

Atraso Pubertário – Casuística de uma Unidade de Endocrinologia Pediátrica

Silva S¹, Vaz A², Parada M¹, Dinis I², Mirante A³

¹ Interna do Complementar de Pediatria. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento do Hospital Pediátrico de Coimbra

² Assistente Hospitalar de Pediatria. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento do Hospital Pediátrico de Coimbra

³ Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento do Hospital Pediátrico de Coimbra

Correspondência:

Dra. Sónia Silva · Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento

Hospital Pediátrico Coimbra · Av. Bissaya Barreto · 3000-075 Coimbra · Telefone: 239480300 (extensão 449)

E-mail: silvasos@gmail.com; soniasilva@chc.min-saude.pt; a.mirante@chc.min-saude.pt

RESUMO

O atraso pubertário (AP) corresponde, nas raparigas, à ausência de desenvolvimento mamário aos 13 anos e, nos rapazes, ao volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos. A sua etiologia é variada, classificando-se em hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico, consoante existe diminuição ou aumento das gonadotrofinas.

Os autores realizaram um estudo retrospectivo com o objectivo de identificar a etiologia do AP dos adolescentes observados durante o ano de 2007 na Unidade de Endocrinologia do Hospital Pediátrico de Coimbra. As variáveis analisadas foram o sexo, o tipo de hipogonadismo e a etiologia. Foram encontrados 61 casos com o diagnóstico de AP, verificando-se um predomínio do sexo masculino com 36 casos (59%). O hipogonadismo hipogonadotrófico foi observado em 35 casos (57%) e neste grupo o diagnóstico mais frequente foi o de atraso constitucional do crescimento e maturação com 22 casos (63%) com predomínio nos rapazes (17 casos). No hipogonadismo hipergonadotrófico as causas mais frequentes são na rapariga a síndrome de Turner e no rapaz a síndrome de Klinefelter. É apresentada uma breve revisão da orientação do diagnóstico do AP, incluindo a anamnese e o exame objectivo cuidadosos, seguidos pelo uso criterioso dos exames complementares de diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE

Puberdade; Atraso pubertário.

SUMMARY

Delayed puberty (DP) is diagnosed in girls when there is no breast development by 13 years and, in boys when testicular volume is less or equal than 4 ml by 14 years. Its aetiology is vast and is classified as hypogonadotrophic or hypergonadotrophic hypogonadism, if there is gonadotrophines high or low. The authors made a retrospective study with the aim to identify the DP aetiology of the teenagers observed during 2007 on the Endocrinology Unit of Pediatric Hospital of Coimbra. The study variabilities included sex, kind of hypogonadism and DP aetiology. We found 61 cases with the diagnosis of DP, the majority being males: 36 cases (59%). Hypogonadotrophic hypogonadism was observed in 35 cases (57%) and in this group the more frequent diagnosis was constitutional delay of growth and maturation including 22 cases (63%) mainly boys (17 cases). In hypergonadotrophic hypogonadism the more frequent aetiology was Turner syndrome in girls and Klinefelter syndrome in boys. A brief revision of the DP diagnostic orientations is presented, including a complete history and examination followed by criterious investigation.

KEY-WORDS

Puberty; Delayed puberty.

INTRODUÇÃO

A puberdade corresponde ao processo de aquisição dos caracteres sexuais secundários acompanhado pelo aumento da velocidade de crescimento estatural¹. O seu início ocorre quando aumenta a secreção da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH), pelo hipotálamo.

Durante a infância, o hipotálamo está sob a influência dos factores inibitórios da libertação da GnRH. Com o início da puberdade assiste-se progressivamente ao predomínio dos factores excitatórios com o consequente aumento da libertação da GnRH levando à secreção pulsátil e nocturna de hormona luteinizante (LH) e da hormona estimulante folicular (FSH), ambas produzidas pela hipófise, o que por sua vez, estimula a produção dos esteróides sexuais: a testosterona e o estradiol^{1,2}.

