



Diagnóstico e conduta no atraso puberal

Profa. Dra. Ana Claudia Latronico

Departamento de Clínica Médica, Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da USP

O atraso puberal é definido como ausência do aumento testicular em meninos com 14 anos ou mais ou ausência do desenvolvimento mamário em meninas com idade de 13 anos ou mais. Adicionalmente, a ausência de menarca em meninas com 15 anos ou mais ou ausência de estirão do crescimento em meninos com 16 anos ou mais devem ser considerados na definição de puberdade atrasada. É uma condição clínica comum que pode afetar aproximadamente 2% dos adolescentes.

Os principais diagnósticos diferenciais de puberdade atrasada são: (1) o atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento (ACCD), (2) o hipogonadismo hipergonadotrófico, (3) o hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) congênito isolado ou associado a outras deficiências hipofisárias e o (4) hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (atraso da maturação do eixo HHG devido a doenças sistêmicas como, por exemplo, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, hipotireoidismo, anorexia nervosa, exercícios físicos em excesso, e outros)

Aproximadamente 65% dos meninos e 30% das meninas com puberdade atrasada apresentam puberdade atrasada autolimitada, um extremo do espectro normal de início da puberdade. Quando associada a um crescimento atenuado e conseqüentemente baixa estatura, chamamos de atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento (ACCD) (19). Embora o ACCD represente a causa mais prevalente de puberdade atrasada em ambos os sexos, esse diagnóstico é estabelecido apenas após exclusão de outras causas de atraso puberal, como causas orgânicas, genéticas, nutricionais ou psicológicas. É necessária uma história clínica completa com detalhes sobre o nascimento da criança e o período gestacional, padrão de crescimento na

infância, tratamentos médicos e cirúrgicos realizados previamente, além da história familiar de início da puberdade. Deve-se excluir doenças crônicas pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais, como hemograma completo, função tireoidiana, renal e hepática e exames para excluir infecções crônicas e doença celíaca. Além disso, essa condição requer desenvolvimento puberal espontâneo e normal antes dos 18 anos de idade. O ACCD está frequentemente associado com baixo índice de massa corpórea (IMC), baixa velocidade de crescimento para a idade cronológica, idade óssea atrasada e perfil bioquímico com baixas concentrações séricas de gonadotrofinas, esteroides sexuais e IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) para a idade cronológica. Atualmente, o ACCD não é considerado uma entidade totalmente benigna e pode estar associado a alguns resultados adversos à saúde, incluindo baixa estatura, baixa densidade mineral óssea, alterações psicológicas e aumento do risco de doenças cardiovasculares.

É desafiador diferenciar os adolescentes com ACCD daqueles com HH isolado (HHI). HHI é uma condição genética rara e heterogênea que se manifesta como falha em iniciar ou completar a puberdade e infertilidade. Distinguir estas duas condições clínicas é especialmente difícil durante avaliações iniciais, pois os adolescentes afetados por essas duas condições geralmente encontram-se pré-púberes ao exame físico e possuem baixas concentrações de gonadotrofinas (LH e FSH). Concentrações séricas de LH e FSH são baixas no ACCD porque o eixo HHG ainda não amadureceu o suficiente para secretar valores puberais de GnRH, enquanto no HHI os valores são baixos devido à defeito na síntese, secreção ou capacidade do GnRH de induzir a síntese e liberação de gonadotrofinas.

ACCD e HHI parecem fazer parte do mesmo espectro clínico - um sendo classicamente descrito como transitório (ACCD) e o outro como permanente (HHI). É notável que por volta de 10% dos familiares de pacientes com HHI relatam história de puberdade atrasada, uma prevalência 4 a 5 vezes maior do que na população geral. Existem características clínicas que podem potencialmente distinguir ACCD do HHI, embora estas não sejam específicas para o diagnóstico definitivo. Adolescentes com ACCD podem ter adrenarca e pubarca atrasadas, juntamente com o atraso do desenvolvimento gonadal, enquanto indivíduos com HHI têm maior probabilidade de atraso isolado do desenvolvimento gonadal, mas esta distinção é muitas vezes obscura. Uma porcentagem dos pacientes com HHI (20 a 40%) apresentam evidências de desenvolvimento puberal inicial, mas posteriormente esta progressão é interrompida, e 10% podem ter reversão sustentada de HHI na idade adulta. Testículos pequenos ao exame (1–2 ml em volume), história de criptorquidismo e/ou micropênis podem indicar um diagnóstico de HHI. No entanto, a prevalência de criptorquidismo no HHI varia entre

5 e 40%, e naqueles pacientes com HHI e desenvolvimento puberal parcial, essa prevalência aproxima-se da população geral. Anosmia ou hiposmia, uma característica da síndrome de Kallmann, ocorre em apenas 30 a 50% dos pacientes com HHI. Portanto, em muitos casos, a avaliação clínica inicial de rotina não consegue diferenciar definitivamente o ACCD do HHI.

Referências

- 1- Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM, Montenegro LR, Vasques G, Lima Amato L, Silveira LG, de Mendonca BB, Latronico AC. *Neuroendocrinology*. 2019 Nov 15. doi: 10.1159/000504783
- 2- New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, Jorge AAL, Guerra Junior G, Schnoll C, Renck AC, Trarbach EB, Costa EMF, Mendonca BB, Latronico AC, Silveira LFG. *Eur J Endocrinol*. 2019 Aug 1;181(2):103-119. doi: 10.1530/EJE-18-0764.
- 3- Molecular and Genetic Aspects of Congenital Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. Lima Amato LG, Latronico AC, Gontijo Silveira LF. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Jun;46(2):283-303. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.010. Epub 2017 Feb 23. Review.
- 4- Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. Silveira LF, Latronico AC. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1781-8. doi: 10.1210/jc.2012-3550. Review