAS**

- Todas as doenças crônicas da infância podem, potencialmente, resultar em atraso puberal
- Quando se iniciam na Puberdade podem provocar desaceleração do estirão do crescimento ou regressão do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários



# **ATRASO PUBERAL SECUNDÁRIO A DOENÇAS CRÔNICAS**

**Os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos são:**

- **Desnutrição em doenças como Fibrose Cística, doença Celíaca e nas doenças reumatológicas**
- **Uso crônico de glicocorticoides como na Asma**
- **Endocrinopatias como Diabetes Melito 1 mal controlado, Hipotireodismo, Hiper cortisolismo**
- **Múltiplos mecanismos na Insuficiência renal crônica e Síndrome Nefrótica**

# HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- **Anormalidades do hipotálamo ou da glândula hipófise podem prejudicar a evolução da puberdade ,estando associadas a baixos níveis circulantes de gonadotrofinas**
- **A deficiência desses hormônios pode levar a diversas manifestações clínicas**
- **Nas formas mais graves, a puberdade nem mesmo se iniciara**
- **Alguns casos poderão apresentar progressão incompleta da puberdade**
- **Outros poderá ter como única manifestação clínica a Infertilidade**

# HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- O HH pode ser **Congênito** ou **Adquirido**

As causas **Congênitas** mais comuns:

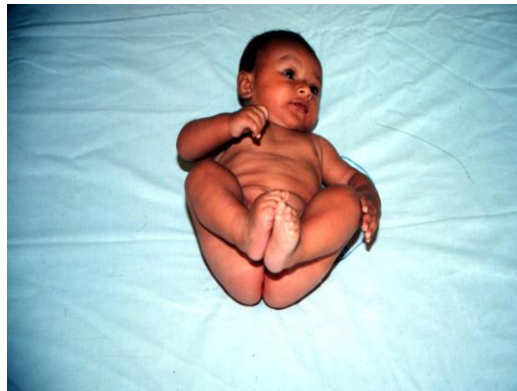
- **Anormalidades da secreção pulsátil de GnRH, assim como as mutações do seu receptor, que determinam secreção insuficiente tanto do LH quanto do FSH**
- **As deficiências Isoladas de LH e FSH por mutações nos genes responsáveis pelas respectivas subunidades beta**
- **As deficiências de LH e FSH combinadas com outros hormônios hipopifisários**

## Hipopituitarismo Congênito:

Hipoglicemia – crise convulsiva

Micropenis

Criptorquidia (46,XY)



# HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- **Síndromes da linha media como: Displasia septo óptica acompanhada de agenesia do septo pelúcido provavelmente relacionada a mutações no gene HESX 1**
- **Algumas síndromes como Prader Willi, síndrome de Laurence Moon Bardet**
- **Mutações no gene da Leptina**
- **Síndrome de Kallmann**
- **Mutações no gene DAX 1 : é essencial para o desenvolvimento do córtex adrenal e para a regulação da secreção gonadotrófica**

# HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- **As causas **Adquiridas** mais frequentemente associadas:**
- **Craniofaringioma, germinomas, gliomas do nervo óptico**
- 
- **Doenças infiltrativas: Histiocitose**
- **Sequelas de neurocirurgia**
- **Radioterapia em região de cabeça e pescoço**
- **Traumas do SNC**
- **Doenças granulomatosas como: Sarcoidose e Tuberculose**

# SINDROME DE KALLMANN

- **O tipo mais comum de deficiência isolada de gonadotrofinas.**
- **Seu mecanismo fisiopatológico envolve defeitos na migração dos neurônios secretores de GnRH localizados na região anterior do bulbo olfatório primitivo durante a vida fetal, para o hipotálamo basomedial na vida pós natal**
- **Prevalência : 1: 10 000 e 1 : 80 000 homens  
1 : 50 000 nas mulheres**



