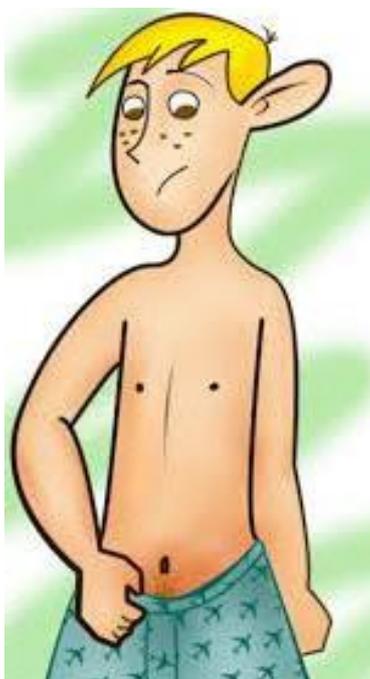


Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Puericultura e Pediatria
Endocrinologia da Criança e do Adolescente

ATRASSO PUBERAL



Dra. MÔNICA F. STECCHINI & PROF. SONIR R. ANTONINI

2015

ATRASO PUBERAL

INTRODUÇÃO

Puberdade atrasada é definida como a ausência de desenvolvimento mamário em meninas aos 13 anos ou de aumento do volume testicular em meninos aos 14 anos.

Além desse conceito, quando não ocorrer progressão dos estágios puberais e/ou o tempo entre o início e a finalização da puberdade estiver aumentado (> 4 a 5 anos), há necessidade de investigação e seguimento.

FISIOPATOLOGIA

Na puberdade, a reativação da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH) estimula a síntese hipofisária dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), com consequente síntese de estradiol (E₂), pelos ovários, e de testosterona (T), pelos testículos.

Esse processo depende de uma interação complexa entre fatores genéticos, nutricionais e ambientais e requer a integridade dos componentes do eixo hipotálamo-hipófise-gônada (HHG).

A deficiência dos esteróides sexuais, por alterações hipotálamo-hipofisárias ou gonadais, causa o atraso da puberdade.

CLASSIFICAÇÃO

A puberdade atrasada pode ser classificada em 4 grandes categorias: **atraso constitucional do crescimento e da puberdade (ACCP)** – uma variação da normalidade, em que há retardo da ativação do eixo HHG –, **hipogonadismo hipogonadotrófico funcional** – em que a síntese e a secreção de gonadotrofinas estão inibidas por condições sistêmicas –, **hipogonadismo hipogonadotrófico permanente** – em que há deficiência de gonadotrofinas por alterações hipotálamo-hipofisárias – e **hipogonadismo hipergonadotrófico** – em que ocorre falência gonadal primária (**Figura 1**).

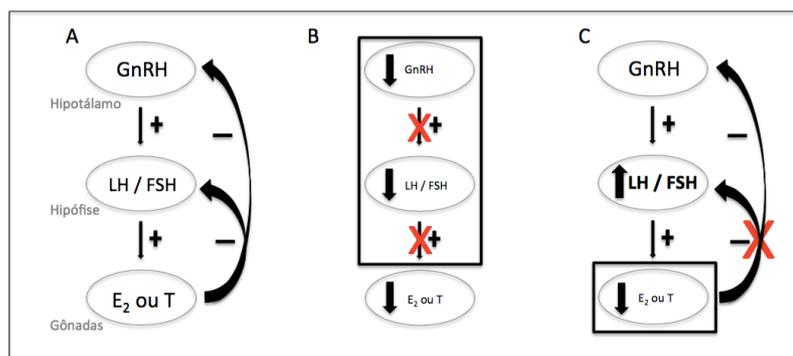


Figura 1. Eixo HHG normal (A), no ACCP e no hipogonadismo hipogonadotrófico (B) e no hipogonadismo hipergonadotrófico (C).

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 65% dos meninos e 30% das meninas com puberdade atrasada apresentam ACCP.