A maturação sexual é caracterizada na rapariga, pelo desenvolvimento mamário, no rapaz pelo aumento do volume testicular e em ambos, pelo crescimento dos pêlos púbicos e axilares. O pico de crescimento está associado ao desenvolvimento dos vários caracteres sexuais secundários; nas raparigas, ocorre mais precocemente com o início do desenvolvimento mamário, e nos rapazes, mais tardiamente quando o volume testicular é de 6 a 10 ml¹⁻⁵.

O atraso pubertário (AP) corresponde à ausência de desenvolvimento mamário aos 13 anos nas raparigas e volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos nos rapazes¹⁻⁴. Em alguns casos verifica-se o aparecimento destes sinais mas ausência do seu desenvolvimento, ou seja, ocorre paragem da progressão da puberdade². A etiologia é vasta podendo-se dividir em dois grupos principais consoante a causa é central ou periférica.

O AP central ou hipogonadismo hipogonadotrófico caracteriza-se pelo défice de gonadotrofinas (LH e FSH) e consequente diminuição de estradiol ou testosterona. O eixo hipotálamo-hipófise pode estar lesado ou não. O atraso constitucional do crescimento e maturação (ACCM), o hipotirodismo e várias doenças crónicas sistémicas são causas de AP central com eixo hipotálamo-hipófise intacto. As causas de AP central com eixo hipotálamo-hipófise lesado podem ser congénitas (panhipopituitarismo congénito e a síndrome de Kallmann) ou adquiridas [(neoplasias do sistema nervoso central (SNC), pós-irradiação do SNC e o traumatismo craneo-encefálico)]².

O AP periférico ou hipogonadismo hipergonadotrófico caracteriza-se por insuficiência gonadal (ovários ou testículos) com diminuição de testosterona ou estradiol e consequente aumento das gonadotrofinas (LH e FSH). Tem várias etiologias como a lesão testicular bilateral, disgenesia gonadal (síndromes de Klinefelter e de Turner), pós-irradiação testicular bilateral ou abdominal, pós-quimioterapia (ciclofosfamida), síndrome de insensibilidade aos androgéneos e síndrome do ovário poliquístico².

Existem poucos estudos que caracterizem e relacionem as principais etiologias do AP e que possam, desta forma, permitir uma abordagem diagnóstica mais sistematizada dum adolescente com AP⁴.

O presente trabalho tem como objectivo conhecer as etiologias de AP dos adolescentes observados durante o ano de 2007 na Unidade de Endocrinologia do Hospital Pediátrico de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo com a análise dos processos dos doentes observados na Consulta Externa de Janeiro a Dezembro de 2007 com o diagnóstico de AP.

Considerou-se AP a ausência do botão mamário aos 13 anos na rapariga e volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos no rapaz. Todos os casos tinham valores de estradiol ou de testosterona total baixos ou indetectáveis para a idade. Considerou-se com hipogonadismo hipergonadotrófico os que tinham valores de FSH superiores a 10 mUI/ml.

As variáveis analisadas foram o sexo, o tipo de hipogonadismo e a etiologia.

RESULTADOS

Em 2007 foram observadas na Unidade de Endocrinologia 1074 crianças e adolescentes. Apresentavam AP 61 casos (5,7%). A distribuição de acordo com o sexo mostrou um predomínio no sexo masculino com 36 casos (59%).

Nas raparigas, predominou o hipogonadismo hipergonadotrófico (Fig. 1) devido ao número elevado de casos com síndrome de Turner (9 casos – 36%). Nos rapazes, pelo contrário, predominou