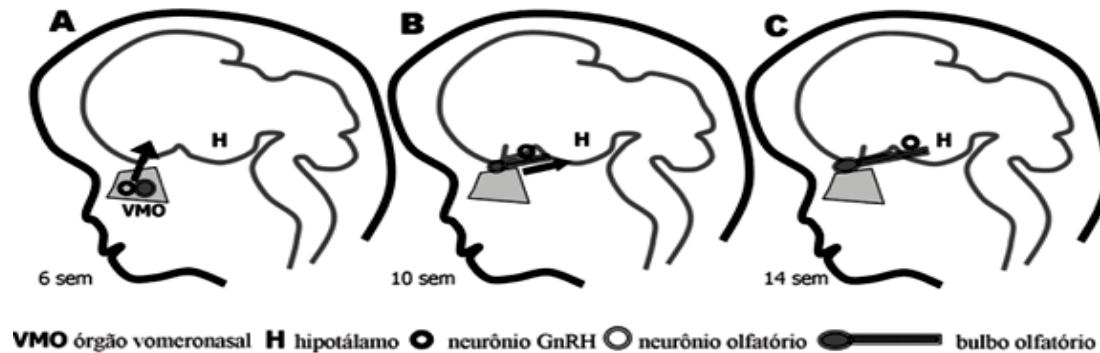
# SINDROME DE KALLMANN

- **O SK pode ser diagnosticado logo na infância** →  
**Criptorquidia e micropênis ou mais comumente idade puberal** → **falta de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários**
- **A herança genética pode estar ligada ao cromossomo X (Xp 22.3) : 20 % dos casos familiares apresentam mutações no gene KAL 1**
- **Pode também seguir um padrão autossômico dominante com retardo mental (KAL 2)**
- **Autossômico Recessivo , com defeitos da linha media como fenda palatina e agenesia renal (KAL 3)**

# SINDROME DE KALLMAN

- Outros sinais : **Anosmia ou hiposmia**, nistagmo, atresia de coanas ,  
lábio leporino, anomalias renais, pés cavos

## Alterações da Puberdade e do Olfato



- **LH e FSH basais : indetectáveis ou normal**
- **Resposta GnRH : Ausente, pré-puberal, puberal**
- **RNM: e um método importante no diagnóstico diferencial entre SK ,identifica **anormalidades nos sulcos e bulbos olfatórios****



# **SINDROME DE PRADER WILLI**

- **Caracterizada por diminuição da atividade fetal**
- **Hipotonia muscular**
- **Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor**
- **Baixa estatura**
- **Mãos e pés pequenos**
- **Obesidade**
- **Micropênis e criptorquidia (menino)**
- **Menarca tardia (menina)**
- **Micro deleções no gene 15q11 de origem paterna(70%)**
- **Ou a dissonomia uni parenteral materna ( 25%)**

# **HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROFICO**

- **Decorrente da insuficiência gonadal primária: Secreção insuficiente de esteroides gonadais e hipersecreção de gonadotrofinas por ausência de feedback negativo**

## **Causas :**

- **Síndrome de Turner (menina)**
- **Síndrome de Klinefelter (menino)**
- **Síndrome de Noonan**
- **Disgenesias gonadais XX ou XY**

# SINDROME DE KLINEFELTER

- **A causa mais frequente de HH no menino**
- **Disgenesia dos túbulos seminíferos**
- **Incidência : 1: 500 a 1: 1000 nascidos vivos**
- **O cariótipo clássico :47 XXY ou mosaicismos**
  - **A função das células de leydig é variável e portanto a secreção de testosterona costuma variar entre baixa e normal**
  - **O desenvolvimento dos túbulos seminíferos é sempre afetado, comprometendo a espermatogênese**

## Quadro Clínico :

- **volume testicular raramente ultrapassa 5 ml; consistência endurecida (fibrose dos túbulos seminíferos) / Micropênis**
- **Estatura e geralmente mais alta que a média / Diminuição da relação segmento superior para o inferior (menor que 0.9)**
- **Ginecomastia é comum**
- **Risco aumentado de câncer de mama e tumores de células germinativas no mediastino**