Em ambos os sexos, o hipogonadismo hipogonadotrófico funcional é responsável por 20% dos casos. Já o hipogonadismo hipogonadotrófico permanente e o hipogonadismo hipergonadotrófico são mais frequentes nas meninas (20 e 25%, respectivamente) do que nos meninos (10 e 5-10%, respectivamente).

ETIOLOGIA

Até o momento, a causa do ACCP não é conhecida, porém pode ter forte base genética, dada sua ocorrência altamente familiar.

As causas do hipogonadismo hipogonadotrófico funcional incluem doenças ou condições sistêmicas graves, que indiretamente afetam o eixo reprodutivo, por diferentes mecanismos.

Já a causa do hipogonadismo hipogonadotrófico permanente pode ser congênita, com deficiência de gonadotrofinas isolada ou associada a outros hormônios, ou adquirida, devido a lesões no hipotálamo ou na hipófise.

Por fim, o hipogonadismo hipergonadotrófico é causado, principalmente, por anomalias cromossômicas, processos auto-imunes e intervenções terapêuticas lesivas às gônadas.

O **quadro 1** resume as principais causas das 4 formas de puberdade atrasada.

Quadro 1. Principais causas de puberdade atrasada.

Atraso constitucional do crescimento e da puberdade (Causa desconhecida – genética?)

Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional

- Doenças / condições sistêmicas
 - Anorexia nervosa / bulimia
 - Doença inflamatória intestinal / doença celíaca
 - Anemia falciforme / talassemia
 - Doença renal crônica
 - Doenças pulmonares crônicas (asma grave, fibrose cística)
- Endocrinopatias
 - Hiperprolactinemia
 - Hipotireoidismo primário
 - Diabetes mellitus mal controlado
 - Síndrome de Cushing
- Atividade física excessiva
- Desnutrição

Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente

- Deficiência isolada de gonadotrofinas
 - Normosmíca (genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3*, *GNRH1/GNRHR*, *FGFR1/FGF8*, *CHD7*, *WDR11*)
 - Anósmica ou síndrome de Kallman (genes *KAL1*, *FGFR1/FGF8*, *PROK2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7*, *HS6ST1*, *WDR11*, *SEMA3A*)
- Deficiência de gonadotrofinas associada a de outros hormônios (hipopituitarismo)
 - Congênito (isolado ou associado a malformações da linha média)
 - Lesões na região hipotálamo-hipofisária
 - Tumores (craniofaringioma, germinoma, adenoma hipofisário)
 - Doenças infiltrativas
 - Trauma / cirurgia / radioterapia
- Síndromes genéticas
 - Prader-Willi / Lawrence-Moon / Bardet-Biedl

Hipogonadismo hipergonadotrófico

- Síndromes genéticas
 - Síndrome de Turner / Klinefelter
- Disgenesia gonadal
- Processos auto-imunes
- Radioterapia / quimioterapia / cirurgia
- Anorquidia
- Traumas / infecções

QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica típica, que corresponde à definição de puberdade atrasada, é a ausência de desenvolvimento mamário (telarca) até os 13 anos nas meninas e de aumento do volume testicular até os 14 anos nos meninos.

No entanto, nos casos de hipogonadismo, pode ocorrer o desenvolvimento inicial dos caracteres sexuais secundários, com progressão lenta ou parcial. Nas meninas, pode haver telarca espontânea – que geralmente não atinge o estágio de Tanner M4 ou M5 –, amenorréia primária (ausência de menarca – primeira menstruação) ou secundária (ausência de menstruação após alguns episódios de sangramento). Nos meninos, o crescimento testicular inicial (≥ 4 mL) pode não progredir ou involuir.

Enquanto, no sexo feminino, a suspeita de hipogonadismo é feita no período puberal, no sexo masculino, esse diagnóstico pode ser suscitado no período neonatal ou na infância, pela presença de micropênis e criptorquidia, sem hipospádia.

O desenvolvimento dos pelos pubianos não é considerado na definição de puberdade atrasada, pois pode resultar da ativação da zona reticular das glândulas adrenais (adrenarca), independente do eixo HHG. Pode ser normal, incompleto ou atrasado.

