

**XIII** Curso de Atualização em  
**endocrinologia**  
na Prática Ambulatorial  
**2018**

Neuroendocrinologia  
Hiperaldosteronismo  
Clínica Médica  
Diagnóstico  
Metabologia  
Crescimento  
Tireóide  
Puberdade  
Tratamento

## Resumo

### Aula: Diagnóstico e Tratamento do Hipogonadismo Hipogonadotrófico

#### Ana Claudia Latronico

O hipogonadismo hipogonadotrófico é caracterizado pela falência da função gonadal secundária à deficiência na secreção de gonadotrofinas. Essa condição clínica é comumente descrita em associação com outras deficiências hormonais hipofisárias (panhipopituitarismo ou deficiência hipofisária múltipla) de forma congênita ou adquirida em decorrência de lesões estruturais da região hipotalâmica-hipofisária. Por outro lado, a deficiência GnRH pode ocorrer de forma isolada, caracterizando o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI).

O HHI congênito é caracterizado por uma falha na produção, secreção ou ação do GnRH, com o restante da função hipofisária normal, sem lesões anatômicas da região hipotalâmica hipofisária, apresentando como consequência desenvolvimento puberal ausente ou incompleto. O HHI congênito é classicamente dividido em dois grupos baseado na presença ou ausência de disfunção olfatória. Cerca de 50–60% dos indivíduos afetados apresentam anosmia ou hiposmia em associação com o HHI, definindo a síndrome de Kallmann. O HHI é uma doença clínica e geneticamente heterogênea, podendo se apresentar de forma esporádica ou familiar, com herança autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X, esta última apenas no caso da síndrome de Kallmann.

A secreção hipotalâmica de GnRH é regulada por uma complexa rede de fatores excitatórios, inibitórios e permissivos composta por fatores de transcrição, neuropeptídeos, estímulos hormonais e interações transgliais. Atualmente cerca de 50% dos casos de HHI apresenta uma causa genética definida. Esses genes codificam neuropeptídeos e proteínas envolvidas no desenvolvimento e migração dos neurônios secretores de GnRH, ou no controle de diferentes estágios da função do GnRH. Mutações nos genes *KAL1*, *FGFR1/FGF8*, *PROK2/PROKR2*, *CHD7*, *NELF*, *HS6ST1*, *WDR1* e *SEMA3A* estão associadas a defeitos na migração

**XIII** Curso de Atualização em  
**endocrinologia**  
 na Prática Ambulatorial  
**2018**

Neuroendocrinologia  
 Hiperaldosteronismo  
 Clínica Médica  
 Diagnóstico  
 Metabologia  
 Crescimento  
 Tireóide  
 Puberdade  
 Tratamento

neuronal, originando a síndrome de Kallmann. É interessante observar que defeitos nos genes *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2*, *PROKR2*, *CHD7* e *WDR11* também foram descritos em pacientes com HHI normósico, porém em menor frequência, demonstrando a heterogeneidade e complexidade das bases genéticas do HHI. Mutações nos genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3* e *GNRH1/GNRHR*, que codificam neuropeptídeos e seus receptores envolvidos no controle da secreção e ação do GnRH, são descritos exclusivamente em pacientes com HHI normósico.

Causas adquiridas de hipogonadismo hipogonadotrófico são, em sua maioria, decorrentes de lesões estruturais ou anomalias funcionais envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário. Essas condições incluem doenças infiltrativas ou lesões expansivas do trato hipotalâmico-hipofisário, como sarcoidose, hipofisite linfocítica, histiocitose, adenomas hipofisários, craniofaringeomas e outros tumores do sistema nervoso central. Deficiência isolada de gonadotrofinas de início na vida adulta pode ocorrer de forma idiopática ou secundária a doenças sistêmicas, medicamentos, anomalias funcionais. Uma das causas mais frequentes de hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido é a hiperprolactinemia. Prolactina elevada pode resultar principalmente do uso de drogas que interferem com o sistema dopaminérgico, adenomas hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas) ou qualquer lesão que afete a região hipotalâmica ou da haste hipofisária, interrompendo a inibição hipotalâmica da secreção de prolactina. Drogas que podem suprimir os esteroides sexuais de forma reversível incluem opiáceos, glicocorticoides e agentes psicotrópicos. Um efeito colateral comum de drogas antipsicóticas como as fenotiazinas e risperidona é a hiperprolactinemia, que inibe a secreção de endógena de GnRH. Doenças sistêmicas crônicas podem afetar a função dos neurônios hipotalâmicos secretores de GnRH, resultando em atraso na maturação sexual ou hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido, dependendo da faixa etária. Essas doenças incluem fibrose cística, doença de Crohn, doenças inflamatórias crônicas, diabetes mellitus mal controlado, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, obesidade, hemocromatose e SIDA.