# Síndrome de Noonan

## ⦿ HH hipogonadotrófico ou Hipergonadotrófico



**Table 2.** Noonan syndrome diagnostic criteria (adapted from van der Burgt et al. [16])

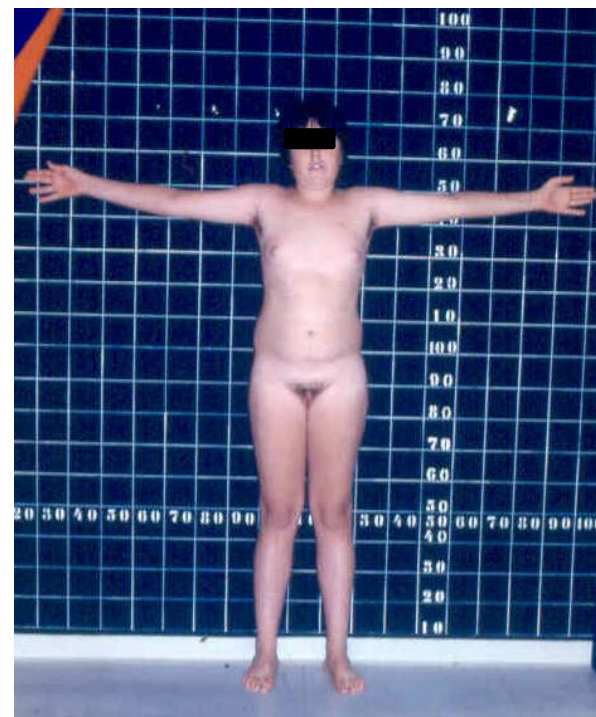
Clinical characteristics	Major	Minor
1 Facial	typical face	suggestive face
2 Cardiac	pulmonary valve stenosis and/or typical ECG	other defects
3 Height	<3rd centile	<10th centile
4 Chest wall	pectus carinatum/excavatum	broad thorax
5 Family history	first-degree relative with definite diagnosis	first-degree relative with suggestive diagnosis
6 Other:	all 3	any of the 3
Mental retardation		
Cryptorchidism		
Lymphatic dysplasia		

Definite NS: typical face + one major or two minor clinical characteristics or suggestive face + two major or three minor clinical characteristics.

# Atraso Puberal

## INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

- **Anamnese detalhada** : dados progressos sobre crescimento da criança, doenças crônicas, antecedente de criptorquidia, orquidopexia, alterações do olfato, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, consanguinidade dos pais, menarca materna e estatura dos pais
- **Exame Físico** : peso , altura, relação entre segmento superior e inferior ,envergadura , Tanner, traços dismórficos , hipertensão arterial, fundo de olho



### Menino com hipogonadismo

Proporções eunucoides:

- envergadura > 10 cm da estatura
- Relação Segmento Superior / Inferior < 0,9
- Ginecomastia
- Micropenis
- Distribuição ginecoide de gordura

# INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

- **DHEA-S: Marcador de adrenarca**
- **LH , FSH : basais e após estímulo de GnRH**
- **US Pélvico em meninas**
- **US Ínguino-escrotal em meninos**
- **Suspeita de outras deficiências : Cortisol, GH sob teste de estímulo, Prolactina**
- **RMN do SNC e região hipotálamo-hipófise**

# DIAGNÓSTICO DE PUBERDADE ATRASADA

- **História familiar de atraso puberal**
- **História de Doença crônica**
- **Avaliar : VC e Tanner**
- **Exames :Testes bioquímicos, IO, Testosterona, Estradiol, T4l, TSH, LH ;FSH**