O crescimento linear pode estar afetado, com baixa estatura ou com desproporções corporais (proporções eunucóides: relação segmento superior/inferior < 1 , envergadura muito maior que a estatura).

A seguir, são descritas peculiaridades de algumas formas de puberdade atrasada.

Atraso constitucional do crescimento e da puberdade

Essa variação da normalidade é a causa mais comum de puberdade atrasada em ambos os sexos, porém é mais frequente em meninos.

Esses indivíduos, sem doenças subjacentes, crescem lentamente desde a infância. Sua velocidade de crescimento (VC) e estatura são compatíveis com a idade óssea (IO), que está atrasada (cerca de 2 anos ou mais). Apresentam desenvolvimento espontâneo da puberdade mais tardio, porém antes dos 18 anos de idade. Em 50 a 70% dos casos, há história familiar semelhante (possível herança autossômica dominante).

Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional

As manifestações específicas das doenças crônicas devem chamar atenção para esse diagnóstico.

Nas meninas muito magras, com história de hábitos alimentares inadequados ou de atividade física extenuante, ocorre a chamada “amenorréia hipotalâmica”. Essa forma vem se tornando mais frequente em função do aumento da ocorrência de anorexia ou bulimia em adolescentes.

Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente

- **Isolado:**

É uma condição relativamente rara, mais comum no sexo masculino, que caracteriza-se por desenvolvimento puberal ausente ou incompleto (1/3 dos casos), devido a um defeito congênito da secreção ou da ação do GnRH. Sua distinção com ACCP pode ser difícil; muitas vezes somente o acompanhamento clínico prolongado poderá estabelecer o diagnóstico definitivo, após os 18 anos.

Algumas características auxiliam, no entanto, essa diferenciação. Nos meninos, a presença de criptorquidia uni ou bilateral e micropênis ao nascimento sinaliza a deficiência congênita de LH e FSH. Em alguns casos, há ginecomastia. Em ambos os sexos, a estatura pode ser normal, com proporções corporais eunucóides. A IO é, em geral, compatível com a idade cronológica.

A presença de defeitos congênitos não associados ao eixo reprodutivo também pode sugerir o diagnóstico. Em 50 a 60% dos casos, o quadro está associado a alterações olfatórias como anosmia ou hiposmia, agenesia renal unilateral, malformações esqueléticas, dentárias ou faciais, hipoacusia e sincinesia (síndrome de Kallmann).

Curiosamente, em 5-10% dos indivíduos (tanto normósmicos quanto anósmicos) ocorre uma “reversão”, com ativação do eixo HHG e normalização da função endócrino-reprodutiva após os 18 anos, após tratamento com esteróides sexuais.

- **Associado a outras deficiências hormonais:**

As manifestações devido às outras deficiências hormonais – como grave baixa estatura e atraso da idade óssea (por deficiência do hormônio de crescimento) – e ao eventual efeito de massa por lesões intracranianas – como cefaléia e alterações visuais – geralmente precedem o atraso da puberdade.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

- **Síndrome de Turner:**

É uma das anormalidades cromossômicas mais frequentes; ocorre em 1:2.500 meninas nascidas vivas. Apesar do cariótipo variável (45,X ou mosaicos), caracteriza-se pela presença de uma única cópia normal do cromossomo X.

O diagnóstico deve ser considerado em meninas com baixa estatura grave associada à puberdade atrasada. A IO é, geralmente, compatível com a idade cronológica (IC).

Outros achados típicos, como pescoço alado, palato em ogiva, cúbito valgo, quarto metacarpo curto, hipertelorismo mamário, malformações cardíacas e renais, bem como risco aumentado de doenças auto-imunes, também podem estar presentes.

- **Síndrome de Klinefelter:**

É a anormalidade de cromossomos sexuais mais comum (1:600 nascidos vivos) e a principal causa de hipogonadismo hipergonadotrófico no sexo masculino. Em 90% dos casos, caracteriza-se pela presença de 1 cromossomo X extra (47,XXY).