**XIII** Curso de Atualização em  
**endocrinologia**  
 na Prática Ambulatorial  
 2018

Neuroendocrinologia  
 Hiperaldosteronismo  
 Clínica Médica  
 Diagnóstico  
 Metabologia  
 Crescimento  
 Tireóide  
 Puberdade  
 Tratamento

O desenvolvimento puberal e função reprodutiva são influenciados pelo estado metabólico e energético do organismo. O controle metabólico da puberdade depende da ação combinada de diferentes hormônios periféricos e neurotransmissores que sinalizam o status metabólico para os componentes do eixo reprodutivo. Um dos principais fatores periféricos envolvido na regulação da homeostase energética é a leptina, um hormônio secretado pelos adipócitos, que tem um papel importante no controle da secreção hipotalâmica de GnRH, agindo como um fator permissivo. Anorexia nervosa, exercício extenuante e perda acentuada e rápida de peso podem estar associados a uma supressão da pulsatilidade de GnRH, levando a um quadro reversível de hipogonadismo hipogonadotrófico, que nas mulheres se manifesta como amenorreia hipotalâmica. A restauração do peso restabelece o eixo gonadotrófico. No outra ponta do espectro de distúrbios alimentares, a obesidade grave também pode se associar a um quadro de hipogonadismo funcional. Múltiplas alterações metabólicas e hormonais contribuem para o hipogonadismo associado à obesidade, incluindo hiperleptinemia e resistência hipotalâmica à leptina, resultando em redução da pulsatilidade de GnRH; aumento da conversão periférica de andrógenos em estrógenos, devido a atividade aromatase do tecido adiposo; resistência a insulina, com redução dos níveis de SHBG.

A apresentação clínica do hipogonadismo hipogonadotrófico depende da idade de início, idade do diagnóstico, da gravidade do quadro e da presença de outras condições associadas. Tipicamente o diagnóstico do HHI congênito é realizado na segunda ou terceira década da vida, quando os pacientes se apresentam com queixas de ausência ou atraso de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, amenorréia primária ou infertilidade. Os pacientes apresentam micropênis e testículos pré-púberes ou reduzidos para a faixa etária. Criptorquidia é observada em até 50% dos pacientes. Pubarca espontânea pode ocorrer, mas geralmente é tardia e parcial. Os pacientes geralmente possuem estatura normal ou elevada para a idade, com proporções eunucoides (razão de segmento corporal superior / inferior <1, envergadura seis centímetros> altura de pé) e idade óssea

**XIII** Curso de Atualização em  
**endocrinologia**  
 na Prática Ambulatorial  
**2018**

Neuroendocrinologia  
 Hiperaldosteronismo  
 Clínica Médica  
 Diagnóstico  
 Metabologia  
 Crescimento  
 Tireóide  
 Puberdade  
 Tratamento

atrasada. A idade óssea avança até a idade de início da puberdade e não progride pela falta dos esteroides sexuais. Pacientes com HHI congênito parcial podem apresentar desenvolvimento puberal parcial espontâneo, refletido pelo maior tamanho gonadal, e concentrações baixas, mas não pré-púberes, de testosterona e gonadotrofinas. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser suspeitado antes da puberdade. A presença de micropênis e /ou criptorquidia uni ou bilateral, especialmente se associado a outras anomalias congênitas, como defeitos de linha média, e antecedentes familiares positivos ou pais consanguíneos, sugerem deficiência congênita de GnRH. A presença de alterações olfatórias (anosmia ou hiposmia) é altamente sugestiva de síndrome de Kallmann. O hipogonadismo de início tardio ou na vida adulta é caracterizado por sintomas de diminuição da libido e de ereções matinais, disfunção erétil, falta de energia, depressão, fadiga e infertilidade (oligo ou azoospermia).

Classicamente, o HHI congênito sempre foi considerado uma condição irreversível, entretanto reversão espontânea tem sido observada em 8 a 13% dos pacientes, principalmente em casos de hipogonadismo parcial, após interrupção da reposição androgênica. A reversão do hipogonadismo deve ser suspeitada quando for observado aumento de volume testicular, aumento de gonadotrofinas ou fertilidade espontânea durante a reposição androgênica ou na ausência de tratamento. Aumento testicular espontâneo é altamente sugestivo de reversão, e por isso o exame físico é mandatório durante o seguimento dos pacientes. Nesses casos, a reposição hormonal deve ser suspensa para avaliar a possibilidade de reversão do hipogonadismo. Os critérios considerados para reversão foram fertilidade espontânea e/ou manutenção de valores normais de testosterona sem reposição. Contudo deve se ter em mente que a reversão nem sempre é definitiva. Recorrência do hipogonadismo após a reversão pode ocorrer foi observada em 5 a 10% dos casos, deste modo o acompanhamento clínico e hormonal deve ser mantido mesmo após o diagnóstico de reversão.