**LH / FSH basais Elevados (acima de 10 UI/L)**



**Hipogonadismo Hipergonadotrófico**



**Cariótipo (Turner / Klinefelter)**

# DIAGNÓSTICO DE PUBERDADE ATRASADA

- **LH/ FSH Normais ou Baixo**



**Velocidade de Crescimento Atrasada**



**Hipogonadismo Hipogonadotrófico ( F ou P )**



**Avaliação de doença crônica, PRI, imagem SNC**



**Anosmia/Hiposmia → Sd Kallmann**



# DIAGNÓSTICO DE PUBERDADE ATRASADA

- **LH/FSH Normal ou Baixo**



**Velocidade de Crescimento Normal Pré-Puberal**



**RCCP ou Hipog Hipogonadotrófico por deficiência de GnRH**



**Imagem do SNC**



**RMN com lesão expansiva**



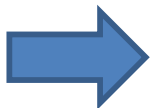
**Tumor de SNC**

# **PUBERDADE ATRASADA NA MENINA**

- ❖ **Ausência de Telarca aos 13 anos de idade**
- ❖ **Ausência de Pubarca aos 14 anos de idade**
- ❖ **Ausência de Menarca até os 16 anos de idade**
- ❖ **A causa mais comum é o Atraso Puberal Constitucional**
- ❖ **Apresentam estatura inferior aquela das colegas da classe**
- ❖ **A estatura e a VC são compatíveis com IO**
- ❖ **As causas Genéticas mais frequentes :**
  - ✓ **Hipo Hipo : Sd Kaullmann**
  - ✓ **Hipo Hiper: Sd Turner**

# **AVALIAÇÃO CLÍNICA NA MENINA**

- **Anamnese detalhada : consanguinidade entre os pais, casos semelhantes na família de atraso puberal, menarca materna**
- **Ao Exame Físico : apresentam se no estágio 1 de Tanner, estatura abaixo de 2 DP da media para idade, OI atrasada que se correlaciona com o estágio puberal e não com idade cronológica**
- **A galactorreia é um sinal presente em cerca de 50% das pacientes**
- **Anosmia/Hiposmia, defeitos de linha media ,alterações renais**




**Sd. de Kallmann**

# **AVALIAÇÃO CLÍNICA NA MENINA**

- **Na presença de Obesidade → As Síndrome de Prader-Willi e Laurence Moon-Bardet**
- **Sinais e sintomas de acometimento do SNC : distúrbios visuais, cefaléia**
- **Meninas que foram submetidas a radioterapia podem ter tanto um comprometimento da região hipotálamo epifisária e ovários**

# **AVALIACAO LABORATORIAL NA MENINA**

- **Concentrações baixas de gonadotrofinas**  **Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Transitório / Permanente).**
- **O diagnóstico diferencial é difícil até a idade puberal, quando a elevação das Concentrações de gonadotróficos estimulados pelo GnRH identificará as formas transitórias.**
- **Hipogonadismo Hipergonadotrófico é sempre uma condição patológica: as Concentrações basais de LH e FSH estarão elevados, acima de 10 ui/ml nos casos de insuficiência ovarina franca.**
- **O cariótipo é importante para o diagnóstico de disgenesias gonadais**

# TRATAMENTO NA MENINA

- **A indução da puberdade feminina com estrógeno deve ser realizada gradualmente → evitar a fusão epifisária prematura.**
- **A partir dos 13 anos de idade cronológica ou 11 a 12 anos de idade óssea.**
- **Estrógenos Conjugados : via oral , na dose de 0.3 mg em dias alternados durante 6 meses a 1 ano, ate atingir a dose total de reposição : (0,625 a 1,25 mg/dia).**
- **No final de um período de 3 anos de indução, iniciar a reposição cíclica com : Acetato de Medroxiprogesterona: 5 a 10 mg /dia por 12 dias (dias 10 a 21 de cada mês).**

# **PUBERDADE ATRASADA NO MENINO**

- **Persistência do volume testicular em 3 ml aos 14 anos de idade**
- **Ausência de pubarca após os 14 anos e meio**
- **A causa mais comum é o retardo constitucional do crescimento e da puberdade**
- **A desaceleração do crescimento costuma acontecer entre os 2 a 4 anos de idade e novamente no início da puberdade**
- **Idade óssea atrasada (em 2 anos)**
- **Existem casos semelhantes na família**

# **PUBERDADE ATRASADA NO MENINO**


- **A pesar de ser considerada uma variante do crescimento normal. Nem todos os casos atingirão a estatura alvo familiar.**
- **Suspeitar de Distúrbios endócrinos na presença de criptorquidia, hipoplásica testicular e peniana, ginecomastia, baixa estatura grave, sintomas como cefaléia, alterações visuais ou olfato diminuído.**
- **Recém nascidos do sexo masculino portadores de deficiência de GH ou de gonadotrofinas podem apresentar Micropênis (pênis menor de 2-3 cm). Se associadas com a deficiência de ACTH, podem apresentar convulsões hipoglicêmicas, sugerindo Hipopituitarismo congênito.**