A puberdade tipicamente se inicia no período adequado, porém progride lentamente. Os achados clínicos principais incluem testículos pequenos e azoospermia, decorrentes do processo degenerativo testicular contínuo durante a vida. Podem ser acompanhados por ginecomastia e alta estatura com proporções eunucóides. A IO é, geralmente, compatível com a idade cronológica (IC).

Os meninos afetados podem ter uma variedade de problemas comportamentais, dificuldade de aprendizado, síndrome metabólica e maior risco de doenças auto-imunes e câncer.

DIAGNÓSTICO

Clínico:

O diagnóstico de puberdade atrasada é clínico e baseia-se na identificação de meninas sem broto mamário aos 13 anos (Tanner: M1) e de meninos com volume testicular pré-pubere (< 4 mL) aos 14 anos (Tanner: G1). A progressão lenta e/ou interrompida dos caracteres sexuais, quando presentes, também deve ser considerada.

A definição da causa requer anamnese detalhada, exame físico minucioso e exames complementares. O ACCP somente pode ser diagnosticado após a exclusão das outras formas.

Laboratorial:

A avaliação inicial essencial é composta pela dosagem de LH, FSH e estradiol (para meninas) ou testosterona (para meninos). Os demais exames permitem a identificação de doenças potencialmente tratáveis e, eventualmente, a distinção entre hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e ACCP (**Quadro 2**).

Quadro 2. Exames para investigação da causa de puberdade atrasada.

Exames gerais (suspeita de doenças crônicas subjacentes): hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, função renal e hepática, eletrólitos, bioquímica do cálcio, gasometria, triagem para doença celíaca.

IGF-1 (investigação de baixa estatura ou suspeita de hipopituitarismo). ****Cuidado:** o IGF-1 pode ser baixo para a idade cronológica no ACCP.

Função tireoidiana (suspeita de hipotireoidismo primário ou hipopituitarismo).

Prolactina (suspeita de hiperprolactinemia).

Cortisol (suspeita de hipopituitarismo).

Cariótipo (suspeita de síndrome de Turner e Klinefelter, se hipogonadismo hipergonadotrófico).

Teste de estímulo com GnRH: Tentativa de distinguir ACCP de hipogonadismo hipogonadotrófico isolado. Tem valor diagnóstico limitado, devido à grande sobreposição dos resultados.

Por imagem:

A radiografia simples de mão e punho esquerdos para a determinação da IO é um importante elemento da avaliação inicial. Outros exames devem ser solicitados mediante suspeita clínica específica (**Quadro 3**).

Quadro 3. Exames de imagem para investigação da causa de puberdade atrasada.

Ressonância nuclear magnética de sela túrcica ou de encéfalo: apenas se houver evidência de hipopituitarismo, hiperprolactinemia persistente ou suspeita de lesão no SNC ou de síndrome de Kallmann. Nesse último caso, devem-se examinar os sulcos e bulbos olfatórios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No **Quadro 4**, está representado, esquematicamente, o padrão hormonal e de idade óssea das 4 formas de puberdade atrasada.

Quadro 4. Diagnóstico diferencial de puberdade atrasada.

Tipo de puberdade atrasada	LH	FSH	Esteróides Gonadais	Idade óssea
Atraso constitucional da puberdade	↓ ou →	↓ ou →	↓	Atrasada
Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional	↓ ou →	↓ ou →	↓	Compatível ou atrasada
Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente	↓ ou →	↓ ou →	↓	Compatível (isolado) ou atrasada (hipopituitarismo)
Hipogonadismo hipergonadotrófico	↑	↑	↓	Compatível

↑: elevado; ↓: reduzido; →: dentro da faixa de normalidade

TRATAMENTO

Medidas gerais:

O encaminhamento ao endocrinologista é recomendado, para diagnóstico específico, seguimento e tratamento.

Se alguma doença subjacente é identificada, o tratamento da mesma deve ser instituído e pode ser suficiente para desencadear a progressão da puberdade.