FIGURA 1. Distribuição das raparigas pelo tipo de hipogonadismo

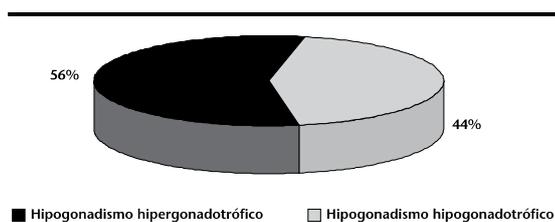


FIGURA 2. Distribuição dos rapazes pelo tipo de hipogonadismo

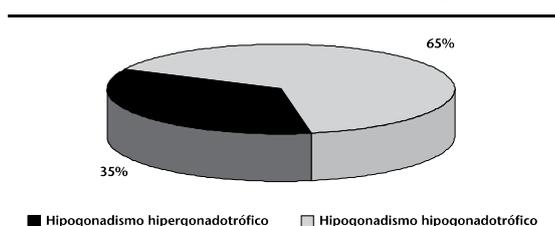


TABELA 1. Etiologias dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico

Diagnóstico	Raparigas	Rapazes
ACCM	5	17
Glicogenose	1	2
Pan-hipopituitarismo	4	0
Síndrome de Noonan	1	0
Síndrome de Prader-Willi	0	3
Síndrome de Kallmann	0	1
Síndrome de Optiz-C	0	1
Total	11	24

ACCM – atraso constitucional do crescimento e maturação

o hipogonadismo hipogonadotrófico (Fig. 2) à custa do número elevado de casos de ACCM (17 casos – 47%).

Em 35 casos (57%) foi observado hipogonadismo hipogonadotrófico, sendo 24 (68%) do sexo masculino. Neste grupo o diagnóstico mais frequente foi o de ACCM com 22 casos (63%) sendo a maioria rapazes (17 casos). Este grupo incluiu ainda 4 casos de pan-hipopituitarismo, 3 glicogenoses, 3 síndromes de Prader-Willi e 1 síndrome de Noonan, 1 síndrome de Kallmann e 1 síndrome de Optiz-C (Tabela 1).

Apresentaram hipogonadismo hipergonadotrófico 26 adolescentes (43%), sendo 14 (54%) do sexo feminino. Neste grupo a causa mais frequente na rapariga foi a síndrome de Turner (9 casos – 34%) e no rapaz a síndrome de Klinefelter (6 casos – 23%). Foram encontrados 3 casos de recidiva testicular de leucemia linfoblástica aguda, 3 disgenesias testiculares, 2 galactosémias, 1 síndrome de insensibilidade

TABELA 2. Etiologias dos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico

Diagnóstico	Raparigas	Rapazes
Síndrome de Turner	9	-
Síndrome de Klinefelter	-	6
Recidiva Testicular LLA	-	3
Disgenesia Testicular	-	3
Galactosémia	2	0
Quisto do Ovário	1	-
SIA	1	0
Anemia de Fanconi	1	0
Total	14	12

LLA – Leucemia linfoblástica aguda

SIA – Síndrome de insensibilidade aos androgéneos

aos androgéneos, 1 quisto do ovário e 1 anemia de Fanconi (Tabela 2).

No global o diagnóstico mais frequente foi o de ACCM com 22 casos (36%), seguido de 9 casos (15%) de síndrome de Turner e 6 casos (10%) de síndrome de Klinefelter.

DISCUSSÃO

A anomalia do desenvolvimento pubertário pode ser a forma de apresentação de várias patologias do foro endócrino ou não.

No estudo apresentado, a etiologia principal de AP é o ACCM principalmente nos adolescentes do sexo masculino, o que está de acordo com os dados obtidos em outros estudos⁴. Salienta-se o facto de que, ao contrário do que vem descrito na literatura^{1,3}, as síndromes de Noonan e Prader-Willi apresentavam critérios de hipogonadismo hipogonadotrófico. O caso que apresentava síndrome de insensibilidade aos androgéneos tinha já sido submetido a excisão das gonadas, daí apresentar hipogonadismo hipergonadotrófico.

Perante um adolescente com suspeita de AP é fundamental a realização duma história clínica completa e detalhada incluindo os antecedentes pessoais e familiares. A existência de radioterapia, quimioterapia, orquidopexia, torsão testicular, orquite ou herniorrafia femoral são sugestivos de disfunção gonadal. A anósmia está presente na síndrome de Kallman. A existência de patologia crónica (asma, hipotireoidismo, insuficiência renal crónica, diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, anemia hemo-

lítica, anorexia nervosa, etc.) ou determinados tratamentos prolongados (corticoterapia) podem justificar o AP central com eixo hipotálamo-hipófise íntegro^{2,5}. As dificuldades escolares e os antecedentes de atraso no desenvolvimento psicomotor fazem parte de várias síndromes associados ao AP como as síndromes de Noonan e Klinefelter. A presença de sintomas sistémicos (anorexia, emagrecimento, diarreia, astenia, etc.) devem alertar para a possibilidade de uma doença crónica subjacente não diagnosticada⁵.