# **PUBERDADE ATRASADA NO MENINO**

- ❖ **A causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico é a Síndrome de Klinefelter .**
- ❖ **O antecedente de radioterapia na região das gônadas e de quimioterapia para tratamento de câncer infantil pode prejudicar a função testicular, sugerida pela persistência de níveis gonadotróficos elevados.**

# **AVALIAÇÃO CLÍNICA NO MENINO**

- **A avaliação da localização , tamanho e consistência dos testículos e de grande importância.**
- **Volume inferior a 2 ml ou eixo longitudinal inferior a 1.5 cm  ausência de estímulo puberal.**
- **Características clínicas do hipogonadismo masculino que se inicia antes da puberdade : volume testicular menor de 5 ml, comprimento peniano inferior a 5 cm, falta de pigmentação e enrugamento da pele da bolsa escrotal, aspecto enucoide, ginecomastia, poucos pelos faciais.**

# **AVALIAÇÃO CLÍNICA NO MENINO**


**Quando a lesão determinante do hipogonadismo acontecer no decorrer da puberdade :**

- **volume testicular maior de 15 ml**
- **comprimento peniano normal**
- **proporções corporais normais**
- **Ginecomastia**
- **redução da purificação**
- **osteoporose**


# **AVALIACAO LABORATORIAL NO MENINO**

- **Baseada em dados do anamnese e exame físico, a investigação laboratorial deverá ser iniciada com a dosagem das concentrações séricas basais de LH e FSH e com a IO.**
- **Se a VC estiver abaixo do normal a investigação deverá incluir dosagens de IGF1 e IGFBP3, teste de estímulo de GH e avaliação da função tireoidiana.**
- **O estudo do cariótipo esta indicado na presença de sinais como alteração da relação segmento superior/inferior, testículos pequenos, de consistência muito firme e concentrações elevadas de gonadotrofinas.**

# TRATAMENTO NO MENINO

- **O tratamento com esteroides sexuais só devera ser considerado após os 12 anos de idade óssea ou após os 14 anos de idade cronológica.**
- **Nos casos extremos de atraso constitucional do crescimento e da puberdade : a indução puberal poderá ser realizada mediante a administração de Testosterona na forma de ésteres de meia vida longa (enantato ou cipionato), associados ou não com ésteres de meia vida mais curta (propionato) em uma injeção mensal de 50 a 100 mg IM.**
- **Apresentara  VC, tamanho do pênis e dos pelos pubianos.**

# TRATAMENTO NO MENINO

- **Ciclos de 3 a 6 meses, alternados com períodos semelhantes de observação, são recomendados para permitir a vigilância da progressão espontânea da puberdade mediante aumento do volume testicular.**
- **A falta de resposta após o terceiro ciclo de testosterona é excepcional  hipogonadismo.**
- **Recomenda-se que o acompanhamento clínico deva ser mantido até que o volume testicular alcance os 10 ml.**
- **Efeitos colaterais : aceleração inadequada da maturação óssea, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, acne ,virilização, apneia do sono e eritrocitose.**

# **ESQUEMA TERAPEUTICO NO MENINO**

**Ésteres conjugados de Testosterona : 25 a 50 mg IM, cada 4 semanas**

- **Duração : 6 a 12 meses**
- **Início: maior 12 anos de IO**

**Se paciente maior de 13 a 14 anos de Idade Cronológica:**

- **Dose : 100 mg IM, cada 4 semanas**
- **Duração : 6 a 12 meses**
- **Continuar: 150mg cada 3 semanas por 6 meses, aumentar 50 mg a cada 2 semanas, ate 250 mg cada 15 dias indefinidamente.**

# Obrigada pela atenção!



*Kyoto*



*Parque Ueno, Tóquio*