No ACCP, há 2 possibilidades: conduta expectante ou uso de doses baixas de esteróides sexuais por período limitado. A primeira envolve o seguimento clínico, com orientação sobre o bom prognóstico de estatura final (esta pode estar discretamente abaixo do alvo genético) e fertilidade. A segunda pode ser indicada caso o paciente ou sua família apresente prejuízo psicossocial importante diante do quadro.

No hipogonadismo permanente, a terapia com testosterona ou estrogênio está indicada para desenvolver os caracteres sexuais secundários e preservar a massa óssea.

Fármacos:

São utilizados estrogênio (para meninas) por via oral e testosterona (para meninos) por via intramuscular. A via transdérmica também é uma opção.

Um esquema de tratamento comum para o ACCP e para o hipogonadismo permanente é apresentado no **Quadro 5**. O uso do hormônio de crescimento e dos inibidores da aromatase não está indicado para melhorar o ganho de estatura no ACCP.

Quadro 5. Tratamento do ACCP e do hipogonadismo hipogonadotrófico.

ACCP:

- Meninos:
 - o Injeções intramusculares (IM) mensais de 50-100 mg de éster de testosterona por 3 a 6 meses. Repetir por mais 3 a 6 meses, se necessário.
- Meninas:
 - o Estrógenos conjugados (0,15 a 0,3 mg/dia) por 1 a 2 anos.

Hipogonadismo (hipo ou hipergonadotrófico) permanente:

- Meninos (> 12 anos):
 - o Dose inicial de 50 mg 1 vez por mês, com aumento gradual (50-100 mg) a cada 6 a 8 meses, no período de 3 anos, até dose final de 200-250 mg IM a cada 2 a 3 semanas.
- Meninas (> 11 anos):
 - o Iniciar com estrógenos conjugados 0,15 mg/dia por 6 meses; aumentar para 0,3 mg/dia por 6 a 8 meses; e, após, para 0,625 mg/dia por 6 a 12 meses, até atingir Tanner M4. Então, adicionar progestágeno (abaixo). Obs: Em algumas pacientes, a dose necessária poderá ser de 1,25 mg/dia.
 - o A seguir, pode-se usar combinação de estrógenos (valerato de estradiol 2mg), associados a progestágeno combinado (levonorgestrel 0,25 mg) do 12º ao 21º dia para induzir ciclos menstruais.

Outras intervenções:

Durante o seguimento, suporte psicológico deve ser oferecido aos pacientes.

A indução de fertilidade nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico requer tratamento com GnRH administrado de forma pulsátil ou com gonadotrofinas exógenas.

COMPLICAÇÕES

O hipogonadismo não tratado pode provocar sequelas psicológicas e físicas, como comprometimento da massa óssea e infertilidade.

RESUMO

Quadro 6. Avaliação inicial da puberdade atrasada.

Anamnese:

- Meninas sem telarca aos 13 anos / meninos com volume testicular < 4 mL aos 14 anos
- Dados sobre o crescimento linear e o ganho de peso
- Sinais e sintomas de doenças crônicas / queixas neurológicas ou visuais / alterações olfatórias
- Antecedentes perinatais (peso, comprimento, criptorquidia, micropênis, complicações)
- Tratamentos (quimioterapia, radioterapia, medicamentos, transfusões) / traumas
- Desenvolvimento neuropsicomotor
- Hábitos alimentares / intensidade e frequência da atividade física
- História do desenvolvimento puberal dos familiares