Nos casos em que um ou ambos os pais tiveram AP, a hipótese de ACCM deve ser considerada, sendo por isso fundamental conhecer a data de início da puberdade nos pais e irmãos².

O exame objectivo deve incluir a avaliação do peso e estatura, da velocidade de crescimento, do estado nutricional e do estágio pubertário. Uma velocidade de crescimento estatural diminuída é característica do ACCM, a baixa estatura associada é sugestiva da síndrome de Turner, a estatura elevada da síndrome de Klinefelter e a obesidade geralmente está presente na síndrome de Prader-Willi. A presença de outros caracteres sexuais secundários (pêlos púbicos e axilares) podem ocorrer no AP. Deve-se dar especial atenção à existência de sinais dismórficos que possam sugerir a síndrome de Turner (implantação baixa do cabelo, cúbito valgo, *pterygium coli*, afastamento dos mamilos)².

A escolha de exames complementares de diagnóstico deve ser criteriosa e orientada pelos dados da história e do exame objectivo. Consideram-se exames de primeira linha o hemograma, a determinação da idade óssea, o exame sumário de urina e os doseamentos hormonais (TSH, T4 livre, LH, FSH, estradiol e testosterona). Os níveis basais de FSH e LH permitem distinguir entre hipogonadismo hipergonadotrófico e hipogonadismo hipogonadotrófico. A ecografia pélvica deve ser realizada nas raparigas para avaliação da biometria do útero e ovários. O cariótipo é obrigatório em todas as raparigas e nos rapazes que apresentem hipogonadismo hipergonadotrófico para excluir, respectivamente, as síndromas de Turner e de Klinefelter^{1-3,6}.

Os exames de segunda linha que devem ser realizados em centros de referência, perante situações muito específicas, são ressonância magnética craneoencefálica (RMN CE) e as provas da hCG e da GnRH. A RMN CE é obrigatória se existe clínica de hipertensão intracraniana

(cefaleias, vômitos, edema papilar no fundo ocular) ou anósmia para excluir lesão no eixo hipotálamo-hipófise. A prova com β -HCG com posterior doseamento da testosterona e a prova da GnRH com posterior doseamento da LH e FSH avaliam respectivamente a função gonadal e produção das gonadotrofinas pela hipófise^{2,6}.

O ACCM representa a etiologia principal do AP, é mais frequente no sexo masculino, existe história familiar em cerca de 90% dos casos³ e caracteriza-se por desaceleração do crescimento estatural, mais acentuada a partir dos 11 anos, associando a um atraso da maturação óssea^{1,2}. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, já que é importante excluir doenças crónicas².

A incidência de AP associado às doenças crónicas é desconhecida, contudo estas têm elevada importância clínica devido ao elevado número de doentes com doença crónica que sobrevive até à adolescência⁵. No actual estudo, estão representadas em número reduzido o que se poderá explicar, pela incompleta referência à Unidade de Endocrinologia destes doentes, seguidos noutras consultas hospitalares e pelo facto de o Hospital Pediátrico receber adolescentes apenas até aos 13 anos de idade.

Os dados apresentados reforçam a necessidade de uma abordagem sistemática do adolescente com AP, na qual a anamnese e o exame objectivo devem ser complementados pelo uso criterioso dos exames complementares de diagnóstico, no sentido de obter um diagnóstico etiológico correcto e adequada abordagem terapêutica⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 139-151.
2. Puberty. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children* 2006, 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford; 69-89.
3. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51 (suppl 3): 95-100.
4. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed Puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613-1620.
5. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 73-90.
6. Hochberg Z. *Practical algorithms in pediatric endocrinology*. Switzerland, Karger 1999.
7. Greiner MV, Kerrigan JR. Puberty: timing is everything. *Pediatr Ann* 2006; 35: 916-22.