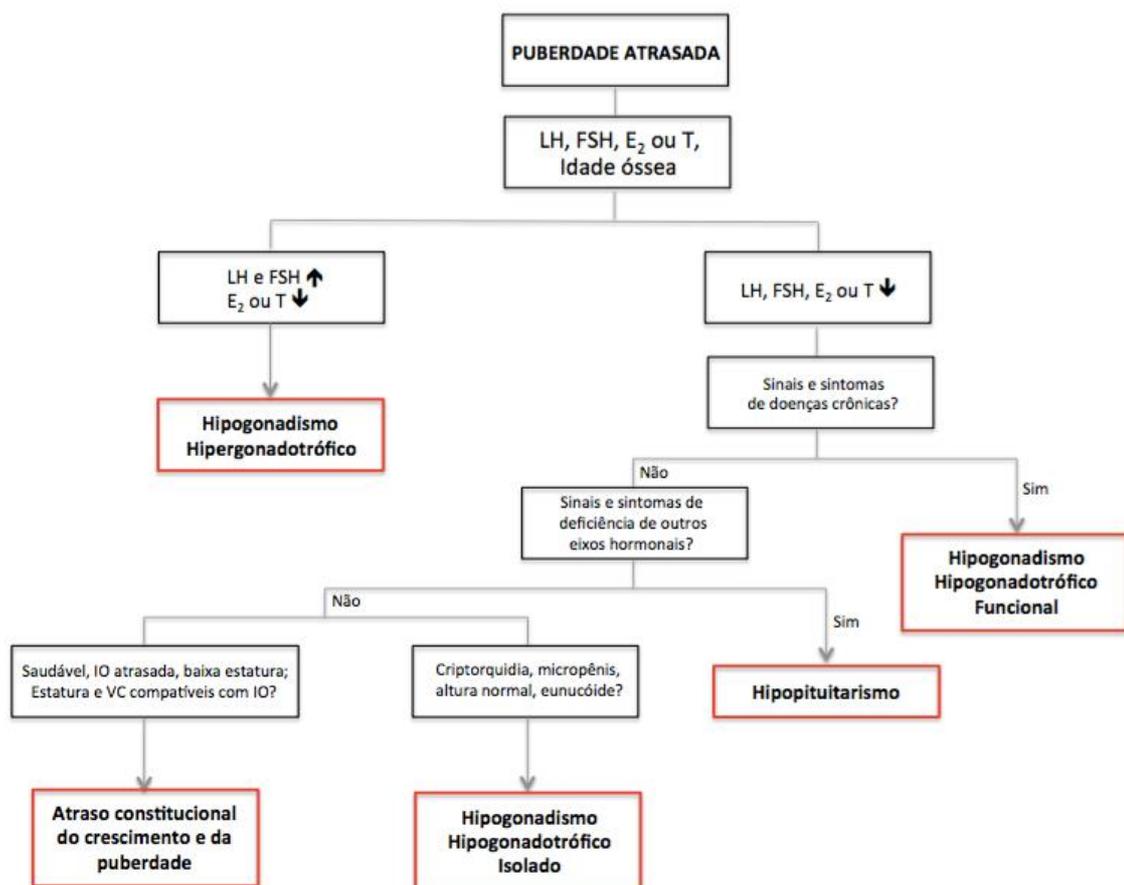
Exame físico:

- Medidas precisas de estatura, peso, envergadura, segmento superior e inferior
- Estadiamento puberal de Tanner, com medida do comprimento peniano e volume testicular
- Pesquisa de ginecomastia
- Identificação de estigmas físicos que indiquem uma condição específica

Exames complementares:

- LH, FSH, estradiol ou testosterona, idade óssea
- Exames gerais / função hipofisária / cariótipo

Quadro 7. Fluxograma para o diagnóstico da forma de puberdade atrasada.



REFERÊNCIAS

Dunkel L, Quinton R. **Induction of puberty**. Eur J Endocrinol. 2014; (170):229-239.

Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, *et al.* **Hypogonadism in adolescence**. Eur J Endocrinol. 2015; (173):15-24.

Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, *et al.* **Klinefelter Syndrome – A Clinical Update**. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(1):20-30.

Harrington J, Palmert MR. **Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests**. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9):3056-3067.

Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. **Turner Syndrome and Clinical Treatment**. British Medical Bulletin. 2008; 86:77-93.

Kaplowitz PB. **Delayed Puberty**. Pediatrics in Review. 2010; 31(5):189-195.

Palmert MR, Dunkel L. **Delayed Puberty**. N Engl J Med. 2012; (366):443-453.

Silveira LF, Latronico AC. **Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism**. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(5):1781-1788.

Tusset C, Trarbach E, Silveira LF, *et al.* **Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55(8):501-511.